

*** AARKOG SENDROMU:**

Hipertelorizm, pitozis, el ve genital organlarda anomaliler vardır.

*** ABDOMİNAL TÜBERKÜLOZ: BAKINIZ TÜBERKÜLOZ & ABDOMEN**

*** ABETALİPOPROTEİNEMİ:**

LDL eksiktir.

*** ABORTUS:**

Krımnel abortus yapmaya çalışanlarda ligamentum latum'da krepitasyon alınırsa gazlı gangren düşünülebilir.

*** ABVD: Doxorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin**

*** ACİNETOBACTER:**

Doğada serbest yaşayan, Gram-negatif bir saprofittir. Normal insanların % 7 'sinde üst solunum yolu florasında bulunur. Oportunistik bir ajandır. Demir dökümhanelerinde küçük bir Acinetobacter salgını tanımlanması nedeniyle toz maruziyetinin bu organizmaya eğilim kazandırdığı sanılmaktadır (Cordes LG et al. Ann Intern Med 1981; 95: 688-93).

Acinetobacter 'e bağlı toplum kökenli pnömoni gelişmesi nadir bir durum olup genelde sigara veya alkol içen, KOAH veya diyabetli kişilerde görülmektedir (Lortholary OJ et al. Clin Infect Dis 1995; 20: 790-6).

*** ACTH:**

Fetal akciğer gelişimini arttırır.

*** ACTİNOMİCİN-D:**

Dokuya kaçan ve en çok reaksiyona yol açan anti-kanser antibiyotiktir .

*** ACTİNOMYCES:**

Anaerobik ,Gram(+), filamantöz bir bakteridir. Ağızda komensal olarak yaşar. Kronik granülomatöz, süpüratif bir hastalık yapar. Klasik olarak sülfür granülleri çıkartan ekstansif sinus formasyonuna neden olur.

*** ACTİNOMYCES İSRAELİ:**

Actinomyces ilk kez 1885 'de İsrail tarafından tanımlandı. Gram(+), anaerobik, aside dirençli olmayan bir bakteridir. İnsan aktinomikozunda başlıca etken A. israeli 'dir. Actinomyces türleri yetişkinlerin en az % 70 'nde oral kavitenin normal florasında yer alır. Periodontal hastalık, dental plak ve kalkulusta sayıları artar.

*** AÇIK AKCİĞER BİYOPSİSİ: BAKINIZ AKCİĞER & BİYOPSİ & AÇIK**

*** AÇIK KALP CERRAHİSİ: BAKINIZ CERRAHİ & KALP & AÇIK**

*** AÇLIK & KRONİK:**

Kronik açlık metabolizma hızını yavaşlatmaktadır. Minnesota çalışmasında 24 hafta boyunca kalori kısıtlamasına maruz bırakılan olgularda vücut ağırlığının % 25 oranında kaybedildiği ve buna tepki olarak bazal metabolizma hızının % 40 oranında azaldığı tesbit edilmiştir. Bu ya hücresel düzeyde "az besine az iş" felsefesinin sonucu olabilir yada enerji eksikliğinde metabolizma hızı yüksek olan kas ve yağ dokularının kaybına bağlı olabilir. Tabi metabolizma hızının azalması, oksijen tüketiminin azalmasına bu ise dakika ventilasyonunun düşmesine neden olmuştur (Wilson DO, Am Rev Respir Dis 1985; 132: 1347-65).

*** ADAM-HAKİMS SENDROMU:**

Serebral bulgular, demans ve inkontinans vardır.

*** ADAPTASYON:**

Organizma aynı uyarıyı bir süre sonra alamaz duruma gelir.

*** ADDİSON HASTALIĞI:**

Kalp gölgesi genelde küçülmüştür.

*** ADENİT:** Lenf nodu iltihabı.

*** ADENOİD & HİPERTROFİ:**

Adenoidlerin büyümesi nazofaringeal hava akımını ve östaki borusunun doğru işlev görmesini kısıtlar. Daha da önemlisi, büyümüş olan adenoidler komşu bölgeler için bir enfeksiyon odağı oluştururlar.

*** ADENOİD & HİPERTROFİ & KLİNİK:**

Hastalar burun tıkanıklığı ve akıntısı, orta kulaktaki efüzyon nedeniyle işitme kaybı yada kulak ağrısı ile birlikte tekrarlayan otitis media ile başvurabilirler. Hava akımı adenoid dokusu tarafından tıkanmış olan hastaların seslerine belirgin bir nazal ton eklenir. Adenoidleri aşırı büyümüş olan çocuklar çoğu kez tonsilla hipertrofisiyle ilişkili olarak, gündüz somnolansa yol açan uyku apnesi sendromu açısından risk altındadırlar. Bu kişilerde ağızdan nefes alma, horlama, nazofarinkste sekresyonların staza uğraması öyküsü bulunur.

*** ADENOİD KİSTİK KARSİNOM: BAKINIZ SİLENDROMA.**

*** ADENOMATÖZ POLİP:**

1/24.000 doğumda görülür. En sık rastalanan polip tipidir. Kolon ve rektumda sıktır. 20 yaşın altında pek görülmez. Pek belirti vermez.

*** ADENOSKUAMÖZ BRONŞ KARSİNOMU:**

BAKINIZ BRONKOJENİK KANSER & ADENOSKUAMÖZ

*** ADENOVİRUS:**

Adenovirus bir DNA virusudur. Fekal-oral yol veya flugge habbecikleriyle bulaşabilir. İnsan adenoid dokusundan üretildikleri için bu isim verilmiştir. 40'dan fazla serotipi olan Adenovirusların özellikle 3, 4, 7 ve 21 no'lu tipleri en tehlikelidir. 41 serotipi vardır. Solunum yolu enfeksiyonlarına en sık tip 3, 4, 7, 14 ve 21 yol açmaktadır. Tüm viral solunum yolu enfeksiyonlarının % 2-5 'ni oluşturur. Çocuklarda koriza, farinjit, acemi asker birliğinde pnömoni salgınları yapar. Adenovirus enfeksiyonlarında farinkste eritem ve salgı artışı saptanabilir.

*** ADENOVİRUS & AKCİĞER:**

Enkübasyon peryodu 2-10 gün olan Adenoviruslar çocuklarda tüm respiratuvar hastalıkların % 10 'ndan sorumludurlar. Adenoviruslara bağlı solunum sistemi enfeksiyonları ağır geçer. Tüm solunum sistemi mukozasında yaygın nekroz, bronş ve bronşiyol duvarlarında destrüksiyon vardır. Akciğerde trakeobronşit, nekrotizan bronşiyolit, bronkopnömoni ve hiperinflasyon ile seyreder. Segmenter ve lobar kollaps görülebilir. Obliteratif bronşiyolit, ağır enfeksiyonlar sonucunda intersisyonel fibrozis ve MacLeod's sendromu oluşturabilir. Adenoviruslar, bronş epitel hücrelerinde bazofilik, intranükleer inklüzyonlar yaparlar. Bu inklüzyonların çevresinde berrak zon yoktur. Bazı adenovirus serotipleri ateş, konjunktivit, farinjit ve servikal lenfadenit ile karakterize bir sendrom yaparlar. Faringokonjunktival ateş denilen bu sendrom bazan çocuklar arasında epidemi yapmaktadır.

*** ADENOVİRUS & PNÖMONİ:**

Adenovirus pnömonileri çocuklarda ve askeri kışlalarda sıktır. Yetişkinlerde ortaya çıkan adenovirus pnömonilerinin hafif bir seyir izlediği ve klinik özelliklerinin mycoplasma pnömonilerine

benzediği bildirilmektedir. Ağır seyirli adenovirus pnömonilerinden kurtulan hastalarda ise bronşiyolit is obliterans veya intersisyel fibrozis tablosu ortaya çıkmaktadır.

*** ADENOZİN:**

Adenozin bir pürin nükleoziddir. Vazodilatatör, bronkokonstriktör etkilidir. Metil-ksantin türevleri beyin ve trombositlerde adenozini inhibe ederek intrasellüler cAMP 'yi arttırırlar. Astmalılarda adenozin inhalasyonu bronkospazm yapar. Adenozin, mast hücrelerini hassaslaştırdığı gibi hassaslaşmış mastositler de adenozin serbestlerler. Teofilin bir adenozin reseptör antagonistidir. Diğer bir adenozin reseptör antagonisti olan enprofilin ise teofiline göre daha güçlü bir bronkodilatasyon sağlar.

Dokuların oksijen ihtiyacına göre salgılanan vazodilatatör bir metabolit olan adenozin, A3 reseptörleri üzerinden mast hücrelerini aktive etmektedir. Adenozin mast hücrelerinde fosfolipaz D2 'yi stimüle ederek diğliseridlerin sentezine ve ardından protein kinaz C 'nin aktivasyonuna yol açmaktadır. Aktiflenen protein kinaz C ise myosin hafif zincirlerini fosforile etmektedir. Bununla birlikte bu stimuluslar zinciri sekretuar cevap için yetersiz kalmakta fakat antijenlerce indüklenen sekretuar cevabı potansiyalize etmektedir.

*** ADENOZİN DEAMİNAZ:**

Pürin metabolizmasında görevli olan adenozin deaminaz enzimi adenozin 'i inozin 'e katalizler. İnsanların ve memelilerin tüm dokularında yaygın olarak bulunur. Adenozin deaminaz, T ve B hücrelerin farklılaşması, monositlerin makrofajlara matürasyonunda rol oynamaktadır. Adenozin deaminaz hücrede hem sitoplazmik fraksiyonlarda hem de nükleusta tesbit edilebilir. En yüksek adenozin deaminaz aktivitesi ince barsak mukozası, appendiks ve dalakta tesbit edilmiştir. Enzimin moleköl ağırlığına göre 3 formu vardır: Hafif form → 36.000 Dalton, Orta form → 114.000 Dalton, Ağır form → 298.000 Dalton.

Dokularda hızla çoğalan hücreler bölünmeyenlere oranla daha yüksek adenozin deaminaz aktivitesi gösterirler. Adenozin deaminazın büyük bir kısmı hücrenin sitoplazmasında çok az bir kısmı ise nükleusta bulunur. Özellikle lenfoid dokularda en yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Lenfositlerin mitojenik ve antijenik cevapı boyunca aktivitesi artar. T lenfositlerinde adenozin deaminaz aktivitesi B lenfositlerine oranla daha yüksektir. Yine T4 lenfositlerinde, T8 'lere göre adenozin deaminaz aktivitesi daha yüksek bulunmuştur. Pek çok araştırmacı adenozin deaminazı hücrel immünitenin bir belirleyicisi olarak görür. Karaciğer hastalıklarında, enfeksiyöz mononükleoz, tifo, akut lökoz, bruselloz ve riketsiyozlarda serum adenozin deaminaz aktivitesi artar. Plevra sıvısında 50 Ü/L 'nin üzerinde olması tüberküloz için % 90-94 sensitif ve spesifiktir.

Adenozin deaminaz eksikliği T ve B lenfosit fonksiyon defektine neden olurken adenozin deaminaz fazlalığında aşırı deaminasyon nedeniyle adenozin miktarı azalır ve dolayısıyla ATP sentezi bozulur.

*** ADEZYON:**

Kan lökositleri (nötrofil, eozinofil, bazofil lökosit, monosit) bazan birbirleriyle birleşerek agregatlar oluşturabilmektedirler. Bu agregatuvar yanıt hücrelerin önceden tripsine maruz kalmaları ile ortadan kalkmaktadır. Bu gözlemin yapıldığı 1970 'li yıllarda bile eozinofil-eozinofil veya nötrofil-nötrofil adezyonunda protein yapıda bir maddenin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Aynı cins hücrelerin birbirine bağlanmasına homofilik adezyon, farklı cins hücrelerin birbirine bağlanmasına ise heterofilik adezyon adı verilmektedir. Epitel gibi aynı tür hücreler homofilik bağlanmalarda genellikle Cadherin moleküllerini kullanmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen Cadherin 'lerin oluşturduğu hücre-hücre adezyonunun immünoglobulin süpergen familyası üyelerinin oluşturduğu hücre-hücre adezyonuna göre çok daha güçlü olması olabilir. Organizmada cadherinler genellikle homofilik hücre adezyonuna, integrinler ise heterofilik adezyona aracılık etmektedirler. Bununla beraber integrinler homofilik adezyonda da görev görebilmektedirler.

*** ADEZYON MOLEKÜLLERİ:**

Dört ana grup adezyon molekölü vardır:

- 1) İmmünoglobulin süperfamilyası (ICAM, VCAM)
- 2) İntegrinler
- 3) Selektinler

4) Cadherinler

İntegrin gen ailesi hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks etkileşimlerini yürüten molekülleri kodlayan homolog genlerden oluşur. İntegrinlerin hepsi de nonkovalan bağlarla bağlanmış birer alfa ve beta polipeptid zincirlerinden oluşurlar.

Sitokinelere maruz kalıktan 4 saat sonra endotel üzerinde ICAM-1 ekspresyonu artar ve 24 saat içinde maksimum düzeye ulaşır. ICAM-1, tip 2 pnömositlerin çoğunda bulunur ve Rhinoviruslar için başlıca yüzey reseptörüdür. ICAM-1 uyarılmamış endotelde de vardır ve nötrofildeki beta-2 integrinlere bağlanır. Bu bağlanma adheranstan sorumludur. Nötrofil yüzeyindeki adezyon molekülleri beta-2 integrin ve L-selektinlerdir. Bunlar özellikle postkapiller venüllerde kendilerine uygun reseptörlere bağlanırlar.

L-selektinler, nötrofil dışında lenfosit, monosit ve diğer myeloid hücrelerin yüzeyinde de bulunurlar. Nötrofil-endotel adezyonunun erken safhasından (rolling) sorumludurlar. E-selektinler sadece aktive edilmiş endotel hücresinde bulunurlar ve nötrofil yüzeyindeki L-selektinleri bağlarlar. IL-1 ve TNF-alfa E-selektin ekspresyonuna yol açar.

Nötrofiller yüzeylerindeki glikoprotein yapılarla (L-selektin gibi) enflamasyon nedeniyle zaten yavaşlamış olan damar içi kan akımının tesirinden kurtularak aktive endotel üzerindeki sülfatlı fukozile ve siyalize glikoproteine (E ve P-selektin) bağlanırlar. Bu safhaya 'gevşek tutunma' denir. Gevşek tutunma sırasında IL-8, PAF ve C5a etkisiyle nötrofildeki integrinlerin sayısı artar. Aktive endotel PAF ve IL-8 salgılar. Böylece nötrofil lökosit endoteldeki ICAM-1 molekülüne sıkıca bağlanır. Bu 'sıkı bağlanma' döneminde nötrofiller L-selektinlerini kana döker ve ekstravasküler alana göçerler.

* ADH: antidiüretik hormon

Diğer adı arjinin-vazopressindir. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nukleuslarından salgılanır ve hipofizin posterior lobunda depolanır.

* ADH & UYGUNSUZ SALINIM: BAKINIZ UYGUNSUZ ADH SENDROMU

* ADJUVAN KEMOTERAPİ:

Kemoterapi makroskobik hastalığa karşı ancak kısmi bir etkinlik göstermekle beraber mikroskobik tümörlere karşı çok daha etkilidir. Bu nedenle primer tümörün kontrolünü takiben kemoterapi yapılması (adjuvan kemoterapi) mantıklı bir yaklaşım olacaktır.

* ADKİNS TÜMÖRÜ:

Mediasteninin zayıf diferansiyasyon gösteren bir kanseridir.

* ADRENALİN:

İntravenöz verildiğinde baş ağrısı, tremor yapabilir. Milyonda 3 konsantrasyonda verildiğinde in vitro olarak trakeal bez hücrelerinin farklılaşma ve büyümesini kolaylaştırır.

* ADRENERJİK AGONİST:

Adrenerjik ajanlar tıpta özellikle göğüs hastalıkları ve kardiyoloji alanında yaygın kullanım bulmuş ilaçlardır. 1948 'de Ahlquist bu ajanların farklı bölgelerdeki etkilerini açıklamak için alfa ve beta reseptör kavramını ortaya atmıştır. 1967 'de Lands beta reseptörleri beta 1 ve beta 2 diye iki alt sınıfa ayırmıştır.

Efedrin dışındaki adrenerjik bronkodilatatörler polar bileşikler olduklarından kan-beyin bariyerini geçememektedirler.

* ADRENERJİK AGONİST & ENFLAMASYON:

Adrenerjik agonistler ile yapılmış çalışmalar bu grup ilaçların havayolu enflamasyonunu azaltıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Nazal mukozaya pseudomonas aeruginosa verilmesi epitelden IL-8 salınımına ve nötrofil infiltrasyonuna neden olmakta, alfa-2 adrenoseptör agonisti kullanıldığında bu nötrofil infiltrasyonu inhibe olmaktadır. Alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olan klonidin ile ekstresek astımlılarda allerjik enflamasyonun hafifletilebileceği de bildirilmiştir.

* ADRENERJİK AGONİST & BETA & HAVAYOLU:

Beta adrenerjik agonistler havayollarında: bronş düzkas relaksasyonu, mukosilyer klirenste artış, mast hücre stabilizasyonu, kolinerjik nörotransmisyonun inhibisyonu ve mikrovasküler permeabilite artışını inhibe edici etki gösterirler.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA & TOLERANS:**

Beta agonistler kullanıldıklarından sonra dakikalar veya saatler içinde beta reseptörlerde down-regülasyon başlamakta ve beta 2 agonistlerin sistemik etkilerine karşı 5 gün içinde tolerans gelişmektedir. Tolerans veya taşiflaksi denen bu fenomen nedeniyle normal olgular 1.5 mg izoproterenole taşikardi yanıtı verirken düzenli izoproterenol kullanan astımlılarda bu etkinin görülmediği bildirilmiştir. Yalnız toleransın ne zaman gerçekleştiği konusunda tartışmalar vardır. Kalp yetmezlikli olgularda beta 2 adrenerjik agonistlerin taşikardik etkisine 4 haftada tolerans gelişmediği bildirilmiştir. Glukokortikoidler beta 2 reseptör sentezini arttırdığı gibi reseptör down-regülasyonunu da engellerler.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA & YAN ETKİ:**

Serumda glukoz, insülin, nonesterifiye yağ asitleri, laktik asid, pryvat, gliserol, HDL ve kolesterol düzeyini arttırırlar ancak hipokalemi yaratırlar. Taşikardi ve aritmilere neden olabilirler. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu kırarak ventilasyon/perfüzyon dengesinin bozulmasına ve PO₂ 'de azalmaya yol açabilirler. Beta adrenerjik ajanların serum seks steroidlerini azalttığı bilinmektedir.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2:**

Orsiprenalin, terbutalin ve salbutamol moleküler yapı bakımından benzerlik gösteren kısa etkili beta 2 agonistlerdir. Terbutalin diğerlerinden dihidroksibenzen ve tersiyer butil grubu ile ayrılır. Orsiprenalin ise izoprenalin izomeridir. Katekol-O-metil transferaz ve monoamin oksidaz enzimlerine karşı dirençli olduklarından etki süreleri isoproterenole göre daha uzundur. İnhalasyon yoluyla verilen tüm beta agonistler 5 dakika içinde ölçülebilir düzeyde bronkodilatasyon oluştururlar. Aynı etki için oral yolla verilen dozun 40 kez daha azı inhalasyonla verilebilir.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2 & AKCİĞER:**

Beta-2 adrenerjik agonistler havayolu düzkasında adenil siklaz aktivasyonu yaparak intrasellüler cAMP düzeyini arttırmakta ve protein kinaz A 'yı aktiflemektedirler. Bu enzim ise çeşitli selüler proteinleri fosforile ederek iyonik [Ca⁺⁺] düşmesine ve myorelaksasyona neden olmaktadır. Diğer yandan beta agonistler membran potasyum kanallarını da etkileyerek (cAMP 'yi arttırmadan) bronkodilatasyona yol açabilmektedirler. Hatta bu etki ilk mekanizmadan daha kuvvetli bir etkidir. Membran potasyum kanalları üzerinde de aktivite gösteren beta-2 agonistler insan havayollarında kolinerjik nörotransmisyonu inhibe ederek refleks bronkokonstriksiyonu azaltabilirler. cAMP 'nin artışı mukosilyer transportu artırır ve daha visköz hale getirir. Sekresyonların visköz olmasının nedeni beta-2 agonistlerin potent klorür sekresyonunu uyarması olabilir. Beta-2 agonistlere bronkodilatatör yanıt yaşla birlikte azalmaktadır.

Beta-2 adrenerjik reseptör agonistleri nasıl havayolu düzkasında cAMP 'yi arttırarak bronkodilatasyon yaparsa aynı şekilde vasküler düzkasta da cAMP 'yi arttırıp vazodilatasyona yol açarlar. Bu haliyle Beta-2 agonistler KOAH 'lı bir hastaya kullanıldıklarında hipoksik pulmoner vasokonstriksiyonu kırarak şant fraksiyonunu ve hipokseminin ciddiyetini arttırabilirler. Daha da ilginç sağlıklı köpeklere isoproterenol vermekle hipoksemi oluşmasıdır. Acaba beta agonistler önceden kapalı olan kollateralleri açıyor olabilir mi ?

Beta-2 agonistler surfaktan sekresyonunu stimüle ederler ve içlerinde asetil kolin, LTD₄, histamin, endotelin, bradikinin ve prostaglandinlerin de bulunduğu tüm bronkokonstriktör ajanların etkilerini tersine çevirebilmektedirler.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2 & ENFLAMASYON:**

Beta-2 adrenerjik agonistler mast hücresi ve diğer antienflamatuvar hücrelerden histamin gibi enflamatuvar mediyatörlerin salınımını azaltabilirler. Salbutamol monositlerden TNF-alfa salınımını inhibe edebilmiş ancak eozinofil LTB₄ salınımına etki gösterememiştir. Beta-2 agonistler aynı zamanda doku ödemi engelleyebilecek bileşiklerdir. Deneyisel çalışmalarda histamin inhalasyonuna verilen havayolu plazma eksudasyonunun ve PAF 'ın neden olduğu pasif anafilaktik reaksiyondaki kutanöz ödemin beta-2 agonistler ile azaltılabileceği gösterilmiştir.

Beta-2 agonistlerin antijene verilen bronşiyal eozinofili ve bronşiyal nötrofiliyi inhibe edebileceği iddia edilmektedir. Buna karşın beta-2 agonistlerin ne allerjik bronşiyal eozinofiliyi ne de allerjik bronşiyal nötrofiliyi engelleyemediklerini bildirenler de vardır. Beta-2 agonistlerin birtakım potansiyel antienflamatuvar etkilerine karşın, salmeterol ile yapılmış klinik çalışmalar ne indükte balgam örneklerinde ne bronkoalveoler lavajda ne de periferik kandaki enflamasyon parametrelerinde ve eozinofil aktivasyon markırlarında anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Bunun nedeni muhtemelen eozinofil lökositlerin üzerindeki beta adrenerejik reseptörlerin hızla taşıflaksiye uğramasıdır. Allerjen maruziyetinden önce alınan beta-2 agonistler erken faz astmatik yanıtı önlemekle beraber geç faz astmatik yanıtı etkili değildirler. Hatta tersine iki haftalık inhaler beta-2 adrenoseptör tedavisi alan deneklerde allerjene verilen havayolu cevapları artmaktadır. Bunun nedeni beta agonistlerin hedef hücrelerde glukokortikoid etkilerini bloke etmesi olabilir (Am J Respir Crit Care Med 1998; 157 (1): 184-91). Ancak bazı araştırmalarda salmeterol gibi uzun etkili beta 2 agonistlerin, fosforilasyon mekanizmasıyla inaktif glukokortikoid reseptörünü duyarlaştırdığı bildirilmektedir (J Biol Mol Chem 1999; 274 (2): 1005-10).

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2 & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Beta-2 agonistlerin eozinofil degranülasyonunu baskılayıcı bir aktivite göstermeleri mümkündür. İnsanlarda beta-2 agonist tedavisiyle serum ECP düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. İzoproterenol, albuterol ve formoterol ile yapılmış çalışmalar bu bileşiklerin de eozinofil degranülasyonu üzerinde inhibitör etkinlik gösterdiğini teyid eder niteliktedir. Beta-2 agonistlerin bu etkileri muhtemelen adenilat siklaz aktivasyonu üzerinden meydana gelmektedir. Bununla beraber bu konu üzerinde düşünce birliği sağlanmış değildir.

Bir diğer tartışma konusu da beta-2 adrenerejik agonistlerin eozinofil respiratuvar burst mekanizmasına etkileridir. Salmeterol ile eozinofillerin PAF ve IL-5 'e verdiği süperoksid anyon sentezinin inhibe edilebileceği bu etkinin beta-2 reseptör antagonistleriyle engellenemeyeceği öne sürülmüştür. Kısa etkili beta-2 agonistlerin de eozinofil lökosit respiratuvar burst aktivitesini baskıladığı ancak PAF 'ın indüklediği süperoksid anyon sentezini, salmeterolün salbutamolden 20 kat daha fazla inhibe ettiği bildirilmiştir. Bir grup araştırmacı ise LTB4 'ın indüklediği H2O2 üretiminin salbutamol ile inhibe edilebileceğini oysa salmeterolün etki gösteremediğini ifade etmiştir. Bununla beraber bazı araştırmacılar albuterolün eozinofil süperoksid anyon sentezine etkili olmadığını bazı araştırmacılar ise tersine akut beta agonist maruziyetiyle eozinofil lökositte süperoksid anyon sentezinin arttığını gözlemişlerdir. Görüldüğü üzere bu konuda literatürde birbiriyle çelişen pek çok yayın bulunmaktadır. Salbutamol eozinofil lökositlerde LTC4 sentezini inhibe edebilmekte, salmeterol ise PAF ve C5a 'nın indüklediği eozinofil homotipik agregasyonunu % 65 ve % 43 oranında azaltabilmektedir. Beta-2 agonistler periferik kan eozinofil sayısını azaltarak veya venüllere eozinofillerin adezyonunu inhibe ederek allerjik bronşiyal eozinofili sürecini baskılayabilirler. Diğer bir olasılık da beta-2 agonistlerin eozinofil migratuvar fonksiyonunu bozmasıdır. Beta agonistler eozinofillerin gerek histamine gerek PAF 'a verdiği kemotaktik yanıtı inhibe etmektedirler.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2 & HİPOKALEMİ:**

Kateşolaminlerin indüklediği hipokalemi ilk kez 1934 'de D'Silva tarafından gösterilmiştir. Bu etkilerini özellikle hücre membranında bulunan Na⁺/K⁺ ATPaz 'ı stimüle ederek göstermektedirler. Bununla beraber insülin de Na⁺/K⁺ ATPaz 'ı stimüle etmektedir. Dolayısıyla kateşolaminlerin yarattığı hiperglisemiye insülin salgısı ile tepki verilince serum potasyumu daha düşecektir. Subkutan terbutalin enjeksiyonundan 15 dakika sonra hipokaleminin ortaya çıktığı ve en az 1 saat sürdüğü gösterilmiştir. İnsan vücudunda beta 2 reseptörleri her ne kadar çizgili kaslarda yoğunlaşmış olsalar da beta 2 agonistlere bağlı hipokalemi sürecinde vücut-kitle indeksinin veya kas kitlesinin anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Beta 2 agonistlerin başka mekanizmalarla da hipokalemi yaratmaları mümkündür. Beta 2 adrenoseptörlerin hiperventilasyon üzerinden glikolizi stimüle edebilecekleri önceden ifade edilmişti. Glikoliz nedeniyle hücre içinde glikoz azalınca gradiyent farkı nedeniyle glikoz hücre dışından hücre içine çekilir ve bu esnada potasyum ve fosforu da sürükler. Solunumsal alkalozisin renal potasyum atılımını arttırıcı etkisi de vardır. Gerek tiyazidler gerekse teofilin beta 2 agonistlerin indüklediği hipokalemiyi arttırmaktadır.

Beta 2 agonistler oluşturdıkları hipokalemi nedeniyle QT intervalini uzatır ve T dalga amplitüdlerini azaltırlar. Potasyum ve digoksin, Na⁺/K⁺ ATPaz 'ın üzerinde aynı bölgeye bağlandığından serum potasyumunu düşüren herhangi bir ilacın dijital toksisitesini arttıracak unutulmamalıdır. Kaldı ki hipokaleminin hem atriyal hem ventriküler aritmilere zemin oluşturduğu bilinmektedir. Bunlara karşın kronik beta 2 agonist tedavisi alan astımlılarda tolerans nedeniyle hipokalemi daha hafif olmaktadır. Hipokalemi etkiye 2 haftalık bir tedaviden sonra tolerans geliştiği bildirilmiştir.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2 & KALP:**

İnsan sol ventrikülündeki beta reseptörlerin % 14 'ü, sağ atriyumdaki β reseptörlerin % 25 'i β2 tiptedir. Kalp yetmezlikli olgularda kalpteki β1 reseptörleri endojen norepinefrin nedeniyle önemli ölçüde down-regüle olmasına rağmen β2 reseptörleri azalmadan kalmıştır. Dolayısıyla bu olgularda beta 2 reseptör aracılı sinyal mekanizması operasyoneldir. Beta 2 agonistler pozitif inotropik ve kronotropik etkili olduklarından kalbin debisini arttırlar. Subkutan 0.25 mg terbutalin 'in normal bireylerde kardiyak debiyi % 48 arttırdığı gösterilmiştir. Bu bilgiler β2 agonistlerin konjestif kalp yetmezliği egzersizasyonlarının akut döneminde faydası olabileceğini düşündürmektedir.

Astımlı çocuklarda sadece beklometazon kullananlara göre beklometazon + salmeterol kullananlarda CK-MB düzeyinin anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir (Del Rio-Navarro BE, et al. Allergol Immunopathol 2001; 29: 16-21).

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2 & LİPOLİZ:**

Hem β1 hem β2 ajanlar lipoliz yapabilmektedir. Lipoliz sonucunda plazma serbest yağ asidi düzeyi yükselmektedir. Serbest yağ asitleri egzersiz ve stres esnasında organizmaya enerji vermektedir. Ancak hipoksi varsa miyokard serbest yağ asitlerini kullanamaz ve bu bileşikler kardiyak miyosit içinde birikir. Diyabetli olgular enerji kaynağı olarak glikozu kullanamadıklarından yağlara yönelmişlerdir. Bu olgularda zaten lipoliz yönüne kaymış olan denge, beta 2 agonistler ile iyice şiddetlenebilir ve keton cisimlerinin üretimi artarak ketoasidozise neden olabilir.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2 & METABOLİZMA:**

Kateşolaminler organizmanın fiziksel strese verdiği yanıtta yer alırlar. Dolayısıyla amaçları organizmaya enerji kazandırmaktır. Bu amaçlarını da glikoz üretimini arttırarak ve yağları parçalayarak gerçekleştirirler.

Mastosit mediyatör üretimini azaltırlar. Gastrik asid sekresyonunu azaltırlar. Uterin relaksan oldukları için prematür doğum sancılarında kullanılırlar. Doğuma yakın beta-2 alımı masif vajinal hemorajiye neden olabilirler.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2 & METABOLİZMA & GLİKOZ:**

Kateşolaminler glukoneojenez ve glikojenolizi uyarak glikoz üretimini arttırmaktadırlar. Beta 2 agonistlere bağlı hiperglisemik etki 20. dakikada başlayıp 60. dakikada maksimuma ulaşmaktadır. Prenalterol gibi β1-agonistler hiperglisemi yapamazken salbutamol ve terbutalin gibi β2-agonistler hiperglisemi oluşturmaktadır. Bu özellikle hiperglisemiye insülin salınımı ile tepki veremeyen diyabetliler için önemlidir. Çünkü kanda düzeyi yükselmiş olan glikoz molekülleri kaslarda glikoliz süreci ile parçalandığında laktik asit oluşacaktır. Dolayısıyla diyabetiklerde beta 2 agonist tedavi ile laktik asidozis oluşması daha kolaydır. Hiperglisemi insülin salınmasına neden olmakta insülin ise hücrelere glikoz girişini tetiklemektedir. Ancak kanda düzeyi yükselmiş glikozun hücrelere tek giriş yolu bu değildir. Beta 2 agonistler organizmada ventilasyonu arttıran ajanlardır. Bu halleriyle solunumsal alkalozise yol açmaktadırlar. Hipokapni hücre içi pH 'ı da alkali tarafa kaydırarak glikolizde kilit enzim olan fosfofruktokinazı stimüle etmektedir. Sonuç glikoliz sürecinin aktiflenmesi ve laktik asit sentezidir.

Beta 2 adrenerjik ajanların neden olduğu insülin salınımı hem yarattıkları hiperglisemiye tepki olarak hem de doğrudan pankreastaki beta reseptör taşıyan Langerhans Adacık hücrelerinin stimülasyonuna bağlıdır. Alfa adrenerjik stimülasyon bu hücrelerden insülin salgısını inhibe ederken beta 2 adrenerjik stimülasyon stimüle etmektedir. Hiperinsülinemi, obezite ve hipertansiyon açısından bir risk faktörü olduğundan kronik β2 agonist tedavi alan olguların bu hastalıklar açısından risk altında olabileceği düşünülebilir. Ancak β2 agonistlerin bu etkisine de 13 gün gibi kısa bir zamanda tolerans

geliştiği bildirilmiştir. Kronik beta 2 agonist kullanan astımlılarda tolerans nedeniyle hiperglisemi yanıtı da daha hafif olmaktadır.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2 & OBEZİTE:**

Adipositlerde atipik beta reseptörler, beta-3 reseptörleri saptanmış ve antiobezite ilaçlar için bir hedef olarak görölmüştür. BRL 26830A plasebo ile karşılaştırmalı olarak verilmiş ve daha fazla kilo kaybı sağlanmıştır. Bu arada idrar ile nitrojen atılımında bir artış olmadığı için bu kaybın yağ dokusundan kaynaklandığı görölmüştür. Bu grupta metabolik hız ve enerji kaybında belirgin bir artış saptanırken hiçbir kardiovasküler yan etki görölmemiştir. Bu ilaç üzerinde çalışmalar devam etmektedir ve şu an için sadece deneysel olarak kullanılmaktadır.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2 & TARİHÇE:**

Beta adrenerjik agonistler 1940 yılında astma tedavisine girmiş ve selektif beta-2 agonistler 1960 yılında bulunmuştur. Katekol-O-metil transferaz ve monoamin oksidaz ile enzimatik parçalanmaya ve uptake mekanizmasına dirençli olduklarından etki süreleri daha uzundur.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2 & VASKÜLER:**

Beta-2 agonistler vazodilatasyon yapmakla beraber vasküler permeabilityi azaltırlar.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2 & TOKSİSİTE:**

En önemli yan etkiler taşikardi ve aritmilerdir. Beta-2 agonist aerosollerin bilinçsizce, aşırı dozda kullanımı kardiyak arrest ile sonuçlanabilir. İskelet kasındaki beta-2 reseptörleri de uyardıkları için tremor, iskelet kası vasküler düzkasları relakse ettikleri için periferik direnci düşürürler. Bu nedenle refleks taşikardiye de yol açarlar.

Santral sinir sistemi stimölasyonu ile anksiyete, uykusuzluk, bulantı; alfa adrenerjik ereseptör stimölasyonu nedeniyle hipertansiyon yapabilirler. Hipopotaseminin beta-2 agonist inhalasyonundan sonra insülin sekresyonundaki artışa bağlı olabileceği düşünölmektedir. Diğer yan etkiler hiperglisemi, hiperlaktikasidemi ve kanda serbest yağ asidlerinin artışıdır.

Hamilelikte β agonist kullanımı ne kadar masum görünse de kardiyotoksosite gözden uzak tutulmamalıdır. Beta 2 agonistler fetusde kardiyotoksosite dışında başka yan etkiler de meydana getirebilir. Gebe farelerde yüksek doz β agonist kullanımının yarı damak oluşturabileceği gösterilmiştir.

Ciddi prostat hipertrofisi olanlara beta-2 agonist verilirse önemli derecede üriner retansiyona yol açacağından beta-2 agonistlerin kan değerleri toksik düzeylere ulaşabilir.

*** ADRENERJİK AGONİST & BETA-2 & TOKSİSİTE & KARDİYAK:**

Beta agonistler gerek atriyal gerekse ventriküler aritmilerin oluşumuyla, idiyopatik dilate kardiyomyopati, kalp yetmezliği, myokard iskemisi ve myokard enfarktüsü ile ilişkili bulunmuşlardır. Nonselektif bir β agonist olan izoproterenol yüksek dozda kullanıldığında ventriküler fibrilasyon ve myokard nekrozu yapabilmektedir. Yine prematüre uterin kontraksiyonların tedavisi amacıyla intravenöz β_2 agonist (ritodrin) kullanılmasının myokard iskemisine yol açtığı bildirilmiştir.

Beta agonistler akut kullanımlarında olumlu etki göstermelerine rağmen kronik kullanımlarında kalp yetmezlikli olguların sağkalım sürelerini azaltmaktadırlar. Bunun nedeni kardiyak β_2 reseptörlerdeki down-regölasyondur. Bilindiği üzere β agonistler kullanıldıklarından sonra dakikalar veya saatler içinde β reseptörlerde down-regölasyon başlamaktadır. Yalnız down-regölasyon fenomeni kalbi strese karşı savunmasız bırakmaktadır. Koroner kan akımı diyastolde gerçekteştiğinden ve belli bir taşikardi düzeyinden sonra diyastol süresi kısaldığından hemen tüm taşikardi yapıcı ajanların koroner perfüzyonu bozması muhtemeldir. Kaldı ki koroner arter hastalığı kalp yetmezliği gelişimi açısından en önemli etiyolojik faktördür. Taşikardi kardiyak myositlerde glikojen depolarını da tükettiğinden artmış dakika vurusunun kalp yetmezliğinde kötü bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Beta 2 agonistlerin taşikardik etkisi sadece β_1 reseptöre kısmi afinite göstermelerinden kaynaklanmaz. Bu ilaçlar periferik vazodilatasyon da yaparak refleks taşikardiye neden olurlar. Beta reseptör stimölasyonu renin aktivitesini arttırdığı için sistemik kan basıncı yükselir. Bu ise sol ventrikölün yenmesi gereken basıncı ve dolayısıyla sol ventrikölün işini arttırır.

Beta 2 agonistler kaslarda glikojenolizi stimüle ederek laktik asidozise yol açabilirler. Laktik asit düzeyinin artışı ise negatif inotropik etki göstermektedir. Beta 2 agonistler aynı zamanda lipoliz de yaptıklarından kanda serbest yağ asidi düzeyini arttırmırlar. Serbest yağ asitleri ise myokardın glikoz alımını, glikolizi ve glikozun oksidasyonunu inhibe etmektedir. Yalnız astımlılarda β_2 agonistlere verilen plazma serbest yağ asidi artışı minimal düzeyde olmakta veya hiç olmamaktadır. Bunun nedeni muhtemelen β_2 agonistlere karşı gelişen toleranstır. Buna karşın beta blokerler β reseptörlerin upregüle olmasına neden olmakta, koroner hastalıkların tekrarlama riskini ve mortalitesini azaltmaktadırlar.

Beta 2 agonistler hipokalemi yaptıklarından atriyoventriküler bileşkede iletim zamanını yavaşlatmakta ve ventriküllerin repolarizasyondan geç çıkmalarına yol açarak QT intervalini uzatmakta ve T dalga amplitüdlerini azaltmaktadırlar. QT intervalinin uzamasının ventriküler aritmilere eğilim kazandırdığı dile getirilmiş olmakla beraber bu konu tartışmalıdır. Çünkü anti-aritmik ajan olan amiodaron da QT intervalini uzatmaktadır. Görüldüğü üzere β_2 agonistlerin aritmojenik etkinliğinde hipokaleminin önemli rolü vardır. Solunum yetmezliği olan kronik akciğer hastalıklı olgularda kardiyak aritmilerin daha sık görüldüğü ve bu olgularda genellikle hipokaleminin bulunduğu bildirilmiştir.

Subkutan terbutalin enjeksiyonundan 15 dakika sonra hipokalemi ortaya çıkmakta ve bu düşüklük en az 1 saat sürmektedir. Beta 2 agonistler ilk kullanıldıklarında karaciğerdeki glikojenoliz nedeniyle serum potasyumu artar. Ama daha sonra hiperglisemi oluşup kaslara glikoz girince potasyumu da beraberinde sürüklemektedir. Bu potasyum kaymaları özellikle kortikosteroid ve tiyazidli diüretik kullanımı nedeniyle potasyum depoları azalmış olgularda önemli kardiyak aritmilere neden olabilir. Potasyumun hücre içine kayması intrasellüler negativiteyi azaltacak ve hücre içi istirahat potansiyel düzeyini aksiyon potansiyeli için gereken eşiğe yaklaştıracaktır. Bu da hücrenin daha kolay depolarize olmasına ve otoritmisitesinin artmasına neden olacaktır. Klasik bilgi hipokaleminin prematüre atriyal vurular ile beraber olduğunu nadiren ciddi ventriküler aritmilere eşlik edebileceğini söylese de bazı araştırmalar bunun tersini söylemektedir. 1035 kişiyi kapsayan bir çalışmada serum potasyumun 3.5 mmol/L 'nin üzerinde olanlarda ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyonun gelişme riskinin % 17 iken 3.5 mmol/L 'nin altında olanlarda % 29 olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada 151 myokard enfarktüsli olguda potasyumun 3.1 mmol/L 'den düşükse ventriküler taşikardi/fibrilasyon riskinin % 67 olduğu; 3.1-3.8 mmol/L ise % 40; normokalemi varsa % 20 olduğu ifade edilmiştir.

Beta 2 agonistler esas olarak hücre membranında bulunan sodyum/potasyum ATPaz'ı stimüle ederek potasyumun kas, karaciğer ve yağ dokusuna girmesine neden olmaktadır. Ancak hipokalemi yapıcı bir diğer etkileri daha vardır. Beta 2 agonistler hiperventilasyonu tetikleyerek solunumsal alkalozis yapmakta bu ise hücre içinde glikolizi stimüle etmektedir. Glikolizin aktiflenmesi hücrelerin içine glikoz, fosfor ve potasyum kaymasına neden olmaktadır. Hiperventilasyonun neden olduğu hipofosfatemi ise myokard disfonksiyonuna yol açan başka bir unsurdur.

Myokard enfarktüsli olgularda β_1 blokaj myokard fonksiyonlarının iyice bozulmasına neden olurken β_2 blokaj anti-aritmik etki göstermektedir. β_2 blokaj adrenalinin kronotropik etkisini antagonize etmektedir. Adrenalin, β_2 adrenerjik reseptörleri bloke edilen olgularda baroreseptör aktivasyonuna neden olmakta bu da vagal tonüsün artmasına yol açmaktadır

*** ADRENERJİK BLOKER & BETA:**

Beta-bloker ilaçlar 1950 'lerden sonra kullanıma girmiştir. Kardiovasküler hastalıklar dışında feokromositoma, hipertiroidi, migren profilaksisi, anksiyete bozukluğu, agressif bozukluklar, tremor, glom ve yüksek portal basınçta da kullanılırlar. Glomda intraoküler basıncı azaltırlar.

Kalp te eksitator beta-1, bronşlarda ise beta-2 adrenerjik reseptörler bulunur. Beta blokerlerin bronkoprovokasyon potansiyelinde kardioselektivite ve intrinsek semptomimetik aktivite önemli rol oynar. Kardiyoselektif olan beta blokerlerin bronşlara etkisi düşük olmaktadır. Beta-blokerler hastanın hareketli olduğu saatlerde (sempatik tonusun yüksek olduğu zamanda) daha belirgin etki gösterirler. Atenolol gibi hidrofilik beta blokerler temel olarak böbrekte yıkılırken propranolol ve metoprolol gibi lipofilik olanlar araciğerde yıkılırlar. Başlıca yan etkileri uykusuzluk, somnolans, cinsel fonksiyon bozukluğudur.

Propranolol, timolol ve nadolol kardioselektif değildir. Metoprolol kısmen, atenolol ise büyük ölçüde kardiyoselektiftir. O nedenle obstrüktif havayolu hastalığı bulunanlarda tercih edilmesi gereken beta bloker atenololdür. Beta blokerler içinde bronkospazm açısından en güvenilir olan atenolol'dur. Pindolol ise uzun intrinsek semptomimetik aktiviteye sahiptir. Labetolol hem alfa hem de beta blokerdir

ve kısmen kardioselektiftir. Ayrıca alfa bloker etkisi nedeniyle bronkoprotektif etki yapacağı bilinmelidir. İlaç ne kadar kardioselektif olursa olsun obstrüktif havayolu hastalığı olanlarda bronkodilatatörlerle birlikte kullanılmalı yada alternatif olarak kalsiyum kanal blokerleri denenmelidir.

Myokard enfarktüsünün akut döneminde verilen beta blokerler 1. haftadaki mortaliteyi % 13 oranında azaltır. Katekolamin yan etkilerini önleyen beta blokerler arter basıncı ve kalp frekansını düşürerek myokardın oksijen gereksinimini azaltırlar. Ventriküler fibrilasyon eşiğini yükseltirler.

*** ADRENERJİK BLOKER & BETA & YAN ETKİ:**

Exaprolol ve propranolol gibi lipofilik beta-blokerlerin bronkospazma yol açabileceği bilinmektedir. Beta-blokerlerin astmatik atağı tetikleyebilecekleri uzun yıllardır bilinen bir gerçektir. Bu etkinin temel olarak sempatik tonusun kalkmasıyla ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bununla birlikte lipofilik beta-bloker ajanlar plazma membranında anlamlı bir morfolojik değişiklik yapmaksızın histaminin mast hücre granüllerinden intrasellüler alana kaymasına neden olurlar. Exaprolol, non-reseptör bir etkileşimle membran akışkanlığını ısıya bağımlı olarak azaltmakta ve bu yüzden ekstrasellüler histamin "geri emilimini" inhibe etmektedir.

Göz damlası olarak kullanılan timolol konjonktivadan geçerek karaciğere gitmeden direkt akciğerlere ulaşır. Timolol kullanımına bağlı fatal seyreden status astmatikus olguları bildirilmiştir. Timololün yerine, yeni bir beta bloker olan betoksolol daha güvenle kullanılabilir.

Hipertansiyon nedeniyle beta bloker kullananlarda 2 hafta sonra LH, FSH, östradiol ve testosteron seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir

*** ADRENERJİK RESEPTÖR:**

Alfa-1 reseptörü fosfolipaz C aktivasyonu yaparak (Ca++) mobilizasyonuna yol açar ve bu şekilde etkisini gösterir. Beta-1 ve beta-2 reseptörleri membrandaki stimülatör G proteini ile birleşir. Alfa-2 reseptörleri ise inhibitör G proteinini etkiler. G proteini, guvanin nükleotid bağlayıcı regülatör bir proteindir. Stimülatör G proteini katalitik bir üniteyle bağlanır. Adenilat siklaz aktivasyonu yoluyla cAMP 'yi artırır. Artan cAMP ise protein kinazları harekete geçirir. Adrenerjik ajanların reseptörleriyle etkileşimi saturebl, reversibl ve stereospesifiktir. Beta-adrenerjik ajanlar ,"beta adrenerjik reseptör kinaz" aktivasyonu yoluyla beta-adrenerjik reseptörün fosforilasyonuna yol açar. Böylece desansitizasyona neden olurlar. cAMP bağımlı kinazlar aracılığıyla "heterolog desansitizasyon", cAMP bağımsız kinazlar aracılığıyla "homolog desansitizasyon" oluşmaktadır. Fosforile olmuş beta-reseptör stimüle edici G proteiniyle birleşmekte zorlanmaktadır (Allosterik modülasyon ?). Belkide fosforile olmuş beta reseptöre sitozolik bir madde olan Beta-arrestin bağlanıyor, olabilir.

Beta reseptörleri eritrosit dışında her hücrede bulunmaktadır.

*** ADRENERJİK RESEPTÖR & BETA & METABOLİZMA:**

Glukokortikoidler beta adrenerjik reseptör sayısını ve beta adrenerjik reseptörlerin adenil siklaza bağlanma etkinliğini artırır.

*** ADRENERJİK RESEPTÖR & BETA-1:**

Kalp ve yağ dokusunda bulunurlar. Kalpte kasılmayı artırır, yağ dokusunda lipoliz yaparlar. Koroner vazodilatasyon, tremor oluştururlar. Tip 2 pnömositler 1/3 oranında beta-1 reseptörü taşırlar.

*** ADRENERJİK RESEPTÖR & BETA-2:**

Akciğerdeki adrenerjik reseptörlerin % 70 'i beta-2 'dir. Düzkas, alveol, bronşiyal bezlerde beta-2 reseptörü mevcuttur. İnsan havayolu düzkasları trakeadan terminal bronşiyollere kadar her seviyede beta-2 reseptörü ekspresse etmekte ancak insan havayollarında beta-2 reseptör yoğunluğu en çok epitelde bulunmaktadır. Beta-2 reseptörler başlıca iç çapları 2 mm. 'den küçük olan periferik hava yollarında bulunurlar. Beta adrenerjik reseptörler havayolundaki sensoriyel ve motor nöronların sinaptik terminallerinde olduğu kadar enflamatuvar hücrelerin üzerinde de bulunmaktadırlar. Eozinofil lökositlerin de beta-2 adrenerjik reseptörler taşıdığı gösterilmiştir.

Visküz sekresyon yaparak mukosiliyer klirensi kolaylaştırır. Beta-2 reseptörler histamin salınımını inhibe eder. Beta-2 ajanlar, akut dönemde bronşiyal hiperreaktiviteyi azaltırken, uzun dönemde arttırırlar. Vasküler düzkastaki beta-2 reseptörü vazodilatasyon, iskelet kasındaki tremor,

karaciğerdeki glikojenoliz yapar. Bronşiyal ve pulmoner damarlarda, uterus ve sindirim sistemindeki düz kasları gevşetirler.

Salmeterol molekülü, yan karbon zinciri nedeniyle salbutamol molekülüne göre 10.000 kat daha lipofiliktir. Membrana bağlanan salmeterol, lateral difüzyon yoluyla beta-2 reseptörüne ulaşır. Oysa salbutamol, direkt beta-2 reseptörüne bağlanır.

* ADRIAMİSİN: (DOKSORUBİSİN)

Antrasiklik antibiyotiktir. Daunorubisin 'in hidroksilli analogudur. Streptomyces türlerinden elde edilir. Etki mekanizması çift sarmallı DNA'nın içinde interkalasyonlar oluşturarak DNA sentezini önlemektir. Faza nonspesifiktir. Serbest oksijen radikalleri oluşturur. Hücre nükleusunda birikip DNA'ya bağlanabilir. İntravenöz kullanılır. İntravenöz verilmesinden sonra 2-3 dakika içinde karaciğerde aktif metaboliti olan "adriamisinol" e çevrilir. Atılım % 70 safrayla olur. (% 10)'u idrarla atılır ve idrarı 48 saat süreyle kırmızıya boyar.

Doz:60-75 mg/m², IV tek doz, 1-3 gün, 4 haftada bir

Kombinasyon kemoterapisinde doz 30-40 mg/m² 'ye düşülmelidir.

Total doz 450-550 mg/m² 'yi geçmemelidir.

Endikasyon: Meme kanseri, mesane kanseri, Hodgkin hastalığı, Non-Hodgkin lenfoma, lösemi (akut granülositik, lenfositik), bütün sarkomlar, bronş kanseri, mide kanseri

* ADRIAMİSİN & YAN ETKİ:

Gastrointestinal, hematolojik, kardiyak, dermatolojik (alopesi, lokal tahriş) yan etkileri vardır. İlaç idrarı kırmızıya boyar. Damar dışına kaçarsa ciddi doku nekrozu yapar. Myokardit ve disritmi akut yan etkilerdir. Mediastene radyasyon uygulanması, zeminde koroner arter hastalığı olması, beraberinde alkileticilerin kullanılması, hipertansiyon bu etkiyi potansiyalize eder.

Kardiyak yan etkileri şu şekildedir:

a) EKG değişiklikleri: sinus taşikardisi, T dalgasında düzleşme, ST çökmesi, voltaj düşüklüğü, aritmi. Klinik kalp hastalığı olanlarda adriamisin kontrendikedir. Kardiyak toksisite ortaya çıkarsa ilaç kesilir, hasta dijitalize edilir.

b) Kardiyomyopatiye bağlı kalp yetmezliği. Total doz 450-550 mg/m² geçmemeli. Kardiyak myofibrillerde kayıp ve sarkoplazmik retikulumda genişlemeye yol açar. Myokardiyal fibrozis gelişmesi konjestif kalp yetmezliğine zemin hazırlar.

* AEROSOL:

Bir gaz içinde süspansiyon halinde bulunan partiküllere verilen isimdir.

* AEROSOL & HAVAYOLU & BİRİKİM:

Partiküllerin depolanmasını ve birikimini sağlayan en önemli özellik su çekici özelliktir. Önce küçük olan bir partikül solunum yollarından geçerken o kadar fazla miktarda su alır ki çapı birçok katına çıkar ve neticede esas birikim yeri değişir. Aerosol partiküllerin solunum sisteminin neresinde çökeceği 3 mekanizmaya göre belirlenir:

1) İnertial impaction: Hava akımına kapılan bir partikülün akım yönünde hareket ederken ,akımın ani yön değiştirmesinde, akımın yeni yönüne uyamaması durumudur. İnertial impaction, 3-10 mikron çapındaki partiküller için ve hava akımının hızlı olduğu üst solunum yollarında etkindir. Çapları 2-10 mikron arasındaki partiküllerin % 90 'nı trakeobronşiyal epitelin mukosiliyer örtüsü tarafından tutulmaktadır.

2) Sedimentasyon: Partiküllerin yer çekimi etkisiyle çökmesidir. 1-3 mikron çapındaki partiküller için hava akımının yavaşlamış olduğu 6-17. bronş jenerasyonlarında etkindir. Büyük havayollarında partikül birikmesinde etkin mekanizma "impaction" iken distal akciğer alanlarında sedimentasyondur.

3) Brown hareketleri: Partiküllerin alveollerde çökmesinde etkindir. 0.1 mikrondan küçük aerosol partiküller, hava molekülleri tarafından sürekli olarak bombardımana uğrarlar ve partiküllerin küçüklüğü oranında edindikleri hız artar. Çarpıtları alveol yüzeyine çökerler.

Bu 3 mekanizma dışında aerosol partiküllerin çökmesinde solunum tipinin ve partiküllerin fiziksel ve kimyasal yapılarının da önemi vardır. İstemli yada istemsiz solunum paterni ve havayolu geometrisi, partikül birikimini etkileyen önemli faktörlerdendir. Örneğin 8-10 mikronluk partiküllerin, tidal volümün sonuna doğru hızlı bir solunumla alınması bronşiyal bölgede, 1 mikronluk partiküllerin tidal volümün başlangıcında alınması ve soluğun tutulması ise alveoler bölgede birikimi belirgin kılar.

Çökme, solunum volümüyle doğru, solunum frekansı ile ters orantılıdır. Yalnız bu genelleme 1 mikrondan küçük tanecikler için doğru değildir. Hava akım karakterinin tanecik davranışına etkisi terminal bronşiyol seviyesine kadar belirlidir. Fakat alveoler düzeyde hava hareketsiz olduğu için solunum derinliği ve sıklığının partikül sedimantasyonu üzerine etkisi yoktur. Bir aerosol tedavisinde penetrasyon ve birikim esas alınır, ideal solunum yavaş ve orta derecede derin solunumla inspirasyon sonunda nefes tutma şeklindedir. Diğer yandan havayolu çapı ne kadar dar ise bifurkasyon bölgelerinde birikim o kadar fazladır.

Partiküllerin büyüklüğü, şekli, dansitesi ve dispersliği de çökmeyi etkiler. Monodispers aerosollerde partiküllerin çapı eşittir. Çökme hızı aynı zamanda tanecik kütlesi ve bu kütleye uygulanan yerçekimi kuvvetine de bağlıdır. Çapları 0.5-2 mikron olan partiküller duktus alveolaris ve alveollere kadar inmekte, büyük bölümü yerçekimi kuvvetiyle, diğerleri ise Brownien hareketlerle burada birikmektedirler.

Obstrüktif akciğer hastalıklarında havayolu direnci artmış olduğundan, aerosol partiküller daha merkezi depolanma gösterirler. Ölçülü doz inhaler ile alınan dozun % 77 'si ağız, % 6'sı iletilen hava yolları, % 3-7 'si alveol, kalanı ise ölçülü doz inhaler içinde kalır.

*** AEROSOL & HAVAYOLU & TEMİZLENME:**

Alveoler bölgede biriken büyük partiküller ilk 2 saat içinde makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Radyoizotop çalışmaları 2 mikrondan küçük partiküllerin daha çok distal havayollarında biriktiğini ve mukosilyer transport ile temizlendiğini göstermiştir. Bronşiyal yada alveoler alana ulaşan partiküllerin çok azı intersisyuma, oradan da lenfatik kanallara ulaşır. Partiküller genellikle epiteli tahrip ederek intersisyuma geçerler. Lenfatik kanallar ile lenf bezlerine taşınan partiküller tipik nodüllere yol açabilirler.

*** AFLATOKSİN:**

Aspergillus flavus, *Aspergillus parasiticus*, *Penicillium puberulum* tarafından üretilen toksik bir metabolittir. Aflatoksinler teratojen ve mutajendirler. Bugüne dek doğada 13 tip aflatoksin gösterilmiştir.

*** AGAMMAGLOBULİNEMİ & X'E BAĞLI:**

Tekrarlayan piyojenik bakteri (streptokok, pnömokok, *Haemophilus influenza*) enfeksiyonlarıyla karakterizedir. Bruton 'un orijinal olgusu 8 yıl içinde 19 kez pnömokok sepsisine girmiştir. Bu olgularda sinüzit, pnömoni, otitis, frönkülozis, menenjit ve bakteriyemi sıklıdır. Bazı olgularda total IgG düzeyleri normal olmasına rağmen IgG subgruplarında (IgG2, IgG3, IgG4) eksiklik olanlarda da rekürren sinopulmoner enfeksiyonlar ve bronşektazi gelişebilir.

Gamma-globulin replasmanı rekürren enfeksiyonları ve kronik akciğer enfeksiyonlarının gelişimini önler.

*** AGLİTÜNASYON REAKSİYONU:**

Aglitünasyon reaksiyonunda antijen partikül halinde (hücre olabilir) olmalıdır. Reaksiyonun gözle görülebilmesi için izotonik sodyum klorür kullanılır ve titrimetrik çalışılır. Hasta serumunda antikor varsa bu partiküller önce bir araya gelir ve sonra çöker. Santrifüj ve ısı aglitünasyonu artırır. Bazen yoğun tuz ve serum albümini gibi hiperozmolar ortamlar da aglitünasyonu artırır. Testi değerlendirirken çıplak gözle veya aglitünasyon büyüteciyle bakılır. Kum tanesi gibi görünen "O" aglitünasyonudur. Bakteri alkolle öldürülürse "O" vücut antijeni zarar görmez. Tifo ajanının kirpik (H) antijeni için % 0.5 'lik formaldehit ile bakteri öldürülür. H aglitünasyonu ise pamuk tanesi gibi görünür. Tüpü çalkalarsak kolayca parçalanır.

Gruber-Widal testi *Salmonella typhi* aglitünasyonu, Wright testi *Brusella aglitünasyonu*, Weil-Felix testi ise *Lekeli Humma* tipi riketsiyoz tanısında kullanılır. Weil-Felix testinde *Riketsia* suşları değil *Proteus* suşları kullanılır. Vi aglitünasyonunda Vi kapsül antijenine bakılır. Bu antijen ısıya dayanıksız olup *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi* A ve *Citrobacter freundii* 'de bulunur. Vi aglitünasyonunun 1/10-1/20 titrede pozitif çıkması o kişinin vücudunda canlı *Salmonella typhi* bulunduğunu gösterir. Görüldüğü üzere Vi aglitünasyonu portörlüğün anlaşılmasında kullanılır.

Aglitünasyon reaksiyonu leptospiroz tanısında da kullanılabilir. Ölü leptospira antijenleri immün serum ile temasa gelirlirse aglitünasyon ortaya çıkmaktadır. Ancak aynı işlem canlı leptospira bakterileri

için yapılırsa mikroorganizmalar hareket yeteneklerini kaybederler, büzüşüp mikroskopta nokta gibi görünürler. İlk inceleyenler bunu erime sandıklarından buna “aglitünasyon lizis” demişlerdir.

*** AGRANÜLOSİTOZ:**

Ateş, ekstremitte ağrıları, ağız ve anüste mukozal ülserler görülebilir. Metimazol, propiltiourasil gibi anti-tiroid ajanlar agranülositoz yapabilirler.

*** AGRESYON:**

Her saldırı davranışı rahatlık verir.

*** AĞIRLIK:**

Bir cisim üzerine etkiyen yer çekimi kuvvetidir. Ağırlık, kitlenin dünya yüzeyinden uzaklığına göre değişir. Dünya yüzeyinden uzaya doğru gittikçe veya yerin merkezine doğru inildikçe ağırlık azalır.

*** AĞRI & ETİYOLOJİ:**

Koku dışındaki bütün uyaranların kuvvetli olanları ağrıya neden olabilir.

*** AĞRI & İLETİM:**

Ağrı periferik dokuda "c" ve "AΔ" lifleriyle iletilir. Bu lifler medulla spinaliste substansiya gelatinosa 'daki ikinci nöronlara taşınırlar. Arka köklerdeki bu lifler traktus spinotalamik ile talamusa oradan da kortekste postsentral gyrus 'a ulaşır. Spinotalamik traktustan çıkan yan dallar mezensefalik retiküler yapıdan nonspesifik talamik nukleusa ulaşırlar ve ağrıya ilgili emosyonel ve otonomik reflekslerin oluşmasını sağlarlar. Ağrılar Medula spinaliste durdurulabilir. Ayrıca talamusa ulaşan ağrılı uyarının kortekse geçişini engelleyen bir kapı mekanizması daha vardır.

*** AĞRI & LİF:**

Nosiseptörler tarafından algılanan uyarının spinal korda kadar iletimi myelinli A_delta ve myelinsiz C lifleriyle sağlanır. Myelinli A_delta lifleri (20 m/sn) ince uçlu iğne, forseps dışında ısıya karşı da hassastır. Isıya hassas A_delta nosiseptörleri 45-57 derecedeki ısıya ağrı şeklinde cevap verirler. Myelinsiz C liflerinin ileti hızı 2 m/sn 'dir. C lifleri polimodal özellik gösterirler. Yani yalnızca mekanotermal uyarılara karşı değil, mekanik, termal ve kimyasal uyarılara karşı da duyarlıdırlar.

*** AĞRI & TİP:**

Tazyik, kolik, batıcı, oyucu, yakıcı, zonklayıcı, kramp veya sarkma ağrısı şeklinde olabilir. Akut ağrı daima nosiseptif karakterdedir ve beraberinde otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak taşikardi, hipertansiyon, terleme, solukluk gibi bulgular vardır. Kronik ağrıda % 22-78 sıklıkta depresyon görülür.

Damarsal kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi ve kozaljiler sempatik kökenli ağrılardır, yanma tarzındadırlar ve hasta ağrıyan bölgede soğukluk ve üşümeden yakınır. Sinir köklerinin irritasyonuna bağlı ağrı genellikle yanma karakterindedir.

*** AĞRI & TEDAVİ:**

Ağrı; zayıf opioidler için 1 veya 2 kez % 100 arttırmayla, güçlü opioidler için 1 kez % 50 arttırılmasıyla geçmezse ağrının opioidlere yanıt vermeyeceği düşünülür.

*** AHFELD BELİRTİSİ:**

Yumruk ile uterus ortasına bastırılınca elimiz, çocuk sırtının olduğu tarafa gider.

*** AIDS:**

HIV ile enfekte kişilerde AIDS gelişimi için T hücrelerinin aktive olması gerekir. Bu aktivasyon diğer uyarıcıların yanı sıra Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Mycobacterium tuberculosis, mantar enfeksiyonları, HBV, CMV gibi etkenlerle sağlanmaktadır. Lenfositlerin T4 antijeniyle virusun major glikoproteini olan glikoprotein 120 'nin beraber presipite olduğu gösterilmiştir. T4 reseptörleri bloke edilen hücrelere virusun giremediği saptanmıştır. Virus hücreye girdikten sonra revers transkriptaz enzimiyle RNA'dan DNA sentezlenir ve çift zincirli proviral DNA hücre genomuna entegre olur. Bunun

dışında sitoplazma ve nukleus içinde entegre olmayan DNA 'lar da saptanmıştır. Bu entegrasyondan sonra enfekte hücre aktive olana kadar HIV replikasyonu sınırlı kalır. Mitojenik, antijenik, allojenik (kan, sperm, allograft) stimülasyonlarla replikasyon başlar.

*** AIDS & ALVEOLİT:**

AIDS olgularında enfeksiyöz ajan olmaksızın bile T8 lenfositik alveolit bulunabilir. AIDS 'lilerin % 33-34 'nde nonspesifik intersisyal pnömoni olduğu bildirilmiştir.

*** AIDS & ANERJİ:**

AIDS olgusunda tüberkülin testi (-) çıkmış ise tetanus toksoidi, candida veya kabakulak antijenlerinden ikisiyle deri testi yapılarak 2 mm 'nin üzerinde pozitiflik olup olmadığına göre bu testin doğru negatiflik mi yanlış negatiflik mi olduğu öğrenilebilir.

*** AIDS & ASPERGİLLUS:**

Aspergillus karşı defans mekanizmaları primer olarak T hücreleri yada antikorlara dayanmadığı; makrofaj ve nötrofiller aracılığıyla meydana geldiği için AIDS olgularında asperjillozisin nadir görüldüğü bildirilmiştir.

*** AIDS & BAKTERİYEL PNÖMONİ:**

En sık kapsüllü bakteriler görülür. Bu hastalarda pnömokok pnömonilerinin % 80 'nde, Hemofilus influenza pnömonilerinin % 25 'nde bakteriyemi olur. Bu durumda tedavi zor ve nüksler sıktır.

*** AIDS & CMV:**

AIDS vakalarında en sık rastlanan fırsatçı enfeksiyon CMV retinitidir.

*** AIDS & EKSTRAPULMONER TÜBERKÜLOZ:**

En sık görülen formlar lenfadenit ve miliyer hastalıktır. Lenfadenopati yumuşak ve ağrılıdır. Ateş ve kilo kaybı sıklıkla vardır. Olguların çoğunda akciğer grafisi normal değildir ve bu bulgu ateşle beraber diğer lenfadenopati nedenlerinden ayıran bir özelliktir. ALP,LDH yüksekliği de tüberkülozu destekler. Santral sinir sistemi, kemik iliği, genitoüriner sistem, perikard, periton, deri, yumuşak doku ve gastrointestinal sistem tutulabilir. Olgularda akciğer tutuluşu % 75-100, ekstrapulmoner tüberküloz % 25-60 arasındadır. Önemli bir nokta da aktif ekstratorasik veya diseminat tüberküloz gelişenlerde ve hatta balgam kültüründe ARB(+) bulunanlarda bile akciğer grafisinin normal olarak izlenebilmesidir.

Tüberküloz lenfadenit olgularında lenf bezi aspirasyon materyalinde ARB pozitifliği % 67-90 oranında saptanmıştır. Bu şekilde tanı konulamazsa egsizyonel biyopsi yapılır. Gaitada ARB(+)'liği % 40'lara çıkabilir. Gaitadan basilin izolasyonu gastrointestinal sistem tüberkülozunu değil, yutulan basilleri gösterir. Bu yalnız Mycobacterium tuberculosis için geçerlidir. Mycobacterium avium enfeksiyonunda basilin vücuda giriş yeri gastrointestinal sistem olduğundan gaitada basil(+) ancak balgamda (-)'dir. Mikobakteriyel kan kültürlerinin lizis-santrifügasyon yönteminde % 26-42 arasında tanı konulur. Tüberküloza bağlı soğuk apsesi olanlarda BT yapılması erken tanı ve erken drenajda önemlidir.

Beyinde tüberküloz apsesi veya tüberküloz olduğu, beyin BT çekilerek yüzük şeklinde veya hipodens kitle lezyonları saptanır. Tanıda kemik iliği ve lenf nodu smear 'lerinin balgam ve akciğer biyopsisine göre daha faydalı olduğu iddia edilmiştir.

*** AIDS & KANSER:**

AIDS'li olgularda bronş karsinomu sıklığı artmıştır. En sık rastlanan histolojik tip adenokarsinomdur. AIDS 'lilerde akciğer kanseri daha erken yaşlarda, daha yaygın, daha invazif, sigarayla yakın ilişkili olarak ortaya çıkar.

*** AIDS & KRİPTOKOK:**

Kriptokok AIDS olgularında en sık menenjit 2- akciğer enfeksiyonu yapmaktadır. Kriptokok menenjiti olanların % 20 'sinde pulmoner tutuluş vardır.

*** AIDS & LENFADENOPATİ:**

Virusun direkt etkisiyle oluşan reaktif hiperplazi, kaposi sarkomu, lenfomalar, oportunistik enfeksiyonlar (tüberküloz) nedeniyle ortaya çıkabilir.

*** AIDS & LENFOMA:**

AIDS 'li hastalarda non-Hodgkin high grade lenfoma sıklığı HIV enfeksiyonu süresi uzadıkça artar. Hastalık hiler-mediastinal kitleler, parankimal opasiteler, intersisyal tutuluş veya plörezi şeklinde kendini gösterebilir. Bronkoskopi, BAL ve transbronşiyal biyopsi tanı koydurucudur. Tanı konulamayan olgularda mediastinoskopi, video-torakoskopi ve torakotomi seçilebilir.

*** AIDS & NÖROLOJİ:**

AIDS 'e bağlı nörolojik olaylar: Multifokal dev hücreli ansefalit, diffüz poliodystrofi (kortikal atrofi, glioz), progresif diffüz ansefalopatidir.

*** AIDS & PNEUMOCYSTİS CARİNİİ:**

Patolojik örneklerde kavitasyon, vasküler invazyon, vaskülit ve granülomlar gözlenmiştir. Solunum yetmezliği olanlarda ilk 72 saatte başlamak koşuluyla 80 mg/gün dozundan azalan dozlarla metil-prednisolon başlanması mortaliteyi azaltmaktadır. Sık nüks gelişmesi nedeniyle, 15 günlük sağaltım sonrası, kemoprofilaksi uygulanması akılcı bir yaklaşımdır. AIDS olgularında pneumocystis carinii pnömonisi relaps oranları % 50-75 arasındadır. AIDS 'te % 2 oranında pnömotoraks görülürken, Pnömocystis carinii pnömonisi gelişmişse risk % 6-9 'lara çıkar.

*** AIDS & PNÖMONİ:**

AIDS 'li bir hastada 1992 yılından önce başlıca toplum kökenli pnömoni etkeni Pneumocystis carinii idi (hastaların % 85'i). Ancak bugün etkili profilaktik rejimlerin geliştirilmesinden sonra bu oran yarıya inmiştir. Profilaksiye karşın ağır immünoşüpresyonu olanlarda yine de Pneumocystis carinii pnömonisi gelişebilir. HIV(+) olanlarda toplum kökenli pnömoni sıklığı 5-8 kat daha fazladır.

*** AIDS & PULMONER ENFEKSİYON:**

En sık → Pneumocystis carinii, Mycobacterium tuberculosis, Piyojenik bakteriyel pnömoni (Pnömokok, Staphylococcus aureus, Hemofilus influenza)

Daha az sıklıkla → CMV, Nocardia, Kriptokokkoz, Histoplazmoz, Koksidioidomikoz

Nadir → Toxoplasma gondii, Kriptosporidyum, Strongyloides stercoralis, Legionella türleri, Mycobacterium avium kompleks, Mycobacterium kansasii, Rhodococcus equi, Branhamella catarrhalis, Aspergillus, D grubu streptokoklar

Progressif semptomları olan bir hastada balgam indüksiyonu ve bronkoalveoler lavaj (-) sonuç veriyorsa veya transbronşiyal biyopsi kontrendikeyse açık akciğer biyopsisi yapılabilir.

*** AIDS & TÜBERKÜLOZ & EPİDEMİYOLOJİ:**

AIDS 'li hastalarda % 4-6 oranında tüberküloz gelişir. Gelişmiş ülkelerde AIDS hastalarının hemen hepsinde en sık rastlanılan Mycobacterium cinsi M.avium intracellulare iken, son yıllarda intravenöz ilaç kullananlarda, Haitililerde, bazı tropikal Afrika ülkelerinde ve Amerikalı homoseksüellerde M.tuberculosis 'dır.

PPD 'si (+) olan HIV seropozitif bir kişide aktif tüberküloz gelişme riski yıllık % 2-12 civarındadır. PPD (-) ise bu risk % 6-15 'e çıkar. Olguların çoğu latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Akciğer tutuluşu % 75-100, ekstrapulmoner tüberküloz % 25-60 arasındadır. Hastaların % 30-40 'nda tüberkülin testi (+) 'dır. AIDS tablosu geliştiğinde ise ekstrapulmoner tüberküloz

artık % 70 oranında vardır. Akciğer grafisi bulguları atipik, konstitüsyonel semptomlar daha belirgindir. Geç dönem AIDS olgularında kavitasyon görülmemesinin nedeni granülomatöz doku reaksiyonunun sık olmasıdır.

*** AIDS & TÜBERKÜLOZ & KLİNİK:**

Hastalık erken HIV enfeksiyonu seyrinde ortaya çıkmışsa reaktivasyon tüberkülozunu, daha ileri dönemlerde gelişmişse primer progressif tüberkülozu andırır. Mycobacterium tuberculosis, Pneumocystis carinii ve M. avium complex gibi ajanlara göre daha virülan olduğundan, tüberküloz hastalığı daha çok immün yetmezliğin erken dönemlerinde, AIDS gelişmemiş HIV(+) kişilerde ortaya çıkar. CD4 sayısı 350/mikroL gibi çok düşük olmayan bir düzeydedir.

Bronkoskopisinde beyaz-pembe renkli, bronkojenik karsinoma benzeyen, havayolunu tıkayan egzofitik kitleler şeklinde endobronşiyal tüberküloz saptanan AIDS olguları bildirilmiştir.

AIDS 'li olgularda balgamda ARB (+)'liğinin % 31-82 arasında olduğu belirtilmektedir. HIV enfeksiyonunda hücresel immünitinin baskılanması nedeniyle kazeifikasyon nekrozu oluşmaz ve havayolundaki basil sayısı azalır.

*** AIDS & TÜBERKÜLOZ & PROFİLAKSİ:**

HIV enfeksiyonu saptanan hastalara tüberkülin deri testi yapılmalı, 5 mm. ve üzerinde bulunursa akciğer grafisi, klinik ve balgam mikrobiyolojisi sonuçlarıyla tüberküloz ekarte edildikten sonra her hastaya profilaksi verilmelidir. Başlıca gruplar şunlardır:

- 1) Tüberküloz açısından yüksek risk grubunda bulunan bazı anejik HIV(+)'ler:
 - a) Önceden tüberkülin testi(+) olup antitüberküloz sağaltım görmemiş olanlar
 - b) Aktif tüberkülozlarla yakın ilişkide bulunanlar
 - c) Akciğer grafisinde inaktif tüberküloz sekelleri bulunan fakat sağaltım görmemiş olgular
- 2) Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu toplumlardan gelen HIV(+) olgular
- 3) Tüberkülin testi 5 mm. ve üzerinde olup, HIV serolojik testlerini yaptırmak istemeyen fakat HIV enfeksiyonu olma ihtimali kuvvetli olanlar
- 4) İntravenöz ilaç bağımlılığı anamnezi veren HIV(+) olgular

HIV enfeksiyonlu ve tüberkülin testi (+) hastalarda, aktif tüberküloz gelişme riski % 8 gibi yüksek bir değerdedir. HIV enfeksiyonunun erken döneminde tüberkülin testinin % 80 oranında 10 milimetrenin üzerinde bulunmasına karşın son dönemlere doğru bu oran ancak % 40 olguda görülür. AIDS olgularında % 27-100 arasında değişen deri anejisi saptanmaktadır. Tüberkülin testi en az 5 mm. olan hiç profilaksi almamış kişilere profilaksi yapılması gerekir. Profilakside 1 yıl INH. kullanılır.

Yalnız zenci kadın hastalara mutlaka tüberkülin testi yapılmalı ve (-) ise INH verilmemelidir. Çünkü bunlarda INH 'a bağlı mortalite riski yüksektir. Profilaksi süresi intravenöz ilaç bağımlılarında 6 ay, HIV(+) 'lerde 12 aydır. INH profilaksisi immünitesi normal kişilerde % 90 oranında hastalığı önleyebildiği halde HIV(+)'lerde etkinliği tam bilinmemektedir.

*** AIDS & TÜBERKÜLOZ & RADYOLOJİ:**

Erken dönemde miliyer ve sistemik tutulum, plevral ve perikardiyal tutulum nadirdir. Adenopati hemen hemen hiç görülmez. Geç dönem AIDS olgularındaki bulgular: plevral efüzyon, hiler ve mediastinal lenfadenopati (% 33-82)'dir. Diffüz akciğer infiltratları ve miliyer yayılım sıktır. Kaviteasyon önde gelen bir bulgu değildir. Mediastendeki lenf bezleri özefagusa yayılarak fistüllere neden olursa tüberküloz tanısına daha kolay yaklaşılabilir.

*** AIDS & TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ:**

İlk 2 ay dörtlü antitüberkülo verilip INH + RMP ile tedavi 9 aya tamamlanır veya kültür negatifleşmesinden sonra en az 7 ay daha ikili tedaviye devam edilir. Antitüberkülo tedaviden aylar sonra akciğer infiltrasyonları temizlenir. İyileşme skarsızdır. Tüberküloz tanısından sonra ortalama yaşam süresi 6 aydır. Mortalite ise % 60-80 arasında değişmektedir.

*** AİNHUM HASTALIĞI:**

El ve ayak parmaklarında konstriksiyon yapan bantlar görülür.

*** AKALAZYA:**

1933 yılında Vinson 415 akalazyaya olgusunda % 11.8 oranında solunumsal komplikasyon saptamıştır. Akalazyada gıdalar sindirilmeden çıkar. Gelen sıvının reaksiyonu asit olacağına alkalidir. Hastalık mega-özefagusa yol açarsa bulantısız kusma meydana gelir.

* AKANTOSİS NİGRİKANS:

En sık boyun, ense, aksilla, göğüs altları, umbilicus, anogenital bölge ve abdominal kıvrımlarda görülen hiperpigmentasyon, hiperkeratoz ve epidermiste verrüköz genişlemelerle seyreden bir dermatozdur. Malinyitelere eşlik edebilir, ilaçlara bağlı gelişebilir.

Akantosis nigricans saptanan bir olguda yaklaşık % 50 oranında altta bir malignite yatar. Adenokarsinomla beraberliği sık olarak bildirilmiştir. Adenokarsinom genellikle intraabdominal (% 70-90) ve gastriktir (% 5-60). Daha az sıklıkla meme kanseri, lenfoma ve akciğer kanserlerinde görülür (İşgüder H ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 137-9).

* AKAR & ALLERJİ:

Ev tozu allerjisinin en önemli nedeni olmakla beraber her ev tozunda bulunmazlar. Ev tozu allerjisi saptanan hastaların hepsinde de akarlar karşı duyarlılık yoktur. Bununla beraber tüm dünyada en yaygın allerjendir.

Akarlardan kaynaklanan en önemli allerjen ,dışkılarında bulunan, molekül ağırlığı 24.000 Dalton olan bir glikoproteindir. Dışkı partikülleri kolayca havaya karışıp inhale edilebilir.

Zamanımızda evlerde akarlar için uygun bir ortam olan halı kullanımı yaygınlaşmaktadır. Nemli ortamda Dermatofagoides pteronyssinus daha hakimdir. İngiltere 'de toplumun % 10 'unda, allerjik astmalıların % 90 'nda cilt testleri ev tozu akarları için pozitifdir. Akar miktarını azaltmak için akarisitler (benzil benzoat) kullanılabilir. Sadece deri testleriyle İç ve Doğu Anadolu bölgesindeki astmalıların % 20 kadarında akar duyarlılığı bulunurken sahil bölgesindeki astmalılarda bu oran % 40 civarındadır.

* AKAR & BİYOLOJİ:

Ev tozu akarlarını Voorhost tanımlamıştır. Akarlar birçok Acarina 'yı kapsayan Arachnid 'lerin bir alt sınıfıdır. Gözle görülemeyecek kadar küçük (0.33 mm) ve 8 bacaklı hayvanlardır. En sık rastlanılan Dermatofagoides cinsleridir: (D.pteronyssinus,D.farinae). Avrupa evlerinde D.pteronyssinus, Kuzey Amerika 'da ise D. farinae daha çoktur. 1200 metrenin üzerinde akarlar bulunmazlar. Yaz aylarında akar sayılarında artış olmaktadır. Buradaki temel faktör sıcaklık ve nemdir. Akarların laboratuvarında üretilmeleri için en uygun ısı 26-27 derece, nem ise % 50-75 'dir. Nisbi nem oranı % 40'ın altına düştüğünde dehidratasyon nedeniyle 11 günden fazla yaşayamazlar. Bu nedenle ev tozu akarları esas olarak insan deri döküntüleri bulunan sıcak ve nemli ortamlarda yaşarlar. Bu özelliklerin hepsi yatak içinde vardır. Akarların hayatları başlıca yatakta geçer. Bir çalışmada 1 gr. çarşaf tozu içinde 13.000 akarcık saptanmıştır. Bir kişi günde ortalama 0.5-1 gr. deri döküntüsü, yaşadığı ortama dökmekte ve bu miktar binlerce akarın aylarca beslenmesi için yeterli olmaktadır. Akarların gereksinim duydukları ikinci madde olan suyun ev içindeki en önemli kaynağı yine insanlardır. Bir insan bir gecede 7 saatlik uykuya oda içerisine 0.5 litre su atmaktadır.

* AKAR & KORUNMA:

1. Allerjisi olan hastanın yatak odasında bulunan halı, kilim, battaniye ve kumaşla kaplı mobilyalar kaldırılmalıdır.
2. Evde ahşap, deri, plastik ve vinleks ile kaplı eşyalar ve mobilyalar kullanılmalıdır.
3. Nevresim, çarşaf ve yatak kılıfları düzenli olarak haftada 1 kez sıcak su ile (55 °C üzeri) yıkanmalıdır. Battaniye ve perdeler 3 ayda bir yıkanmalı ve temizlenmeye verilmelidir.
4. Önemli bir akar kaynağı olan tüylü yumuşak oyuncaklar evden uzaklaştırılmalıdır.
5. Evde hayvan bulundurulmamalıdır.
6. Ev içi temizlik toz kaldırılmadan yapılmalıdır.
7. Özel yatak kılıfları kullanılabilir.
8. Ev içi nem oranını düşük tutmak amacıyla ev içerisinde çamaşırkurutulmaması, mutfak ve banyo kapısının kapalı tutulması uygundur.

* AKAR & TÜR:

Pyroglyphidae cinsi akarlardan 3 tür önemlidir.

- 1) Dermatophagoides pteronyssinus (En çok Avrupa'da)
- 2) Dermatophagoides farinea (ABD ve Japonya'da)
- 3) Euroglyphus maynei (Dağlık bölgelerde)

*** AKATİZİ:**

Öznel yada motor bir yerinde duramama halidir.

*** AKCİĞER:**

Normalde krikoid kırkıdağın altı sterildir. Bronş düzkasları parasempatik sistem ve non-adrenerjik non-kolinerjik sinir sistemlerinden lif alırken önemli bir sempatik innervasyonları yoktur. Akciğerler yoluyla günde 250 cc. su ve 350 Kcal. ısı kaybedilir. Akciğerler paranteral yolla verilen antijenlere immünolojik yanıt verirler. Aşağı solunum yolları çeşitli antijenlere karşı daha çok IgG yanıtını tercih eder. Akciğerlerdeki 18 segmentin 15'i dinlenebilir.

Akciğer bağdokusu kollajen, proteoglikan ve elastinden meydana gelir. Bu maddelerin % 25-30'u elastindir. Elastin sürekli olarak yıkılıp yeniden sentezlenir. Günde 10.000 litre havayı nemlendirmek için 750 cc. sıvı gerekir. Bazı insanlarda solunum yollarından geçen hava miktarı günde 20.000 litreyi bulabilir.

Akciğerlerin yüzey alanı 70-75 m² olmakla beraber bunun 50-55 m² 'si gaz alışverişine katılan solunumsal birimler oluşturmaktadır.

*** AKCİĞER & APSE:**

Akciğer parankiminin değişik etiyolojik ve patolojik olayları sonucu oluşan süpürasyon ve destrüksiyonuna verilen genel isimdir. Diğer bir deyişle akciğer parankimasının nekroz, erime ve kavite oluşumu ile sonuçlanan lokalize bir yangıdır.

*** AKCİĞER & APSE & AJAN:**

Hastane dışında gelişen aspirasyona bağlı akciğer apselerinden (% 60-80) anaeroblar sorumludur. Etken anaerobik bakterilerin başında peptostreptokok, Bacteroides melaninogenicus, Fusobacterium nucleatum gelmektedir. Bacteroides fragilis ise solunum sistemi anaerobik bakteri enfeksiyonlarının % 10'ndan daha azından sorumludur.

Akciğer apsesi olanlar genelde ağız hijyenine dikkat etmezler. Sağlıklı insanlarda tükürükteki anaerob bakteri sayısı 100 milyona ulaşabilir. Akciğer apselerinin pekçoğu orofaringeal içeriğin aspire edilmesiyle meydana gelir. Akciğer apseli olguların % 55 'nde aerob+anaerob bakteriler beraberce bulunurlar. Hastane kökenli akciğer apselerinin % 25 kadarından aneroblar sorumludur.

Stafilokok, Klebsiella, Pseudomonas, Legionella, Tüberküloz, Aspergilus, Nocardia, Histoplazma, Actinomyces, Coccidioides ve protozoa enfeksiyonlarında da akciğer apsesi meydana gelebilir. Klebsiella pnömonisi olanların % 25 'nden fazlasında akciğer apsesi gelişirken Pseudomonas pnömonisinde akciğer apseleri genellikle multipl ve küçüktür. İnsanda piyogenik enfeksiyonlarla en sık beraber olan viridans grubu streptokok ise Streptococcus milleri 'dir.

*** AKCİĞER & APSE & KLİNİK:**

Öksürük, pürülan balgam, ateş, dispne ve göğüs ağrısı ile kendini gösterebilir. Akut evrede genel durum bozuktur. Nabız, ateş, solunum sayısı artmıştır. Apse, bronşa açılmadıysa fizik bulgu yoktur. Halitozis, hipokrat parmağı görülebilir. Apsenin bir bronşa açılması, çoğu kez hastalığın başlangıcından 10-14 gün sonradır. Hemoptizi çok sık değildir. Olguların yarısından fazlasında cerrahi girişim öyküsü vardır. Lökosit genellikle 20.000/mm³ 'ün üzerindedir.

*** AKCİĞER & APSE & KOMPLİKASYON:**

Akciğer apsesi plevra, perikard veya mediastene açılabilir. Akciğer apsesi olanların 1/3'nden azında plevraya açılma neticesinde ampiyem gelişir. Apsenin bronş obstrüksiyonuna bağlı olup olmadığının bilinmesi yönünden erken bronkoskopi yapılması şarttır.

Septik emboliler küçük pulmoner arter dallarını tıkararak akciğer apsesi oluştururlar. Bunlar genelde multipl ve akciğerin periferik kısımlarında lokalize olurlar. Bu odakların bronşları küçük olduğu için enflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyon ve ödemle kolayca tıkanırlar. Sonuçta tansiyon kistleri ve plevra içine rüptürle ampiyem oluşabilir. Septik embolilere bağlı apseler tüm akciğer apselerinin % 2-5 'ni meydana getirirler ve genellikle stafilokoklara bağlıdırlar. Bronkoplevral fistül ve bunun sonucu olarak pyopnömotoraks en sık stafilokok enfeksiyonlarında görülür. Septik metastazların en sık görüleni beyin apsesidir.

Pulmoner osteoartropati hastalığın 2. haftasında ortaya çıkabilir. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları fibrozisi kamçılar. Süpürasyon önlenemezse amiloidoz ortaya çıkabilir.

*** AKCİĞER & APSE & PATOLOJİ:**

Enflamasyon alanına komşu bronşlar erode olursa apse içeriği de ekspektore edilir. Apse kavitesinin içinde veya çevresinde fibrozis meydana gelebilir. Bu süreç apsenin lokülasyonu için ilk basamaktır. Apse içeriğinin bronşa açılması enfeksiyonun diğer akciğer alanlarına yayılmasına neden olur. Antibiyotik kullanıldıkça apse kavitesi sterilize olur ve içindeki granülasyon dokusu fibröz dokuya dönüşüp skuamöz veya silli kolumnar epitel ile döşenir.

*** AKCİĞER & APSE & PEDIYATRİ & PROGNOZ:**

Primer akciğer apselerinin uzun dönemli izlemi son derece yüz güldürücüdür. Çocukluk çağında mortalite oranı % 3'tür. Kavitenin yok olması uzun bir süre almakla beraber çoğu hasta birkaç haftada asemptomatik hale gelir. Apsenin çapı 4 cm'den büyükse % 80 oranda fokal fibrokistik değişiklikler ve bronşektatik değişiklikler görülebilmektedir (Karadağ B ve Dağlı E. Toraks Dergisi 2004; 5: E19-E24). Primer akciğer apsesi nedeniyle tedavi gören hastalar 9 yıl sonra klinik durum ve solunum fonksiyon testleri açısından değerlendirildiğinde tamamen normal bulunmuşlardır (Asher M, et al. Am J Dis Child 1982; 136: 491-4).

*** AKCİĞER & APSE & PREDİSPOZİSYON:**

Kısa bir süre önce cerrahi bir müdahale, özellikle ağız, burun ve boğazla ilgili bir müdahale geçiren bir hastada ateşli bir solunum hastalığı geliştiğinde akciğer apsesinden şüphelenilmesi gerekir.

- 1- Enfekte yada yabancı materyalin aspirasyonundan sonra,
- 2- Bronş ağacının obstrüksiyonundan,
- 3- Süpüratif nekrotizan pnömoniden (Staf. aureus, Strep. milleri, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Acinetobacter, Legionella, Hemofilus influenza)
- 4- Staf. aureus, Strep. pyogenes veya anaeroblar tarafından meydana getirilmiş olan bir enfekte tromboflebit
- 5- Üriner trakt operasyonu, abdominal veya pelvik sepsis, enfekte endokardit, intravenöz ilaç bağımlılığı gibi hematogen yolla akciğere mikroorganizma yayımı meydana geldiğinde
- 6- Akciğer enfarktüsünden,
- 7- Sigara,
- 8- Alkolizm, genel anestezi, solunum yolu anestezisi, ilaç entoksikasyonları, epilepsi, kafa travması, serebrovasküler aksidan, diyabetik koma, konvülsiyon ve bilinç bozukluğuna yol açan diğer durumlarda,
- 9- Krikofarinjeal sfinkterin etkinliğini azaltan akalazya, özefajeal darlık, faringeal poş, özefagus kanseri, bulber veya pseudobulber paralizi gibi yutma fonksiyonunu bozan durumlarda
- 10- Kronik bronşit ve bronşektazi gibi kronik akciğer hastalıklarında alt solunum yollarında kolonizasyon meydana gelince,
- 11- Akciğer kanseri nekroze olup enfekte olunca,
- 12- İmmünoşüpresyon
- 13- Konjenital kist, bronkopulmoner sekestrasyon veya bir amfizem bülünün enfekte olmasıyla akciğer apsesi oluşabilir.

Bununla birlikte en sık (% 55) neden üst solunum yolları sekresyonlarının aspirasyonudur. Tonsillektomi, diş çekimi, sinüzit gibi hastalıklarda bol miktarda mikroorganizma aspire edilir. Dental, periodontal sepsis ve jiniyitte akciğer apsesi gelişme riski 100 kat fazladır.

*** AKCİĞER & APSE & RADYOLOJİ:**

Akciğer apsesi, akciğer grafisinde 2 cm 'den büyük, hava-sıvı seviyesi gösteren süpüratif bir enfeksiyondur. Genellikle tek kavite olarak gözlenir. 50 yaşın üstündeki erkek hastalarda kaviter akciğer lezyonu en sık nedeni akciğer kanseridir.

Akciğer apsesi sağda sık. Özellikle üst lob posterior segment ve alt lob süperior segment aspirasyona açıktır. Apse, çevresindeki sağlıklı esnek akciğer parankiminin çekmesi nedeniyle genellikle küresel konfigürasyondadır. Apsenin çevresi granülasyon dokusu ve fibrozis ile sınırlanmıştır. Hava-sıvı

seviyesi olması bronşiyal komunikasyonu gösterir. Apse bronşunun tam tıkanmasında apse içindeki hava giderek emilir. Emilme hızı, apse duvarının permeabilitesi yanında çevre parankimin kan akım hızına da bağlıdır. Hava emilince kavite kollabe olur ve iyileşir. Aps ne kadar kronikse kapsamı o kadar katılaşır ve kokuşur. Akciğer apsesi radyolojik olarak daha çok depandan bölgelerde ve subplevral yerleşme eğilimindedir.

*** AKCİĞER & APSE & TANI:**

Akciğerde kaviter lezyon gözlenen olgularda endobronşiyal obstrüksiyon olmadığını göstermek için bronkoskopi yapılabilir. Ayırıcı tanıda lokalize ampiyem, enfekte bül, enfekte kist hidatik, pulmoner hamartom, kavite pnömokonyotik lezyon, hiatus hernisi, tüberküloz, fungal ve actinomyces enfeksiyonları göz önünde tutulmalıdır.

*** AKCİĞER & APSE & TEDAVİ:**

Uygun antibiyotik tedavisinde olguların % 13 'nde 2 hafta içinde, % 44 'nde 4 hafta içinde, % 59'nda 6 hafta içinde, % 70 'nde 3 ay içinde iyileşme gözlenmektedir. Olgulara drenaj amaçlı fizyoterapi uygulanabilir. Akciğer apsesinde tüp drenajının ampiyem ve pnömotoraks gibi riskleri vardır. Pnömostomi ile açık drenaj yapıp 48 saat sonra dren çekilir. Akciğer apseli olgularda antibiyotik tedavisi başarısız kalırsa rezeksiyon cerrahisine gidilir. Rezeksiyon cerrahisi hemoraji riski ve özellikle bronş karsinomu şüphesi varsa önceliklidir.

Akciğer apsesinin mortalitesi % 4 iken nekrotizan pnömoninininki % 25'dir. Kloramfenikolün de anaeroblara etkisi vardır.

*** AKCİĞER & AGENEZİS & KLİNİK:**

Genellikle unilateral olup her iki cinste eşit oranda görülür. 1985 'den beri sadece 11 bilateral olgu bildirilmiştir. Akciğer agenezisi olan çocukların yarısından fazlasında diğer sistemleri ilgilendiren konjenital anomaliler (kardiyovasküler, iskelet, gastrointestinal, genitoüriner) de vardır. En sık olarak kardiyovasküler sistem anomalileri (patent duktus arteriyozus, patent foramen ovale) bildirilmektedir. Bununla beraber otopsi incelemeleri minör iskelet anomalilerinin de sıklıkla var olabileceğini göstermiştir. Ekstremit ve spinal anomaliler genellikle agenezis olan akciğerle aynı tarafta iken kosta anomalileri her iki tarafı da tutabilmektedir. Akciğer agenezisi genellikle ilk 5 yaşta saptanmaktadır. Diğer konjenital anomaliler yoksa hasta yıllarca asemptomatik kalabilir. En bilinen semptom efor dispnesidir. Yenidoğanda taşipne, çocuklukta rekürren respiratuvar enfeksiyonlar gözlenebilir.

Akciğerlere ait tomurcuk 4. gestasyon haftasında oluştuğundan agenezise neden olabilecek patolojilerin de bu dönemde etki göstermesi beklenebilir.

*** AKCİĞER & AGENEZİS & TARİHÇE:**

Ellis 1917 'de her 15.000 otopsinin birinin akciğer agenezisi olduğunu bildirmiştir. Thomas ve Boyden sağ akciğer agenezisinin sol akciğerde değişik varyasyonlar ile beraber olabileceğini bildirmiştir. Üç olgunun ikisinde sol akciğerde 3 lob olduğunu diğerinde ise lobülasyon saptanmadığını bildirmişlerdir. Bronkopulmoner segment anomalisi, aort kuvarktasyonu, persistan duktus arteriyozus, sol post-trakeal veya bronşiyal pulmoner arter gibi anomaliler akciğer agenezisine eşlik edebilmektedir.

Wilson ve Warkany maternal A vitamini eksikliğinin akciğer agenezisine neden olabileceğini göstermiştir. Thomas ve Boyden sağ akciğer agenezisi olan 3 olgudan ikisinde sol akciğerde 3 lob olduğunu, diğerinde ise sol akciğerin tek lob şeklinde bulunduğunu gözlemlemişlerdir. Bu olgulardan birinde multipl segmental varyasyonlar, birisinde sol eparteriyel bronkus, diğerinde ise aort kuvarktasyonu, persistan duktus arteriyozus ve sol postbronşiyal pulmoner arter saptanmıştır.

*** AKCİĞER & ANATOMİ:**

Derin bir inspiyumun sonunda akciğer hacminin % 80 'ni hava, % 10 'nu kan oluşturmaktadır. Akciğer dokusu ise sadece geriye kalan % 10 'luk kısmı oluşturmaktadır. Bu az miktardaki doku nerdeyse bir tenis kortu büyüklüğündeki bir alana yayılmıştır. Bu nedenden dolayı akciğer doku çatısı son derece nazik bir dokudur. Akciğerlerin sınırları önde ve yanda plevra gibi seyredirken altta orta skapular çizgiyle 10. kostada kesişip T10 vertebra düzeyinde sonlanır.

*** AKCİĞER & ANATOMİ & SOL & ALT LOB:**

Sol alt lob üst kısmı sıkıştırılmış bir koniyi andırmaktadır. Anterior, kostal, paravertebral ve diyafragmatik yüzlere sahiptir. Sol alt lob bir ölçüde sağ alt lobun defektif bir kopyası gibidir. Mesela alt lobun süperior segmentinin sağdakinden farklı bir dallanma modeli vardır. Solda alt lob süperior segment sağa göre bazal segmentlerin üzerine çok daha oblik oturmaktadır. Bu yüzden bu segmentin rezeksiyonu sağa göre daha zordur. Sağda alt lob süperior segment % 62 horizontal yerleşmiştir.

*** AKCİĞER & ANATOMİ & SOL & ÜST LOB:**

İnsanda sol üst lob bilindiği üzere lingular segmentler, anterior ve apikoposterior segmentlerden oluşmaktadır. Lingular bronşun içindeki 2 segment klasik olarak inferior ve süperior olmak üzere iki subsegmente ayrılrsa da bazan orta loba benzer bir organizasyon göstererek anterior-posterior yerleşim gösterebilir. Sol üst lob anterior segment bronşu öne ve arkaya giden anterior ve posterior subsegment bronşlarını vermektedir. Anterior dal öndeki kostal yüzeye ve mediyastene yakın alanlara uzanırken posterior dal interlobar fissür ve buna komşu kostal yüzeylere gitmektedir. Apikoposterior segment bronşu ise klasik olarak apikal ve posterior subsegment bronşlarını vermektedir. Apikal subsegmental bronş apikal ve anterior adında iki dala; posterior subsegmental bronş ise apikal ve posterior adında iki dala ayrılmaktadır. Sol üst lob anterior segmentin yüzey alanı apikoposterior segmentten çoğu zaman fazladır.

Sol üst loba mediyastinal yüzden bakıldığında lingula inferior segmentin iç yüzüne oturan 3 adet kabarık çizgisel sırt gözlenir. Bunlardan en belirgin olanı üstlobun mediyastinal ve interlober yüzeylerinin kesişme noktasında oluşur ve hilustan lingula altına kadar uzanır. Churchill ve Belsey bu yapıya “frenum” adını vermişlerdir (Ann Surg 1939; 109: 481-99). Boyden ve Hamre frenum adlı yapının orta lobda da bulunduğunu bildirmişlerdir. Diğer iki lineer çıkıntıya ise Boyden tarafından crista subclavia ve crista posterior adı verilmiştir (J Thoracic Surg 1947; 31: 530-7).

Churchill ve Belsey önden bakıldığında sol üst lobun anterior segmentini lingular segmentlerden ayıran bir çentiğin varlığını tarif etmişlerdir. Ancak bu çentik her zaman için güvenilir bir kılavuz değildir.

*** AKCİĞER & ANOMALİ:**

İnsan akciğeri ile ilgili en detaylı çalışma Boyden ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Akciğerin embriyolojik gelişim sürecinde çeşitli aşamalarda duraklamalar meydana gelebilir. Bu anomaliler kendini klinikte agenezi, aplazi, hipoplazi şeklinde gösterebilir.

*** AKCİĞER & APLAZİ:**

Hastalık ilk kez 1673 yılında De Pozzi tarafından tanımlanmıştır. Ardından bronkopulmoner anomalilerin sınıflandırılması ilk kez 1912 ‘de Schneider tarafından yapılmıştır:

- 1) Akciğer agenezisi → Bir tarafta akciğerler hiç yoktur. Ana bronş ve damarlar mevcut değildir.
- 2) Akciğer aplazisi → Bir bronş taslağı bulunmakla beraber akciğer dokusu ve damarları teşekkül etmemiştir.
- 3) Akciğer hipoplazisi → Akciğer dokusu bir tarafta tam teşekkül etmemiştir. Alveol, damar veya havayollarının çapı veya miktarı azdır.

Ovulasyondan 24 gün sonra pirimitif barsağın (foregut) ventral duvarından solunum sistemi belirtmeye başlar. 2 gün sonra bir tomurcuk halini alır. 28’nci günde buradan sağ ve sol akciğere ait tomurcuklar ayrılır. 29-30. günlerde primer bronşlar, 32. günde lob bronşları, 40. günde segment bronşları tamamlanır. Alveoller ise 20. haftada teşekkül etmeye başlarlar. Bronkus ayrılmalarına devam ederek doğuma kadar 18 yeni dal oluşturur.

*** AKCİĞER & APLAZİ & PATOGENEZ:**

Akciğer damarlanması, ana bronşun dallanmasını takiben oluştuğuna göre esas hatanın akciğerin fetal tomurcuğunda olması daha muhtemeldir. Teratojen olay 26. gün ile 34. gestasyon haftası arasındaki bir zamanda etkisini gösterir. Yani pseudoglandüler ve kanaliküler peryod arasında. Bununla birlikte 24. hafta ile term arasında etki gösteren bir patoloji terminal sac peryodu esnasında gelişimi durdurup doğumdan sonra 8 yaşına kadar olan akciğer büyümesini inhibe edebilir. Wilson ve Warkany, A vitamini eksikliğinin etiyolojik bir faktör olabileceğini bildirmişlerdir. Olası 5 teori vardır:

- 1) Düşük hemitoraks volümü (En sık beraberlik saptanan budur.)
- 2) Düşük pulmoner vasküler perfüzyon
- 3) Azalmış fetal respiratuvar hareketler

- 4) Azalmış akciğer sıvısı (intrapulmoner sıvı gelişmekte olan akciğer için pozitif basınç sağlar.)
- 5) Primer mezodermal defekt (gelişen kaudal mezodermde defekt)

Konjenital diyafragmatik herni, torasik nöroblastom, plevral efüzyon, intraabdominal tümör, toraks duvarı muskuloskeletal deformiteler sıklıkla pulmoner hipoplaziyle beraberdir. Yer kaplayan bu şekildeki oluşumlar akciğer gelişimini baskılayabilirler. Oligohidramniyoz, uterin duvarın fetüs toraksına bası yapması sonucu pulmoner hipoplazi oluşabilir.

Hislop ve arkadaşları bilateral hipogenezili olgularda periferik hava yolları ve alveollerin normalden daha az olduğunu ama alveoler diferansiyasyonun normal olduğunu bulmuşlardır. Bu da, akciğer gelişiminde 12-16. gestasyonel haftalar arasında bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Bu esnada ise amniyotik sıvı nonrenal orjinlidir. Bu yüzden de renal prolin metabolizması sorumlu tutulmuştur. Morfolojik bulgulardaki varyasyonlar, hipoplaziye yol açan patolojinin nedeni, ciddiyeti ve zamanlamasıyla ilişkilidir.

*** AKCİĞER & APLAZİ & KLİNİK:**

Akcığer aplazisinin solda 3 kat daha sık görüldüğü bildirilmiş ve bunun nedeni olarak sağ taraf agenezilerinde konjenital anomaliler ile beraberliğin daha fazla olması gösterilmiştir. Yine akciğer aplazisinin erkekte daha sık gözlemlendiği söylenmiştir. Unilateral agenezis için 1/10.000 gibi bir oran verilmiştir.

Hipoplazi sıklıkla diğer konjenital anomalilerle beraberdir. Pek çok hipoplazi olgusunda ipsilateral pulmoner arter ve pulmoner venöz dönüş anomalisi vardır. Akciğer anomalileri % 50-60 oranında diğer konjenital anomalilerle beraberdir. Duktus arteriyozus açıklığı, foramen ovale açıklığı, pulmoner venlerin vena azigosa dökülmesi, özefagus ve anüs atrezisi, Ürogenital atrezi, kısa barsak, at nalı böbrek, ventrikül defekti, yüz hipoplazisi, dudak-damak anomalileri, sipina bifida, hemidiyafragma agenezisi, altı parmak, rudimente atlas, dış kulak malformasyonu, kosta deformitesi, fallot tetrolajisi, hemivertebral, skolyoz, mikroftalmi, pitozis.

Ayrıacı tanıda endobronşiyal ve ekstrabronşiyal atelettazi nedenleri, diyafragma hernisi ve evantrasyonu, ilerlemiş fibrotoraks, kollapsa yol açmış ciddi bronşektazi gibi nedenler ekarte edilmelidir.

*** AKCİĞER & APLAZİ & BÜL:**

Çapı 1 cm. veya daha fazla olan, duvarı yaklaşık 1 mm. kalınlıkta, içinde sadece hava bulunan vasküler yapıdan fakir hiperlüsen bir alandır. Genellikle ağır amfizemlerde rastlanan akciğer parankimindeki hava boşluklarıdır. Büller genellikle bronşiyollerin çek-valf tipinde obstrüksiyonundan oluşurlar. Obstrüksiyon, alveollerin aşırı genişlemesini ve alveoller arası esnek dokunun parçalanması ve böylece zayıflamış alveoller arası bölmelerin yırtılması sonucu birçok alveolün birbiriyle birleşmesine yol açmaktadır. Büllerin ancak % 15 'i direkt radyografide görünür. Sıklıkla apekslerde bulunurlar ve genellikle multipldirler. Büllerin içinde endotelial bir tabakanın olmaması bunları kistlerden ayıran önemli bir özelliktir. Büller genelde düzensiz şekilli olup çok nadiren sıvı içerirler. Akciğer parankiminden kesin bir sınırla ayrılmışlardır.

*** AKCİĞER & ASİNUS:**

Solunum sisteminde bir terminal bronşiyolün havalandırdığı sahaya asinus denir. İnsan akciğerinde 25.000 asinus vardır. 3-5 asinus beraberce bir akciğer sekonder lobülünü oluştururlar.

*** AKCİĞER & ASPIRASYON & SIVI:**

Hayvani yağlar, mineral yağlar, alkol, hidrokarbonlar, asitler ve mide içeriğinin aspirasyonu kimyasal pnömoniye yol açar. Bunların içinde en sık görüleni mide içeriğinin aspirasyonudur ki buna Mendelson sendromu denilmektedir.

*** AKCİĞER & ASPIRASYON & YABANCI CİSİM:**

Aspirasyonu izleyen ilk semptomlar boğulma hissi, öğürme, geçici ses yitimi (afoni), öksürük, solunum zorluğu ve hırıltılı solunumdur. İn hale edilen yabancı cisimlerin % 2 'si öksürükle atılır. Akut yabancı cisim aspirasyonunda derhal hastaya Heimlich manevrası yapılmalıdır. Bu manevrada hastanın arkasına geçen kişi ellerini birleştirerek hastanın sternumunun ksifoid bölgesinin altına, göbeğin üstüne ve orta hatta yerleştirerek, aşağıdan yukarıya doğru karın bölgesine güçlü bir basınç uygular. Buna ek

olarak Kanada Kalp Vakfı 1986 'da Heimlich manevrasına ilaveten hasta öne doğru eğilirken, el ayası ile interskapuler bölgeye 4 kez hızla vurulmasını önermiştir.

*** AKCİĞER & ASPIRASYON & YAĞ:**

Yağ aspirasyonu asemptomatik soliter nodülden solunum yetmezliği yapan diffüz interstisyel hastalıklara kadar geniş bir yelpazede değişik pulmoner hastalıklara neden olur. Mineral yağlar en sık aspire edilen yağlardır. Genelde yağlı burun damlalarını kullanan hastalarda görülür. Yağ damlacıkları makrofajlar tarafından alınır ve parçalanma sonucu yağlar serbestleşerek tekrar ortama geçer ve bu kısır döngü şeklinde devam ederek siliyer aktiviteyi inhibe eder. Neticede bir fibroblastik veya granülomatöz bir reaksiyon ortaya çıkar. Akciğer grafisinde bronkojenik karsinomu taklit eden nodüler lezyon oluşturabilir. **BAKINIZ PNÖMONİ & EGZOJEN LİPOİD**

*** AKCİĞER & AT NALI:**

At nalı akciğer nadir görülen konjenital bir anomalidir. Bu anomalide sağ akciğerdeki doku bir isthmus aracılığıyla özefagus ve aortanın önünden fakat perikardın arkasından sol akciğer bazalı ile füzyon gösterir. Anomalinin etiolojisi belli değildir. Akciğer hipoplazisi de anomaliye eşlik edebilir. Yine olguların % 25 'nde konjenital kalp hastalığı vardır. Anatomik olarak isthmusun arterleri ve bronşları sağ sistemden temin edilir. Plevrası bazan mevcuttur.

Olgular genellikle doğumdan sonraki ilk sene rekürren pnömoni ile başvururlar. İsthmus genellikle radyolüsen olup komşu akciğer dokusuyla kıyaslandığında hipovaskülerdir. Akciğer grafisinde sağ akciğer hipoplazisi ve dekstrokalardi görülebilir. Rekürren respiratuvar enfeksiyonlar veya soldan sağa şant durumunda cerrahiye başvurulur. Bunlar yoksa tedavi konservatiftir.

*** AKCİĞER & BÜL:**

Terminal bronşiyollerin distalinde kalan havayollarının hasar, dilatasyon ve birleşmesi sonucu oluşan, çapı 1 cm 'den büyük havalı yapılardır. Duvarını basıya uğramış parankim oluşturur. İyi damarlanmalarına rağmen ventilasyon açısından ölü boşluk durumunda olan sahalardır. Etiyolojide amfizem (panasiner, sentrasiner), fibrozis (traksiyon veya hava hapsi yaparak), sigara, intravenöz ilaç alışkanlığı gibi faktörler yer alır. Patogeneizde alveol duvarının zayıflığı, inflamatuvar bronşiyol hastalığının hava hapsine yol açması, kollateral ventilasyonun bozulması, paraseptal amfizemde bağdoku septalarının komşu alveolleri tahrip etmesi gibi faktörler suçlanmıştır (Murphy DM, Fishman AP. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998, Chapter 55).

Tip 1 büller dar bir boğaz ile akciğer parankimine bağlıdırlar. Bu büller kağıttan bir çanmta gibi açılıp kapanırlar. İçleri boş, duvarları incedir. Genellikle apekte, bazen lingula ve orta lobun uç kısımlarında görülürler. Tip 2 büller, subplevral parankimden gelişirler. Tip 1 bülün aksine dış yüzünde intakt mezotel hücrelerinden oluşan plevra taşırlar. İçlerinde panasiner amfizem vardır. Akciğerin herhangi bir yerinde olabilirlerse de en çok üst loblar, orta lobun önü ve diyafragma üstünde görülürler. Tip 3 büller ise amfizemin atrofik bir formunu oluştururlar (Keleş M ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 49-53).

Bülün kompliyansı daha fazla olduğundan, aynı negatif plevral basınca maruz kaldığında bülü çevreleyen akciğer dokusuna göre daha fazla şişer. Radyolojik olarak bülün duvarını oluşturan hat, birleşmiş interlobüler septalardan oluşmaktadır. Enfekte olduklarında hava-sıvı seviyesi verirler. Enfeksiyon temizlense bile hava-sıvı seviyesi haftalar veya aylarca sebat edebilir. Hava-sıvı seviyesi olan bir bülün ayırıcı tanısında akciğer absesi, tüberküloz, mantar hastalığı, kaviter akciğer kanseri, bül içine kanama, loküle hidropnömotoraks akla gelmelidir. Hastalarda retrosternal bölgede anjinayı andıran bir göğüs ağrısı duyulabilir. Bül duvarlarındaki damarların rüptürü masif hemoptiziye yol açabilir. Spontan pnömotoraks ve bül duvarında kanser gelişmesi diğer komplikasyonlardandır.

Normal akciğer parankimiyle çevrili büllerde cerrahi endikasyonları şöyledir: bülün dispne yapabilecek kadar büyük olması, rekürren pnömotoraks, tıbbi tedaviye yanıt vermeyen enfekte bül, bül ile ilişkili akut solunum yetmezliği, bülde akut genişleme, bül genişlemesine eşlik eden göğüs ağrısı, bül zemininde kanser gelişmesi. Cerrahide medyan sternotominin üstün olduğu bildirilmektedir. Cerrahiden en çok fayda gören büller, bir hemitoraksın % 50-100 'ünü kaplayanlardır. Cerrahinin mortalitesi % 1.5 civarındadır. Kontrlatelateral pnömotoraks, bülün mediastene fıtıklaşması ölüme sebebiyet verebilir. Postoperatif komplikasyonlar (hava kaçağı, plöropulmoner enfeksiyonlar) % 14-44 arasında görülür.

Büllöz akciğer hastalığının tedavisinde videotorakoskopi ilk kez 1990 yılında Lewi ve arkadaşları (J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 336: 1577-8) tarafından gerçekleştirilmiştir. Stapler 'lerin endoskopik modellerinin geliştirilmesiyle başarılı bir hemostaz ve hava kaçağı kontrolü elde edilmiştir. Büllöz akciğer hastalığında cerrahi girişim sonrası en sık görülen komplikasyonlar uzamış hava kaçağı (% 3-30), pnömoni, rezidü boşluk, ampiyem ve hemorajidir (Temürtürkan K ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2002; 8: 59-66)

*** AKCİĞER & CERRAHİ & VOLÜM AZALTICI:**

National Emphysema Treatment Trial Research Group (N Engl J Med) 1200 amfizemli hastayı medikal tedavi ve volüm azaltıcı cerrahi yapılanlar olmak üzere randomize etmiştir. Çalışmanın amacı bu tedavinin 5 yıllık sağkalım, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemektir. Erken dönem değerlendirmede 1 aylık mortalitesi % 30 'lara çıkan kötü prognozlu bir alt grup ortaya çıkmıştır. Bu grup toraks BT 'sinde diffüz hastalık olan grup veya FEV1 veya DLCO 'su % 20 'nin altında olan grup idi. Üst lobda kistik hastalığı olanlarda volüm azaltıcı cerrahi sağkalım avantajı getirmiş iken genel grupta sağkalımı uzatmamış ancak fonksiyonel durumu düzeltmiştir

*** AKCİĞER & DAMAR: BAKINIZ PULMONER & DAMAR**

*** AKCİĞER & EKTOPI:**

Rudimenter akciğer dokusu bazan ektopik lokalizasyonlarda (trakea, özefagus, mide duvarı) bulunabilmektedir. Boyden adlı araştırmacı buna "supernumerary lungs" adını vermiştir. Bu oluşumlar genellikle trakeal divertiküllerden meydana gelmektedir. Herxheimer 1901 yılında krikoid kıkırdağın 2.5 cm altında trakeal bir bronkusun havalandırdığı "üçüncü" fonksiyonel bir akciğer tanımlamıştır. Stibbe 1929 yılında trakeanın sağ arka duvarında benzer bir lezyonu göstermiştir. Bremer 1932 'de bir insan embriyosunda iki trakeal divertikül saptamıştır. Bu divertiküller dallanabilir veya tübüler bir gelişim arzedebilir. Chiari adlı araştırmacı 1889 'da yapmış olduğu 6000 otopsiden 5 'nde bu patolojiye rastlamıştır.

En meşhur olan fazlalık akciğerler Rokitansky loblarıdır. Bunlar toraks altlarında lokalize izole strüktürlerdir. En sık solda ve diyafragmanın üstünde yerleşirler. Bolck 1951 'de 41 olgunun 27 'sinde Rokitansky loblarını sol supradiyafragmatik, 5 'ni sol infradiyafragmatik pozisyonda bulmuştur. Bu izole akciğer kütleleri genellikle trakeobronşiyal ağaç ve pulmoner vasküler sistem ile bağlantılı değildir.

Scheidegger 1936 'da incelemiş olduğu bir yenidoğan erkek çocukta sol alt plevral boşlukta gri-kırmızımsı iki loblu bir akciğer doku kitlesinin açık sarı renkli bir sıvıyla dolu olduğunu saptamışlardır. Yer kaplayan bu oluşum nedeniyle kalbin sağa itildiği, sağ akciğerin üç loblu olduğu ancak hava içermediği gözlenmiştir. Söz konusu ektopik akciğer dokusu, sol diyafragma kubbesinin mediyal kısmına bir sap ile bağlı olup gaz içermektedir. Bu sap 2 mm sonra özefagusun yanında mideye ulaşmaktadır.

*** AKCİĞER & EMBRYOLOJİ:**

Suda yaşayıştan hava ile yaşama dönemine geçişte omurgalıların morfolojisinde meydana gelen en büyük değişiklik farinks bölgesinde kendini gösterir. Bu değişiklik sindirim ve solunum yollarının, ağız ve burun boşluklarının birbirinden ayrılmasıdır. Embryoner hayatın 3. haftası sonunda (yaklaşık ovulasyondan sonra 26. günde) primitif tüpün ventral bölümünde cep tarzında bir tomurcuk belirir. Uzunlamasına büyüyen bu tomurcuk "laringotrakeal oluk" adını alır. Laringotrakeal oluk aşağı doğru gelişerek tüp halini alır. Bu tüp 4 haftalık embriyoda sağ ve sol diye iki dala ayrılır. Splanchnik mezoderm ise bu gelişen respiratuvar traktusu çepeçevre sarar. Zaten normal bronşiyal ağacın gelişebilmesi için splanchnik mezodermin varlığı gerekli gibi görünmektedir. Solunum tüpü endodermden plevra ise mezodermden köken alır.

33. günde artık trakea, özefagustan ayrıdır ve 5 lob net bir şekilde seçilebilmektedir. Beşinci haftada primer bronş tomurcuklarından sekonder bronş tomurcukları (sağda 3 solda 2 tane) oluşur. Altıncı haftada sekonder tomurcuklardan sağda 10, solda 9 tomurcuk meydana gelmiştir. Altıncı haftaya kadarki döneme embryonik dönem adı verilmektedir. 6-16. haftada ise bronş ağacı artık terminal bronşiyollere kadar meydana gelmiş ve preasiner arter formasyonları tamamlanmıştır. Bu dönem ise pseudoglandüler dönem olarak adlandırılmaktadır. Görüldüğü üzere akciğerler geliştikçe dolaşım sisteminde de değişiklikler meydana gelmektedir. Primitif pulmoner arterler 6. aortik arkustan köken alırlar ve gelişen akciğer tomurcuklarına doğru büyürler. Pulmoner arter havayollarının gelişimine paralel

dallar verir. Bunlara preasiner damarlar denir. Preasiner damarlar 16. haftanın sonunda oluşmuş olurlar. Alveolleri besleyen intraasiner damarlar ise çoğunlukla doğumdan sonra gelişim süreçlerini tamamlarlar.

16-28. haftalar arasında (kanaliküler dönem) asinus ve damarlanması ortaya çıkar, akciğer lobülleri oluşur. Tip 1 ve tip 2 pnömositler görülür, tip 2 pnömositler surfaktant sentezlerler. 28-36. haftalar arasında (sakküler dönem) intersisyel doku azalırken sakküler duvarlar inceler. Alveoller ilk kez 32. haftada gözlenirler. 36 haftadan 8 yaşa kadar olan dönem ise alveoler dönem olarak isimlendirilir. Bu dönem alveollerin gelişim sürecini kapsar.

Tüm solunum organlarının iç yüzünü döşeyen epitel tabakası, kaynağını laringotrakeal oluğun iç kısmını kaplayan endodermden meydana gelir. Endoderm, solunum sisteminin içini döşeyen epitelin ve mukozal bezlerin orjinini teşkil eder. Endoderm havayolu epitelinin dışında asinusları da oluşturur. Dallanan solunum tüpleri mezodermden oluşmuş farklılaşmamış bir mezankim kitlesi içine gömülür. Bu kitleden değişik farklılaşmalarla bağ dokusu, düzkaslar, damarlar ve kıkırdak meydana gelir. Gelişimin ilk birkaç haftasında ektodermden gelen sinir lifleri mezenşimin içine girerek motor ve sensoriyel bağlantıları sağlarlar. Yanlara doğru gelişen solunum tüpleri, içinde bulunduğu mezankim kitlesinin bir bölümünü de sürükleyerek coelomik boşluğa girer. Coelomik boşluk bu gelişim esnasında plevra, perikard ve periton boşluklarına bölünür.

Akciğerler intrauterin 16. haftaya kadar pseudoglandüler devrededir. Bu dönemde mezenşimal bir stromanın üzerine kurulmuş bir bazal laminanın üzerinde küboidal veya kolumnar epitelle çevrili tüpler vardır. Artık 16. haftada goblet hücreleri, müköz glandlar ve silli hücreler tüm bronş epitelini boyunca yerleşmiştir. 16-26. haftalar arasındaki kanaliküler devrede mezenşimal doku vaskülarize olur. Hava tüplerinin çevresi elastik lif ve kapillerlerle sarılır. 26.ncı haftadan doğuma kadar süren peryod alveoler (sakküler) devredir. Bu peryotta alveoler duktuslar meydana gelir ve çevreleri alveollerle sarılır. Sakküler epitel içinde tip 1 ve 2 pnömositler oluşur. Tip 2 pnömositler içinde osmiofilik body 'ler tesbit edilebilir.

Kıkırdak trakeada 4. haftada oluşup 12. haftada segmenter bronşlara, 26. haftada daha aşağıdaki bronşlara yayılır. Altıncı haftadan sonra düzkaslar ilk kez lobar bronşlarda görülmeye başlarlar. Pulmoner arterler 12. haftada belirirler ve terminal bronşiyollere doğru ilerler. Doğumdan sonra da büyümelerine devam ederek alveoler duktuslara erişirler.

Doğumda total alveol sayısı 24-50 milyon, bir yaşında 120 milyon, iki yaşında 280 milyon iken 8-10 yaşına kadar artmaya devam ederek 200-700 milyonu bulur. Bununla birlikte doğumda gerçek anlamda alveol ya yoktur yada çok azdır. Gaz değiş-tokuşu terminal hava yolları ile sakkuluslarda olmaktadır.

Akciğer hayatı sürdürebilecek bir matüriteye ancak 26. haftada ulaşır. Akciğer sıvısı doğrudan amniyotik sıvı ile ilişkide olduğundan amniyosentez ile alınan sıvı örneklerinden akciğerin olgunluğu saptanabilmektedir. Doğumda ilk soluk alma ile birlikte bu sıvının çoğu intersisyel aralığa absorbe edilir ve 4-6 saat içinde damarlar veya lenfatiklere geçer. Bazen sezeryan ile doğumlarda sıvının emilimi gecikebilir ve bu durumda "yenidoğanın geçici taşipne sendromu" oluşabilir.

*** AKCİĞER & ENDOTEL: BAKINIZ PULMONER & ENDOTEL**

*** AKCİĞER & ENFARKTÜS & ETİYOLOJİ:**

Akciğer dokusunda alveoler duvarları, bronşiyolleri ve kan damarlarını da içeren iskemik nekrozdur. Mikroskopik olarak akciğer enfarktüsü çok az bir enflamatuvar reaksiyonla beraber bulunan bir alveol çeperi koagülasyon nekrozudur. Alveoller eritrositlerle doludur. Akciğerin ikili dolaşım sistemi olması ve oksijenle direkt temas etmesi yüzünden enfarktüs nadirdir. Enfarktüs oluşabilmesi için 3 sistemden ikisinin devre dışı kalması gerekir. Kaldı ki bir damarın embolus ile tam olarak tıkanması nadirdir. KOAH ventilasyonu bozarak, kalp yetmezliği ise bronşiyal arter yetmezliği yaparak enfarktüs riskini artırır.

*** AKCİĞER & ENFARKTÜS & PATOGENEZ:**

Hemorajik pulmoner enfarktüs orta çaplı pulmoner arterin obstrüksiyonuyla beraberdir. Nadiren ana pulmoner arter, küçük çaplı elastik veya müküler arter tıkanmalarında da oluşabilir. Lobar-segmenter arter tıkanmalarında enfarktüs nadirdir. Çünkü bronşiyal arterlerin kapiller düzeyde pulmoner sirkülasyonla ekstensif konneksiyonu vardır. Periferik embolilerde damar içindeki tıkaçıcı fibrin kitlesi bronşiyal arterlerle pulmoner arteriyoller arasındaki anastomozların periferine kaymakta ve böylelikle

alveol alanlarının bronş arterlerinden kanlanmasına engel olmaktadır. Enfarktüs, kollateral dolaşımın en az olduğu periferik alanlarda meydana gelir ve etkilenen plevra üzerinde sıklıkla fibrinöz eksuda bulunur. Pulmoner embolilerin ancak % 10 'nda enfarktüs meydana gelir. Bununla birlikte emboliler genellikle multipl olduklarından hastaların yaklaşık yarısında histolojik düzeyde enfarktüs meydana gelir. İskemi, alveollere hemorajik eksuda dolmasına neden olur ve akciğer enfarktüsüne bağlı plevral efüzyon % 65 oranında hemorajiktir.

Enfarktüs koyu kırmızı, koyu kahve rengine ve düzgün sınırlıdır. Hemosiderin pigmenti makrofajlarca temizlendikçe renk açılır ve fibrozis oluştuğça griye döner. Orak hücreli anemi akciğer enfarktüsü için bir risk faktörüdür. Septik enfarktüste hemoliz ve nötrofil akümülyasyonuna bağlı gri renk hakimdir. Septik emboliler akciğer apsesine neden olabilirler.

*** AKCİĞER & ENFLAMASYON:**

Silolarda bulunabilen NO₂ 'nin veya grizu patlamalarında oluşabilen SO₂ 'nin inhalasyonu akciğer parankiminde enflamatuvar reaksiyona yol açar.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & ENFLAMASYON:**

Akciğer fibrozisinin bir karakteristiği de "yamalı" özeliğidir. Yani bazı akciğer alanları normal iken bazı yerlerde enflamasyon ve ödem, bazı alanlarda ise fibrozis mevcuttur. Diğer organlarda benzer lezyonlar olmakla beraber bu organlarda fibroze yol açan süreçlerin aynı dönemdeki lezyonlarla karakterize olduğu dikkati çekmektedir. Aynı anda fibrozis ile aktif enflamatuvar sürecin beraberce olabildiği nerdeyse tek organ akciğerlerdir. Akciğer fibrozisinde dokuya infiltrate olmuş lökositlerin paterni ise fibroze yol açan sürecin etiyojisi ve prognozu ile ilişkilidir. Sarkoidozda alveoler boşluklarda CD4(+), hipersensitivite pnömonisinde CD8(+) hücrelerde artış olduğu bilinmektedir. İdiyopatik akciğer fibrozisi ise genellikle nötrofilik alveolit ile karakterizedir. Bronş lavaj sıvısında lenfositlerin fazla olduğu olgularda prognozun iyi, eozinofillerin arttığı olgularda prognozun kötü olduğu ifade edilmektedir. Enflamasyonun amacı dokunun tamiri olduğundan ve fibrozisin de bir tamir formu olduğu bilindiğinden pek çok araştırmacı enflamasyonun modülasyonu üzerinde çalışmaktadır. Enflamatuvar cevabın kontrolü fibrotik sürecin kontrolünü sağlayabilir. Aktive enflamatuvar hücreler ve alveolit var oldukça fibrotik sürecin progresyon göstereceği düşünülmektedir.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & ETİYOLOJİ:**

- 1) Hipersensitivite pnömonitisi (Çiftçi akciğeri, bagassozis)
- 2) Pnömokonyozlar (asbestozis, silikozis, talk pnömokonyozisi, kömür işçileri pnömokonyozu)
- 3) Kollajenozlar (romatoid artrit, skleroderma, Sjögren sendromu, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus, polimiyozitis/dermatomyozitis, sistemik vaskülitler)
- 4) Granümatöz hastalıklar (sarkoidoz, eozinofilik granülom)
- 5) İrritanlar: NH₃, NO₂, SO₂, bleomisin, metotreksat, busulfan, dilantin, azatiyopirin, klorambusil, hidroksiüre, siklofosamid, melfalan, karmustin, nitrozoüre, sulfasalazin, sefalosporinler, penisilamin, amiodaron, mitomisin, altın tuzları ve nitrofurantoin
- 6) Yüksek konsantrasyonda oksijen
- 7) Radyoterapi
- 8) Enfeksiyon hastalık sonrası
- 9) Lenfanjiyoleiomyomatozis, kronik eozinofilik pnömoni, idiyopatik akciğer fibrozisi, amiloidozis, bronşiyolit obliterans organizing pneumonia

*** AKCİĞER & FİBROZİS & FİBROBLAST:**

Akciğer fibrozisli olguların pulmoner fibroblastları, kontrol fibroblastlarına göre daha hızlı çoğalmaktadır.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & İMMÜNOLOJİ:**

İntersiyel akciğer fibrozisi gelişen sarkoidozlu, vaskülitli ve idiyopatik olgularda lenfositlerde gamma-interferon üretiminin azalmış olduğu saptanmıştır. Bununla beraber bu olgularda alveoler makrofajlarfa PDGF mRNA ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & KANSER:**

Diffüz akciğer fibrozisinde kanser riski 14 kat artmaktadır. Skar karsinomları tüm akciğer kanserlerinin % 7-15 'idir. En sık adenokarsinom ,özellikle de bronşiyoloalveoler CA 'dır. Tümör genellikle periferik lokalizasyonludur.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & KLİNİK:**

Primer semptom efor dispnesidir.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & MARKIR:**

Kollagenler ekstrasellüler aralığa boşaltılmadan önce aminoterminal uçlarında küçük, karboksiterminal uçlarında ise büyük propeptidler taşırlar. Bu propeptidler ekstrasellüler aralıkta spesifik endopeptidazlarca kollagenden uzaklaştırılır. Böylece rijid olan üçlü kollagen heliksleri kollagen fibrilleri şeklinde entegrasyon gösterirler. Bu propeptidler kollagen turnover 'nı göstermek amacıyla pek çok araştırmacı tarafından kullanılmıştır: Amino-terminal tip III prokollagen peptid, karboksi-terminal tip I prokollagen peptid, tip IV kollagen 'in 7s 'lik komponenti, kardiyak troponin T vb. Bu markırların pek çoğu hipertansif sol ventrikül hipertrofinde artmış olup konjestif kalp yetmezliğinde kötü prognostik faktör olarak tanımlanmışlardır. Bu markırların içinde en çok kullanılan amino-terminal tip III prokollagen peptididir. Bu peptidin serum konsantrasyonunun myokard enfarktüsü sonrası kardiyak skar boyutunun ölçümünde kullanılabileceği ifade edilmiştir. Yalnız bilinmesi gereken bir nokta; gerek kollagen I 'in gerekse kollagen III 'ün hem kalbin hem de akciğerin dominant matriks molekülü olduğudur. Dolayısıyla bu peptidlerin serum düzeyleri herhangi bir organa spesifik olamamaktadır. Kaldı ki propeptidlerin serum düzeyi kollagen sentezini yansıtmaktadır, kollagenin yıkımını değil. Kollagenin ekstrasellüler yıkımından primer sorumlu enzim MMP-1 'dir. Çeşitli dokularda yeni sentezlenen kollagenin % 40 'nı bu enzim parçalamaktadır.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & MAST HÜCRESİ:**

Daha önceki konularda mast hücrelerinin fibroblastlar üzerine etkili pekçok sitokini (IL-1, IL-6, TGF-beta 1, TNF-alfa) salgıladığını görmüştük. Mast hücre aktivasyonu, fibroze yol açan kronik enflamatuvar süreçte klasik bir basamaktır. Mast hücrelerinden salınan triptaz insan akciğer fibroblastlarında tip I kollagen sentezini stimüle etmektedir. Diğer yandan mast hücre kimazı in vitro şartlarda, etilen diamin tetraasetik asid varlığında, prokollagen'i parçalayarak fibril oluşumuna neden olan kollagenin sentezini indüklemektedir. Bu gözlem mast hücre kimazının da kollagen biyosentezi ve fibrozis patogeneğinde rolü olduğunu göstermektedir. Deneysel çalışmalar histamin ve substans-P ile fibrojenik sitokinlere bağlı fibroblast proliferasyonunun artırılabilirliğini göstermiştir. Dolayısıyla mast hücreleri hem doğrudan hem de nöronlar üzerinden doku fibrozisini indükleyebilmektedir.

Mast hücreleri fibrozan alveolitten olduğu gibi, silika, bleomisin 'in tetiklediği akciğer fibrozisinden ve, yine fibrogenesis sürecindeki potansiyel rolleri nedeniyle bronşiyolitisi obliterans organizan pneumonia (BOOP) etiopatogenezinden sorumlu tutulmuşlardır. Mast hücrelerinin fibrotik sürece katkıları fibroblastlar üzerinden meydana gelebileceği gibi kendileri de non-fibriler kısa zincirli tip VIII kollagen sentezleyebilmektedirler.

Histopatolojik çalışmalarda kuartz partiküllerinin inhalasyonunu takiben 2. ve 4. haftalarda fare akciğerinde degranüle olmuş mast hücrelerinde anlamlı derecede artış saptanmıştır. Deneyin başlangıcında mast hücreleri daha çok perivasküler, subplevral ve peribronşiyal bağdokusunda bulunurlarken 3 ay sonra pulmoner fibrozis geliştiğinde fibrotik alveoler septalar başta olmak üzere fibrozis alanlarında yoğunlaştıkları gözlenmiştir. Diğer bir bulgu da fibrozis gelişimini takiben birim akciğer alanına düşen mast hücre sayısında da anlamlı derecede artış meydana gelmesidir.

Kawanami ve arkadaşları, akciğer fibrozisli olguların bronş biyopsilerinde alveoler duvarlarda artmış miktarlarda mast hücrelerinin varlığını gözlemlemişlerdir. Elektron mikroskopuyla ileri incelemeler yapıldığında bu mast hücrelerinde parsiyel degranülasyon olduğu ortaya çıkmıştır. Sklerodermalılarda yapılmış çalışmalarda, skleroderma zemininde gelişen intersisyal akciğer fibrozisinde akciğer dokusunda mast hücrelerinin arttığı ve mast hücre aktivasyon markırlarında yükselmenin ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Mast hücrelerinin bağdoku remodeling sürecine eşlik etmesi birtakım spekülasyonlara neden olmuştur: Mast hücre kemotaksisine yol açan bir kemoatraktan maddenin mevcudiyeti, heparinin fibroblast büyüme faktörünü stabilize ve aktive etmesi gibi. Diğer yandan akciğer fibrozisli olgularda bronkoalveoler lavaj sıvısında yüksek düzeylerde histamin saptanması nedeniyle spesifik bir histamin

releasing faktör aranmaya başlanmıştır. Akciğer fibrozisli olgulardan elde edilen bir histamin releasing faktörün PDGF (Platelet Derived Growth Factor), IGF-1 (Insulin Growth Factor-1), GM-CSF ve IL-1 'den farklı bir sitokin olduğu belirtilmiştir. Molekül ağırlığı 30.000-50.000 Dalton arasında değişen bu faktör kemik iliği kökenli mast hücrelerini degranüle etmekle kalmaz; aynı zamanda arasıdonik asid metabolizmalarını da stimüle ederek LTC4 üretimine yol açar.

IL-4 'ün fibrojenik ve gamma-interferon 'un anti-fibrojenik etkilerinin ortaya çıkmasından sonra bir IL-4 kaynağı olan mast hücreleri ve T helper-2 lenfositlerin kontrol ettiği enflamatuvar süreçlerde fibrozisin daha kolay oluşabileceği bildirilmiştir.

Koyun mast hücre proteinaz-1 'nin sığır pulmoner arter fibroblastları için mitojenik etkili olduğunun anlaşılmasından sonra pulmoner arteriyel hipertrofik değişikliklerde mast hücrelerinin de rolünün olabileceği anlaşılmıştır.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & PATOGENEZ:**

Akciğer fibrozisindeki histopatolojik değişiklikler, henüz tanımlanmamış bir hasara verilen enflamatuvar yanıtın sonucunda oluşmaktadır. Bu enflamatuvar sürecin sonunda serum proteinleri alveoler boşluğa dökülmekte ve bu alanlar fibrozis ile iyileşmektedir. Deneysel çalışmalar fibrozise giden akciğer parankim remodeling sürecinin tetiklenebilmesi için alveoler epitelin hasara uğraması gerektiğini düşündürmektedir. Akciğer fibrozisinde olası patogenetik faktörler:

- 1- Akciğer fibrozisinde reaktif oksijen metabolitlerinin de rolü vardır. Bleomisin maruziyeti öncesi veya sonrasında niasin veya taurin verilmesi akciğer hasarını anlamlı derecede azaltmıştır. Niasin, ATP 'nin rejenerasyonunu kolaylaştıran, taurin ise reaktif oksijen metabolitlerini inhibe eden bir ajandır. Bilindiği üzere reperfüzyon injury'si adı verilen süreçten ATP 'nin ileri derecede tüketilmesi sorumludur.
- 2- Fibrozis sürecine proteolitik enzimlerin de katıldığı sanılmaktadır. Çünkü pek çok fibrotik akciğer hastalığında fibrozis ve amfizem beraberdir. Deneysel akciğer fibrozisi modellerinde (özellikle kadmiyumun indüklediğinde) proteazların inhibe edilmesi zemindeki fibrotik hastalığı amfizematö-kistik bir akciğere transforme etmiştir.
- 3- Endotelin-1 ve endotelin-3 'ün fibrojenik peptidler olduğu bilinmektedir. Endotelde hipoksi esnasında da açığa çıkan endotelin-1 'in kardiyak myosit ve fibroblastlarca sentezlenebildiği, kollagen I ve III 'ün sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir. Kalp yetmezlikli farelerde endotelin reseptör antagonistleri ile sol ventriküldeki kollagen miktarı azaltılmıştır.
- 4- CD40-CD154 reseptörleri arasındaki etkileşim bir yandan T helper 2 tip sitokinlerin sentezine bir yandan da fibroblast aktivasyonuna yol açabilir. Anti-CD154 antikollarının hiperoksik akciğer hasarı veya radyasyonun indüklediği pnömonitis ve fibrozisde koruyucu olabileceği bildirilmiştir.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & PATOGENEZ & ADEZYON MOLEKÜLLERİ:**

Ekstrasellüler matriks, hücre adezyonu için bir substrat görevi görmekle beraber hücrelerin pek çok fonksiyonunu kontrol eder, anti-apoptotik sinyaller gönderir, büyüme faktörleri için rezervuar görevi görür ve dokunun mekanik özelliklerini oluşturur. Bu haliyle birikim gösteren ekstrasellüler matriks komponentleri temasta olduğu matriks hücreleri için doğrudan aktivatör sinyal oluşturarak kısır bir döngüyü tetikleyebilirler. Gerek fibroblast proliferasyonu gerekse kollagen sentezi primer olarak hücrel adezyon süreci ile kontrol edilmektedir. Normal bir fibroblast bölünebilmek için mutlaka bir yapıya bağlı olmalıdır. Fibroblast çevreye ne kadar güçlü bağlanmışsa proliferasyon ve kollagen sentezi o kadar fazla olmaktadır. Bununla beraber idiyopatik akciğer fibrozisli olguların fibroblastları bir substrata bağlı olmaksızın da çoğalabilmektedir.

Akciğer fibrozisinin etiyopatogenezinde adezyon defekti yer alabilir. Akciğer fibrozisinde tip 1 pnömositler kaybedildiğinden alveoler yüzey hiperplastik tip 2 hücrelerce kaplanmıştır. Bunun bir nedeninin tip 2 pnömositlerin tip 1 pnömositlere farklılaşmasında bozukluk olduğu düşünülmektedir. Ancak belki de nedeni tip 1 hücrelerin alveoler bazal membrana bağlanamamasıdır. Çünkü gastrointestinal sistemi döşeyen epitel hücrelerinin adezyonunun bozulması da Crohn hastalığını andıran kronik intersisyal enflamasyona sebebiyet vermektedir.

Bazı adezyon molekülleri fibrozisin gelişimini önlemektedir. Mesela ICAM-1 taşımayan farelerde bleomisin daha fazla bir akciğer fibrozisi yapmaktadır. Bu artışın alveoler makrofaj yaşam süresindeki artış ile paralel olduğu bildirilmiştir. Bir başka örnek ise beta 6 integrindir. Bu integrini taşımayan hayvanlarda akciğerde persistan lenfositik infiltrasyon ve bronşiyal hiperreaktivite

oluşmaktadır. Beta 6 integrin geni bronşiyoler hücre ve tip 2 pnömositlere enjekte edilince kronik akciğer enflamasyonu düzelmiştir. Bu gözlem hasar sonrası normal tamir sürecinin gerçekleşebilmesi ve enflamasyonun baskılanmasındabeta 6 integrinin önemini ortaya koymaktadır.

Bazı adezyon molekülleri ise tam tersine fibrozisin gelişimini desteklemektedirler. Silika ve bleomisin ile eşzamanlı olarak anti-CD11a veya anti-CD11b antikorlarının kullanılması akciğerdeki kollagen birikimini anlamlı derecede azaltmıştır. Hatta bu antikorların fibrozis yerleştikten 20-25 gün sonra kullanılması bile kollagenin doku yoğunluğunu azaltabilmiştir. Termofil Actinomyces inhalasyonu ile eşzamanlı anti-LFA-1 antikorları kullanıldığında bronş lavaj sıvısındaki enflamatuvar hücre sayısı değişmemiş ancak kontrollere göre kollagen birikimi azalmıştır. Bunun nedeni muhtemelen kullanılan antikorun lökositlerin göçünü engelleyememesi ancak fibrotik süreci yaratmak için parankimal hücreler ile enflamatuvar hücrelerin etkileşimini bozmasıdır.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & PATOGENEZ & FİBROBLAST:**

1962 yılında Castor ve arkadaşları, çeşitli insan dokularından elde ettikleri fibroblastların heterojen olduklarını göstermişlerdir. Bu araştırma deri, periost, perikard ve sinovyal dokudaki fibroblastların hücre siklus zamanı, proliferatif potansiyel ve mukopolisakkarit üretimi açısından önemli derecede farklılıklar sergilediğini göstermiştir. Andiferansiye pirimitif mezenşimal hücreler mikrodoku ortamındaki kimyasal faktörlerin etkisiyle ilgili organa spesifik fibroblastlara dönüşebilirler. Bir başka araştırmada insan gingival fibroblastlarının iki alt gruptan oluştuğu gösterilmiştir. Bu fibroblastlar E serisi prostaglandinlerin büyümeyi inhibe edici etkisine duyarlı ve dirençli olanlar diye iki gruba ayrılmışlardır. Bir grup araştırmacı ise gingival fibroblastları C1q bağlama yeteneklerine göre ikiye ayırmış, C1q 'ya afinitesi yüksek olanların daha hızlı büyüdüğü ve daha fazla protein sentezlediği gözlenmiştir. Tıpkı bu örneklerde olduğu gibi akciğerin intersisyumunda oturan fibroblastlar da morfolojik ve fizyolojik heterojenite göstermektedirler. Bazı araştırmacılar pulmoner fibroblastları lipid partikül taşımalarına göre ikiye ayırmış olsa da iki fenotip arasında dönüşüm olup olmadığı bilinmemektedir. Phipps ve arkadaşları akciğer fibroblastlarını Thy 1 antijenini taşıyanlar ve taşımayanlar diye ikiye ayırmıştır. Bu antijeni taşıyanların daha iğsi olup sıklıkla intrasellüler lipid partiküller içerdiği, taşımayanların ise daha oval olup son derece gelişmiş bir mikrotübüler ve mikrofilamentöz ağ içerdikleri bildirilmiştir. Sadece Thy 1 taşımayan akciğer fibroblastlarının TNF-alfa stimülasyonuna IL-1 salgısı ile yanıt verdiği düşünülmektedir.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & PATOGENEZ & SİTOKİN:**

Akcığer fibrozisinde enflamatuvar reaksiyonları ateşleyen sitokinlerin IL-1 ve TNF-alfa olduğu düşünülmektedir. Dermal fibroblastlar TNF-alfa ile stimüle edildiklerinde IL-1 salgılamaktadırlar. T lenfositler ve özellikle T helper 2 hücreler, aktive olabilmek için IL-1 'e ihtiyaç duymaktadırlar. Gerek IL-1 gerekse TNF-alfa, insan akciğer fibroblastlarında IL-6 sentezini stimüle edebilmektedir. TNF-alfa, bleomisinin indüklediği akciğer hasarı ve fibrozisinde önemli rol oynamakta ve anti-TNF antikorları bu süreci büyük ölçüde baskılamaktadır.

Proenflamatuvar sitokinler birtakım büyüme faktörlerinin ekspresyonunu artırarak fibrozis sürecini de harekete geçirirler. Mesela TNF-alfa ve GM-CSF 'nin fibrojenik etkilerini TGF-beta (Transforming growth factor) üzerinden gösterdiği düşünülmektedir. TGF-beta 'nın fibrojenik bir sitokin olduğu tartışma götürmez bir gerçektir. Fibroblast proliferasyonunu uyaran TGF-beta, ekstrasellüler matriks proteinlerinin (kollagen, fibronektin, proteoglikanlar) sentezini indükleyen en önemli bileşiklerden biridir. TGF-beta 'nın memelilerde benzer biyoaktivite gösteren 3 izoformu vardır. T hücreleri, trombositler, monosit/makrofaj ve strüktürel hücrelerce (fibroblast, epitel) TGF-beta sentezlenebilmektedir. Kollagen sentezi üzerindeki güçlerine göre büyüme faktörleri sırasıyla TGF-beta > PDGF > IGF > bFGF olarak saptanmıştır. Adenoviral bir vektör kullanılarak aktif TGF-beta molekülünün fare akciğerine verilmesi hem intersisyum hem plevrada masif fibroze, myofibroblastların indüklenmesine, kollagen birikimine ve normal akciğer çatısının harap olmasına sebebiyet vermiştir. TGF-beta geninin veya gen ürününün aşırı ekspresyonu hem akciğerde hem karaciğerde hem de pankreasta fibroze yol açabilmektedir. Bilindiği üzere deneysel akciğer fibrozisi modelleri bleomisin, silika, asbest veya radyasyon ile oluşturulmaktadır. Bu modellerin tümünde TGF-beta gen ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Diğer yandan sarkoidozis, asbestozis, pnömokonyoz ve idiyopatik akciğer fibrozisinde de TGF-beta sentezi meydana gelmektedir. TGF-beta sadece fibrotik sürecin

oluşumunda değil aynı zamanda bu sürecin devamlılığında da önemli rol oynamaktadır. Bunun nedeni CTGF (connective tissue growth factor) ekspresyonunu tetiklemesi olabilir.

Yaranın iyileşmesine katkıda bulunmak için bazı fibroblastların kontraktıl özellik kazandığı bilinmektedir. Myofibroblastlar adı verilen bu hücreler fibrotik cevaplarda anahtar hücrelerdir. Fibroblast ile düz kas hücreleri arasında bir fenotip sergileyen bu hücreler alfa 1 düz kas aktini ekspresse ederler. Kemirgenlerde bleomisinind indüklediği akciğer fibrozisinde kollagen sentezinin en çok yapıldığı hücrenin myofibroblastlar olduğu bildirilmiştir. Yine idiyopatik akciğer fibrozisinde, yara iyileşmesinde ve insandaki fibrotik cilt lezyonlarında da primer kollagen sentezinin myofibroblastlarca yapıldığı izlenmiştir. Fibrozis patogenezinde büyük önem taşıyan myofibroblastların, klasik fibroblastlardan in vitro şartlarda TGF-beta aracılığıyla oluşturulabileceği de gösterilmiştir.

Giri ve arkadaşları anti-TGF-beta antikorları kullanarak bleomisinind indüklediği akciğer fibrozisini kısmen inhibe edebilmişlerdir. TGF-beta 'nın fizyolojik inhibitörü olan decorin küçük molekül ağırlıklı bir proteoglikan olup akciğer, böbrek ve beyinde anti-fibrotik ajan olarak kullanılmıştır. TGF-beta aracılı sinyalin decorin ile ekstrasellüler aralıkta veya gamma-interferon ile intrasellüler mesafede durdurulabileceği bildirilmektedir. Yalnız TGF-beta 'nın tam blokasyonu organizmaya zarar verebilir. Çünkü bu molekül immün ve enflamatuvar homeostazisten sorumludur. TGF-beta genini taşımayan hayvanlarda otoimmün multiorgan enflamasyonları oluşmuştur.

T helper 1 sitokinler (δ -interferon) normal doku çatısının restorasyonunu teşvik ederken T helper 2 tip sitokinler (IL-4, IL-5, MCP-1) fibroblast aktivasyon ve proliferasyonuna, ekstrasellüler matrikste protein birikimine ve fibrogenezise neden olmaktadır. Sistemik sklerozise göre idiyopatik akciğer fibrozisinde tip 2 sitokinlerin ekspresyonu daha yüksek düzeydedir. Belki bu yüzden kollagen vasküler hastalıklara bağlı akciğer fibrozisi, idiyopatik akciğer fibrozisine göre daha selim bir seyir göstermektedir. İdiyopatik akciğer fibrozisli hastaların akciğer dokularının immünohistokimyasal incelemesinde intersisyuma infiltre olan mononükleer hücrelerin % 50 'den fazlasının IL-4 ve IL-5(+) olduğu, % 7'den azının δ -interferon(+) olduğu bildirilmiştir. Gerek idiyopatik akciğer fibrozisi gerek bleomisinind gerekse kollagen vasküler hastalıkların indüklediği akciğer fibrozisinde bronş lavaj sıvısında IL-5 ve MCP-1 'in arttığı gösterilmiştir. Bleomisin ile tetiklenen akciğer fibrozisinde IL-5 veya MCP-1 'e yönelik monoklonal antikorlar kullanıldığında enflamasyon ve akciğer fibrozisinin azaldığı gözlenmiştir. Radyasyonun indüklediği akciğer fibrozisinde IL-4 gen ekspresyonu ve protein sentezinin meydana geldiği gösterilmiştir. IL-4 fibroblast proliferasyonu, kollagen gen ekspresyonu ve kollagen sentezini uyarmaktadır. Silikanın indüklediği akciğer fibrozisinde tip 2 sitokin aktivitesinin arttığı bildirilmiş olmakla beraber her araştırmacı aynı sonucu tesbit edememiştir.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & PATOLOJİ:**

Erken vakalarda alveol duvarlarında ve peribronşiyal dokularda başlıca lenfosit infiltrasyonu, sonraki dönemlerde de plazmosit, mononükleer ve epitelooid hücrelerden oluşmuş granülomlar görülür. Enflamatuvar sellüler infiltrasyon alanlarında fibrotik değişimlerle birlikte, endobronşiyal eksudasyonların organizasyonu, bronşiyolitisi obliterans ve alveol kapillerlerinde akut vaskülit hali görülür. Damar duvarlarının fibrinoid nekrozu hyalen membran oluşumuna ve hemorajiye yol açar. Fibrozis alveol boşlukları, bronşiyoller ve intersisyuma invaze olmuştur. Lokal fibrozis durumunda alveoller çoğunlukla hiperinflasyon halindedirler.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & PROGNOZ:**

İdiyopatik akciğer fibrozisi nadiren spontan remisyon gösteren ve 5 yıllık sağkalımı % 50 'nin altında olan bir hastalıktır. Yoğun araştırmalara rağmen tedavisi netleşmemiştir. İlk tedavi seçeneğini oluşturan kortikosteroidler belirgin yan etkilerine rağmen ancak olguların % 15-20 'sinde objektif iyilik hali sağlayabilmektedir. Pek çok olguda ikinci ilaç genellikle sitotoksik bir ajan (siklofosfamid, azatiyopirin, klorambusil, metotreksat) olmaktadır. Nadiren kolşisin, penisilamin veya siklosporin de kullanılmaktadır. Bu ilaçlar antifibrotik olmalarına rağmen akciğer hasarı da yapabilmektedirler. Diğer yandan sitotoksik ilaçlarla yapılan immünosupressif tedavi hastalığın sağkalımına ancak ılımlı bir katkı sağlamaktadır. Mesela %20 'den az bir akciğer fibrozisi olgusu azatiyopirine yanıt vermektedir. Ancak anti-enflamatuvar veya anti-fibrotik tedaviye yanıt verenlerin prognozu daha iyi olmaktadır.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & RADYOLOJİ:**

En sık bulgu lineer opasitelerde artma ve akciğer damarlarının bir araya toplanmasıdır. Hastalıklı tarafta volüm kaybı bulguları görülebilir. Diyafragma yüksektir ve çoğunlukla plevral yapışıklıklar nedeniyle düzensizdir. Akciğer fibrozisinin bir karakteristiği de arada normal akciğer alanlarının varlığıyla beraber “yamalı” görünümüdür. Bazı alanlarda sadece enflamasyon ve ödem bazı alanlarda ise fibrozis vardır.

Yaygın fibröz skar dokusu, postprimer tüberküloz, sarkoidozis, histiyositoz-X, ankilozan spondilit, allerjik bronkopulmoner aspergilloz, pnömokonyozlarda daha çok üst ve orta zonlardadır. Ekstremsk allerjik alveolit başlıca üst lobları tutarken idiyopatik akciğer fibrozisi alt lobları sever.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & TEDAVİ:**

Kortikosteroidler, TGF-beta ‘nın tip 1 kollagen promoter üzerine olan etkisini engelleyerek kollagen oluşumunu inhibe ederler. Bununla beraber astımdaki havayolu remodeling sürecinin bile kortikosteroid tedavi ile geriye dönüp dönemeyeceği henüz netlik kazanmamıştır.

Akciğer fibrozisinde pek çok deneysel tedavi yaklaşımı ortaya atılmıştır: Sitokin inhibitörleri (IL-1 reseptör antagonisti), büyüme faktörü inhibitörleri (decorin), anti-fibrotik ajanlar (pirfenidon, PAF reseptör antagonistleri), anti-proteazlar, surfaktan, anti-oksidanlar (taurin, niasin), yeni anti-enflamatuvarlar (difosfonatlar), hücre adezyon blokerleri ve gen tedavisi. Anti-fibrotik ajanlardan cis-4-hidroksil-L-prolin deney hayvanlarında oluşturulmuş pulmoner hipertansiyonda etkili bulunmuş olup kollagenin üçlü heliks formasyonunu inhibe etmektedir.

Son zamanlarda akciğer fibrozisinin tedavisinde TGF-beta sentezini inhibe eden δ -interferon güncel hale gelmiştir. Böbrek fibrozisinde de kullanılmış olan δ -interferon dermal fibroblastlarda kollagen sentezini azaltmaktadır. Ziesche ve arkadaşları idiyopatik akciğer fibrozisi olgularında sadece prednisolon kullananlarda TLC ve PaO₂ düzeylerinin kötüleştiğini prednisolon + δ -interferon kullananlarda ise bu parametrelerin iyileştiğini saptamışlardır. Bu objektif klinik iyileşmenin TGF-beta ve CTGF mRNA düzeylerindeki düşme ile beraber olduğu izlenmiştir. Diğer yandan plazma δ -interferon düzeyi düşük olan idiyopatik akciğer fibrozisli olguların, bu sitokinin yüksek düzeyde olduğu olgulara göre daha hızlı bir şekilde kötüleştiği bildirilmiştir. Bir başka araştırmacı grubu ise sistemik sklerozisli olgulara gamma-interferon verildiğinde cilt fibrozisinin azaldığını ve gaz değişiminin iyileştiğini saptamışlardır.

Aldosteronun pek çok deneysel modelde kardiyak fibrozisi teşvik ettiği gösterilmiştir. Kalp yetmezliğinin derecesiyle orantılı olarak insan ventriküllerinde aldosteron sentezi tetiklenmektedir. Bu sentez anjiyotensin II, ACTH, potasyum gibi faktörler ile kontrol edilmektedir. Aldosteron sodyum reabsorpsiyonunu teşvik ederek arteriyel kan basıncını arttırırken kardiyak hipertrofi sürecini de tetiklemektedir. Aldosteron bu etkisini kollagen ve ekstrasellüler matriks birikimini arttırarak yapmaktadır. Ancak aldosteronun kollagen yıkımı veya MMP-1 üzerine bir etkisi yoktur. Kalp ve akciğerin ekstrasellüler matriksinin primer komponentleri aynı (kollagen I ve III) olduğundan bugün kardiyak fibrozisde kullanılan aldosteron antagonistleri gelecekte akciğer fibrozisinde de kullanıma girebilir.

Anjiyotensin II kardiyak fibroblastlarda kollagen gen ekspresyonunu stimüle etmekte ve endotel hücrelerinde TIMP-1 sentezini arttırarak MMP-1 aktivitesini azaltmaktadır. Bu haliyle kollagen sentezini arttırırken kollagen yıkımını da baskılamaktadır. Kardiyak remodeling ve hipertansif remodeling sürecini tersine çevirebilen anjiyotensin II antagonistleri akciğer fibrozisinde potansiyel vaat eden ilaçlardandır.

*** AKCİĞER & FİBROZİS & ÜST LOB:**

Tüberküloz, kronik sarkoidozis, kronik allerjik alveolit (çiftçi akciğeri), subakut silikozis, ankilozan spondilit, romatoid artrite bağlı görülebileceği gibi meme kanserinde radyoterapi sonrası geç komplikasyon olarak da oluşabilir.

*** AKCİĞER & FİSSÜR:**

Bir septumun kalınlığı 1 cm.’den az olduğunda filmlerde görülebilmesi için X ışınlarının septumun uzun eksenine paralel gelmesi gerekir. Minör fissür ve X ışınları zemine paralel olduğu için hem frontal hem de lateral düzlemde gözükecektir.

*** AKCİĞER & FİSSÜR & ANOMALİ:**

Gerek normal gerekse aksesuvar fissürler embriyolojik hayatta segmental ve subsegmental tomurcuklar ortaya çıktığında oluşurlar. Wells ve Boyden 20 mm 'lik embriyoda sol orta lobu ayıran bir fissürü göstermişlerdir.

Aksesuvar fissürler akciğerde sadece segmentleri ayırmazlar bazan de subsegmenter ve interbronşiyal alanlara da girerler. Aksesuvar fissürler radyolojik incelemede veya cerrahik eksplorasyon sırasında saptanabilir. Anatomik incelemede sağda minör fissür olmayabilir. Diğer yandan irregüler bir fissür sol akciğeri üçe bölebilir. Aksesuvar fissürler özellikle sağda sıktır. Bir olguda her iki akciğerin 11 loba ayrıldığı tesbit edilmiştir. Sıklıkla gözlenen bir diğer lob anomalisi de fissürler olmaksızın akciğerin 5 loba ayrılmasıdır. Ferry ve Boyden alt lobdaki aksesuvar fissürlerin bazal segmentler düzeyinde de görülebileceğini göstermişlerdir.

Aksesuvar fissür en sık sağ üst lob mediyal bazal segment ve anterior bazal segmentler arasında görülür. Alt lobun medial bazal segmentini, lobun geri kalan kısmından ayıran fissüre "inferior aksesuvar fissür" denir. Bir çalışmada 180 insan akciğerinin % 35 'nde, diğer bir çalışmada 50 sağ akciğerin % 38 'nde inferior aksesuvar fissür saptanmıştır. Inferior aksesuvar fissür kardiyak veya infrakardiyak lobu oluşturmaktadır. Bu fissür dörtayaklı memelilerde yapısal olarak bulunmakta ve serbest kardiyak lobu oluşturmaktadır. Benzer bir fissür sol alt lobda da görülebilir ancak çok daha nadirdir.

(Sağ/sol) alt lob süperior segmenti, lobun diğer kısımlarından ayıran fissüre ise "süperior aksesuvar fissür" denir. Dévé adlı araştırmacı bu anomaliye 12 olguda bilateral, 40 olguda sağda, 14 olguda solda rastlamıştır. Sağda mediyal bazal segment, diğer bazal segmentlerden bir fissür ile ayrıldığı zaman bu parçaya "kardiyak lob", alt lob süperior segment diğerlerinden bir fissürle ayrılmışsa buna "Nelson 'un dorsal lobu" denilmektedir. Aslında Nelson 'dan çok önce bu fissürü Dévé saptamıştır. Dévé aksesuvarın örttüğü akciğer alanına "posterior lob" adını vermiştir.

277 akciğeri araştıran bir çalışmada % 21 olguda minör fissürün olmadığı, % 67 'sinde ise inkomplet olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan sağ/sol akciğerde % 30 oranında inkomplet major fissüre rastlanılabilir.

Tipki sağdaki gibi bazan solda da horizontal fissür bulunur. Sol akciğerdeki bu horizontal fissür üst lobu yaklaşık iki eşit parçaya böler ve alt kısmına "sol orta lob" adı verilir. Boyden sol orta lobun 4 şekilde olabileceğini bildirmiştir: a) üst ve alt segmentleri ayıran gerçek orta lob, b) komprese olmuş lingular tip, c) ekspanse olmuş lingular tip, d) ektopik pulmoner tip (bu tip hemen her zaman sol üst lobdan eparteriyal bir bronkus ile ayrılmıştır).

Sağ akciğerin bazal kısmında, vena kava inferiorun sonlandığı yerde izole küçük bir akciğer dokusu saptanabilir. Buna "lobus cava" denilmiştir.

Appleton orta lobun mediyal ve lateral segmentlerini birbirinden ayıran fissürlerden bahsetmiştir. Boyden ve Hamre ise mediyal segmentin süperior dalını orta lobun diğer kısımlarından ayıran bir fissür tarif etmişlerdir. Bazı olgularda orta lob lateral segmentin anterior ve posterior dallarını birbirinden ayıran bir fissür mevcuttur.

*** AKCİĞER & FLUOROSKOPI:**

Röntgen ile görülebilir toraks içi yapıların dinamik aktivitelerini incelemede yararlıdır. Radyoskopik inceleme karanlık odada yapılır. İnceleme için en az 15 dakika önce gözün karanlığa adapte olması gerekir. Başlıca endikasyonları:

- 1-Diyafragmanın düzeyini, kenarlarını, sinuslarını ve hareketlerini incelemek
- 2-Mediyasten, hilusları incelemek
- 3-Baryum içilerek özefagus lezyonları ve diyafragma hernileri

*** AKCİĞER & FONKSİYON:**

Akciğerin temel görevi vücut ile atmosfer arasındaki gaz değişimini yerine getirmektir. Atmosferden oksijenin alınıp karbondioksitin vücuttan atılabilmesi için havanın alveollere kadar götürülmesi yani ventilasyon sürecine, alveolde gaz değişiminin olabilmesi için difüzyon sürecine ve akciğerin damarlarına kanı getiren perfüzyon sürecine ihtiyaç duyulmaktadır. Akciğerin fonksiyonları şöyle sınıflandırılabilir:

- 1) Respirasyon
- 2) Su dengesi
- 3) pH'ın stabilizasyonu
- 4) İn hale partikül ve organizmaların eliminasyonu

- 5) Bazı ilaç ve enzimlerin metabolizması
- 6) Sirkülasyondan partiküler yapıdaki maddelerin filtrasyonu

*** AKCİĞER & GRAFİ & ARTEFAKT:**

- 1-Doku ve organların absorpsiyon farkı filmde değişik gölgeler oluşmasına yol açar. Şişman hastalarda dağılan radyasyon daha fazladır. Dağılan radyasyon filmde bulanık ve sisli bir hayal meydana getirir.
- 2-Hastanın grafi çekilirken rotasyonda olması; mediastinal şiften maskelenmesi veya belirginleşmesine, bir hilusun diğerine göre daha belirgin olarak ortaya çıkmasına ve filme yakın olan akciğer dansitesinde artışa neden olur.
- 3-Erkeklerde meme başı gölgeleri önden 5. interkostal aralığa denk gelirken kadında yeri değişiktir.
- 4-Papillom, siğil gibi deri tümörleri akciğerin içindeymiş izlenimini verebilirler. Yine pileli saçlar apekslerin üzerine süperpoze olabilirler. Genel olarak bu lezyonların ekstratorasik yumuşak dokuyla devamlılığı vardır.
- 5-Mammoplasti sonrası yapılan protezler her iki akciğer altlarında simetrik opasifikasyona neden olur.
- 6-Lateral grafide skapulalarının ön kenarları vertebraların ön kenarlarını birleştiren çizginin üzerine düşebilir.
- 7-Sağ pulmoner arter, radyolojik olarak intermediyer veya orta lob bronşu önünde oval bir opasite olarak görülebilir. Yanlışlıkla hiler bir kitle sanılabilir. Sol pulmoner arter ise sol ana bronşun arkasında seyreder.
- 8-Ortoröntgenograd bölge perihiler damarların yuvarlak veya oval olarak gözlenmesidir. Bu gölgelerin yanında refakat bronşu olması (yüzük gölge) ve pozisyon değişikliği ile kaybolmaları patolojik gölgelerden ayırımını sağlar.
- 9- Pektoralis major kasın alt kenarı özellikle kash kişilerde belirgindir.

*** AKCİĞER & GRAFİ & DANSİTE:**

Gazlar radyolüsent olduklarından grafide siyah olarak gözükürler. Ağır metaller ise çevrelerindeki dokulara göre verilen ışının tamamına yakını absorbe ettiklerinden grafide beyaz olarak görülürler. Diğer dokular ise ışını absorbe edebilme yeteneğine göre bu iki zon arasında bir görüntü oluştururlar. Akciğer grafisinde hava ve kemik dansitesi dışında akciğer doku dansitesi, yağ dansitesi ve yumuşak doku dansiteleri vardır.

*** AKCİĞER & GRAFİ & DEĞERLENDİRME:**

Yapılan çalışmalarda aynı kişinin akciğer grafisi değerlendirmesinde % 3-30, farklı kişilerin akciğer grafisi değerlendirmesinde % 3-25 'e varan ataların olduğu saptanmıştır. Bu hataların en önemli nedeni film kalitesindeki farklılıklardır. Akciğer grafisi negatoskopa takılarak, loş ve gürültüsüz bir odada okunmalıdır. Öncelikle kalitesine ve derin inspiryumda çekilip çekilmediğine bakılır. Sağ-sol ayırımında aort topuzu, kardiyak apeks ve mide gazına bakılır. Sırasıyla

- 1) Aort kavsi → Sol hilus → Sol kalp kenarı → Sağ kalp kenarı ve azygos 'a bakılır.
- 2) Diyafragmalar ve sinuslar
- 3) Üstten altlara doğru akciğer alanları
- 4) Kostalar ve kemik strüktür
- 5) Yumuşak doku ve memelere bakılır.

Akciğer grafisinde akciğer alanlarında görülebilen oluşumlar interstisyel dokulara aittir ve "bronkovasküler izler" diye adlandırılır.

*** AKCİĞER & GRAFİ & DİYAFRAGMA:**

Diyafragmanın sağ kubbesi sola göre normalde 2.5-3 cm. daha yüksektir. Akciğer grafisiyle diyafragmanın pozisyon, kenarları ve hareket bozuklukları araştırılabilir. Sağ diyafragma kubbesi genelde soldan daha önde ve yüksekte yer alır. % 5 olguda sağ diyafragmada anteromediyal yerleşimli aksesuar bir kubbe bulunabilir. Amfizemli, pnömotorakslı hastalar veya asteniklerde derin inspiryumda diyafragmalarda multipl küçük kubbeleşmeler görülebilir. Bu duruma ondülasyon veya "scalloping" adı verilir. Plevral yapışıklıklar, diyafragmatik hernilerde diyafragmatik kontur değişiklikleri gözlenebilir. Amfizem, bilateral akciğer fibrozisi, pulmoner emboli, plörezi, subdiyafragmatik apse, frenik sinir paralizisi ve diyafragmatik hernilerde diyafragma hareketleri bozulabilir.

İki taraflı diyafragma yüksekliği yapan nedenler: ekspiryum pozisyonunda film çekilmesi, bilateral frenik sinir paralizisi, pulmoner emboli, karınla ilgili patolojiler (obezite, gebelik, assit, ileus, hepatosplenomegali, karın içi tümör veya kistler)

İki taraflı diyafragma düşüklüğü yapan nedenler: amfizem, astım atağı

Tek taraflı diyafragma yüksekliği yapan nedenler: tek taraflı frenik sinir paralizisi, subdiyafragmatik apseler, karaciğer kist veya tümörleri, evantrasyon, mide —kolonda gaz, akciğerde volüm kaybettiren patolojiler (atelektazi, fibrozis, rezeksiyon, pulmoner emboli)

Tek taraflı diyafragma düşüklüğü yapan nedenler: tek taraflı obstrüktif hiperinflasyon

*** AKCİĞER & GRAFİ & EKSTRAPLEVRAL:**

Bir ekstraplevral lezyonun genellikle alt ve üst uçları gitgide inceler ve sınırları keskindir. Akciğere doğru konvektir. Ekstraplevral lezyon parietal plevraya ulaşırsa bu bulgular ortadan kaybolur. Ankapsüle sıvının aksine genellikle ekstraplevral lezyonlarda plevra kalınlaşması, plörezi yoktur. Kostalar ekstraplevral lezyonların en önde gelen nedenidir (kosta met). Daha sonraki nedenler enfeksiyon ve hematomdur.

*** AKCİĞER & GRAFİ & FİZYOLOJİ:**

- 1-Bayanlarda meme gölgeleri 2-6. kot arasındadır, 4-5. kot hizasında meme başları 05-1 cm. çaplı yuvarlak gölge imajı verebilirler.
- 2-Retrosternal mesafe sternum arkasından horizontal olarak 3.5 cm ‘ye, manubriyosternal açının 3 cm altından assenden aortanın önüne kadar gidebilir.
- 3-Lateral grafide oblik fissürler diyafragmadan yukarı doğru çıkarlar ve posterior plevrayla 5.dorsal vertebra düzeyinde birleşirler. Minör fissür normalde 3. kosta ile ön 4. kot arasındadır. Posteroanterior akciğer grafilerinin % 40-70 ‘nde minör fissür izlenir.
- 4-Sağ kalp konturu normalde tam vertebra kolumnalis ‘in sağ kenarına gelir.
- 5-Akciğerin periferik 2 cm ‘lik bölgesinde damar gölgeleri izlenmez.
- 6-Deri ve subkutan doku normalde klavikular üstünde ve klavikulara paralel olarak seyreden gölge halinde gözüktürler: klavikuların refakat gölgesi
- 7-Kardiyofrenik sinuslar kostofrenik sinuslara göre daha az keskindir.
- 8-Trakea genellikle orta çizgidir. Ancak yaşlılarda aort kavsi nedeniyle sağa meyil kazanabilir.
- 9- Birinci kosta ön ucunun sternumla yaptığı eklemün üstünden çizilen çizginin yukarısına apeks denir.
- 10- Kostokondral bileşkeler kalsifiye olmadıkça akciğer grafisinde gözlenmezler. 20 yaşından sonra 1. kosta kırıkdağı kireçlenir ve bunu diğerleri izler.

*** AKCİĞER & GRAFİ & HİLUS:**

Hilus mediastenle akciğerleri birbirine bağlayan dokuların oluşturduğu demettir. Akciğerlerin mediastinal yüzünü kaplayan plevra hilusda bir kıvrım yaparak bu demedi sarar. Hiluslar anatomik olarak bronşları, sinirleri, damarları ve lenfoid dokuları kapsamakla beraber normal posteroanterior akciğer grafisinde hilus olarak görülen oluşum pulmoner arterler ve üst lob venleridir. Alt lob arterleri ile üst lob venleri hilusta geniş bir açı oluştururlar.

Akciğer grafisinde sağ hilusun yeri her iki hilusun yeri hakkında bilgi verir. Normalde sağ hilus orta zondadır. Yani 2-4. ön kot uçları arasındadır. Sol hilus sağ hilusdan 1-1.5 cm. yukarıdadır. Sağ hilusla mediasten arasında sağ ana bronş saydamlığı vardır. Sol hilus ise sol pulmoner arter kavsi üzerindedir ve mediyalde onunla devam eder. Sağ hilus sosis biçiminde ve dışa doğru konkavdır (hiler çentik). Sol hilus tepesi aşağıda tabanı yukarıda üçgen biçimindedir. Sağ hilus yaklaşık 14 mm ‘dir. Sol hilus üst kısımda sağ hilusa oranla daha geniştir. Hilusların kenarları radyolojik olarak düzgündür. Bu düzgünlüğün bozulması patolojiktir. Sağ hilus radyolojik olarak sağ pulmoner arter ve sağ üst pulmoner venden oluşmaktadır. Alt loblarda arterler, venlere göre daha vertikal bir seyir izlerler. Sanki sol atriyumdan horizontal olarak çıkıyor gibidirler.

*** AKCİĞER & GRAFİ & HİLUS & GENİŞLEME:**

Hiler genişleme ya vaskülerdir yada lenf bezlerine bağlıdır. Daha az olasılıkla proksimal bir bronş karsinomuna bağlı olabilir. Genişlemiş lenf nodlarında ekseriya lobüle bir görünüm vardır ve sıklıkla paratrakeal zincire doğru uzandığından genellikle boyun kökünde lenf bezi palpe edilebilir. Gençte tek taraflı hiler lenf adenopatide ilk düşünülmesi gereken tüberküloz iken yaşlıda bronş

karsinomudur. Tam pulmoner hilusa oturmuş lezyonlarda bronkojenik kist, kistik higroma, perikard kisti veya lipoma düşünülmelidir. Hiluslarda kalsifikasyon yapan en sık nedenler: tüberküloz, pnömokonyoz ve mantar hastalıklarıdır. Atektazi ve fibrozis gibi süreçler hilusun yerini değiştirebilirler.

Unilateral hiler büyüme:

- Primer bronş karsinomu
- Hiler lenf bezi metastazı
- Lenfoma
- Lösemi
- Enfeksiyöz mononükleoz
- Tüberküloz
- Viral pnömoni
- Sarkoidoz
- Pulmoner arter anevrizması
- Azigos ven dilatasyonu

Bilateral hiler büyüme:

- Kor pulmonale
- Sol kalp yetmezliği
- Silikozis
- Pulmoner Hipertansiyon
- Sarkoidoz
- Lenfoma
- Primer tüberküloz
- Oat cell CA
- Berilyozis

Hiler lenfadenopati varlığında tüberkülin testi, balgam ARB, Kveim testi, bronkoskopi, bronkoalveoler lavaj ve balgam sitolojisi istenmelidir. Hiler genişlemenin vasküler olduğu düşünülüyorsa arteriyografi yapılabilir.

* AKCİĞER & GRAFİ & KALİTE:

1-Radyasyon dozu hastanın toraks duvarı ve diğer faktörlere göre uygun miktarda verilmelidir. İdeal bir akciğer grafisinde kalbin arkasında vertebralar görülür ancak kostovertebral eklemler ve disk aralıkları seçilmez. Normal dozda çekilmiş bir akciğer grafisinde kalbin arkası görülmemelidir.

2-Her iki klavikulanın proksimal uçları aynı yatay düzlemde ve spinöz çıkıntılara eşit uzaklıkta olmalıdır.

3-Skapulalar göğüs kafesi dışına alınmalıdır.

4-Grafi tüm toraksı kapsamalıdır

5-Derin inspirasyonda çekilmelidir. Yani önden altıncı arkadan onuncu kot akciğer alanları içinde sayılabilmelidir.

6-Kostalar ve interkostal aralıklar simetrik olarak dizilmiş olmalıdır.

* AKCİĞER & GRAFİ & KERLEY:

Kerley A çizgileri hilustan yukarı ve dışa doğru uzanan, uzunlukları 5 cm 'yi bulabilen çizgisel opasitelerdir. Komünikan lenfatiklerin kalınlaşarak belirginleşmesi sonucu oluşurlar. Sol kalp yetmezliği, lenfanjitis karsinomatoza, ilaç reaksiyonlarında görülebilirler.

Kerley B çizgileri ise kostofrenik sinuslarda, plevraya dik, birbirine paralel kısa (1-3 cm) ve ince çizgilerdir. İnterlobüler septaların kalınlaşması veya ödemine bağlı oluşurlar. Daha çok kalp yetmezlikli olgularda artan pulmoner venöz basınca bağlı görülürler. Ancak pnömokonyoz, lenfanjitis karsinomatoza veya fibrozan alveolit seyrinde de saptanabilirler.

* AKCİĞER & GRAFİ & LATERAL:

Lateral grafinin uygun pozisyonda olduğunun göstergesi vertebraların arkasında kostaların dönüş yerlerinin birbirlerinin üzerine gelmesidir. Posterior kostofrenik açılar vertikal olarak üstüste durmalıdır. Grafi derin inspirasyonda çekilmelidir. Bunu kalbin sol diyafragma üzerinde asılı durmasından

anlayabiliriz. Parankim ve damar gölgelerinin net izlenebilmesi için uygun doz verilmelidir. Filmin akciğerleri içermesi, banyosunun iyi olmasına dikkat edilir. Lateral grafinin sağdan mı yoksa soldan mı çekildiğini anlamak için kostalara bakılmalıdır. Filme daha yakın olan kostalar daha küçük çıkacaklardır.

Bazan hastaların kollarını yukarı kaldırmak yerine öne doğru uzatmaları, kas gölgelerinin üst lob anteriorda homojen gölge şeklinde değerlendirilmesine yol açar. Lateral grafide diyafragmanın sağ-sol olup olmadığına mide gazı ve kalp gölgesi kullanılabilir. Yan grafide ön ve arka kostodiyafragmatik sinusların net izlenmesi gerekir.

Vena kava inferiorun diyafragmadan ayrıldığı yerde kalp gölgesi arkasında plevra bir kılıf yapar. Omuz gölgeleri apeksleri kapatır. Sağ ve sol hilus gölgeleri birbiri üzerine süperpoze olarak filmin ortasında trakea ve aort kavsının altında, inen aortanın önünde bulunurlar.

*** AKCİĞER & GRAFİ & MİLİYER PATTERN:**

Birbirinden ayrı, herbiri 2 mm. veya daha küçük çapta, birbirleriyle eşit boyutta, çok sayıda ve yaygın opasiteler olmasıdır.

Enfeksiyon (tüberküloz, histoplazmoz, stafilokoklar, hemolitik streptokoklar, Mycoplasma pneumoniae, nokardiyoz), multipl pulmoner emboli, pnömokonyozda, metastazlarda (tiroid, pankreas, kolon, jinekolojik tümörler, maliyen melanom) miliyer patern gözlenebilir. Geçirilmiş çiçek ve su çiçeği pnömonileri sekel miliyer kalsifikasyon bırakır.

*** AKCİĞER & GRAFİ & OBLİK:**

50 derecelik oblik projeksiyonun mediastinal, hiler ve ana bronştaki lezyonları gösterebilme gibi avantajları vardır. Oblik grafi daha çok göğüs duvarı ve kosta lezyonlarını demonstre etmek için istenir. Yine göğüs duvarına yakın pulmoner veya plöral lezyonlarda oblik grafi tercih edilir.

Sağ oblik pozisyon → Göğsün sağ ön tarafının filme temasıyla temin edilir.

Sol ön oblik grafide kolumna vertebralis sola doğru yer değiştirir.

*** AKCİĞER & GRAFİ & OPASİTE & LİNEER:**

Radyolojik olarak 3 tip lineer lezyon tanımlanmıştır. Bunlar lineer gölgeler, bant biçimi gölgeler ve tübüler gölgelerdir. Lineer gölgeler ince, çoğunlukla saç teli kalınlığında, çapı 1-2 mm 'yi geçmeyen lezyonlardır. Normal kişilerde lineer gölgeler saptanabilir. Mesela lob fissürleri ve aksesuar fissürler radyolojik olarak lineer gölgeler şeklindedirler. Venöz dolgunluk, fibröz lezyonlar, akciğer bülleri, intersisyal akciğer hastalıkları ve disk atelektazilerinde radyolojik olarak lineer lezyonlar görülebilir. Disk atelektazileri akciğer bazallerinde genellikle diyafragmadan 1-4 cm yukarıda bulunan lineer çizgilerdir. Dört-altıncı derecedeki bronşların atelektazisi olup daha çok postoperatif durumlarda, ağırlı hastalıklarda, koma, obezite, plörezilerde ve sıklıkla da pulmoner embolide görülür. Tüberküloz, mantar enfeksiyonları gibi granülomatöz hashalıklarda, pnömokonyozlarda ve intersisyal fibrozisde yıldız biçimli lineer gölgeler saptanabilir. Bant biçimli gölgeler 3-20 mm çaplı lezyonlardır. Tübüler gölgeler ise birbirine paralel uzanan ve aralarında saydam bir alan bulunan iki lineer lezyondan oluşan gölgeler şeklindedirler. Tübüler gölgeler daha çok bronşektazi ve kistik fibroziste görülür.

*** AKCİĞER & GRAFİ & OPASİTE & RETİKÜLER:**

İntersisyal akciğer fibrozisi, asbestozis, romatoid artrit, lenfanjiyoleiomyomatozis akciğer grafisinde retiküler opasite oluşturur.

*** AKCİĞER & GRAFİ & PATOLOJİ:**

Asiner görünüm akciğer içi vasküler yapıyı silikleştirir, hava bronkogramı saptanır ve lezyon alveolün içini doldurduğundan rozet biçimindedir. İntersisyal görünüm ise vasküler yapıyı daha da belirginleştirir. Alveol duvarı kalınlaşır. Retiküler veya bal peteği görünümü olur.

*** AKCİĞER & GRAFİ & POZİSYON:**

Akciğer alanları oblik pozisyon, anteroposterior, lordotik, lateral dekubitus, Trendelenburg pozisyonunda veya inspirasyon-ekspirasyonda değerlendirilebilir.

Lordotik pozisyonda hasta A.P. durumunda geriye doğru 30 derece yaslanır. Amaç klavikula ile kemik strüktürün dışlanmasıdır. Lordotik pozisyon sağ orta lob veya lingulayı daha aşikar görmek için de istenebilir. Bu durumda ışınlar orta lob ve lingulanın uzun eksenini katederler.

Yan grafi 90-125 cm uzaklıktan çekilir. Hangi taraf kasete gelmişse o tarafa göre sağ veya sol lateral grafi olarak adlandırılır. Diyafragma kruvaturu, retrokardiyak alan veya retrosternal alanı görebilmek amacıyla lateral grafi istenebilir. Lateral grafide diyafragma-perikard-sternum arasında görülen yuvarlak bir lezyon 1) Perikard kisti veya 2) Morgagni deliğinden geçmiş bir anterior diyafragma hernisi yada 3) Perikardiyal yağ yastığı olabilir. Yan grafide sağ hemidiafragmanın tamamı ve sol hemidiafragmanın arka yarısı görülebilir. Çünkü kalp kaidesi sol hemidiafragmayla anatomik temastadır.

Tek taraflı hava hapsi, minimal pnömotoraksı demonstre edebilmek için ekspiryum grafisi istenir. Bunun tersine atelektazik alanlar ekspirasyonda gözden kaybolabilir, derin inspirasyonda ise belirginleşebilir.

Hemidiafragma elevasyonunun subplöral plevral efüzyondan ayrılması için lateral dekubitus grafisi önerilir. Lateral dekubitus grafisi küçük pnömotoraksı göstermek için kullanılabilir. Akciğer içinde hava-sıvı seviyesi veren kavite veya kistlerin, plevradaki ankiste hidropnömotoraksın sınırlarını belirlemede, plevral yapışıklıkları sıvı toplanmasından ayırmada kullanılır. Dekubitus grafisinde röntgen ışınları zemine paraleldir.

*** AKCİĞER & GRAFİ & RADYASYON:**

Erişkinde göğüs kafesi kemik yapılarında aktif kemik iliğinin az miktarda bulunması ve akciğer dokusunun diğer dokulara göre radyasyona bağlı karsinojenik transformasyona daha az duyarlı olması nedeniyle toraksta radyasyona bağlı komplikasyon riski düşüktür. Ancak görüntüleme alanı içinde kalan meme, timus, kalp ve özefagus gibi akciğer dışı organlar radyasyona bağlı kanser riskine açıktırlar. 10 rad 'lık radyasyon dozunun meme kanseri riskini arttırdığı, tüm meme kanserli olguların % 10-38 'inin radyasyonla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Land CE. Cancer 1980; 46: 868-73).

*** AKCİĞER & GRAFİ & RADYOLÜSENSİ:**

Akciğer parankimasında havalı/solid dokular oranının havalılar lehine bozulmasına saydamlık artışı veya radyolüseni denir. Başlıca nedenleri hiperinflasyon, alveol harabiyeti ve oligemidir.

*** AKCİĞER & GRAFİ & RADYOLÜSENSİ & BİLATERAL:**

Başlıca nedenler: KOAH, astma, yaşlılık amfizemi, bilateral büllöz amfizem, masif pulmoner emboli, primer akciğer hiperinflasyonu, konjenital kalp ve damar hastalıkları

*** AKCİĞER & GRAFİ & RADYOLÜSENSİ & UNİLATERAL:**

- 1) Pektoral kasın konjenital yokluğu veya atrofisi (POLAND sendromu)
- 2) Mastektomi
- 3) Unilateral hiperinflasyon (kompanzatri, obstrüktif)
- 4) Akciğer lob veya loblarının agenezisi veya hipoplazisi
- 5) Tek taraflı pulmoner arter agenezisi
- 6) Pulmoner tromboemboli
- 7) Ana pulmoner arterin tümör tarafından tek taraflı oklüzyonu
- 8) Swyer-James-McLoad sendromu
- 9) Konjenital lobar amfizem
- 10) Tek taraflı bül veya kistler
- 11) Pnömotoraks

*** AKCİĞER & GRAFİ & SİLÜET BELİRTİSİ:**

Silüet belirtisi kalp, aorta veya diafragmanın bir kenarı silindiğinde görülür. Kalbin sağ kenarı vertebra gölgeleri hizasındaysa veya yumuşak dozda film çekilmişse silüet belirtisi uygulanamaz. Pektus ekskavatumda, kalbin sağ kenarı göğüs duvarı tarafından basılan yumuşak dokuların su dansitesindeki gölgeleri ile silinir. Solda apikoposterior segment aort topuzuyla anatomik temastadır. Sağ ve sol alt loblar arkada lokalize oldukları için kalp kenarlarıyla anatomik temasta değildirlir.

*** AKCİĞER & GRAFİ & TEKNİK:**

Posteroanterior akciğer grafisinde kaset-tüp mesafesi 1.50-1.80 metre kadardır. İyi bir film kalitesi için kısa şutlama süresi, yüksek miliamper ve düşük voltaj yeğlenir.

X ışını doku ile karşılaştığında sadece absorpsiyon şeklinde enerji transferi olmaz. Işınlardan bir yandan absorbe olurken bir yandan da saçılan radyasyona sebebiyet verir. Saçılmış radyasyon, primer ışına oranla röntgen filmine değişik açılardan ulaşır ve görüntünün netliği ile kontrastının bozulmasına neden olur. Bu amaçla Bucky filmde hareketli bir grid (Izgara) kullanılarak dağılan radyasyon azaltılır. Grid (Potter-Bucky diyaframı) filmde görüntüyü oluşturan direkt radyal ışınların geçmesini sağlar ve sekonder radyasyonun kurşun şeritlerde absorbe edilmesine yol açar. Gridler pratikte saçılmış radyasyonun film üzerinde görüntü netliğini bozucu etkisini azaltmak amacıyla en etkili cihazdır. Birbirine paralel çok sayıda dizilmiş kurşun plakalar saçılan radyasyonu absorbe ederler. Diyafram film çekimi sırasında hareket eder yada osilasyon gösterir ve filmde görülmez. Toraks ön-arka çapı fazla ise yada yüksek kilovoltaj film çekiliyorsa grid kullanmak gerekir. Bucky filmi genellikle kesif akciğer veya plevra lezyonlarını ve kemik strüktürü görmek için yapılır.

*** AKCİĞER & GRAFİ & VOLÜM:**

Plevrada hava veya sıvı toplanması, tek taraflı obstrüktif hiperinflasyon, akciğer içi büyük tümörler, kistik akciğer hastalıkları, mediasten tümörleri, diyafragma hernileri bir hemitoraksta volüm artışına neden olabilirler. Masif atelektazi, akciğer veya plevra fibrozisi, torakoplasti, frenik sinir felci, akciğer agenezisi ise ilgili hemitoraksta volüm kaybına neden olur.

*** AKCİĞER & HACİM:**

Akciğer hacmi alveol basıncı ile plevral basınç arasındaki fark tarafından belirlenir. Fark alveol basıncı lehine arttıkça hacim artar. Akciğerde basınç-hacim ilişkisini etkileyen önemli bir faktör de alveolü döşeyen sıvının yüzey gerilimidir. Yüzey gerilimine, sıvı-sıvı molekülleri arasındaki çekim kuvvetinin sıvı-gaz molekülleri arasındaki çekim kuvvetinden çok daha fazla olması neden olur. Bu gerilim sayesinde sıvı yüzey alanı maksimal daralma eğilimindedir. Sürfaktant, alveol yüzeyini en küçük hacimde tutarak akciğerlerin kompliyansını artırır.

*** AKCİĞER & HİPERİNFLASYON:**

Akciğerlerde FRC artmasıyla karakterli aşırı şişkinlik durumudur. Önde gelen 2 sebebi havayolu obstrüksiyonu ve akciğer esnekliğinin kaybıdır. FRC artışı dışındaki diğer bulgular diyafragmaların aşağı pozisyonu ve inspiratuvar kapasitenin azalmasıdır. Akciğerin elastik kuvvetinin azalması, akciğer-toraks dengesini toraks kuvvetleri lehine rölatif olarak arttırdığından istirahatte göğüs kafesi inspirasyon pozisyonuna kaymıştır. Zaten FRC artışının kendisi de göğsün inspirasyon pozisyonuna girmesi için bir nedendir. Aşağı pozisyonundaki diyafragma kosta kenarlarını çekerek toraks hacmini arttırmak yerine azaltır. İnspirasyon havasının eşit olmayan dağılımı aşırı akciğer hiperinflasyonunun bir özelliğidir. Sonuçta ventilasyon/perfüzyon dengesi bozulur.

Hiperinflasyonun tedavisinde

- 1) Obstrüksiyonu azaltmak
- 2) İntermittan (+) basınçlı ventilasyon (İPPB)
- 3) Solunum egzersizleri önerilmektedir.

*** AKCİĞER & HİPERİNFLASYON & KLİNİK:**

Hiperinflasyon durumunda göğüs kafesi inspirasyon pozisyonunda olduğundan genişlemiştir ve her iki tarafta hareket kısıtlanmıştır. Bu pozisyonda interkostal kasların etkinliği azalır ve yardımcı solunum kasları inspirasyonda aktif rol alırlar. Akciğerlerin hiperinflasyonuna bağlı olarak diyafragma basık olduğundan inspirasyonda, diyafragmanın kontraksiyonuyla göğsün aşağı kesimleri içeri doğru çekilir.

Diyafragmanın etkili bir şekilde kullanılmaması nedeniyle, intratorasik basınç azalması interkostal kaslar ve diğer yardımcı kasların kontraksiyonuna, yardımcı kasların sternumu yukarı ve dışa doğru çekmesi sternal açının büyümesine ve sonuçta toraks ön-arka çapının artmasına neden olur. Uzun süreli çekme işlemi fiçı göğüs deformitesini oluşturur.

Hastada büyük bir enerji karşılığında ortaya çıkan negatif intratorasik basınç diyafragmayı da inspirasyonda yukarı çeker. Ekspirasyonda ise intratorasik basıncın yükselmesi diyafragmayı aşağı doğru iterek karın ön duvarını bombeleştirir.

*** AKCİĞER & HİPOPLAZİ & ETİYOPATOGENEZ:**

- 1- Oligohidramniyoz (Potter sendromu)
- 2- Azalmış pulmoner vasküler perfüzyon (Fallot tetralojisi, unilateral pulmoner arter yokluğu)
- 3- Kromozomal anomaliler (Down sendromu)
- 4- Santral sinir sistemi anomalileri (Chiari malformasyonu, üst servikal kord injury 'si)

Embryolojik hayatta yer kaplayan oluşumlar (konjenital diyafragmatik herni, intratorasik tümör, asfiksi oluşturan torasik distrofi) akciğer hipoplazisi ile en sık beraberlik gösteren durumlardır. Konjenital diyafragmatik hernilerin % 90 'ı soldadır. Hipoplazinin derecesi intratorasik herniyasyonun süresi ve hacmine göre değişmektedir. Yer kaplayan oluşumlar muhtemelen fetal solunum hareketlerini kısıtlayarak akciğer hipoplazisine neden olmaktadır. Deneysel şartlarda fetal solunum hareketlerinin kısıtlanmasının pulmoner hipoplaziye neden olabileceği gösterilmiştir.

*** AKCİĞER & HİPOPLAZİ & KLİNİK:**

Hipoplastik akciğerler küçük ve yaşına göre ağırlıkları düşüktür. Bronşiyal dallanması azdır. Bronş ağacındaki atrofi özellikle küçük bronş ve bronşyolları ilgilendirmektedir. Tutulan akciğer alanlarındaki alveoller hem küçük hem de sayıca azalmıştır. Daha az matürasyon gösterirler.

Akcığer hipoplazisi unilateral veya bilateral olabilir. Klinik tablo fonksiyon gören akciğer parankiminin miktarına ve eşlik eden anomalilere göre değişmektedir. Akcığer hipoplazisi olan çocuklarda doğumdan sonra dispne, siyanoz, taşipne, hipoksi, hiperkapni ve asidoz saptanabilir. Radyolojik olarak küçük bir torasik kavite vardır. Her iki diyafragma yüksektir. Akciğerler parlak olup idiyoPATİK pnömotorakslar gelişebilir. Tanıda akciğer ağırlığı/total vücut ağırlığı oranına bakılabilir. Bu oran 0.012 'den küçükse pulmoner hipoplazi tanısı konur. En önemli komplikasyonlar pulmoner hipertansiyon ve pnömotorakslardır. Prognoz hipoplazinin derecesine, yandaş anomalilere göre (özellikle böbrek, diyafragma ve göğüs kafesi anomalileri) değişir.

*** AKCİĞER & HİPOPLAZİ & TARİHÇE:**

Hipoplazi tek bir lobu veya tüm akciğeri tutabilir. Hepburn 'ün 1925 yılında yayımladığı olguda sağ akciğer dıştan iki loblu görünmekteyken ana karinadan 26 mm ötede 10 mm çaplı orta lob bronşuna uyan bir orifis saptanmıştır. Foster ve Carter ise 1946 yılında, doğduktan sonra birkaç dakika yaşayan bir erkek çocukta sol diyafragmanın olmadığı, mide ve barsakların sol plevra boşluğa herniye olduğunu ve sol akciğerin fındık büyüklüğünde olduğu gözlenmiştir.

*** AKCİĞER & HİSTOLOJİ:**

Bronş ağacında başlangıçta arter, ven ve bronşlar birbirine yakın olarak beraber giderler; fakat venler, akciğerin periferine doğru lobüller arası aralıktan geçmek üzere uzaklaşırlar. Halbuki arterler ve bronşlar lobüllerin merkezlerinde yanyana bulunurlar. Akciğerde her bir sekonder lobül, sayısı 3-5 arasında değişen asinuslardan oluşur. Terminal bronşyolların distalinde yer alan bu asinuslarda respiratuvar bronşyollar, alveolar duktuslar ve alveoller yer almaktadır. İnsan akciğerinde 25.000 asinus vardır.

Dışardan fibröz bağ dokusu niteliğindeki interlobüler septalarla sınırlanan sekonder lobüllerin genişliği 0.5-2.5 cm. arasında değişir. Lobüller periferde tabanı plevraya oturan koni tarzında olup santralde hegzagonal şekil alırlar. Septalarla çevrili lobüllerin ortasında pulmoner arteriyol ve bronşiyol mevcut olup bunların etrafı peribronkovasküler bağ dokusuyla çevrilidir. Akciğerin intersisyel yapısı septal, aksiyal ve periferik olmak üzere 3 ana kompartımana ayrılır. Bu kompartmanlarda sırasıyla alveolar septa, peribronkovasküler bağ dokusu ve interlobüler septalar yer alır. Her 3 kompartıman da birbirleriyle ilişkilidir. Aksiyel kompartımanı oluşturan peribronkovasküler intersisyum, bronş ve arter paketinin etrafında hilusa doğru uzanır. Lobül düzeyinde bu yapılar alveolar septalarla devamlılık gösterirler. Alveolar septa ile bağlantılı olan interlobüler septaların içerisinde pulmoner venler ve lenfatik sistem yer alır. Bu venöz ve lenfatik sistem periferik intersisyel kompartımanın diğer parçasını oluşturan subplevral intersisyuma da uzanır.

*** AKCİĞER & İLAÇ:**

Respiratuvar sistem, ilaçlar ve kimyasal maddeler için mükemmel bir hedef organdır. Akciğerler metabolik olarak aktiftir ve hücresel sistemin, kimyasal ajanların ve ilaçların metabolik değişikliklerinde rol oynamaktadır. Akciğerler oksijen yönünden zengin olduğu için, özellikle oksijen radikalleri üreten

ilaçların potansiyel hasar organı haline gelmektedir. Tüm ilaç yan etkilerinin % 5-7 'sini respiratuvar sistem toksisitesi oluşturur. Bunların da % 45-50 'sini havayolu reaksiyonları oluşturur.

Akciğer hasarına neden olduğu bilinen ilaçlar:

Azathioprine, Amiodarone, Acetylsalicylic acid, ACE inhibitörleri, Antikoagülanlar, Analjezikler, Amphotericin-B, Bleomycin, Busulfan, Beta-blokerler, Bromocriptine, Chlorambucil, Cyclophosphamide, Cyclosporin, Cytosine arabinoside, Dipyridamole, Dantrolene, Etoposide, Ethanolamine oleate, Ethiodized oil, Ethchlorvynol, Fibrinolytics, Gold, Heroin, Hydrochlorothiazide, Interleukin-2, Ifosfamid, Methotrexate, Melphalan, Mitomycin, Methadone, Methysergide, Nitrozoüreler, Naloxone, Nitrofurantoin, Oral kontraseptives, Penicillamine, Protamine, Procarbazine, Propoxyphene, Placidyl, Pentamidine, Sulfonamide, Sulfasalazine, Tocainide, Talc, Tokolitikler, Vinblastin

İlaçlara Bağlı Akciğer Hastalıkları:

1- Pulmoner vasküler bozukluklar

A- Pulmoner ödem

B- Tromboembolik hastalık

C- Pulmoner vaskülit

D- Pulmoner hemoraji

2- Havayolu Bozuklukları

A- Bronkospazm

B- Bronşiyolit

3- Plevral Hastalıklar

4- Mediastinal Hastalıklar

5- Nöromusküler disfonksiyon

A- Santral sinir sistemi depresyonu

B- Nöromusküler blokaj

6- İlaça bağlı sistemik Lupus Eritematosus nedeniyle oluşan akciğer hastalıkları

7- Hipersensitivite sendromu

8- İnterstisyel pnömonitis

* AKCİĞER & İNTERSİSYUM:

Başlıca 4 görevi vardır:

1) Alveol boşluklarına destek

2) Bazal membran, bağ dokusu sayesinde alt solunum yollarının mekanik özelliklerini sağlar.

3) Kan ve hava arasında bir bariyer ve savunma hattıdır.

4) Alveoldeki maddelerin geçişinde rol oynar.

* AKCİĞER & İRRİTASYON:

Klor gazı, fosgen, NH_3 , SO_2 ve benzin içilmesi akciğerde irritasyon yapar. Bu irritan maddelerin akciğerlerde sebep olduğu harabiyetin derecesi, bu moleküllerin suda eriyebilme yeteneklerine bağlıdır. Erime yeteneği yüksek olan bir gaz hemen üst solunum yollarında emilirken iyi erimeyen maddeler başlıca alveolde hasar meydana getirirler.

* AKCİĞER & İZOMERİZM:

Pulmoner izomerizm her iki akciğerde aynı sayıda lobar bronş bulunması durumudur. Bronşiyal izomerizmde pulmoner lob anatomisi ve bronşiyal ağacın dallanması simetriktr. Sağ akciğer tipi izomerizmde her iki akciğerde 3 lob ve bilateral eparteriyal bronş vardır. Sol akciğer tipi izomerizmde ise akciğerler 2 loblu olup hyperteriyal ana bronkus taşırlar. Pulmoner izomerizm tek başına olsa da sıklıkla diğer anomaliler ile beraberdir.

Sağ akciğer tipi izomerizm asplenia ve m-anizosplenia sendromlarına eşlik edebilir. Asplenia sendromunda değişen derecelerde konjenital kalp hastalığı (büyük arterlerin transpozisyonu, pulmoner stenosis/atrezi, pulmoner venöz dönüş anomalisi), intestinal malrotasyon ile beraber abnormal visceral situs, simetrik karaciğer ve dalak yokluğu göze çarpar. M-anizosplenia sendromunda ise normal visceral situsla rağmen bir veya birden fazla dalak değişen çaplarda bulunmaktadır. Bu sendrom da asplenia sendromu gibi konjenital kalp hastalığı (ventriküler septal defekt, pulmoner venöz dönüş anomalisi,

büyük venlerde anormal patern) ile beraberlik gösterir. Hem asplenia sendromu hem de m-anizosplenia sendromu erkekte daha sık olup sağ arkus aorta ile anlamlı derecede beraberlik göstermektedir.

Sol akciğer tipi izomerizm ise genellikle polispleni sendromu veya f-anizosplenia sendromu ile beraber olup daha beniyen seyirlidir. Polisplenia sendromunda multipl aynı boyutlarda dalaklar mevcuttur. Sendroma sıklıkla konjenital kalp hastalığı (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, anormal pulmoner venöz dönüş, büyük damar anomalileri) ve intestinal malrotasyon eşlik edebilmektedir. Sol taraflı izomerizm Scimitar sendromu ile beraberlik gösterebilir.

*** AKCİĞER & KALSİFİKASYON:**

Metastatik pulmoner kalsifikasyon, normal bir dokuda kalsiyum birikmesi anlamına gelir. Kronik böbrek yetmezliği, kemik kanserleri, hiperparatiroidizm, multipl myelomda saptanabilir. Otopsi çalışmaları uzun süredir diyaliz yapılan hastaların % 60 'ında metastatik pulmoner kalsifikasyon geliştiğini bildirse de bu olguların çoğu asemptomatiktir. Bazen nefes darlığı veya öksürük tanımlanabilir. Kalsifikasyona paralel olarak restriktif patern, hipoksemi, difüzyon kapasitesinde azalma gözlenir. Diyaliz gören hastalarda akciğer kalsifikasyonu ile kan kalsiyum ve fosfor düzeyi arasında ilişki izlenmez. Tanı genellikle Teknesyum-99m kemik sintigrafisi ile üst ve orta akciğer alanlarında simetrik tutulum ile doğrulanır. Akciğerin üst alanlarında ventilasyon/perfüzyon oranı yüksek olduğundan buralar nispeten alkalozdardır. Bu da kalsiyumun çökmesini kolaylaştırır.

*** AKCİĞER & KANSER:**

Akcığer kanserlerinin % 90-95 'i bronş yüzey epitelinden ve bronş mukoza glandlarından kaynaklanmaktadır. **BAKINIZ BRONŞ & KANSER**

*** AKCİĞER & KAVİTASYON & ETİYOLOJİ:**

- 1) Tüberküloz
- 2) Akciğer apsesi
 - a) Bakteriler (Klebsiella, Stafilokok, anaerob, Actinomyces, Nocardia)
 - b) Funguslar (Histoplazma)
 - c) Parazitler
- 3) Akciğer enfarktüsü
- 4) Akciğer metastazı
- 5) Bronş karsinomu
- 6) İnvazif asperjilloz
- 7) Kaplan Sendromu
- 8) Romatoid nodül
- 9) Wegener granülomatozu
- 10) Ankilozan spondilit
- 11) Sarkoidoz
- 12) Silikotüberküloz
- 13) Asbestozis
- 14) Behçet Hastalığı
- 15) Obstrüktif pnömoni
- 16) Lejyonella enfeksiyonu (nadiren)
- 17) Lenfoma
- 18) Sekestre segment ve bronkojenik kistler enfekte olurlarsa

Unutulmamalıdır ki hiatus ve diyafragmatik herniler, ankiste pyopnömotoraks tecrübesiz kişiler tarafından kavite sanılabilir.

*** AKCİĞER & KAVİTE & RADYOLOJİ:**

Kaviteler, orta kesiminde likefaksiyon nekrozu oluşan, bronş ağacına drene olmuş, çeperi nisbeten düzensiz ve 1 mm 'den kalın olan içi havalı boşluklardır.

*** AKCİĞER & KİST:**

Kist duvarının yapısı oldukça değişiktir. Bronş, bronşiyol veya alveole benzer dokuları kapsayabilir. Kistlerin iç yüzü titreşimli tüylü silindirik yada küboid epitelle kaplı olabilir. Duvarlarında kas lifleri, elastik doku ve kıkırdak bulunabilir. Kist, hava yada sıvı ile dolu olabilir. Sıvı çoğu kez duru ve su görünümündedir. Kistler multipl sayıda ise akciğerlerin genişleme yeteneği de azalacağından FVC düşer ve ventilasyon/perfüzyon oranı da bozulduğu için hipoksemi vardır. Radyolojik olarak duvar kalınlığı 1 mm 'den fazla, gaz içeren boşluklar olarak gözükürler.

*** AKCİĞER & KOMPLİYANS:**

Kompliyans, basınç uygulanmasıyla meydana gelen volüm değişikliğidir ve akciğerlerin gerilmeye karşı elastik direncinin ifadesidir. Kompliyans, akciğerlerin genişleyebilme kapasitesini gösterir. Kompliyans ne kadar fazlaysa akciğerler o kadar esnek, kompliyans ne kadar düşükse akciğerler o kadar serttir.

*** AKCİĞER & KOMPLİYANS & FİZYOLOJİ:**

Alveollerde yüzey geriliminin düşmesi akciğer kompliyansını artırır ve dolayısıyla her soluk almada ekspansiyon için gerekli işi azaltır. Akciğer kompliyansı azalırsa alveolar ventilasyon da düşer. Normal bir akciğerde kompliyans, akciğerin tüm büyüklüğüyle değişir. Akciğer volümü sabit bir ölçüde artırıldığı zaman, her bir alveoldeki genişlemenin miktarı, o akciğerin total büyüklüğüne bağlıdır. Erişkinlerin kompliyansı çocuklardan fazladır. Diğer taraftan fil akciğerinin kompliyansı fare akciğerinden daha yüksektir. Kompliyans akciğerin büyüklüğüne göre değişebildiği gibi akciğer volümünden de etkilenir. Akciğer volümü ekspirasyon ile azaldıkça kompliyans düşer, inspirasyon ile arttıkça yükselir. Bu nedenle kompliyans FRC seviyesinden ölçülmelidir. Yalnız kompliyans FRC volümüne bölünürse cesamet farklılığı ortadan kalkmaktadır. Bu şekilde hesaplanan kompliyansa spesifik kompliyans denilmektedir.

*** AKCİĞER & KOMPLİYANS & ÖLÇÜM:**

Akciğer kompliyansı normalde 200 cc/cm.H₂O 'dur. Toraks duvarı kompliyansı 220 cc/cm.H₂O ve total solunum kompliyansı ise 120 cc/cm.H₂O 'dur. Kompliyans spontan solunum yapan bir kişide intratorasik basıncın solunum volümü ile beraber ölçülmesiyle hesaplanır. Solunum volümü spirometre ile ölçülebilir. Akciğer kompliyansını ölçmek için intraplevral basıncın bilinmesi gerekmektedir. İntraplevral basınç ise özefagus basıncı aracılığıyla ölçülebilir. Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda hastanın solunum volümünü, inspiryum sonunda ventilatör hava akımı durduğundaki basınca bölerek efektif akciğer kompliyansını hesaplayabiliriz.

Statik kompliyans hiçbir hava akımı bulunmadığı durumdaki kompliyanstır. Yani statik kompliyans, akciğer hareketsiz olduğu zaman ölçülür. Havayolu obstrüksiyonu alveollerin sayısını azaltacağı için statik kompliyans düşmektedir. Sakin bir solunum inspirasyon ve ekspirasyon dönemleri sonunda yapılan volüm ve özefagus basıncının ölçülmesinden elde edilen indekse ise dinamik kompliyans denir. Pratikte dinamik kompliyans dakikada 10 nefesten başlayıp 120 nefese kadar çıkan solunum sayısı dizinleriyle ölçülür. Sağlıklı bir akciğerde her iki indeks eşittir. Küçük havayolu obstrüksiyonunda dinamik kompliyans artar. Solunum sayısı arttıkça ve inspiryum zamanı kıaldıkça dinamik kompliyans düşmektedir.

Akciğerin basınç-volüm ilişkilerinde histerezisin de etkili olması sebebiyle inspirasyondaki kompliyans ekspirasyon esnasında ölçülen kompliyandan farklı olacaktır.

*** AKCİĞER & KOMPLİYANS & PATOLOJİ:**

Havayolu obstrüksiyonu kompliyans ölçümlerini önemli derecede etkilemektedir. Obstrüksiyon hava akımına karşı direnci artırarak akciğerin belli bölümlerine daha az hava girmesine ve böylelikle volüm artışının o bölgelerde daha az olmasına yol açacaktır. Bu yüzden de kompliyans olduğundan düşük bulunacaktır. Havayolu obstrüksiyonunun etkisi solunumun çok yavaş yapılmasıyla azaltılabilir ve sonuçlar statik kompliyans olarak kabul edilebilir.

Amfizemde akciğerde elastik lifler tahribata uğradığı, septumlar yırtıldığı için akciğerin elastik gerilime karşı direnci azalır yani kompliyansı artar. Akciğer fibrozisinde ise kompliyans azalır. Sürfaktan eksikliğinde kompliyans azalır. Pnömonektomi sonrası akciğer kompliyansının azalmasının nedeni akciğerin retraksiyon kuvvetlerinin artması değil, belirli bir transpulmoner basınç değişikliğine maruz kalan alveol sayısının azalmış olmasıdır.

*** AKCİĞER & KONSOLİDASYON:**

Normalde sünger kıvamında olan akciğer parankiminin patolojik bir süreçle ilişkili olarak katılaşmasıdır.

*** AKCİĞER & KONSOLİDASYON & ÜST LOB:**

Tüberküloz dışında eozinofilik granüloma, ankilozan spondilit ve coccidioidomycosis de tutabilir. Ankilozan spondilitte bilateral akciğer tutulması asimetrik iken eozinofilik granülomda simetrik tutulmuş vardır. Eozinofilik granülomda radyolojik özelliklerin belirgin olmadığı dönemde bile spontan pnömotoraksa sık rastlanır. Eozinofilik granülomda hiler-mediastinal lenfadenopati olabilir. Coccidioidomycosis üst akciğer alanlarında konsolidasyon ve kaviteleşme yapabilir. Hiler lenfadenopati ve plevraya fistülizasyon sıktır.

*** AKCİĞER & KONTÜZYON:**

Akciğer içinde alveol ve intersisyal aralıklara kanama ile buna sekonder gelişen lökosit infiltrasyonu ve ödem gibi doku reaksiyonları ile karakterizedir. Genellikle künt travma ve özellikle yüksek hızlı kurşun yaralanmaları gibi özel penetre yaralanmalar sonucu oluşur. Kontüzyonların çoğu küçüktür ve komplikasyona yol açmaz. Eğer akciğerin geniş bir alanı kontüzyona uğramışsa arteriyovenöz şantlar nedeniyle hipoksemi gelişebilir, mekanik ventilatör endikasyonu konabilir. Küçük havayollarında hematoma, ödem formasyonu sonucu stenoz gelişebilir. Havayollarının kan ve sekresyonla tıkanması sonucunda atelektaziler oluşur. Zaten bu olgularda ağrıya bağlı mukosilyer klirens azalmıştır.

Akciğer kontüzyonunun radyolojik görünümü aspirasyon ve hematomla karışabilir. Tedavide sıvı replasmanı, oksijen desteği ve sekresyonların temizlenmesi önemlidir. Akciğer kontüzyonlu olgularda mortalite % 20-30 arasında değişir.

*** AKCİĞER & LENFATİK & ANATOMİ:**

Yüzeyel sistem ve derin sistem olmak üzere 2 sistemden ibarettir. Yüzeyel sistem başlıca plevrayı drene eder. Sekonder akciğer lobüllerinin köşelerinde irregüler polihedrik bir düzende seyrederek. Derin sistem, asinusların arasındaki bağ dokusuna kadar gidip bronş ve damarların çevresine lokalize olurlar. Yüzeyel ve derin sistem hilus ve plevrada birbirleriyle birleşirler. Akciğerin lenf damarları hilusa doğru yaklaştıkça birbirleriyle geniş anastomozlar gösterir. Hiler ve ekstrahiler lenf bezlerinin servikal ve aksiller lenfatiklerle anastomozları da vardır. Akciğerin yüzeyel lenf sistemi, plevra altında poligonal bir ağ örgüsü tarzında, sekonder lobüllerin kıyılarına takip eden damarlardan yapılmıştır. Bu damarların içindeki çok sayıda valvül lenfin derin pleksusa kaçmasını engeller. Valvüller nedeniyle akciğerin yüzeyindeki birkaç mm.'lik kısmın lenfi plevra yönünde akar. Yüzeyel lenfatik ağ hilus lenf bezlerine dökülür. Derin lenf sistemi ise bronş, arter ve venleri takip eder. Derin lenfatiklerde valvül yoktur. Derin lenf akımı akciğerlerin açılıp kapanmasıyla hilusa doğru ilerler.

Lenfatikler içinde 1-2 mm 'lik konik yapıda valvüller vardır. Pekçok plevral lenfatik akciğer parankimine girip interlobüler ve peribronkovasküler kanallarla hilusa doğru ilerler. Lenfatik akım, subklavyen ve internal jugular venin birleşme yerinde venöz kana dahil olur. Akciğerin içerisine doğru, lenfoid dokular bronş dallanmalarının açılarında yoğunlaşırlar. Respiratuvar bronşiyolün duktus alveolarisi verdiği yere kadar ilerler. Lober bronşun ilk ayrımından sonra artık gerçek lenf nodu yoktur.

*** AKCİĞER & LENFATİK & DRENAJ:**

Paratrakeal lenf düğümlerinden çıkan damarlar alt derin servikal lenf düğümlerine geçerler. Sol alt lobun lenfatik drenajı % 40 sağ tarafadır. Akciğer lenfatikleri bronşları takip ederler. Plevradaki zengin lenf damar ağı interlobüler lenf damarları ile birleşir. Hiluslarda ve trakea boyunca uzanan lenf düğümleri solda duktus torasikusa sağda da truncus lenfaticus dexter 'e dökülür. Alt lobların lenf akımı aynı zamanda posterior mediastinal lenf nodlarına gider. Bir yol da transdiyafragmatik lenfatiklerle retroperitoneal lenf nodlarıdır.

Sağ üst lob 2/3 üstü —————> Sağ trakeobronşiyal lenf nodları

Sağ üst lob 1/3 altı —————> Dorsolateral hiler lenf nodları

Orta lob —————> Hiler lenf nodları

Sağ alt lob lateral-posterior segment —————> Dorsolateral hiler lenf nodları

Sağ alt lob medial-anterior segment —————> Ventromedial hiler ve karinal lenf nodları

Sol üst lob apeksi ———→ Paraaortik lenf nodları

Sol üst lobun diğer bölümleri ———→ Anterior, posterior hiler ve karinal lenf nodları

Sol alt lob ———→ Aynen sağ alt lob gibi

*** AKCİĞER & LENFATİK & NOD:**

Akciğerdeki lenf nodları: intrapulmoner lenf nodları ve bronkopulmoner lenf nodları diye iki ana gruba ayrılabilir. Diğer yandan bronkopulmoner lenf nodları da lobar ve hiler lenf nodları diye iki sınıfta incelenebilir. Barry 'ye göre akciğer lenf nodları ilk 10 yılın sonunda maksimum büyüklüğe ulaşır ve yaşlandıkça küçülürler.

Lobar lenf nodları bronşların bifurkasyonlarında lokalize olmuşlardır. Bronş ile komşu pulmoner damarın yakınında lokalize olmuşlardır. Hiler lenf nodları ise proksimalde mediastinal lenf bezleri distalde ise lobar lenf nodları ile ilişkilidirler. Hiler lenf nodları ana bronşların alt kısımlarında veya bağlantılı pulmoner arter veya venlerin visseral plevra kıvrımlarında bulunurlar. Anteriordaki hiler lenf nodları mediastindeki subaortik lenf nodları (Bortelli nodu) ile devamlılık gösterirler. Ana bronşun mediyal yüzünden yukarıya doğru çıkıldıkça artık subkarinal lenf nodları diye adlandırılırlar.

*** AKCİĞER & LENFATİK & SAĞ:**

Lobar lenf nodları sağ akciğerde özellikle üst lob bronşu ile orta lob bronşu (Roviere nodu) arasında ve orta lob bronşunun alt lob bronşuna komşu olduğu bölgede (Roviere 'in interlobar lenf nodu) bulunurlar.

*** AKCİĞER & LENFATİK & SOL:**

*** AKCİĞER & LOB & ANOMALİ:**

Boyden ve Hamre horizontal fissür boyunca orta lob ile üst lob arasında füzyonların bulunduğu bir olguyu tanımlamışlardır. Bu durumda bronkoskopik incelemede genellikle trakeobronşiyal ağaç varyasyonları pek gözlenmese de bu olguda orta lobun kendi segmentlerine ek olarak sağ üst lob bronşunu da verdiği saptanmıştır. Orta lob bronşunun bronkoskopik görünümü inferior-süperior paterni sergilediği ve sağ üst lobda apikal ve posterior segmentleri ayıran aksesuar bir fissürün izlendiği ifade edilmiştir. Bu fissür aberran posterior ven planı boyunca ilerleyen konjenital bir fissür olup Azygos lobunu taklit etmektedir.

Kadavra incelemelerinde akciğerin altında genellikle aksesuar bir alt lob bulunmaktadır. Bu ek lob pulmoner ligamanın önündeki mediyal yüzey boyunca uzanır. Bu lob bazan içeriden dil benzeri bir projeksiyon gösterebilir ve bazallerin tüm mediyal yüzlerini kapsayabilir. Ancak genellikle bazal mediyal kısmın ½-1/3 'nü tutmaktadır. Aksesuar alt lob unilateral veya bilateral olabilir. Sağda ise daha iyi gözükür. Otopsi çalışmalarında 210 akciğerin % 47 'sinde bu patolojiye rastlanmıştır.

*** AKCİĞER & LOB & ORTA:**

Orta lobun anatomik konfigürasyonunu tanımlamak zordur. Çünkü boyutları düzensiz ve değişkendir. Diğer yandan içindeki 2 segment te ileri derecede dallanmıştır. Buna karşın sol akciğerin orta lobu daha kolay tarif edilebilir. Çünkü lingula üç yüzeye dağılım gösterirken orta lob bronşu 5 yüzeye dağılmaktadır. Bu 5 yüzey:

- 1-Horizontal fissür ile temas eden süperior yüzey
- 2-Perikard ile temas eden mediastinal yüzey
- 3-Oblik fissür ile temas eden yüzey
- 4-Diyafragmatik yüzey
- 5-Kostal yüzey

Liard adlı araştırmacı orta lobun diyafragmatik yüzeyini kabul etmemekte ve orta lobu dört yüzeyli üç açılı bir piramide benzetmektedir. Bunun nedeni diyafragmatik yüzeyin oblik fissür ile dar bir açı yapan lokalize alan olmasıdır.

Horizontal fissür ile temasta olan süperior yüzey çok dar veya çok geniş olabilir. Bu yüzey sıklıkla üst lob ile füzyona gitmiştir. Diğer yandan orta lobun diyafragmatik yüzeyi alt lobun diyafragmatik yüzeyi kadar geniş olabilir. Bazan rastlantısal olarak orta lobun oblik ve mediastinal

yüzlerini keskin bir hatla ayıran bir yapı gözlenebilir. Churchill ve Belsey bu yapıya “frenum” adını vermişlerdir.

*** AKCİĞER & LOBÜL & PRİMER:**

Bir duktus alveolerisin havalandırdığı alandır.

*** AKCİĞER & LOBÜL & SEKONDER:**

3-5 terminal bronşiyolün havalandırdığı akciğer sahasına sekonder lobül denir. Sekonder lobüller fibröz bir septa ile bölünmüş en küçük akciğer birimleridir. Sekonder lobüllerin genişlikleri 0.5-2.5 cm arasında değişir. Lobüller periferde tabanı plevraya oturan koni tarzında iken santralde hegzagonal şekil alırlar. Septalarla çevrili lobüllerin ortasında pulmoner arteriyol ve bronşiyol mevcut olup bunların etrafı peribronkovasküler bağ dokusu ile çevrilidir. YRBT ‘de bu yapılar periferde plevraya en fazla 1 cm uzaklıkta Y tarzında veya noktasal tarzda yoğunluklar olarak görülürler.

*** AKCİĞER & MEKANORESEPTÖR:**

En iyi bilineni Hering-Breuer gerginlik reseptörleri olup impulsları merkeze myelinli sinir lifleri içinde vagusla gönderir. Reseptörlerin bir kısmı uyarıya yavaş bir kısmı ise hızlı adaptasyon gösterir. Havayolu subepitelyal bölgelerinde bulunan mekanoreseptörler iritan maddelere cevap olarak öksürük, hiperpne, bronkokonstriksiyon ve sistemik hipertansiyon meydana getirirler.

*** AKCİĞER & METABOLİZMA:**

Akciğer tüm vücutta tüketilen oksijenin % 10 ‘nu kullanmaktadır. Bunun nedeni surfaktant sentezi yapan tip 2 pnömosit gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip hücrelerdir. Yine sayıları 600 milyon kadar olan alveol makrofajlar, nötrofillerden 10 defa, monositlerden ise 3 defa daha yüksek bir solunum hızına sahiptirler.

Akciğerde histamini yıkma yeteneğinde olan 2 enzim vardır. Bunlar: N-metil transferaz ve diamin oksidaz ‘dır. Fakat akciğer endotelinde histamin uptake mekanizması gösterilemediği için intravasküler enzimatik aktiviteyle yıkıldığı düşünülmektedir. Serotonin ise endotel tarafından alınıp monoamino-oksidad aracılığıyla yıkılır. İntravenöz verilen serotonin ‘in % 65 ‘i ilk geçişte pulmoner kapillerlerce tutulur. PGE1 veya PGF2-alfa ‘nın ilk geçişte % 60-80 ‘i pulmoner sirkülasyonda tutulmakta ve 15-keto bileşiklerine dönüştürülmektedir.

*** AKCİĞER & METASTAZ & ETİYOLOJİ:**

Tüm kanserlerin % 30 ‘u akciğere metastaz yapar. Akciğer, beyinden sonra metastazların en sık görüldüğü yerdir. 1997 yılında 5206 akciğer metastazlı olgunun % 43 ‘ünde karsinom, % 41 ‘inde sarkom, % 7 ‘sinde germ hücreli tümör, % 6 ‘sında melanom saptanmıştır. Baş-boyun kanserlerinde ilk metastaz yeri genellikle akciğerdir. Soliter nodül şeklindeki görünüm en sık kolorektal CA ‘da görülür. Multipl nodüler görünüm en sık meme ve böbrek CA ‘larda ortaya çıkar ve genellikle plevral efüzyon ve hiler lenfadenopati vardır. Meme kanseri en sık kemiğe sonra akciğere (% 17) metastaz yapar. İntersisyonel görünüm lenfanjitik karsinomatoza bağlıdır. Osteojenik sarkomların % 80 ‘nde akciğere metastaz olur. Metastazın rezektabl olması, 3 veya daha az sayıda nodül olması iyi prognoz kriterleri olup 5 yıllık sağkalım % 40 ‘lara kadar çıkabilmektedir. Kolorektal karsinomların % 5-10 ‘u akciğere metastaz yapar. Metastaz sayısının az olduğu durumlarda prognoz iyidir. Metastazektominin sağkalıma etkisi olduğu söylenmektedir (Keleş M, Temürtürkan K. Heybeliada Tıp Bülteni 2002; 8: 73-7).

*** AKCİĞER & METASTAZ & KLİNİK:**

Akciğer metastazları genellikle asemptomatiktir. Semptom verirse en sık öksürük ve hemoptizi yapar. Plevraya invaze olursa pnömotoraks veya göğüs ağrısı yapar. Yan ağrısı parietal plevra tutulumunu ve terminal döneme yaklaşıldığını düşündürür. Hastalarda zayıflık saptanabilir.

Metastazlar hematogen yol ile yayıldığından daha çok bazallerde ve subplevral alanlarda yoğunlaşma eğilimindedirler. Koryokarsinomda küretaj pozisyonuna bağlı olarak apikal bölgelerde görülebilir.

Yapılan çalışmalar son 20 yılda metastatik akciğer tümörlerinde, % 20-30 ‘a varan 5 yıllık sağkalım oranları göstermiştir.

*** AKCİĞER & METASTAZ & TARİHÇE:**

İlk kez 1883 yılında Krönlein sarkom metastazını rezeke etmiştir. Ancak ilk planlı metastazektomi operasyonu 1927 'de Divis tarafından gerçekleştirilmiştir. 1927 'de Alexander ve Haight 25 olguyu içeren metastazektomi serisi yayınlamıştır. 1971 'de Martini multipl metastazektomilerin gereğini vurgulamıştır (Keleş M, Temürtürkan K. Heybeliada Tıp Bülteni 2002; 8: 73-7).

*** AKCİĞER & NODÜL: BAKINIZ PULMONER & NODÜL**

*** AKCİĞER & OSKÜLTASYON: BAKINIZ OSKÜLTASYON & AKCİĞER**

*** AKCİĞER & ÖDEM: BAKINIZ PULMONER & ÖDEM**

*** AKCİĞER & PARAZİT:**

Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Ascaris lumbricoides, Strongyloides stercoralis akciğerlere kan damarları yoluyla ulaşip solunum yolu ile terkederler.

*** AKCİĞER & PERFÜZYON:**

Perfüzyonun akciğerdeki dağılımı yerçekimine ve kardiyak debiye bağlıdır. Apikal bölgelerde pulmoner arter basıncı alveol basıncından düşüktür. Burada akım az ama ventilasyon normaldir (alveoler ölü boşluk).

*** AKCİĞER & RESEPTÖR:**

- A. Yavaş adapte olan gerilim reseptörleri: Trakea ve aşağı havayollarındaki düz kaslarda bulunurlar. Vagusun kalın lifleri ile innerve olurlar. İnspirasyonda akciğerin gerilmesiyle uyarılırlar ve Hering-Breuer refleksi oluştururlar. İnsanda eupneik (normal) solunumda yavaş adapte olan reseptörler etkin değildir. Ancak tidal volümün 1-3 litreden büyük olduğu durumlarda aktive olurlar. Havayolu obstrüksiyonu veya restriktif patolojilerde akciğerin genişlemesi kısıtlanırsa bu reseptörlerin aktivitesi de azalır. Yavaş adapte olan gerilim reseptörlerinin aktivitesi azalırsa inspiryum süresi uzar. Bunun tersine büyük akciğer volümlerinde inspiryumun kısa ekspiryumun uzun olmasının nedeni de bu reseptörlerin aktivitesindeki artıştır. Hipokapni bu reseptörleri uyarırken hiperkapni baskılar.
- B. Hızlı adapte olan gerilim reseptörleri: Havayolu epitelinde bulunurlar. Üst solunum yollarında olanlar toz, sigara dumanı, SO₂, amonyak gibi kimyasal uyarılara öksürük ile yanıt verilmesine neden olurlar. Bu yüzden iritan reseptörler diye de adlandırılırlar. Kalın vagal liflerle innerve edilirler. Akciğerin kollabe olduğu durumlarda uyarılırlar. Bu sayede atelettaziyi önleyen bir savunma refleksi harekete geçirirler. Uyarıldıklarında derin inspirasyona , inspiryum süresinin artmasına veya ekspiryum süresinin azalmasına neden olurlar.
- C. C lifleri: Vagusun myelinsiz afferent lifleridir. Havayolu epitelinde, epitel altındaki damarların çevresinde, Goblet hücreleri, submukozal glandlar ve havayolu düz kaslarında sonlanırlar. Kanlanmalarına göre bronşiyal ve pulmoner C lifleri diye iki gruba ayrılırlar. Pulmoner C lifleri, pulmoner kapillerlerin yakınlarında sonlanırlar. Bu nedenle jukstakapiller (J) reseptörleri diye de adlandırılırlar. Bronşiyal C lifleri lokal serbestlenen sitokinlere duyarlı iken J reseptörleri pulmoner emboli ,konjesyon ve ödemde uyarılırlar. J reseptörlerin uyarılması bradikardi, hipotansiyona neden olabilir (Oruç T. Solunum 2005; 7: 22s-26s).

*** AKCİĞER & RESTRIKSİYON:**

Restriktif akciğer hastalıkları genel bir isim olup bir çok hastalık süreci veya patolojiyi içeren bir deyimdir. Bu tip bozuklukların temel özelliği primer parankimal veya plevral-torakal vb sekonder patolojiler sonucu alveollerin genişleme yada kontrakte olma yeteneklerinin kaybolması veya kullanılmasının engellemesidir. Bu durum göğüs içi veya göğüs dışı nedenlere bağlı olarak gelişebilir.

A) Toraks dışı → Obesite, asit, gebelik, hepatomegali, batındaki büyük kist-tümöral kitleler, periton irritasyonu, karın ağrısı

B) Toraks içi → Kifoskolyoz, omurga ve toraksın osteomyelit gibi destrüktif kemik hastalıkları, sternum ve/veya kosta kırığı, artrit, skleroderma, fibromyozit, solunum kaslarının polio, myastenia gravis gibi

nedenlerle paralizisi, plevral sıvı, kalınlaşma, kalsifikasyon, pnömotoraks veya plörezi, akciğer fibrozisi, konsolidasyonu, pnömonektomi, atelektazi

*** AKCİĞER & REZEKSİYON & BİLOBEKTOMİ:**

İlk bilobektomi 1932 yılında Churchill tarafından yapılmış ve günümüzde akciğer kanseri cerrahisinde sıklıkla kullanılmaya başlanmış bir yöntemdir. Bunun nedeni bilobektominin pnömonektomiye göre daha az morbiditeye sahip olması olabilir. Başlıca sağ üst bilobektomi endikasyonları: minör fissür invazyonu, inkomplet minör fissür, süperior pulmoner ven tutulumu, üst ve orta lobda senkron primer tümör bulunmasıdır. Sağ alt bilobektomi endikasyonları ise intermediyer bronşun bronkoskopik olarak tümörle tutulumu, major fissürün anterior kısmının tutulumu, orta ve alt lobda senkron primer tümör bulunmasıdır (Hacıbrahimoğlu G ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2002; 8: 51-3).

*** AKCİĞER & REZEKSİYON & ENDİKASYON:**

Akcığer rezeksiyonu endikasyonları arasında bronş kanserleri birinci sırada gelmektedir. Benign tümörler, bronşektazi, akciğer apsesi, mantar hastalıkları, soliter metastazlar, akciğer tüberkülozu ve komplikasyonları diğer endikasyonlardır.

*** AKCİĞER & REZEKSİYON & KOMPLİKASYON:**

Akcığer fonksiyonlarında lobektomiden sonra % 15, pnömonektomiden sonra % 30-35 kayıplar meydana gelir. Ancak prospektif çalışmalar gerçekleşen kayıpların beklenenden % 5 kadar daha az olduğunu göstermektedir (Gürsoy S ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2002; 16: 41-7). Akciğer dokusunun rezeksiyonu ile pulmoner vasküler yapıda kayıp meydana geldiğinden postoperatif sağ kalbin yükü artar. Bu da atriyal gerilmeye bağlı aritmilere zemin hazırlayabilir. Sol pnömonektomiyi takiben oluşan atriyal aritmi insidansı sağ pnömonektomiye göre daha fazladır. Çünkü sol pnömonektomi sırasında atriyumun manipülasyonu daha fazladır.

*** AKCİĞER & REZEKSİYON & KONTRENDİKASYON:**

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda akciğer rezeksiyonu sonrası (postoperatuvar) mortalite 5 kez, major komplikasyon gelişme olasılığı ise 2 kez daha fazla görülür. Ekokardiyografik yöntemle istirahat ejeksiyon fraksiyonu 0.4 'ten az olan ve egzersizle artmayan olgular dolaşım rezervi açısından yetersiz kabul edilir ve akciğer rezeksiyonu yapılmaz. Myokard enfarktüsü geçirildikten sonra ilk 3 ay içinde yapılacak cerrahi % 37 oranında yeni enfarktüse neden olabilmektedir. 6 ay sonra ise hasta stabilize olarak bu oran % 6 'ya düşer.

70 yaşın üzerinde postoperatuvar mortalite daha fazla olmaktadır. 2200 olguluk bir çalışmada 60 yaşından gençlerin postoperatuvar mortalitesi % 1.3, 60-69 yaşları arasındakilerin % 4.1 ve 70 yaşından fazla olanların ise % 7.1 olarak bulunmuştur.

Hastaların rezeksiyon tolerabilitesi açısından en objektif test solunum fonksiyon testleridir. Postoperatif beklenen FEV1 değeri düşük olmasına rağmen, pnömonektomi düşünülüyorsa operabilite açısından hemodinamik bir çalışma yapılabilir. Çıkarılacak akciğerin pulmoner arteri bir balonla oklüze edilir. Pulmoner hipertansiyon (ortalama pulmoner arter basıncı > 35 mm.Hg) ve arteriyel hipoksemi oluşmaz ise kalan akciğerin kardiyak output ile uyumlu çalışacağı sonucuna varılabilir. Ancak bu invazif yaklaşım tartışmalıdır. Diğer yandan solunum fonksiyon testlerinin parametrelerinin anlamlılığı da tartışmalıdır. Bowhy ve arkadaşları spirometrik değerleri ile riskli hastaların % 60 'nın cerrahisinde iyi sonuçlar elde etmişlerdir. Gerson 'un yaşlı, Milledge ve Nunn 'un amfizemli hastalarda yaptığı çalışmalarda ne solunum fonksiyon testlerinin ne de kan gazlarının postoperatif problemlerle alakası olmadığı izlenmiştir. Bu da torakotomi sonrası ölümlerin tahmin edilemez ve rastgele olduğunu düşündürmektedir.

*** AKCİĞER & REZEKSİYON & LOBEKTOMİ:**

Ana bronşların anastomozunda meydana gelebilecek komplikasyonlardan biri sirkumferensiyal insizyon ile geri kalan kısımdaki bronş parçasına kan akımını sağlayan bronşiyal arterlerin kesilmesiyle mukozal nekrozun gelişimi ve bunu takiben hava kaçağıdır. Bu yüzden sütür hattı kollateral sirkülasyonun gelişimine kadar iskemik etki altında kalır ki bu süre 4-6 haftadır. Omental flap ile 1 hafta

içinde kollateral sirkulasyonu geliştirebiliriz veya fistülizasyonu önlemek ve bronşiyal iyileşmeyi desteklemek için plastik doku yapıştırıcıları kullanılabilir.

*** AKCİĞER & REZEKSİYON & PNÖMONEKTOMİ & ENDİKASYON:**

Pnöminektomi yapılabilmesi için vital kapasite en az 1500 cc. veya normalin % 50 'si olmalıdır. İdeali FVC > 2000 cc olmasıdır. PaO₂ > 60 mm.Hg ve PCO₂ < 45 mm.Hg olması cerrah açısından sorun olmadığını gösterir. Hastanın FVC < 2000 cc ise ayrıntılı tetkiklerin yapılması uygundur. Bu amaçla bronkospirometri, lateral pozisyon testi, kantitatif akciğer sintigrafisi, egzersiz testi ve pulmoner arter oklüzyon tayini seçilebilecek yöntemlerdir. Postop beklenen FVC 800 ml 'den az ise akciğer rezeksiyon cerrahisi yapılmaz. Pulmoner arter basıncı balonla tıkanmadan önce 22 mm.Hg 'dan az olmalı ve tıkanıldıktan sonra 32 mm.Hg 'yı geçmemelidir.

*** AKCİĞER & REZEKSİYON & PNÖMONEKTOMİ & KOMPLİKASYON:**

Pnöminektomi sonrası akciğer kompliyansının azalmasının nedeni akciğerin retraksiyon kuvvetlerinin artması değil, belirli bir transpulmoner basınç değişikliğine maruz kalan alveol sayısının azalmış olmasıdır.

Postpnöminektomi bronkoplevral fistül, pulmoner cerrahinin hayatı tehdit eden ve korkulan bir komplikasyonudur. Pnöminektomi sonrası ilk 1 hafta içinde (özellikle ilk 72 saat) saptanan bronkoplevral fistüller genellikle cerrahi tekniğe bağlı olarak ortaya çıkar. Bu dönemde torasik kavite henüz enfekte olmamıştır ve re-torakotomi ile bronşiyal güdük revizyonu yapılabilir, bronşiyal güdüğün otolog dokular ile (omentum, kas, diyafragma, perikardiyal yağ dokusu) neovaskülarizasyonun güçlenmesi amacıyla desteklenmesi faydalıdır. Bu olgularda re-torakotomi ne kadar erken yapılırsa fistül onarımı o kadar başarılı olur (Hollaus PH et al. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16: 181-6). Küçük fistüllü yada genel durumu nedeniyle başka girişimleri tolere edemeyecek olgularda "fibrin glue" kullanımı ve ardından kalan boşluğun doldurulmasında modifiye Clagett işlemi iyi bir seçenektir. Geç dönem ve büyük fistüllü olgularda ise myoplasti ve torakomyoplasti uygulamaları fistülün kapatılmasında daha etkilidir.

Pagni ve arkadaşları 70 yaşın üstündeki 24 pnöminektomili olguda % 12.5 mortalite tesbit etmişlerdir. Gençlerde ise bu oran % 4.3 bulunmuştur.

*** AKCİĞER & REZEKSİYON & SINIFLAMA:**

Akcığer rezeksiyonları anatomik ve non-anatomik rezeksiyon olarak sınıflandırılabilir. Anatomik rezeksiyonlar pnöminektomi, bilobektomi, lobektomi, segmentektomi, sleeve lobektomi, sleeve pnöminektomidir. Non-anatomik rezeksiyonlar ise wedge rezeksiyon, lumpektomi, presicion rezeksiyon ve bunların dışında lazer, ultrasonik ve diyatermik rezeksiyonlardır.

*** AKCİĞER & REZEKSİYON & SLEEVE:**

Ana bronşla birlikte hasta lobun veya lobların birlikte çıkarıldığı ve ana bronş yolunun karşılıklı olarak anastomoze edildiği bir operasyon şekli olup amacı hastayı pnöminektomiden kurtarmak ve lezyonun distalindeki akciğer dokusunu korumaktır. Sleeve lobektomi ilk kez 1947 yılında Price Thomas tarafından yapılmıştır. Allison adlı araştırmacı bu tip koruyucu operasyonların akciğer kanserinde kullanımını bildiren ilk cerrahdır. Vogt-Moykopf pulmoner artere de sleeve rezeksiyon yapılabileceğini göstermiştir.

İşlem, bronş yaralanmaları, bronkostenoz, endobronşiyal tümörlerde ve seçilmiş bazı bronş karsinomlarında kullanılmaktadır. Tümörlü hastalarda sleeve rezeksiyon kararında ilk adım bronkoskopidir. Bronkoskopide doku tanısı ve bronşiyal rezeksiyonun genişliğini tanımlamak için hem lezyondan hem de planlanan cerrahi sınırların proksimal ve distal alanlarından biyopsi alınıp frozen incelemeye gönderilir. Bronş anastomozu için absorbabl sütür materyali tercih edilir (Sevinç S ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 123-8). Bir çalışmada absorbabl (polyglactin) materyal kullanılan 105 olgu ile non-absorbabl materyal (polypropylen) 28 olgu kıyaslandığında istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da bronkostenoz komplikasyonu non-absorbabl materyal kullanılanlarda daha sık görülmüş ve bunlara daha çok tamamlayıcı pnöminektomi yapılmıştır (Van Schil et al. Ann Thorac Surg 1992; 53: 1042-5).

Sleeve rezeksiyon oranı karsinoid tümörlerde % 7 (Ferguson MK et al. Eur J Cardiothorac Surg 2000; 18: 156-61) ile % 19 (Ducrocq X et al. Ann Thorac Surg 1998; 65: 1410-4) arasında değişmektedir. Bu oran akciğer kanserinde % 3.7 (Mezzetti M et al. Ann Thorac Surg 2002; 73: 1736-9) ile % 11.7 (Okada M et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 710-4) arasında değişmektedir.

* AKCİĞER & SARKOM:

Akciğerde en sık fibrosarkom ve leiomyosarkom saptandığını, bunu malign fibröz histiyositomun izlediği bildirilmiştir. Akciğer sarkomlarının % 10 'unda endobronşiyal komponent olabilmektedir (Özacar R ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1997; 11: 76-83).

* AKCİĞER & SİNİR:

Vagustan gelen parasempatik liflerle 2-4. torasik sempatik gangliyondan gelen lifler pulmoner pleksusu oluştururlar. Akciğerlerin otonom sinir sistemi, adrenerjik ve kolinerjik olmayan bir sistem daha içermektedir. Ön-arka pleksuslardan başlayan sinirler, bronş ve arterleri takip ederek visseral plevraya ulaşırlar. Kartilajlı hava yollarında sinir pleksusu hem ektramural hem de intramuraldır. Trakea, sağ vagus ve nervus recurrens 'ten direkt dallar almaktadır. Bronş düz kasları ve bronşiyal glandlar myelinsiz sinir lifleri tarafından innerve edilirler. Afferent sempatik lifler hava yolları ve visseral plevranın temas duyusunu sağlarlar. Sempatik uyarı hayvanlarda vazokonstriksiyon yapsa da insanlarda net etkisi aydınlatılmamıştır.

Akciğerde C lifleri ikiye ayrılır: BAKINIZ 1) Pulmoner C lifleri 2) Bronşiyal C lifleri.

* AKCİĞER & TOKSİSİTE:

İlaç ve radyasyona bağlı diffüz alveoler zedelenmelerde nekroz olmayabilir ve tip 2 pnömositlerde şiddetli atipi izlenebilir.

İlaçların akciğer toksisitesinde rol oynayan mekanizmalar şunlardır:

- 1- Oksijen radikalleri üretimi sonucunda meydana gelen oksidan hasarlanma (Kronik nitrofurantoin kullanımında olduğu gibi)
- 2- Alveolo-kapiller endotel hücrelerinde direkt sitotoksik hasarlanma (Sitotoksik ilaç kullanımında olduğu gibi)
- 3- Hücre içinde fosfolipid depolanması (Amiodaron gibi amfofilik ilaçlarda olduğu gibi)
- 4- İmmün sistemin aracılık ettiği hasarlanma (ilaça bağlı sistemik Lupus Eritematozus 'ta olduğu gibi)

Pulmoner toksisite gelişiminde sinerjistik etkili kombinasyonlar:

Bleomisin + O₂ → ARDS

Mitomisin + 5FU → Nonkardiak pulmoner ödem

Mitomisin + lökosit transfüzyonu → Nonkardiak pulmoner ödem

Amfoterisin B + lökosit transfüzyonu → Nonkardiak pulmoner ödem

Vinblastin + mitomisin → Astma

Nitrofurantoin + MTX → Pulmoner granülom

Amiodaron + O₂ → ARDS

* AKCİĞER & TRANSPLANTASYON: BAKINIZ TRANSPLANTASYON & AKCİĞER

* AKCİĞER & TÜMÖR:

Periferik akciğer tümörlerinde ilk yapılması gereken endobronşiyal girişim bronş fırçalama olup en az 2 kez yapılmalıdır. Fluoroskopi eşliğinde yapılması tanısal verimliliği artırır.

* AKCİĞER & VOLÜM:

Solunum fonksiyon testinde tek bir hacim ölçülüyorsa "volüm", iki veya daha fazla volümün kombinasyonu ölçülüyorsa "kapasite" deyimi kullanılır. Statik volümlerin çoğunun ölçümü basit spirometrelerle yapılabilir. Ancak basit spirometreler rezidüel volümü ölçemeyeceklerinden dolayısıyla total akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede de ölçülemez. Bu değerler ancak vücut pletismografisi veya helyum/nitrojen dilüsyon tekniklerinin uygulandığı cihazlarla ölçülebilir.

* AKCİĞER & VOLÜM & DİNAMİK:

Zorlu ekspirasyon manevrası ile yani kişi normal soluk alıp verirken derin bir inspirasyonu takiben ani ve hızlı bir ekspirasyonla belirli zaman aralığında akciğerlerdeki havayı rezidüel volüm seviyesine kadar çıkarmaya çalışır. Bu manevra sırasında iki eğri ortaya çıkar ki bunlardan biri volüm-zaman eğrisi, diğeri de akım-volüm eğrisidir.

Zaman volüm eğrisi ile belirli bir zaman içinde güç sarfederek çıkarılan hava miktarı ölçülür ki bunun tümü zorlu ekspiratuvar volüm (FEV) olarak bilinir. Bunu belirleyen alt parametreler ise zorlu vital kapasite (FVC) ile belirli zaman dilimindeki ekspiratuvar volümlerdir: 0.5, 1, 3. saniyelerde çıkarılan zorlu ekspiratuvar volümler (FEV0.5, FEV1, FEV3...).

Zorlu vital kapasite (FVC): Maksimum bir inspirasyondan sonra hızlı ve derin (zorlu) ekspirasyonla dışarı atılan hava miktarıdır. Normalde vital kapasiteye eşittir veya en fazla vital kapasiteden 200 ml daha azdır. Obstrüktif hastalıklarda havayolu direncinin artması nedeniyle zorlu manevrayla vital kapasitenin tümü dışarı atılamaz yani obstrüktif hastalıklarda FVC 'nin mutlak değeri vital kapasiteden çok daha azdır, aradaki fark 200 ml 'nin de üzerindedir. Restriktif hastalıklarda ise akciğerdeki volümlerin tümü azaldığından vital kapasite ve zorlu vital kapasitede de belirgin azalma vardır.

Zorlu ekspiratuvar volümün 1. saniyesi (FEV1): Maksimum bir inspirasyondan sonra hızlı ve derin bir ekspirasyonla ilk 1 saniyede atılan hava miktarıdır. Normal kişilerde bu ilk 1 saniyede zorlu vital kapasitenin (FVC) en az %90 'ından fazlası dışarı atılır. Havayolu direncinin arttığı obstrüktif hastalığı olan kişilerde ise FVC 'nin dışarı atılabilme süresi oldukça uzamıştır. Bu nedenle bu kişilerin 1. saniyede dışarı atabildikleri hava miktarı FVC 'nin %75-80 'nini geçemez. Yani FEV1 %80 'nin altına düşmüştür.

Birinci saniyede çıkarılan zorlu ekspiratuvar volümün, zorlu vital kapasiteye oranı (FEV1/FVC): Obstrüktif-restriktif patolojileri ayırmada kullanılan değerli bir parametredir. Restriktif patolojilerde tüm volümler azaldığından FVC de azalmıştır, FVC azaldığında onun birinci saniyede çıkarılan miktarı normal veya hafif azalmış olabilir. Dolayısıyla FEV1/FVC oranı normal veya artmıştır. Oysa obstrüktif hastalıklarda volümler normal veya artmıştır ancak havayolu direncinin artması nedeniyle belli zaman aralığında çıkarılması gereken volümlerin çıkma süresi uzamıştır, yani birinci saniyede çıkarılması gereken miktar çıkarılamaz. Yani obstrüktif hastalıklarda FEV1/FVC azalmıştır, restriktif hastalıklarda ise normal veya artmıştır. FEV1 'in beklenen değere göre %80 'nin altında olması ve bununla beraber FEV1/FVC 'ninde %75 'in altında olması kesin obstrüksiyon bulgusudur. Bu iki parametre ile obstrüksiyonun bulgusu kesinse, obstrüksiyonun şiddeti FEV1'in % değerine göre derecelendirilir (hafif-orta-ağır). Aynı şekilde FVC 'deki azalma ile birlikte FEV1/FVC değeri normal veya artmışsa restriksiyonun şiddeti de FVC 'nin % değerine göre yapılır (hafif-orta-ağır). Şiddeti derecelemede henüz tam bir konsensus bulunmamakla beraber en basit ve geçerli dereceleme obstrüktif patolojilerde FEV1, restriktif patolojilerde de FVC 'nin %80'nin üzerinde olması normal; %60-79 hafif, %40-59 orta, %40 'ın altı ise ağır etkilenme olarak kabul edilebilir.

Normalde zorlu ekspirasyon manevrası 5 saniye de tamamlanır ancak obstrüktif hastalıklarda bu süre 10-12 saniyeye kadar çıkar. Ekspiratuvar akımdaki bu değişiklik FEV1'i düşürdüğü gibi 3. saniye zorlu ekspiratuvar volümü (FEV3), FEV1/FVC, FEV3/FVC ve zorlu ekspiratuvar akımın %25-75 arasındaki yani ortasındaki akım hızını (FEF 25-75) da azaltır.

Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı (FEF25-75: MMEF)): Zorlu ekspirasyon manevrasından elde edilen zaman-volüm eğrisinin ilk %25 ile son %25 arasındaki (%25-75) akım hızını gösterir. Basit spirometrelerle yapılan solunum fonksiyon testlerinde küçük havayollarındaki etkilemeyi erkenden gösteren değerli bir parametredir.

Zorlu ekspirasyonun ilk 200-1200 ml arası akımı (FEF200-1200): Zorlu ekspirasyonun ilk evresinde 200-1200 ml 'sindeki akım hızını ifade eder. Ancak efor ve kooperasyon bağımlı bir parametre olduğundan rutinde çok fazla göz önüne alınmamaktadır. İyi bir manevra ile yapılmışsa büyük havayollarında akıma karşı direnci gösteren en iyi indekstir. Yaşla ve obstrüktif hastalıklarda azalır, restriktif hastalıklarda değişmez.

Maksimum istemli ventilasyon (MVV) eskiden sık başvurulan bir testti ancak efor ve kooperasyon bağımlı olması; birçok basit spirometre ile çalışılamaması nedeniyle direkt ölçümü için sık kullanılmamaktadır. Kişi 15 saniye boyunca spirometreye zorlu inspirasyon ve ekspirasyon manevrasını hızlıca yapmakta çıkan sonucun dört ile çarpımı ise kişinin dakikadaki maksimum solunum kapasitesini göstermektedir. Kooperasyonu iyi kişilerde uygun koşullarda yapılırsa solunum sisteminin tüm mekaniği hakkında total bilgi verebilen bir testtir. Akciğer ve toraksın kompliyansı, solunum kaslarının, solunum

merkezinin havayollarının durumu hakkında bilgi verir. İndirekt tahmini değeri ise erkeklerde FEV1 x 40; bayanlarda FEV1 x 34 şeklindedir.

Maksimum ekspiratuvar basınç (PEmax) ve maksimum inspiratuvar basınç (PImax): Kişinin solunum performansı sadece akciğerler ve göğüs kafesinin mekanik özelliklerine bağlı değildir, solunum kaslarının gerilebilme yeteneğine de bağlıdır. İzometrik kontraksiyonla ortaya çıkan maksimal basınç kasın istirahatteki uzunluğu ile direkt olarak değişir. Maksimal inspiratuvar ve ekspiratuvar basınç değerleri testin yapıldığı andaki akciğer volümü ile de ilişkilidir. Eğer total akciğer kapasitesi beklenen değerin %70 'inden azsa PEmax düşük olacaktır. Benzer şekilde eğer rezidüel volüm, total akciğer kapasitesinin beklenen değerinin %40 'ından fazla ise PImax düşük olacaktır. Bu iki test de son yıllara kadar rutin kullanıma girmemişti. Ancak statik ve dinamik solunum fonksiyon testine kişinin kooperasyonu veya bu testlerde olan patolojinin doğru yorumlanabilmesi için mutlaka önce bu testlerin yapılması gerektiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu nedenle bu testler çok kısa sürede rutine girmesi beklenen testlerdir. Bu iki testin yapılabilmesi için basit spirometrelere vakum ve basınç ölçeri ilave edilmesi gerekmektedir. PEmax'ı ölçmek için kişi total akciğer kapasitesine kadar derin inspiryum yapar ve peşinden olabildiği kadar derin ve hızlı ekspiryum yapar. Bu ekspiryum manevrasının ilk saniyesinde ulaşılabilen en yüksek basınç değeri PEmax'dır. Kişi rezidüel volüm seviyesine kadar maksimum ekspirasyon yaptıktan sonra maksimal inspiryum yapması ile birinci saniye içinde kaydedilen en düşük basınç değeri de PImax 'dır. Bu testler özellikle nöromüsküler hastalıklarda çok önemlidir. Bu hastalarda genellikle nefes darlığı yakınması fazla olmasına rağmen diğer spirometrik parametreler normal olabilir. Solunum kaslarındaki güçsüzlüğü en iyi bu iki test yansıtır ve güçsüzlüğün inspiratuvar kaslarda mı yoksa ekspiratuvar kaslarda mı daha ön planda olduğu bu testlerle gösterilebilir. Bu testlerin diğer bir özelliği de kişinin diğer testlere uyumsuzluğu olup olmadığının ortaya konulmasıdır.

* AKCİĞER & VOLÜM & STATİK:

Tidal volüm, rezidüel volüm, ekspiratuvar rezerv volüm, inspiratuvar rezerv volüm, total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite, inspiratuvar kapasite statik akciğer volümleridir. İstirahatte → fizyolojik ölü boşluk hacmi/ tidal volüm: (% 30)

Ekspiryum rezerv volümü, normal ekspirasyondan sonra çıkarılan maksimum volümdür. Vital kapasitenin yaklaşık %20-25'ini (1000 cc.) oluşturur. Vital kapasitedeki artma ve azalmalarla değişir. Ekspiratuvar yardımcı kasların gücü, diyafragma yüksekliği, küçük hava yolları kollapsı ve restriktif patolojilerden etkilenir.

Rezidüel volüm maksimum bir ekspirasyondan sonra akciğerde kalan hava miktarıdır. Total akciğer kapasitesinin % 20-25 'dir (1250 cc). Rezidüel volüm, total akciğer kapasitesinin % 30-35 'i civarına yükselmişse obstrüktif akciğer hastalığı var demektir.

Ekspirasyon rezerv volümü, ekspirasyon kaslarının kuvveti, diyafragmanın yükselme derecesi, küçük havayollarının kollabe olma derecesiyle orantılı olarak değişir.

İnspiratuvar rezerv volüm, normal inspirasyondan sonra maksimum inspirasyonla alınan hava volümüdür. Vital kapasitenin %40-50 'sini (2500 cc) oluşturur. Restriktif akciğer hastalıklarında azalır. Obstrüktif akciğer hastalıklarının erken döneminde normal iken ileri dönemlerde azalır.

Vital Kapasite, maksimum inspirasyondan sonra yavaş ve derin yapılan maksimum bir ekspirasyonla çıkarılan hava miktarıdır. En sık ölçülen parametrelerden biri olup kişinin yaşına-cinsine göre beklenen değerin %80 'nin altına düşmesi patolojiktir. Ancak pratikte basit spirometrelerde ölçümü sırasında hastanın teste kooperasyonunun tam olmaması, tekrarlanabilirliğinin düşük olması nedeniyle vital kapasite yerine zorlu vital kapasite (FVC) sıklıkla kullanılmaktadır. Çünkü normalde ileri derecede obstrüksiyonu olmayan kişilerde vital kapasite ile zorlu vital kapasite arasındaki fark 200 ml 'den azdır. Vital kapasite boyla doğru, yaşla ters orantılıdır. Kooperasyon eksiklikleri, restriktif akciğer hastalıklarının hemen hepsinde, obstrüktif akciğer hastalıklarının ileri döneminde (hava akımının iyice sınırlandığı durumlarda), solunum merkezi depresyonu, nöromüsküler hastalıklar, toraksta volüm kaybına sebep olan torakal-frenik ve batin olaylarında vital kapasite azalmaktadır. Yine gençlik yıllarından sonra vital kapasite yılda 25 ml. azalır.

İnspiratuvar kapasite, istirahat ekspirasyon süresinden itibaren maksimum inspirasyonla alınan hava volümüdür. Tidal volüm ile inspiryum rezerv volümünün toplamıdır. Normalde vital kapasitenin %75 'i civarındadır. Vital kapasite ile birlikte değişir. Restriktif patolojilerde azalır.

Fonksiyonel rezidüel kapasite, normal bir ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava miktarıdır. Normalde total akciğer kapasitesinin yaklaşık % 40 'ı kadardır. İstirahat halindeyken esas gaz değişimini sağlayan kapasitedir. Vücut pletismografisi veya helyum/nitrojen dilüsyon teknikleri ile ölçülür. Ekspiryum rezerv volümü ile rezidüel volümün toplamına eşittir. Restriktif akciğer hastalıklarında ilk azalan, obstrüktif akciğer hastalıklarında ise ilk artan parametredir. Beklenen değer % 120'sini aşması kesin hiperenflasyon bulgusudur. FRC 'nin artmış olması akciğerin normal solunum seviyesinde şişkin olduğunu gösterir. FRC difüzyon olayının cereyan ettiği bölümdür. Her inspiryumla 300-350 cc. hava bu volüme katılır ve her ekspiryumla aynı miktarda hava atılır. FRC arttığı zaman solunumla bu volüm havasının tazelenmesi zorlaşacaktır. FRC yatar durumda azalır, KOAH 'ta artar.

Total akciğer kapasitesi, maksimum bir inspirasyondan sonra akciğerlerde bulunan tüm hava volümüdür. Vital kapasite ile rezidüel volümün toplamına eşittir. Normalde 4.6-6 litre arasındadır. Amfizem başta olmak üzere tüm obstrüktif hastalıklarda artar, restriktif hastalıklarda ise azalır. Vücut pletismografisi veya dilüsyon teknikleri ile ölçülür.

*** AKIL:**

Akıl, bellekteki bilgileri birbirine bağlamaktır.

*** AKIM-VOLÜM EĞRİSİ:**

X eksenini vital kapasitenin % 75 'i, % 50 'si ve % 25 'i noktalarında işaretlenir. Buralardan çıkılan dikmelerin, eğriyi kestiği noktaların izdüşümleri Y eksenini üzerinde alınır. Böylece vital kapasitenin bu bölümdeki akım hızları saptanır. Değerler Vmax75, Vmax50 ve Vmax25 şeklinde gösterilir. Akım-volüm eğrileri volüm-zaman eğrilerine göre daha duyarlıdır.

Vital kapasitenin % 25 'lik parçasının alanına "C alanı" denir. Periferik havayolu obstrüksiyonunda bu bölümün alanı, akım-volüm eğrisinin daha yatık ve apsise yakın seyretmesi nedeniyle azalmaktadır. Şayet bu alan vital kapasitenin ilk ¼ 'lük bölümüne yani Vmax75 'e oranlanırsa daha da bariz bir fark elde edilmektedir. Vmax75 'in oluşturduğu ve "Q alanı" denilen bu alan solunum eforuna ve büyük havayollarındaki türbülasyon direncine bağlıdır.

*** AKIM-VOLÜM EĞRİSİ & FİZYOLOJİ:**

Periferik hava yollarında akım laminar, santral hava yollarında ise türbülantır. Laminar akımda basınç kayıpları gazların viskozitesine, türbülant akımda ise dansitesine bağlıdır. Normal şahıslara (%80 helyum, % 20 O₂) solutulursa FVC 'nin çoğu kısımlarında akım hızı ortalama % 40 oranında artar. Rezidüel volüme yakın kısımlarda ise gerek helyumla gerekse hava solunarak yapılmış akım-volüm eğrileri aynı akım hızı değerlerine sahiptir. Çünkü akım-volüm eğrisinin son kısımlarındaki akım hızı değerleri periferik hava yollarını yansıtır ve buralarda akımın şekli laminar olduğuna göre gazın dansitesine bağlı olarak değişmez. Her iki eğride akımın aynı olduğu yere ise izo akım-volüm noktası denir. Larinks anestezisi inspirasyon akım hızlarında plato şeklinde azalmaya yol açar.

*** AKIM-VOLÜM EĞRİSİ & KLİNİK:**

Akım hızı yetişkinlerde 6-8 L/sn arasında değişmektedir. Küçük akciğer volümlerinde akım hızı akciğerin esnek geri çekilmesi ve küçük havayollarının durumuna bağlı olarak değişmektedir. Küçük havayolu obstrüksiyonunda eğrinin inen bölümünün orta ve son segmentleri daha yatık seyreder.

Akım-volüm eğrisi bize darlığın yeri hakkında bilgi verebilir. Ekstratorasik havayolu obstrüksiyonlarında inspiratuvar parametrelerde, intratorasik obstrüksiyonlarda ekspiratuvar akım hızlarında kısıtlanma vardır.

*** AKIM-VOLÜM EĞRİSİ & ÖLÇÜM:**

Bu test, hava akım hızını ölçmek için pnömograf ilave edilmiş bir spirometre ile yapılmaktadır. Hasta maksimal bir inspirasyonu takiben maksimal bir ekspirasyon yapar. Bu esnada X ekseninde volüm, Y ekseninde akım hızı olmak üzere 2 değişkenin aynı anda yazdırılması ile ortaya çıkan bir trase mevcuttur. Ekspiryumun başında büyük akciğer volümlerinde oluşan akım hızları efora bağlı olarak artar ve bir tepe noktasına ulaşır. Bu noktaya zirve akım hızı (Peak expiratory flow) denir. Maksimum akım hızı spirogramın 1 saniyelik vital kapasite değerini gösterir. Akım-volüm eğrisindeki % 50 vital kapasite

bölümündeki akım sürati de spirogramla elde edilen maksimum ekspiryum ortası akım hızına uymaktadır.

Vital kapasitenin % 50 'ye ve % 25 'e indiği yerler arasında uyan eğri bölümünün eğimi akım/volüm olarak hesaplanabilmektedir. Bu değer normal biri için 2.36 L/sn 'dir.

*** AKLARUBİSİN:**

Streptomyces galileus suşlarından izole edilmiş bir ikinci kuşak antrasiklidir. Özellikle RNA sentezini inhibe eder. Diğer antrasiklinlerle arasında tam bir çapraz direnç yoktur. İntravenöz verildikten sonra hızla plazmadan kaybolur ve özellikle lökositlerde birikir. Plazma klirensi bifazik olup terminal yarı ömrü 13.3 saattir. Metabolitlerinin de bir kısmı anti-tümör etkilidir. ALL, AML ve lenfomalarda kullanılmıştır.

*** AKRİVASTİN:**

Triprolidin metabolitidir. İkinci kuşak antihistaminiktir.

*** AKROLEİN:**

Geniz yakıcı bir gazdır. ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COH}$) şeklinde sembolize edilir. Gliserin molekülünden 2 su molekülünün atılması sonucunda oluşur. Akrolein'in ürolojik toksisitesi vardır. Karserojendir. Mesane kanseri yapabilir. Dizüri, hematüri oluşturabilir.

*** AKROMEĞALİ:**

Parmaklar iri ve uçları künttür.

*** AKSELERATUVAR REFLEKS:**

Palatofaringeal mukoza ve onu innerve eden sinirlerin uyarılmasıyla ortaya çıkan akseleratuvar refleks, aspirasyon refleksiyle aynı mekanizmaya sahiptir. Palatofaringeal refleks, hipotermi, kodein ve ganglioplejiklere çok dirençlidir. Anestezinin en derin düzeylerinde yaratılabilir. Öksürük, aksırık, yutma, kornea, pupilla refleksleri kalksa bile nazofarinks refleksi devam eder. Bu dirençli refleks anestezi sonrası bir komplikasyon olarak görülen aspirasyon pnömonisini açıklar. Kedide çeşitli nedenlerle yaratılan ölümlerden sonra nazofarinksin mekanik uyarılmasıyla reanimasyon sağlandığı gösterilmiştir. Solunum önce inspirasyonlar şeklinde başlar. Venöz dönüş hızlanır. Sporadik ekstrasistoller normal vurular takip eder. Nazofarinksin uyarılması patolojik respirasyon olaylarını inhibe ederek özel bir avantaj sağlar. Apnöstik solunumu, hıçkırık ve soluma reflekslerini devre dışı bırakır. Vagal bronkokonstriktör liflerin aktivitesini inhibe ederek bronkodilasyon yaratır. Kuvvetli nazofaringeal stimulus boyundaki sempatik sistem aktivitesini artırır: (hipertansiyon, taşikardi, aritmi, periferik vazokonstriksiyon, midriyazis)

*** AKSIRIK:**

Ethmoidal sinirin uyarılması trigeminus çekirdeğinin ventromediyal kenarında, retiküler formasyon ve komşu respirasyon nöronlarını uyarır. Aksırık esnasında önce derin bir inspirasyon yapılır. Bunu ağız kapalı olarak yapılan zorlu bir ekspirasyon takip eder. Burun müköz membranının irritasyonu ile daha önce sessiz olan bu ekspirasyon nöronları, şiddetli ekspirasyon fazından daha önce faaliyete geçerler. Nukleus ambiguus ve nukleus retroambiguus 'taki ekspirasyon nöronları ethmoid sinirin uyarılmasına özel cevap verirler. Böyle latent ekspirasyon ünitelerinin aksırabilen hayvanlarda bulunduğu, aksırmayanlarda olmadığı bildirilmektedir. Nukleus retroambiguus'taki latent ekspirasyon nöronları yüksek abdominal basınç gerektiren (kusma, doğum, defekasyon) kompleks reflekslerde de faaliyete geçerler.

*** AKTİNOMİKOZ:**

Erkeklerde daha sıktır. (% 55) servikofasiyal, (% 20) abdominopelvik, (% 15) torasik, (% 10) deri, beyin, perikard ve ekstremiteleri tutan bir hastalıktır. Barsakta lenfnodlarını sever. Hematojen yayılım nadirdir. Hastalık patolojik olarak granümatöz infiltrasyon ve apse formasyonuna neden olur. Yaradan spontan boşalan Gram(+) kokkobasil ve filamentöz yapılar içeren kokusuz püy gelir.

*** AKTİNOMİKOZ & AKCİĞER:**

Pulmoner enfeksiyon sıklıkla çürük dişlerin çevresinde bulunan mikroorganizmanın solunum yollarına aspirasyonu sonucunda ortaya çıkar. Aktinomikoz akciğerde plevral efüzyon ve ampiyem meydana getirebilir.

Klinik olarak öksürük, pürülan balgam, göğüs ağrısı ve ateş sıktır. Bazı hastalarda göğüs duvarında şişlik, cilt altı apsesi, bronkokutanöz fistüller oluşabilir. Radyolojik olarak bronş karsinomu görünümü verebilir. İnfiltrasyonun fissürleri atladığı, plevra ve göğüs duvarına yayıldığı dikkat çeker. Mediasten, perikard, pulmoner arterler ve diyafragma altına yayılım görülebilir. Grafide kavite, kot destrüksiyonu saptanabilir. Kronik pulmoner aktinomikoza bağlı yaygın akciğer fibrozisi oluşabilir.

*** AKTİNOMİKOZ & TANI:**

Bronş sekresyonlarında veya sinus akıntılarında Gram(+) miçellerden oluşan sık bir düğüm yapısındaki "sülfür granülleri" şeklinde bulunurlar. Sülfür granülleri 1-2 mm. çapında, sarı veya beyaz renkli bakteri artıklarından oluşan taneciklerdir. Bu beyazımsı-sarı renkteki şekilsiz kitleler, cerahatin normal tuzlu su solüsyonunda çalkalanması ve siyah bir zemin üzerinde incelenmesi halinde çoğunlukla çıplak gözle bile görülebilir. Hematoksilen-Eozin ile boyanmış doku örneklerinde mikroorganizmayı göstermek mümkündür. Actinomyces izolasyonu için anaerobik veya mikroaerofilik enkübasyon gerekir. 10 gün sonra üreme olur. Actinomyces 'ler ancak anaerobik koşullarda ürediğinden, bu özellik onları sadece aerobik koşullarda üreyen Nocardia asteroides 'ten ayırmaya yarar.

*** AKTİNOMİKOZ & TEDAVİ:**

Tedavisi Penisilindir. 12-18 ay boyunca intravenöz yüksek dozda penisilin verilir. Penisilin alamayanlarda klindamisin veya tetrasiklin kullanılabilir. Actinomyces türleri penisilin G, klindamisin, tetrasiklin, eritromisin, kloramfenikol, imipenem ve sefalosporinlere duyarlı ancak aztreonam, aminoglikozid ve fluorokinolonlara dirençlidir. Penisilin yanıtı zayıfladığında drene olmamış bir apse odağı araştırılmalıdır. Apse veya ampiyem varsa drene edilir. İyi tedavi edilen hastalarda iyileşme oranı % 80 civarındadır.

*** AKTİNOMİSİN-D: (Dactinomycin, Cosmogen)**

Antrasiklin türevi bir antibiyotiktir. DNA 'ya bağımlı RNA sentezini bozar. Siklusa nonspesifiktir. İntravenöz yolla kullanılır.

Doz: 0.015 mg/kg, IV, 1-5 gün, 2 mg/m², 3 haftada

Endikasyonları: Koryokarsinom, Ewing sarkomu, osteojenik sarkom, rabdomyosarkom, bütün sarkomlar, testis kanseri, Wilms tümörü

Yan etkisi: Gastrointestinal (bulantı-kusma), hematolojik (kemik iliği supresyonu), dermatolojik (alopesi, eritem, pullanma, hiperpigmentasyon, lokal tahriş) . İlaç radyoterapinin etkisini artırır

*** AKUSTİK NÖRİNOM:**

İşitme kaybı ve vertigo ön plandadır. Vertigodan çok ataksiden yakınır.

*** AKUSTİK REFRAKTOMETRE:**

Dışarıdan ağız ve burun boşluklarına verilen ses dalgalarının üst solunum yolunun farklı yerlerinden farklı yansımalar yapması esasına dayanarak üst havayollarındaki çapları hesaplamada kullanılır.

*** AKUT AKCİĞER ZARARLANMASI:**

Çeşitli klinik, radyografik ve fizyolojik bozukluklarla seyreden ve sol atriyal yada pulmoner kapiller hipertansiyonla açıklanamayan bir yangı ve permeabilite artış sendromudur. En sık nedenler sepsis, politravma, aspirasyon pnömonisidir. Akut başlangıç, bilateral infiltrasyonlar, pulmoner kapiller wedge basıncının 18 mm.Hg 'nın altında olması başlıca özelliklerdir. PO₂/FiO₂ < 300 mm.Hg 'dır. Akut akciğer hasarı (acute lung injury) tanımı gereği hem pulmoner endotel hem de pulmoner epitel hasarlanmalıdır.

Tip 2 pnömosit hasarı yüzünden surfaktan üretimi azalır. Fosfatidil kolin ve fosfatidil gliserol düzeyleri azalırken inozitol fosfat düzeyi artar. Ödem sıvısındaki fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri surfaktanla alveol yüzeyine yerleşmek için yarışır. Oksijen radikalleri, proteazlar ve fosfolipaz A2 'nin

de katkısıyla surfaktan aktivitesi belirgin derecede düşer. Surfaktan disfonksiyonu elastik dirençte artışa yol açar.

*** AKUT APANDİSİT & ETİYOLOJİ:**

Appendiks lümeni fekalit, parazit, yabancı cisim veya folikül hiperplazisi nedeniyle tıkanabilir. Yaşlıda appendiks atrofiye olup lümeni tıkanır. Bu yüzden yaşlıda apandisit nadirdir. Perfore olan apandisitlerin % 90'ı fekalittendir. Basit apandisitte ise fekalit % 40 sorumludur. Normalde appendiks lümeni 0.1 cc. alabilir.

*** AKUT APANDİSİT & FİZİK MUAYENE:**

Appendiksin lokalize olduğu yerdeki deride ödem ve kızarıklık vardır. Retrocaecal apandisitte crista iliaca dekstra civarı hassastır. Pelvik apandisitte rektal tuşede rektum önünde sağ yanında çok ağrılı, yumuşak bir kitle palpe edilebilir. Retrocaecal apandisitte ileopsoas testi pozitifdir. Bu hastalar yürürken ağrı bacağa vurur ve topallar. Pelvik apandisit, rektumla temastaysa diyareye mesane ile temastaysa poliüriye neden olur. Sağ üst kadrındaki apandisit tıpatıp akut kolesistiti taklit eder. Mc.Burney(+) olabilir. Sherrer üçgeninde hiperestezi olabilir.

Akut apandisitte % 75 lokal muskuler defans, % 20 hiperestezi olur. Rektal-aksiller ısı farkı 1 santigrad derecenin üzerinde olması önemlidir.

*** AKUT APANDİSİT & KLİNİK:**

En sık 20-40 yaşta görülür. Appendiks, medulla spinalis 10. segmentinden geliştiği için ağrı ilk 6-8 saat içinde göbek civarındadır. Visseral ağrı da denen bu ağrılar appendiks lümenindeki tıkanıklığı yenmek için oluşan kontraksiyonlardan kaynaklanır. Apandisitte ağrı devamlı olduğu ve hareketle arttığı için hasta sakin bir şekilde yatakta yatmayı tercih eder. Apandisitte ağrı sağ alt kadrana gelince hasta sağ tarafına yatar ve sağ uyluğunu karnına çeker. Hasta ayağa kalkarsa sağ tarafına doğru biraz eğilerek yürür. Apandisit perfore olmadıkça karın, solunuma katılır. Apandisitte % 75 kusma vardır. Bir iki defa olup geçer. Retrocaecal apandisitte kusma olmayabilir. Retrocaecal apandisitte 10. dorsal sinir yüzünden ağrı testise yansıyabilir. Apandisit % 15 atipik seyreder.

Akut apandisitte ilk 6-8 saatte anoreksi meydana gelir. Appendiks gerilince bulantı ve kusma oluşur. Akut apandisitli ilk 6-8 saatte dışkılama ihtiyacı duyar. Ama dışkılamakla rahatlayamaz. Çocuktaki apandisitte ishal beklenirken yetişkinde genelde kabızlık vardır. Apandisitte % 10 kolik ağrısı olabilir. Lomber sempatektomi yapılanlarda apandisit karakterist bulgularını beklemek hayal olur.

*** AKUT APANDİSİT & KOMPLİKASYON:**

Apseleşmiş bir apandisit generalize peritonit, Vena porta tromboflebiti, Karaciğer apsesi, subdiafragmatik apseye neden olabilir. Karın duvarına, nadiren de barsağa açılabilir. Yaşlıda kas direnci düşüktür. Appendiks arterinde ateroskleroz da gelişmiş olduğu için gangren ve delinme kolaydır. Akut apandisit % 5 peritonite yol açar. En sık komplikasyon retrocaecal apandisitedir.

Apandisit perfore olunca aldatici bir dönem dile gelir. Hasta kendini daha iyi hisseder, defans ve hiperestezi kaybolur. Nabız ise artmaya devam eder. Appendiks serozasının reaksiyonu sonucu gelişen eksuda ve fibrin yakın organları birleştirir. Bu aşamada artık lokalize peritonit olmuştur. Buna plastron denir. Plastron ya geriler yada apseleşip peritonite yol açar. Plastronu olan hasta ortalama 2-4 gün sonra gelmiştir. Ağrı şiddeti azalmış ama bölgeselleşmiştir. Defans yoktur. Sağ fossa iliakada derinde ağrılı, sert olmayan bir kitle palpe edilir. Bu kitlenin mediyaldeki sınırı belirgin değilken lateraldeki sınırı belirlidir. Oysa caecum tümörü serttir ve sınırları belirgindir. Plastronun ortası yumuşar, ağrı artıp zonklayıcı karakter kazanabilir. Plastron oluşumu akut apandisitten 2-3 gün sonradır. Akut apandisit, karaciğer apsesi veya multipl piyojenik apseler yol açabilir. Subfrenik apse ve pyeloflebit yapabilir.

Akut apandisitte ağrı hafiflerse ya lümeni tıkayan fekalit geri düşmüştür veya perfore olup sinir lifini paraliz etmiştir.

*** AKUT APANDİSİT & LABORATUVAR:**

Gangrenli ve delinecek apandisitlilerde bile lökosit değeri normal olabilir. Apandisit rüptüründe diafragma altında hava birikebilir. Appendiks, üreter, böbrek alt lobu veya mesaneyle temastaysa apandisitte eritrositüri gözlenebilir.

*** AKUT APANDİSİT & PROGNOZ:**

Tedavi edilmeyen apandisit gerileyebilir. Akut apandisit 5-7 gün sonra genel durum kötüleşip, ateş yükselip bacaklı hal alırsa apseleşme düşünülür. 5-15 yaşta ve 55 yaşın üstünde mortalite artar.

*** AKUT BATIN:**

Karında ağrıya neden olan göğüs patolojisiyle karnın üst kadranında defans ve ağrıya yol açan karın hastalığının ayırıcı tanısında şu işlem yapılabilir. Karnın sağlam tarafı elle oldukça derin bir şekilde hasta tarafa itilirse ve ağrı karında meydana gelirse bu durumda iltihabi olay karında demektir. Yine interkostal aralıkların kuvvetli palpasyonu şiddetli ağrıya yol açıyorsa bu kez olay torakstadır, diye düşünmek gerekir.

*** AKUT BRONŞİT:**

Bronş ağacının aşırı mukus sekresyonu ile karakterize enflamasyondur. (% 90) viruslar sorumludur (İnfluenza, kızamık). Bordatella pertussis ve Mycoplasma pneumonia 'ya bağlı akut bronşit oluşabilmektedir. Viral enfeksiyon sonrası sekonder bakteriyel enfeksiyon eklenebilir: (Pnömonokok, Staphylococcus aureus, Hemofilus influenza). Hastalarda sternum arkasında yanma, gıcıklayıcı öksürük ve hırıltı tanımlanabilir. Balgam başlangıçta mukoid daha sonra mukopürülan hal alır.

Morfolojik olarak 3 tip akut bronşit vardır: Kataral (mukopürülan), fibrinöz (pseudomembranöz), nekrotizan (ülseratif). Viral ajanlar kataral bronşit yaparken difteri fibrinöz bronşit nedenidir. Korozif gazlar nekrotizan bronşit yaparlar.

*** AKUT DAĞ HASTALIĞI:**

Deniz seviyesinden belli bir yüksekliğe çıkınca birkaç saat ile 2 gün içinde baş ağrısı, bulantı, kusma, huzursuzluk ve uykusuzluk ile kendini gösteren bir tablodur. 2850 metreye çıkanların % 9 'unda, 3050 metreye çıkanların % 13 'ünde, 3650 metreye çıkanların % 34 'ünde, 4560 metreye çıkanların % 53 'ünde akut dağ hastalığı oluşur. Yüksekliğin yavaş yavaş çıkılması akut dağ hastalığına karşı en iyi korunma yoludur. Hergün 300 metre çıkılıp dinlenilmesi idealdir. Kişi semptomatik olursa o seviyede durur, kötüleşirse aşağılara iner. Akut dağ hastalığı genellikle selim bir tablo olup 3 günde kendiliğinden düzelir. Asetazolamid alanlarda akut dağ hastalığı daha az görülmektedir. Yalnız asetazolamide yükseğe çıkıştan 24 saat önce başlanması gereklidir.

*** AKUT EKLEM ROMATİZMASI:**

Asimetrik, gezici, sekel bırakmayan, ani başlayan büyük eklemleri tutan bir hastalıktır. Yüz kızarıktır. Oysa Romatoid Artritte anemi nedeniyle pallor vardır. Aort stenozu yapmaz. Çünkü destrüktif bir olaydır. Aort yetmezliği (% 10) görülür.

*** AKUT EOZİNOFİLİK PNÖMONİ:**

Akut eozinofilik pnömoni; bronş duvarları, alveoler boşluklar ve bir ölçüde pulmoner intersisyal alanı tutan eozinofil infiltrasyonu, yüksek düzeyde pulmoner eozinofiliye karşın (BAL sıvısında % 25 'in üzerinde eozinofil) anlamlı dereceye ulaşmayan bir periferik kan eozinofilisi ile karakterizedir.

*** AKUT EOZİNOFİLİK PNÖMONİ & KLİNİK:**

İlk kez 1989 'da ayrı bir klinik antite olarak tanımlanmıştır. Atopi yada astım öyküsü genellikle yoktur. Hastalık radyolojik olarak segmenter dağılım göstermeyen alveoler/alveolointersisyal opasiteler ve klinik olarak solunum yetmezliği ile kendini gösterir. Akut eozinofilik pnömoni solunum yetmezliğinin idiyopatik bir nedenidir. Akut eozinofilik pnömoni her iki cinste, her yaş grubunda, çoğunlukla önceden sağlıklı kişilerde ortaya çıkmaktadır. Hastalığın etiolojisinde tanımlanmamış antijenlere verilen hipersensitivite reaksiyonu sorumlu tutulmuştur. Akut eozinofilik pnömoni klinikte ateş, öksürük, nefes darlığı, yan ağrısı, myalji ve hipoksemiyle akut, gürültülü bir başlangıç sergiler. Akciğer oskültasyonunda sıklıkla dağılık raller vardır. İlimli lökositoya karşın kayda değer bir periferik kan eozinofilisi genellikle yoktur. Bir grup olguda serum IgE yükselmiştir. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern ve DLCO'da düşme göze çarpar. BAL sıvısında % 25-50 oranında eozinofil saptanırken bazan bu rakam % 80 'e ulaşır. Akciğer dokusundaki bu yoğun eozinofil akümülyasyonuna karşın histolojik olarak vaskülit bulguları saptanamaz ve ekstrapulmoner tutuluş yoktur.

*** AKUT EOZİNOFİLİK PNÖMONİ & PATOGENEZ:**

Akut eozinofilik pnömonide BAL sıvısı eozinofillerinin periferik kan eozinofillerine göre anlamlı derecede daha fazla HLA-DR, CD69 ve CD54 ekspresse ettiği tesbit edilmiştir. Bu da eozinofillerin akciğerde lokal bir aktivasyon sürecine maruz kaldıklarını göstermektedir. Bunun nedeni yüksek pulmoner IL-5 ekspresyonu olabilir. Ancak immünohistokimyasal çalışmalar akut eozinofilik pnömonide IL-1 ve IL-5 reseptör antagonistlerinin de lokal düzeyde yüksek derecede ekspresse edildiğini göstermiştir. Akut eozinofilik pnömonide yoğun bronşiyal eozinofiliye rağmen BAL sıvısında lenfosit, bazofil ve mast hücreleri de gözlenebilir.

*** AKUT EOZİNOFİLİK PNÖMONİ & RADYOLOJİ:**

Akut eozinofilik pnömonide radyolojik olarak ilk 48 saat içinde ARDS 'yi andıran bilateral, diffüz, simetrik, alveoler ve intersisyal infiltratların buzlu cam veya mikronodüler patern sergilediği göze çarpar. Erken dönemde Kerley-B çizgileriyle beraber ince, yamalı infiltrasyonlar saptanabilir. Bazan hava bronkogramı içeren konsolidasyon görülebilir. Akut eozinofilik pnömoni hem histolojik olarak hem de radyolojik olarak intersisyal pnömoni oluşturabilmektedir. Toraks BT çekilecek olursa bronkovasküler demet ve septaları tutan diffüz parankimal infiltratlar izlenir. Minimal veya orta derecede bilateral plevral efüzyon vardır. Sıvının pH 'ı yüksektir ve önemli derecede eozinofili izlenir. Plevral efüzyon bazan dispne yaratacak düzeye ulaşabilir. Bu bulgulara mediastinal lenfadenopati eşlik edebilir.

*** AKUT EOZİNOFİLİK PNÖMONİ & TEDAVİ:**

Akut eozinofilik pnömoninin çok iyi bir prognozu vardır. Nadiren ARDS 'ye giren olgular ve fatal vakalar bildirilmiş olsa da hastalık kortikoterapiyle birkaç saat veya en geç 1-2 hafta içinde rezolüsyona gitmektedir. Steroid dozu 6 saatte bir 100-125 mg metilprednisolon'dan başlayıp 40-60 mg/gün 'e düşülüp 1-4 hafta sürer. Spontan remisyon mümkündür ve relapsın olmaması hastalığın bir diğer karakteristiğidir.

*** AKUT FAZ REAKSİYONU:**

Akut faz reaksiyonu vücutta enflamatuvar bir süreç olduğunda buna verilen klinik ve biyokimyasal yanıtları ifade eder. Bu reaksiyon sırasında hepatositteki sekretuar proteinlerin gen ekspresyon paterni yeniden düzenlenir. Ateş, anoreksi, somnolans, lökositoz, trombositoz olurken plazmada Cu artar, Se ve Zn düşer. Karaciğerde bazı antioksidanlar ve metalotionein miktarı artar. Plazmada [Fe⁺⁺] düşer ve eritropoez azalır. CRH sentezi artarken glukagon, insülin, ACTH, STH, TSH, ADH, T4, aldosteron, kortizol, kateşolamin sentezinde bozukluk meydana gelir. İskelet kaslarında protein sentezinin azalması ve proteoliz sonucu negatif azot dengesi meydana gelir. Glukoneojenez de negatif azot dengesine katkıda bulunabilir. Akut faz reaksiyonu kemik formasyonunu inhibe eder. Akut faz reaksiyonunda plazma proteinlerinde kantitatif değişiklikler olurken glikoproteinlerin glikozilasyonunun modülasyonunu ilgilendiren kalitatif değişiklikler de meydana gelir. (Örnek: IgG 'nin galaktozilasyonu azalır)

Akut faz reaktanlarının modülasyonunda başlıca mediyatör IL-6 'dır. İnsülin akut faz protein üretimini modüle ederken deksametazon pek çok akut faz proteinini indükleyen sitokinlerin etkilerini potansiyalize eder. Akut faz reaksiyonunda [Zn] 'nin düşmesinin nedeni karaciğerde çinkonun tutulmasıdır. Belki diğer dokularda intrasellüler ağır metal bağlayıcı protein olan metalotionein 'in rolü vardır.

*** AKUT FAZ REAKTANTLARI:**

Negatif akut faz reaktantları: Albümin, prealbümin, AFP, transferrin, transthyretin, alfa 2 sülfhidro_glikoprotein.

Pozitif akut faz reaktantları: CRP, serum amiloid A, C3, C4, haptoglobulin, seruloplazmin, fibrinojen, globulinler

*** AKUT İNTERMITAN PORFİRİ:**

Üroporfirinojen I sentetaz eksiktir.

*** AKUT İNTERSİSYEL NEFRİT:**

Ateş, artralji, deri döküntüsü, eozinofili, hematüri, hafif proteinüri görülür. Eozinofilüri göze çarpabilir. Metisilin veya penisilin gibi bir beta-laktam antibiyotiği aldıktan sonra 20 gün içinde şikayetler başlar. (1/3) olguda oligüri gelişir. Steroid tedaviden fayda görürler. Beta-laktam antibiyotikler dışında rifampisin, sülfonamid, kaptopril, nonsteroid antienflamatuarlar ve simetidin bu tabloya neden olabilir.

*** AKUT KARDİOVASKÜLER HASTALIK:**

En sık görülen akut kardiyovasküler hastalıklar şunlardır:

- 1) Kardiyak iskemik sendrom 2) inme 3) Venöz tromboemboli

*** AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ:**

ALL en sık 2-4 yaşta ve insidansı (1/10.000) 'dır. Santral sinir sistemi tutulduğu diğer lösemilere göre seldır. ALL'deki hücrelerde PAS kuvvetle pozitif olup kırmızı-pembe renge boyanır. Peroksidaz negatiftir. Kombine tedavi görmüş 20 yaşın altındaki ALL 'lerin % 90 'ndan fazlası remisyona

girer. Remisyon süresi 1-3 yıldır. ALL 'nin prognozu AML 'ye göre daha iyidir. Mediastinal lenfadenopati ALL için kötü prognoz işaretidir.

*** AKUT LÖKOZ:**

Hepatosplenomegali minimaldir

*** AKUT MİDE DİLATASYONU:**

Postop ve posttravmatik görülebilir. Ağızdan esmer renkte sıvı gelir veya bol bol kusar. Hıçkırık genelde vardır. Fazla su ve fazla hava yutma, peritonit ve barsak distansiyonunda akut mide dilatasyonu oluşabilir. Hipokondriyumda dolgunluk veya asimetrik bir şişkinlik palpe edilebilir. Klepotaj alınabilir.

*** AKUT MİLİYER TÜBERKÜLOZ: BAKINIZ TÜBERKÜLOZ & MİLİYER & AKUT**

*** AKUT NEFRİTİK SENDROM:**

Oligüri, hiperazotemi, hipertansiyon, hematüri ve bfuissür gözlenir. Akut nefritik sendromlar primer ve sekonder nefritik sendromlar olmak üzere ikiye ayrılırlar:

I) Primer nefritik sendromlar:

(A).Normal komplemanlı primer nefritik sendromlar

(1). İdiopatik hızlı ilerleyen glomerulonefrit

(2). IgA nefropatisi (Berger Hastalığı)

(3). Herediter Nefritler (Alport Sendromu)

(B).Düşük Komplemanlı primer nefritik sendromlar

(1). Poststreptokoksik Glomerulonefrit

(2). Membranoproliferatif glomerulonefrit

II) Sekonder nefritik sendromlar:

(A).Normal kompleman düzeyli sekonder nefritik sendromlar:

(1). Good-Pasture Sendromu (Anti-glomerüler bazal membran hastalığı)

(B).Düşük komplemanlı sekonder nefritik sendromlar:

(1). Lupus Nefriti

(2). Enfektif endokardit seyrinde

(3). Cryoglobulinemi

*** AKUT OTİTİS MEDİA & KLİNİK:**

Bulgu ve belirtiler spesifik (kulak ağrısı, akıntı, işitme kaybı) yada nonspesifik (ateş, halsizlik, iştahsızlık, huzursuzluk, diyare, kusma) şeklinde kendini gösterebilir. Bazı hastalarda vertigo, nistagmus ve tinnitus da gelişebilir.

*** AKUT OTİTİS MEDİA & LABORATUVAR:**

Timpan zarının kızarıklığı otitis medianın, kesin olmamakla beraber, ilk döneminde görülen bir bulgusudur. Hastalık ilerledikçe, orta kulak içinde basınç altında mukoid yada pürülan bir eksudanın

birikmesi timpan zarının dışı doğru bombeleşmesine yol açar. Tanısal olarak kulak zarının özellikle postero-süperior bölümü çıkıntı gösterir. Bu durumda, timpan zarı bir apse kavitesinin dış duvarını oluşturur. Rüptüre olması halinde iltihabın dış meatusa drene olmasıyla ağrı dinir. İyileşme 4-5 hafta içinde gerçekleşir.

*** AKUT OTİTİS MEDİA & PREDİSPOZİSYON:**

3 yaşın altında sık otitis media görülmesinin nedenleri arasında immün sistemin yeterli olgunluğa ulaşmamış olması, üst solunum yolu enfeksiyonu insidansının göreceli olarak fazla görülmesi ve çocuklarda erişkinlere göre daha kısa ve daha yatay olan östaki borusunun yapısal kusurları yer almaktadır.

*** AKUT OTİTİS MEDİA & PREVALANS:**

3 yaşına dek çocukların 2/3 'den fazlasının bir yada daha fazla sayıda akut otitis media geçirmiş olduğu görülürken 1/3 'nde geçirilmiş atak sayısı 3 yada daha fazla olmaktadır.

*** AKUT OTİTİS MEDİA & TANI:**

Orta kulak hastalıklarının tanısının doğrulanmasında pnömatik otoskopi kullanılabilir. Normal bir timpan zarı otoskop içindeki basınç değiştikçe hızlı bir hareket gösterir. Tersine negatif orta kulak basıncı yada sıvı yada her ikisi olduğunda timpan zarı yavaş hareket eder. Orta kulak içindeki sıvı timpan zarının hareketliliğinde ciddi bir azalma hatta hareketin kaybolmasıyla sonuçlanabilir.

Kulak kanalına olan her pürülan akıntıdan kültür alınmalıdır. Orta kulak aspiratları timpanosentez yoluyla elde edilebilir. Timpanosentez sıvısı timpanostomi tüpleri yerleştirilmeden önce de alınabilir.

*** AKUT PANKREATİT & ETİYOLOJİ:**

Etiyolojide safra ve safrayolları hastalığı, alkolizm, travma (ERCP), hipertrigliseridemi, ilaçlar, bakteri-viruslar, nörojenik, hiperkalsemi, immünolojik-allerjik nedenler vardır.

*** AKUT PANKREATİT & KLİNİK:**

Klinikteki olguların % 90-100 'ünde şiddetli karın ağrısı, % 70-90 'nda bulantı-kusma, % 70-80 'nde meteorizm, % 60-80 'nde subileus, % 50-70 'nde assit, % 40-50 'sinde ateş, % 20-50 'sinde şok, % 30-40 'nda muskuler defans, % 20-30 'nda solunum yetmezliği, % 15-20 'sinde plevral efüzyon mevcuttur.

Akut pankreatitte bulantı-kusma boldur. Muayenede şokun tüm belirtileri vardır. İçinde sıkıntı ve korku hissi vardır. Göğüs hareketleri ağrıyı arttırdığı için solunum yüzeysel ve siktir. Ağrının şiddetine rağmen defans musküler nerdeyse hiç yoktur. Akut pankreatitten 12 saat sonra ileus belirtileri olur. Akut pankreatitlide % 25 sarılık vardır ancak bu sarılık 5-6. gün ortaya çıkar. (% 45-50) olguda kolelitiyaz vardır.

Johnson, akut pankreatitte göbek etrafında 4 cm 'lik bir yerin sarardığını görmüştür. Pankreas retroperitoneal olduğu için, pankreasın önündeki mide, omentum minus parietal peritonun tahrişine engel olur ve defans minimumdur. Akut pankreatitte sol kostovertebral açının basmakla ağrılı olmasına (Mayo-Robson) bulgusu denir. Akut pankreatitte 3-5. günde göbek etrafında mavi lekeler (Cullen arazi) veya göğüste mavi lekeler (Grey-Turner Belirtisi) gözlenebilir. Akut pankreatit ileri evrelerinde distansiyon olur, peristaltizm azalır veya yok olur.

*** AKUT PANKREATİT & KOMPLİKASYON:**

- 1- Seroza tahrişi sonucu assit ve plevral efüzyon oluşabilir.
- 2- Akut pankreatitte % 10-20 böbrek yetmezliği, % 10-15 ansefalopati gelişir.
- 3- Akut pankreatitte yaygın yağ nekrozu olduğu için hipokalsemi gelişebilir.
- 4- Akut pankreatit kronik pankreatite dönüşebilir. Pseudokist, kalsifikasyon, apseleşmeye de gidebilir. Akut pankreatitten 4-5 gün sonra bursa omentaliste toplanan doku artıkları, doku sıvıları ve enzimler PSEUDOKİST formasyonuna neden olur. Dıştan bakınca epigastriumda ağrılı bir kitle görürüz.
- 5- Vazoaktif aminler salındığı için su-elektrolit dengesi bozulur.
- 6- Pankreatitte retroperitoneal hematoma olunca emilen HEM bilirubini artırır.

*** AKUT PANKREATİT & LABORATUVAR:**

Akut pankreatitte amilaz artışı lipaza göre daha belirgindir. Lipaz daha geç yükselir. Akut pankreatitte hipokalsemi olabilir. Akut pankreatitte 2-12 saat içinde serum amilazı artar. Amilaz 200 somogy veya 64 Wolgemuth ünitesinin üzerindedir. En yüksek düzeyine 12-72 saatte ulaşır. Akut pankreatit tanısında idrarın daha değerli olduğu söylenmiştir. Tabii böbrek sağlam olmak koşuluyla. Morfin enjeksiyonu, peritonit, duodenal ülser perforasyonunda da amilaz düzeyi artmaktadır.

Akut pankreatitte lipaz düzeyi serumda 10-14 gün kadar yüksek düzeyde kalmaktadır. Ancak lipaz tahlili ekonomik bir test değildir.

*** AKUT PANKREATİT & PATOGENEZ:**

Panreatit esnasında açığa çıkan elastaz hemorajiye yol açarken serbestlenen fosfolipaz A lizolesitin oluşumu ve şok akciğerine neden olur.

Tripsin → şok, proteoliz, koagülopati, kinin salınımı.

Yine kallikrein de kinin salınımına yol açar. Kininlerin ödem, ağrı ve vazodilatasyon yaptıklarını biliyoruz.

*** AKUT PANKREATİT & TEDAVİ:**

Operasyon morbiditeyi artırır. Nekrotizan pankreatitte cerrahi şarttır.

*** AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ:**

Akut lösemilerin % 10-15 'ni oluşturur. (15.) ve (17.) kromozomlarla ilgili bir sitogenetik markırla nitelenmektedir. (17.) kromozomdaki kırılma noktasının retinoik asid alfa reseptörü bölgesine tekabül ettiği bulunmuştur. Akut promyelositik lösemide, sitojenik translokasyon sonucunda 17. kromozomdaki retinoik asid alfa reseptör geni, 15.kromozomdaki bir bölgeye taşınır. Söz konusu translokasyon, retinoik asid alfa reseptörü için anormal bir mRNA transkriptinin ekspresyonuna neden olan, DNA 'ya bağlanan yeni bir proteini kodlar. Bu anormal protein myeloid farklılaşmayı durdurur. Anormal reseptör ise all-trans retinoik asidin (ATRA) tam hedefidir. ATRA ile akut promyelositik lösemide % 85 tam remisyon sağlanır.

*** AKUT SİNÜZİT:**

200 üst solunum yolu enfeksiyonundan birinin komplikasyonu olarak ortaya çıkar. En sık viral enfeksiyonlardan (koriza) sonra meydana gelir. En sık enfekte olan sinus maksiller sinustur. Üst molar ve premolar dişlerin dental sepsisi maksiller sinusa penetre olabilir. Sorumlu ajan sıklıkla pnömokok ve Hemofilus influenza 'dır. Bu ikisi tüm bakteriyel sinüzitlerin yarısında saptanmaktadır. Anaeroplara daha çok adultlerde görülür. Diğer ajanlar Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Branhamella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa 'dır. Bakteriyel süperenfeksiyon söz konusu ise sinus sekresyonları mukopürülan karakter kazanır.

*** AKUT SİNÜZİT & KLİNİK:**

Tipik olarak hastalar bol, pürülan bir burun akıntısı, öksürük, kötü kokulu nefes, ateş, huzursuzluk ve akut yüz ağrısıyla hekime başvururlar. Ağrı, enfeksiyonun yerinin iyi bir göstergesidir. Örneğin, yanağın üzerinde yerleşen yada üst çeneye yansıyan ağrılar maksiller sinüziti gösterir. Ethmoid sinüzitte ise ağrı genellikle burun köprüsünde, gözün mediyal epikantusunda yada arkasında oluşur. Ethmoidal sinüzit çocuklarda en sık görülen sinüzit şeklidir. Sfenoid sinuslar genellikle yalnızca pansinüzitin bir bölümü olarak tutulur. Bu nedenle sfenoid sinüzit en sık yaşlı, düşük hastalarda görülen sinüzit şeklidir. Sfenoid sinüzit ağrısı genellikle başın arkasına yansır ve hastalar çoğunlukla vertikal yada oksipital baş ağrısından yakınır. Frontal sinus ağrısı genellikle alında lokalizedir ve çoğu kez hastanın durumunun en kötü olduğu an sabah yataktan kalktığı andır. Sinus ağrısı, öksürmeyle yada öne eğilmeyle şiddetlenir ve maksiller sinüzit ağrısı bazan ilgili dişe vurulmasıyla artar.

*** AKUT SİNÜZİT & PREDİSPOZİSYON:**

Yüzme ve dalma, nazal allerji, diş kökü apsesi yada çekimi, nazal cerrahi yada genel sağlığın kötü olması, lokal intranasal anomaliler (polip, yabancı cisim, adenoid hipertrofisi), drenajı etkileyen anatomik anomaliler başlıca predispozan nedenlerdir.

*** AKUT SİNÜZİT & TANI:**

Sinüslerin radyolojik incelenmesi erişkinlerde ve 1 yaşın üstündeki çocuklarda akut sinüzit tanısında en duyarlı testtir. Pek güncel olmamakla beraber maksiller ve frontal sinusların transilluminasyonu da erişkinlerde değerli bilgiler sağlayabilir. Fiberoptik nazofaringoskoplara burun ve paranazal sinus endoskopisi yapılabilir. Enfekte sinusların kesin tanısı direkt sinus biyopsisi ve aspirasyonu yoluyla alınan örneklerden elde edilen patojen bakterilerin mikrobiyolojik kültür ile üretilmesidir.

*** AKUT SOL KALP YETMEZLİĞİ:**

Tedavide 40-80 mikrogram/dak 'dan nitroprussid başlanıp her 5 dakikada bir 5 mikrogram/dak arttırılabilir.

*** ALBİNİZM:**

Albino olguda nevus olmaz.

*** ALBÜMİN:**

Serum protein kısmının % 60 'nı oluşturur. Yarılanma ömrü 20 gündür. Normalde günde 14 gram albümin üretilir ve tüketilir.

*** ALDER ANOMALİSİ:**

Alder anomalisinde eozinofil lökositlerin granülleri eozinofilik olacağı yerde azurofiliktir ve mavi renge boyanırlar.

*** ALDOSTERON:**

Mineralokortikoiddir. Distal nefronda sodyum iyonlarını tutarken potasyum veya hidrojen iyonlarını atar. Net etkisi sodyum retansiyonu, hipokalemi ve alkalozistir. Plazma aldosteron düzeyi başlıca anjiyotensin II, ACTH ve plazma potasyumunca kontrol edilmektedir (Farber MO, Am Rev Respir Dis 1987; 136: 862-6).

*** ALFA ADRENERJİK RESEPTÖR & FİZYOLOJİ:**

Vazokonstriksiyon, uterus kaslarının uyarılması, üreter konstriksiyonu, barsak kaslarında gevşeme, pupilla dilatasyonu yaparlar.

*** ALFA ADRENERJİK BLOKERLER:**

Mesane çıkışındaki düzkasları gevşetirler. Baş dönmesi, asteni, empotans, postural hipotansiyon gibi yan etkileri vardır. Alfa-1 blokerler, rezistans ve kapasitans damarlarındaki periferik vasküler tonusu azaltarak kan basıncını düşürürler. En sık yan etki göz kararması ve astenidir. Prazosin, doksazosin, tetrazosin başlıca alfa-1 blokerlerdir.

*** ALFA FETOPROTEİN:**

Hepatosellüler karsinom, embryonal testis tümörü için önemlidir. Normal değeri < 10ng/ml'dir. Primer ve sekonder Karaciğer karsinomlarının ayırımında kullanılır. Primer karaciğer karsinomunda ve embryonal testis tümöründe pozitif çıkar. Sekonder karaciğer karsinomu ve seminomda negatiftir. Sirozda 6 ayda bir bakılmalıdır. Alfa fetoprotein 200 ng/ml 'i geçerse hepatosellüler karsinomdan şüphe edilir. İlgili tümörlerde ameliyattan 1 ay sonra bakılmalıdır, tam rezeksiyon yapılmışsa AFP normalin altında bulunur. AFP yükselirse nüks veya metastaz düşünülmelidir.

*** ALFA-İTERFERON:**

Glikoprotein yapıdadır. Dokuzuncu kromozomda kodlanır. Makrofaj, non-T non-B lenfositlerden salgılanır. Hücre içinde sentezlenen interferon ekstrasellüler sıvıya salgılanır ve ilgili hücrenin spesifik reseptörlerine bağlanır. İnterferon reseptörleri hücre membranındadır. Alfa ve beta interferon reseptörleri çapraz reseptör uyumu gösterebilir. Hücre içi çift zincirli RNA 'ya bağımlı protein kinaz üretimini uyarır. Dolayısıyla viral protein sentezini baskılar. HLA sınıf 1 ekspresyonunda ve killer lenfosit aktivitesinde artışa yol açar. İnterferon hücre içinde 2'-5' oligoadenilat sentetazı uyarır. Sonuçta oligonükleotid sentezi meydana gelir. Bu da çift zincirli RNA varlığında, virusun mesajcı RNA 'sını parçalayan

ENDORİBONÜKLEAZLAR 'ı aktive eder. Hücre içi enzim yapımının baskılanmasıyla protein sentezi ve hücre bölünmesi azalır. Alfa-interferon tedavisi görenlerin % 2 'sinde otoimmün hastalık gelişiyor. Alfa-interferon'un pansitopenik etkisi vardır. Yüksek dozda interferon reversibl kemik iliği depresyonu yapmaktadır. İnterferonlar türe özgüdür. Subkutan veya intramüsküler biyoyaralanımı % 80 civarındadır.

*** ALFA-1 ANTİTRİPSİN:**

Kan düzeyi % 150-210 mg olan, başlıca karaciğerde sentezlenen, molekül ağırlığı 52.000 Dalton olan bir glikoproteindir. Serpinler denen plazma serin proteaz inhibitör ailesinin en önemli üyesidir. Alfa-1 fraksiyonunun % 90 'nı oluşturur. İnternal disülfid bağları olmayan 394 AA 'lık tek bir polipeptid zincirinden ibarettir. Molekülün kristaloid formunda reaktif merkez metiyonin-serin zinciriyle yapışmıştır. Primer rolü nötrofil elastazı inhibe etmektir. Alfa-1 antitripsinin elastaza bağlandığı yere yakın aktif bir methionin artığı vardır. Oksidanlar bunu methionin sulfoksid 'e dönüştürür. Bu konfigürasyon değişikliği afiniteyi azaltır. Nötrofillerden açığa çıkan süperoksid anyonları da bu denatürasyona yol açabilir. Deneysel çalışmalarda 358. pozisyonadaki methionin'in yerine valin konularak oksidanlara etkili bir antitripsin elde edilmiştir. Seruloplazmin tam bilinmeyen bir mekanizma üzerinden alfa-1 antitripsinin inaktivasyonunu önlemektedir.

Gebelik, infeksiyonlar, intravenöz enjeksiyonlardan sonra, tifo aşısından sonra, hepatit, sirozda alfa-1 antitripsin düzeyi artar (Orman A ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 19-22). Endodermal sinus tümörü, kolorektal kanser, beyin tümörü, hepatosellüler karsinomanın alfa-1 antitripsin salgıladığı gösterilmiştir.

Bronşektazi ve/veya panlobüler amfizem patogeneğinde rol oynayan alfa-1 antitripsin'in geni 14. kromozomda lokalizedir ve seksenden fazla fenotipi vardır. Terminolojide elektroforezdeki mobilitayı yansıtan orjinal isimler seçilmiştir: (M:medium, S:Slow, Z:Ultraslow, F:fast). Normal fenotip olan M popülasyonun % 90 'ndan fazlasında vardır. Elastaz dışında kollajenaz, plazmin ve trombin de inaktive eder. Normal şartlarda 1 ml. serum 1 mg. tripsini inhibe etmektedir.

*** ALFA-1 ANTİTRİPSİN & EKSİKLİK:**

Brantly ve arkadaşları (Am Rev Respir Dis 1988; 138: 327-36), serum AAT düzeyleri 30 mg/dl 'nin altında bulunan, amfizemli ve çoğu sigara içmeyen 124 ZZ genotipli hastalarda nefes darlığı yakınmasının 10 yaşlarında başladığını, ancak yoğun olarak nefes darlığının 25 ve 40 yaşları arasında ortaya çıktığını belirttiler. Bu hastaların 50 yaşında yaşam olasılığı % 52 iken, 60 yaşında oran % 16'ya düştü. Normal kişilerde ise sırasıyla yaşam olasılıkları % 93 ve % 85 idi.

*** ALFA-1 ANTİTRİPSİN & GENETİK:**

Normal alfa-1 antitripsin allelleri M tipi olarak sınıflandırılır. Alfa-1 antitripsin geni 14 no'lu kromozomdadır. Gen pleomorfik olup aşağı yukarı bilinen 75 alleli vardır. Bunların 20'sinin bozukluğunda klinik olarak hastalık görülür. Avrupa kökenli insanların % 90 'nda normal M allelleri vardır.

- Z mutasyonu: 50 Avrupalıdan birinde görülür. Hepatositte sentezlenen alfa-1 antitripsin'in ancak % 10-15 'i salgılanabilir. Bu mutasyonda endoplazmik retikulumda yapılan enzim agrege olarak golgi organına devredilemez.İleri derecede alfa-1 antitripsin eksikliği bulunan hastaların % 95 'nden çoğu, Z allelini homozigot olarak taşır. ZZ homozigotlarda alfa-1 antitripsin düzeyi normalin % 16'sı kadardır.
- S mutasyonu: 25 Avrupalıdan birinde görülür. Alfa-1 antitripsin sentezinin çeşitli kademelerinde bozukluk vardır. SS homozigotlarda amfizem riski yoktur.

*** ALGI:**

Algı, dikkati odak ve sınır alanlara ayırır. Algılar sürekli değişir. Bu yüzden hiç bir şeye tam olarak (uzun süre) dikkat yoğunlaştırılmaz. Dikkat doğuştandır. Algılar basit ve iyi olma eğilimindedirler. Algısal organizasyonun gücü zekayı belirler. Dil ile zeka arasında doğru bir ilişki vardır. Nesneler algılanırken en büyük ağırlık görsel algılardadır ve algılarda örgütleyici bir eğilim vardır. Çok arzulanan obje, büyük algılanma eğilimindedir. İnsanda şekil algısı doğuştandır. Alıcı nöronlarda "hep veya hiç" yasası egemendir.

*** ALKALEN FOSFATAZ:**

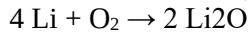
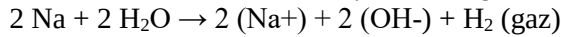
Alkali pH'da organik fosfat ester bağlarını hidroliz eden bir grup enzimden meydana gelir. Protein yapısında olup molekül ağırlıkları 70.000-120.000 arasındadır. Karaciğer, kemik, barsak, böbrek, plasentada izoenzimleri vardır. Alkalen fosfataz aktivitesinin büyük kısmı plazma membranında yer alır. Biliyer tıkanıklıklara karaciğerin cevabı enzim indüksiyonudur.

Klorpromazin intrahepatik, tümörler ise ekstrahepatik kolestaz yaparlar. Neoplaziler, Hodgkin hastalığı, sarkoidozis, karaciğer apseleri, Schistosomiasis gibi hastalıklarda alkalen fosfataz aktivitesi artar.

* ALKALİ METAL:

Peryodik cetvelde 1A grubunu oluşturan elementlerden meydana gelirler. Bunlar lityum, sodyum, potasyum, rubidyum, sezyum ve fransiyumdur. İyonlaşma enerjileri çok küçüktür. Bu metaller yumuşaktır. Erime ve kaynama sıcaklıkları diğer metallere göre düşüktür. Alkali metaller indirgenme gerilimlerinin çok küçük olması sebebiyle tabiatte genellikle (+1) yüklü iyonlar halinde bulunurlar.

Alkali metaller birçok maddeyle kendiliğinden tepkime verebilirler:



* ALKALOZ:

Alkalozda idrarda HCO_3^- yüksek olsa bile (Na^+) ve (K^+) açığı olduğu için idrar asid pH verecektir. Çünkü böbrek sodyumu korumak uğrunda asit-baz dengesini feda eder. (Na^+) ve (K^+) gibi kationlar HCO_3^- ile beraber reabsorbe edilir. Diğer yandan (K^+) noksanlığı da (H^+) emilimini bozacaktır. Bu da idrarın asitleşmesine katkıda bulunacaktır. Organizma alkaloz durumunda organik asitleri nötralize etmek için NH_3 sentezini artırır.

Alkalozda sinir sisteminin eksitabilitesi artar. Bu durum önce periferik sinirlerde önkol ve yüzde tetani şeklinde ortaya çıkar. Öfori, sinirlilik ve konvülsiyonlar daha sonra görülür.

* ALKALOZ & METABOLİK:

Diüretik, kortikosteroid kullanımı, kusma, şiddetli dehidratasyon, nazogastrik aspirasyon en sık nedenleridir. Büyük miktarda sodyum alınımı veya aşırı potasyum kaybı metabolik alkalozu yol açar. İshal veya kronik kortikosteroid kullananlarda potasyum kaybı meydana gelmektedir. Cıvalı diüretiklere bağlı olarak klorür, sodyuma göre daha fazla kaybedildiği için metabolik alkaloz meydana gelebilir. Metabolik alkalozda böbrek tübülüslerinin lümenlerinde (H^+) ile (Na^+) 'un yer değiştirmesi mümkün olmadığından hipopotasemi ve hipokloremi meydana gelir. Kompanze metabolik alkaloz ile kompanze solunumsal asidozla aynı kan tablosu oluşturabilmektedir. Kompanzasyon solunum sistemi aracılığıyla olur. [H^+] 'daki düşüş dakika ventilasyonunu düşürür ve böylece PCO_2 artar. Metabolik alkalozun şiddeti ne olursa olsun sağlıklı akciğer taşıyan birinde PCO_2 50 mm.Hg 'yı geçemez. Bu nedenle tam kompanzasyon sağlanamaz. Metabolik alkaloz da solunumsal alkaloz gibi nöron eksitabilitesini arttıran bir patolojidir. Kasılmalar ve tetani ortaya çıkabilir.

* ALKALOZ & METABOLİK & ETİYOLOJİ:

Primer olarak kuvvetli bir asit alımı (metabolizma sonucu vücutta oluşan organik asit yada böbrek/barsaklar yoluyla aşırı miktarda bikarbonat kaybı gibi durumlarda metabolik asidoz gelişir.

A) Ekstrasellüler sıvı volümünde azalma

1-Renal (diüretikler, posthiperkapnik, hipomagnezemi, Bartter sendromu, yetersiz anyon reabsorbsiyonu

2-Gastrointestinal (villöz adenom, kusma)

B) Ekstrasellüler sıvı volümünde artma

1-Renin ve aldosteron artışı: Renal arter stenozu, malign hipertansiyon

2-Reninde azalma, aldosteronda artma: Sürrenal hiperplazisi, sürrenal tümörü

3-Renin ve aldosteronda azalma: Cushing sendromu, egzogen mineralokortikoid uygulaması

4-Egzogen aşırı bikarbonat alınması (Süt-alkali sendromu)

* ALKALOZ & SOLUNUMSAL:

Alveoler ventilasyonun arttığı durumlarda solunum sisteminden fazla miktarda CO₂ atılır. Hasta ekstremitelerinde paretezilerinden, iğne batır gibi bir histen ve uyuşmadan yakınıdır. Refleksler hipoaktifdir. Tetanusa benzer kontraksiyonlar orataya çıkabilir. Komaya doğru ilerleyen bir uyku hali gelişebilir. Hastada halsizlik ve panik hissi ortaya çıkabilir. Görme bozukluklarına rastlanılabilir. Hipokapni kalp ritim bozukluklarına zemin hazırlar. Myokard enfarktüsüne benzer geçici EKG değişiklikleri ortaya çıkabilir. Solunumsal alkalozun en önemli komplikasyonlarından biri beyin dolaşımının azalmasıdır. Bu durumda dizatri, kas paralizileri gözlenebilir. Böbrek solunumsal alkalozda HCO₃⁻ salgılamak Cl⁻ 'yi tutar. Kompanzasyon böbrekler aracılığıyla olur. Bikarbonat atılımı ve klorür emilimi artar. Akut respiratuvar alkalozda, PaCO₂ 'de 20 mm.Hg 'ya kadar düşüşte, her 10 mm.Hg için pH 0.08 ünite yükselir, HCO₃ ise 2 mEq /L azalır.

* ALKALOZ & SOLUNUMSAL & ETİYOLOJİ:

- A) Hipoksemiye bağlı: Pnömoni, pulmoner emboli, pulmoner ödem
- B) Santral sinir sistemi patolojileri: Serebrovasküler olay, ansefalit, menenjit, tümör, travma
- C) İlaçlar: Salisilatlar, teofilin, progesteron
- D) Diğer: Gram-negatif bakteriyemi, anksiyete/hiperventilasyon sendromu, karaciğer yetmezliği, mekanik hiperventilasyon, yüksek ateş, metabolik asidozun düzeltilme safhası

* ALKAN:

Metan (CH₄), Etan (C₂H₆), Propan (C₃H₈), Bütan (C₄H₁₀) 'un içinde bulunduğu bir kimyasal gruptur. Kimyasal tepkimelere ilgileri az olduğu için ilgisiz anlamında "parafinler" de denir. Yandıklarında CO₂ ve H₂O oluştururlar. Propan ve bütan yakıt amacıyla kullanılır. Metan, propan ve bütan yergazının % 97 'sini oluştururlar. Propan milangazda, bütan ise çakmak gazıdır. Metan aynı zamanda mağara gazıdır. Maden kömürü ocaklarında patlamalara neden olur.

* ALKİLLEYİCİLER:

5 kimyasal gruba ayrılırlar:

- 1) Nitrojen mustard grubu
- 2) Nitrosoüreler
- 3) Alkil sülfonlar (busulfan)
- 4) Etileniminler ve metilmelaminler
- 5) Triazenler (dacarbazin)

* ALKOL:

Alkol nötrofil kemotaksisi, mobilizasyonu ve oksidatif fonksiyonlarını bozmaktan başka endotoksine verilen TNF yanıtını da inhibe eder.

* ALKOL & LİPİDEMİ:

Trigliseridi ve HDL-C 'yi artırır. LDL-C 'yi azaltır. Alkol, mide boşalmasını geciktirip uzamış sindirime bağlı lipemiye yol açabilir. Alkol özellikle VLDL 'deki trigliserid düzeyini artırır. Günde 40 gramı geçmeyen alışkanlık biçimindeki alkol alımı HDL-3 parçacıklarının konsantrasyonunu artırır. Alkol alımı 80 gr/gün 'ü geçerse VLDL parçacıklarının sentezi uyarılır. Ama lipoprotein lipaz da uyarıldığından VLDL düzeyi normal kalır. Karaciğer fonksiyonları normal olan alkoliklerde VLDL düzeyi normalken, LDL-C azalır, HDL-C artar. Alkol alımının HDL-3 fraksiyonunu HDL-2 fraksiyonundan daha çok etkilediği bellidir.

* ALKOL & SOLUNUM:

Alkol içenlerde aerobik Gram-negatif basillerin orofarinkteki kolonizasyonu artmaktadır. Alkol karaciğerde demir birikimine neden olmaktan başka öksürük ve epiglottik refleksleri de bozarak aspirasyon riskini artırır.

* ALLEN TESTİ:

Üst ekstremitte küçük arterlerindeki yetmezliği gösterir. Muskulus biceps mediyaline 4 parmakla bastırarak brakial arteri kapatırız. Daha sonra hastanın kolunu yukarı kaldırırız. Sonra kolu normal duruma getiririz. 10-15 saniye içinde reaktif hiperemi gelişir. 30 saniyenin üzerinde solukluk devam

ederse patolojiktir. Başka bir tarif de şöyledir: Radyal ve ulnar arterler parmakla bastırılarak kapatılır. Solukluk oluşturmak amacıyla hastaya elini birkaç kez açıp kapatması söylenir. Solukluk sağlandıktan sonra ulnar artere olan baskıya son verilir. Elin rengi pembeleşirse ulnar arterle sağlanan kollateral dolaşım yeterli demektir.

*** ALLERJEN:**

Allerjenler major ve minör olarak ayrılabilirler. Majorların molekül ağırlığı 20.000-40.000 Dalton iken minörlerinki 3.000-7.000 arasındadır.

*** ALLERJİ:**

Allos (değişik) ve ergos (iş, işlev) kelimelerinden türemiştir.

Hayvan epitelinde yaklaşık 20, polen ve akarlarda 40, mantar sporlarında 60 kadar antijenik determinant gösterilmiştir. Allerjiye yanıtta erken dönemde nötrofil, geç dönemde eozinofiller sayıca artar. Antijen spesifik T hücre klonları T helper-2 gibi davranır.

*** ALLERJİ & BESİN:**

Çocukluk çağında inek sütü alerjisi prevalansı % 1.9-3.2 ve yumurta alerjisi prevalansı % 2.6 olarak rapor edilmiştir. IgE aracılıklı besin alerjisi tanısında besin-spesifik IgE ölçümleri ve epidermal deri testlerinden yararlanılmaktadır (Saçkesen C ve ark. Astım Alerji İmmünoloji 2004; 2: 10-15).

*** ALLERJİ & DERİ TESTLERİ:**

Deri testlerinden en az 7 gün önce steroid, aspirin, kromolin, antihistaminik gibi ilaçlar kesilmelidir. Ketotifen kullanılıyorsa 2 hafta önceden kesilmelidir. Deri testi pozitifliği en çok ev tozu akarlarına karşı saptanmış, ikinci sırada polen ve üçüncü sırada funguslar gelmiştir.

1) Epidermal testler →

a) Scratch (Çizme) birbirine paralel ve kesen 2-4 mm. uzunluğunda birkaç çizgi deri kanatılmadan çizilir ve sonra allerjen damlatılır.

b) Prick (iğneleme) Önce allerjen damlatılır ve lanset ile epiderminin bir noktası kaldırılır. Prick testinde (+) alınan antijenlere karşı RAST veya ELİSA ile hasta kanında antijene spesifik IgE aranmalıdır.

2) Yama testi

3) Skin window testi

4) Pasif transfer testi (Prausnitz-Kütschner testi) Yaygın deri lezyonları, şiddetli dermatografisi olan hastalarda kullanılır.

5) İntradermal testte 0.02 cc. sıvı 3 mm 'lik vezikül yapacak şekilde ince bir enjektörle verilir.

*** ALLERJİ & ETİYOLOJİ:**

Allerjik ebeveyni olan çocuğun allerji geliştirme şansı % 30-50 iken ebeveynlerin her ikisi de allerjik ise bu oran % 60-80 'e yükselmektedir. Allerjide çevrenin de önemli rolü vardır. Genetik yapılarının aynı olmasına rağmen tek yumurta ikizlerinin sadece % 25-50 'si aynı allerjileri göstermektedir. Belli bir zaman süresince, belli bir allerjenle yüksek düzeyde karşılaşan kişinin o allerjene karşı duyarlılık kazanma şansı daha az karşılaşan kişiye göre daha fazladır.

*** ALLERJİ & HAVAYOLU:**

Akciğerdeki allerjik reaksiyonlar, enflamatuvar hücrelerin göçü, artmış vasküler permeabilite ve havayolu mekanizmasındaki değişiklikler ile beraberdir. Antijen maruziyetinin lenfosit, nötrofil lökosit ve monosit infiltrasyonuna da neden olabildiği bilinmekle beraber allerjik havayolu enflamasyonu, havayollarını çevreleyen submukoza ve peribronşiyal alanda eozinofil lökosit akümüülasyonu ile karakterizedir.

Duyarlaştırılmış hayvana antijen inhalasyonu ile 6. saatte ve 24. saatte zirve düzeylerine ulaşan bifazik eozinofil lökosit infiltrasyonları tanımlanmıştır. Tek doz antijen maruziyetinden 6 saat sonra başlayan ve 72. saate kadar devam eden bu havayolu eozinofil akümüülasyonu zamanlamasından da anlaşılacağı üzere geç faz astmatik reaksiyonu ilgilendirmektedir. Antijen inhalasyonundan 24 saat sonra kan, akciğer dokusu ve bronş lavaj sıvısında eozinofil sayıları artarken kemik iliğindeki eozinofil lökositler azalmaktadır. Buna karşın antijen maruziyeti kemik iliğinde aynı zamanda eozinofil-bazofil

hibrid hücrelerin ve IL-5 reseptör alfa subünitini taşıyan CD34(+) progenitör hücrelerin de artışına neden olmaktadır.

*** ALLERJİ & HAVAYOLU & ANTİJEN PREZENTASYONU:**

İnhale edilen allerjen, havayolunda epitelyal dendritik hücrelerce alınıp bölgesel lenf nodlarına taşınmakta ve burada naive CD4(+) T helper hücrelere sunulmaktadır. Bununla birlikte, eozinofil lökositler gibi eotaksin reseptörü (CCR3) taşıyan dendritik hücrelerin mukozal yüzeylerdeki antijen sunucu özelliği konusunda tam oturmamış bilgiler vardır.

CD80 (B7-1) ve CD86 (B7-2) adlı kostimülatör moleküller antijen sunucu hücrede bulunmaktadır. Bu moleküller T hücresi üzerindeki CD28 'e bağlanarak “ eşzamanlı “ aktivasyon sinyallerini oluşturmaktadırlar. Sitokin sentezine yol açan T hücre efektör fonksiyonlarının harekete geçebilmesi ve allerjenin akciğer mukozasında T helper-2 fenotipinde immün yanıtı oluşturabilmesi bu kostimülatör reaksiyona (özellikle CD86 'ya) ihtiyaç duymaktadır.

Havayolundaki dendritik hücreler aeroallerjenleri naive T hücrelerine sunarak allerjik sensitizasyonu başlatabilmektedirler. Sekonder antijen maruziyeti ise CD4 bağımlı peribronşiyal ve perivasküler eozinofilik enflamasyona neden olmaktadır. Sekonder antijen maruziyeti esnasında dendritik hücrelerin tahrip edilmesi T helper-2 sitokinlerin indüklediği eozinofilik havayolu enflamasyonunu tama yakın baskılamaktadır. Bu da antijen prezentasyonunun kronik eozinofilik havayolu enflamasyonunda aktif bir süreklilik gösterdiğini düşündürmektedir. Atopik olgulara tek doz kutanöz antijen maruziyeti yapıldığında 6. saatte başlayan doku eozinofil akümülyasyonunun 7. günde spontan remisyona uğradığı izlenmektedir. Oysa astımlı olgularda kronik havayolu enflamasyonu, hastalığın vazgeçilmez karakteristiklerinden biridir. Bu da astımlıların sürekli bir havayolu antijen bombardımanına maruz kaldıklarını düşündürmektedir. Kortikosteroidler belki de akciğerdeki dendritik hücre cevaplarını baskılayarak kronik eozinofilik havayolu enflamasyonunu azaltmaktadırlar.

Allerjik rinitli çocuklarda nazal mukozaya en yakın lenfatik istasyon olan adenoidin histopatolojisi incelendiğinde CD1a(+) olan Langerhans hücrelerinin sağlıklı kontrollere göre artmış düzeylerde oldukları izlenmiştir. Langerhans hücrelerinin ise organizmada en potent antijen sunucu hücre olduğu sanılmaktadır. Dolayısıyla bu gözlem allerjik enflamasyonun antijen sunucu hücre hiperplazisini tetikleyerek bir kısır döngü başlatabileceğini de göstermektedir.

*** ALLERJİ & HAVAYOLU & BAZOFİL LÖKOSİT:**

Geç faz allerjik reaksiyonda dokuda bazofil lökosit sayısı artmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen allerjik reaksiyon esnasında açığa çıkan IL-3, IL-5, IL-8, GM-CSF, LTB4, PAF gibi sitokin ve mediyatörlerdir. Astmatik reaksiyonda bronşiyal eozinofiliden sorumlu dominant sitokin olan IL-5, bazofiller üzerinde kendi reseptörüne bağlanarak bazofillerin fonksiyonlarını da modüle etmektedir. IL-5 bazofilleri sensitize ederek C5a 'ya verilen LTC4 sentezini, immünolojik ve nonimmünolojik uyarılara verilen histamin salınımını arttırmaktadır. Histamin mononükleer hücrelerden “eozinofil immobilize edici faktör” salgılatarak mast hücre ve bazofil lökositlerin çevresine gelmiş olan eozinofil lökositleri dokuda fikse etmekte; bir yandan da H1 reseptörleri üzerinden eozinofil lökositte C3b reseptör ekspresyonunu arttırmaktadır. Eozinofil lökositler ise tıpkı nötrofiller gibi sahip oldukları peroksidaz enzimiyle histamini deamine etmekte, salgıladıkları bir faktör ile hedef hücrede cAMP düzeyini arttırarak histamin salınımını inhibe etmektedirler. Histamin salınımını inhibe eden bu faktörün PGE1 veya PGE2 olduğu zannedilmektedir. Bununla beraber histaminin PGE2 'yi bronşiyal epitelden salgılatması da mümkündür. Zaten bu mekanizma histamin inhalasyonuna verilen taşiflaksi yanıtını da açıklamaktadır.

Havayolunda bulunan hücreler nasıl eozinofillere etkili faktörler salgılıyorlarsa bazofillerin büyüme ve diferansiyasyonunu tetikleyen faktörleri de ortama serbestlemektedirler. Havayolunun allerjik enflamasyonu esnasında açığa çıkan MCP-1 ve RANTES gibi kemokinler ise bazofil degranülasyon ve aktivasyonuna neden olmaktadır. Bazı araştırmacılar antijen maruziyeti sonrası havayolu LTC4 artışından eozinofilleri, bazıları ise bazofil lökositleri primer hücre olarak görmektedir. Bazofiller tıpkı makrofajlar gibi EPO 'yu hücre membranlarına bağlayıp endositik veziküller ile hücre içine almakta, fagolizozom ve sekretuar granüllerinde depolanmaktadır.

*** ALLERJİ & HAVAYOLU & EKSPRESYON & SİTOKİN:**

Allerjik enflamasyon primer olarak IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF ve TNF-alfa ekspresyonlarıyla karakterizedir. Allerjik havayolu enflamasyonunda bunlara ek olarak IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve IL-13 ekspresyonlarında artış da göze çarpabilir.

GM-CSF klasik literatür bilgilerinde havayolundaki eozinofilik enflamasyonun persistansından suçlanan bir sitokindir. GM-CSF eozinofillerde transmembran sinyal mekanizmalarını ve adeziv cevabı arttıran bir bileşik olup havayolu GM-CSF ekspresyonundan IL-1, IL-6 veya TNF sorumlu olabilir. TNF geç faz astmatik yanıtta endotelial adezyon moleküllerinin ortaya çıkmasına, nötrofillerin ve eozinofillerin aktivasyonuna, havayolu epitel hücrelerinde siklooksijenaz ve nitrik oksid sentetaz enzimlerinin indüklenebilir formlarının açığa çıkmasına neden olmaktadır.

İnsan akciğeri IgE aracılı reaksiyonlara TNF sentezi ile olduğu kadar IL-4 sentezi ile de yanıt vermektedir. IL-4 dokuda ekstrasellüler matriks birikimini, münin gen ekspresyonunu ve goblet hücre metaplasisini indüklemektedir. IL-4 de IL-13 gibi bronşiyal epitelde GM-CSF sentezini arttırdığından havayolu IgE sentezinin eozinofilik enflamasyona yataklık sağlayabileceği unutulmamalıdır. Bununla beraber her astım olgusunda IL-4 pozitifliğine rastlanmayabilir. Yapılmış bir çalışmada 20 astımlı olgunun ancak 9 'u IL-4(+) olarak saptanmıştır.

Havayolu remodeling sürecinde IL-4 dışında TGF-beta 'nın da rolü vardır. Astımda bazal membran kalınlaşmasından sorumlu olan patolojinin tip 3 ve 5 kollajen ile fibronektin depozisyonu olması etiolojide fibroblastların rolünün olduğunu düşündürmektedir. TGF-beta fibroblastlarda büyüme ve kollajen sentezini stimüle ederek kollajen lif birikimi yoluyla retiküler laminanın kalınlaşmasına ve dolayısıyla subepitelial fibrozise katkıda bulunan bir sitokindir. IL-3, IL-5 ve GM-CSF gibi eozinofilde süperoksit anyon sentezini ve eozinofil degranülasyonunu indükleyen eozinofilopoetikler aynı zamanda eozinofil TGF-beta ekspresyonunu da arttırmaktadırlar. Bu mekanizma eozinofil aracılı doku hasarının bir yandan doku tamir süreçlerini de harekete geçirdiğini göstermektedir.

*** ALLERJİ & HAVAYOLU & EKSPRESYON & KEMOKİN:**

Allerjenin organizmaya girmesi sitokin ve mediyatör salınımına olduğu kadar kemokin ekspresyonlarının da artmasına neden olmaktadır. TNF-alfa adlı sitokinin konjunktival epitel, bronşiyal epitel, keratinosit ve insan havayolu düz kas hücrelerinde RANTES ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir. IL-1 beta'nın alveoler makrofajlarda MIP-1 alfa ekspresyonunu, IL-4 'ün fibroblastlarda eotaksin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. IL-1 ve TNF-alfa ise hem havayolu epitel hücrelerinde hem de endotelde MCP-4 ekspresyonunu indüklemektedir. İlk kez Ugucioni ve arkadaşları tarafından tanımlanan bir eozinofil kemoatraktanı olan MCP-4 özellikle ince barsak, kalın barsak ve akciğer dokusunda ekspresse edilmektedir. Bu da eozinofillerin neden bu dokularda yoğunluk kazandıklarını açıklayan bir mekanizmadır. MCP grubu C-C kemokinleri için tanımlanan major reseptör olan CCR2 'yi taşımayan deney hayvanlarında lökosit rolling süreci bozulmamış ancak lökosit adezyon ve ekstrasvazasyonu anlamlı derecede azalmıştır. MCP-4 eozinofillerde pertussis toksine duyarlı Gi proteinleri üzerinden geçici bir aktin repolimerizasyonuna ve eozinofil kemotaksisine, eozinofil süperoksit anyon sentezi ve CD11b ekspresyonunda artışa neden olmaktadır.

Astımlıların havayolunda antijen maruziyeti ile RANTES salınımının meydana geldiği gösterilmiştir. RANTES intranazal yolla verildiğinde eozinofil, bazofil ve mononükleer hücre kemotaksisine neden olduğu gibi nazal epitelde dökülmeye de sebebiyet vermektedir. Nötralizan antikorlar ile yapılan çalışmalar ekstresek astımlılarda akciğerdeki major eozinofil kemoatraktanlarının IL-5 ve RANTES olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber allerjen maruziyetinden 24 saat sonra BAL sıvısında IL-5 ve RANTES düzeylerinin arttığı ancak sadece IL-5 ile eozinofil akümüasyonu arasında korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Havayoluna IL-5 veya IL-8 verilmesi BAL sıvısında eozinofil sayısını artırırken IL-3 veya RANTES verilmesi bronşiyal eozinofiliyi tetikleyememiştir. Bu da RANTES üzerinde yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar arasındaki paradoksu yansıtmaktadır. Mesela sarkoidozda da RANTES ekspresyonu artmakta ama dokuda eozinofil akümüasyonu görülmemektedir. Bunun nedeni belki de sarkoidozda gamma-interferon düzeylerinin artmasıdır.

Kutanöz allerjen maruziyeti dokuda MCP-1, RANTES ve IL-8 adlı kemokinlerin salınımına neden olmaktadır. Antijen inhalasyonu sonucu açığa çıkan RANTES eozinofil lökositlerden IL-8 sekresyonuna yol açmakta, havayolu allerjik enflamasyonundaki dominant eozinofil kemoatraktanı olan IL-5 ise eozinofilleri IL-8 'e yanıt verir hale getirmektedir. IL-5 eozinofillerde IL-8 aracılı mekanizmalara işlerlik kazandırmakla beraber lipopolisakkarit ile stimüle edilmiş peritoneal hücrelerden IL-8 salınımını % 65 oranında azaltmaktadır.

Allerjen inhalasyonundan sonra havayolu dokusunda eotaksin ekspresyonu artmaktadır. Havayolu eotaksin ekspresyonunun primer olarak makrofajlarca, bronşiyal epitel hücrelerince, endotel hücrelerince veya T lenfositlerince meydana getirildiği öne sürülmüştür. Bu arada eozinofil lökositlerin de eotaksin ekspresyona edebileceği unutulmamalıdır. Deneysel çalışmalar eotaksin mRNA(+) hücreler ile bronşiyal hiperreaktivite arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Eotaksin insan bazofilleri için de kemotaktik etkili bir faktör olmakla beraber klasik olarak eozinofil aktif bir kemokin olarak tanınmaktadır. Duyarlı kobaylara yapılan antijen inhalasyonunu takiben 3. saatte BAL sıvısındaki major eozinofil kemoatraktanının eotaksin olduğu bildirilmiştir. Allerjen inhalasyonundan sonra havayolu eotaksin ekspresyonu 6. saatte maksimum düzeye ulaşır 12. saatte düşük düzeylere inmektedir. Oysa havayolu epiteline major eozinofil göçü 12-24. saatlerde olagelmektedir. Bu gözlem allerjik havayolu enflamasyonuna eşlik eden eozinofil akümülyasyonunda eotaksin rolünü şüpheye sevk etmektedir.

Atopik astımlılarda akciğere antijen maruziyetini takiben en erken ortama serbestlenen lenfosit kemotaktik maddelerin IL-16 ve MIP-1 alfa olduğu bildirilmiştir. Bir kısım araştırmacılar allerjik havayolu enflamasyonu esnasında sentezlenen major eozinofil aktif kemokinlerin MIP-1 alfa ve RANTES olduğunu iddia ederlerken diğerleri MIP-1 alfa ve eotaksin bu yere yakıştırmaktadırlar. Gerek eotaksin gerek RANTES gerekse MIP-1 alfa 'yı sentezleyen esas hücrenin CD4(+) T lenfositler olduğu bildirilmekle beraber MIP-1 alfa ekspresyonunun T lenfosit dışı kaynaklarca meydana getirildiğini öne sürenler de vardır.

*** ALLERJİ & HAVAYOLU & EOZİNOFİL LÖKOSİT & AKÜMÜLYASYON:**

Doku eozinofil akümülyasyonu sadece havayolu antijen provokasyonunda değil, antijenin gastrointestinal yol veya ciltten girmesi durumlarında da verilen bir organizma yanıtıdır. Bu akümülyasyonda sitokin, kemokin gibi solübl mediyatörler önemli rol oynamaktadırlar. Bu solübl bileşikler endotelde özgün adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını tetikleyerek selektif eozinofil akümülyasyonuna neden olmaktadır. Yapılan deneysel çalışmalar astımda antijen maruziyetini takiben havayollarında çeşitli eozinofil kemotaktik faktörlerin açığa çıktığını göstermiştir. Bununla beraber bu faktörlerin multisellüler kaynaklı olması patogeneizde aydınlanmamış noktaların belirmesine neden olmaktadır.

Eozinofil kemotaktik sitokinler mast hücreleri ve bronşiyal epitel hücrelerince de sentezlenebilmekle beraber antijen maruziyetine verilen bronşiyal eozinofili cevabının esas olarak T lenfositlerince kontrol edildiği düşünülmektedir. Antijenin indüklediği havayolu eozinofil akümülyasyonunun siklosporin A ve kortikosteroidler ile anlamlı derecede inhibe edilmesi de bu düşüncüyü desteklemektedir. Gözlemler, havayolunun antijen ile temasa gelmesinin önce T lenfositleri aktive ettiğini, bunu takibeden süreçte lenfositlerce eozinofil kemotaktik faktörlerin sentezlendiğini düşündürmektedir. Bu nedenle astıma bugün için T hücre aracılı enflamasyon ve eozinofil aktivasyonu gözüyle bakılmaktadır. Astımın fizyopatolojisinde de mesleksi, viral veya allerjenik antijenlere duyarlı olmuş bu aktive memory T hücrelerinin havayollarındaki persistansı suçlanmaktadır.

*** ALLERJİ & HAVAYOLU & MAKROFAJ:**

Geç faz astmatik reaksiyonda eozinofil infiltrasyonuna makrofaj infiltrasyonu ve makrofaj aktivasyonu eşlik edebilmektedir. Astmatik havayollarındaki makrofajların çoğu kan monositlerinin özelliklerini göstermektedir.

Akciğerde ikamet eden temel fagosit alveoler makrofajlardır. Sitoplazmik ve membran morfolojisindeki değişiklikler, bazan eozinofillerin bazan eozinofil granüllerinin fagosite edilmesi nedeniyle alveoler makrofaj popülasyonunda da aktivasyon meydana geldiği sanılmaktadır. Astımlı olguların alveoler makrofajlarının nötrofil ve eozinofil lökositlere kemotaktik aktivite gösteren faktörler salgıladığı öne sürülmüştür. Bu faktörler muhtemelen LTB₄, 5-HETE, PAF, kompleman fragmanları, IL-1, TNF-alfa, GM-CSF gibi bileşiklerdir.

*** ALLERJİ & HAVAYOLU & NÖRON DİSFONKSİYONU:**

Havayolu düzkasının cevaplılığı enflamatuvar hücreler ve destrüktif enzimler dışında otonom sinir sisteminde de değiştirilebilmektedir. Klinik gözlemler antijen inhalasyonunun akciğerde inhibitör M2 muskarinik otoreseptör fonksiyonunu azaltarak vagus aracılı bronkokonstriksiyonu potansiyalize ettiğini göstermiştir. Bazı yazarlar M2 muskarinik reseptör fonksiyonunun inhibe edilmesinin bronşiyal

hiperreaktivite için bir neden olduğunu söylerken diğerleri M2 muskarinik reseptör disfonksiyonunun tek başına bronşiyal aşırıcevaplılığa neden olamayacağını belirtmektedirler. Bilateral vagotominin antijene verilen bronşiyal hiperreaktiviteyi etkileyememiş olması da ikinci düşüncüyü desteklemektedir. Viral enfeksiyonlar gamma-interferon salınımına neden olarak inhibitör M2 muskarinik reseptör gen ekspresyonunu inhibe edebilirler ve bu sayede parasempatik terminallerden asetil kolin salınımını arttırabilirler. Önceki konularda eozinofil ekstraktlarının nörotoksik potansiyalinden, ECP ve EDN 'nin potent bir nörotoksin olduğundan bahsedilmişti. EPO ve MBP ise organizmada muskarinik M2 reseptörlerinin endojen allosterik antagonistleridir. Bu gözlem eozinofillerin antijen inhalasyonuna verilen M2 reseptör disfonksiyonuna aracılık edebileceklerini düşündürmektedir [200]. Bununla beraber gözlemler muskarinik M2 reseptör disfonksiyonunun erken faz allerjik reaksiyonda meydana geldiğini fakat geç faz astmatik yanıtta büyük ölçüde restore edildiği izlenimini vermektedir [201]. İş böyle olunca da antijen inhalasyonuna verilen M2 muskarinik reseptör disfonksiyonunda eozinofillerin dominant rol oynamadığını düşünmek icabetmektedir.

Antijen inhalasyonu havayollarında aynı zamanda beta 2 adrenerjik reseptör disfonksiyonu da yaratmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen hipokloröz asid veya serbest oksijen radikallerinin etkisiyle oluşan lipid peroksidasyon ürünleridir.

*** ALLERJİ & HAVAYOLU & NÖTROFİL LÖKOSİT:**

Nötrofiller allerjik havayolu enflamasyonuna katılan hücrelerdendir. Bunun nedeni antijen maruziyetinden sonra açığa çıkan HS-NCA (Heat- Stable Neutrophil Chemotactic Activity), IF-A (Inflammatory Factor of Anaphylaxis), HMW-NCF (High Molecular Weight Neutrophil Chemotactic Factor), LTB₄, PAF, IL-8 gibi nötrofil kemoaktif maddelerdir. Bunların içinde en önemli rolü IL-8 oynamaktadır. Çünkü antijen inhalasyonundan sonra trakeadaki nötrofil kemotaktik aktivite anti-IL-8 antikorlarıyla % 75 oranında inhibe edilebilmektedir. IL-8 salgısı havayolu epiteline gerçekleştirilebilmekle beraber astımlıların bronş mukozasından elde edilen eozinofil lökositlerde de spontan bazal bir IL-8 ve GM-CSF salgısı olduğu gözlenmiştir.

Eozinofiller IL-8 ile nötrofilleri enflamasyon alanına çekip GM-CSF ile hem kendilerinin hem de nötrofillerin aktivasyonuna neden olabilirler. Eozinofiller IL-8 'i araya koymadan, doğrudan GM-CSF salgılayarak da bu mekanizmayı harekete geçirebilirler. Bunun nedeni insan organizmasında intravenöz GM-CSF varlığına sistemik IL-8 salınımıyla yanıt veren odakların bulunmasıdır.

Eozinofil lökositler nötrofilleri salgıladıkları kemokin ve sitokinler ile olduğu gibi katyonik proteinleriyle de dokuya çekip aktive edebilirler. EPO, nötrofillerin adezyon yeteneğini, MBP ise nötrofil lökositte süperoksit anyon sentez ve salınımını, CR3, CR4 ekspresyonlarını ve lizozim sekresyonunu arttırmaktadır.

Havayolunda IL-8 kaynağı olabilecek bir diğer hücrenin bronşiyal epitel olduğu ifade edilmişti. Mast hücrelerinden salınan triptaz bronşiyal epitelde ICAM-1 ekspresyonunu arttırmakta, epitele mitojen aktivite göstermekte ve epitelde IL-8 salınımına yol açmaktadır. Mast hücreleri epitel üzerinden olduğu gibi doğrudan da IL-8 salgılayabilmektedir. Mast hücreleri nötrofillere aktif sitokinleri olduğu gibi ENA-78 adı verilen bir nötrofil spesifik kemokini de ortama serbestleyebilmektedir. Nötrofiller de EPO 'yu ekstrasellüler aralıktan alıp vezikotübüler yapılarına inkorpore ederek ve salgıladıkları katyonik proteinlerle mast hücre membranlarında rüptür meydana getirerek yukarıda tanımlanan mekanizmalara negatif modülasyon getirmektedirler.

Buraya kadarki bilgiler allerjik havayolu enflamasyonundaki doku nötrofil akümüülasyonunun değişik odaklardan orjin alabileceğini göstermektedir. Antijen maruziyetinden sonra akciğere gelen nötrofiller bu andan sonra LTB₄ 'e verdikleri kemotaktik cevabı % 40 'a düşürürler ve bu sayede yeni kemotaktik sinyallere kulaklarını kapatırlar. Benzer bir desensitizasyon proçesi eozinofil lökositlerde de ortaya çıkmaktadır.

Nötrofillerin allerjik havayolu enflamasyonu sürecindeki rolleri tam netleşmemiştir. İnsan kan lökositlerinden sadece nötrofillerde nötral endopeptidaz saptanmıştır. Pekçok nöropeptidi yıkan nötral endopeptidaz enzimi sayesinde nötrofiller, antijen maruziyetinin neden olabileceği nörojenik havayolu enflamasyonunu sınırlayabilirler. Diğer yandan astım ataklarında balgamda dominant hücre olarak nötrofillerin görülmesinin nedeni enfeksiyöz etiyoloji olabilir. Bu olgularda yüksek IL-8 düzeyleri ve balgamda artmış nötrofil elastaz aktivitesi saptanmıştır. Artan nötrofil elastaz aktivitesi ise mün hipersekresyonuna katkıda bulunabilir.

Astımda mast hücreleri, eozinofil lökosit ve fibroblastların aktiflendiğini gösteren bulgulara karşın nötrofil aktivasyon markırları silik kalmaktadır. Nötrofillere spesifik antiserum kullanılarak nötrofenik hale getirilen hayvanlarda ne erken ne de geç faz astmatik yanıtta anlamlı bir değışiklik ortaya çıkmamıştır. Zaten allerjik rinit, kronik sinüzit, nazal polipozis ve astım gibi solunum sistemi allerjilerinde nötrofil infiltrasyonunun genellikle gözlenmediğı bildirilmektedir. Yine bazı deney hayvanı modellerinde allerjen inhalasyonunun bronşiyal eozinofiliye fakat bronşiyal nötrofeniye neden olduğı izlenmiştir. Bronşiyal nötrofili süreci astımda belki de olumlu bir rol oynayabilir !! Allerjik reaksiyona katılan nötrofillerin iki temel faktörü ortama serbestlediğı bilinmektedir. Bunlardan biri yukarıdaki satırlarda ifade edildiğı gibi azurofilik granüllerde bulunan elastaz diğeri ise spesifik granüllerde bulunan laktoferrindir. Laktoferrin biyolojik sistemde triptazı inhibe eden bir bileşiktir. Deneyisel çalışmalar triptaz inhibitörlerinin allerjen inhalasyonuna verilen havayolu ve enflamatuvar cevapları bloke edebileceğini göstermiştir.

Nötrofiller havayolu lökotrien havuzuna katkıda bulunabilirler. Kuru hava maruziyetiyle geç faz astmatik yanıt oluşturulan olgularda BAL sıvı LTC4/LTD4 düzeylerinin esas olarak nötrofil infiltrasyonu ile korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür. Bununla beraber nötrofiller ekstrasellüler aralıktan aldıkları LTA4 'ün çoğunu tekrar etrafa serbestlerken eozinofil lökositlerin LTA4 serbestledikleri görülmemiştir. Klinik gözlemler astımlı olguların eozinofillerinin daha fazla LTC4 salgıladığını ancak astımlıların nötrofillerinin daha fazla LTB4 salgılamadığını göstermiştir.

Eozinofillerde dominant lökotrien ürünü LTC4 iken nötrofillerde bunun yerini LTB4 almaktadır. Akciğerde üretilen LTB4 esas olarak nötrofil lökosit ve alveoler makrofajlardan kaynaklanmaktadır. LTB4 postkapiller venüllerin geçirgenliğini arttıran ve lökosit diyapedezini tetikleyen bir bileşik olmakla beraber supressor lenfositlerin sayısını ve fonksiyonunu da arttırarak immünoregülatör roller üstlenmektedir. Nötrofiller salgıladıkları LTB4 ile eozinofillerde doğrudan veya dolaylı bir aktivasyon sinyali yaratabilirler. LTB4 insan T lenfositlerinde IL-5 sentezini indüklemekte, eozinofillerde fosfolipaz A2, NADPH oksidaz enzimlerini aktiflemekte ve eozinofil degranülasyonunu tetiklemektedir. Eozinofil lökositler de bunlara karşılık LTB4 'ü beta ve omega oksidasyonla metabolize etmektedirler.

*** ALLERJİ & HAVAYOLU & OKSİDATİF STRES:**

Akciğer dokusuna antijen maruziyetinden 24 saat sonra BAL sıvısında suda çözünen antioksidanların (tiyoller ve C vitamini) düzeyi 4 kat, yağda çözünen major antioksidan olan E vitamininin düzeyi 8 kat azalmaktadır. Buna karşılık BAL sıvısında lipid peroksidasyon ürünlerinin miktarı 2.5 kat artmaktadır. Bu gözlem allerjik havayolu enflamasyonlarında oksidan mekanizmaların da kullanıldığını göstermektedir. Astımlılarda genel olarak eritrosit glutasyon peroksidaz aktivitesinin azalması ve en düşük düzeylere astım atağı sırasında rastlanması da bu bulguyu desteklemektedir. İn hale allerjenler bronkoalveoler lavaj hücrelerinden serbest oksijen radikallerinin salınımını arttırırlar ve bu sayede havayolu aşırıcevaplılığı ve bronkokonstriksiyona katkıda bulunabilirler. Serbest oksijen radikalleri DNA bağlarını koparabilmekte, proteinleri inaktive edebilmekte ve lipid peroksidasyon süreçlerini indükleyebilmektedirler. Reaktif oksijen metabolitleri alfa-1 antitripsin gibi alfa-2 makroglobulini de inaktive etmektedirler. Alfa-2 makroglobulin ise ECP 'ye spesifik olarak bağlanan bir protein olduğundan oksidatif mekanizmaların eozinofil aracılı toksisiteyi potansiyalize edebilecekleri düşünülebilir.

*** ALLERJİ & KORUNMA:**

- 1- Naylon, statik elektrik üretilen tozları üzerine çektiğinden allerjik hastaların naylonlu materyal kullanmaması gerekir.
- 2- Ebeveynleri sigara içen çocuklarda allerjinin daha erken başladığı ve bronşitin 5 kez daha sık görüldüğü belirtilmiştir.

*** ALLERJİ & MANTAR & EPİDEMİYOLOJİ:**

Doğal çevre içinde insanlar 100 'den fazla mikromantara maruz kalırlar. Ev dışı ortamda en fazla Alternaria ve Cladosporium bulunmaktadır. Bu mantarlar "Tarla mantarları" olarak isimlendirilir ve tarla bitkilerinin üzerinde ve toprakta çürüyen bitki parçalarının üzerinde daha bol olarak bulunurlar. Esas olarak ilkbahardan sonbaharın sonlarına kadar ürerler ve ilk sert ayaz görüldüğünde büyük ölçüde azalırlar. Helminthosporium ve Fusarium da tarla mantarlarındandır.

Bodrumlarda depolanan bazı maddelerin üzerindeki yeşil renkli küf mantarı *Penicillium* 'dur. *Aspergillus* ve *Penicillium* 'a depo mantarları da denir. Çünkü depolanmış tahıl, meyva ve sebzelerin çürümesinin en sık nedeni bunlardır. *Rhizopus* ekmeklerin üzerindeki siyah renkli küftür ve evlerde daha çok sebze sandıklarının (özellikle soğan) içinde çoğalır. Küf sporlarının çapı 1-100 mm arasında değişir.

Mantarların ne derece allerjenik olduğunu atmosferde bulunan miktarı değil allerjik deri testi reaktivitesi belirler. Bu bakımdan en fazla allerjenik özellik taşıyanlar *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* ve *Penicillium* 'dur.

Astımlıların mantarlara verilen deri testi reaktivitesi % 25 'e yaklaşmaktadır.

*** ALLERJİ & MANTAR & KLİNİK:**

Mantarlar ilkbaharda ortaya çıkıp kışın başlamasıyla ortadan kaybolurlar. *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium* ve *Mucor* mantar allerjisinin en sık nedenleridir. Funguslar peynir, bira ve şarap fabrikalarında, antibiyotik, enzim ve steroid sentezinde kullanıldıkları için mesleksi astma riski taşırlar.

Bazı mantar sporları (3-10 mikron) küçük havayollarına ulaşabilirler. *Alternaria* önemli bir allerjenik mantar olup bunun major allerjenik fraksiyonu ALTa1 'dir. *Cladosporium* bir diğer önemli aeroallerjendir. *Cladosporium*dan ise başlıca iki allerjen izole edilmiştir.

*** ALLERJİ & MANTAR & TARİHÇE:**

1726 yılında Sir John Floyer bazı hastalarda şarap mahzenine girdikten sonra ortaya çıkan astma atağına dikkati çekmiştir. 1873 yılında ise Blackley, *Penicillium* ile astma atakları arasında ilişki olduğunu öne sürmüştür. Ardından 1924 yılında Von Leeuwen astma ile iklim arasında ilişki olduğunu göstermiş ve atmosferdeki mantar sporları ile astma atakları arasındaki korelasyonu bulmuştur.

*** ALLERJİ & POLEN:**

Sadece belli mevsimlerde ortaya çıkan ve ön planda rinokonjunktivit ile seyreden polen allerjisinin tanısında genellikle anamnez yeterlidir. Ancak etkene anamnez ile ulaşılmıyorsa, allerjenlerden korunma ve tedavi için önlemler alınması mümkünse Prick deri testleri uygulanabilir.

*** ALLERJİ & TANI:**

Standart bir allerji testi için 10-15 arası allerjen kullanılması yeterlidir. En az 1 antijene karşı pozitifliğin olması yani spesifik IgE tesbit edilmesi, hastada atopik bir yapının bulunduğunu gösterir.

*** ALLERJİ & TANIM:**

Latince "allos" farklı, başka anlamına gelmektedir. "Ergon" ise cevap demektir. Allerji terimi ilk kez 1906 'da Von Pirquet tarafından "değişik iş", "değişik reaksiyon" anlamına gelen bu 2 kelimenin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur. Genel olarak organik ve inorganik maddelere karşı vücudun immünolojik olarak farklı cevap vermesi diye tanımlanmaktadır. Diğer bir ifadeyle allerji spesifik antijene karşı hipersensitivite reaksiyonlarıyla karakterize doku enflamasyonu ve organ disfonksiyonuna yol açan hastalıktır.

*** ALLERJİ & TARİHÇE:**

Yunanca'da diğer anlamına gelen "allos" sözcüğünden köken alır. 1905'de Pirquet ve Schick, yabancı serum enjeksiyonundan sonra ortaya çıkan serum hastalığını tanımlamışlardır. Bundan sonra 1906 'da Baron Clemens Von Pirquet bağışıklık sistemi içindeki değişmiş bir reaksiyonu tanımlamak için ilk defa allerji terimini kullanmıştır.

1921 'de Praustnitz ve Küstner, balık allerjisi olan bir kişiye intradermal balık ekstresi enjekte ettiklerinde ani bir kızarıklık ve ödem gözleyip, ilk allerjik reaksiyonun tanımını yapmışlardır. 1923'de Cooke, allerjik reaksiyon görülen saman nezlesi, astma, egzema gibi hastalıkları belirtmek üzere, Yunancada yerinde olmayan anlamına gelen "atopi" terimini kullanmıştır.

*** ALLERJİ & TEDAVİ:**

IL-1 reseptör antagonistleri ile antijene verilen bronşiyal eozinofili, bronşiyal hiperreaktivite ve TNF sentezinin inhibe edilebileceği bildirilmiştir.

*** ALLERJİK BRONKOPULMONER MİKOZİS & ETİYOLOJİ:**

Hastalık klasik olarak *Aspergillus fumigatus* tarafından meydana getirilebilmekle beraber *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Curvularia lunata*, *Dreschlera hawaiiensis*, *Stemphylium languinosum*, *Fusarium vasinfectum*, *Helminthosporium* türleri ve *Pseudoallescheria boydii* gibi mantar türleri tarafından da oluşturulabilmektedir. Allerjik bronkopulmoner asperjillozis, kronik astımlıların (özellikle steroid bağımlı olanların) % 1-2 'sinde ve kistik fibrozisi olanların % 10-15 'nde bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın kistik fibroziste daha sık görülmesinin nedeni muhtemelen artmış *Aspergillus* kolonizasyonudur.

*** ALLERJİK BRONKOPULMONER MİKOZİS & EVRELEME:**

Allerjik bronkopulmoner asperjillozis klinik, serolojik ve radyolojik olarak 5 evreye ayrılmaktadır: Evre I allerjik bronkopulmoner asperjillozis, IgE artışı ve astım semptomlarıyla karakterizedir. Genellikle tam kontrol edilemeyen bir astım tablosu vardır. Bu dönemde *A. fumigatus* antijenleriyle yapılan deri testleri pozitif sonuçlanır. Akciğer grafisinde infiltrasyonlar ve periferik kan eozinofilisi vardır. Kortikoterapi ile evre I olgularda balgam ekspektorasyonu azalır, bronkospazmın kontrolü kolaylaşır. Total IgE düzeyinde 2 ayda % 35 'den fazla bir azalma olur, ancak IgE düzeyi tamamen normale dönmez. *Aspergillus* karşı oluşan presipitan antikorlar ve radyolojik infiltrasyonlar da kortikoterapi ile azalır.

Evre II allerjik bronkopulmoner asperjilloziste semptomlar düzelmiş, IgE düzeyleri stabilize olmuş ve radyolojik temizlenme sağlanmıştır. Evre III allerjik bronkopulmoner asperjillozis ise egzersiz baskıncı olan olgulardır. Bu olgularda yeni akciğer infiltrasyonları ortaya çıkar ve total IgE düzeyinde % 100 'lük artış vardır. Evre III olguların semptomlarında artış olabilir veya olmayabilir. Zaten radyografik infiltrasyonu olanların 1/3 'ü asemptomatiktir.

Evre IV allerjik bronkopulmoner asperjillozis, klinik olarak steroid bağımlı astım tablosundadır. Bu devrede total IgE, *Aspergillus* presipitinleri, *Aspergillus*-spesifik IgA, IgE ve IgG titreleri kronik kortikoterapiye rağmen artmaktadır.

Evre V allerjik bronkopulmoner asperjilloziste artık akciğer fibrozisi oturmuştur. Evre V olguların persistan bronkospazm nedeniyle belirgin dispnesi vardır. Siyanoz, çomak parmak görülebilir. Tekrarlayan respiratuvar enfeksiyonlar hastalarda sıklıkla kronik balgam ekspektorasyonuna neden olurlar.

*** ALLERJİK BRONKOPULMONER MİKOZİS & KLİNİK:**

Allerjik bronkopulmoner asperjillozis her iki cinsde herhangi bir yaşta görülebilir. En sık 30-40 'lı yaşlarda ortaya çıkmakla beraber çocukluk/adolesan dönemde başlayıp adult döneme kadar tanı konamayan vakalar da vardır. Olguların çoğunda atopi, allerjik rinit, allerjik konjunktivit, ilaç allerjisi ve 20 yaştan önce başlayan astıma rastlanabilir. Bu olguların özgeçmişlerinde pnömoni ile beraber olan astma ataklarının varlığı ve bu ataklarda herhangi bir bakteriyel ajanın elde edilemediği anamnezi alınabilir. Tipik şikayetler nefes darlığı, öksürük, halsizlik, subfebril ateş, hemoptizi ve hışıltılı solunumdur. Hastalar bazan kahverengi, koyu mukus yumakları ekspektore edebilirler.

Hastalık klinik olarak astma, kan ve balgamda eozinofili ve *aspergillus* antijenine karşı pozitif immünolojik reaksiyonlarla karakterizedir. 1000/mm³ 'ün üzerinde eozinofili, *aspergillus fumigatus* antijenine karşı tip 1, 3 ve 4 immün yanıt, IgE, IgG, IgA artışı, *aspergillus* karşı presipitan antikorlar, geçici ve kalıcı pulmoner infiltratlar, mukus tıkaçlarına bağlı atelektaziler, santral bronşektazi görülebilir. Hızla yer değiştiren konsolidasyon bulguları tipiktir. Hastalar lastik kıvamında katı materyali öksürükle atarlar. Bu materyal mikroskop altında incelendiğinde *aspergillus* hifleri görülür.

*** ALLERJİK BRONKOPULMONER MİKOZİS & LABORATUVAR:**

Allerjik bronkopulmoner asperjillozis olgularında (evre I, III, IV ve sıklıkla V 'de) tipik olarak obstrüktif ventilatuvar defekt saptanmaktadır. Solunum fonksiyon testi bulguları genellikle allerjik bronkopulmoner asperjillozis süresiyle orantılı göstermemektedir. Evre V 'de DLCO düşmekte ve restriktif patern ortaya çıkmaktadır. BAL sıvısında orta derecede eozinofili, *Aspergillus* spesifik IgE ve IgA vardır ancak spesifik IgG yoktur.

*** ALLERJİK BRONKOPULMONER MİKOZİS & PATOGENEZ:**

Allerjik bronkopulmoner asperjillozisin immünopatogenezinde esas olarak 3 hücrenin (T lenfosit, B lenfosit, eozinofil lökosit) karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Bununla beraber bazofil lökosit gibi hücreler de akciğer hasarında rol oynamaktadırlar. Allerjik bronkopulmoner asperjillozisin klinik görünümünü oluşturan olay Aspergillus türlerinin kronik havayolu kolonizasyonuna verilen kompleks bir immünolojik reaksiyondur. İster total isterse Aspergillus-spesifik IgE ‘nin artması tip 1 immün reaksiyonu düşündürürken Aspergillus presipitinlerinin saptanması ve egzeserbasyonlar sırasında sirküle eden immün komplekslerin gözlenmesi ise tip 3 hipersensitivite reaksiyonunun önemini ortaya koymaktadır.

İnhale edilen Aspergillus sporları havayollarında kolonize olup çoğalırlar ve kronik antijenik stimülasyona neden olurlar. Bu stimülasyon ise havayoluna T lenfositlerin çekilmesine ve T helper-2 tipte sitokin sentezleyen Aspergillus spesifik T hücre klonlarının oluşumuna yol açmaktadır. Bu olgularda sirküle eden solübl IL-2 reseptör düzeyinin artması da T lenfosit aktivasyonu olduğunu desteklemektedir. Aspergillus fumigatus antijeni hem verildiği dokuda hem kemik iliğinde hem de periferik kanda eozinofiliye neden olmaktadır. Bunun nedeni söz konusu antijenin T helper-2 lenfositlerde IL-5 sentezini tetiklemesidir. Aspergillus antijenlerine verilen bu enflamatuvar yanıt klinikte havayolu hasarı ve bronşektazi ile sonuçlanmaktadır. Deneysel çalışmalarda IL-4 geni taşımayan ve dolayısıyla IgE sentezleyemeyen hayvanlarda allerjik bronkopulmoner asperjillozis yaratıldığında akciğer hasarının yine de olduğu gözlenmiştir. Bu da IgE aracılı reaksiyonların akciğer hasarında önemli bir rol oynamadığını göstermektedir.

*** ALLERJİK BRONKOPULMONER MİKOZİS & PATOLOJİ:**

En önemli patolojik özellikleri büyük hava yollarında ektazi ve mukus tıkaçlarının varlığıdır. Distal havayolları hastalığa iştirak etmez. Histolojik olarak bronş duvarlarında eozinofillerin hakim olduğu iltihabi hücre infiltrasyonu ve/veya granülomlar vardır. Allerjik bronkopulmoner asperjilloziste histolojik olarak bazofilik müsinöz eksuda içinde nekroze olmuş nötrofil ve eozinofil lökositlerden ibaret olan eksudatif bir bronşiyolit göze çarpmaktadır. Bu yoğun bronkosentrik enflamasyona lenfosit, plazmosit ve monositler de katılmaktadır. Mukus tıkaçları içinde fungal hifler, yoğun eozinofil lökosit ve bol miktarda Charcot-Leyden kristali izlenebilir. Havayolu epitelinin hasarı ise fungal antijenlerin mukozadan penetrasyonunu kolaylaştırarak patogenezdaki immünolojik mekanizmaları şiddetlendirmektedir.

Allerjik bronkopulmoner asperjillozis olgularında histolojik olarak eozinofilik pnömoni, eozinofilik mikroapseler, lenfositik intersisyal pnömoni, deskuvamatif intersisyal pnömoni, proliferatif bronşit, lipoid pnömoni veya intersisyal fibrozis saptanabilmektedir.

*** ALLERJİK BRONKOPULMONER MİKOZİS & RADYOLOJİ:**

Allerjik bronkopulmoner asperjilloziste akciğer grafisi normal olabilir. Ancak allerjik bronkopulmoner asperjillozisin tipik radyolojik görünümü üst lobları tutma eğiliminde olan düzensiz konturlu, 1-6 hafta içinde geçen parankimal infiltrasyonlar ve bronşektazidir. Allerjik bronkopulmoner asperjilloziste görülen santral bronşektazi klasik olarak akciğerin 2/3 ‘nü tutan silindirik bronşektazidir. Allerjik bronkopulmoner asperjilloziste santral bronşektaziyi gösteren en iyi noninvazif yöntem YRBT (yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi) ‘dir.

Allerjik bronkopulmoner asperjilloziste radyolojik olarak eldiven parmağı benzeri infiltrasyonlar saptanabilir. Bunlar dilate bronşların sekresyonla dolması sonucu uçları yuvarlak olan band şeklindeki dansitelerdir. Enflame ve ödemli bronşların oluşturduğu, hilustan bronş ağacı boyunca periferik doğru dağılan “ tren rayı “ görünimleri izlenebilir. Tren rayı gölgeleri muhtemelen peribronşiyal ödemi yansıtan geçici paralel çizgilerdir. Bronşun içindeki mucoid impaction nedeniyle “diş macunu gölgeleri“, dilate bronşlara bağlı hatlar veya halka benzeri görünüm, lokal konsolidasyon, lobar kollaps, büllöz değişiklikler, kavitasyon gösteren nodüller ve pnömotoraks saptanabilir. Hastalık uzun süre devam ederse üst loblarda fibrozis ve daha sonra bal peteği akciğeri görünümü ortaya çıkabilir.

*** ALLERJİK BRONKOPULMONER MİKOZİS & TANI:**

Rosenberg ve arkadaşları allerjik bronkopulmoner asperjillozis tanısında major ve minör kriterleri tanımlamışlardır:

A) Major Kriterler

- 1- Astma
- 2- Periferik kan eozinofilisi
- 3- Artmış total IgE: Allerjik bronkopulmoner asperjillozis olgularında tanıdan sonra bir sene boyunca ayda bir veya iki ayda bir kez total IgE düzeylerine bakılmalıdır. IgE düzeyi bir bakıma hastalık aktivitesini göstermektedir. Hastaların % 50-90 'nda total IgE artmıştır
- 4- Artmış serum Aspergillus-spesifik IgE ve IgG: Mold-sensitif astımlılarda periferik kan eozinofilisi ve/veya artmış serum IgE düzeyleri saptanabilir. Ancak allerjik bronkopulmoner asperjillozisli olgularda Aspergillus-spesifik IgE ve total IgE düzeyleri 2-20 kat daha yüksektir.
- 5- Pulmoner infiltrat anamnezi (proksimal bronşektazi): Mold-sensitif astımda proksimal bronşektazi görülmez. Oysa allerjik bronkopulmoner asperjilloziste bu bulguya genellikle rastlanmaktadır. Yalnız hastalığın başlangıç dönemlerinde santral bronşektazi pek gözlenmez.
- 6- Aspergillus 'a yönelik presipitan antikorlar: Olguların % 10 'ndan fazlasında vardır.

B) Minör Kriterler

- 1-Aspergillus içeren müköz yumaklar
- 2- Aspergillus antijenine verilen duval kutanöz reaksiyon: Olguların % 25 'nden fazlasında saptanabilir.

Lastik kıvamında ve kahverengi olan mukus tıkaçlarının mikroskopta incelenmesiyle eozinofil ve mantar hiflerinden oluştuğu gözlenir. Hastaların % 60-100 'nde balgam kültüründe Aspergillus ürer.

Kistik fibrozisli olgular bronşektazi zemininde rekürren enfeksiyonlar geçirebildiğinden kronik balgam prodüksiyonu ve kronik havayolu obstrüksiyonu paterni gösterebilirler. Bu olgularda akciğer infiltrasyonları, havayolunda Aspergillus kolonizasyonu ve pozitif serum presipitinleri mevcut olabildiğinden allerjik bronkopulmoner asperjillozis gelişimini saptamak zordur. Steroid tedavisi bu hastalarda semptomatik veya fonksiyonel iyileşmeler sağlasa da invazif aspergillozis gelişimini de kolaylaştırabilir. Bu tür olgularda yani Aspergillus-spesifik IgE veya IgG (+) olanlarda total serum IgE > 500 U/ml ise allerjik bronkopulmoner asperjillozisten şüphelenilmelidir.

Allerjik bronkopulmoner asperjillozisin ayırıcı tanısında steroid bağımlı astım, tüberküloz, parazitik enfeksiyonlar, hipersensitivite pnömonitisi, kistik fibrozis ve kronik eozinofilik pnömoni unutulmamalıdır. Kronik pulmoner nokardiyozis tablosunun da IgE yüksekliği ve periferik kan eozinofilisi ile seyredebileceği hatırlanmalıdır.

* ALLERJİK BRONKOPULMONER MİKOZİS & TARİHÇE:

Allerjik bronkopulmoner mikozis primer olarak astım ve kistik fibrozislielerde ortaya çıkan, mantar antijenlerine verilen bir hipersensitivite reaksiyonu sonucu artmış serum IgE düzeyi, periferik kan ve akciğer eozinofilisi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın prototipi olan allerjik bronkopulmoner asperjillozis ilk kez 1952 yılında Hinson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Ardından 1967 yılında Scadding bu hastalığın santral bronşektazi ile beraberliğini göstermiştir. İlk adult allerjik bronkopulmoner asperjillozis vakası ise 1968 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde saptanmıştır.

* ALLERJİK BRONKOPULMONER MİKOZİS & TEDAVİ:

Allerjik bronkopulmoner asperjilloziste tedavinin esasını sistemik kortikosteroid tedavi oluşturmaktadır. Tedavinin mümkün olduğunca erken başlatılması gerekir. Erken başlanan kortikoterapi ile akciğer fibrozisinin gelişimi engellenebilir. Ancak kortikosteroid tedavi ile santral bronşektazinin önlenmesi konusunda yeterli bilgi mevcut değildir. Evre I veya III 'de başlangıç tedavisi olarak 2 hafta boyunca 0.5 mg/kg prednison önerilmektedir. Bunu aynı dozun gün aşırı 3 ay boyunca verilmesi izleyebilir veya 2 haftalık başlangıç tedavisinden sonra doz 2-4 haftada bir 5 mg azaltılır. Allerjik bronkopulmoner asperjilloziste kortikosteroid tedavisiyle semptomlar iyileşir, havayolu obstrüksiyonu ve serum IgE düzeyleri azalır, pulmoner enflamasyon ve infiltrasyonlar temizlenir.

Kortikoterapi ile allerjik bronkopulmoner asperjilloziste uzun süreli kontrol mümkündür. Pekçok evre V olgusu seneler boyu stabil seyreder. Yalnız FEV1 < 800 cc. olanların prognozu kötüdür. Bazan hastalığı kontrol altında tutmak ve rekürrensleri önlemek için 1 yıllık (7.5 mg/gün prednison) idame tedavisi gerekebilmektedir. Kortikoterapi görmeyen olgularda bronşektazi ve akciğer fibrozisi nedeniyle ciddi parankim hasarı meydana gelmektedir. Bazı yayınlarda sistemik steroid tedavisine akciğer grafisi

bulguları düzelinceye kadar devam edilmesi önerilmektedir. Aspergilloma, allerjik aspergillus sinüziti, kronik veya rekürren lobar ateletazi en bilinen komplikasyonlardır.

Allerjik bronkopulmoner asperjilloziste bronkospazmı kontrol etmek için bronkodilatatör, sekonder respiratuvar enfeksiyonları temizlemek için antibiyotik kullanılabilir. Buna karşın antifungal ajanların klinik kontrol üzerinde genellikle etkinlikleri yoktur. Ancak itrakonazol ile yapılan 6 olguluk kontrolsüz bir çalışmada ilacın kortikoterapinin etkisini arttırdığı bildirilmiştir.

*** ALLERJİK FÜNGAL SİNÜZİT:**

İlk kez 1983 'de Katzenstein ve arkadaşları noninvazif allerjik Aspergillus sinüzitini tanımlamışlardır. İlk saptanan patojen Aspergillus olduğu için allerjik aspergillus sinüziti denilen bu tabloya daha sonra Mucor, Cladosporium ve Schizophyllum commune gibi mantarların da neden olabileceği anlaşıncı hastalığın adı allerjik fungal sinüzit olarak değiştirilmiştir. Allerjik fungal sinüzit klinikte kendini aspirin duyarlılığı, astım, periferik kan eozinofili, fizik muayenede nazal polipozis, bilgisayarlı tomografide kemik erozyonu, histolojik olarak fungal elemanlar, müsin ve Charcot-Leyden kristal taşıyan eozinofil lökositlerle gösterebilmektedir. Total serum IgE artmıştır ve olguların % 85 kadarında anti-Aspergillus presipitinleri saptanabilmektedir. Tedavide cerrahi debridman ve aerasyon uygulanmaktadır. Cerrahi piyeste sinuslardan yeşilimsi-siyah yoğun mukus çıktığı gözlenebilir.

*** ALLERJİK KONTAKT DERMATİT:**

Kontakt dermatitlerin % 20-30 'nu oluşturur. Tip 4 veya gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonunun bir sonucudur. Antijen maruziyetinden 4-5 gün sonra lezyonlar ortaya çıkar. Klasik lezyon egzematöz bir reaksiyondur. Primer lezyonlar makül, papül, vezikül ve şiddetli olgularda büller iken kronik devrelerde likenifikasyon, ekskoriasyon ve deskvamasyon oluşur.

Allerjik kontakt dermatitten sorumlu en sık rastlanan topikal ilaçlar neomisin, benzokain, etilen diamin ve difenhidramindir.

*** ALLERJİK RİNİT & EPİDEMİYOLOJİ:**

Allerjik rinit çocukların % 10 'nda, adolesanların % 20-30 'nda saptanabilen, Amerika Birleşik Devletleri halkının nerdeyse % 20 'sini tutan bir hastalıktır. Allerjik rinit genç yaş grubunda sıktır. Hastalığın başlama piki özellikle adolesan çağıdadır. Hekime en sıklıkla başvuru nedeni olan ilk 10 hastalık arasında yer almaktadır.

*** ALLERJİK RİNİT & ETİYOLOJİ:**

Hamburger adlı araştırmacı her iki ebeveynin atopik olması halinde çocuklarda allerjik rinit sıklığını % 47, birinin atopik olması halinde % 29 olarak bulmuştur. Başlıca sorumlu allerjenler: ağaç, ot, çayır otu ve çiçek polenleri, hayvan artıkları, ev tozu keneleri, mantar sporları, böcekler ve yiyeceklerdir. Allerjenler dışında aspirin gibi non-steroid antienflamatuvar ajanlar veya hava kirliliği de (sigara, egzoz gazı, ozon, sülfür dioksit, nitrojen dioksit) de allerjik rinit atağını tetikleyebilir.

*** ALLERJİK RİNİT & KLİNİK:**

Hastalığın klinik olarak perenniyal ve mevsimsel olmak üzere 2 formu vardır. Mevsimsel allerjik rinitte ilk semptomlar sıklıkla çocukluk yaş grubunda yada genç erişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Semptomların ortaya çıkması için en az 3 yıl maruziyetin olması gerektiği bildirilmiştir. Bu nedenle 3 yaş altında allerjik semptomların gözlenmediği ifade edilmiştir. Kent veya bölge değiştiren atopik birisinde yeni duyarlılıkların ortaya çıkması için 3 yılın geçmesi gerektiği bildirilmiştir. Perenniyal allerjik rinitte ise semptomlar yılboyu sürer ve mevsimsel allerjik rinite göre daha az rahatsız edicidir. Semptomlar mevsimsel allerjik rinite oldukça benzemekle beraber nazal obstrüksiyon ve bunun yol açtığı komplikasyonlar (ağızdan nefes alma, nazone konuşma, östaki tüpünün orifis noktasındaki konjesyona bağlı olarak işitmede azalma, seröz otit media, koku ve tat duyusu kaybı) daha sık görülmektedir.

Gözlerde kanlanma, sulanma, çapaklanma, fotofobi, gözde yanma, batma, burunda tıkanıklık, kaşıntı, akıntı, irritasyon öksürüğü ve aksırık görülebilir. Devamlı ovalamadan dolayı burun sırtı 1/3 alt bölümünde yatay bir çizgi görülebilir. Burun muayenesinde genelde sulu, berrak, seröz akıntı izlenir.

Allerjik rinitlilerin % 5-15 'nde astma semptomları vardır. Allerjik rinit astım için birrisk faktörüdür.

*** ALLERJİK RİNİT & KOMPLİKASYON:**

Başlıca komplikasyonlar: sinüzit, tuba östaki disfonksiyonu, disosmi, uyku bozukluğudur. Allerjik rinitlilerde % 25-70 arasında değişen oranda sinüzit saptanmaktadır. Mukozal ödeme bağlı olarak drenaj orifislerinin daralması sonucu bakteriyel kolonizasyon ve neticede otitis media oluşabilmektedir.

*** ALLERJİK RİNİT & PATOGENEZ:**

Allerjen maruziyeti hem erken hem geç fazda nazal lavaj sıvısı eozinofil lökosit düzeylerinde anlamlı artış meydana getirmektedir. Bu akümüasyonun nedeni muhtemelen nazal antijen maruziyetinin IL-5 salınımına yol açmasıdır.

Allerjenin indüklediği rinitte primer IL-5 kaynağı T lenfositler olmakla beraber antijen maruziyeti burunda IL-4, GM-CSF, TNF-alfa gibi sitokinlerin, IL-8, RANTES, eotaksin-1, eotaksin-2 ve MCP-4 gibi kemokinlerin ekspresyonlarını da arttırmaktadır. Bu kemokin ve sitokinlerin etkisiyle lokal doku ortamına gelen eozinofiller salgıladıkları katyonik proteinler ile insan nazal epitel hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonunu arttırmaktadırlar. Nazal epitel hücre kültürüne eozinofil lökositlerin eklenmesi ile epitel hücrelerinden IL-8, GM-CSF ve solübl ICAM-1 salınımının tetiklenebileceği gösterilmiştir. IL-8, GM-CSF ve TNF-alfa, nazal mukozadan salınıp eozinofil hayat süresini uzatabilecek bileşiklerdir. Kaldı ki nazal mukozal epitel hücreleri eozinofil apoptozisini engelleyen bileşikler olduğu kadar eozinofilopoetik bileşikler de sentezleyebilecek hücrelerdir. Periferik kan mononükleer hücrelerinin nazal mukozal epitel hücreleri ile enkübe edildiklerinde metakromatik hücreler ve eozinofil lökositlere farklılaştıkları gözlenmiştir. Bu ve benzeri pozitif feed-back mekanizmalar allerjik rinitte enflamasyonun sürekliliğine katkıda bulunabilmektedirler.

Serotonin provokasyonu burun tıkanıklığı oluşturmadan aksırık ve burun akıntısı ortaya çıkarmaktadır. Lökotrienler, kininler ve PGD2 burun tıkanıklığı ve akıntısına neden olurlar. Histamin provokasyonu ise akut antijen provokasyonunun tüm belirtilerini açığa çıkarır.

*** ALLERJİK RİNİT & SINIFLAMA:**

Allerjik rinitin sezonal ve perenniyal olmak üzere iki alt tipi vardır. Sezonal allerjik rinitte sağlıklılara göre nazal lavajda ECP ve albümin düzeyi, perenniyal allerjik rinitte ise triptaz, ECP ve albümin düzeyleri artmaktadır. Ancakson yıllarda bu sınıflamanın kriterleri değişmiştir. Allerjik rinitlerin yeni sınıflandırılmasında hastanın yakınmaları ve yaşam kalitesi parametreleri kullanılarak semptomların süresine göre intermittan veya persistan, semptomların ağırlığına göre hafif-orta-ağır olarak gruplandırılmıştır. Semptomlar 4 haftadan kısa süreli veya haftada 4 günden az ise intermitan allerjik rinit, 4 hafatadan uzun süreli veya haftada 4 günden fazla ise persistan allerjik rinit denilmektedir. Hafif allerjik rinit ile uyku düzeni bozulmamış, normal günlük hayata ve sportif aktivitelere devam eden, işinde ve okulunda normal olan biri kastedilmektedir.

*** ALLERJİK RİNİT & SEMPTOM:**

Nazal allerjen provokasyonu 30 saniyede aksırık refleksini başlatır, maksimum cevap 60 saniyede oluşur. Radyoaktif allerjenlerle yapılan nazal provokasyonda, semptomların allerjenin epitele penetre olmadan çıktığı gösterilmiştir. Nazal antijen provokasyonu ile oluşan cevap yeni bir uyarı olmadığı zaman kendiliğinden geriler.

*** ALLERJİK RİNİT & TEDAVİ:**

Allerjik rinit tedavisi ana hatları ile allerjenden kaçınma, farmakolojik tedavi, spesifik immünoterapi, hasta eğitimi ve cerrahi olarak sınıflandırılabilir. Farmakolojik tedavide antihistaminik, dekonjessan, mast hücre stabilizanları, kortikosteroidler, antikolinergikler ve lökotrien reseptör antagonistleri yapılagelmektedir. Burnu tıkalı hastalarda konjesyon hakim olduğu için dekonjesan ve topikal steroidler kullanılır. Burnu akan hastalarda ise antihistaminiklerin ilk tercih olduğu söylenmektedir. Tedavi seçeneklerine karar verirken allerjik rinitin intermittan mı persistan mı olduğunu saptamak gerekir.

*** ALLOGRAFT & REJEKSİYON: BAKINIZ GRAFT & REJEKSİYON**

*** ALLOPÜRİNOL:**

Hipoksantin türevi bir pürindir. Primer metaboliti olan alloksantin ile beraber ksantin oksidaz enzimini inhibe eder. Ksantin oksidaz enzimi: Ksantin → Hypoksantin → Ürik asid tepkimelerini katalizler. Allopürinol, azatiopirin 'in aktif metaboliti olan 6-merkaptopürin 'in yıkımını engeller.

*** ALLOSTERİK ENZİM:**

Bu tip enzimlerde aktif merkez dışında bir de regülatör merkez vardır. Bu regülatör bölgeye küçük bir kimyasal madde bağlanarak o enzim aktivitesini azaltıcı veya arttırıcı etki yapar. Bu maddeye modülatör veya efektör denir. Efektör kimyasal tepkime zincirinin son ürünü olabilir. Pürin sentezinde ATP, GMP, IMP ve ADP, safra asidi sentezinde ise safra asitleri feed-back mekanizma ile son ürün inhibisyonu yaparlar. Allosterik enzimler sigmoidal kinetik gösterirler. Efektörler, allosterik enzimin ısıya direncini arttırmazlar. Civa, üre ve pH ile aktivite kaybolmaz ancak feed-back mekanizma bozulur. Allosterik enzimler genelde tersiyer bazıları ise kuvarterner yapıdadır.

*** ALMİTRİN:**

Antihelmintik ilaç olan piperazine kimyasal olarak benzemektedir. Periferik kemoreseptörleri etkiler. Normal bireylerde sakin solunuma pek etkili değilken hipoksi ve hiperkapniye verilen ventilatuvar cevabı önemli derecede arttırır. Per oral hızla emilir. Karaciğerde metabolize olur ve metabolitleri başlıca safrayla atılır. Yarılanma ömrü 2-3 saattir. Son yapılan çalışmalar almitrin'in kangazlarına çok önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir. Başlıca yan etkileri: Baş ağrısı, gastrointestinal sistem irritasyonu, parestezi ve periferik nöropatidir.

*** ALOPESİ:**

Kalsitriol 'ün, sitotoksiklere bağlı alopesiyi önlediği iddia edilmiştir.

*** ALPORT SENDROMU:**

Normal kompleman düzeyli primer bir nefritik sendromdur. Otozomal dominant geçişli ailevi bir hastalıktır. En önemli bulgu mikroskobik veya gross hematüri olmasıdır. Hastalar genelde 20-30 yaşlarındadır ve son dönem böbrek yetmezliği ile eksitus olurlar. Sağırılık en karakteristik bulgusudur. Göz bozuklukları da görülür. Böbrek biyopsisinde; mezenjyal hücrelerde fokal ve segmental proliferasyon vardır. Elektron mikroskobunda glomerüler bazal membran uzunlamasına ayrılmış ve fragmantasyonlar meydana gelmiştir.

*** ALTIN TUZLARI:**

Antienflamatuvarlardır. Hücresel immüniteyi baskılamadan IgE aracılı sistemde immünomodülatuvar etki gösterirler. Altın tuzları IL-1 ve IL-2 sentezini inhibe etmek dışında mastosit, nötrofil ve bazofillerden histamin, LTC4 ve kollajenaz salınımını inhibe ederler. Kemotaksis ve antikor sentezini bozan altın tuzlarının bazı hayvanlarda havayolu aşırı duyarlılığını azalttığı belirtilmiştir. Yan etkileri proteinüri, eozinofili, kaşıntıdır.

*** ALTIN TUZLARI & AKCİĞER:**

Özellikle romatoid artritte antienflamatuvar olarak kullanılan altın tuzları romatoid akciğerden ayrı olan ve altınla ilişkili olduğu düşünülen diffüz interstisyel pnömonitis-fibrozeise yol açmaktadır. Haftalık intramüsküler altın kullanımının başlangıcından bir kaç hafta yada birkaç ay sonra sinsi bir şekilde dispne ile başlar. Akciğer grafisinde diffüz interstisyel patern, bronkoalveoler lavajda lenfositoz, histolojik olarak tip II pnömositlerde fokal hiperplazi, plazma hücreleri ve lenfositlerden oluşan interstisyel enflamasyon ve fibrozis görülür. Elektron mikroskopik olarak alveoler makrofajlar ve kapiller hücrelerinin lizozomlarında altın içeren elektron dens strüktürler görülür. Çoğu zaman dermatit, periferik nöropati ve proteinüri gibi diğer komplikasyonlarla birlikte. Literatürde 60 civarında olgu bulunmaktadır. Hastaların ortalama yaşı 53 ortalama tedavi süresi 15 haftadır. Dispne en çok görülen semptomdur, olguların 1/4 'ünde öksürük ve ateş bulunur. Tedavide altının kesilmesi ve hastanın izleme alınması önerilir. Büyük çoğunluğunda spontan rezolüsyon olur. Altın tuzları alanların % 47 kadarında eozinofili olur.

*** ALUMİNYUM PNÖMOKONYOZU: SHAVER HASTALIĞI**

Boksit bir bileme maddesi olan corundum yapılmak üzere demirle beraber 2000 dereceye ısıtıldığı zaman duman halinde alüminyum meydana gelmekte ve bu dumanın inhalasyonu hızla ilerleyen fatal bir akciğer fibrozisine neden olmaktadır. Dispne çok belirgin ve progressiftir. Yine spontan pnömotoraks sıkır.

* ALVEOL & ANATOMİ:

Her iki akciğerde ortalama 14 milyon duktus alveolaris ve 300 milyon kadar alveol vardır. Alveol iç çapı 200-300 mikron civarındayken alveol duvar kalınlığı 5-10 mikrondur. Üst loblarda alveol çapı daha büyüktür. Birbirine komşu alveoller arasında 1-7 adet Kohn delikleri vardır. Kohn porlarının çapı 2-15 mikrondur. Prenatal dönemde Kohn porları yoktur. Kohn porlarının dışında bronşiyoloalveoler (Lambert kanalları) ve interbronşiyoler (respiratuvar bronşiyoller arasında) kommunikasyonlar da vardır. Lambert kanallarının çapı 30 mikrondur. Alveol yüzeyi 80 m² iken pulmoner kapiller yüzey 70 m² olup alveol yüzeyinin % 85-95 'ni örter.

Alveolokapiller membranın kalınlığı 0.15-0.5 mikrondur (Başka bir kaynakta 0.4-2 mikron diye belirtilmiş).

Bir alveolün içinde 80 kadar hücre vardır. Alveol içindeki inflamatuvar hücrelerin % 90'ı alveolar makrofaj, % 9'u lenfosit, %1 'i nötrofil lökositir. T/B lenfosit oranı 2 civarındadır. Akciğerdeki T lenfositleri kandaki T lenfositlerinden yapı ve fizyoloji olarak farklıdır. Alveoler boşlukta mastosit de bulunur. Alveol duvarındaki hücrelerin % 30-40 'ı mezenşimal hücrelerdir. Alveolde yaklaşık tip 1 pnömosit kadar tip 2 pnömosit vardır.

* ALVEOLER ADENOM:

1-2 cm. çaplı beniyen bir tümördür. Tip 2 pnömositler ile döşeli genişlemiş alveoler boşlukların içerisinde Periodic acid-Schiff (+) eozinofilik granüler materyal vardır. Çevresinde beniyen füziform hücreler görülebilir. Ayırıcı tanıda papiller adenom, lenfanjiyom, bronkoalveoler karsinom, hamartom ve sklerozan hemanjiyom hatırlanmalıdır.

* ALVEOLER BASINÇ:

Alveoller her ne kadar atmosferle direkt iştirak halinde iseler de bu iştirak arka arkaya 23 defa dallanan bronşlar aracılığıyla olduğundan tam serbest değildir. Hava yolları hava akımına karşı bir direnç göstereceği için alveol basıncı havayolu ağzındaki basınca eşit olmayacaktır. Sonuçta ağızda atmosferik olan basınçla alveol basıncı arasında bir fark meydana gelecektir. Bu fark itici bir basınç oluşturarak havanın bronşlardan alveollere doğru akmasına neden olur. Alveol basıncı pletismograf ile ölçülebilir.

Alveol havasındaki O₂ konsantrasyonu: % 14 (103 mm.Hg), CO₂ konsantrasyonu: % 6 (40 mm.Hg) ve N₂ konsantrasyonu: % 80 'dir.

* ALVEOLER DİFÜZYON:

Oksijenin alveolokapiller membrandan geçişi, membranın yüzey alanı ile doğrusal, membranın kalınlığı ile ters ilişkilidir. Aynı şekilde gazın sudaki çözünürlüğü ile doğrusal ama molekül ağırlığı ile ters ilişkilidir. Difüzyonda bir önemli faktör de membranın iki tarafı arasında gaz parsiyel basınçları arasındaki farktır. Fark arttıkça difüzyon da artar. Başlıca difüzyonu bozan patolojiler şunlardır:

- 1) Akciğer fibrozisi
- 2) Akciğer konjesyonu
- 3) Kapiller yatak kaybı: a) Pulmoner emboli b) Pnömonektomi c) Amfizem

Alveoloarteriyel oksijen farkı 15 mm.Hg'yı geçmemelidir.

* ALVEOLER ENDOTEL:

Aralarında "tight junction" olmadığı için molekül ve sıvıları geçirirler. İçlerinde "caveola" denilen pinositik veziküller vardır. Bu veziküller luminal yüzde lokalizedir. Caveola 'ların duvarlarında yoğun bir enzimatik aktivite vardır. Anjiyotensin converting enzim buradadır. Yine seretonin ve prostaglandinler burada yıkılır.

* ALVEOLER EPİTEL:

Alveoler epitel hücreleri "zonula occludens" denilen sıkı bağlantılarla çevrelenmiştir. Bu muhteşem epitelyal bariyer alveolü ödem sıvısından korumakla kalmaz; aynı zamanda istilacı mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattını oluşturur. Tip 2 pnömositler tip 1 hücrelere dönüşebilir.

*** ALVEOLER HEMORAJİ:**

Hemoptizi + Anemi + Alveoler infiltrasyonun beraberliğidir. Pek çok otoimmün, vaskülitik ve sistemik hastalık bu sendroma neden olabilir. Diffüz alveoler hemoraji sendromu hemoptizi olmaksızın görülebilir. Difüzyon kapasitesinde azalma ve bronkoalveoler lavajda hemosiderin yüklü makrofajların saptanması tanı koydurucudur. Kanamadan en az 48 saat sonra ortaya çıkan hemosiderin yüklü alveoler makrofajlar akciğerlerden 2-4 haftada temizlenir (Sayiner A. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 555-77)

Alveoler hemoraji düşünülen bir olguda hayati tehlike varsa ampirik olarak yüksek doz steroid tedavisi başlanılabilir. Plazmaferez ve immünosupresif tedavi de önerilmektedir.

*** ALVEOLER HEMORAJİ & ETİYOLOJİ:**

Alveoler hemorajiye neden olan hastalıklar alveoler septumda hasar olup olmamasına göre iki gruba ayrılmaktadır. Trakeobronşiyal neoplazmlara bağlı kan aspirasyonu, mitral stenozu, dissemine intravasküler koagülasyonda alveoler septum sağlamdır. Antiglomerüler bazal membran antikorları, sistemik vaskülit, idiyopatik pulmoner hemosideroziste ise alveoler septa hasarı vardır (Çakan A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1998; 12: 28-35). Alveoler kapillerit, Goodpasture sendromunda anti-glomerüler bazal membran antikorlarına, sistemik lupus eritematozus, mikst kriyoglobulinemi ve Henoch-Scönlein purpurasında immün komplekslere bağlıdır (Bakırcı T ve ark. Solunum Hastalıkları 2004; 15: 149-53).

Sistemik vaskülit ile ilişkili durumlar: Wegener granulomatozu, Churg Strauss sendromu, Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, polimiyozit, skleroderma, mikst bağ doku hastalığı, Henoch-Schonlein purpura, esansiyel kriyoglobulinemia, hipersensitivite vaskülit, mikroskobik poliangiitis, immün glomerülonefrit.

Sistemik vaskülit ile ilişkili olmayan durumlar: Pıhtılaşma bozuklukları, trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozuklukları, dissemine intravasküler koagülasyon, venöz tromboembolik hastalık, pulmoner veno-oklüzif hastalık, akciğer enfarktüsü, arteriyovenöz malformasyon, lenfanjiyoleiomyomatosis, tuberöz sklerozis, mitral stenoz, diffüz alveolar hasar, kokain veya trimellitik anhidrit inhalasyonu, idiopathic pulmonary haemosiderosis, pulmonary neoplazileri.

Diğer durumlar: Goodpasture sendromu, IgA nefropatisi, antifosfolipid antikor sendromu, kemik iliği nakli, akciğer transplant reddi, ülseratif kolit, all-trans retinoik asid sendromu, subakut bakteriyel endokardit.

*** ALVEOLER KLİRENS:**

Silli kolumnar epitelle döşeli terminal ve respiratuvar bronşiyollerin distaline ulaşabilen taneciklerin temizlenmesi çok yavaş olur. Bu temizlik, alveoler ve intersisyel makrofajlar tarafından yapılan fagositoza ve alveollerden mukosilyer örtüye geçen sıvının miktarına bağlıdır. Suda erimeyen taneciklerin alveol yüzeyinden silli yüzeylere doğru atılışının biyolojik yarı ömrü 24 saattir.

*** ALVEOLER MAKROFAJ & AKTİVASYON:**

Tip 1 ve tip 2 pnömositlerin minör fagositik aktivitelerine rağmen alveoler makrofajların major fagositik aktiviteleri vardır. Aktiflendiklerinde lizozomal enzim içerikleri artar, oksijen uptake 'i fazlalaşır, glukoz kullanımı ve süperoksid üretimi artar. Lizozom, proteaz, PDGF, AMDGF, kompleman komponentleri (C1q, C2, C3, C5), fibronektin, plazmin inhibitörleri, alfa-2 makroglobulin ve toksik oksijen radikalleri salgırlar. İmmün komplekslerle temas eden makrofaj LTB4 salgılayarak nötrofil aktivasyonuna yol açar.

Alveolar makrofaj iki şekilde aktive olabilir:

- 1) Mikroorganizmalar ve onların endotoksin veya muramyl dipeptid gibi hücre duvarı komponentleriyle etkileşimi sonucu
- 2) Solübl mediyatörlerin spesifik reseptörlere bağlanması sonucu mannosyl fucosyl reseptör ekspresyonunun azalması aktive makrofajları uyarılmamış ve enflamatuvar makrofajlardan ayırmaya yarayan bir endikatördür. Fagositik aktivite ve ameboid hareketi artmış olanlara "enflamatuvar

makrofaj", lenfokinlerle işlem sonucu fonksiyonel kapasite artmakta ve "duyarlı makrofajlar" oluşmaktadır. Sitolitik aktivitesi olmayan fakat endotoksin gibi ikinci sinyallere yanıt veren makrofajlara "olgun makrofaj", tümörisidal aktivite gibi sitolitik aktivite gösterenlere ise "aktif makrofajlar" denir.

Makrofaj aktivasyonunda kalsitriolün (D3 vitamini) rolü vardır. Gamma-interferon 'a maruz kalan makrofajlarda 1-hidroksilaz ekspresyonu olur. Bu enzim 25-hidroksi kolekalsiferolü aktif metabolit olan 1-25 dihidroksi kolekalsiferol'e (D3 vitamini) çevirir.

*** ALVEOLER MAKROFAJ & APOPTOZİS:**

Pekçok enflamatuvar ve fibrotik akciğer hastalığında (ARDS, sarkoidozis, intersisyel akciğer fibrozisi) alveoler makrofajlarda artış meydana gelmektedir. Bunun nedeni bu hücrelerin üretiminde ve kemotaksisinde artış olduğu kadar hücrelerin ölüm hızlarındaki azalmadır.

*** ALVEOLER MAKROFAJ & FİZYOLOJİ:**

Alveolar makrofajların major fonksiyonu akciğerlerin sterilizasyonudur. Mikroorganizmaları öldürebildikleri gibi CMV gibi viruslerin gelişimini de baskılayabilirler. Alveolar makrofajlar bir çok enfeksiyöz ajanın yüzeyinde bulunan terminal mannozları tanıyan reseptörler içerirler. Alveoler makrofajlar bunun dışında normal akciğer strüktürünün devam ettirilmesinde, yabancı partiküllerin temizlenmesinde, makromoleküler debrislerin atılmasında, mikroorganizmaların öldürülmesinde, immün yanıtta, diğer enflamatuvar hücrelerin ikmal ve aktivasyonunda, normal akciğer fizyolojisinin düzenlenmesinde ve neoplazmlara karşı mücadelede önemli rol oynarlar.

Alveoler makrofajların normal koşullarda PGE2 salgıladıkları ve bunun aracılığıyla mezenşimal hücre proliferasyonunu baskıladıkları düşünülmektedir. Makrofajlar alfa-1 antitripsin için reseptör taşıyıcı ve alfa-1 antitripsin-nötrofil elastaz kompleksini sindirebilirler. Aynı şey alfa-2 makroglobulin-proteaz kompleksi için de geçerlidir.

*** ALVEOLER MAKROFAJ & HİSTOLOJİ:**

Akciğerde total alveoler makrofaj sayısının $23 \cdot 10^9$ ve her alveol için 50-100 kadar olduğu sanılmaktadır. Alveol dışında intersisyum, kapillerler ve plevrada da bulunurlar.

Alveoler makrofaj popülasyonunun yenilenmesi iki mekanizma ile olmaktadır: Monositlerin pulmoner kapillerlerden göçü ve lokal proliferasyon. Bununla beraber dokudaki yenilenme süreci % 99 oranında monositlerin ekstrasvazasyonu ile gerçekleşmektedir.

*** ALVEOLER MAKROFAJ & İMMÜNOLOJİ:**

Alveolar makrofajların IgG1, IgG3, IgA ve IgE için reseptörleri varken IgM için reseptör taşımazlar. IgM 'i bağlayamasa da komplemanla birleşmiş IgM 'i bağlayabilir. Çünkü C1 ve C3 için reseptörleri vardır. Alveolar makrofaj üzerinde (Transferrin, laktoferrin, histamin, GM-CSF, steroid, TNF, PAF, alfa-1 antitripsin, alfa-2 makroglobulin, beta-adrenerjik, IL-2, LTB4, nötrofil elastaz, katepsin-G) reseptörleri vardır.

Viral enfeksiyonlar alveoler makrofajların bazı fonksiyonlarını deprese ederler.

*** ALVEOLER MAKROFAJ & PATOLOJİ:**

Sigara alveolar makrofajları stimüle ederek kemotaksis, pulmoner enflamasyona ve proteolitik enzimlerin açığa çıkışına neden olur.

*** ALVEOLER MAKROFAJ & SİTOLOJİ:**

Alveoler makrofajlar kemik iliği orjinli olmakla beraber doku makrofajları veya kan monositlerinden köken alabilirler. Büyüklükleri 20 mikrondur. Alveolar makrofajın ömrü aylar hatta yıllarcadır.

Akciğerde çeşitli alveoler makrofaj subgruplarının mevcut olduğuna inanılmaktadır. Ancak lenfositlerde olduğu gibi açıkça tanımlanabilen subtipler belirlenememiştir.

*** ALVEOLER MİKROLİTİYAZİS:**

Akciğerlerde yaygın, ince, kum gibi kalsifikasyonlar mevcuttur. Alveoller içinde "calcspherytes" (ince lameller halinde kalsiyum parçacıkları) olması karakteristiktir. Hastalık ilk kez 1918 yılında Harbitz tarafından tanımlanmış olup halen 1933 yılında Pühr tarafından konulan isimle anılmaktadır.

*** ALVEOLER MİKROLİTİYAZİS & ETİYOLOJİ:**

Etiyopatogenezi belli değildir. Kalsiyum metabolizmasında bir bozukluk olduğu öne sürülmüştür. Fakat bu olguların serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri normaldir. Kalsiyum tuzları asit ortamda solübl olup alkali ortamda kolayca çökerler. Alveoler bazal membran veya alveoler sekresyonlarda meydana gelen alkali bir pH ortamında kalsiyum fosfat ve karbonat şeklinde presipite olarak mikrolitiyazis meydana gelebilir. Prematüre yeni doğan ikizlerde saptanması intrauterin yaşamdan orjin alan bir durum olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan mikrolitlerin böbrek, prostat, testis ve lumbal sempatik zincir gibi yerlerde gözlenmesi de sistemik bir hastalığı düşündürmektedir (Kaçar N ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2000; 14: 56-62).

*** ALVEOLER MİKROLİTİYAZİS & KLİNİK:**

30-50 yaşta, beyaz ırk ve doğularda sıktır. Kadın ve erkekte eşit oranda görülür. Hastalık başlangıcını takiben 10-15 yıl içinde klinik bulgular ortaya çıkar. Yayınlanan vakaların yarısından fazlasında familial predomansa rastlanmıştır. Vakaların hemen hepsi kardeşlerde görülür. Hem ebeveynler hem de kardeşlerde görülen vakalar nadirdir.

Hastaların % 70-75 'nde hiçbir klinik semptom yoktur. İlk belirti genellikle efor dispnesi ve öksürük olup ekspektorasyon nadirdir. Zamanla siyanoz, hemoptizi, çomak parmak gelişebilir. Akciğer sesleri özellikle bazallerde azalmıştır. Literatürde teşhis edildikten sonra bile 28 yıl süreyle asemptomatik kalan vakalar bildirilmiştir (Gönlügür U ve ark. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 527-32).

Hastalık her ne kadar akciğerleri tutarsa da nadiren üriner sistem veya prostatta da kalsiyum depozitleri görülebilir. Hastalık pnömokonyoz, tüberküloz, sarkoidozis ve idiyopatik pulmoner fibrozis ile karışır. Kesin tanı akciğer biyopsisiyle konur. Tedavisi yoktur. Steroidler ve şelat oluşturan ajanlar denenmiş ancak olumlu sonuç alınamamıştır (Kaçar N ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2000; 14: 56-62).

*** ALVEOLER MİKROLİTİYAZİS & PATOLOJİ:**

Akciğer katı ve ağırdır. Kesilmesi güçlük arzeder. Alveollerin yarısının içinde 0.01-3 mm. çapında kalsiyum taşçıkları vardır. Mikrolitlerin birçoğunda menşei tam olarak tesbit edilemeyen amorf nukleusların olduğu tesbit edilmiştir. Ancak bunların sellüler debris olduğu ispatlanamamıştır. Mikrolitlerin alveol duvarında oluşmaya başladıktan bir süre sonra intra-alveoler hava boşluğuna düştükleri tesbit edilmiştir. Hastalığın erken döneminde normal olan alveol duvarı geç dönemlerde dev hücrelerden zengin intersisyal fibrozis nedeniyle kalınlaşır. Akciğerin apeksinde sıklıkla bül ve blebler oluşur.

*** ALVEOLER MİKROLİTİYAZİS & RADYOLOJİ:**

Akciğer grafisinde yaygın, ince kum gibi multipl mikronodüler gölgelerin yer yer birbirleriyle birleşerek homojen opasiteler halini aldıkları gözlenebilir. Kalsiyum granülleri önceleri akciğer tabanlarında birikir. Bu birikim, tabakalar halinde soğan zarı şeklindedir. Grafide mikronodüler patern vardır. Miliyer kalsifikasyon apekslerden başlar ve bazallere doğru yoğunlaşır. Kalp ve diyafragma konturları massif mikrolitler nedeniyle kaybolur. Akciğer bazalinde doku kalınlığı fazla olduğundan grafide alt zonlarda tipik mikronodüler görünüm seçilemez. Kalsifikasyonlar subplevral parankimde yoğunlaşırlar. Plevrada da kalsifikasyon olabileceği bildirilmiştir.

*** ALVEOLER PROTEİNOZİS & ETİYOPATOGENEZ:**

Hastalığın etiyopatogenezi tam bilinmese de surfaktant sentez ve salgısı arasındaki dengesizliğini rol oynaması muhtemeldir. Tip 2 pnömositler surfaktantı internalize edip yeniden kullanılmak üzere işlerler ve daha sonra da salgırlar. Akciğer hasarına verilen tip 2 pnömosit hiperplazisi veya hipertrofisi surfaktant sentez-salınım dengesini sentez lehinde bozabilir.

Primer pulmoner alveolar proteinozis etiolojisinde makrofaj matürasyon ve fonksiyon bozukluğu da rol oynayabilir. Çünkü pulmoner alveolar proteinozis hematolojik malinyitelerle sıklıkla beraberdir ve pulmoner alveolar proteinozis olgularında nadir mikroorganizmalar (Nocardia asteroides, Mycobacterium

avium-intracellulare, gamma-streptokok gibi) saptanmaktadır. Pulmoner alveolar proteinozisin Fanconi anemisi ve psöriazis ile beraberlik sergilemesi de hastalığın patogeneğinde monosit/makrofaj fonksiyon defekti olduğunu desteklemektedir. Muhtemelen silika gibi inorganik tozlar da alveoler makrofaj fonksiyonunu bozarak sekonder pulmoner alveolar proteinozise neden olmaktadır. Alveoler proteinozis, endüstriyel bölgelerde sıktır. Çimento, silika, alüminyum, talk ve fiberglas ile pulmoner alveoler proteinozis oluşturulabilir. Primer pulmoner alveolar proteinozis olgularının yarısında hidrokarbonlara, solventlere ve minerallere maruziyet öyküsü vardır. Sekonder pulmoner alveoler proteinozis ise hematolojik malinyitelerle ilişkilidir. Bir grup araştırmacı 11 primer pulmoner alveolar proteinozis olgusunun hepsinde bronkoalveolar lavaj sıvısında IgG izotipinde anti-GM-CSF antikorları saptamış ve pulmoner alveolar proteinozisin otoimmün bir hastalık olduğunu öne sürmüşlerdir. GM-CSF sinyali olmayınca alveoler makrofajların surfaktant klirensi bozulmaktadır. GM-CSF genini taşımayan hayvanlarda makrofajlar normal sayıda olsalar da, surfaktant ile ilişkili proteinler normal sentezlense de distal havayollarında surfaktant benzeri bir materyal birikmektedir. Akciğer epitel hücrelerince sentezlenen GM-CSF alveoler makrofajların surfaktantı katabolize etmelerini kolaylaştırdığı gibi Mycobacterium avium complex 'e karşı etkinliklerini de arttırmaktadır. Alveolar proteinozis tablosu tıpkı GM-CSF geni gibi M-CSF genini taşımayan hayvanlarda da oluşmaktadır.

Çocuk ve yeni doğanlardaki alveoler proteinoz vakalarının otozomal ressesif karakterde olduğu bildirilmiştir. Konjenital alveoler proteinozis olgularında surfaktan protein-B geni üzerinde defektler olduğu görülmüştür. Surfaktan protein-B, surfaktan fosfolipidlerinin alveoler yüzeyden absorpsiyonunda önemli bir rol oynar. Konjenital alveoler proteinoziste surfaktan protein B 'nin eksikliğinin temel mekanizma olabileceği düşünülmüştür.

*** ALVEOLER PROTEİNOZİS & KLİNİK:**

Primer pulmoner alveolar proteinozis ilk kez 1958 'de Rosen tarafından bildirilmiştir. Primer pulmoner alveolar proteinozisin prevalansı için 1/100.000 gibi bir değer öne sürülmüştür. Hastalık 20-50 yaşlarında sıktır ve erkekte 2-4 kat daha fazla görülür.

Olgularda genellikle yavaş progresyon gösteren orta derecede bir dispne, nadiren siyanoz vardır. Hastalarda sıklıkla nonprodüktif öksürük, bazan hemoptizi, daha az olmak üzere plöritik göğüs ağrısı, aralıklı subfebril ateş ve kilo kaybı da ortaya çıkabilir. Fizik muayenede hepatosplenomegali, çomak parmak ve akciğer oskültasyonunda ince raller duyulabilir. Bir seride 68 olgunun 1/3 'ü asemptomatik olarak bulunmuştur. Laboratuvar incelemelerinde difüzyon kapasitesinde azalma, solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern, arteriyel kan gazı analizinde hipoksemi saptanabilir. LDH yükselebilir. Akciğer grafisinde bilateral perihiler alveoler patern gösteren infiltrasyonlarla akut pulmoner ödeme taklit eden bir görünüm vardır. Radyolojik olarak kavitasyon, asimmetrik parankimal infiltrasyonlar, mediastinal ve hiler lenfadenopatiler saptanabilir. Hastalığın klasik toraks BT bulgusu buzlu cam görünümüdür. Bazan buna retiküler intersisyal opasiteler, interlobüler septal kalınlaşmalar eşlik edebilir.

*** ALVEOLER PROTEİNOZİS & PATOLOJİ:**

Pulmoner alveolar proteinozis, alveollerin içinde fosfolipidden zengin, PAS (+) proteinöz materyalin birikimiyle karakterizedir. Alveollerde lipid, protein, hücre artıklarından ibaret bir madde birikir. Birikmiş olan bu lipidler esas olarak dipalmitol-lesitin 'den ibaret olmalarına rağmen yüzey gerilimi yönünden bir aktivite göstermezler. Bunun nedeni herhalde lipidleri denatüre eden bazı proteinlerin kompleks oluşturmalarıdır. İntraalveoler surfaktan benzeri maddenin makrofajlarca absorpsiyonu sonucu "ghost cell" ler oluşur.

*** ALVEOLER PROTEİNOZİS & TANI:**

Tanıda balgam, bronş lavajı veya akciğer biyopsisi örneklerine ihtiyaç duyulur. Balgamda surfaktant protein A 'da 400 kata varan artış izlenebilir. Yine balgamın elektron mikroskopik incelemesinde multilamellar yapılar gözlenebilir. Bronkoalveolar lavaj sıvısı makroskopik olarak süt gibi veya belirgin derecede opaktır. Mikroskopisinde birkaç lipid yüklü makrofaj ve bol miktarda Periodic acid-Schiff (+) eozinofilik ekstrasellüler materyal göze çarpar. Bronş lavajının biyokimyasal analizinde primer olarak fosfolipidler ve bol miktarda surfaktan ile ilişkili proteinler gözlenir. Elektron mikroskopik incelemede multilamellar strüktürler, membranöz veziküller, granüler debris ve organik solventlerde çözünen kristaller vardır. Alveolar makrofajlar bu multilamellar strüktürlerden bol miktarda içerirler.

Transbronşiyal biyopsi genellikle yeterli doku örneğini temin edebilmektedir. Primer pulmoner alveolar proteinozisde surfaktan protein A açısından boyama yapılırsa uniform patern, sekonder pulmoner alveolar proteinozisde ise fokal veya heterojen patern göze çarpar.

*** ALVEOLER PROTEİNOZİS & TEDAVİ:**

Pulmoner alveolar proteinozis tedavisi hastalığın progresyonuna, fizyolojik bozukluğun derecesine, eşzamanlı enfeksiyon ve yandaş hastalıklara göre değişmektedir. Primer pulmoner alveolar proteinozis tedavisinde aerosolize proteinazlar, aerosolize mukolitikler, sistemik kortikoterapi denenmiş ancak başarılı olamadıklarından terkedilmişlerdir. Günümüzde lipid ve protein depozisyonunun tek tedavisi alveolar lavajdır. Bronkoalveoler lavajın hem tanı hem de tedavi amaçlı olarak kullanıldığı bir hastalıktır. Lavaj tedavisinin etkinliği kullanılan volüme göre değişmektedir. Pulmoner alveolar proteinozis tedavisinde akciğer lavajı uygulaması ilk kez 1967 yılında Ramirez tarafından kullanılmıştır. Ramirez çift lümenli endotrakeal entübasyon ile bir akciğeri yıkarken diğerini ventile etmiştir. Kesin tanı konduysa, olgu hipoksemik ise ve şant fraksiyonu % 10 ‘dan fazla ise lavaj yapılmalıdır. Lavaja öncelikle en çok tutulan akciğer alanından başlanır. Komplikasyon olmazsa 3-7 gün sonra diğer akciğer yıkanır. Total akciğer lavajı fizyolojik parametreleri genellikle 24-48 saat sonra düzeltmektedir. Hastanın oksijenasyonu kötüyse tek taraflı akciğer lavajı yerine segmental lavaj uygulanabilir veya ekstrakorporal membran oksijenasyonundan faydalanılarak bilateral simültane akciğer lavajı yapılabilir. Spontan remisyon % 20-30 iken tüm akciğer lavajı ile remisyon % 75-100 oranındadır.

*** ALVEOLER PROTEİNOZİS & TİP:**

Hastalığın primer, konjenital ve sekonder olmak üzere 3 formu vardır: Primer pulmoner alveolar proteinozis etiyolojisi tam bilinmeyen bir hastalık olup alveoler depozitler incelendiğinde surfaktantı oluşturan moleküllerin anormal akümüasyonu ile karakterizedir.

Konjenital pulmoner alveolar proteinozis yenidoğanları tutan ender bir hastalıktır. Hastalar doğduklarında solunum yetmezliği içindedirler. Konjenital pulmoner alveolar proteinozis olgularının bir subgrubunda surfaktant protein B eksikliği saptanmıştır. Surfaktant protein B, surfaktant homeostazisinin özgün bir bileşeni olup surfaktant ve bileşenlerinin tip 2 pnömositlerce absorpsiyonu için gereklidir.

Sekonder pulmoner alveolar proteinozis; kuvarz inhalasyonu, kobalt sülfat inhalasyonu, alüminyum, titanyum, 1-metil naftalen ve bazı hidrofobik nitroaromatik boyalara maruziyet sonucu ortaya çıkabilir. Literatür incelendiğinde ilk silikoproteinozis olgusunun 1969 yılında Buechner ve Ansari tarafından tanımlandığı görülmektedir. Sekonder pulmoner alveolar proteinozis hematolojik malinyitelere eşlik edebilmektedir. Bu özellikle myeloid seri elemanları ile görülmektedir. Bir diğer sekonder pulmoner alveolar proteinozis nedeni de Lizinürik protein intoleransıdır. Bu olgular alveoler proteinozise yüksek düzeyde predispozisyon gösterirler. Lizinürik protein intoleransı, katyonik aminoasitlerin transportunda bozulmaya neden olan otozomal resesif bir hastalıktır. Sekonder pulmoner alveolar proteinozis; renal tübüler asidoz, Fanconi hastalığı, glioblastome multiforme ve atriyoventriküler septal defekt ile beraberlik gösterebilir. Bunların dışında AIDS ‘te Pneumocystis carinii pnömonisi ile ilişkili olarak alveollerde lipoproteinöz bir materyal birikebilmektedir.

Sekonder pulmoner alveolar proteinozis; multipl myelom seyrinde IgG-kappa paraproteinlerinin alveollerde çökmesinden veya ilaçların indüklediği pulmoner lipidozis süreçlerinden farklıdır. İlaçların indüklediği pulmoner lipidozis tipik olarak diğer organ sistemlerini de tutmakta ve patolojik bulgular pulmoner alveolar proteinozise uymamaktadır.

*** ALVEOLER VENTİLASYON:**

Organizmaya gerekli alveol ventilasyonunun sağlanması için solunum hız ve derinliği en düşük derecede iş ve kuvvetin sarfedilmesini sağlayacak şekilde ayarlanır. Alçak solunum frekanslarında belirli bir alveol ventilasyonunu sağlamak için büyük solunum volümlerine gereksinim vardır. Bununla beraber elastik işin solunum volümünün karesiyle artması ve bu gücü yenmek üzere sarfedilen kas gücünün artması nedeniyle büyük solunum volümleri yararlı değildir. Yüksek solunum hızlarında ise aynı alveol ventilasyonunu sağlarken bu kez ölü boşluk ventilasyonu artar. Burada hava akımı hızının artışı solunum sisteminin bu akıma karşı direncini yenmek için gerekli olan kas gücü ve işini yükseltmektedir.

Alveol ventilasyonunun azalması:

- 1- Ventilasyon kontrol sisteminin yetersiz kaldığı bir kronik kardiyopulmoner hastalıkta
- 2- Müsküler güçte azalmaya yol açan kas, sinir veya iskelet hastalığında

3- Solunum merkezini etkileyen ilaç ve hastalıklarda görülebilir.

Soluk sonu CO₂ basıncının izlenmesi alveoler ventilasyonun yeterliliğinin saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun için klinikte sürekli CO₂ takibi yapan cihazlar kullanılabildiği gibi acil durumlarda trakeal tüp ucuna takılan basit CO₂ algılayıcılar da iş görmektedir. CO₂ algılayıcılar normalde mor renkli olup CO₂ ile karşılaşınca önce açık kahverengine sonra sarıya dönerler.

* ALVEOLER SEPTUM:

Alveol iç çapı 200-300 mikron civarındayken alveol duvar kalınlığı 5-10 mikrondur. Alveol duvarında kollajen, elastin, myelinsiz sinirler ve sinir sonlanmaları vardır. Alveoler bazal membran = Laminin + tip 4 kollajen ve makromoleküllerden oluşmaktadır. Alveol duvarının % 50'si intersisyumdan ibarettir. Matriksin 2/3'ü tip 1 kollajen, 1/3 'ü tip 2 kollajenden oluşmaktadır. Tip 2 kollajen daha gevşektir. Yine matriksin içinde fibronektin de bulunur.

Alveol çeperleri ve alveolokapiller aralıkta lenf damarı yoktur. Alveoler septumların kesiştikleri yerlerde lenf aralıkları vardır. Lenfatikler alveoler duktuslar düzeyinde ortaya çıkarlar. Lenf akımı, gerektiğinde 50 cc/sa. gibi normalin 10 mislinden fazla olabilir.

* ALVEOLER VOLÜM:

Apekte akciğerin göğüs duvarından uzaklaşma eğilimi ile akciğerin ağırlığı aynı yönde olduğu için plevra basıncı apekte en negatiftir. Alt bölgelerde ise akciğer ağırlığı, akciğerin elastik retraktif kuvvetlerine zıt yöndedir. Bir ekspiryum sonunda glottis açık olduğu zaman alveol basıncı akciğerin bütün bölgelerinde aynı ve atmosfer basıncına eşittir. Böyle bir durumda transpulmoner basınç (Palv-Pplev) üst bölümlerde alt bölümlere göre daha fazla olmalıdır. Dolayısıyla FRC seviyesinde alveol volümü apekslerde bazallere göre daha fazladır.

Akciğerlerin apekslerindeki alveoller FRC seviyesinde yapılan normal inspirasyonda fazla dolmazlar. Şahıs düşük akciğer volümlerinde solunum yaptığı zaman apeksler bazallere göre daha fazla ventile olurlar. Hatta solunum, rezidüel volüm yakınlığında yapılırsa bazaller nerdeyse ventilasyona hiç katılmazlar.

* ALVEOLİT:

Alt solunum yollarında immün efektör ve enflamatuvar hücrelerin sayısında artışa verilen isimdir. Bakteriyel enfeksiyona bağlı olanlar dışındaki, periferik akciğer birimlerini tutan diffüz yangısal lezyonlara alveolit denmektedir. Bu yangısal süreç endotel ve/veya epitel hasarı ile başlamaktadır.

* ALVEOLİT & EOZİNOFİLİK:

Prospektif bir çalışmada ardarda incelenen 1059 bronkoalveoler lavaj sıvısının 48 'inde eozinofilik alveolit saptanmış ve bunun en sık nedenlerinin idiyopatik akciğer fibrozisi (% 40), AIDS zemininde gelişen pnömoni (% 17), idiyopatik eozinofilik pnömoni (% 15) ve ilaca bağlı akciğer toksisitesi (% 12) olduğu belirlenmiştir. Daha düşük oranlarda astım, Churg-Strauss sendromu, allerjik bronkopulmoner asperjillozis, paraziter enfeksiyonlar ve kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda da bronkoalveoler lavaj sıvısında eozinofiller artabilmektedir (Allen JN et al. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 642-7). En yüksek bronkoalveoler lavaj sıvısı eozinofil düzeyleri kronik eozinofilik pnömonide izlenir (Pesci A et al. Respiration 1988; 54: 16-22).

* ALVEOLİT & LENFOSİTİK:

Bronkoalveoler lavaj sıvısında lenfosit oranı % 18 'in üzerindedir. Sarkoidoz, kronik berilyum hastalığı, tüberküloz, Crohn hastalığı, hipersensitivite pnömonitisi gibi granülomatoz hastalıklarda, enfeksiyonlar, neoplastik oluşumlar, lenfoma ve lösemilerin akciğer tutuluşunda, AIDS, radyasyon pnömonitisinde, ilaçlara bağlı alveolit, lenfanjiyoleiomyomatozis, lenfomatoid granulomatozis, anjiyoimmünoblastik lenfadenopati gibi bazı nadir hastalıklarda görülebilir (Winterbauer RH et al. Chest 1993; 104: 352-61). Bir çalışmada ekstratorasik sarkoidozlu 26 hastanın 14 'nde (% 54) subklinik lenfositik alveolit saptanmıştır. Subklinik lenfositik alveolit, organik toza maruz kalıp hipersensitivite pnömonisi kliniği oluşmamış olgularda da görülebilir. Crohn hastalığı ve primer biliyer sirozda, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematosus, romatoid artritte de subklinik lenfositik alveolit oluşabilir. Sjögren sendromunda hem lenfositik hem nötrofilik alveolit beraberce bulunabilir. İdiyopatik akciğer

fibrozisinde klasik bulgu nötrofilik veya eozinofilik alveolit olsa da olguların az bir kısmında lenfositik alveolite rastlanılabilir. Lenfositik alveolit saptanan idiyopatik akciğer fibrozisli olanların steroid tedaviye yanıtı iyidir (Haslam PL et al. Thorax 1980; 35: 328-39). Yine asbest ve silikaya maruz kalan işçilerde semptomların ortaya çıkmasından önceki evrede lenfositik alveolit saptanabilmektedir (Gellert AR et al. Br J Dis Chest 1985; 79: 251-7).

Sarkoidozda T4, hipersensitivite pnömonisinde T8 lenfositik alveolit görülebilmektedir. Her iki hastalıkta artmış makrofaj ve aktif T hücre infiltrasyonu nedeniyle nonkazeifiye granülomlar oluşur. AIDS olgularında T8 lenfositik alveolit bulunabilir. Yalnız fibrozisin ortaya çıktığı evredeki sarkoidoz olgularında ve akut maruziyet dönemindeki hipersensitivite pnömonisinde nötrofilik alveolit saptanabilir. CD4/CD8 oranında artış sarkoidoz dışında kronik berilyozis, asbestozis, romatoid artrit ve Crohn hastalığında da görülebilmektedir. Lenfanjitik karsinomatozda CD4/CD8 oranı normaldir. Tüberkülozda CD4/CD8 oranı normal veya artmış olabilir (Hoheisel GB et al. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 460-3). Ekstremsk allerjik alveolit, silikozis, viral enfeksiyonlar, ilaç toksisitelerinde CD4/CD8 oranı azalır (Sayiner A. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 555-77). CD4/CD8 oranının 4 'ün üstünde olmasının sarkoidoz tanısındaki duyarlılığı ise sadece % 59 bulunmuştur (Winterbauer RH et al. Chest 1993; 104: 352-61).

*** ALVEOLİT & NÖTROFİLİK:**

Bronkoalveoler lavaj sıvısında % 4 'ün üzerinde nötrofil lökosit varsa nötrofilik alveolitten bahsedilir. Kriptojenik fibrozan alveolit, fibrozis ile sonuçlanan romatoid artrit ve skleroderma ve vaskülitlerin yol açtığı fibroziste ve asbestoziste nötrofilik alveolit görülür. Ancak bu hastalıklarda eozinofilik alveolite de rastlanılabilir. Nötrofilik ve eozinofilik alveolitin beraberliği interstisyel fibrozisli olguların neredeyse 2/3 'ünde görülebilir (Haslam PL et al. Eur Respir Rev 1992; 2: 58-63). Kollajen vasküler hastalıklarda, özellikle skleroderma, dermatomyozitte subklinik nötrofilik alveolit gözlenebilir. ARDS, Wegener granülomatozisi, pnömokonyozlar, enfeksiyonların seyrinde nötrofilik alveolit oluşabilir. Diğer yandan çok yüksek nötrofil sayılarının saptanması bir bakteriyel enfeksiyonu akla getirmelidir.

Sistemik skleroz ile birlikte olan akciğer fibrozisli olgularda akciğerlerde aşırı bir T4 fonksiyonu olduğu ve sonuçta bunun nötrofilik alveolit gelişimiyle beraber olduğu saptanmıştır.

İdiyopatik akciğer fibrozisindeki nötrofilik alveolitten sorumlu olan: elastaz, kollajenaz ve katepsinler gibi nötrofil proteazlarıdır. Makrofajların fibronektin, PDGF, IGF-1 gibi büyüme faktörleri sentezlemesi ise fibrozise katkıda bulunabilir. Nötrofilik alveolitin olduğu bölgelerde E-selektin ekspresyonunun arttığı saptanmıştır.

*** ALVEOLİT & TANI:**

Alveoliti saptamada 3 yöntem vardır:

- 1) Açık akciğer biyopsisi
- 2) Bronkoalveoler Lavaj
- 3) Galyum-67 sintigrafisi

*** ALVEOLİT & TİP:**

IL-3, GM-CSF ve gamma-interferon molekülleri makrofaj aktivasyonuna neden olmaktadır. Makrofajdan salgılanan moleküle göre alveolitin tipi değişmektedir. IL-8 nötrofil, IL-1 ise lenfosit kemotaksisine yol açmaktadır.

Lenfositik alveolitte bronkoalveoler lavajda lenfosit oranı % 18 'in üzerindedir. Sarkoidozis, lenfositik bir alveolittir. Nötrofilik alveolitte PNL oranı % 4'ün üzerindedir. İdiyopatik akciğer fibrozisi, nötrofilik bir alveolittir. Histiositozis-X 'te mononükleer fagosit alveoliti vardır.

Akciğere kan yoluyla gelen antijenler vaskülit, havayoluyla gelen antijenler ise alveolit yapar.

*** ALVEOLOARTERİYEL OKSİJEN GRADİYENTİ:**

Pulmoner arter kanının % 2.5 'u pulmoner venler, Tebossian ve bronşiyal venler aracılığıyla sistemik arter dolaşımına katılır. Ventilasyon/perfüzyon oranının tüm birimlerde aynı olduğu homojen bir akciğer örneğinde alveoler PO₂ = arteriyel PO₂ ve alveoler PCO₂ = arteriyel PCO₂ olarak kabul edilir. Ancak normal kişilerde dahi ventilasyon/perfüzyon oranı tamamen homojen değildir. Nitekim normal bir insanda alveoloarteriyel oksijen gradiyenti 5-15 mm.Hg arasında değişmektedir. Alveoloarteriyel oksijen

gradiyentinin artmasının en önemli nedeni ventilasyon/perfüzyon oranının artması veya azalmasıdır. Konjenital kalp hastalığı ve pulmoner arteriyovenöz fistül gibi gerçek şantlaşmanın bulunduğu durumlarda arterde PO₂ düşer, alveoloarteriyel oksijen gradiyenti artar. Difüzyon defekti de özellikle efor sırasında gradiyentin artmasına neden olur. Alveoler hipovekilasyonda ise hipoksemi ve hiperkapniye karşı gradient normal sınırlardadır.

*** ALVEOLOKAPİLLER MEMBRAN:**

Alveolokapiller membranın kalınlığı 0.2-0.6 mikrondur.

*** ALZHEİMER HASTALIĞI:**

Primer motor ve algısal kayıplar olmaksızın, bellek başta olmak üzere birçok kognitif yetenekte bozulmanın saptandığı klinik bir tablodur. Entorhinal korteks, hipokampus gibi limbik yapılar, temporal, parietal ve frontal lobların üst düzey assosiasyon korteksleri, bazal önbeyin çekirdekleri (septal çekirdekler, Meynert çekirdeği) ve beyin sapındaki subkortikal çekirdeklerdeki (serotoninerjik raphe nukleusu, noradrenerjik locus ceruleus) nöron popülasyonlarının selektif ve progressif dejenerasyonu sonucu meydana gelir. Buna karşılık primer motor ve duysal kortekslerle erken assosiasyon korteksleri relatif olarak sağlam kalır. Alzheimer hastalığında bellek için asli önemde olduğu gösterilen ve korteksin kolinerjik innervasyonunun kaynağı olan Meynert bazal çekirdeğinde nöron kaybının % 90 'a ulaştığı gösterilmiştir. Primer patolojinin kolinerjik nöronlardaki artmış membran turn-over 'i olduğu öne sürülmüştür. Belki de kolinerjik nöron, asetilkolin sentezlemek için membrandan kolini çalışıyordu.

Kadın olmak ve eğitim eksikliği Alzheimer hastalığı için oldukça anlamlı ve bağımsız risk faktörleridir. Limbik tutulum yakın bellek bozukluğuna yol açarken temporoparietal tutulum dil ve karmaşık görsel algıya ilişkin kognitif işlev bozukluklarına neden olur. MNR'da peri-sylvien bölgelerde baskın kortikal atrofi, 3.ventrikül ve temporal boynuzlarda belirgin ventriküler dilatasyon saptanır. Hasta nöronların sitoplazmasında çift sarmal filamanlardan oluşan nörofibriler yumaklar görülür. Dejenere nöron parçalarından meydana gelen senil plaklar vardır. Bunlara seçici bir nöronal ve sinaptik kayıp eşlik eder. Substantia nigradaki düşük nöron sayısı, beyin sapı-neokortekste Lewy cisimlerinin varlığıyla rijidite arasında doğru ilişki saptanmıştır.

*** AMANTADİN:**

Kristal yapıda bir amindir. Uzun yıllar anti-parkinsoniyen bir ilaç olarak kullanılmıştır. İnfluenza A virusunun host hücrelerine girişini engeller. Aynı zamanda virus partiküllerinin protein kapsidleriyle birleşmesini de engeller. Amantadin pratik olarak sadece influenza A enfeksiyonunda kullanılır. İnfluenza B 'de etkili değildir. Per oral emilimi iyi değildir. Yarılanma ömrü: 12-18 saattir. Fakat metabolizması kişiden kişiye çok değişir. İdrarla metabolize olmadan atılır. Doz: (2x100 mg). Bu doz influenza profilaksisi için de yeterlidir. Amantadin, semptomların (ateş) başlayışından sonra ilk 48 saat içinde kullanılırsa semptomları azaltır. Amantadine metil grubu eklenmesiyle rimantadin oluşmuştur.

Yan etkileri: Minör santral sinir sistemi yakınmaları, uykusuzluk, baş dönmesi, konsantrasyon güçsüzlüğü, iritabilite, toksik psikoz, bulantı, kusma, nadiren livedo retikularis yapabilir.

*** AMBROKSOL:**

Bromheksinin bir metabolitidir. Tip 2 pnömositleri stimüle ederek, surfaktant yapımını ve salgılanmasını artırır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ambroksol alan fare fetuslarının % 88 'inde pnömosit sayısı ve içlerindeki surfaktant granülleri artmıştır. Açlık, soğuğa maruz kalma, halothane narkozu, su nebulizasyonu gibi eylemlerle yaratılan deneysel surfaktan eksikliğinin ambroksol ile önlenileceği gösterilmiştir.

*** AMDGF:**

Alveolar makrofaj kökenli büyüme faktörüdür. Diğer adı IGF-1 (IGF-1: insülin benzeri büyüme faktörü)'dir. Nutrisyonel durumun sensitif bir markıdır. Fibroblast proliferasyonunda progresyon faktörü olarak rol oynamakta ve bu hücrelerde kollajen yapımını uyarmaktadır. İntersiyel akciğer hastalığı olanların makrofajlarından spontan AMDGF salınımının arttığı gözlenmiştir. AMDGF, G1 fazına etkili olup mezenşimal hücrelerin mitozunu artırır.

*** AMEBİYAZİS & ENFEKSİYON:**

Amebiyazis için canlı *Entamoeba histolytica* kistleri içeren dışkı materyali ile kontamine olmuş su veya yiyeceklerin oral alımı gereklidir. Aklorhidri varlığında trofozoitlerin de mideyi geçebilecekleri teorik olarak kabul edilmekteyse de sadece kist formları mide asidine dayanıklıdır.

Enkübasyon periyodu 2 gün ile 4 ay arasında olup ortalama 7 gün veya daha azdır. İnce barsağın alkali ortamında çok nükleuslu metakistler açılır ve içindeki çekirdek sayısı kadar parçalara bölünür. Bu küçük metakistik trofozoitler çekumun mukozal kriptlerine kadar taşınır. Orada beslenir, büyür ve “binary” füzyon ile çoğalırlar. Dışkı ile atılan amip trofozoitleri inaktif ve sferik hale gelir ve yiyeceklere karışırlar. Bu evrede prekist oluşur, daha sonra 4 çekirdek içeren olgun kiste dönüşürler.

*** AMEBİYAZİS & HEPATİK APSE:**

Lokal semptomlar sağ üst kadranda lokalize, künt, pozisyon ve nefes alma ile artan ağrı ve hassasiyet olup sağ lob tutulumu ile ilgilidir. Kilo kaybı önemli olup aylardır semptomatik olanlarda vücut ağırlığının 1/3 ‘ne varabilir. İshal anamnezi hastaların ancak yarısında vardır. Laboratuvarında lökositoz, hiperbilirubinemi, serum alkali fosfataz, SGOT, SGPT ‘de artış ve hipoalbuminemi saptanabilir. Dışkıda parazit kisti veya trofozoit hastaların yarısından azında saptanabilir. Ancak lateks veya jel difüzyon-presipitin gibi amebik serolojik testler genellikle pozitifdir.

Apse içeriği sekonder enfeksiyon yoksa kokusuz, koyu kahverengi olup klasik olarak balık sosuna benzer. Zamanla bu içerik aha açık renkli, daha az kıvamlı hale dönüşebilir. Amebik apselerin % 10-30 ‘nda sekonder enfeksiyon bulunabileceğinden apse materyalinden aerob ve anaerob kültür yapılmalıdır. En sık bakteriyel etkenler stafilokok, streptokok ve *E. coli* ‘dir.

Hepatik apse plevraya açılırsa ampiyem ve bronkoplevral fistüle sebebiyet verebilir. Apse bronşa açılırsa içerik ekspektorasyonla atılır ve kür sağlanmış olur. Apse perikardiyal boşluğa penetre olursa perikardit ve kalp tamponadı bulguları ortaya çıkar. Apse peritona açılırsa (% 2-9) peritonit ve periton apseleri meydana gelebilir. Amebiyazis bazen beyin apseleri oluşturur. Hepatokutanöz fistüllere yol açabilir.

Amebik karaciğer apsesinde dokuda trofozoitlere etkili metronidazol, emetin ve klorokin gibi ilaçlar kullanılmalıdır. Özellikle metronidazol seçilmesi gereken ilaçtır. Apsenin perforasyon riski varsa, 72 saat geçmesine rağmen tıbbi tedaviye yanıt alınmamışsa cerrahi tedavi gündeme gelir. Bununla beraber antiamebik tedavi cerrahiden sonra da devam etmelidir. Toplam tedavi süresi 2-4 ayı bulabilir. Tedaviye yanıt ultrasound veya bilgisayarlı tomografi ile izlenebilir.

*** AMEBİYAZİS & İMMÜNİTE:**

Entamoeba histolytica insanda terminal ileum ve özellikle kolonda yerleşen bir amiptir. Amipli dizanteri etkeni olan *E. histolytica* barsakta ülserler oluşturur, bu ülserlerin submukozada ilerlemesi sonucunda tüneller teşkil eder. Bu ülserlerde sellüler reaksiyon neredeyse yok gibidir. Bunun nedeni virülen *E. histolytica* suşlarının immün serumun varlığında bile eozinofil lökositleri parçalama mukavemetine sahip olmaları olabilir. Diğer yandan eozinofiller de kompleman ve antikorun varlığında amipi parçalayabilmektedir. Amebiyazis barsak mukozasında, Peyer plaklarında ve dalakta spesifik antikor üreten hücreleri indüklemektedir.

Amebiyazis, karaciğer amip apsesi ile komplike olabilir. Bununla beraber hepatik amebiyazise verilen enflamatuvar yanıt makrofaj ve nötrofillerin yanında eozinofil lökositler de eşlik etmektedir. Deney hayvanlarında yaratılmış periferik kan eozinofilisinin karaciğer amip apsesinin gelişimini önleyebileceği bildirilmiştir. *Entamoeba histolytica* gerek kist oluşturarak gerekse antikorların bağlanmasıyla veya spontan olarak kendisini saran antijenik örtüyü ortama atarak immün mekanizmalardan kaçabilmektedir.

*** AMEBİYAZİS & İNTESTİNAL & ENDOSKOPİ:**

Akut evrede zimba ile delinmiş gibi ülserler arasında normal mukoza saptanır, ancak enflamatuvar yanıt pek yoktur. Ülserler toplu iğne başı büyüklüğünden 5 mm’ye kadar çıkabilir. Enflamasyon geliştikçe ülserin etrafı kalkık hale gelir ve ortasında eksuda birikir. Sekonder enfeksiyon gelişen ülserlerde bu tipik görünüm kaybolur ve normal mukoza tamamen granülasyonla kaplanır. Bu görünümü idiyopatik enflamatuvar barsak hastalığından ayırmak imkansızdır. Biyopsi trofozoitlerin en yoğun bulunduğu yerden yani ülser kenarından alınmalıdır.

*** AMEBİYAZİS & İNTESTİNAL & KLİNİK:**

Bazı olgularda caecum tutulmuş olmasına rağmen semptom yoktur. İshal en önemli semptom olup genellikle hafiftir. Lapa gibi veya sulu, sıklığı günde 10 ‘dan azdır. İshal bazen intermittandır ve nadiren de kanlı olabilir. Sistemik semptomlar çok azdır. Sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, kusma nedeniyle hasta kolesistit veya apandisit sanılabilir. Nadiren kronik ülseratif kolit veya basilli dizanteriye benzer hemorajik fulminan kolit gelişebilir. Bu hastalar genellikle patojen suşlarla enfekte olmuşlardır. Fizik muayenede defans, dehidratasyon görülebilir. Rektosigmoid bölge tutuluşlarında tenesmus, kanlı ishal veya kanama görülebilir. Amebiyaziste sağ üst kadranda ağrısına en sık eşlik eden patoloji ateş ve hepatomegalidir.

*** AMEBİYAZİS & İNTESTİNAL & KOMPLİKASYON:**

Başlıca komplikasyonlar perforasyon, kanama, stenoz ve amebomadır. Perforasyon akut veya kronik olarak kolonik ülserlerin sonucunda gelişir. Perforasyon % 50 caecum, % 10 rektosigmoid bölgede lokalizedir. Kanama sık değildir, olsa bile az miktardadır. Nadiren amip ülseri büyük bir damarı erode ederse masif kanama görülür. Stenoz en sık caecumda görülür ancak her zaman semptom vermez. Uzun süren intestinal amebiyazis olgularında ödem, eozinofili, lenfositik ve fibroblastik birikimin oluşturduğu granülasyon dokusu tümöre benzer amebomaları oluşturur. Amebomalar caecum, transvers kolon ve rektosigmoid bölgelerde görülür ve adenokarsinomu taklit eder. Amip apsesi rüptüre olarak ampiyem, bronkohepatik fistül, perikardit ve peritonite neden olabilir. Şans eseri bu apse bazan karın cildine açılır. Kutanöz amebiyazis ülseri granülasyon dokusu içeren lezyonlar olup perineal bölgede lokalize olurlar. Kronik amebiyazis sonucu caecum konik şekil alabilir. Akut amebik kolit sürecinde toksik megakolon gelişebilir.

İntestinal amebiyaziste relapslar ortaya çıkabilir. Bu yüzden olguların 2 ay süreyle takip edilmeleri uygundur. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen fulminan amebik kolit gelişmişse veya perforasyon oluşmuşsa subtotal kolektomi veya ileostomi gerekebilir.

*** AMEBİYAZİS & İNTESTİNAL & PATOGENEZ:**

Entamoeba histolytica trofozoitleri dokuya invaze olabilirler ancak bunların çoğunluğu kolon mukoza kriptlerinde semptom vermeden yaşarlar. Dokuya invaze olmaları ve semptom vermeleri organizmanın virulansına ve konakçının direncine bağlı olup bu oran % 10 ‘dur. Entamoeba histolytica ekstraktlarındaki izoenzimler patojeniteyi gösterebilmekle beraber patojen suşların nonpatojen olanlara veya nonpatojenlerin patojenlere transforme olabileceği sanılmaktadır.

İnvazif Entamoeba histolytica kollajenaz, metallokollajenaz, proteaz ve sistein proteinaz salgılayarak doku yıkımına katkıda bulunur.

*** AMEBİYAZİS & İNTESTİNAL & PATOLOJİ:**

Patolojik bulgular baskılanmış konakçı defansı ile dokuya invaze olan trofozoitlerin virülans durumuna bağlı olarak oluşur. Hücrel reaksiyonlar yoktur. Bu dönemde submukozal bölgeye kadar ilerleyen flask-shaped ülserler gelişir. İleri dönemlerde bu ülserler muskularis propria ‘ya kadar ilerler. Artık bu dönemde bakteriyel invazyon kaçınılmazdır. Dolayısıyla polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu vardır. Gözle görülebilen ülserler arasındaki mukoza normaldir, ancak ileri aşamalarda tüm mukoza tutulur. Ülserler en sık caecum ve rektosigmoid bölgeyi tutarlar.

*** AMEBİYAZİS & İNTESTİNAL & TANI:**

İntestinal amebiyazisin kesin tanısı dışkıda Entamoeba histolytica ‘nın herhangi bir formunun gösterilmesi ile konur. Ajan patojen dışkıda intermittan olarak çıktığından haftalık aralarla 3 dışkı analizi yapılmalıdır. Tetrasiklin ve sülfonamid alınması amebik formu geçici olarak suprese eder. Trofozoitler çok hassas olduklarından ve kısa sürede öldüklerinden taze dışkı mutlaka hemen incelenmelidir. Kültürde amip üretilirirse de henüz rutin kullanıma girmemiştir.

Amebiyazisteki intestinal ülserler genellikle rektosigmoid bölgede oturur ve radyolojik olarak “collor button” şeklindedir. İleri olgularda ülserler derine ilerleyerek altı oyulmuş boşlukları (undermining sinus) oluşturur. Ameboma radyolojik olarak ısırılmış elma şeklinde görülebilir ve adenokarsinomdan mutlaka ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

*** AMEBİYAZİS & PREVALANS:**

Entamoeba histolytica prevalansı çevre temizliği ile yakından ilgilidir. ABD 'de prevalans % 5 'ten az, Güney Afrika 'da % 12 olup, bazı tropikal topluluklarda antikor varlığı % 80 'lere ulaşmaktadır.

*** AMEBİYAZİS & PROFİLAKSİ:**

Enfekte insanların tedavi edilmesi, insan dışkısının gübre olarak kullanılmaması, kanalizasyon şebekelerinin iyileştirilmesi, su şebekelerinin izolasyonu, su tutma havzalarına yapılaşma izni verilmemesi, foseptiklerin ıslahı, mekanik vektörler ile mücadele, tuvalet sonrası ve yemek öncesi ellerin sabun ve suyla iyice yıkanması başlıca korunma yöntemleridir.

*** AMEBİYAZİS & PULMONER:**

Barsak enfeksiyonu olan hastaların % 5 'nden azında akciğere yayılım meydana gelir. Plörezi veya sağ alt lob pnömonisi, plevral boşluğa tam bir açılma olmadan da subdiyafragmatik bir apsenin bulguları olabilir. Barsak amebiyazisi kan yoluyla primer akciğer amebiyazisine neden olabilir. Akciğer parenkimi, karaciğer amip apsesinden direkt veya hematogen yolla gelen amipleri tutabilir. Subdiyafragmatik amip apsesinin plevra boşluğuna açılması ile gelişen ampiyem ani dispneye neden olur ve % 15-35 mortalite taşır.

*** AMEBİYAZİS & TANI & SEROLOJİ:**

1-Agar jel difüzyon: Karaciğer amip apsesinde % 98, semptomatik intestinal amebiyaziste % 70-90 pozitifdir. Testin pozitifliği yıllarca sürebilir. Negatif ise amebiyazis tanısını özellikle ekstraintestinal tutulumu ekarte ettirir.

2-Lateks aglütinasyonu: Sonucu 35 dakikada alınır. Romatoid faktör varlığında yanlış pozitiflik alınabilir.

3-İndirekt hemaglütinasyon testi: Taze koyun eritrositleri gerektirdiğinden zordur. Karaciğer amip apsesinde % 95, semptomatik intestinal amebiyaziste % 85 oranında pozitifdir. Pozitiflik yıllarca sürebilir. 1/256 'nın üzerindeki titrelerde yalancı pozitiflik artar.

4-Solid faz radyoimmünoassay: Dolaşan Entamoeba histolytica antijenleri varsa % 100 duyarlıdır.

*** AMEBİYAZİS & TEDAVİ:**

1-İyodokinol: Asıl kullanım yeri asemptomatik hastada kistlerin eradikasyonudur. İnvazif amebiyaziste etkisizdir. Uzun süreli kullanımı optik nöropatiye yol açabilir.

2-Diloksanid: Asemptomatik intestinal amebiyaziste iyodokinol ile birlikte ideal ilaçtır. Nadiren bulantı, kusma, diyare ve ürtikere neden olabilir.

3-Tetrasiklin, oksitetrasiklin, paromomisin: Dizanterik olan veya olmayan intestinal amebiyazis tedavisinde kullanılabilir.

4-Klorokin: Barsaktan hızla absorbe edilir, karaciğerde birikir ve yavaşça atılır. DNA polimeraz üzerinden DNA sentezini inhibe eder. Ekstraintestinal amebiyazis tedavisinde etkilidir. Emetin ile kombine edilirse bu etki artar. Yan etkileri bulantı, kusma, diyare, abdominal kramp, görme bozuklukları ve deri döküntüleridir.

5-Emetin: Protein sentezini inhibe ederek antiparaziter aktivite gösterir. Aşırı dozda myokardda fokal nekroza neden olabilir. Hipotansiyon, taşikardi, EKG anomalileri yaptığından hastanede verilmesi daha uygundur. Emetin dışkıdaki kist ve trofozoitleri eradike etmez. Bu yüzden başka bir ilaçla kombine edilmelidir.

6-Metronidazol: Karaciğerde konsantre edilerek atılır. İntestinal ve ekstraintestinal amebiyaziste kullanılır. Yurdumuzda bulunması, etkili ve ucuz olması nedeniyle ilk tercih edilen ilaç metronidazoldür. Metronidazol 10 gün süreyle per oral olarak 750 mg/gün dozunda kullanılır.

*** AMENORE:**

Ağır enfeksiyöz hastalıklar, endokrin bozukluklarda gözlenebilir. Nefrit, miksödem, diyabet, nörolojik hastalıklar, kanser kaşeksisinde amenore görülebilir. Az gıda alımı, aşırı bedensel aktivite, psikojen etkiler → hipofiz-over bağlantısını bozarak amenoreye yol açar. Sürrenal ve tiroid hastalıklarında disregulatorik amenore görülür.

Amenore nedeni gebelikse ve kanama olmuşsa 3 şey düşünülmelidir:

- 1) Abortus imminens
- 2) Desidua parietalis
- 3) Serviks mukozası kanaması

* AMFETAMİN:

İntravenöz amfetamin kullanma alışkanlığı olanlarda saf mezenterik poliarterit görülebilir.

* AMFİZEM:

Terminal bronşiyollerin distalinde kalan havayolu ve alveollerin, çeper gerilimi ve harabiyeti nedeniyle genişlemesidir. Amfizem grek dilinde "aşırı genişleme" anlamına gelir. Eskiden amfizem tanımı yaparken alveoler duvarlarda fibrozis olmaması şartı koşulmaktaydı. Ama daha sonraki araştırmalarda amfizemde aktif alveoler septal fibrozis olduğu gösterilmiştir (Jeffery PK, Thorax 1998; 53: 129-36).

* AMFİZEM & EOZİNOFİL LÖKOSİT:

Bronşiyal eozinofili her ne kadar astımın bir karakteristiği olsa da KOAH 'da da görülebilir. Ama KOAH 'taki havayolu eozinofillerinin degranüle olmadığı sanılmaktadır (Jeffery PK, Thorax 1998; 53: 129-36). Saetta ve arkadaşları ise sadece KOAH egzersizasyonlarında havayolu eozinofilisinin olduğunu öne sürmüşlerdir (Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1646-52).

* AMFİZEM & EPİDEMİYOLOJİ:

İnsidansı 50-60 yaşlarında pik yapar. Daha sonraki yaşlarda düz bir seyir izler. Otopsi incelemelerinde yetişkin erkeklerin (2/3) 'nde, kadınların % 15-25 kadarında amfizem vardır.

* AMFİZEM & ETİYOLOJİ:

- 1) Sigara içimi: Sigara santrasiner amfizeme neden olmaktadır. Bu olay üst lob apikal segmentlerde daha sık görülür. Sigara dumanı nötrofil kemotaktik faktörleri aktive ederek nötrofillerden elastaz ve serbest oksijen radikallerinin salınımına yol açar. Serbest oksijen radikalleri ise anti-proteazları inaktive eder.
- 2) Alfa-1 antitripsin eksikliği: Panasiner amfizem yapmaktadır. Alfa-1 antitripsin elastini koruyarak akciğerin bozulmasını engellemektedir. Panasiner amfizemde bölgesel fark yoktur ancak alt loblarda daha sık görülür.
- 3) Hava kirliliği: Havadaki SO₂, NO₂, kadmiyum, kömür, silika ve pamuk tozu gibi inhaler ajanlar amfizem patogeneğinde yer alır. Kadmiyum da deneysel olarak amfizeme neden olabilmektedir. Sigaradaki kadmiyum anti-proteazları kendi etkisiyle inhibe edebilir. Kömür tozuna maruziyet, kronik bronşit ve amfizem gelişimi açısından bir risk faktörüdür.
- 4) İlk kez 1946 'da Braude-Heller ve arkadaşları Varşova 'da açlık çeken çocuklarda amfizematöz değişikliklere karşı bir eğilim olduğunu bildirmişlerdir. Malnütrisyonlu hayvan çalışmalarında internal yüzey alanının azaldığı, hava boşluklarının genişlediği, alveoler septalarda azalma olduğu saptanmıştır. Aç bırakılan farelerde ise terminal hava boşluklarında amfizeme benzer değişiklikler gözlenmiştir. Diğer yandan malnütrisyonlu hastaların otopsilerinde de amfizematöz değişiklikler oluşmaktadır (Am Rev Respir Dis 1985; 131: 644). Lizil oksidaz enzimi kofaktör olarak bakıra ihtiyaç duyduğundan bakır eksikliği amfizemi ağırlaştırabilir.

* AMFİZEM & FONKSİYON:

Amfizemde akciğer volümlerindeki en erken değişim rezidüel volümdeki artıştır. Fizyolojik ölü boşluk artışı amfizemlilerde daha belirgindir. Amfizemde ventilasyonun büyük kısmı, ventilasyon/perfüzyon oranının yüksek olduğu yerlere gitmektedir. Bu da ventilasyon/perfüzyon oranının düşük olduğu bölgelere daha az kan gitmesine neden olarak hipoksi gelişmesini bir ölçüde engellemektedir. Bununla beraber hastalar ciddi bir ölü boşluk ventilasyonu yaptıklarından dispneiktirler. Diğer yandan diyafragma düzleştikinden kasılması göğüs kafesini içeri çekerek daraltmaktadır.

Amfizemde obstrüksiyon daima küçük hava yollarındadır. Amfizemde kardiyak debi düşük iken kronik bronşitte yüksektir. Akciğerin esnek büzülme yeteneğinin azalmasına bağlı olarak akciğerler hiperinflasyon durumunda bulunduklarından göğüs hareketleri azalmıştır. Amfizemde akciğerlerin kompliyansı esneklik azalmasından dolayı normale göre fazladır. Bununla beraber solunum hızlıysa istirahat halinde kompliyans normal veya düşük bulunabilir. Bunun nedeni, akciğer alanlarında zaman konstantının eşitsiz dağılması ve inspirasyonda havanın öncelikle zaman konstantı düşük bulunan; yani hava akımına daha az direnç gösteren akciğer alanlarına dolması ve bu alanların aşırı ekspansiyon

yapmalarıdır. Solunum sayısı düşük olduğunda, hava akciğerlerin birçok alanlarına nisbeten eşit oranda dağılacığından akciğer kompliyansı yüksek olarak saptanabilir.

Amfizemin son dönemlerinde, muhtemelen kan ve gaz dağılımlarının belirgin dengesizliği ve akciğer damar yatağının hacim olarak azalması nedeniyle difüzyon kapasitesi düşer.

*** AMFİZEM & KLİNİK:**

Amfizemin başlıca semptomu dispnedir. Dispne çoğu kez yavaş başlar ve özelliği eforla gelmesidir. Amfizemde dispnenin nedeni santral hipoksiden çok alveollerin aşırı gerilmesi sonucu akciğerin yavaş adapte olan gerilim reseptörlerinin uyarılmasıdır (Yelmen NK ve ark. Solunum 2003; 5: 10-4). En önemli semptom dispne olduğu için amfizemliler sürekli hiperventilasyon yaparlar. Bu nedenle siyanoz geç bir bulgudur. Yardımcı solunum kasları, özellikle göğüs kafesinin ön kısmını yukarı doğru kaldıran pektoral kaslar aşırı derecede solunuma katılırlar. Hastalar genelde zayıf ve iştahsızdırlar. Toraks önünde telenjektaziler görülebilir. Ekspiryumda birden başlayıp hep birden sonlanan polifonik ronküsler ve erken inspiriyum ralleri duyulabilir. Lateral grafide retrosternal parlak alan genişliği artar ve ekspirasyonda retrosternal ve retrokardiyak parlak alanlar kapanmaz. Yine ekspirasyonda akciğer alanlarında bulutlanma azalır. İnce ve uzun bir mediasten vardır. Sağ diyafragma kubbesi 7. kosta ön ucundan daha aşağıdadır. Amfizem nedeniyle karaciğer alt kenarı, kot kavsini geçebilir. Amfizemliler "pink puffer" olarak sembolize edilmişlerdir.

Amfizemde peptik ulcus sıktır. Dispne ortaya çıktığında FEV1 1200-1500 cc. arasındadır. Bu hastalarda yıllık FEV1 kaybı 50-75 ml. kadardır. FEV1 > 1200 cc. olanlarda ortalama sağkalım 10 yıldır. FEV1 1000 cc. ise sağkalım 5 yıldır. FEV1, 700 cc.'nin altındaysa sağkalım 2 yıla düşer. Amfizemli olgulara profilaktik amaçlı İnfluenza ve Pnömonokok aşısı yapılabilir.

*** AMFİZEM & KONJENİTAL & LOBER:**

Lober amfizem, çek-valf mekanizması sonucu hava hapsi ile bir akciğer lobunun aşırı şişkinliğidir. Gerçek patolojik amfizem her zaman olmayabilir. İntrensek veya ekstresek parsiyel bronş obstrüksiyonu lobar amfizeme neden olabilir. Gerçek konjenital lobar amfizem alveollerin gelişimsel anomalisi sonucunda oluşur. Hastaların % 50 'sinde bronşiyal bir anomali gösterilemezken, % 2 'sinde vasküler halka, hilar adenopati veya bronkojenik kist gibi ekstresek bası yapan nedenler, % 48 'inde ise intraluminal bronşiyal obstrüksiyon görülmektedir. Anormal mukozal katlantılar, bronşiyal stenoz, bronkomalazi, bronş kıkırdağının olmaması, hipoplastik yada immatür olması, konjenital lobar amfizeme yol açan diğer anomalilerdir.

Konjenital lobar amfizemli olgu dispne, taşipne, retraksiyon, öksürük ve wheesing ile başvurabilir. Hastalık erkek çocuklarda daha sıktır. Tutulan tarafta solunum sesleri azalmış, toraks duvarı genişlemiştir. Akciğer grafisinde bir lobda hiperinflasyon ve mediasteninin karşıya itildiği gözlenebilir. Etkilenmiş lobun fazla havalanması, etraftaki akciğer dokusuna basısı ve mediasteninin karşı tarafa yer değiştirmesi akciğer grafisi bulgularıdır. Bu amfizematö lob solda üst lobu ve sağda üst ve orta lobu daha sık tutmaktadır. Olguların % 20 'sinde konjenital kalp hastalığı, % 10 'unda renal agenezis ve renal kistler saptanabilir (Türkyılmaz Z ve ark. Akciğer Arşivi 2004; 5: 153-7). Konjenital lobar amfizem olan hastalar, genellikle yenidoğan döneminde ilerleyici, ağır solunum sıkıntısı şeklinde kliniğe başvururlar. Daha büyük çocuklarda da hışıltı, öksürük veya tekrar eden akciğer infeksiyonları görülür. Hastalığın bulguları ne kadar erken ortaya çıkarsa semptomları daha ağır olmaktadır. Erişkin çağda tanı konulan konjenital lobar amfizem vakaları tarif edilmiştir. Bu dönemde solunum sistemi bulguları daha hafiftir ve hastalar başka bir nedenle çekilen akciğer grafileri ile tesadüfen tanı alabilirler. Ağır semptomları olan konjenital lobar amfizem hastalarında tedavi genellikle lobektomidir. Özellikle ağır solunum sıkıntısı olan yenidoğan ve bebeklerde acil torakotomi hayat kurtarıcı olabilir. Daha hafif semptomu olan daha büyük çocuklar, cerrahi olarak tedavi edilmeden konservatif tedavi ile izlenebilmektedirler.

Polialveoler lobar amfizemde alveol sayısı 3-5 kat artar. Ancak havayolları, arterler yapısal, boyut ve sayı olarak normaldir. Bunların neticesinde birim akciğer dokusuna gelen kan miktarı artar. Ayırıcı tanıda konjenital kist, pnömatosel, pnömotoraks, Swyer-James-McLeod sendromu hatırlanmalıdır. Hafif semptomatoloji olanlara konservatif yaklaşılabılır. Diğer olgularda lobektomi tercih edilecek tedavidir. Lobektomi yapılan hastaların uzun süreli izlemlerinde kompanzatuvar akciğer gelişimi olduğu görülmüştür. Diğer çalışmalarda ise fonksiyonel rezidüel hacimde artış, total akciğer kapasitesinde artış ve midekspiyatuar akım hızlarında azalma gibi bazı bozukluklar saptanmıştır.

Solunum fonksiyon testlerindeki bozukluklara rağmen cerrahi olarak tedavi edilen birçok hasta asemptomatiktir (Doğru D. Toraks Dergisi 2004; 5: E1-E7).

* AMFİZEM & PATOGENEZ:

Amfizem patogenezinde 3 temel mekanizma vardır:

- 1) Artmış transpulmoner basınç
- 2) Akciğer esnekliğinde azalma
- 3) Sübap mekanizması

Kompansatris amfizemde alveol çeperi gerilir ama harap olmaz. Amfizemde damar mediasında kalınlaşma olur. Normalde alveolün çapı 0.01 mm'dir. Doku gerginliğinin fazla olduğu apikal bölgelerde amfizem daha belirgindir. Gerginlik kuvvetlerinin etkisi fibrotik skarlar etrafında ortaya çıkan lokal amfizem ve kompansasyon amfizeminde de belirgindir.

Otopside göğüs kafesi açıldığında, amfizemli akciğerin kollabe olmaması, stromanın atrofik görünümü ve plevra basıncının atmosfer basıncına yakın düzeyde inip çıkması olayı, akciğerin esnek büzüşme gücünün azaldığını kanıtlar. Bununla beraber unutulmamalıdır ki alveol genişlemesiyle esneklik kaybı birbirlerinin neden ve sonucudurlar.

* AMFİZEM & TANI:

Amfizemin varlığını ve derecesini gösteren en iyi fonksiyonel indikatör transfer katsayısıdır (kCO veya DLCO/VA).

* AMFİZEM & TİP:

- Hava hapsi olmayan amfizem → yaşlı akciğeri, santasiner (sentrilobüler), kompansatris amfizem, paraseptal veya periasiner amfizem
- Hava hapsi olan amfizem → MacLeod 's sendromu, bronşiyolitisi obliteransla birlikte olan amfizem, kronik bronşit, skatrisyel amfizem

Santrasiner (santrilobüler) amfizemde genişleme daha çok respiratuvar bronşiyollerde iken panasiner 'de alveollerdedir. Santrasiner amfizem her lobun üst kısımlarını tutma eğilimindedir. Santrilobüler amfizem üst zonda, panlobüler amfizem orta ve alt zonlarda sıktır. Panlobüler amfizem kadında sıktır. Paraseptal amfizem lobülün periferik kısmında gelişir ve bu nedenle daha çok interlobüler septaya, fissüre, vasküler yapılarla ve plevraya yakın alanlarda gözlenir. Santrasiner amfizemde lezyonlar havayolu obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkarlar. Buralarda bazal membran harap olur ve bronşiyol genişleyerek ortadan silinir. Bir asinusun çapı 10-12 mm 'dir. Santrasiner amfizem çoğu zaman kronik bronşitle beraberdir.

* AMFOTERİSİN-B:

% 5 dekstroz solüsyonu içinde % 0.1 mg/ml. konsantrasyondaki çözeltisi 1-2 saatlik infüzyonla uygulanmalıdır. Günlük doz 0.6-1 mg/kg 'dır. İnfüzyondan yarım saat kadar önce intravenöz antihistaminik, antipiretik ve antiemetikle premedikasyon önerilmektedir. İn vitro olarak kortikosteroidlerin amfoterisin-B 'yi antagonize ettiği gösterilmiştir.

En önemli yan etkisi nefrotoksitedir. Ayrıca enjeksiyon yerinde tromboflebit, anemi, lökopeni, trombositopeni, eksfoliyatif dermatit ve anafilaktik şok gibi yan etkileri vardır. Terapötik sınırı dardır. Amfoterisin-B 'nin siklosporin ile birlikte kullanılması akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Amfoterisin-B aynı zamanda siklosporin 'in plazma düzeyini de artırır. Diğer yandan (itakonazol gibi) tüm azol deriveleri de siklosporinin kan düzeylerini artırır.

* AMİBİAZİS:

İnsanlar hastalığa, enfekte kişinin feçesiyle atılıp su ve yiyecekleri kontamine eden kistleri sindirim yolundan alarak yakalanırlar. Kistler kolonda hareketli trofozoit şekline geçerler. Trofozoitler barsak mukozasında erezyon ve ülsera yol açarlar, portal sistem yoluyla karaciğere gidip karaciğer amip apselerini oluştururlar. Karaciğerdeki apseler çoğunlukla sağ lobun diyafragmatik yüzünde yerleşirler.

Amipin toraksa girişi en sık olarak karaciğer yolundan apsenin yayılışıyla gerçekleşir. Nadir olan diğer yol ise hematojen yolla yayılımdır.

*** AMİKASİN:**

Kanamisinden türetilmiştir. Etkinliği gentamisinden daha düşüktür. Yalnız aminoglikozidleri inaktive eden pek çok enzime dirençlidir. Doz 7-8 mg/kg. ‘dır.

*** AMİLAZ:**

Tükrük bezi ve pankreasta yüksek konsantrasyonda amilaz bulunmaktadır. Az miktarda kas, karaciğer, tuba uterina, lenf, feçes, idrar, karaciğer ve sütte de bulunur. Normalde serum amilaz kaynağı karaciğerdir. Amilaz normalde glomerüler filtrata geçebilen bir proteindir. Böbrek yetmezliğinde ekskresyon kusuru oluşabilir ve serum amilaz düzeyi yükselebilir. Konjenital makroamilazemi hastalığında amilaz ve amilaza karşı oluşan protein kompleksi birleşmiştir. Bu kompleks böbrekten atılamaz ve kanda birikir.

Akut ve kronik pankreatitte, pankreasın travma, apse, kanser ve pseudokisti, tükrük hastalıkları (Mumps, enfeksiyon, travma), safra yolu hastalığı, mekanik barsak obstrüksiyonu, mezanter arter obstrüksiyonu, aort anevrizma rüptürü, duodenal ülser perforasyonu, peritonit, akut apandisit, salpenjit, rüptüre olmuş ektopik gebelikte amilaz düzeyi artar. Karaciğer hasarı, akut alkolizm, gebelik toksemisi, diyabet, tirotoksikoz ve ağır yanıklarda serum amilaz düzeyi düşer.

Amilaz tayini sakkarogenik veya amiloklastik yöntemlerle tayin edilebilir. Amiloklastik yöntemlerde yıkılım ürünleri iyot ile renklendirilir. Wohlgemut yöntemi bir amiloklastik yöntem olup normal amilaz düzeyi 16-128 WÜ’dür. Somogy yöntemi bir sakkarogenik yöntem olup normali 60-150 SÜ’dür.

*** AMİLOİD:**

İnsan amiloidinin tüm tipleri ince, dal vermeyen, rijid, fibröz fibriler konfigürasyondadır. Doku kesitlerinde takriben 100 angström çaptadır. Amiloid ışık mikroskobunda amorf, eozinofilik, hyalin, ekstrasellüler bir madde olup vücudun her yerinde görülebilir.

*** AMİLOİDOZİS:**

Amiloidoz, insölübl fibriler proteinlerin değişik dokularda ekstrasellüler birikimiyle karakterize bir grup hastalığı kapsamaktadır. Amiloid ismi ilk kez 1853 yılında Virchow tarafından kullanılmıştır.

*** AMİLOİDOZİS & KLİNİK:**

Amiloidoz insölübl fibriler proteinlerin değişik dokularda ekstrasellüler birikimiyle karakterizedir. Amiloid maddesi, kristal viyole, asit schiff, kongo-red ile metakromazi verir. Halen kongo-red boyasını alması ve polarize ışık incelemesinde yeşil-gri polarizasyon vermesi tanıda en çok kullanılan yöntemidir.

Amiloid öncelikle böbrekte mezenşimal hücrelerde ve karaciğerde kupfer hücrelerinde birikir. Organomegali ile birlikte olan amiloidoz özellikle karaciğer, böbrek, dalak ve kalbi tutar. Primer amiloidozda (AL tipi) immunglobulin hafif zincirleri veya parçaları birikir. Sekonder amiloidozda (AA tipi) amiloid-A proteini birikir. AF tipinde prealbumin, AE tipinde prekalsitonin birikimi olur. AE tipi lokalize bir amiloidozdur. Multipl myelom ile beraber olan amiloidoz AL tipidir. Serum amiloid A maddesi, AEF (amiloid enhancing faktör) varlığında amiloid A maddesine dönüşerek dokularda depolanır. Tiroidin medullar karsinomu ile beraber olan AE amiloidozdur. AS tipi amiloidozda amiloid kalp ve beyinde birikir. AS amiloidin serebral tutuluşu Alzheimer hastalığına neden olur. AF tipi amiloidoz otozomal dominanttır. FMF, polinöropati, renal ve kardiyovasküler tutuluş ile beraberdir.

Sekonder amiloidozda daha çok küçük arterler, arteriyoller, kapillerler ve küçük venlerde amiloid depolanması olur. Primer amiloidozun tersine sekonder tipte amiloid oturması intimadan başlayıp media ‘ya doğru ilerler. **SEKONDER AMİLOİDOZ ‘A BAKINIZ.**

*** AMİLOİDOZİS & PATOLOJİ:**

Sekonder amiloidozda daha ziyade küçük arterler, arteriyoller, kapillerler ve küçük venlerde amiloid-A depolanması olur. Primer tipin aksine bu olgularda amiloid oturması damarların intimasından başlar ve media tabakasına doğru yayılma gösterir.

*** AMİLOİDOZİS & PROGNOZ:**

Ortalama yaşam süresi 1-4 yıldır. Ölümün en büyük sebebi böbrek yetmezliğidir. Kardiyak tutuluş ani ölüme yol açar. Amiloidoz yavaş bir progresyon göstererek birkaç yıl içinde ölüme götürür. Gastrointestinal kanamalar, solunum yetmezliği, kalp yetmezliği, tekrarlayan süperenfeksiyonlar yaşam süresini kısaltır.

* AMİLOİDOZİS & SEKONDER:

Sekonder amiloidozda AA tipi amiloid-A proteini birikir. Sekonder amiloidozda daha çok küçük arterler, arteriyoller, kapillerler ve küçük venlerde amiloid depolanması olur. Primer amiloidozun tersine sekonder tipte amiloid oturması intima başlıyıp media 'ya doğru ilerler. Sekonder amiloidozun en büyük nedeni tüberkülozudur. Yapılan postmortem çalışmalarda tüberkülozlu olguların % 4-40 'nda amiloidoz saptanmıştır. Amiloid depolanması için 6-12 yıl gerekir. En sık görülen klinik tablo (% 90) nefrotik sendromdur. En önemli laboratuvar bulgusu da proteinüridir. Sekonder amiloidozda derin ven trombozu görülebilir. Sekonder amiloidozda % 7-10 hipertansiyon, % 10-30 splenomegali, % 50-60 hepatomegali olur. Hepatomegaliye rağmen karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir.

* AMİLOİDOZİS & SINIFLAMA:

- 1) AL tipi amiloidoz (Primer amiloidoz): Genellikle erkeklerde ve 50 yaşın üzerinde ortaya çıkarken sekonder amiloidoz her iki cinsten ve gençlerde kendini gösterir. Sekonder amiloidoz temel olarak böbrek ve karaciğeri tutarken primer amiloidoz kalp, böbrek, gastrointestinal sistem, dil, dalak ve karaciğeri tutar. Sekonder amiloidozdaki amiloid-A kongo-red ile boyanırken primer amiloidozdaki amiloid ekseriya kongo-red ile boyanmaz. Multipl myelom ile beraber olan amiloidoz da budur. A harfi amiloidi, L harfi hafif zinciri ifade eder. Amiloid AL proteini immünoglobulin hafif zincirlerinden (kappa,lambda) oluşmaktadır.
- 2) AA tipi amiloidoz (Sekonder amiloidoz): Kronik enfeksiyöz veya kronik enflamatuvar hastalıklara bağlı olarak gelişir. Serum amiloid A adlı solübl madde amiloid A (AA) 'ya dönüşerek dokularda depolanmaktadır. Serum amiloid A 'nın amiloid A 'ya dönüşümünü AEF miktarı belirlemektedir. Serum amiloid A akut faz reaktanı olup vücut tarafından enflamasyona, enfeksiyona ve hücre nekrozuna cevap olarak oluşmaktadır.
- 3) AF tipi amiloidoz (Heredofamiliyal amiloidoz): Otozomal dominant geçer. FMF, polinöropati, renal ve kardiyovasküler tutulumla birlikte. Hastalık belirli coğrafik bölgelerde, akrabalarda görülür ve her biri kişisel özellikli organ tutulumu ve klinik bulgularla karakterizedir. Bu hastalıktaki amiloid fibrilinin prealbüminde oluştuğu gösterilmiştir.
- 4) AE tipi amiloidoz (Endokrin amiloidoz): Bir grup endokrin tümör ile birlikte. Tiroidin medüller karsinoması ile birlikte olan amiloidozda prekalsitonin birikir. AE amiloidozu lokal olarak hipofiz ve pankreasda da tanımlanmıştır.
- 5) AS tipi amiloidoz (Senil amiloidoz): Amiloid (prealbümin) beyin ve kalpte birikmektedir. Alzheimer tipi demanstan bu amiloidozun serebral tipi sorumlu tutulmaktadır.

* AMİLOİDOZİS & TANI:

Rektal biyopsi % 90-100 tanı koydurtur. Gingiva biyopsisinde ise tanı oranı % 25 'dir. Amiloidoz tanısı, amiloidin kristal viyole ,asid schiff, kongo-red ile metakromazi vermesiyle konulur. Halen kongo-red boyasını alması ve polarize ışık incelemesinde yeşil-gri polarizasyon vermesi tanıda en çok kullanılan yöntemdir. Elektron mikroskopik incelemede fibriler yapısının görülmesi tanıda kullanılabilir. İncelemelerde X-ray ayrışması ile beta ışını kırınım tabaka yapısından dolayı beta fibrolizis de denmektedir. Amiloid fibrilleri, öncelikle böbrekte mezenşimal hücrelerde ve karaciğer Kupfer hücrelerinde kendini gösterir.

* AMİLOİDOZİS & TEDAVİ:

- 1) Kolşisin: karaciğerden prekürsör madde sekresyonunu inhibe eder
- 2) Dimetil sülfoksit

* AMİNOFİLİN:

Etilen diamin molekülüyle birleştirilmiş 2 teofilin molekülüdür. Aminofilin bazik bir maddedir. İntravenöz doyurma dozu 5 mg/kg.'dır. Olağan dozlarda aminofilin, beyne kan akımını % 25 azaltır. **BAKINIZ TEOFİLİN.** Başlıca yan etkiler: Huzursuzluk, tremor, çocuklarda öğrenme güçlüğü ve

davranış sorunları, memelerde fibrokistik değişiklikler, idrar retansiyonu, hipokalemi, hiperkalsemi gibidir. Teofilin suda çok az eridiği için tuzları kullanılır. Aminofilin ağırlık olarak % 80 teofilin içerir.

* AMİNOGLİKOZİD:

Gentamisin, netilmisin ve amikasin adlı aminoglikozidler Micropolyspora suşlarından, tobramisin, kanamisin ve streptomisin ise Streptomyces suşlarından elde edilir.

Aminoglikozidler pekçok vücut sıvısına dağılırlar. Balgam düzeyleri plazmanın 1/5 'i kadardır. İntrasellüler konsantrasyonları düşüktür. Bunun tek istisnası proksimal renal tübül hücreleridir. Bu yüzden bu hücreler toksik hasara açıktırlar. Aminoglikozidlerin önemli bir metabolizması yoktur ve büyük kısmı değişmeden idrarla atılır. Yarılanma ömürleri 2 saat civarındadır. İntramüsküler kullanımdan 1 saat sonra plazmada pik düzeylere ulaşırlar.

* AMİNOGLİKOZİD & SPEKTRUM:

Aminoglikozidlerde bakterisidal aktivite konsantrasyona bağımlıdır. Aminoglikozidler ve polimiksinler pürülan materyale bağlanarak inaktive olurlar. Alkali pH 'da aminoglikozid etkisi artar. Aminoglikozidler genellikle beta-laktam antibiyotiklerle sinerjistik etkilidir. Aminoglikozidlerin enfeksiyon yerine difüzyonu iyi değildir ve anaeroplara karşı etkisizdirler. Aminoglikozidler pnömokok ve Hemofilus influenza'ya karşı etkili değildir. Aminoglikozid antibiyotikler birarada verildiklerinde beta-laktam antibiyotikleri inaktive edeceklerinden, bu 2 grup antibiyotik farklı zamanlarda (en az yarım saat aralıklarla) uygulanmalıdır.

* AMİNOGLİKOZİD & YAN ETKİ:

Aminoglikozidlerin başlıca 2 yan etkisi renal tübüler nekroz ve ototoksisitedir. Aminoglikozidler akut böbrek yetmezliğine neden olabilirler. İlaç kesilirse kural olarak böbrek yetmezliği de geriye döner. Furosemid ve diğer loop diüretikler, klindamisin, vankomisin, cisplatin 'in beraberce kullanılması nefrotoksisiteyi artırır.

Terapötik etkinliği üzerinde doz sıklığının bir etkisi yoktur. Aynı günlük dozu daha az kerede vererek etkinliğin değişmediği hatta arttığı saptanmıştır. Bu durum, bakterisidal etkinin konsantrasyon-bağımlı olması ve "postantibiyotik etki" ile açıklanmaktadır. Çok önemli başka bir bulgu da total günlük dozu daha az kerede vererek ototoksisite ve nefrotoksisitenin artmadığı hatta azaldığıdır. Bunun nedeni, aminoglikozidlerin renal tutulumlarının (daha az nefrotoksik olan tobramicin dışında) doyabilen bir sistem olmasıdır. Geçici yüksek seviyelere kıyasla uzun süreli düşük seviyelerde renal tutulum daha yüksek olmaktadır. Doyabilen aminoglikozid tutulumu orta kulakta da gösterilmiştir. Dolayısıyla aminoglikozid dozu mümkün olduğunca az kerede verilmelidir.

Gentamisin en nefrotoksik olandır. En düşük ototoksisite ise netilmisin'dedir. İntravenöz hızlı aminoglikozid perfüzyonu nöromüsküler blokaj nedeniyle solunum arrestine yol açabilir. Bulantı, kusma, vertigo, nistagmus, ataksi vestibüler disfonksiyonu gösterir. Nedeni iç kulaktaki işitme hücrelerindeki hasardır. İşitmeyle ilgili disfonksiyonda tinnitus, yüksek tondaki seslerin azalması görülebilir. İşitme kaybı 8. kafa çiftinin hasarına bağlıdır. Ototoksisite reversibl olabilir. Uzun süreli aminoglikozid tedavisinde odiyometri yapılmalıdır.

Aminoglikozidler zayıf nöromüsküler blokerdirler. Uzun süreli kullanımlarında hipomagnezemiye yol açabilirler.

* AMİNOPENİSİLİNLER:

Semisentetik penisilinlerdir. Ampisilin ve amoksisilin bu gruptadır. Amoksisilin ampisilin 'in benzil grubuna hidroksil grubu eklenmesiyle oluşur. Bu antibiyotikler, benzil penisiline göre Gram(+) koklara daha az etkilidir. Aminopenisilinler aside dirençli oldukları için per oral alınabilirler. Yiyecekler ampisilin 'in emilimini inhibe ettiklerinden aç karna alınması gerekir. Oysa amoksisilin 'in emilimi 2 kat daha fazladır ve emilimi yiyeceklerden etkilenmez. 500 mg. ampisilin per oral alınımı 2 saat süreyle serumda pik düzeyler oluşturur. Serum yarılanma ömrü 1 saattir. Amoksisilin 'in balgam penetransı ampisilinden daha iyidir.

Aminopenisilin alanların % 7 'sinde kutanöz döküntü meydana gelir. Bu risk enfeksiyöz mononükleoz, CMV enfeksiyonu ve lenfositik lösemi olgularında özellikle daha fazladır. Aminopenisilinlerin diğer yan etkileri bulantı, kusma, ishal, oral kandidiyazistir. Nadiren Clostridium difficile 'ye bağlı olarak pseudomembranöz kolit gelişebilir.

*** AMİNOPİRİN:**

Pirazolon türevidir.

*** AMİODARON & AKCİĞER:**

Amiodaron 1961'den beri kullanılan bir antiaritmiktir. Diğer antiaritmiklere dirençli ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılır. En sık görülen ekstrakardiyak yan etkisi pulmoner toksisitedir. Amiodaron alanların yaklaşık % 6 kadarında pulmoner toksisite gelişmekte ve bunların % 10-20 'si fatal seyretmektedir. Özellikle 2 aydan uzun süre günde 400 mg 'dan fazla kullanımı halinde toksisite artmaktadır. En sık interstisyel pnömonitis şeklinde seyreder. Toksisite mekanizması, hücre içinde fosfolipidozise yol açarak alveoler makrofajlar ve tip II pnömositlerde lamellar inklüzyonlar oluşturması ve bunun interstisyel inflamasyon ve fibroblastik aktiviteyi stimüle etmesidir. Klinik olarak dispne ve nonproduktif öksürük görülür. Bazı hastalarda kas güçsüzlüğü, nöropati, tiroid disfonksiyonu, hiperpigmentasyon görülebilir. Akciğer grafisinde alveoler infiltratlara progresyon gösterebilen diffüz interstisyel patern izlenir. Kontrastlı toraks BT 'de özellikle ilacın akümüle olduğu alanlarda çevre kas dokusundan daha dens opasiteler görülebilir. SFT 'de total akciğer kapasitesinde azalma ve DLCO 'da düşme görülür, hatta klinik izlemde DLCO 'da % 25 'den fazla azalma olduğu takdirde ilacın kesilmesi yada kortikosteroidlerle birlikte verilmesi önerilmektedir. BAL'da lenfositik veya nötrofilik alveolitis görülebilir. Ayrıca alveoler köpüksü makrofajlar ve lamellar inklüzyonlar içeren tip II pnömositler, interstisyel inflamasyon ve fibrozis izlenir. Galyum-67 sintigrafisinin pozitifliği tanıyı destekler, ancak spesifik değildir. Kesin tanı için konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli ve pnömoninin ekarte edilmesi gerekir. Bu hastaların % 20 'sinde görünüm, bakteriyel pnömoniye taklit edebilir.

İlacın stoplanması çoğu kez tedavi için yeterli olmaktadır, ancak bu hastalar diğer antiaritmiklere dirençli olduğu için amiodaronun tekrar ve kortikosteroidlerle birlikte kullanılabileceği belirtilmektedir. Literatürde, amiodaron alan ve opere olan hastalarda postop. 18-72 saat içinde ARDS geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur. Greenspon ve arkadaşları malign ventriküler taşiaritmi nedeniyle opere olan 18 hastanın 9 'unda postop. ARDS gelişmesine karşın amiodaron almayan 44 hastanın hiçbirinde ARDS gelişmediğini bildirmişlerdir. Bu nedenle perioperatuvar yüksek FiO₂ 'nin ARDS insidansını arttırdığı düşünülmektedir. Amiodaron, nadiren BOOP 'a da neden olabilir.

*** AMİP APSESİ & AKCİĞER:**

Karaciğer amip absesi

1-Transdiyafragmatik lenfatiklerle plevraya ulaşabilir.

2-Plevraya rüptüre olarak ampiyeme yol açabilir.

3-Hepatobronşiyal fistüle neden olarak akciğer absesi ve akciğer konsolidasyonuna neden olabilir.

Karaciğer amip absesinde % 80 sağ akciğer tutulur. Çünkü karaciğer amip absesi en sık sağ lobdadır. Sol lobdaki karaciğer amip absesi perikardit yaparsa mortalitesi % 30 'lara çıkar. Genel olarak karaciğer amip absesinde plöropulmoner komplikasyon oranı % 7-20 civarında bildirilmiştir. Fakat bununla birlikte olguların yarısından fazlasında anormal akciğer grafisi vardır.

Tedavide metronidazol 750 mg (3x1) önerilmektedir.

*** AML: AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİ**

Myeloblast içinde auer body görülebilir. Sudan(+) hücreler daha çok AML 'yi düşündürür.

*** AMLODİPİN:**

Dihidropiridin sınıfı bir kalsiyum antagonistidir. Periferik ve koroner vazodilatatördür. Yarılma ömrü 36-45 saattir. Amlodipin, insan fibroblastlarındaki LDL reseptör ekspresyonunu uyardığı için ekstrasvasküler LDL 'den aterojen lipoproteinlerin sentezlenmesini engeller. Yine tavşan aort düzkas hücrelerinin mediya 'dan intimaya göçünü önlemiştir. En sık görülen yan etki periferik ödemdir.

*** AMNİYON & MAYİ:**

Amniyon sıvısı her 3 saatte bir yenilenirken sodyum, potasyum gibi elektrolitleri ise 15 satte bir yenilenir. Fetusun ölümünden sonra bile, amniyon sıvısının dönüşümü fetusun normal olduğu

zamanının yaklaşık yarısı düzeyinde devam eder. Bu da sıvının doğrudan amniyon membranlarında oluşup absorbe edildiğini gösterir.

*** AMNİYOSENTEZ:**

Lesitin/sfingomyelin oranı 2 ‘nin üstünseyse akciğer matürdür.

*** AMOKSİSİLİN:**

Semisentetik penisilindir. Ampisilin ‘in benzil grubuna hidroksil grubu eklenmesiyle oluşur. Yiyecekler ampisilin ‘in emilimini inhibe ettiklerinden aç karna alınması gerekir. Oysa amoksisilin ‘in emilimi 2 kat daha fazladır ve emilimi yiyeceklerden etkilenmez. Amoksisilin ‘in balgam penetransı ampisilinden daha iyidir. Amoksisilinin en önemli yan etkisi % 34-42 oranında görülen diyaredir.

*** AMONYAK:**

Amonyak inhalasyonu göz, burun, boğazda yanma, göz kapaklarında şişme, konjuktivit, öksürük, laryngospazm, bronkospazm ve glottis ödemi ortaya çıkarır.

*** AMOROZİS: (KÖRLÜK)**

Önde gelen körlük nedenleri:

- 1) Ameliyat edilmemiş yaşa bağlı kataraktlar
- 2) Primer açık açılı glokom
- 3) Yaşa bağlı maküler dejenerasyon

Bu üçü tüm körlük nedenlerinin % 47’sini oluşturur. Beyaz ırkta başta gelen körlük nedeni maküler dejenerasyondur. Ameliyat edilmemiş kataraktlar siyah ırkta tüm körlük vakalarının % 27 ‘si olup beyaz ırktakilerden 4 kat daha fazladır. Primer açık açılı glokom yine siyah ırktaki körlük vakalarının % 27 ‘si kadar olup beyazlardan 6 kat daha sık görülür ve ortalama 10 yıl daha erken başlar.

*** AMOROZİS FUGAKS:**

10-30 saniye süreyle körlük olmasıdır. Nedeni aterosklerotik plağın yarattığı türbülansın tromboza yol açması ve optik arteri tıkanmasıdır. Antiagregana yanıt vermiyorsa cerrahik girişim düşünülür. Gençlikteki amorozis fugaks, hemipleji ve hemiparezi olgularında mutlaka mitral valv prolapsusu (mitral valv prolapsusu) ekarte edilmelidir.

*** AMPİSİLİN:**

Alfa-amino benzil penisilin ‘in D izomeridir. 6-aminopenisilanik asitten derive olan ilk geniş spektrumlu semi-sentetik penisilindir. Asid ortamda stabil olduğundan per oral uygulamada mide asidine dayanır. % 20 oranında kan proteinlerine bağlanır. Başlıca idrar, bir miktarda safrayla atılır. Probenesid ampisilin tübüler sekresyonunu inhibe ederek atılımını geciktirir. Safra konsantrasyonları serumun 300 katına kadar ulaşabilir. Safraya dökülen ampisilin tekrar emilir. Ampisilin anne sütüne geçer. Başlıca yan etkileri: glossit, stomatit, bulantı, kusma, diyare, pseudomembranöz kolit, dermatolojik ve hematolojik toksisitesi vardır. Aminopenisilin (ampisilin, amoksisillin) tedavisinde % 3-5 oranında deri döküntüsü olurken enfeksiyöz mononukleozda ampisilin verilirse bu oran % 50-95 ‘e çıkar. Aminopenisilin ve diğer geniş spektrumlu penisilinler daha çok geç devrede görülen morbiliform deri döküntülerine yol açarlar.

*** AMPİYEM:**

Doğal vücut boşluklarında püy bulunmasını ifade eder. Ampiyemin cerrahik drenajı ilk kez Hipokrat tarafından bulunmuştur. Ampiyem sıvısında pH 6.93 ‘e kadar düşebilir.

*** AMPİYEMA NECESSİTATİS:**

Toraks duvarına açılmış olan plevra ampiyemine bu isim verilir. Stafilokok pnömonisi, kanserler, aktinomikoz ve blastomikoz seyrinde görülebilir (Çakan A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1997; 11: 29-36).

*** AMPULLA WATERİ KANSERİ:**

Ana safra yollarını tıkayıp gümüş renkli dışkıya yol açabileceği gibi ülserleşip kanayabilir. Çocukta verilen aşırı doz sülfonamidler de gümüş renkli dışkı çıkmasına neden olurlar.

* ANABOLİK STEROİDLER:

Cinsel uyarılma, enerji, sabah saatlerinde görülen eforide artışa yol açar. Bu grupta yer alan oxymetolon kolestaz yapmaktadır.

* ANAEROB BAKTERİLER:

Gram-negatif anaerob basiller → Bacteroides, Fusobacterium

Gram(+) sporlu basiller → Clostridium (sporu vardır)

Gram(+) anaerob basiller → Arachnia, Bifidobacterium ericsonii

Gram(+) anaerob koklar → Peptokok, peptostreptokok, mikroaerofilik streptokok

Anaerobik bakterilerin serbest havayla temastan 1 saat kadar sonra öldükleri bildirilmiştir. Anaerobik bakteriler perfüzyonu kötü olan, doku nekrozunun olduğu yerler ve oksidoredüksiyon potansiyelinin düştüğü durumlarda proliferere olabilirler. Bununla birlikte süperoksit dismutaz üreten bazı türlerin oksijen toleransı vardır. En sık saptanan patojenler Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum ve mikroaerofilik streptokoklardır. Clostridium bakteriyemisi masif hemolizle beraber olabilir.

* ANAEROBİK PNÖMONİ:

Başlıca enfeksiyon kaynağı orofarinks ve paranazal sinuslardır. Diş eti kıyılarında ve tonsiller kriptlerde bol miktarda anaerob vardır. Ekspektore edilen normal flora sekretinde anaerob/aerob oranı 10 ‘dur. Bu sekretin içindeki 200 tür anaerobik bakteriden 20 ‘si patojendir. Ağız hijyeni kötü olanda anaerobik kommensal bakteri miktarı artar ve bunlar aspirasyonla akciğere ulaşırlar.

* ANAEROBİK PNÖMONİ & KLİNİK:

Olguların % 70-80 ‘nde subfebril ateş vardır. Öksürük başlangıçta nonproduktiftir. Pnömoninin başlangıcından 7-10 gün sonra kavite oluşunca ekspektoryon artar. Olguların % 40-75 ‘nde pütrid koku, % 50 ‘sinde yan ağrısı ve kilo kaybı, % 25 kadarında da hemoptizi vardır. Lökositoz (> 12.000/mm³) olguların 2/3 ‘nde vardır ve daha çok Bacteroides bakteriyemisinde görülür. Anemi, anaerob pnömonilerinde beklenen bir laboratuvar bulgusudur. Bunun nedeni anaerob pnömonilerin subakut seyirli olması nedeniyle geç klinik vermeleri ve transferrin düzeyinin uzun süreli düşüklüğü nedeniyle, kemik iliğine akan demirin azalmasıdır.

Nekrotizan pnömoni devresinde yüksek ateş oldukça dikkat çekicidir. Apse ortaya çıktığında ateş daha düşük düzeylere inebilir. Nekrotizan pnömoni devresinde pnömoninin tüm klasik bulguları saptanabilir. Ampiyem gelişen olgularda ise genel durum aniden bozulur.

Olguların % 50 ‘sinde akciğer parankimi, % 30 ‘nda plevra, % 20 ‘sinde her ikisi beraber tutulur. Anaerobik pnömonilerin % 2 ‘sinden azında bakteriyemi meydana gelir. Bakteriyemik anaerobik plöropulmoner enfeksiyonlar gastrointestinal veya genitoüriner sistemden kaynaklanabilir. Bu durumda daha çok alt loblarda lokalize olan yama tarzı veya nonsegmental homojen konsolidasyon mevcuttur.

* ANAEROBİK PNÖMONİ & PREDİSPOZİSYON:

Orofaringeal sekresyonların aspirasyonu en sık sağ tarafadır (2 kat). Yatar durumda hedef segmentler üst lob posterior ve alt lob süperior iken ayakta bireyde alt lob bazal segmentlerdir. Aspirasyonla akciğere karışık bir flora iner. Bir çalışmada anaerob pnömonisi olanlarda olgu başına 3.2 bakteri saptanmıştır. Anaerob pnömoni olgularının % 30-50 ‘sinde mikst anaerob enfeksiyon varken diğer olgularda aerop + anaerop karışıktır. Olguların % 40-75 ‘i alkoliktir. Olguların % 25 ‘nde geçici iskemik atak, genel anestezi, epilepsi gibi bir bilinç bozukluğu dönemi vardır. Özefagus hastalığı ve disfaji predispozan bir nedendir. Olguların % 25 ‘nde altta yatan bir predispozan neden bulunamaz.

* ANAEROBİK PNÖMONİ & RADYOLOJİ:

Akciğer grafisinde aspirasyondan sonra ilk olarak pnömonik infiltrasyon görülür. Ortalama 12 gün içinde hava-sıvı seviyesi gösteren kavite ortaya çıkar.

* ANAEROBİK PNÖMONİ & TANI:

Anaerobik pnömoni düşünüldüğüne kontaminasyon nedeniyle balgam kültürü kullanılmaz. Anaerobik pnömonide ajanı elde edebilmek için transtrakeal aspirasyon ile materyal alıp derhal kültüre

göndermek gerekir. Anaerob pnömoni tanısında, anaeroblar tarafından üretilen volatil yağ asitlerinin balgamda saptanması için gaz-likid kromatografisi geliştirilmiştir. Bu teknik kolonizasyonla enfeksiyon ayrımının yapılmasına da yardımcıdır.

* ANAEROBİK PNÖMONİ & TEDAVİ:

Anaerobik pnömonilerde hafif ve orta ağırlıktaki olgularda ilk seçenek penisilindir. Orofarinjeal floradaki anaerob bakterilerin % 20 'si beta-laktamaz üretirken bu oran Bacteroides fragilis için % 50-60 düzeylerindedir. Anaerobik bakteri pnömonisinde penisilinler yüksek dozda (12-18 milyon ünite/gün) kullanılmalıdır. Ağır olgularda penisiline metronidazol (2 gr/gün) eklenebilir. Metronidazol, mikroaerofilik streptokoklar dışında tüm anaeroblara etkilidir. Ancak anaerobik akciğer enfeksiyonlarında metronidazol tek başına kullanılmaz. İkinci seçenek ise Gram(+) spektrumu da olan klindamisin 'dir. Sefoksitin, antianaerob etkili sefalosporindir. Ancak 3. kuşak sefalosporinlerin anaerobik bakterilere etkisi penisiline göre çok zayıftır. Aminoglikozidler ve kinolonlar anaeroplara etkisizdir. Unutulmamalıdır ki anaerobik pnömonilerin rezolüsyonu 6 haftadan uzun sürebilir.

* ANAEROBİK PNÖMONİ & TİP:

Anaeroblar akciğerde 4 tip lezyon meydana getirirler:

- 1) PNÖMONİTİS: Kronik ve sinsi seyirli olan bu pnömonik infiltrasyon genelde soliterdir. Alt loblarda volüm kaybına yol açmış bir pnömonide anaeroblar unutulmamalıdır. Tipik röntgen görünümü segmenter homojen konsolidasyondur. Genel durum çok defa iyidir. Ateş subfebrildir.
- 2) NEKROTİZAN PNÖMONİ: Tipik olarak birden fazla lobtadır. Lezyonların yaşı ve aktiviteleri farklıdır. Histolojik olarak alveoler nekroza eksudatif ve organize pnömoni eşlik eder. Bronşlarda enflamasyon, ülser, bronşektazi ve akciğerde multipl apseler vardır.
- 3) AKCİĞER APSESİ: Akciğer apselerinin % 80 'ninden anaeroblar sorumludur ve apselerin % 10-30 'u penisiline dirençli anaeroblarla oluşur. Akciğer apsesi olanların 2/3 'nde periodontit veya gingivit vardır. Kavite, granülasyon dokusuyla kuşatılmış ve bir piyojenik membranla sınırlanmıştır. Kronik olgularda fibröz bir kapsül dikkati çeker. Kavitenin içinde parsiyel epitelizasyon ve skuamöz metaplazi gözlenebilir. Kavite duvarındaki arter ve venlerde fibröz intimal kalınlaşma, hatta lümen tıkanıklığı görülebilir. Tromboz ve nekroz oluşabilir. Primer akciğer apselerinin prognozu iyidir. (% 95) 'in üzerinde remisyona saptanır. Yalnız akciğer apsесinin rezolüsyonu çok yavaştır. Ortalama 65 günde iyileşir. Nadiren bir akciğer kavitesi içinde yüzen homojen bir akciğer kitlesi saptanabilir. Bu akciğer gangrenine ait bir görünümdür. Beraberinde hiler ve mediastinal lenfadenopati de olduğu için bronş karsinomu izlenimini verir.
- 4) AMPİYEM: Anaerobik pnömonilerde plevral efüzyon hızla gelişir ve daima ampiyeme dönüşür. Tüm ampiyemlerin % 76 'sından anaeroblar izole edilmiştir ve ampiyem olgularının % 35 'nden ise sadece anaeroblar sorumludur. Bacteroides fragilis ve Clostridium perfringens gaz üreterek pyopnömotoraksa neden olurlar.

* ANAEROBİK GLİKOLİZ:

Hücre, enerjisinin normalde % 5 'ni anaerobik glikolizden sağlar.

* ANAEROBİK METABOLİZMA:

Başlıca 2 görevi vardır.

- 1- Maksimum iş esnasında şahsın aerobik metabolizma yeteneğinin üstünde bir enerji sağlamak
- 2- Olağan şiddetteki bir iş esnasında, oksijen kullanımının yeterli seviyeye ulaşmasından önce süratli bir başlangıç enerjisi temin etmektir.

* ANAFİLAKSİ:

Erken tip hipersensitivite veya anafilaksi, daha önceden duyarlaştırılmış bireyin antijene maruziyetinden sonra birkaç dakika içinde meydana gelmektedir. Atopik veya anafilaktik duyarlılıktan sorumlu antikora reagin adı verilmiştir. "Reagin" terimi, esas olarak sifilisli hastaların serumunda bulunan bir reaktandan (Wassermann reagin) gelmektedir. Bununla birlikte yeni terminolojide reagin terimi deri ve diğer dokularda mast hücrelerine karşı özgün bir bağlanma yeteneğinde olan homositotropik antikorları ifade etmektedir. Bu tipte bir aktivite diğer tip immünoglobulinlerde de olmakla birlikte olguların ezici bir çoğunluğunda reaginik antikor IgE 'dir. Buna karşın insan kadar

gelişmemiş olan pek çok alt türde dokuya bağlanıp tip 1 immün reaksiyona yol açabilecek IgG tipinde reaginik antikorlar da vardır.

IgE antikorları T hücre bağımlı bir mekanizma aracılığıyla sentezlenmektedirler. Sentezlendikten sonra kuvvetle mast hücre veya bazofil yüzeyine bağlanırlar. Bu güçlü ve spesifik bağlanma nedeniyle IgE için sitotropik antikor terimi de kullanılmaktadır.

*** ANAFİLAKSİ & ETİYOLOJİ:**

Anafilaktik reaksiyon, IgE, immün kompleks, kompleman veya araşidonik asid metabolizması aracılığıyla oluşabileceği gibi direkt histamin salınımına yol açan ajanlar da anafilaksiye neden olabilirler. Yani IgE aracılığıyla olması şart değildir. Anafilaksi, antijenle temastan sonra ilk 30 dakika içinde gelişir. Penisilinden sonra en sık görülen anafilaksi nedenleri iyotlu kontrast maddeler, dekstran, aspirin, L-asparajinazdır. Cisplatin, melfalan, bizantren, rubidazon, bleomisin, siklofosamid anafilaksiye neden olabilir. Literatürde insülin, streptokinaz hatta siprofloksasinle oluşmuş anafilaksi bildirilmiştir. Vankomisin, polimiksin-B ve dekstran 'ın mastositlerden mediyatör salınımı, iyotlu kontrast maddelerin ya direkt mediyatör salınımı yada alterne yoldan kompleman aktivasyonuna bağlı reaksiyon geliştirdiği düşünülmektedir.

Eskiden en sık anafilaksi nedeni olarak difteri yada tetanus antitoksinlerinin verilmesi amacıyla kullanılan at serumu bildirilmekteydi. Günümüzde ise en sık anafilaksi nedenleri penisilin ve arı sokmasına bağlı olarak görülen reaksiyonlardır.

*** ANAFİLAKSİ & KLİNİK:**

Antijenin parantral yolla verilmesi en fazla anafilaksiye neden olan yoldur. Penisilin oral, topikal, parantral hatta inhalasyon yoluyla anafilaksiye neden olabilir. Anafilaktik reaksiyon antijenle karşılaştıktan dakikalar hatta saniyeler içinde başlar. İlk bulgular terleme, bulantı ve siyanozdur. Ürtiker ve anjiyoödem olmadan da ani kollaps görülebilir.

*** ANAFİLAKSİ & KOMPLİKASYON:**

Anafilaksiye bağlı ölümlerin % 70 'i solunum komplikasyonlarından, % 24 'ü kardiyovasküler yetmezliktendir.

*** ANAFİLAKSİ & LABORATUVAR:**

EKG 'de sinuzal taşikardi, atriyal veya ventriküler aritmi hatta myokard enfarktüsü bulguları saptanabilir.

*** ANAFİLAKSİ & PREVALANS:**

Penisiline karşı anafilaktik reaksiyonlar % 0.7-10 arasında görülmektedir. Böcek sokması sonucu görülen sistemik reaksiyonların sıklığı ise % 0.5-4 arasındadır.

*** ANAFİLAKSİ & PROGNOZ:**

Anafilaksiye bağlı ölümlerin % 70 'nin solunum komplikasyonlarından ve % 24 'ünün de kardiyovasküler yetmezlikten dolayı görüldüğü bildirilmiştir.

*** ANAFİLAKSİ & TANI:**

Bir enjeksiyon yada ağırlı bir durumdan sonra ortaya çıkan vazovagal kollaps anafilaksi ile en sık karışan tablodur. Vazovagal kollapsestaki renk solukluğu ve terleme senkop öncesi bulantı ile birlikte. Kaşıntı, siyanoz ve solunum zorluğu yoktur. Bu kişilerde genellikle nabız yavaştır. Hasta baş aşağı gelecek şekilde yatırıldığında semptomlar hemen düzelir.

Anafilaksi ayırıcı tanısında pulmoner emboli, havayollarına yabancı cisim aspirasyonu, anksiyete, hipoglisemi, karsinoid, feokromasitoma, sistemik mastositoz ve myokard enfarktüsü unutulmamalıdır.

*** ANAFİLAKSİ & TARİHÇE:**

MÖ. 2643 yılında Firavun Menses 'in arı sokması sonucu ölmesiyle ilk anafilaksi vakası kayda geçmiştir. 1902 yılında Portier ve Richet, yılan balığı serumu verdikten sonra yeniden aynı serumun

verilmesiyle köpeklerde büyük bir duyarlılık oluştuğunu görüp, "korumasızlık" anlamına gelen anafilaksi terimini ortaya atmışlardır. Anafilaksi profilaksinin zıttıdır.

*** ANAFİLAKSİ & TEDAVİ:**

Hastanın bacakları kaldırılarak yatırılır ve solunum yolları açık tutulur. Mümkünse antijenin giriş yerinin proksimaline bir turnike yerleştirilmeli ve her 10 dakikada bir 1-2 dakika gevşetilmelidir. İntravenöz 1 cc. (1/1000) epinefrin solüsyonu 10 cc 'ye tamamlanıp 1 cc 'si derhal verilir. Gerekirse bu enjeksiyon 5-20 dakikada bir 3 kez tekrarlanır. Ardından 250-1000 mg. metil prednisolon yapılır. Daha sonra volüm süstitisyonu amacıyla human albumin, dekstran vs. verilir. Bu yoksa 1000 cc. kristaloid solüsyonu 20 ile 300 dakika içinde infüze edilir. Anafilaksi tedavisinde amaç hastanın sistolik basıncının 80 mm.Hg üzerinde sürdürülmesidir. Ek olarak bir antihistaminik de (10-20 mg.klorfeniramin) kullanılabilir.

FiO₂ 0.4-1 arasında olmak kaydıyla oksijenoterapi uygulanır. Amaç arteriyel oksijen basıncının 60 mm.Hg 'nın üzerinde tutulmasıdır.

Larynjeal ödem için rasemik epinefrinden 0.5 ml alınıp 2.5 ml izotonik içinde nebulizatörle verilir. Gerekirse entübasyon yada krikotirotoni yapılmalıdır.

Bronkospazm için beta-2 agonist inhalasyonu (nebulizatör ile salbutamol) yapılır ve daha sonra aminofilin infüzyonu denenebilir. Aminofilin yükleme dozu 4-6 mg/kg ve idame dozu 1 mg/kg/sa 'dır.

*** ANAL FİSSÜR:**

En sık neden kabızlıktır. Kadında sık. Fissürde sfinkter spazmı olur. Dışta nöbetçi meme, içte hipertrofik papilla olması anal fissürün triadıdır. Rektal tuşe sancılıdır.

*** ANAL FİSTÜL:**

Sekresyon nedeniyle pruritis anii olabilir. Styilet ile fistülün gidiş yolu araştırılır. Fistül iç deliği genelde anal kriptalardan birisidir. Dış delikten metilen mavisi verilebileceği gibi lipiodol ile fistülografi de yapılabilir. Crohn hastalığı, kolitis ülseroza, malinyite, tüberkülozda anal fistül oluşabilir.

*** ANALEPTİK:**

Tüm analeptikler santral sinir sistemi stimülanıdır. Tidal volüm ve solunum frekansını arttırlar. Hızla metabolize olup idrarla atılırlar. Bunun tek istisnası doksapram'dır. Tüm analeptiklerin terapötik indeksi dardır. Adrenalin salınımını arttırarak pressor ve disritmik etki gösterdiklerinden koroner arter hastalığında kontrendikedirler. Başlıca yan etkileri: Uykuya dalmada zorluk, ajitasyon, inatçılık ve major konvülsiyondur.

*** ANALJEZİK İNTOLERANSI & EPİDEMİYOLOJİ:**

Analjezik intoleransının normal popülasyonda prevalansı % 0.3-0.9 kadardır. Hafif astımı olanlarda % 2-10, ağır astımı olanlarda % 20 civarında, ağır astımla birlikte nazal polipi olanlarda % 78'e varan oranlarda; yalnızca nazal polipi olanlarda % 14-22 ve kronik ürtikeri olanlarda % 23-28 olarak bildirilmiştir.

*** ANALJEZİK İNTOLERANSI & KLİNİK:**

Samter sendromunda ilk semptomlar ikinci veya üçüncü dekatta şiddetli bir vazomotor rinit şeklinde başlar. Başlangıçta epizodik olan rinit daha sonra perenniyal hale gelir. Bu dönemde hastada nazal polip ve/veya sinüzit saptanır. İlk astım semptomları, genellikle uzun süredir devam eden bu üst solunum yolu semptomlarından sonra başlar ve bunu analjezik intoleransı izler. Bazan değişik klinik tablolar da gözlenebilir: Örneğin rinit hiç olmayabilir veya astım diğer semptomların hepsinden önce başlayabilir.

Tipik olarak analjezik alımından yaklaşık 15-180 dakikalık bir latent dönem sonrası şiddetli bir burun akıntısı başlar. Buna baş ve boyunda maküler eritem, konjunktival irritasyon ve/veya bulantı-kusma, intestinal kramplar ve diyare eşlik eder.

Analjezik intoleransı olan astımlılardaki nazal polip insidansı yapılan çeşitli çalışmalarda % 50-100 arasında değişmektedir. Analjezik intoleransı olanların % 5 'nde parasetamol ile çapraz reaksiyon meydana gelebilmektedir.

*** ANALJEZİK İNTOLERANSI & TANIM:**

Asetilsalisilik asid veya diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaçları aldıktan sonra birkaç saat içinde gelişen bronkospazm, anjiyonörotik ödem, ürtiker, rinit, anafilaktik şok veya bunların çeşitli kombinasyonlarından oluşan bir klinik tablodur.

*** ANALJEZİK İNTOLERANSI & TARİHÇE:**

Aspirin intoleransı, aspirinin sentezlenmesinden sadece 3 yıl sonra, 1902 yılında sınırlı bir akut anjiyonörotik ödem atağı ile Hirschberg tarafından yapılmıştır. Samter ve arkadaşları ise 1967’de bu triadın, havayollarının özel tipte bir enflamatuvar hastalığının klinik bulgusu olduğunu ileri sürmüşlerdir.

*** ANAMNEZ:**

Hipokrat: Hastanı iyi dinle, o sana tanıyı söylüyor, demiştir.

*** ANATOMİ:**

İlk kez insan cesetleri üzerinde disseksiyon çalışması 1315 ‘te Mundino ile başlamıştır.

*** ANCA: Anti-nötrofil stoplazmik antikor**

c-ANCA, Wegener granülomatozisi ‘nin sensitif ve spesifik bir markıdır. Wegener erken tanısı, aktivitesinin izlenmesi ve relapsların enfeksiyondan ayrılmasında c-ANCA kullanılabilir. Laktoferrin, lizozim, elastaz, proteinaz 3, myeloperoksidaz, katepsin-G ‘ye karşı ANCA gelişebilir. Aynı antijen immün floresansta farklı boyanma örnekleri verebilir. Farklı antijenler ise aynı boyanma örneğine neden olabilirler. Sitoplazmik ANCA (c-ANCA), perinükleer ANCA (p-ANCA) ve diffüz stoplazmik ANCA vardır. Diffüz sitoplazmik ANCA beta-glukuronidaz ‘a karşı oluşur. Kolitis ülseroza ve primer sklerozan kolanjitte görülür.

Pulmoner hemoraji ve nekrotizan crescentli glomerulonefrit ANCA ile çok yakından ilişkilidir. IgG3 ANCA nötrofillere bağlanıp onları damar lümeni içinde aktive edebilir. HIV, mikobakteri enfeksiyonu, invazif amebiyaz, ağır pnömoni, bakteriyel endokardit, komplike olmuş kistik fibrozis, enflamatuvar barsak hastalığı, atriyal miksoma, küçük hücreli akciğer karsinomu, non-hodgkin lenfoma, kolon CA, myelodisplazi, hidralazin, silica, propil tiyoyüresil hatta intravenöz immunglobulin verilmesi bile ANCA pozitifliğine yol açabilir.

IL-1, TNF-alfa ve gamma interferon, nötrofil yüzeyinde PR3 ve myeloperoksidaz ekspresyonuna yol açarken diğer yandan glomerül epitelinde lökosit granül antijenlerinin ekspresyonunu uyarır. Katyonik özellikteki PR3 ve myeloperoksidaz anyonik glomerüller bazal membran ve endotel gibi yüzeylere bağlanabilir.

*** ANDERSEN SAKKARİN TESTİ:**

Mukosiliyer klirens ölçümünde kullanılır.

*** ANDROBLASTOM:**

% 5 bilateraldir. Genelde kist içerir. Bu kistler argentaaffin hücrelerle döşelidir.

*** ANDROJEN:**

Androjenlerin başlıca üretim yeri adrenal bezlerdir. Adrenal androjenler, puberteden sonra daha fazla salgılanarak aksiller ter bezlerinin fazla sekresyonuna ve sık olarak da akneye yol açarlar.

Östradiol ve androstenedion, kas, deri, subkutan doku ve endometriyumda östrona dönüşür. Bu yüzden erkekteki androjenler östrona dönüşür.

Gebe kadına yüksek dozda androjen verilirse fetus dişi bile olsa erkek seksüel organları gelişir. Fetuste epididim, vas deferens ve seminal veziküllerin gelişmesi için testosteronun direkt etkisi gerekir.

*** ANDROSTENEDİON:**

Östronun ön maddesidir. Siklus ortasında overin periferik kana androstenedion katkısı % 70 civarındadır. Yine menapozda surrenalden gelen androstenedion östrona çevrilir. Androstenedion, arka değil ama, ön hipotalamus tarafından östrojene aromatize edilebilir. Yüksek dozda östrojen de androjen etkisi yapar.

*** ANEMİ:**

Periferik kandaki hemoglobin miktarının hastanın yaş ve cinsiyetine göre normalin altına inmesidir. Akut enfeksiyonda eritropoez geçici olarak duraklar.

Normokrom-normositer anemi akut kan kaybı, hemolitik anemi, aplastik anemi, myelofitizik anemi, kronik enfeksiyon anemisinde görülür. Anemik hastanın uykusunda da taşikardi oluyorsa ancak kan transfüzyonu yapılır.

*** ANEMİ & APLASTİK:**

Pankreatit, gebelik, EBV, HAV, HBV, İnfluenza, timoma, DDT, benzin, herbisid, antitiroid ilaçlar, Fanconi sendromunda ortaya çıkabilir.

*** ANEMİ & HEMOLİTİK & MİKROANJİOPATİK:**

Dissemine intravasküler koagülasyonda eritrositler, trombüse çarpıp parçalanırlar. Fragmente eritrositler görülür. Hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpurada mikroanjiyopatik hemolitik anemi görülebilir. Başlıca mikroanjiyopatik hemolitik anemi nedenleri:

- 1) Lupus eritematozus
- 2) Maliyn hastalıklar
- 3) Yılan zehiri
- 4) Dissemine intravasküler koagülasyon (enfeksiyöz, postoperatuvar)
- 5) Kortikorenal atrofi
- 6) Yanık, vaskülit
- 7) Mitral veya aort stenozu, yapay valvüller, hemanjiyom, arteriyovenöz şantlar

*** ANEMİ & HEMOLİTİK & OTOİMMÜN:**

Olguların % 16-18 'i ilaçlara bağlıdır. Metil-DOPA ve penisilin en sık görülen etkenlerdir.

*** ANEMİ & LABORATUVAR:**

Demir eksikliği anemisinde serum LDH normal sınırlarda iken hemolitik anemide orta derecede, folat veya B12 vitamini eksikliğine bağlı gelişen megaloblastik anemide ise serum LDH 'da ileri düzeyde artış vardır.

*** ANEMİ & ORAK HÜCRELİ:**

HbS hipoksiye dirençsizdir. Tromboz, enfarktüs, gangren, nefrotik sendrom, aplastik anemiye yol açabilir. Dalak enfarktüsler nedeniyle önce büyür, ardından fibrozis gelişince de küçülür: Otoampütasyon. Eritrositlerin mekanik fragilitesi artmış ama ozmotik fragiliteleri azalmıştır.

Dalağın fonksiyon kaybı sonucu zamanla kazanılmış bir bağışıklık yetmezliği gelişir. Kapsüllü bakterilerin fagositozunda rol oynayan opsonin eksikliği nedeniyle S. pneumoniae, S. aureus, H. İnfluenzae, M. Pneumoniae, C. Pneumoniae, E. coli, Salmonella ve diğer Gram-negatif bakterilere bağlı akciğer enfeksiyonları sıktır.

*** ANEMİ & SİNİFLAMA:**

Anemiler morfolojik olarak üçe ayrılırlar (mikrositik, normositik ve makrositik). Kan sayım cihazlarındaki MCV (ortalama korpusküler volüm) değerine bakarak bu ayrım kolayca yapılabilir.

Anemiler etiyolojik olarak üçe ayrılır: eritrosit yapım bozukluğu, kan kaybı ve hemoliz. Bu üçü arasındaki ayrım ise retikülosit sayısına bakılarak kolayca yapılabilir.

*** ANERJİ:**

Kortikosteroidler, C vitamini, rifampisin, streptomisin, kloramfenikol, aspirin cilt testlerini negatifleştirebilir. Alerjide supressör T lenfositlerin artışından bahsediliyor. Sarkoidozis, enfeksiyöz mononükleoz, hodgkin hastalığı, malinyiteler ve ağır granülomatöz hastalıklarda anerji görülebilir. İnfluenza, kabakulak, kızamık, kızamıkçık ve EBV 2-6 hafta boyunca anerji yapmaktadır.

*** ANESTEZİ & GENEL & AKCİĞER:**

Genel anestezi sırasında FRC 'de 500 ml 'ye varan düzeylerde bir azalma meydana gelmektedir. Bunun bir nedeni genel anestezinin indüksiyonuyla beraber diyafragmanın baş tarafına doğru yer

değiştirmesidir. Diyafragma ve diğer solunum kaslarındaki tonus kaybına bağlı olarak kompresyon atelektazileri gelişmektedir. Yapılan bir çalışmada genel anesteziye alınan önceden akciğer problemi olmayanların % 95 'nde atelektaziye ait radyolojik bulguların olduğu ve olguların yarısında bu bulguların 24 saate kadar devam ettiği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise intravenöz ketamin ile yapılan anestezide atelektazinin gözlenmediği öne sürülmüştür. Atelektazinin geliştiği alanlarda intrapulmoner şantlarda artış olması hipoksemiye yol açmaktadır. Diğer yandan inhalasyon anestezikleri hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon mekanizmasını da kırarak hipoksemiye derinleştirirler.

Genel anestezikler mukusun viskozitesini artırıp siliyer fonksiyonları inhibe ederek mukosiliyer transportu bozarlar. Bu bozukluk postoperatüvar 26. güne kadar devam edebilmektedir.

*** ANESTEZİ & GENEL & BRONŞ:**

İnhalasyon anestezikleri havayolundaki refleksleri inhibe ederek, düz kas dilatasyonu yaparak, beta adrenerejik tonusu arttırarak ve belki de enflamatuvar mediyatörlerin salınımını inhibe ederek bronkomotor tonusu azaltırlar. Bronkomotor tonusun azalması özellikle obstrüktif akciğer hastalıklarında istenen bir etkidir. Çünkü entübasyon işlemi bu grup hastalarda bronkokonstriksiyonu provoke edecektir. Reaktif havayolu hastalığı olanlarda endotrakeal entübasyon ile genel anestezi verilenlerde perioperatif bronkospazm sıklığı % 8.9 , lokal anestezi yapılanlarda % 2.2, maskeyle genel anestezi verilenlerde ise % 0 bulunmuştur (Gürses HN. Solunum 2002; 4 [Ek 2]: 332-8). Enfluran ve halotan bronkomotor tonusu en çok azaltan ajanlar iken izofluran 'ın tersine bronkokonstriksiyon yaptığı bildirilmektedir.

Tiyobarbitüratlar asetilkolin salınımını inhibe ederek havayolu reflekslerini baskırlar. Ketamin ise bronkodilatatör etkilidir.

*** ANESTEZİ & GENEL & KARDİYOVASKÜLER:**

İnhalasyon anestezikleri ve barbitüratlar myokard depresyonu, hipotansiyon ve refleks taşikardiye neden olurlar. En fazla myokard depresyonu yapan ajan halotan, en fazla hipotansiyon yapan ajan ise izoflurandır. Narkotikler ise sempatik sinir sistemi blokajı ve vagal stimülasyonla bradikardi yaparlar. Narkotikler histamin salınımına yol açarak venodilatasyon ve hipotansiyona yol açarlar.

Benzodiazepinlerin, ketaminin ve etomidate gibi ajanların kardiyovasküler yan etkilerinin oldukça az olduğu bildirilmektedir.

Nöromüsküler blokaj yapan ajanlardan pankuronyumun taşikardi, süksinil kolin 'in ise bradikardi ve sinus arrestine varan ritim değişikliklerine yol açtığı bildirilmektedir. Vekuronyumun ise kardiyovasküler sistem etkilerinin en az olduğu bildirilmektedir.

*** ANESTEZİ & GENEL & SOLUNUM:**

Anestezik ajanlar hiperkapni ve hipoksiye solunum merkezinin cevabını deprese ederler. Pekçok tip anestezik taşipne ve yüzeysel solunuma neden olurken narkotikler tersine yavaş ve derin solunuma yol açarlar. Tüm anestezik ajanlar içinde sadece ketaminin solunuma etkisinin minimal olduğu bildirilmektedir.

*** ANESTEZİ & LOKAL:**

Lokal anestezi için maksimum lidokain dozu 300-400 mg 'dır. Tercih edilen konsantrasyon % 2-4 'lük lidokain 'dir. Mukozadan verilen lokal anestezinin kan düzeyi intravenöz verilimin % 30-50 'si gibidir. Başlıca lokal anestezi tipleri:

- 1- Tek sinir trasesi blokajı
- 2- Bir sinir paketinin blokajı
- 3- Pleksus blokajı
- 4- Santral nöral blokaj

*** ANESTEZİ & LOKAL & KOMPLİKASYON:**

Brakiyal pleksus blokajı yapılırken hatalı manipölasyonlar sonucu pnömotoraks, frenik sinir blokajı, vertebral artere veya subaraknoid alana yanlışlıkla ilaç verilmesi sonucu ani hipotansiyon ve solunum arresti gelişebilir.

Hemen hemen her seviyedeki spinal anestezi girişiminde ekspiratuvar kasların etkilenmesi nedeniyle FRC azalır. Ayrıca maksimum solunum kapasitesi ve maksimum ekspiratuvar volümlerde

azalma olması nedeniyle öksürük gibi aktif solunum eforlarının engellendiği bu nedenle havayollarının temizlenme fonksiyonunun bozulduğu bildirilmektedir.

*** ANESTEZİK & LOKAL:**

Benzoik asidli lipofilik bir grup ile aminli bir hidrofilik grup içerirler. Bu iki grubu birleştiren ara zincir uzarsa etki süresi artar. Prokain bu grup için prototiptir. Bütün lokal anestezipler bazik maddelerdir. İltihaplı dokuda pH düşük olduğu için lokal anesteziğin enjeksiyonuyla daha az oranda baz serbest hale geçer. Dolayısıyla zayıf bir etki oluşur. Hücre membranında sodyum kanal blokajı yaparken sarkoplazmik retikulumdan da kalsiyum açığa çıkışını inhibe ederler. Sinir lifi hücre membranını noniyonize formda geçerler ama etkilerini katyonik olarak oluştururlar. Membrandaki lipid tabakasının yüzeyel basıncını arttırarak sodyum ve potasyum porlarını (4 angström çapında) kapatırlar. Lokal anestezipler santral sinir sistemi stimulanıdır. Lokal anesteziplerden en az alfa-motor nöronlar etkilenir.

*** ANESTEZİK & VOLATİL:**

Siliyer fonksiyonları deprese ederler. Bu etki 2-6 gün devam eder. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu bozarak hipoksemiye yol açarlar. Halotan en az, isofluran en fazla solunum depresyonu yapar. İnhalasyon anestezipleri parasempatik irritan refleksleri bloke ederek ve düz kas relaksasyonu nedeniyle bronkospazmı önler hatta bronkodilatasyon sağlarlar. Bu yüzden status astmaticsus 'da kullanılırlar. Genel anestezinin sonunda hala pek çok volatil ajan dokularda, özellikle kas ve yağ dokusunda depolanmış haldedir. Bu maddeler akciğerlerle yavaş yavaş elimine edilirler. Subanestezi konsantrasyondaki volatil anestezipler nedeniyle postoperatuar hipoksemi görülebilir. Anestezi maddenin alveoler konsantrasyonu bu maddenin beyindeki basıncının başlıca kriteridir. Volatil anestezipler beyin oksijen tüketimini azaltırlar. Tidal volümü azalttıklarından dakika ventilasyonu düşer. Hipoksi ve CO₂ 'ye verilen solunumsal yanıtı azaltırlar.

*** ANEVİZMA:**

Arteriyovenöz fistüller 1-1.5 ay içinde anevrizma halini alırlar. Anevrizmaların çoğu ateroskleroz nedeniyledir. Arteriyovenöz anevrizmalar sağ kalp yetmezliği yaparlar. Debi ne kadar büyüksse o oranda diyastolik kan basıncı düşer. Anevrizmaya bastığımızda yavaş yavaş küçülür, elimizi çektiğimizde yavaş yavaş büyür. Benzer özellik bazı meningosel, kistik higroma ve kavernöz hemanjiyomlarda da gözlelenebilir.

*** ANGULUS LUDOVİCİ:**

Louis açısı da denir. Manubrium ve corpus sterni arasındaki açıdır.

*** ANİ ÇOCUK ÖLÜM SENDROMU:**

Özellikle yenidoğan döneminde ve ilk 2-3 aylık sürede görülmektedir. İlk 12 aylık sürede bebeklerin özefagus alt sfinkterlerinin yeterli bir gelişme göstermemesi reflünün sıklığını izah etmektedir. Bebeklerin uzun olan uyku zamanları ve özellikle REM uykusunun uzunluğu apnelere bağlı ölümleri kolaylaştırmaktadır. Bu sendromda aspirasyon materyalinin larinks ve nazofarinkteki reseptörleri uyatarak refleks santral apneye veya küçük havayollarına giderek obstrüktif apneye yol açması mümkündür. Ani çocuk ölüm sendromundan santral kimoduyar yapılarıdaki dejenerasyon nedeniyle oluşan hipoventilasyon sorumlu tutulmuştur.

*** ANİ ÖLÜM:**

Framingham 'ın çalışmasında % 67 oranında kardiyak etiyoloji olduğu gösterilmiştir. Koroner arter hastalığı, ventrikül aritmilerinin ani ölümle korelasyonu yüksek bulunmuştur. Akut myokard enfarktüsü sırasında çeşitli aritmilerin görülme sıklığı % 72-96 arasında değişmektedir.

*** ANJİN:**

Kriptik anjinden genelde streptokok veya stafilokoklar sorumludur. Pnömonokoklar kriptik veya pultase anjin yapabilir. Eritematöz anjin daha çok uvulada eritem yapar ve genelde viral etiyoloji sorumludur. Pseudomembranöz anjinde:

1- Difteri

- 2- Paul-Vincent anjini
- 3- EBV
- 4- Candida
- 5- Hematolojik hastalıklar akla gelmelidir.

*** ANJİNA:**

Substernal bölgeden epigastriyuma yayılan ani ağrı vardır. Ağrı omuza veya kola yayılabilir. Ağrı istirahat veya trinitrinle geçer. Hasta korkmuştur. Bir çalışmada özellikle 1 haftadan kısa süreli anjinası veya progressif anjinası olan olgularda, stabil anjinalılara göre daha sık oranda intrakoronar trombüs saptanmıştır.

*** ANJİNA & ABDOMİNAL:**

Abdominal aortadaki aterosklerotik obstrüksiyon sonucu karın ağrısı oluşmaktadır. Barsakları besleyen arterler daralmışsa sindirim başlayınca barsaklar gerekli kanı alamaz ve kramp şeklinde yaygın ağrılar ortaya çıkar. Dispepsi görülebilir. Ağrı, yediği gıdaya bağlı ortalama 2-3 saat sürer.

*** ANJİNA & ANSTABİL:**

Prinzmetal adlı araştırmacı 1956-1959 'da unstabil anjinayı ilk kez tarif etmiştir. İnsidansı stabil anjinadan farklı olarak sabah 03.00 civarında doruk yapmaktadır.

Bu olguların koroner arteriyografileri göstermiştir ki hastaların koroner lezyonları ciddi, dar, uzun, eksantrik, irregüler ve sıklıkla intraluminal dolma defekti göstermektedir. Eksantrik lezyonların plak rüptürüne neden olup akut koroner tıkanmaya bağlı komplikasyonlardan sorumlu olduğu bildirilmektedir.

*** ANJİYOLENFOİD HİPERPLAZİ:**

Anjiyolenfoid hiperplazi genç adütlerde genellikle baş-boyun bölgesinde yerleşen, deri ve derialtı dokusunda tümöral oluşum ve periferik kan eozinofilisi ile kendini gösteren reaktif vazoproliferatif bir hastalıktır. Bazan kolonda yerleşerek rektal kanamayada neden olabilen bu hastalığın karakteristik bulgusu, adından da anlaşılacağı üzere, endotel proliferasyonudur. Epiteloid hemanjiyoma olarak da adlandırılabilen bu hastalık histolojik olarak hipertrofik endotelin çevrelediği hiperplastik kan damarlarıyla ve zengin bir eozinofil lökosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Angiolenfoid hiperplazide zemindeki enflamasyona lenfositler, plazmositler, mast hücreleri, histiyositler ve lenfoid foliküller de eşlik etmektedir. Hastalığın etiolojisinde hiperöstrojenizm, tetanus toksoidi gibi faktörler sorumlu tutulmuştur. Lezyonlar uzun yıllar sebat edebilir veya spontan remisyona uğrayabilir. Tedavide küretaj, diatermi, kriyocerrahi, radyoterapi, argon lazeri ve lezyon içine kortikosteroid enjeksiyonu gibi yaklaşımlar vardır. Bununla beraber en iyi tedavi şekli cerrahi egzisizyondur.

*** ANJİYOÖDEM:**

Genellikle ürtikerle beraber görülen, nadiren tek başına olan, derin dermis ve subkutan dokuların ödem ve hücrel infiltrasyonudur. Genellikle yüzü ve peroral bölgeyi tutar. Trakeobronşiyal ağaç, gastrointestinal sistem, kan damarlarını tutarsa anafilaksi gelişir.

*** ANJİYOPATİ:**

Hipertansiyon mikro ve makroanjyopati için bir risk faktörüdür.

*** ANJİYOTENSİN II:**

Kalp, endokardda lokal olarak anjiyotensin sentezleyebilir. Anjiyotensin c-fos, c-myc gibi proto-onkogenlerin ve polipeptid büyüme faktörlerinin ekspresyonunu başlatarak, kardiyak myositlerin hipertrofisini doğrudan uyarır. Anjiyotensinojen mRNA 'sı böbrekte proksimal tübül hücrelerinde bulunurken tübüllerin fırçası kenarında yüksek konsantrasyonda anjiyotensin-converting enzim bulunur. Anjiyotensin II sempatik etkinliği artırır ve vazokonstriktördür. Anjiyotensin II reseptörleri glomerül, proksimal tüp ve vaza rekta 'da bulunur. Anjiyotensin in vivo olarak bronkokonstriksiyona yol açar. Amino peptidaz enzimi anjiyotensin II 'yi anjiyotensin III 'e dönüştürür. Anjiyotensin II, adrenal korteksten aldosteron salgılatır ve hipofizden ADH salınımını uyarır (Farber MO, Am Rev Respir Dis

1987; 136: 862-6). Vasküler tonüs daha düşük olduğundan pulmoner vasküler yatak anjiyotensin II 'nin vazokonstriktör etkisine daha duyarlıdır (Kiely, Br J Clin Pharmacol 1997; 43: 309-13).

Anjiyotensin II pek çok hücreye (böbrek tübül epitel hücreleri, vasküler düz kas hücresi, kardiyak myosit, fibroblast) büyüme hormonu etkisi göstermektedir (Wolf G, Neilson E. Angiotensin II as a renal growth factor. J Am Soc Nephrol 1993; 3: 1531-40). Deney hayvanlarına renin veya anjiyotensin II zerk edilmesiyle eritropoetin salınımı artmaktadır (Gould AB, et al. Interrelation of the renin system and erythropoietin in rats. J Lab Clin Med 1980; 96: 523-34). Yine böbrek yetmezlikli insanlarda hemodiyaliz ile su çekilince renin-anjiyotensin sistemi aktiflenmekte ve eritropoetin salgısı uyarılmaktadır (Vlahakos DV, et al. Renin-angiotensin system stimulates erythropoietin secretion in chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol 1994; 43: 53-9).

*** ANJİYOTENSİN-KONVERTİNG ENZİM:**

Bir peptidil dipeptidazdır. Pinositik veziküllerde lokalize, membrana bağlı bir glikoproteindir. Anjiyotensin-konverting enzim, çinko bağımlı bir metalloproteazdır. Bradikinin 'i inaktive eder ve anjiyotensin I 'i anjiyotensin II 'ye çevirir. Dolayısıyla anjiyotensin-konverting enzim inhibisyonu arteriyel ve venöz dilatasyona yol açar. Anjiyotensin-konverting enzim özellikle pulmoner kapiller ve venüllerde yoğunlaşmıştır. Anjiyotensin I, akciğer kapillerlerinden geçerken 2 C-terminal aminoasid rezidüsü çıkartılarak anjiyotensin II 'ye dönüşür. Anjiyotensin-konverting enzimin başlıca 3 kaynağı vardır:

- 1) Endotel hücreleri
- 2) Epiteloid hücreler
- 3) Böbrekte proksimal tüp veya barsak lümeni fırçamsı kenar hücreleri

Bedendeki anjiyotensin-konverting enzimin % 90-99 'u dokularda, % 1-10 'u dolaşımda bulunur. Anjiyotensin-konverting enzim başlıca endotelde yoğunlaşmıştır. Yalnız damar dışında anjiyotensin-konverting enzim, kalp, böbrek, sürrenal, beyin, hipofiz, over ve testis gibi dokuların parankiminde de bulunur. Yine tübüllerin fırçamsı kenarında yüksek konsantrasyonda anjiyotensin-converting enzim bulunur. Monositler de anjiyotensin-konverting enzim içerirler.

Kronik hipoksi akciğerdeki anjiyotensin-konverting enzim aktivitesini maruziyet süresiyle orantılı olarak azaltırken böbrektekini arttırmaktadır. Buna karşın beyin ve böbrekteki anjiyotensin-konverting enzim aktivitesi hipoksiden etkilenmemiştir. Kortikosteroidler, T3 ve T4 hormonu anjiyotensin-konverting enzim aktivitesini arttırırlar. Kronik hipoksi hem hücre içinde depolanan hem de hücre yüzeyinde ekspresse edilen anjiyotensin-konverting enzimi baskılamaktadır (Oparil S, J Appl Physiol 1988; 65: 218-27).

Kronik berilyozislilerin % 75 'i, sarkoidozluların % 57 'sinde, lepralıların % 34 'ü, histoplazmozislilerin % 16 'sında kanda anjiyotensin-konverting enzim yüksekliği saptanabilir.

*** ANJİYOTENSİN-KONVERTİNG ENZİM & İNHİBİTÖR:**

Efferent glomerüler arteriyolları afferent arteriyollerden daha çok genişleterek ve olasılıkla ultrafiltrasyon katsayısını arttırıp mezanjiyumu genişleterek glomerüler kapiller basıncı düşürür. Kalp yetmezliğinde ventrikül remodelajını etkileyerek duvar gerilimini ve enerji gereksinimini azaltabilirler. Kaptopril esas olarak arteriyel dilatasyon yapar. Aynı zamanda potent bir venodilatör olan bradikinin 'i arttırır. Anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri kalp debisini düşürmeden sistemik vasküler direnci azalttıkları için ortostatik hipotansiyona yol açmazlar. Damar hasarından sonra proliferatif cevabı azalttığı ve böylece restenozu önlediği hususunda bilgiler vardır. Sol ventrikül dilatasyonunu ve kalp yetmezliğinin gelişimini yavaşlatır. Myokard enfarktüsünden sonra mortaliteyi, revaskülarizasyon gereksinimini, ventriküler aritmileri hatta re-enfarktüsü azaltabileceği şeklinde yayınlar mevcuttur. Anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri plasentadan geçmektedir.

Anjiyotensin-konverting enzim inhibitörlerine bağlı hipotansiyon ve anjiyoödem tablolarında bradikinin birikimi sorumlu olabilir.

*** ANJİYOTENSİN-KONVERTİNG ENZİM & İNHİBİTÖR & YAN ETKİ:**

Anjiyotensin-konverting enzim inhibitörlerinin başlıca yan etkileri öksürük, baş ağrısı, baş dönmesidir. Anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri alımını takiben 4-9 hafta sonra kuru, irritan ve nokturnal vasıfta öksürük başlar. İlacın kesilmesiyle birkaç günde azalır ve 4. hafta sonunda tamamen

kaybolur. Anjiyotensin-konverting enzim inhibisyonuna bağılı öksürük olguların % 2-15 'nde görülür ve tedaviyi kesmenin en sık karşılaşılan nedenidir. Kadınlarda 2 kat daha sık görülür. Bronşiyal hiperreaktiviteden yada inflamatuvar nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri serum potasyum düzeyini artırırlar ve tiyazidli diüretiklerin neden olduğu potasyum kaybını azaltırlar (Am J Cardiol 1992; 70: 44C-49C).

*** ANJİYOTRİPSİ:**

Lazerle indüklenen mekanik şok dalgaları aracılığıyla arter duvarı ile lazer enerjisi arasında oluşan dolaylı etkileşime dayanır. Arteriyosklerotik damarlarda yumuşak kraterler oluşturan şok dalgalarını yaratmak için puls boyu 8-20 ns. olan 1064 nm 'lik bir Nd:YAG laser kullanılabilir. Bu işlemle fokal intima ablasyonu ve mediyal oluşumlarda çok hafif bir gevşeme meydana getirilebilir.

*** ANKAPSÜLE SIVI:**

Ankapsüle sıvı hava bronkogramı içermez. Pozisyonla yer değiştirmez. Kenarları daha konvekstir. Aynı hemitoraksın herhangi bir yerindeki plevra kalınlaşması ankapsüle sıvı tanısını destekler. İnterlobar ankapsüle sıvı en sık kalp yetmezliğinde görülür. X ışınları P.A. ve lateral pozisyonunda minör fissüre paralel olduğu için minör fissürdeki ankapsüle sıvı keskin kontur verir. Oysa X ışınları major fissüre sadece yan pozisyonunda paraleldir.

*** ANKİLOZAN SPONDİLİT & AKCİĞER:**

Ankilozan spondilit akciğerde apikal fibrobüllöz değişiklikler, interstisyel akciğer hastalığı, plevral efüzyon, plevral kalınlaşma yapabilir. Krikoaritenoid tutulum söz konusuysa üst havayolu obstrüksiyonu görülebilir. Ankilozan spondilitte akciğerde fibrozis olur. Fibrozis ne kadar fazlaysa bronşiyal dilatasyon, bül ve kavite gelişme eğilimi o kadar fazladır. Apikal fibrobüllöz hastalık ile ankilozan spondilit beraberliğini ilk kez 1949 'da Hamilton tanımlamıştır. Yoğun üst zon akciğer fibrozisi genellikle hastalık süresi 10 yıldan fazla olan ankilozan spondilit olgularında görülür. Akciğer parankiminin tutulmasında erken radyolojik bulgu küçük lineer ve nodüler opasitelerden ibaret apikal bir infiltrasyon olup genellikle tek taraflıdır. Olay ilerledikçe nodüler opasiteler birleşerek daha büyük opasiteler meydana getirirler ve sıklıkla kaviteleşme görülür. Radyolojik olarak lezyonlar tüberküloza çok benzer. Başlangıçta tek taraflı olan lezyon daha sonra bilateral olursa da asimetri belirgindir. Olay ilerlese de lezyonlar üst akciğer alanına sınırlı kalır. Kostovertebral eklemlerin tutulması toraks hareketlerini kısıtlayarak kompliyansı azaltır. Bir de akciğer parankimini tutup fibrozis de yaparsa kompliyans iyice azalır. Sonuçta restriktif bozukluk meydana gelir (Erdem CZ ve ark. Toraks Dergisi 2005; 6: 73-6).

*** ANKİLOZAN SPONDİLİT & EPİDEMİYOLOJİ:**

İntervertebral, kostovertebral ve sakroiliyak eklemlerin ankilozuyla karakterize multisistemik seronegatif spondiloartropatidir. Toplumdaki sıklığı yüzbinde 15 olup erkekte 3-10 kat daha sıktır.

*** ANKİLOZAN SPONDİLİT & ETİYOLOJİ:**

Ankilozan spondilit'lilerin % 90 'ndan fazlası HLA-B27 doku antijenini taşır. Serbest toplumda HLA-B27 sıklığı % 3-6 'dır. HLA-B27 taşıyanların % 20 'sinde ankilozan spondilit vardır.

*** ANKİLOZAN SPONDİLİT & KLİNİK:**

Başlangıç yaşı 40 yaşın altındadır. Sabahları sırt tutukluğu olur. Hastalar genellikle sakroiliyak ağrı şikayetiyle gelir. 3 ayın üzerinde süren bel ağrısı vardır ve bel ağrısı yatınca geçmez. Üveit ve iridosiklit olguların % 25 'inde, asemptomatik kardiyak tutulum % 20-30 'unda, aort yetmezliği % 10 'unda gelişir.

*** ANKSİYETE:**

Anksiyete sendromu dispne, taşikardi, baş dönmesi, yüz kızarması, titreme, gerginlik, iç organ huzursuzluğu bazen de senkop ile kendini gösterir. Tehlike ve korkunun sonucunda oluşur. Ajitasyon ve eksitasyon bize kişinin anksiyetesi olduğunu gösterir. Sıkıntı seksüel tatminsizlikten doğar. Yalnız buradaki seks kelimesi yaratıcılık ve zevk almayı sembolize etmektedir. Emosyonel tatminsizlikler de

sıkıntıya neden olabilmektedir. Id ve süperego ‘nun ego zemininde çarpışmalarından “çatışma” ve ikinci kademe olarak anksiyete açığa çıkar.

Anksiyetenin şahsın olgunlaşmasında ve benliğin kuruluşunda kuvvetli bir etkisi vardır. Çocuk olgunlaşırken takdir ve sevgiden noksan olursa anksiyete meydana gelir.

Aktivite anksiyeteyi azalttığından meşguliyet tedavisi anksiyetenin giderilmesinde etkilidir. Organizma sıkıntıya karşı uykuyu kullanır. Gayri-iradi uyuma anksiyetenin neticesidir. Uyku strese ve anksiyeteye tahammülü artırır.

*** ANNE SÜTÜ:**

Brezilya ‘da yapılmış bir çalışmada anne sütü ile beslenen bebeklerde solunum enfeksiyonlarından ölümün daha az olduğu bildirilmiştir (Victoria CG et al. Lancet 1987; 11: 319-22). Anne sütü yenidoğan çocuklarda enfeksiyonu önlemeden çok enfeksiyonun şiddetini azaltma şeklinde etki gösterir. Kolostrumda bulunan RSV nötralizan aktivite büyük oranda salgısal IgA ‘ya bağlıdır. Diğer yandan anne sütü alan bebeklerin serum alfa-interferon düzeyleri daha fazla olduğu için RSV ‘ye verilen lenfoproliferatif cevap baskılanmaktadır (Wright AI et al. BMJ 1989; 299: 946-9).

*** ANOREKSİ:**

IL-1 beta ve lokal serebral TNF-alfa sentezi anoreksiye yol açar. Anoreksi bir akut faz reaksiyonudur.

*** ANOREKSİA NERVOSA:**

Ailede major depresyon anamnezi sıktır. Bu hastalarda, olumsuz koşullama sırasında kazanılan davranışların silinip gitmesini geciktiren arjinin vazopressin fazla derecede salgılanır. Hastalığın başlıca öğeleri malnütrisyon ve aşırı egzersizdir.

*** ANOREKTİK İLAÇLAR:**

Anorektik ilaçlar, santral yolla etkilidirler. Mazindol hariç ortak bir fenetilamin grubu içerirler. Amfetamin ve analogları (Metamfetamin, Fenmetrazin, Fendimetrazin, Benzfentamin) beyin kateşolaminleri aracılığıyla ve bir miktar da dopaminerjik yollarla etki gösterirler. Fenfluramin santral serotoninerjik merkezlerde serotonin salınımını artırarak, bir antidepresan olan Fluoksetin ise presinaptik nöronlarda serotonin reuptake ‘ini inhibe ederek etkili olur. Bu ilaçlar arasında etkinlik açısından önemli bir fark yoktur. Hepsi de iştahı baskılayarak hastanın diyet yapmasını kolaylaştırır, ancak bu iki grup arasında yan etkiler açısından önemli farklar vardır:

Sempatomimetik ajanlarda: insomni, eksitasyon, ajitasyon, baş ağrısı, tremor, sersemlik hissi, ağız kuruluğu, empotans, halüsinasyonlar, konfüzyon, çarpıntı, taşikardi, saldırganlık ve panik atak; Fenfluramin’de: daha çok sedasyon, konsantrasyon güçlüğü ve diyaredir. Henüz yan etkilerin kimlerde görüleceği veya hangi yan etkilerin çıkacağını önceden bilmek mümkün olmadığından, hasta yan etkiler açısından ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmelidir. İlaçlar kilo verme programlarında önemli yer tutmalarına karşılık çoğu zaman yanlış veya kötüye kullanılırlar. İlaç tedavisindeki en önemli nokta ilaçların primer değil yardımcı rol oynamalarıdır. Mutlaka diyet ve egzersizle birlikte kullanılmalıdırlar. Bu ilaçlar kullanılırken göz önünde bulundurulması gereken üç ilke vardır:

- 1) Çoğuna karşılık tolerans gelişir ve zamanla daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur.
- 2) İştah üzerine sadece ılımlı bir etkileri vardır ve bu nedenle tek başına yetersiz kalırlar.
- 3) İlaçların hepsinin yan etkileri vardır, etkinlik olarak da birbirlerine üstünlükleri saptanmadığı için potansiyel olarak en az yan etkisi olanlar tercih edilmelidir (Buna alışkanlık yapma ve kötüye kullanma potansiyeli de dahildir).

Bunlara rağmen ilaçlar kilo verme programlarının zor dönemlerinde ve platolarında çok faydalıdır. Çoğu anorektik ilacın en belirgin etkisi tedavinin ilk haftalarındadır ve giderek bir plato seviyesine ulaşır. Bu süreçler çok büyük kişisel varyasyonlar gösterir. Başarısızlık oranları oldukça yüksektir ve ilaç kesildiğinde genelde verilen kilolar geri alınır.

*** ANOSKOP:**

Çapı: 2 cm. Boyu: 8 cm.’dir.

*** ANSEFALİT:**

Daha çok viral, riketsiyal veya paraziter enfeksiyonlar ile meydana getirilir. Beyaz cevher tutuluşu dominant ise lökoansefalit, gri cevher tutuluşu dominant ise polioansefalit terimleri kullanılmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar esas olarak meninksleri tutsalar da beyin parankimine de sıçrarlar. Bir menenjit pial bariyerin aşılmasıyla kolaylıkla yüzeysel nöroparankimi tutabilir ve bir meningoansefalit oluşturabilir.

*** ANSEFALİT & ETİYOLOJİ:**

A) VİRUS: Herpes zooster, Herpes labialis, CMV, enteroviruslar, adenoviruslar, kuduz, paramiksoviruslar, kızamıkçık, HIV, arenovirus, JC papova virus. İmmunosupresyonda kızamık, CMV ansefaliti sıktır. Herpes simplex tip 1 bilateral temporal ansefalit yapar.

B) RİKETSİYA: Tifus, Q ateşi

C) PARAZİT: Toksoplazma, Plazmodyum, Tripanozoma

*** ANSEFALİT & KANSER:**

Özellikle küçük hücreli akciğer kanserinin oat cell tipinde subakut veya kronik ansefalit oluşabilmektedir. Beyin kesitlerinde kötü sınırlı yumuşama alanları ve renk değişikliği izlenir. Dominant olarak etkilenen alanlar gri cevherdir. Burada mononükleer hücre infiltrasyonu, nöronofaji ve nöron kaybı gözlenir. Mikroglia hücreleri proliferedir, astrositler değişken derecede reaktiftir. Özellikle serebral korteks, hipokampus ve mediyal temporal loblar tutulmuştur. Duysal gangliyonlarda nöron kaybı saptanabilir. Ataksili olgularda serebellumda veya nukleus dentatusta nöron kaybı, enflamasyon yada purkinje hücrelerinde şiddetli deplesyon meydana gelebilir. Enflamasyon yoktur. Bazan beyin-omurilik sıvısında serebellar purkinje hücrelerine karşı otoantikolar saptanabilir.

*** ANSEFALİT & KLİNİK:**

Akut formlarında intrakraniyal basınç artışı, baş ağrısı, somnolans, koma, epilepsi ve fokal nörolojik bulgular ortaya çıkar. Subakut ansefalitler ise klinik olarak epilepsi ve progressif fokal nörolojik bulgularla beraberdir.

*** ANSEFALİT & PATOLOJİ:**

Viral ansefalitlerde perivasküler mononükleer hücre kümelenmesi, nöronofaji, mikroglial nodüller, inklüzyon, astrosit ve oligodendrosit nükleuslarında değişiklikler gözlenir. Minimal likuor bulguları, pitoz v.b. kafa çifti belirtileri ve enfeksiyon bulguları ansefaliti düşündürür.

*** ANSEFALİT & PROGNOZ:**

Ansefalitler akut hatta fulminan gidişle birkaç gün içinde ölüme neden olabilirler veya aylar-yıllar süren yavaş bir progressif gidiş gösterebilirler.

*** ANTİARİTMİKLER:**

Grup 1 → a) Kinidin: Atriyal aritmilerde daha etkili ama ventriküler aritmilerde de kullanılır.

a) Procainamid: Özellikle ventriküler aritmilerde kullanılır.

a) Norpace: Antikolinerjik etkileri olduğu için glokom ve prostat hipertrofilerinde kullanılmaz.

b) Lidokain, ksilocain: Myokard enfarktüsündeki aritmilerde kullanılır.

c) Araştırılanlar: Propofenon, frekainid, tokainid

Grup 2 → Beta-blokerler

Grup 3 → a) Amiodaron: Dirençli ventriküler aritmilerde kullanılır. Gözde birikir, hepatotoksiktir ve akciğerde fibrozis yapar.

b) Bretilyum sülfat

Grup 4 → Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil)

*** ANTİBİYOTİK & DİRENÇ:**

Antibiyotiklere dirençli bakterilerin bir hastada öne çıkmasının en sık görülen yolu, vücudun normal florasından doğal olarak dirençli suşların seçilmesidir. Örneğin bir makrolidin verilmesinden sonra oral floradan büyük miktarda makrolide dirençli viridans streptokok suşları izole edilebilir.

Pnömonokok ve Streptococcus viridans penisilin bağlayan proteinlerini değiştirirken Stafilokok, Hemofilus ve Pseudomonas suşları bunlara ek olarak beta-laktamaz salgırlar. Enterobacteriaceae, Pseudomonas suşları ve Hemofilus influenza lipopolisakkaritte değişiklik yaparak antikoru aktif transportla bakteri dışına çıkartır. Beta-laktam direncinin % 80 'ni beta-laktamazlar aracılığıyla olur.

Direncin üstesinden gelmenin en bariz yolu, en başta enfeksiyonun gelişmesini engellemektir. Enfeksiyon kontrol programları, dezenfeksiyon, sterilizasyon ve önleyici hemşirelik uygulamaları ile ventilatörlerin, intravenöz ve idrar yolu kateterlerinin yarattığı enfeksiyon riski azaltılmaya çalışılmaktadır.

*** ANTİBİYOTİK & SINIFLAMA:**

İmmünitesi sağlam kişilerin hafif veya orta şiddetteki enfeksiyonlarında bakteriyostatik ajan kullanılabilir. Bakteriyostatik etki, bakterinin yayılmasını önleyecek ve fagositler de bakteriyi temizleyeceklerdir. Fakat kalp kapakçıkları, beyin-omurilik sıvısı gibi fagositlerin pek bulunmadığı bölgelerde, nötropeni, hipogammaglobulinemi, hipokomplementemi gibi durumlarda mutlaka bakterisid ajan tercih edilmelidir.

Antibiyotik infüzyonu inaktivasyon ve tromboflebit tehlikesi nedeniyle en çok 6 saatte bitirilmelidir. İnfüzyon sıvısı içine başka bir madde konulmamalıdır. Antimikrobik spektrumun genişletilmesi, direnç gelişiminin engellenmesi veya sinerji elde edilmesi amacıyla kombine antibiyotik kullanılabilir. Ama bu floranın bozulmasına ve süperenfeksiyon riskinin artmasına, istenmeyen reaksiyonların sıklığının artmasına yol açacaktır. Diyabette intramüsküler uygulanan antibiyotiklerin emilimi azalabilir. Tüm antibiyotikler değişen oranlarda plasentayı geçerler. Penisilin, sefalosporinler ve eritromisin (?) gebelikte kullanılabilir. Aminoglikozidler ve polimiksinler pürülan materyale bağlanarak inaktive olurlar. Penisilin ve tetrasiklinler hemoglobine bağlanırlar ve hematoma varlığında daha az etkilidirler. Bazı penisilin ve sefalosporinler intramüsküler uygulama yüzünden şimik miyozit yapabilir. Bu durumda sedimantasyon ve LDH artar.

*** ANTİBİYOTİK & DİRENÇ:**

Genetik açıdan 3 şekilde rezistans meydana gelebilir.

- 1)Kromozomal direnç
- 2)Plazmid aracılığıyla oluşan direnç
- 3)Transpozanlar aracılığıyla oluşan direnç

Transpozanlar (sıçrayıcı genler) bakteri kromozomu ve plazmidler arasında hareket edebilen genetik elemanlardır. Bu yolla kromozom üzerindeki genetik şifre plazmid üzerine aktararak başka bakterilere geçebilir.

Bakteride görülen biyokimyasal direnç mekanizmalar:

- 1) Hedef reseptörde değişiklik
- 2) Antibiyotiğin enzimatik olarak hidrolizi
- 3) Hücre içine girişte azalma
- 4) Antibiyotiğin aktif olarak hücre dışına atılması

Gram-negatif bakteri hücresinin en dış kısmını çiftkatlı bir lipid yapı olan dış membran oluşturmaktadır. Bu yapı Gram-pozitif bakterilerde yoktur. Dış membran içinde porin adı verilen protein yapıdaki kanalcıklar hidrofilik antibiyotiklerin (beta-laktamlar) hücreiçine girişini sağlarlar. Bu porinlerin sayıca azalması veya yapısal değişikliğe uğraması sonucu antibiyotiğin bakteri hücresi içine girişi engellenebilir. Bu tür bir direncin beta-laktam antibiyotikler, aminoglikozid antibiyotikler, kinolonlar ve kloramfenikole karşı gelişebilmektedir. Özellikle Pseudomonas 'ların beta-laktam ve aminoglikozidlere direnç geliştirmede kullandığı en önemli yol dış membran permeabilitesindeki azalmadır.

*** ANTİBİYOTİK & SINIFLAMA:**

Etki mekanizmalarına göre sınıflama:

1- Hücre duvarı sentezini inhibe edenler

- a- Beta-laktam antibiyotikler (penisilin, sefalosporin, monobaktamlar, karbapenemler, beta-laktamaz inhibitörleri)
- b- Vankomisin
- c- Basitrasin

- d- Sikloserin
- 2- Protein sentezini inhibe edenler
 - a- (30s) 'lik ribozomal alt ünit bozanlar (aminoglikozidler, tetrasiklinler)
 - b- (50s) 'lik ribozomal alt ünit bozanlar (kloramfenikol, makrolid antibiyotikler)
- 3- Sitoplazmik membran yapı ve fonksiyonunu bozanlar (polimiksinler)
- 4- Nükleik asit inhibitörleri
 - a- DNA yapı ve fonksiyonunu bozanlar (kinolonlar)
 - b- RNA yapı ve fonksiyonunu bozanlar (rifampisin, nitrofuranlar)
- 5- Bakteri metabolizmasını etkileyenler (sulfonamidler, diaminopirimidinler ve nitroimidazoller)
- 6- Antitüberkülo ilaçlar (INH, pirazinamid, etambutol, PAS)

*** ANTIEMETİK:**

Kusma aktivitesini bir veya daha fazla reseptör tiplerinde bloke ederler: (muskarinik, dopamin D2, histamin H1, serotonin 5HT3).

*** ANTİENFLAMATUVAR:**

IL-4, IL-6, 1L-10, TGF-beta başlıca antienflamatuvar mediyatörlerdir.

*** ANTİENFLAMATUVAR & NONSTEROİD & ASTMA:**

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar astımda olumsuz yan etkileriyle tanınan ve duyarlı olgularda astım ataklarını tetikleyebilen ilaçlar olarak bilinmektedirler. Bununla beraber nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar endotel hücrelerinde ICAM-1, VCAM-1 ve ELAM-1 ekspresyonlarını inhibe edebilmekte ve eozinofil lökositlerin havayolu epiteline adezyonunu engelleyebilmektedirler. Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar nötrofil ve eozinofillerde PAF sentezini inhibe edebilir, vasküler endotele nötrofillerin adezyonunu, eozinofillerin kemotaktik potansiyallerini ve LTC4 sentezini azaltabilirler. Bunlara karşın nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar lökosit oksidatif metabolizmasını bozarak konakçı savunma mekanizmalarını sekteye uğratabilirler.

*** ANTİENFLAMATUVAR & NONSTEROİD & YAN ETKİ:**

Prostaglandin sentezini bozarak gastrointestinal mukoza hasarına yol açarlar. Nonsteroid antienflamatuvar kullanan romatoid artritlilerde akut karaciğer hasarı riski, nonsteroid antienflamatuvar alan osteoartritlilere göre 10 kat fazladır. Nonsteroid antienflamatuvarla aynı anda kullanıldığında mide mukozasını ülserle karşı korumada etkinliği kanıtlanmış bir ilaç: PGE1 analogu olan mizoprostoldür.

Bütün nonsteroid antienflamatuvarların astım alevleşmesi, nonkardiyak pulmoner ödem, ilaca bağlı sistemik lupus eritematozus ve eozinofilik pnömoni gibi patolojilere neden olabilecekleri bildirilmiştir. Naproksen en sık eozinofilik pulmoner infiltratlara yol açan nonsteroid antienflamatuvar ilaçtır.

*** ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR:**

Antifosfolipid antikorlar ilk kez lupuslu hastalarda gösterilmiştir. Ancak çeşitli otoimmün, enfeksiyöz ve hematolojik hastalıklarda da görülebilirler. Klorpromazin, prokainamid ve difenil hidantoin gibi bazı ilaçlara bağlı olarak da oluşabilirler. Bazan normal insanlarda da görülebilirler. Antifosfolipid antikorlar heterojen bir gruptur. Lupus'ta görülen patojenik antifosfolipid antikorlar, sifilis gibi enfeksiyonlarda saptanan non-patojenik otantik antifosfolipid antikorlardan oldukça farklıdır. Lupus'daki antikorlar en sık IgG2-IgG4 izotiplerinde olup kofaktöre ihtiyaç duyarlarken otantik olanlar genellikle IgM izotipinde olup titreleri genellikle düşük olup lupus antikoagülanı aktivitesi göstermezler.

*** ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR & LABORATUVAR:**

Antifosfolipid antikorları göstermeye yönelik 3 grup test vardır:

- 1- Sifilis testleri: VDRL ve kompleman fiksasyonuna dayalı Wasserman testi. Bu testlerin patojen antifosfolipid antikorlar için duyarlılığı ve özgüllüğü çok düşük olduğu için antifosfolipid antikor sendromu tanısı için kullanılmaması önerilmektedir. 3
- 2- Lupus antikoagülan tayini: Bunun için öncelikle fosfolipide bağımlı in vivo koagülasyon testlerinde uzama olması ve bu uzamanın faktör eksikliğine değil, testteki fosfolipidler ile etkileşime bağlı olduğunun gösterilmesi gerekir. Bu amaçla hasta plazması normal birinin

plazmasıyla eşit oranda karıştırılır ve test tekrar edilir. Testteki uzama düzelirse faktör eksikliği düşünülür. Ancak testteki uzama daha da artarsa lupus antikoagülanı tanısına daha da yaklaşılr. Normal plazmayla karşılaşma sonrasında testteki uzamanın daha da belirginleşmesinin nedeni, normal plazmayla birlikte ortama eklenen ko-faktördür. Bu ko-faktör bilindiği üzere beta 2 glikoproteindir. Lupus antikoagülanı tayini için APTZ kullanılabilir. Ancak daha ideali içerdiği fosfolipid miktarı azaltılmış APTZ testinin veya “Kaolin pıhtılaşma zamanı” gibi daha hassas testlerin kullanılmasıdır.

- 3- Antikardiyolipin ELISA: Antifosfolipid antikorları göstermek amacıyla kullanılan en duyarlı ve standardize testtir. Bu testte aynı zamanda antikor izotipleri de belirlenebilmektedir. Nonspesifik bağlanmayı önlemek için erişkin sığır serumu ile blokaj yapılır.

*** ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR SENDROMU:**

Negatif yüklü fosfolipidlere veya fosfolipid bağlayan proteinlere karşı otoantikorların bulunduğu bir klinik spektrumdur.

Antifosfolipid antikor sendromu yalnızca immünolog ve romatologları değil, tromboz eğilimi nedeniyle hematologları, genç yaşta stroklar nedeniyle nörologları, fetal kayıplar nedeniyle obstetrisyenleri de ilgilendiren bir konudur.

*** ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR SENDROMU & KLİNİK:**

Sendrom arteriyel ve venöz trombozlar, trombositopeni ve fetüs kayıpları ile karakterize olmasına rağmen antifosfolipid antikor pozitifliği gösteren hastaların ancak 1/3 'nde bu özellikler ortaya çıkmaktadır. Sistemik lupus eritematozusda lupus antikoagülanı prevalansı % 28-34 civarındır. Ancak antifosfolipid antikor sendromu primer de olabilir. Yalnız primer diyebilmek için hastanın en az 5 senelik bir takibi önerilmektedir. Primer antifosfolipid antikor sendromunda ateş, artralji, myalji, poliserozit, immün kompleks nefriti, Reynaud fenomeni, alopesi, oral ülserler ve kelebek raş pek görülmez. Ancak vaskülitik deri döküntüleri görülebilir. Serolojik olarak ANA negatif veya düşük titrede pozitif olabilir. Anti-dsDNA antikorları ise genellikle menfidir. Livedo retikularis, strok atakları ve hipertansiyon triyadının (Sneddon sendromu) bugün artık primer antifosfolipid antikor sendromuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Fetal kayıplar için önceleri küçük plasental damarlardaki tromboz sorumlu tutuluyordu. Trombozun gösterilemediği olgularda ise prostosiklin inhibisyonuna bağlı plasental hipoperfüzyon vardır. Bu olgularda plasental villüs yüzeyinde annexin düşüklüğü, maternal spiral arterlerde enfarktüsle sonuçlanan bir vaskülopati de saptanabilir. Fetal kayıplar gebeliğin her döneminde olabilirse de ikinci ve üçüncü trimestrde daha sıktır. Ancak antifosfolipid antikor pozitif olan olgularda normal doğum yapılabilmektedir.

Trombositopeninin nedeni muhtemelen anti-trombosit antikorlarıdır. Saflaştırılmış lupus antikoagülanı istirahatteki değil, trombince aktive edilmiş trombositlerin yüzeyinde bulunan beta 2 glikoproteine bağlanmaktadır. Trombosit sayısı genellikle 50.000-150.000/mm³ arasındadır.

Venöz tromboz en sık alt ekstremitelerin derin ve yüzeysel venlerinde olmaktadır. Tromboflebit, pulmoner emboli, rekürren pulmoner embolilere bağlı pulmoner hipertansiyon ortaya çıkabilir. Renal, hepatik venler, vena kava inferior ve serebral venöz sinüslerde tromboz görülebilir.

Kalp lezyonlarının prevalansı % 22-36 arasında belirtilmiştir. Mitral kapak tutulumu, kalp kapaklarında kalınlaşma, sol ventrikül işlev bozukluğu görülebilir. Kalp içindeki kitle lezyonlarının antikoagülan tedaviyle kaybolduğu belirtilmiştir. Antikoagülan ve antiagregan tedaviyle yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir.

*** ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR SENDROMU & PATOGENEZ:**

Hastalığın T hücreler aracılığıyla transferinin mümkün olduğu kemik iliği nakli yapılarak deney hayvanları üzerinde gösterilmiştir. Yine hayvan deneylerinde antikorların pasif transferi antifosfolipid antikor sendromuna benzer klinik semptomlar yapmaktadır. Patogeneizde hasarlanmış endotel yüzeyinde prokoagülan anyonik fosfolipidlerin ortaya çıkması, doğal bir antikoagülan olan beta 2 glikoproteininin bu bölgelere bağlanma sonucunda moleküler konfigürasyon değişikliğine uğradığı ve antijenik özellik kazandığı sanılmaktadır.

Bilindiği üzere beta 2 glikoprotein anyonik fosfolipidlere bağlandığından protrombinaz kompleksinin etkileşebileceği fosfolipid yüzeyini azaltarak pıhtılaşmayı inhibe etmektedir. Beta 2

glikoprotein normal fizyolojik konsantrasyonlarında bu inhibitör aktivitenin zayıf olduğu düşünülmektedir. Ancak anti-beta 2 glikoprotein antikorları hedef moleküle çapraz bağlanarak protrombinazın ulaşması gereken fosfolipid yüzeyleri iyice örtmektedir. Aynı mekanizma anti-protrombin antikorları için de geçerlidir. Bu antikorlar protrombin-fosfolipid etkileşiminin zorlaşmasına neden olarak koagülasyon reaksiyonlarını inhibe edebilirler. Bununla beraber fosfolipid bağlayan plazma proteinlerine karşı oluşmuş antikorlar nötralizan antikorlar değildir. İmmün kompleks vaskülitine neden olmazlar.

Tromboze damar duvarında histolojik olarak vaskülit bulguları saptanmadığı için patogeneze vaskülitin rolü olmadığı düşünülmektedir. Bugün için antifosfolipid antikorların pıhtılaşma eğilimi yaratarak tromboza neden olduğu düşünülmektedir. Bu antikorlar trombosit membran fosfolipidlerine bağlanarak trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna yol açabilirler. Diğer yandan endotelden prostosiklin salınımını inhibe ederlerken ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ekspresyonlarını indüklerler.

*** ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR SENDROMU & TARİHÇE:**

20.yüzyılın başında bazı kişilerde sifilis serolojik testlerinin sürekli yalancı pozitiflik vermesi ve bu kişilerde daha sonraki yıllarda sistemik lupus eritematozus gelişmesi insanların dikkatini çekmiştir. 1940 'lı yıllarda Mayr Pangborn adlı araştırmacı, non-treponemal doku ekstrelerindeki antijenin anyonik bir fosfolipid olduğunu keşfetmiş ve buna kardiyolipin adını vermiştir. 1952 'DE Conley ve Hartman, in vitro koagülasyon testleri uzamış olan ve normal plazmayla karıştırıldıktan sonra da düzelmeyen 2 lupuslu olgu tanımlamışlardır. 1963 yılında Bowie ve arkadaşları bu antikoagülanın hemoraji yerine tromboz eğilimi oluşturduğunu farketmişlerdir. İlk kez lupuslu hastalarda bulunduğu, in vitro koagülasyon testlerini uzattığı ve o zamanlar bu antikorların bağlandığı yer bilinmediğinden 1972 yılında Feinstein ve Rapaport tarafından "lupus antikoagülanı" ismi ortaya atılmıştır. Laurell ve Nilson hem non-treponemal sifilis testlerinde hem de uzamış bulunan koagülasyon testlerinde fosfolipidlerin kullanıldığını farkederek ilk araştırmacılar. Her iki olaydan da fosfolipidlere bağlanan bazı antikorların sorumlu olabileceğini ortaya atmışlardır. 1983 yılında Graham Hughes ve Nigel Harris solid-faz immünoassay tekniği ile tekrarlayan tromboz ve fetal kayıplar olan olgularda antikardiyolipin antikorlarını göstermişlerdir. 1990 'lı yıllarda 3 değişik araştırmacı grup birden, saflaştırılmış antikardiyolipin antikorlarının ortamda plazma veya serum yoksa kardiyolipine bağlanamadığını göstermiştir. Antifosfolipid antikorların anyonik yapıdaki fosfolipidlere direkt olarak bağlanamadığı, bunun için ortamda ko-faktör denilen bazı proteinlerin bulunması gerektiği anlaşılmıştır. Ko-faktör olarak ilk ortaya atılan protein ise beta 2 glikoproteindir.

*** ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR SENDROMU & PATOGENEZ:**

Antifosfolipid antikor sendromunun profilaksi ve tedavisinde amaç, öncelikle antifosfolipid antikor düzeylerini azaltmaktan ziyade hastanın kliniğini ve semptomlarını kontrol etmektir. Çünkü antifosfolipid antikor pozitifliği semptom vermeyebileceği gibi bu olgular normal doğum da yapabilmektedir. Zeminde lupus gibi kollagen vasküler bir hastalık yoksa olgulara immünosupresif verilmez. Onun yerine antiagregan ve antikoagülanlar kullanılır. Fetal kayıp öyküsü yok ve antifosfolipid antikor düşük titrede pozitif ise tedavi verilmeyebilir. Ama bu ikisinden birisi varsa mutlaka düşük doz aspirin kullanılmalıdır. Birden fazlafetal kayıp olmuş ve antifosfolipid antikor yüksek titrede pozitif ise düşük doz aspirine heparin veya steroid eklenmelidir.

Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve oral kontraseptif gibi risk faktörleri olan hastalarda yakınması olmasa bile arteriyel tromboz profilaksisi için antiagregan (80-100 mg aspirin) başlanır. Bu olguların bir cerrahi işleme maruz kalma ihtimalleri varsa profilaktik heparin dozu yüksek tutulur.

Normal gebelerin % 2 kadarında antifosfolipid antikor pozitifliği olabilir ancak bu durum hamileliğe pek zarar vermez. Antifosfolipid antikor düzeyi yüksek olsa bile primiparlar için risk düşüktür ve sadece düşük doz aspirin verilir.

Tromboz öyküsü olanlarda nüks olasılığı fazla olduğundan bu olgulara antiagregan değil antikoagülan kullanılmalı ve INR>3 tutulmalıdır. Bu olgularda steroid tedavisi antikor düzeylerini baskılasa da tromboz ataklarına etkili olamamaktadır. Spontan serebral küçük damar trombozu varsa veya presipitan bir faktöre bağlı orta boy damarlarda tromboz olmuşsa tedaviye heparin ile başlanır, oral antikoagülan ile devam edilir. Daha sonra antiagregana geçilebilir. İspatlanmış tromboz varlığında antikoagülan tedavinin ömür boyu sürmesi gerektiği bildirilmektedir.

Olguların az bir kısmında ciddi trombositopeni görülebilir. Bu durumda ilk seçenek kortikosteroidlerdir. Steroide refrakter trombositopenilerde düşük doz aspirin veya dapson kullanılabilir.

*** ANTİHİSTAMİNİK & ENDİKASYON:**

Antihistaminikler allerjik rinit, akut ve kronik ürtiker, anafilaksi, serum hastalığı, kontakt dermatit, fiks ilaç erüpsiyonu gibi klinik durumlarda kullanılmaktadır. Allerjik rinit tedavisinde antihistaminikler burun akıntısı, kaşıntısı, aksırık ve konjunktivitte etkiliyken burun tıkanıklığı ve konka ödeminde nisbeten etkisizdir. Antihistaminikler ürtikerde hem kaşıntıyı hem de ürtiker plağının boyutunu azaltırlar. Anafilakside suda çözünen paranteral formları bulunduğu ve kısa sürede etkinliğini gösterdiği için birinci kuşak antihistaminiklerin kullanılması önerilmektedir. İkinci kuşak antihistaminiklerden terfenadin ve astemizolün kardiyotoksik etkileri olduğundan kullanılması pek önerilmemektedir.

*** ANTİHİSTAMİNİK & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Antihistaminikler eozinofilik enflamasyonlarda kullanılabilen ilaçlardır. Histamin lokal olarak uygulandığında rinitin bütün major semptomlarını oluşturduğundan ve antihistaminik tedaviyle nazal allerjen provokasyonuna verilen vasküler permeabilite artışı azaldığından ve yine bu tedaviyi alan deneklerde antijenin nazal hiperreaktivite yapmadığının gözlenmesinden, antihistaminik ilaçlar allerjik rinitte sıklıkla kullanım bulmuş ilaçlardır. Bununla beraber deneysel çalışmalar astımda ne erken ne geç fazda antihistaminiklerin önemli bir etkinliğinin olmadığını düşündürmektedir. Bunun nedeni belki nazal allerjik mukozal enflamasyonun devamında mast hücrelerinin dominant rol oynamasıdır. Diğer yandan antihistaminiklerin nazal eozinofilik enflamasyonlarda klasik protokollere girebilecek düzeyde olumlu etkiler göstermesine rağmen aynı başarıyı astımda gösterememiş olması her eozinofilik enflamasyonun doğasının farklı olabileceğini açıkça göstermektedir.

Terfenadin gibi bazı antihistaminikler kimyasal olarak bazik nitelik taşıdığından bazofil lökosit ve mast hücrelerinden histamin salınımını tetikleyebilirler. Dolayısıyla histamin H1-reseptör antagonisti olmalarına karşın dokuda histamin salınımına neden olabilirler. Terfenadin, PAF 'ın tetiklediği eozinofil kemotaksisi üzerine önemli bir etkinlik gösteremezken PAF 'ın tetiklediği nötrofil kemotaksisini inhibe edebilmiştir. Bununla beraber allerjik bronşiyal eozinofiliyi inhibe eden esas ilaç grubunun kortikosteroidler olduğu terfenadinin başarısız kalacağı unutulmamalıdır. Zaten antihistaminiklerin (setirizin dahil) antijenin indüklediği nazal eozinofili sürecine de anlamlı bir inhibisyon getiremeyeceği bildirilmiştir.

Histamin H2 ve H3 reseptör antagonistleri eozinofil lökosit süperoksid anyon sentezine etki gösteremezlerken bu süreç H1 reseptör antagonistlerince inhibe edilebilmektedir. Terfenadinin de böyle bir aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Terfenadin aynı zamanda nazal epitelyal hücrelerde ICAM-1 ekspresyonunu azaltan bir ilaçtır. Benzer bir aktivite loratadinde de bulunmakta, polen ile indüklenen allerjik rinitte loratadin tedavisi ile epitelyal ICAM-1 ekspresyonu azaltılabilmektedir. Loratadin ile PAF 'ın indüklediği eozinofil kemotaksisinin baskılabileceği iddia edilmiş olmakla beraber ne loratadin ne terfenadin nazal allerjen provokasyonuna verilen eozinofil infiltrasyonunu inhibe edememiştir.

Yeni geliştirilen bir diğer H1 reseptör antagonisti ile eozinofilik enflamasyonda nisbeten daha olumlu sonuçlar alınmıştır: Setirizin atopik bireylerde IgE aracılı immünolojik reaksiyona verilen eozinofil akümülyasyonunu inhibe etmektedir. Trombositlerin IgE aracılı aktivasyonunu da inhibe edebilen setirizin allerjenin olduğu kadar PAF 'ın tetiklediği kutanöz eozinofil infiltrasyonunu da azaltmaktadır. Setirizin doku eozinofil akümülyasyonunu azaltıcı etkisi çeşitli mekanizmalarca ortaya çıkabilir: setirizin eozinofillerin endotelial adezyonunu selektif olarak engelleyebilir, eozinofil lökositlerin postkapiller venüllerden transmigrasyonlarını bloke edebilir, IL-5 'in eozinofillerde hayat süresini artırıcı etkisini baskılayabilir veya eozinofil kemotaksisini inhibe edebilir. Setirizin eozinofillerin in vivo ve in vitro kemotaksisini engelleyebilecek bir bileşiktir. Allerjik rinit ve ürtiker tedavisinde kullanılan setirizin erken faz kutanöz allerjik reaksiyonda faydalı etkilere sahip olmakla beraber geç faz kutanöz allerjik reaksiyona etkili değildir. Setirizin, PAF 'ın tetiklediği eozinofil kompleman reseptör ekspresyonunu baskılayan bir ajan olmakla beraber PAF enjeksiyonu ile plevral eozinofili oluşturulmuş hayvanlarda setirizin'in IgE aracılı immünolojik reaksiyona verilen protein eksudasyonunu arttırdığı saptanmıştır. Setirizin ancak 250 mikrogram/ml gibi yüksek konsantrasyonlarda eozinofil lökosit "respiratuvar burst" aktivitesini inhibe edebilmektedir.

Son yıllarda güncellik kazanan bir diğer H1 reseptör antagonisti de azelastindir. Mast hücreleri ve bazofil lökositlerden immünolojik histamin salınımını inhibe eden azelastin mast hücreleri, nötrofil

lökosit, eozinofil lökosit ve makrofajlarda süperoksid anyon sentezini azaltmaktadır. Azelastin, eozinofil lökositlerde intrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki artış ve aktin polimerizasyonu üzerinde inhibitör etkinlik gösteren ve kobayda aeroallerjenlerin indüklediği bronşiyal eozinofil akümülyasyonunu azaltan bir ilaçtır. Allerjik rinitte etkinliği ispatlanan azelastin, lökotrien biyosentezini ve düzkasların çeşitli spazmojenik maddelere verdiği yanıtı inhibe edebileceğinden hem erken hem geç faz astmatik yanıtta olumlu sonuçlar verebilir. Azelastin tedavisiyle astımlıların havayolundaki CD25(+) aktive T lenfositlerin sayısı ve PEF diurnal varyasyonları azalmıştır. Bir ilginç gözlem de kobay pençesine antijen verilmesiyle oluşturulan ödemin, PAF, bradikinin, prostaglandin ve lökotrien inhibitörleriyle ortadan kaldırılamaması ancak azelastin ve kortikosteroidler ile inhibe edilmesidir.

*** ANTİHİSTAMİNİK & FİZYOLOJİ:**

Histaminin etkilerini reversibl ve kompetitif olarak inhibe ederler. İlk kez 1930 'lu yıllarda çalışılmış ve 1940 'larda klinik uygulamaya girmişlerdir.

*** ANTİHİSTAMİNİK & İMMÜNOLOJİ:**

Loratadin ve terfenadin mastositleri inhibe ederken setirizin eozinofil lökositlere etkilidir.

*** ANTİHİSTAMİNİK & METABOLİZMA:**

Birinci kuşak antihistaminiklerin tümü, ikinci kuşak antihistaminiklerden akrivastin, setirizin, feksofenadin, levokabastin dışındakilerin hepsi karaciğer sitokrom P450 sistemi üzerinden metabolize olmaktadır. Makrolid antibiyotik ve antifungallerle etkileşimleri vardır. Aşırı doza bağlı kardiyak aritmi oluşturabilirler. Santral sinir sistemi depresanları, trisiklik antidepresanlar, barbitüratlar, monoamin oksidaz inhibitörleri, atropin, amantadin, fenotiyazinler antihistaminiklerin etkilerini arttırlar.

*** ANTİHİSTAMİNİK & SINIFLAMA:**

Birinci kuşak antihistaminiklerin antikolinerjik etkileri vardır. Birinci kuşak antihistaminikler 6 alt gruba ayrılırlar:

- a) Etilen diamin sınıfı: Prilamin, antazolin, tripellamin
- b) Etanolamin sınıfı: Difenhidramin, doksilamin, klemastin, karbinoksamin
- c) Alkilamin sınıfı: Klorfeniramin, bromfeniramin, triprolidin
- d) Piperazin sınıfı: Siklizin, meklizin, hidroksizin
- e) Fenotiyazin sınıfı: Prometazin, Trimeprazin
- f) Piperidin sınıfı: Siproheptadin

İkinci kuşak antihistaminikler: Terfenadin, astemizol, akrivastin, setirizin ve loratadin gibi ilaçlardır.

*** ANTİHİSTAMİNİK & YAN ETKİ:**

Başlıca yan etkileri: Sedasyon, yorgunluk, diplopi, bulanık görme, tremor, anoreksi, bulantı, kusma, çarpıntı, impotans, baş ağrısı, tinnitusdur. Antihistaminikler nadiren ürtiker yapabilir.

Ağız kuruluğu, çarpıntı, üriner retansiyon ve kabızlık kolinerjik reseptörlerin bloke edilmesine bağlı, kilo alma ise serotonin reseptörlerinin bloke edilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır.

*** ANTİJEN:**

İnsan veya hayvanda antikor oluşumunu uyaran ve uygun antikorla reaksiyona girme yeteneği bulunan yabancı madde. Monosit ve makrofajlar antijen sunucu hücrelerdendir. Antijenler T ve B lenfositlerince spesifik olarak tanınan maddelerdir. Antijen kendi kendine immün cevabı stimüle eden ve bu cevabın hedefi olarak davranan bir maddedir. Antijen ancak kendine karşı oluşmuş antikorlar ile birleşebilir. Antijen üzerindeki birleşici gruplara epitop, antikordaki birleşme yerlerine de paratop denilir. Haptenler üzerlerinde epitoplar taşırlar. Vücudumuza 10^7 antijen girebilir.

Bir maddenin antijen olarak algılanabilmesi konak organizmanın türü, cinsi, yaşına olduğu kadar bu maddenin molekül ağırlığına, verilmiş dozu ve yoluna da bağlıdır. Bir maddenin antijen olabilmesi için molekül ağırlığının 8000 Dalton yada daha yüksek olması gerektiği ifade edilmiştir. Ancak glukagon iyi bir antijen olmasına rağmen molekül ağırlığı 3600 Daltondur. Diğer yandan molekül ağırlığı 100.000

Dalton olan dekstran iyi bir antijen değildir. Yarisentetik antijenler, doğal antijenlere bazı kimyasal grupların eklenmesiyle elde edilir.

Antijenin kan düzeyi antikordan fazla ise tip 3 immün yanıt meydana gelebilir. Antijen-antikor düzeyleri arasında bir denge varsa granülom formasyonu, yabancı cisim tipi dev hücreleri oluşabilir.

Bazı antijenler T lenfosit bağımlı iken bazıları değildir. İşte bu antijenlere timus indepanndan antijen denilir ve B lenfositler bu antijenleri doğrudan tanırlar. Pnömonokok polisakkarit antijeni, endotoksin gibi. Bu tür antijenlerin moleköl ağırlıkları çok büyük, antijenik determinantları fazla ve bunlara karşı oluşan antikor IgM tipindedir.

* ANTİJEN & MİKROORGANİZMA:

- 1- Kapsül antijenler: Bacillus anthracis ‘de polipeptid oysa Streptococcus pneumoniae ‘de polisakkarit yapısındadır.
- 2- Hücre çeperi antijenleri: Streptokoklarda polisakkarit yapısına göre gruplara, polipeptid yapısına göre tiplere ayrılır. Gram-negatiflerin O somatik antijeninin polisakkarit bölümü antijenik özeliği verirken lipid bölümü toksiktir.
- 3- Kirpik antijeni: Protein yapısındadır. Yani ısıya,alkole dayanıksız ama formaline dayanıklıdır.
- 4- Fimbria antijeni: Fimbrilin denilen proteinler antijendir.
- 5- Spor antijeni: Cinse ve türe özgüdür.
- 6- Virüs antijenleri: Virüslerin kapsid ve zarf antijenleri vardır. Virüs, replikasyonu sırasında virus alt üniteleri de antijenite gösterir. DNA veya RNA polimerazları da antijenik (hepatit B virüsünde olduğu gibi) olabilir. Polio ve kabakulakta serumda eriyik halde bazı virüs antijenleri bulunur. İnfluenza virüsleri hemagglütinasyon yapmaktadır.

* ANTİJEN & SINIFLAMA:

Filogenetik yapıya göre antijenler dörde ayrılabilir:

- 1- Heteroantijenler: Tavuk proteininin tavşanda antijenite göstermesi gibi.
- 2- Alloantijen (izoantijen): Aynı tür canlıların birbirine karşı antijenite göstermesidir (kan grupları gibi)
- 3- Otoantijen: Canlı kendi vücut maddelerine karşı immünite gösterir.
- 4- Heterofil antijenler: Filogenetik yakınlığı olmayan canlılar arasında rastlantısal olarak oluşur. Koyun eritrositi, insan böbrek epiteli ve EBV antijenleri benzerdir.

* ANTİKOAGÜLANLAR:

Pulmoner hemoraji ve hemotoraksa yol açabilirler.

* ANTİKOLİNERJİK:

Doğal alkaloid olan tersiyer ve bunların sentetik formu olan kuvarterner amonyum bileşikleri olmak üzere iki genel grupta toplanmaktadır. Bu bileşiklerde bir tropin ve bir tropik asid grubu bulunur. Tersiyer amonyum bileşiklerinde, tropin grubunda nitrojeni 3 metil grubu tutmuştur. Bu gruptan bir metil kökünün ayrılması atropinik aktiviteyi azaltmaktadır.

Atropin, skopolamin, homatropin, L-hyosiyamin adlı bileşikler tersiyer amonyum bileşikleri iken ipratropiyum, oksitropiyum, deprosin, tiazinaminyum, metil skopolamin, glukopirolat, atropin metil nitrat kuvarterner amonyum bileşikleridir.

* ANTİKOR:

Antikorlar sadece omurgalılarda görülür. İmmünoglobulinler total serum proteinlerinin % 20 ‘sini oluştururlar. Her 1 ml ‘de 10^{16} antikor molekölü vardır. Solübl etki, elektroforetik mobilite, moleköl ağırlığı, ultrasantrifüjde çökme hızlarına göre çeşitlere ayrılırlar. Çoğu beta 2 ve gamma globulin fraksiyonunda iken çok azı alfa-globulindir. Tüm antikorların % 75 ‘i IgG ‘dir.

Antikorum kısa zincirine “light” zincir, ağır zincirine de “heavy” zincir denilmektedir. Hipervariable bölgeye (V bölgesi) diotipik antijenik determinant da denilir. Antikorum variabl ucu amino grubu (-NH₂) ile, constant ucu ise karboksil grubu (-COOH) ile sonlanır. L zinciri olan kappa ve lambda zincirlerinden ikisi birden aynı immünoglobulinde bulunamaz. H zinciri 50-70 bin Dalton ağırlığında olup IgG ‘de gamma tipinde, IgM ‘de μ tipinde, IgA ‘da alfa tipinde, IgE ‘de epsilon tipinde, IgD ‘de delta tipindedir. Ağır zincir komplemanı bağlar, plasentadan geçirir, fagositlerde tutturur. Menteşe bölgesindeki 2 disülfid köprüsü papin ve pepsin ile parçalanır.

Antijenik uyarı sonucu tek tip B hücresinden gelişen antikorlara monoklonal antikorlar denir. Farklı B lenfositlerin ürettiği antikorlara ise poliklonal (heterojen) antikorlar denilir.

*** ANTİKOR & DOĞAL:**

Doğal antikorlar belli bir mikroorganizmaya karşı oluşmuş değildir. Flora uyaranları sonucu oluştuğu sanılmaktadır. IgM tipindedirler ve bakterilerin fagositozunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Doğal antijenler multivalenttir.

*** ANTİKOR & MEKANİZMA:**

Antijen-antikor bağlanmasında hidrofobik bağlar, hidrojen bağları, iyonik bağlanmalar ve van der Waals bağları söz konusudur. Bağlanma nonkovalandır ama o kadar çok bağ oluşur ki ortaya çok güçlü bir bağlanma çıkar. Antijen-antikor bağlanmasında elektrolite gereksinim yoktur ve birleşme esnasında enerji açığa çıkar. Antikorlar ya direkt yada kompleman üzerinden indirekt etki ile hedefi tahrip edebilirler. Direkt etkide aglütinasyon, presipitasyon, nötralizasyon veya lizis söz konusudur.

*** ANTİKOR & SENTEZ:**

Antikorları proliferasyon yeteneği olmayan plazmositler sentezleyip salgılamaktadır. Normalde 1 gen 1 polipeptidi kodlarken burada 2 gen 1 polipeptidi kodlamaktadır. Birinci gen antikoru değişken, ikinci gen ise sabit zincirini oluşturur. Antikoru “variabl” bölgesinin kodlanmasından pekçok, “constant” bölgesinin kodlanmasından birkaç gen sorumludur. Sabit bölgeyi kodlayan önce μ geni iken sonra durur ve γ geni çalışmaya başlar. Bunu α ve belki ϵ genleri takip edebilir.

*** ANTİOKSİDAN:**

Aerobik organizmaların yaşamlarını sürdürebilmeleri için organik moleküllerden enerji açığa çıkarmada moleküler oksijeni kullanma mecburiyetinde olmaları, bu canlıları doğal olarak oksijenin toksik metabolik ürünleri ile birlikte yaşamak durumunda bırakmıştır. Normal metabolizma sırasında açığa çıkan reaktif metabolitler büyük ölçüde antioksidan savunma komponentlerince ortadan kaldırılmaktadır.

Antioksidanlar enzimatik olanlar ve enzimatik olmayanlar diye iki sınıfa ayrılabilir. Mitokondride mangan içeren süperoksid dismutaz, sitoplazmik bakır-çinko içeren süperoksid dismutaz, katalaz, myeloperoksidaz, glutatyon S-transferaz enzimatik antioksidanlardır. Askorbik asit (C vitamini), alfa-tokoferol (E vitamini), beta-karoten, glutatyon, plazma proteinleri (seruloplazmin, albumin, transferrin), flavinoidler ve ürat belli başlı enzimatik olmayan antioksidan ajanlardır. Bakır, süperoksid dismutazın, çinko katalazın, selenyum ise glutatyon peroksidazın yapısına girmektedir. Dolayısıyla iz element eksikliği antioksidan savunmayı bozabilir (Mertoğlu A. İzmir Göğüs Hastalıkları Hastanesi Dergisi 1993; 7: 67-70).

Tiyoller gibi sülfür içeren bileşikler, parasetamol zehirlenmesinde kullanılan N-asetil sistein, penisilamin, lipoat gibi maddelerin de antioksidan özelliği vardır.

*** ANTİPROTEAZLAR:**

Plazmadaki proteaz inhibitörleri:

1) Alfa-1 antitripsin	2) Alfa-1 antikomotripsin	3) Alfa-2 makroglobulin

*** ANTİPSEUDOMONAL PENİSİLİNLER:**

A-Karboksipenisilinler: Karbenisilin ve tikarsilin

B-Üreidopenisilinler: Mezlosilin, azlosilin, piperasilin

Antipseudomonal penisilinlerin aminoglikozidlerle kombinasyonu belirgin sinerjistik etki sağlamaktadır. Trombosit disfonksiyonu, hipokalemik alkaloz yapabilirler. Tikarsilin, Pseudomonas aurogenosa ‘ya karşı karbenisilin ‘den 2-4 kat daha etkilidir. Her ikisi de (Na^+) tuzu olduklarından volüm yüklemesi yapabilirler. Mezlosilin, streptokoklar, Bacteroides fragilis, enterobakterilere karşı tikarsilin ‘den daha etkilidir. Diğerlerine göre piperasilin hem pseudomonas hem enterobakterilere karşı daha etkilidir. Üreidopenisilinler karboksipenisilinlerden daha pahalıdır.

*** ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ:**

Ortaya çıkan tablo: familyal pulmoner amfizem + bronşektazi + siroz ‘dur. Batılı ülkelerdeki KOAH ‘lıların % 0.5-2 ‘sinde alfa-1 antitripsin eksikliği vardır. Esas patoloji 14 no ‘lu kromozomdaki alfa-1 antitripsin genindeki nokta mutasyonudur. Gen pleomorfik olup aşağı yukarı bilinen 75 alleli vardır. Bu allellerden 20 ‘sinde klinik olarak hastalık gözükür. Hastalığın otozomal resesif geçtiği bildirilmiştir. Karaciğer hastalığı olan çocukların % 35 ‘nde alfa-1 antitripsin eksikliği vardır.

Avrupalıların % 80-96 ‘sında homozigot M genotipi, % 4-9 ‘nda MS, % 1-2 ‘sinde ZZ genotipi vardır. MM tipleri yangıya yanıt olarak antitripsin düzeyini 2-3 katına çıkarırlar. ZZ’lerde ise artma olmaz.

► Z MUTASYONU → 50 Avrupalıdan birinde görülür. Hepatositten alfa-1 antitripsin ‘in ancak % 10-15 ‘i salgılanır. Patogeneizde endoplazmik retikulumda yapılan enzim golgi aygıtına gönderilemez. Z fenotipi için homozigot olan kişiler çok düşük proteaz inhibitör düzeylerine sahiptir. Bu olgularda genç yaşta amfizem gelişme riski fazladır. Plazmadaki alfa-1 antitripsin konsantrasyonu normalin % 15’i kadardır. Bu olguların % 80-90 ‘nda eninde sonunda KOAH gelişir. % 10-20 olguda ise neonatal hepatit görülmektedir. Z fenotipinde glutamat ‘ın yerini lizin almıştır. Molekül yükündeki bu değişiklik Z tipi alfa antitripsinin hepatositin endoplazmik retikulumdan salgılanmasını bozar. ZZ’ler erkenden panasiner amfizeme yakalanırlar ve bu amfizem kronik bronşitle beraber değildir. Yıllık FEV1 azalması 55 cc gibidir.

► S MUTASYONU → 25 Avrupalıdan birinde görülür. Z mutasyonuna göre daha az tehlikelidir. SS’lerde amfizem riski yokken SZ ‘lerde orta derecede risk vardır. En büyük risk ZZ ‘lerdedir. Tedavide 60 mg/kg ‘dan intravenöz haftada 1 kez alfa-1 antitripsin replasmanı yapılır.

* ANTİTROMBİN III:

İnsan plazmasında % 10-20 mg. konsantrasyonda bulunan bir alfa-2 globulindir. 58.000 Daltonluk tek zincirli molekül 424 aminoasitten oluşur. Molekülün 3 disülfid bağı ve 4 karbonhidrat yan zinciri vardır. Aktif bölgesi 384 arjinin-385 serin arasındadır. Ayrıca molekülün heparinin 1:1 molar oranda bağlanabildiği lizin bağlayan bölgeleri vardır. Antitrombin III, karaciğerde sentezlenir. Dolaşımdaki yarı ömrü 2.69 gündür. Antitrombin III’ün başlıca etkisi, koagülasyonun aktif serin proteazlarının inaktivasyonudur. Antitrombin III, fizyolojik proteaz inhibitörlerinden SERPİN (Serin Proteaz inhibitörleri) ailesinin bir üyesidir. Antitrombin III, trombine, faktör IXa, Xa, XIa, XIIa ‘ya yani VIIa ve XIIIa dışındaki tüm koagülasyon enzimlerine bağlanıp onları inaktive eder. Heparin varlığında koagülasyon proteazlarını inhibe etme gücü büyük ölçüde artar. Aktif maddelerle antitrombin III irreversibl bir reaksiyonla inaktif kompleksler oluşturur. Trombin ve antitrombin III ekimolar konsantrasyona eriştiğinde reaksiyon durmakta, iki maddenin % 65 ‘i kompleks oluşturmuş halde bulunmaktadır. Pıhtılaşma esnasında açığa çıkan trombinin % 82 ‘si Antitrombin III ile kompleks oluştururken, % 8 ‘i alfa-2 makroglobuline bağlanır. (% 10) kadarıysa fibrin pıhtısına absorbe olur. Heparin, Antitrombin III ‘ün etkisini arttıran bir ajandır. Trombin ‘in yarı ömrünü 20 msn. ‘ye düşürür, yani reaksiyon hızını 2000 kat artırır. Faktör Xa ‘nın inaktivasyonu ise heparinle 10 kat artar.

Antitrombin III aktivitesi % 76 ‘nın altında olan 101 nefrotik hastanın % 76 ‘nda tromboembolizm gözlenmiştir. Antitrombin III % 70 bulunduğunda heparinin etkisi % 65 civarında bulunmalıdır. Antitrombin III aktivitesi % 50 bulunduğunda ise, pıhtılaşmanın heparine cevabı 1/5 ‘e düşmektedir. Ven trombozu olan gençlerin % 4-6 ‘sında Antitrombin III eksikliği vardır.

Antitrombin III eksikliği otozomal dominant kalıtlı ve prevalansı 1/5000 gibi sanılmaktadır. Antitrombin III harcanmasında artma özellikle dissemine intravasküler koagülasyonda görülür. Septik hastalarda komplemanla aktive olmuş granülositler ince damarlarda kümelenebilir ve başta elastaz olmak üzere antitrombin III ‘ü inaktive eden bazı proteazlar salgılayabilirler. Yoğun bakımdaki septik hastalarda Antitrombin III aktivitesi % 50 civarında bulunmaktadır.

* ANTRAKOZİS:

Silika ile karışmamış kömür tozunun inhalasyonu ile ortaya çıkan bir pnömokonyozdur. Şehirde yaşayan herkezde az çok bir antrakozis vardır. Akciğerde fazla miktarda kömür tozu toplanması fokal amfizeme yol açar. Antrakoziste özel tipte bir sentrilobüler amfizem ve bronşektazi meydana gelir. Esas lezyon çok miktarda karbon birikmesiyle ortaya çıkan fakat fibrozis ihtiva etmeyen bir nodüldür. Bu nodüllerin etrafı fokal amfizemle çevrilidir. Radyolojik olarak retiküler dansite artışı, hiler lenfadenopati saptanabilir.

*** ANTRASİKLİN & YAN ETKİ:**

Antrasiklinlerin kardiyotoksik etkilerinden serbest oksijen radikallerinin üretimi sorumlu tutulmaktadır. Dolayısıyla N-asetil sistein ile (4 gr/gün) bu toksik etkinin önlenebileceği bildirilmiştir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 391s).

*** ANÜS KANSERİ:**

Genelde epidermoid karsinomdur. Anüsün ilk 5 cm 'inde yerleşen kanserde sfinkteri koruyamıyoruz. Rektum, sfinkterle beraber (perine) çıkartılıp kolostomi yapılır (Miles op). Erkeklerde pelvis dardır. Bu yüzden operasyon tutar. Hartman operasyonunda distal uç bağlanır ve proksimal uca kolostomi açılır.

*** ANÜRİ:**

Obstrüksiyon, dehidratasyon, akut ve kronik böbrek yetmezliğinde anüri görülebilir.

*** ANYONİK GAP:**

$[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ formülüyle hesaplanır. Normalde anyonik gap 8-16 mEq/L 'dir. Ekstrasellüler sıvının başlıca katyonu sodyum, anyonları ise klorür ve bikarbonattır. Ölçülemeyen anyonların (proteinler, fosfat, sülfat ve diğer organik anyonlar) miktarı olan anyon gap normalde 12 ± 4 mEq/L 'dir. Anyon ve katyonlar arasındaki denge: $Na: Cl + HCO_3 + (12 \pm 4)$ şeklinde düzenlenebilir. Katyonlara K^+ eklendiğinde bu değer 12-20 mEq/L 'dir. Anyonik gap 18 mEq/L 'den fazla ise kesin metabolik asidoz vardır.

*** AORT & ABDOMİNAL:**

L4 hizasında iki kalın ve bir ince dala ayrılır: (A.iliaca communisler ve A.sacralis media)

*** AORT & ANEVİZMA:**

Dissekan aort anevrizmasında sternum arkasında birdenbire başlayan ve hızla artan, sırta yayılan bir ağrı vardır. Ekseriya koroner arter hastalığı ile birlikte bulunan ve 50 yaşından sonra görülen abdominal aort anevrizmaları sigara içenlerde 4-8 misli daha fazla olmaktadır. Kardiyovasküler ölümlerin % 1 'i bu anevrizmaların rüptürüne bağlıdır.

*** AORT & ANOMALİ:**

Arkus aorta 1/2500 oranında sağda yer alabilir. Sağda yer aldığına trakeal veya özefajeal bası semptomları oluşturabilir (Elami A. Ann Thorac Surg 2000; 69: 1296-7). Bazen embriyoner hayatta her iki aortik arkın oluşmasıyla özefagus ve trakeayı çevreleyen vasküler halka ortaya çıkar. Bazen de bu halkanın sağ tarafını sağ arkus aorta, sol tarafını ise ligamentum arteriozum yapabilir (Ceviz N et al. Turk J Pediatr 1999; 41: 403-7).

*** AORT & KAPAK:**

Erkek çocukta aort kapak hastalığı daha sıktır.

*** AORT & KAPAK & ATREZİ:**

Yaşayabilmesi için ventriküler septal defekt olmalıdır. Kan, pulmoner arterden Duktus Botalli aracılığıyla aortaya geçer.

*** AORT & KAPAK & STENOZ:**

Aort kapağı $3-4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ vücut alanına sahiptir. ($0.75 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) oluncaya kadar aort stenozu semptom vermez. Ancak end-diastolik basınç artınca belirtiler ortaya çıkar. Belirti verdikten sonra en geç 2 yıl içinde opere etmek gerekir. Nabız basıncı ve arteriyel tansiyon düşer. Pulsus tardus et parvus görünür. Sistolik tril, erken sitolik ejeksiyon kliği, aort odağında paradoks ikileşme, telede konsantrik hipertrofi olabilir. Aort stenozunda dilatasyon olmaz. Dijital kontrendikedir. Romatizmal aort stenozunda aort ile sol ventrikül basıncı arasındaki fark 50 mm.Hg 'dan fazlaysa cerrahiye gider. Aort stenozunda sol ventrikül ejeksiyon süresi artar ve diastol kısalır..

*** AORT & KAPAK & YETMEZLİK:**

Egzersiz periferik arteriyel dilatasyon yapıp kalbin arka yükünü azalttığından egzersiz aort yetmezlikli için iyi bir şeydir. Her sistolde başın oynamasına "Musset belirtisi" denir. Dance des arteres, Corrigan nabızı olabilir. Tırnakta kapiller pulsasyon için quinke testi yapılabilir. Aort kapağında relatif stenoza bağlı sistolik suflı duyulabilir. Akut eklem romatizması, sifilis, bakteriyel endokardit, Marfan sendromu, assenden aort anevrizması, sinus valsalva anevrizması ve travma aort yetmezliğine yol açabilir. Aşırı gerilme nedeniyle ejeksiyon fraksiyonu düşer. Dispne oluştuktan sonra en geç 2 sene içinde opere edilmelidir. Sol ventrikül ejeksiyon zamanı uzar. Aort yetmezliğinde efor kapasitesi iyidir. Çünkü taşikardi diyastolü kısaltınca geri dönüş te azalır. Aort yetmezliğinde zaten hipertrofi vardır. Asemptomatik olgular dijitalize edilmez. EKO'da sol ventrikül çapı 5.5 cm 'in üzerindeyse opere edilir. Akut eklem romatizmasından 7-10 yıl sonra aort yetmezliği bulgu vermeye başlar.

*** AORT & KOARKTASYON:**

En sık arkus aortadadır. Normalde alt ekstremitelerde 20 mm.Hg. daha fazla basınç farkı olmalıdır. Ama koarktasyonda fazla olmadığı gibi düşüktür de. Hatta alt ekstremitelerde nabız alınmayabilir. Darlık, genelde subklavyen arterin distalindedir. Tedavi edilmezse kalp yetmezliği, aort rüptürü, beyin kanamasına yol açabilir. Aort koarktasyonunda başlıca şikayet şiddetli baş ağrısı ve epistaksisdir. Genç bir hastada hipertansiyon varsa ve uyluk tansiyonu çok düşükse kesinlikle aort koarktasyonudur. Femoral nabzın radyel nabza göre daha geç hissedilmesine SCHAELE FENOMENİ denir. Femoral nabız küçük ve uzamıştır. Preductal tip aort koarktasyonunda vücudun alt kısmı Duktus arteriozustan beslenir. Vücut alta giden kanı arttırmak için subklavyen arterle interkostal arterler arasındaki anastomozları artırır.

*** APATİ:**

Çevreye ilgisizlik.

*** APGAR SKORU:**

Yeni doğanda kalp aktivasyonu, tonus, renk, refleksler ve solunum aktivasyonuna göre değerlendirilme yapılır.

*** APROTİNİN:**

İlk kez 1930 yılında Kraut tarafından kallikrein inhibitörü olarak keşfedilmiş ve 1953 'te Frey tarafından akut pankreatitte kullanılmıştır. Aprotinin, non-spesifik serin proteaz inhibitörüdür. Trombin, plazmin, tripsin, doku ve plazma kallikrein 'ini inhibe eder. Trombositlerin adezyonunu inhibe edici etkisi de vardır (Karahan N ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1995; 14: 10-20).

*** APNE:**

Grekçede soluk alamama anlamına gelir. Ventilasyonun inspirasyon seviyesinde durmasıdır. Diğer bir tanımlama solunumun ekspirasyondan sonra 10 saniyeden daha uzun bir süre duraklamasıdır. Uyku sırasında saatteki ortalama apne sayısına "apne indeksi" denir. Uyku esnasında saat başına ortalama apne + hipopne sayısına ise apne-hipopne indeksi veya solunum sıkıntısı indeksi denir. Apneik epizod uykuda en fazla olarak evre 1 ve 2 'deki REM ve non-REM uykularında olur.

Apneik epizod arteriyel hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon ile beraberdir. Apneler obstrüktif, santral ve mikst olmak üzere üçe ayrılır.

a) Santral apne → Hava akımı burunda ve ağızda durduğu gibi, göğüs ve karın hareketleri de yoktur.

b) Obstrüktif apne → Ağız ve burunda hava akımı durmuştur ama abdominal ve torakal hareketler çarpınma şeklinde mevcuttur.

c) Mikst apne → Santral apne ile başlayıp obstrüktif apne ile devam eder.

Obstrüktif uyku-apne ve Cheyne-Stokes solunumu dışındaki tüm apneler acil müdahaleyi gerektirir. Apne süresinin uzamasıyla hipoksi ve hiperkapni de derinleşir. Apnenin 5 dakikayı geçmesiyle vital organlarda irreversibl değişiklikler meydana gelmektedir.

Başlıca apne nedenleri: üst solunum yolu tıkanması (aspirasyon, anafilaksi, laringospazm), santral solunum sistemi depresyonu (aşırı doz narkotik, sedatif ve hipnotikler), solunum merkezi hasarı (travma, enfarkt, hemoraji), serebral hipoksemi (uzun süren kardiyak arrest)

Yemek yerken aniden apne veya stridor oluşan bir hastada Hemlich manevrası ile kişinin aspire ettiği maddeleri çıkarması sağlanır.

*** APNÖSTİK MERKEZ:**

Ponsun alt bölümlerinde, pnömotaksik merkezin kaudalinde yerleşmiştir. Akciğer ve bronşiyollerdeki duysal reseptörler çekme ve gerilmeye karşı bir cevap olarak apnöstik merkeze inhibitör uyarılar gönderirler. Pnömotaksik merkez ve vagal input olmadan da ritmik respirasyonu sürdürür. Solunumun ritmik jenerasyonu medüller merkezlerden kaynaklanır. Bu da solunum ritmisitesinin sağlanabilmesi için pons ve alt medullanın yeterli olduğunu düşündürmektedir.

*** APNÖSTİK SOLUNUM:**

Maksimal inspirasyonlar gösteren bir iç çekme solunumudur.

*** APOPTOZİS: Proglanmış hücre ölümü**

Her canlı büyümesini ve gelişmesini belirli kalıplara uydurmak zorundadır. Bu nedenle hücre çoğalması ve ölümü bir ahenk içinde gerçekleşir. Apoptozis hücre ölümünün ya hücrenin kendi otonom saati tarafından ayarlanan veya çevreden gelen birtakım sinyaller sonucu başlatılabilen hücrenin sadece kendisine mahsus çevre doku ve hatta hücrelere zarar vermeden oluşan programlı şeklidir.

Apoptozis, gelişim süreçlerinde, adaptif bağışıklık için önem taşıyan T ve B lenfositlerinin çeşitliliğinin oluşumunda, yaşlanma ve yaralanmaya bağlı hücre ölümü gibi doğal süreçlerde gözlenir.

Nematod sınıfı bir iplik solucanı olan "Caenorhabditis elegans" daki ced3 geni apoptozis ile ilişkilidir. Bu da apoptozisin evrim süreci içinde iyi korunduğunu gösterir.

Apoptozisin canlı organizmalardaki önemi kısaca şu üç madde ile açıklanabilir:

- 1) Genetik hücre ölüm programının hatalı ekspresyonu veya apoptotik hücre ölümünün eksik uygulanması değişmiş keratinizasyon, enflamasyonun eksik rezolüsyonu, metaplazi oluşumu ve hatta tümörlerin gelişimi gibi olaylara neden olabilir.
- 2) Hücre ölüm programının yeterli ekspresyonu, hiperplazinin geri dönüşüm ve enflamasyonun rezolüsyonu için esastır.
- 3) Abartılmış apoptotik cevap eritici hastalıklar, senil atrofi, AIDS, hiperkeratozis, mukozal erozyonlar, toksik karaciğer atrofi, tübüler nekroz, nörodejeneratif hastalıklar ve sitotoksik tedavi sonrası oluşan tümör lizis sendromu ile ilgili olabilir.

*** APOPTOZİS & ANTİSENSE OLİGONÜKLEOTİTLER:**

Antisens oligonükleotidler hedef mRNA yada DNA 'yı tamamlayan kısa sentetik oligonükleotidlerdir. Onkojen yada ürünlerinin bloke edilmesi için kullanılabilirler. C-myc 'e karşılık gelen antisens oligonükleotidler, değişime uğramış T hücrelerinde ve EBV virusuyla değişime uğramış B hücrelerinde apoptozisi engelleyebilirler. İn vitro çalışmalardan çıkarılan sonuçlar antisense tekniği ile apoptozis baskılayıcı genlerin işaretlenmesini gerçekte etkin tedavi gerekleri olarak göstermektedirler. Bcr lokusuna abl onkojeninin translokasyonu sonucu abl onkojeninin azalmış ekspresyonunu taşıyan KML hücrelerinde pek çok ilaca ve toksik stimulusa karşı artmış bir direnç söz konusudur. Uygun antisense oligonükleotidlerinin kullanılmasına bağlı olarak bcr-abl proteininin ekspresyonundaki azalma bu hücreleri aynı ilacın toksik etkilerine karşı hücreyi daha duyarlı hale getirmiştir. Ayrıca antisense oligonükleotidler doğrudan H-ras onkojenine yönlendirilerek farelerde tümörlerin gelişmelerinde belirgin bir inhibisyon oluşturulmuştur. Aynı düzenlemeler in vivo ve ex vivo insan tümör hücrelerinin aynı tipleri için kullanılabilir. Antisense oligonükleotid tekniğinin yan etkilerinin nisbeten az olmasına karşın birtakım uygulama güçlükleri vardır.

- a) Antisense oligonükleotidler uygun hücrelere doğru yönlendirmek
- b) Hücre içinde uygun konsantrasyon elde etmek
- c) Antisense oligonükleotidler kolaylıkla yıkılır, bu nedenle etki süreleri kısadır.

*** APOPTOZİS & BCL-2:**

Apoptozisi baskılayıcı bir gendir. Bcl-2 onkojeni ilk kez kromozom 14 ve 18 arasında oluşan translokasyonda kırık bölgelerinden identifiye edilmiştir: t(14; 18)(q32; q21). 18. kromozom üzerinde yer alan Bcl-2 geni, 14. kromozomda immünoglobulin ağır zincirini kodlayan genin okunma bölgesine yerleşir. İnsanlarda görülen en sık lenfoma olan folliküler B hücreli lenfomalarının çoğunda (%80) bu

durum saptanmıştır. Bu durum Bcl-2 geninin normalden daha fazla ekspresyonuna neden olur. Yine bu genin ekspresyonu çeşitli lösemik hücre serilerinde artmış olarak bulunmuştur. Pekçok akut myeloid lösemide, KML'de akut blastik kriz sırasında gibi... Bununla birlikte bu gen, pekçok normal dokuda düşük oranlarda bulunabilir. Ancak yukarıda belirtilen şekilde bir mutasyonla birlikte olması ekspresyonunu aşırı şekilde artırır. t(14,18) gibi mutasyonlara uğrayan hücreler daha uzun ömürlü oldukları için ikinci bir mutasyona uğrama ihtimalleri artar.

Bcl-2 geninin dışarıdan yerleştirildiği transgenik hayvanlarda hücre proliferasyon hızında bir değişiklik olmaksızın uzamış yaşama birlikte poliklonal bir B lenfosit çoğalması oluşur ve bu hayvanlarda sistemik lupus eritematozus benzeri otoimmün hastalık meydana gelebilir. Bcl-2 'nin pre-B lenfosit hücre gruplarında aşırı eksprese olması bu hücreleri glukokortikoidlerle oluşan apoptozisten veya growth hormon eksikliğinde oluşan apoptozisten korur. Normalde bcl-2 geninin konsantrasyonları B hücre germinal merkezlerinde, timik medullada, büyüme hormonuna bağımlı glandüler epitelde, uzun yaşayan stem cell 'lerde, farklılaşan epitelyumda, mitotik stimülasyon sonrası T ve B lenfositlerde artmıştır. Yine ilginç olarak prostat kanserlerinde kanser dokusunun androjen bağımlı halden androjene bağımsız hale gelmesi esnasında Bcl-2 'nin ekspresyonunun arttığı bu hormonların ablasyonu sonrası bile tümör dokusunun canlılığını sürdürmesini sağladığı öne sürülmüştür.

Ebstein Barr virusu ile enfekte B hücrelerinin apoptozislerinin önlenmesi spesifik viral protein yoluyla Bcl-2 ekspresyonunun artması ile ilişkili bulunmuştur. Bu Epstein Barr virusuna bağlı gen, son çalışmalarda BHRF1 olarak geçmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda insan B lenfosit öncül hücrelerinde normalde düşük düzeylerde Bcl-2 ekspresyonu saptanmışken B kaynaklı ALL hücrelerinde artmış oranlarla karşılaşılmış ve in vitro kültürlerde normal hücrelere karşı artmış yaşam süreleri bu şekilde açıklanmıştır. Yüksek oranda Bcl-2 ekspresyonu gösteren hücreler aynı zamanda rutinde kullanılan sitotoksik ilaçlara karşı artmış rezistans da gösterirler. Bu nedenle kanserli hastalarda prognostik bir önemi de vardır. Aynı şey KML 'deki Philadelphia kromozomu içeren hücreler için de geçerlidir.

Bcl-2 proteininin apoptozisi nasıl önlediği henüz tam olarak bilinmemekle birlikte antioksidan fonksiyonu gösterdiği bugüne kadar iki çalışma ile öne sürülmüştür. Fakat bu yönde direkt kanıtlar yoktur. Bu protein mitokondria 'nın dış yüzünde ve aşırı eksprese olduğu durumlarda endoplazmik retikulumda bulunur. Bcl-2 geninin protein ürününün tam etki gösterebilmesi için membranla teması gerekmektedir. Etkisi ise apoptozisi inhibe etmektir. Bcl-2 'nin birlikte heterodimerler oluşturduğu hücre içi bir eşi (Bax) sahip olduğu bilinmektedir. 26 kD Bcl-2 proteini, 23 kD 'luk ras 'la ilişkili proteinle karşılıklı etkileşime girer. Apoptozisin engellenmesinde Bcl2/bax heterodimerleri işlevsel bakımdan etkin kompleksdir.

Son yıllarda Bcl-2 'yle bağlantılı bir gen daha bulunmuş ve buna bcl-x adı verilmiştir. Bu gen RNA yapısındadır ve farklı büyüklükte iki kısımdan oluşmuştur. Daha büyük olan parça Bcl-2 ile benzer bir yapı gösterir ve Bcl-2 gibi apoptozisi baskılayıcı fonksiyon yaptığı düşünülmektedir.

*** APOPTOZİS & C-ABL:**

Apoptozisi baskılayan bir gendir. Kronik myeloid lösemi sitolojik olarak Philadelphia kromozomu ile karakteristiktir. Bu kromozom, kromozom 9 üzerindeki c-abl geninin kromozom 22 üzerindeki bcr gen lokusuna translokasyonu ile oluşmuştur. Böylece oluşan bcr-abl geninin protein ürünü kontrolsüz bir tirozin kinaz aktivitesine neden olur. Bu kontrolsüz tirozin kinaz aktivitesi Abelsonun sıçan lösemi virusunun transforme edici onkojeninde de görülmüştür. Bu onkojene v-abl adı verilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda v-abl geninin sitokinlerin ortamdan uzaklaştırılması sonucu oluşan apoptozisi önlediği görülmüştür.

*** APOPTOZİS & CAMP:**

İntrasellüler cAMP düzeylerindeki artışın apoptozisi indüklemesi cAMP 'nin ikinci ulak olarak apoptoziste önemli bir rol oynadığını akla getirmektedir. CAMP 'nin etkisi (Ca⁺⁺)'a bağlı bir işlemdir. Buna uygun olarak etkisi (Ca⁺⁺) bağlayıcılar ile ortadan kaldırılabilir. Fakat hücre içi (Ca⁺⁺) cAMP 'e bağımlı apoptozisin oluşması için yeterli değildir ve (Ca⁺⁺) verilerek apoptozis bu yolla arttırılamaz. cAMP, apoptozis oluşumundaki etkilerini protein kinaz A aracılığıyla yapar ve bu da cAMP 'e bağımlı protein kinaz 1 'in aktivasyonunu gerektirir. cAMP 'nin ve diğer apoptozis indükleyicilerin (glukokortikoidler gibi) etkilerinin RNA ve protein sentez inhibitörleri tarafından inhibe edildiğinin gösterilmesi sonucu apoptozisin aktif enerji gerektiren bir olay olduğu akla gelmiştir.

*** APOPTOZİS & C-MYC:**

Apoptozisin hepsi değilse de bazı türleri, hücre çoğalmasında da etkili olan c-myc protoonkojeni tarafından yönlendirilir. Bu durumda, bir hücrenin dinlenme durumundan çıktığında ya bölüneceği ya da öleceği varsayımı yapılmıştır. Apoptozisi indüklediği kabul edilen genlerden biridir. Yapılarında c-myc'i ekspresse eden fibroblastlar, hücre çoğalmasını engelleyen ilaçların etkisiyle apoptozise uğrayabilirler. C-myc kemoterapi sonrası yüksek relaps ve kısa yaşam süresiyle ilişkilidir. W-myc overekspresyonu ise kemoterapiye kötü yanıt ve kısa yaşam süresiyle ilişkilidir. Normalde bu onkojenin ekspresyonu kuvvetle hücre proliferasyonunun sürdürülmesi ile ilgilidir. Yine aynı hücrelerde büyüme duraksaması durumunda apoptozise yatkınlığı artırır.

Aslında c-myc ortamdaki büyüme faktörlerinin rölatif oranına göre iki yönlü bir etkiye sahiptir. Büyüme faktörlerinin varlığı c-myc 'in ekspresyonunu artırır ve hücreyi proliferasyona sürükler. Öte yandan ortamda büyüme faktörlerinin olmadığı koşullarda c-myc 'in yüksek oranda ekspresyonu apoptozis tarafından hücre ölümüne neden olur. Eğer hücreler c-myc overekspresyonuna ilave olarak ikinci bir mutasyon geçirip büyüme hormonlarına olan bağımlılıkları ortadan kalkar veya apoptozisi bloke etme yetisi kazanırlarsa bu durumda tümör oluşumu karşımıza çıkacaktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda c-myc 'in apoptozisin baskılayıcıları olan genlerle birlikte bulunabildiği ve bu durumlarda malign transformasyonu tetikleyebildikleri gösterilmiştir, bu konuda en iyi örnekler c-myc ve bcl-2 kooperasyonu konusundadır.

C-myc proteininin insan T hücre hibridomalarında, HL-60 hücrelerinde ve rodentlerin fibroblastlarında apoptotik hücre ölümü için gerekli oldukları saptanmıştır. T hücre hibridomalarında c-myc ekspresyonunun antisense oligonükleotidlerle bloke edilmesi başlamış apoptozisin inhibisyonu ile sonuçlanır. Bununla birlikte glukokortikoidlerle oluşturulan apoptozis etkilenmez. Bu gözlemler bir hücrede apoptotik hücre ölümünün değişik yollardan sağlanabileceğini bir kez daha gözler önüne sermiştir. Rodent fibroblastlarının serumdan yoksun bırakılması veya diğer başka yollarla büyümenin durdurulması hücrelerin apoptozise yatkınlıklarını ve aynı zamanda c-myc ekspresyonunu paralel olarak artırır.

*** APOPTOZİS & ENDONÜKLEAZLAR:**

Apoptoziste indükleyici neden ne olursa olsun net sonuç nükleer DNA 'nın oldukça spesifik bir biçimde parçalanmasıdır. Bu kromatin fragmentasyonunun hemen ardından önce nükleer daha sonra hücresel parçalanma gelir. Apoptotik hücrelerde aktive edilmiş endojen endonükleazların DNA 'yı 180-200 baz çifti büyüklüğünde bölümlere ayırması Hewish ve Burgayne tarafından bulunmuş ve bu olayın sadece programlı hücre ölümüne özgü olduğu daha sonraki çalışmalarla kabul edilmiştir. Nükleozomal fragmanların oluşumu kromatinin yoğunlaşması ve çökmesi gibi morfolojik olaylarla aynı anda cereyan eder ve ölümcül vuruştan hemen sonra ve intrasellüler organellerin, plazma membranının hasarından hemen önce meydana gelir. Apoptozisin primer olayıdır ve hücrenin ölmesinin gerçek nedenidir. 180-200 baz çiftlik bu parçalar elektroforetik DNA jelinde tipik ladder paterni (merdiven örneği) gösterirler. Halbuki nekrotik hücrelerin elektroforetik DNA jelinde DNA smeari denilen yani basamak örneği olmayan düz bir görünüm vardır. Bunun muhtemel nedeni apoptozis esnasında kromatin dışı diğer proteinlerin proteolizisi olmaması ve nükleer matriksin aynı zamanda sağlam kalmasıdır. Apoptoziste bu spesifik parçalanmayı sağlayan endonükleazların yapıları, pH 'ları, elektrolit yükleri ve lokalizasyonları henüz bilinmemektedir. Tek bilinen Ca/Mg 'a bağımlı olarak aktive olmaları ve Zn tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilmeleridir. Zn eksikliğinde intestinal epitelde gözlenen spontan apoptozisin artmış hızına bu gözlemler açıklık kazandırmaktadır.

*** APOPTOZİS & FAS:**

Apoptozisi indükleyen bir genidir. Fas geninin ürünü olan ve APO-1 adı da verilen protein TNF süperreseptör ailesine üyedir ve hücre yüzeyinde eksprese edilir. Fas/APO-1 'in spesifik antikörlerle birleşmesi bu proteini eksprese eden hücrelerde apoptozise yol açar. Fas birçok normal ve malign hücrelerde eksprese edilmektedir. Sitotoksik T lenfositlerinin bir subgrubunda Fas için bir ligand olduğu ve sitotoksik T lenfositlerinin aracılık ettiği bazı hücre ölümlerinde Fas 'ın önemli olabileceği ileri sürülmüştür.

*** APOPTOZİS & FİZYOLOJİ:**

Embriyogenez sırasında bazı canlılarda parmaklar arasındaki perdenin kaldırılmasında ve damak füzyonu sonrası kalıntı epitel hücrelerinin ortadan kalkmasında göze çarpan apoptozis, sinir sisteminin gelişimi sırasında gerekli olandan iki kat fazla üretilen nöronların arasından istenmeyen projeksiyonlara yönelmiş ve trofik faktörlerden yararlanamayanları elimine etmeye yarar. Erişkin hayatta ise istenmeyen, hatalı, yaşlı hücrelerin ortadan kaldırılmasında apoptozisin rolü söz konusudur. Bazı fizyolojik durumlarda apoptozisin kapsamı da oldukça geniştir; örneğin hematopoetik sistemde üretim sayısına eşdeğer oranda yani eritrositler için her gün 2.5×10 üzeri 11 lökosit ve trombositler için 10 üzeri 11 hücre apoptozise uğramak zorundadır.

Apoptozis işlevi sırasında ölmek üzere sinyal almış olan hücreler:

- 1) Embriyogenez sırasında olduğu gibi aşırı üretilmiş ,
- 2) Metamorfoza uğramış veya yaşlanmış ve bu nedenle fonksiyonlarını kaybetmiş ,
- 3) Ototoksik hücreler, bu nedenle organizma için potansiyel zararlı ,
- 4) Radyasyona maruz kaldığı için DNA sarmalında kırıklar oluşmuş ,
- 5) Virüslerle enfekte ,
- 6) Ablasyona uğramış prostat, endometriyum ve meme dokusu hücreleri ,
- 7) Enflamasyonun rezolüsyonu sırasında nötrofiller ve immün sistem regülasyonu sırasında lenfositler olabilir.

Omurgasız canlılarda hepsinde olmasa da büyük bölümünde programlı hücre ölümü apoptozis için tipik ultrastrüktürel değişiklikler gösterirler. Memelilerde ise apoptozis doğal olarak veya yukarıda bahsedilen örneklerde olduğu gibi programlı bir şekilde oluşabilir ve sıklıkla ılımlı patolojik uyarılar ardından meydana gelir. Örneğin radyasyon sonrası insan timositleri diğer birçok hücrede olabileceği gibi apoptozise uğrarlar. Bununla birlikte virüslerle enfekte edilmiş bir hücre spontan olarak apoptozise gidebileceği gibi sitotoksik T lenfositlerinin indüksiyonu yoluyla da apoptozis gelişebilir.

*** APOPTOZİS & GENETİK KONTROL:**

Gelişmesini tamamlamış bir canlıda tüm normal bölünen hücre toplulukları hücre prodüksiyonu ile hücre ölümü arasında belirli bir denge sağlamak zorundadırlar. Bu dengenin bozulması hipertrofi veya atrofi ile sonuçlanır. Uzun zamandır hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını kontrol eden genlerdeki defektlere bağlanmıştır. Halbuki bugün kabul edilen bir gerçek de şudur ki hücre ölüm hızı hücre popülasyonunun boyutlarını tayin eden en önemli faktörlerden biridir. Günümüzde hücre ölümünü düzenlemekle görevli pekçok gen bilinmektedir, bunlar iki kısma ayrılabilir:

- a) Baskılayanlar: Ekspresyonları hücre ölümünü geciktirir veya önler (Bcl-2, c-abl).
- b) Tetikleyenler: Ekspresyonları ya hücreyi doğrudan apoptozise sürükler veya hücrenin stimülasyon sonrası apoptozise girme yatınlığını artırır (c-myc, P53, fas, IL-1 konverting enzim).

*** APOPTOZİS & HORMON:**

Hormon bağımlı dokuların atrofisinin trofik hormon düzeylerinin azalmasından sonra olduğunu bilmekteyiz. Günümüzde hormon bağımlı hücrelerde involüsyonun apoptozis yoluyla olduğu bilinmektedir. Bazı dokularda ise apoptozis uygun hormonların tatbiki ile artırılır. Örneğin hamster endometriyumunda progesteron tedavisinden sonra belirgin apoptozis olduğu gösterilmiştir. Buna benzer şekilde glukokortikoidler lenfoid dokudaki ölümcül etkilerine bağlı olarak lenfatik dokuda belirgin atrofiye neden olurlar. Glukokortikoidlerin insan akut ve kronik lenfositik lösemilerindeki terapötik etkinin altında yatan mekanizma apoptozis olabilir. Bu sav normal veya transformasyona uğramış hemapoetik hücrelerin glukokortikoidlerle artırılabilen ölümelerini gösteren deneylerle desteklenmiştir. Bugüne kadar üzerinde çalışılmış dokular arasında ooferektomiden sonra sıçan meme tümörünün regresyonu ve sıçan prostatının orşiektomi sonrası regresyonu bulunmaktadır. İnsan meme ve prostat kanserlerinde olduğu gibi hormon bağımlı tümörlerde tamoksifen veya LHRH ile yapılan hormonal ablasyonun apoptozisi indüklemesi tümör regresyonu ile paralel seyredir. Aynı zamanda somatostatinin kimyasal ajanlarla hamsterlerde oluşturulan pankreatik kanserin regresyonunda apoptozis yoluyla etkili olduğu bulunmuştur.

*** APOPTOZİS & IL-1 KONVERTİNG ENZİM:**

IL-1 'i aktif formuna dönüştüren bir sistein proteaz olan IL-1 beta konverting enzim, dışarıdan etkilediği fare fibroblastlarında apoptozisi başlatabilmektedir. IL-1 beta konverting enzim etkisini inhibe eden bir sıgır çiçeği virusu geni olan Crm_A sinir büyüme faktörünü yitirmiş nöronlarda apoptozisi

inhibe eder. Son zamanlarda apoptozisi indükleyen bir gen olarak ileri sürülmüş olan bu proteinin apoptozisteki rolü önceleri *C. elegans*'ın ölüm geni olan *ced-3* ile gösterdiği yapısal benzerlikler üzerine çıkmıştır. Rodent fibroblastlarında bu genin aşırı ekspresyonu hücre ölümünü arttırmış ve bu olay Bcl-2 ve IL-1 beta konverting enzimin spesifik inhibitörü olan Crm_A tarafından inhibe edilmiştir. Ayrıca Crm_A 'nın büyüme faktörlerinden yoksun kalmak sureti ile sinir hücrelerinde oluşan ölümü inhibe edebildikleri bulunmuş ve bu nedenle bu tip hücre ölümlerinde IL-1 beta konverting enzimin özellikle önemli olduğu ileri sürülmüştür.

*** APOPTOZİS & İMMÜNOTERAPİ:**

Kanserin kendiliğinden yok olması bugüne kadar pekçok kez ispatlanmış, inkar olunamaz bir olaydır. Hepimizin bildiği gibi natürel killer hücreleri IL-2 'nin varlığında doğrudan tümör hücrelerini öldürebilirler. Bu hücrelerin öldürme kapasiteleri hedef hücre içinde tetiklenen bir apoptotik programa geniş oranda bağlıdır. IL-2 'nin natürel killer hücrelerinin sitotoksitelerini güçlendirdikleri bulunmuştur. Rosenberg ve arkadaşları kanser hastalarının natürel killer hücrelerini IL-2 varlığında kültür etmişler ve sonra tekrar bunları lenfokinle aktive edilmiş killer hücreleri kısaca LAK hücreleri olarak infüze etmişlerdir. Bu araştırmacıların başlangıç sonuçları ümit verici olmuş ve % 10-% 20 arasında iyileşme sağlanmıştır. Ancak bu tedavinin rutine girmesi için daha pekçok klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

*** APOPTOZİS İNDÜKSİYONU:**

Apoptozisi başlattıkları yada kolaylaştırdıkları bilinen genler arasında:

- 1) Hücrede DNA hasarı oluştuğunda hücre siklusu üzerinde fren işlevi gören P53 geni. İnsanlardaki malinyitelerde en sık mutasyona uğradığı bildirilen genidir.
- 2) c-myc geni daha çok hücre çoğalmasıyla ilişkili olmasına karşın farelerde T hücreli hibridomalarda uyarıyla başlatılan apoptozis için gereklidir. Bu geni yapısal olarak bulunduran fibroblastlar zararlı uyarılara son derece hassastır.
- 3) Adenovirus E1A geni
- 4) IL-1 Beta konverting enzim
- 5) Fludarabin ve 2-CDA geni apoptozisi indüklemektedir.

*** APOPTOZİS & KANSER TEDAVİSİ:**

Bilim adamları bir tümörün büyümesinin hücrelerin sadece bölünme hızı ile değil daha da önemlisi ölüm hızı ile orantılı olduğunu giderek daha çok farketmektedirler. Hücre intiharı hücresel biyolojide kritik bir kontrol noktasıdır ve bu işlev bazı faktörlerle artırılıp azaltılabilir.

*** APOPTOZİS & KANTİFİKASYON:**

1994 yılında apoptozisin kantifikasyonu için “in situ DNA endlabeling” adlı bir yöntem geliştirilmiştir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 248s).

*** APOPTOZİS & KATYONLAR:**

Genel olarak apoptozis birbiriyle bağlantılı belli sayıdaki ve sıraları hiç değişmeyen biyokimyasal olaylardan oluşmuştur. Bu tek yönlü işlem genellikle ikinci ulak kalmodulin yoluyla sitozolik $[Ca^{++}]$ konsantrasyonundaki artma ile başlar. Artan sitozolik $[Ca^{++}]$ latent enzimleri aktive veya eksprese ederek yapısal değişikliklere neden olur. Apoptozisin son ortak yolu DNA yıkımıdır. Çeşitli uyarılarla apoptozisin başlatılmasında hücre içi kalsiyumunda uzun süreli bir artışın eşlik ettiği izlenmiştir. Hatta sitozolik kalsiyumun yükselmesi, kendi başına apoptozisi tetikleyen bir etmen olabilir. Yine bu tür hücre ölümü sırasında endonükleaz yada doku transglutaminazı gibi kalsiyuma duyarlı pek çok enzimin aktive olduğu bulunmuştur.

► Kalsiyum: Apoptoziste tüm hücre tiplerinde farkedilebilen ilk bulgu sitozolik iyonize (Ca^{++}) konsantrasyonunda sürekli bir artış olmasıdır. Kalsiyumun hücrede etkilediği birçok farklı alan olabilir ancak günümüzde (Ca^{++}) ile bağlantılı en azından iki enzim vardır. Bunlar hala tam olarak idantifiye edilmemiş olan endonükleazlar (bunlar internükleozomal bölgelerden ayırma ile görevlidirler) ve kalsiyuma bağlı bir enzim olduğu bilinen transglutaminazdır. Bunlara ek olarak hücre iskeletinin de

hücre içi yüksek serbest kalsiyum düzeylerine duyarlı olduğu bilinmektedir. Apoptoziste saptanan hücre iskelet değişiklikleri buna bağlı olabilir.

► Çinko: Bu iyonun pek çok hücrede apoptozisi bloke etme yeteneğinde olduğu gösterilmiştir. Çinkonun etkilediği bölge henüz tam olarak bilinmemekle birlikte apoptozis sırasında aktive olan ve internükleozomal parçalanmadan sorumlu endonükleazların bu katyon tarafından suprese olabildiği saptanmıştır.

* APOPTOZİS & MEKANİZMA:

Hücre çoğalmasının engellenmesi, antiapoptotik etkilerin baskın olmaması koşuluyla apoptozise yol açacaktır. Apoptoziste proteazlar önemli bir rol oynamaktadır. Fare T hücre hibridomaları ve periferik T hücrelerinde uyarıyla başlatılmış apoptozis çok çeşitli proteaz inhibitörleriyle engellenebilmektedir. Ama aynı hücrelerde glukokortikoidlerle başlatılmış apoptozisin, aynı koşullar altında şiddetlenmiş bulunması da dikkat çekici bir noktadır. Apoptozis sırasında proteazların etkinleştirdiği hücresel hedefler henüz belirlenememiş olsa da, bu süreç içinde proteazların hücre iskeleti bileşenlerini parçalamaları ardından ortaya çıkan büyük morfolojik değişiklikleri anlamak kolaydır.

Wyllie ve arkadaşlarının öncü çalışmalarında rodent timositlerinde apoptozisin protein ve/veya RNA sentez inhibitörleri tarafından bloke edildiği görülmüştür. Bu nedenle apoptozisin en azından başlangıç aşamasında hipotez olarak öne sürülen ölüm genlerinin ürünlerinin üretimi için protein sentezine ihtiyaç vardır. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda tüm apoptotik hücre ölümlerinin protein ve/veya RNA sentez inhibitörleri tarafından bloke edilemediği görülmüş ve bu açıdan hücreler üç farklı kategoriye ayrılmışlardır:

- a) RNA ve/veya protein sentezine mutlak ihtiyaç gösterenler.
- b) RNA ve/veya protein sentez inhibisyonundan etkilenmeyenler.
- c) RNA ve/veya protein sentez inhibisyonu ile başlatılabilen veya arttırılabilen ölümler.

Apoptozisin hücrelerde bu 3 değişik kategoriye ayrılması basitçe farklı hücre tiplerinin değişik derecelerde apoptozise yatkın ve hazır oluşunu göstermektedir. RNA ve/veya protein sentezine mutlak ihtiyaç gösteren hücrelerde apoptozisin oluşabilmesi için bu olayda kullanılacak birtakım proteinlerin sentezlenmesi gerekmektedir (İndüksiyon mekanizması). RNA ve/veya protein sentez inhibisyonundan etkilenmeyen hücrelerde apoptozisin oluşması için gerekli tüm elemanlar hücrede bulunmaktadır ve bunlar belki de hücrenin bir kısmında inaktif olarak yer almaktadırlar. Aktivasyonları için örneğin fosforilasyon, defosforilasyon, proteoliz ve bazı iyonların aktivasyonu gerekmektedir (transdüksiyon mekanizması). Son olarak RNA ve/veya protein sentez inhibisyonu ile başlatılabilen veya arttırılabilen apoptozis için gerekli mekanizma hücrede hazır olarak beklemektedir ve bazı baskılayıcı protein moleküllerinin sentezi ile kontrol altında tutulmaktadır (release mekanizması).

Tirozin kinaz P34 cdc2, mitoz başlangıcında siklin A yada siklin B 'yle birlikte, kromatin yoğunlaşmasını ve çekirdekteki lamin ağının dağılmasını takiben histon H1 ve lamin A ve B fosforilasyonunu tetikler. Bunlar apoptozis sırasında gerçekleşen olayları hatırlatmaktadır. Bu kinazın apoptozisteki rolü c-myc 'e benzer şekilde sürdürücü olmak yerine başlatıcı gibi görünmektedir.

* APOPTOZİS & MEMBRAN:

Apoptozis esnasında sitoplazmanın yoğunlaşması, DNA ve nükleusun fragmentasyonu gibi tipik morfolojik değişikliklerin ardından hücre membran yapıları sağlam birçok apoptotik cisimciklere ayrılır. Tüm bunlar hücreyi adeta fagositler için lezzetli bir hale getirmektedir. Apoptotik hücrelerdeki membran yüzey değişikliklerinin hızlı bir şekilde fark edilmesi onların fagositler tarafından ortadan kaldırılmasını dolayısıyla hızlandırır. Apoptotik hücrenin tanınması ve fagositozu fagositlerin üzerindeki birtakım reseptörler tarafından yürütülür. Apoptotik periferik kan lenfositlerinin, eozinofillerin, timositlerin, fibroblastların ve glomerüler mezanjial hücrelerin tanınmasında makrofajların vitronektin reseptörlerinin (integrin) rolü monoklonal antikor teknikleri kullanılarak gösterilmiştir.

Apoptotik hücrelerin fagositlerce tanınması kısmen makrofajlardan salınan adezyon molekülleri yolu ile olmaktadır. Bu ailenin en iyi bilinen üyesi trombospodin (TSP) 'dir. Trombospodin geniş bir doku dağılımına sahiptir: Endotelial hücreler, fibroblastlar, monositler ve makrofajlar gibi. Trombospodin hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimi ile ilgili pekçok hücre tarafından ortama salınır. Trombospodin 'in etkileri hücreler ile içerisinde sülfatlanmış lipidlerin, proteoglikanların, integrinlerin veya CD36 (glikoprotein IV veya glikoprotein III olarak da bilinen) hücre yüzey markerının bulunduğu

bir dizi hücre yüzey reseptörlerinin karşılıklı etkileşimine bağlıdır. Monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan çalışmalarda Trombospondin 'in hem CD36 hem de vitronektine bağlanarak hem apoptotik hücre ve hem de makrofaj arasında moleküler bir köprü kurduğu görülmüştür.

Hücre yüzey karbonhidratlarında oluşan bazı spesifik değişiklikler apoptozisi indükler. Örneğin hücre membran yapısında bulunan glikoproteinlerin yan zincirlerinden terminal siyalik asid rezidülerinin kaybı apoptozisi indükler. Bu olay makrofaj lektini ve yüzey karbonhidratları arasındaki köprüleşmenin fagositoz için gerekli adezyonda rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Aynı zamanda siyalik asid rezidülerinin kaybı apoptotik hücrenin fagositlerce tanınmasında rol oynuyor olabilir.

Canlı bir hücrenin membranı membran fosfolipidleri nedeni ile fizyolojik bir asimetriye sahiptir. Dış tabaka başlıca nötral fosfolipidleri taşıırken iç membranda fosfatidil serin gibi anyonik fosfolipidler bulunmaktadır. Apoptotik hücreler hücre membran fosfolipidlerinin bu fizyolojik asimetrisini kaybetmişlerdir. Yüzeyin fosfatidil serin konsantrasyonu artmıştır. Bu da yüzeyin hidrofobitesini ve elektrik yükünü değiştirir ve bu değişiklikler makrofaj reseptörleri tarafından farkediliyor olabilir.

Özellikle bazı hücreler tarafından bu mekanizmalardan bir veya birkaçının seçilmesi türlerle, apoptotik hücre kültürlerinin yaşına veya fagositlerin doğasına bağlı olabilir. Tüm bunlara rağmen apoptozisteki temel mekanizma yetersiz olarak anlaşılmıştır.

*** APOPTOZİS & MORFOLOJİ:**

Apoptozise uğrayan hücreler büzülerek küçülür ve bağlı oldukları tabakadan koparlar. Hücre içindeki çekirdek maddesi, genellikle nukleozomal bölgeler arasında yada kromatin yapılarında DNA 'yı parçalayan endonükleazların etkinlik göstermesiyle eş zamanlı olarak yoğunlaşır. Sonuçta bütün hücre, apoptotik cisimler denen çok sayıda veziküller halinde parçalanır. Apoptozis ile nekroz arasındaki fark, apoptotik hücrelerde plazma zarının zar bütünlüğü bozulmadan önce, komşu sağlam hücrelerden farklı olarak (nonsell) tanınmasını sağlayacak membran değişikliklerinin olmasıdır. Böylece apoptotik hücreler parçalanmadan önce makrofajlar tarafından fagosit edilir. Apoptozis sürecinde sitoplazma tomurcuklanır. Nükleer kondansasyon ve nukleozoma benzer bir paterndeki DNA fragmentasyonundan oluşur. Söz konusu fragmentasyon, hücre içindeki nükleazların salıverilmesiyle ortaya çıkar.

Apoptoziste en erken değişiklik hücrelerin junctional noktalarının ve mikrovilli gibi özelleşmiş membran yapılarının ortadan kalkmasıdır. Yapılan çalışmalarda bu olayın komşu fagositik hücrelerde fagositoz sinyalini verdiği öne sürülmüştür. Ayrıca apoptotik hücreler bizzat kendileri normalde membran yapısında saklı durumda olan şeker moleküllerinin ortaya çıkması veya fosfatidil serin gibi hücre zarında bulunan fosfolipidlerin membranın dış yüzüne hareketi ile apoptozis için stimulus oluştururlar. Bu özelleşmiş yapıların ortadan kalkmasından sonra sitoplazma kondanse bir hal alır ve hücre büzülür. Plazma membranında pekçok yüzey tomurcuklanmaları oluşur. Işık ve elektron mikroskopunda sıklıkla farkedilebilen özellik nükleer kromatinin nukleus membranına bitişik olarak dens kitleler oluşturmak sureti ile kondansasyonu ve agregasyonudur. Ardından nukleus pekçok farklı boyutta fragmanlara ayrılır ve sonuçta hücrenin membranla kaplı veziküllere ayrılması sonrası fagositozu başlar. Fagositler genellikle mononükleer fagosit sistemine aittirler, ancak endotelial, epitelyal hatta tümör hücreleri bile bu apoptotik cisimcikleri fagosit edebilirler.

*** APOPTOZİS & NEKROZ:**

1972 yılında Kerr, Wyllie ve Currie ilk kez hücre ölümü ile nekroz arasındaki ultrastrüktürel farklılıkları tanımladılar. Bu araştırmacılar gözlemledikleri bu olaya Grekçe ağaçlardan yaprakların veya çiçeklerden taç yapraklarının dökülmesi anlamına gelen apoptozis adını verdiler. Apoptozisin nekrozisten farkı nedir ? Nekroz çok basit bir tanımlama ile istenmeden gelişen hücre ölümüdür. Fiziksel hasar, hipoksi, hipertermi, kompleman aktivasyonu ve kimyasal zedelenme gibi zararlı stimuluslar sonucu oluşur. Apoptoziste büyük hücre grupları arasındaki tek tek hücreler etkilenirken nekrozis birbiri ile komşu hücre gruplarını ilgilendirir. Bu nedenle nekroz histolojik incelemelerde kolaylıkla ortaya konulabilir, apoptozis ise gözden kaçır. Nekrotik hücre ölümüne neden olan olay genellikle hücre membran zararlanmasına yol açar. Bu nedenle hızla gelişir ve hücrenin içeriğinin ortama dökülmesine neden olur.

*** APOPTOZİS & P53:**

Apoptozisi indükleyen bir gendir. Bu onkojenin inaktive olduğu hücrelerde malinyitenin gelişmeye başladığı gösterilmiştir. P53 gen proteini hücrenin G1 fazında duraklamasından hemen sonra hücre

siklusunu düzenleyen bir protein olan cdc 2 kinaz ile bir kompleks oluşturur. Ultraviyole, radyoterapi veya kemoterapi sonrasında olduğu gibi DNA hasarının oluşmasından sonra P53 proteini birikimi olur ve hücre proliferasyonu durur. Belki de bu mekanizma ile hücre DNA hasarının sonuçlarından korunmakta ve hücreye DNA tamiri için zaman tanınmaktadır. DNA tamirinin başarılı olmadığı durumlarda bu protein hücre eliminasyonunu sağlamada görev yapıyor olabilir. Mutasyon veya diğer sellüler ve viral proteinlere bağlanma yoluyla P53 'ünü kaybetmiş olan hücreler G1 fazında durdurulmazlar ve apoptozise gitmezler. Bu tür hücreler sonuç olarak daha az stabildirler ve maliyn hücre klonlarını geliştirebilirler.

P53 geni olmayan farelerde 3-5 aylıkken, bu gen açısından heterojen farelerde ise büyüme hızlarının daha yavaş olmasına rağmen benzer spektrumda tümörlerin spontan geliştiği görülmüştür. Hücre içinde pek çok sellüler ve viral proteinlerin P53 proteini ile fiziksel olarak etkileştiği saptanmıştır. Son zamanlarda bu gruba katılan bir protein de kısaca RPA olarak da sözü edilen replikasyon proteini A'dır. Bu protein DNA replikasyonunun başlangıç basamağı için gereklidir ve P53 proteininin hücreyi nasıl G1 fazında duraklattığına bir miktar açıklık getirebilir. Son çalışmalarda Bcl-2 ile P53 'ün pek çok hücre tiplerinde birarada bulunabildiği ve kemoterapik ilaç ve radyasyon tedavisine hücrenin vereceği cevabı birlikte tayıp edebilecekleri düşünülmüştür.

*** APOPTOZİS & PROTEİN KİNAZ:**

Protein kinaz C (PKC)'nin apoptozis oluşumundaki rolü halen tartışmalıdır. Bununla ilgili olarak yapılan pekçok çalışmada PKC 'yi aktive eden ajanların apoptozisi inhibe ettikleri gösterilmiştir. Yine bazı araştırmacılar PKC inhibisyonunun apoptozisi inhibe edebildiğini görmüşlerdir. Ayrıca HL-60 gibi lösemi hücre serilerinde ne PKC inhibisyonunun ne de aktivasyonunun bu hücreleri hiç etkilemediği görülmüştür. Bu nedenle PKC 'nin rolü henüz tam olarak açıklanmamış olup hücrenin aktivasyonuna, hücre siklusunun hangi fazında olduğuna, protein kinazların hücresel lokalizasyonuna ve apoptozisin hücrenin mevcut yollarından hangisini seçtiğine bağlı bulunmuştur.

*** APOPTOZİS & REGÜLASYON:**

Apoptozisin önemli bir özelliği dokuya ve hücreye spesifik mitojenlerin ortamdaki kaldırılması ile provoke olmasıdır. Aynı zamanda apoptozisin oluşumu hücreye spesifik hormonlarla, büyüme faktörleri ile inhibe edilebilir. Memelilerde apoptozis doku involüsyonu sırasında örneğin doğumdan sonra uterus, süt salgılaması durmuş meme dokusunda, karaciğer lobunda portal kan akımının ligasyonla kesilmesinden sonra, açlıkta tüm karaciğer lobunda veya karaciğer hiperplazisinin geriye regresyonu sırasında görülebilir.

Hormonların bazıları hedef hücrelerde apoptozisi önleme yönünde etki gösterirken, diğerleri apoptozisi indüklerler. Örneğin kortikosteroidler timositlerde ve lenfositlerde apoptozisi artırırlar. Apoptozis hormon etkilerinin geriye çekilmesi sonrası atrofiye giden bazı dokularda belirgin biçimde karşımıza çıkar. Hipofizektomi adrenal kortekste, tiroide ve diğer endokrin organlarda apoptozisi indükler. Steroid hormonlardan yoksun endometriyal hücrelerde ve orşiyektomi sonrası prostatın glandüler asinilerinde apoptozis sıklıkla görülür.

Bazı tip nöronlar NGF (Nerve Growth Faktör) eksikliğinde ölürler. Bir hedefe doğru yönlendirilmiş olan sinir hücreleri bu hedef tarafından gerekli nörotrofik faktörleri alamazlarsa apoptozise ve spontan olarak eliminasyona uğrarlar. Bu şartlarda nöron ölümü uygunsuz bir lokalizasyonda sonlanan nöronların daha embriyogenez sırasında eliminasyonunu sağlayan bir mekanizmadır.

Matür T lenfositleri IL-2 'nin yokluğunda apoptozise uğrarlar. Lenfositlerden ve makrofajlardan salgılanan TNF (Tümör Nekrozis Faktör) sitotoksik T lenfositleri, NK (Natural Killer) hücreleri ve birçok hücre tiplerinde apoptozisi tetikleme yeteneğine sahiptir. Öte yandan büyüme faktörleri ki bunlar hemopoetik orjinli CSF (Colony stimulating faktör), fibroblast growth faktör, trombositlerden derive growth faktör veya diğer dokulardan kaynaklı NGF, IGF (Insulin-like growth factor) ve IL-2 hedef hücrelerinde apoptozise gidişi önlemektedir.

*** APOPTOZİS & SİTOSKELETON:**

Apoptotik cisimciklerin biokimyasal incelenmeleri sonucunda bunların çapraz bağlı protein bir örtüye sahip oldukları ve bu örtünün de proteolizise oldukça dayanıklı olduğu görülmüştür. Doku transglutaminazı glutamil-lisin çapraz bağlarının uygun protein substratları arasında oluşumunu sağlayan bir enzim olup apoptozis sırasında arttığı ve aktive olduğu pek çok dokuda gösterilmiştir. Bu enzim kalsiyuma bağımlı olup aktivasyonu sonucu parçalanmaya dayanıklı ve bu suretle hücresel içeriğin

ekstrasellüler mesafeye sızmasını önleyen bir protein oluşmaktadır. Böylece bu enzimin apoptotik cisimciklerin oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Apoptozis esnasında hücrenin mikrotübül yapısının bozulması apoptotik HL-60 hücrelerinde ispatlanmış ve Vinca alkaloidleri ile mikrotübül yapısının direkt zedelenmesi sonucu apoptozisin tetiklendiği yine aynı hücrelerde gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak mikrotübül yapısının bozulmasının apoptozisi doğrudan başlatabileceği söylenebilir. Fakat önceden tam olarak sağlam bir mikrotübül yapısının varlığı şart değildir.

*** APOPTOZİS & SİTOTOKSİK:**

Birçok sitotoksik ilacın veya hasarlayıcı stimulusun hücreyi öldürme yolları apoptozis veya nekrozis yoluyla olabilir. Bu olay hücreyi zedeleyen ajanın tipinden çok hasarın derecesi ile ilgilidir. Düşük derecede hasara yol açan bir olayda hücreler apoptozise uğrarken hasarın derecesi artarsa örneğin ilacın veya stimulusun konsantrasyonu veya karşılaşma süresi uzarsa hücre ölümünün şekli nekrozise değişir. Eğer bir ilaç geniş konsantrasyon aralığında etkili ise ilacı nekrozisten çok apoptozis oluşturan dozda kullanmak tercih edilebilir. Bu da tahmin edilebileceği üzere ardısıra oluşan enflamasyonu minime indirmek amacı ile yapılır.

Timus, immünoreaktif lenf nodları, kemik iliği, testis, intestinal epitel, derinin bazal tabakasındaki hücreler ve değişik tipteki tümör hücreleri gibi aktif olarak proliferasyon yapabilen dokular apoptozise artmış bir yatkınlık gösterirler. Sitotoksik ilaçlar, ışınlama, ultraviyole ışını, hipertermi, hipoksi, kalsiyum iyonoforu veya travma gibi toksik stimuluslar bu tür hücrelerde apoptotik programı tetikleyebilir. Apoptotik programın maliyın hücrelerde aktivasyonu yeni antikanser tedavi rejimlerinin oluşumuna yol açabilir. Günümüzde hematolojik orjinli tümörleri olan hastalarda yoğun sitoreduksiyon tedavisi ile birlikte hemapoetik büyüme faktörlerinin verilmesi büyüme faktörlerinin etkisine duyarlı olan maliyın progenitör hücrelerde apoptotik hücre ölümünün inhibisyonu riskini taşır. Çok çeşitli sitotoksik ilaçların in vitro normal ve maliyın hücrelerde apoptozisi indüklediği gösterilmiştir. Sitotoksik ilaçlar hücre siklusunun değişik basamaklarında hücreyi bloke ederler. Kimileri S fazının başlangıcında, kimileri G2 fazında etkili olur, bazıları ise mitozu inhibe eder. Tüm bunlara rağmen apoptozis hücre siklusunun değişik fazlarında başlatılabilmektedir. İn vitro apoptozisin indüksiyonunun değerlendirilmesi varolan veya yeni gelişecek olan kemoterapötik ajanların kanser hücrelerine olan etkilerinin test edilmesi için uygun bir yöntem haline getirilebilir.

Neden bazı tümörlerdeki hücre tipleri kolaylıkla apoptozise uğrayabilirken diğerleri eşdeğer oranda ilaca maruz kalmalarına rağmen direnç gösterirler ? Kısaca biz bu sorunun cevabını tam olarak bilmiyoruz. Ancak apoptozis tetikleyici ve baskılayıcı genlerin değişik tümör dokularındaki farklı ekspresyon düzeyleri bazı tümör hücre tiplerindeki artmış direnci kısmen açıklayabilir. Buradan hareketle apoptozisle ilgili genleri hedefleyen kemoterapi ve radyoterapi rejimlerinin geliştirilmesi yolu ile daha etkili sonuçlar elde edilebilir. Bu alanda yapılabilecek bir konu da şu anda henüz deneme aşamasında olan bazı tümör hücre tiplerinde aşırı derecede eksprese edilen Bcl-2, bcl-2 ve mutasyona uğramış H-ras gibi ölüm baskılayıcı genleri etkisiz hale getirmek yolu ile yapılır. Bu yolla bu genlerin ekspresyonu azaltılır ve sitotoksik ilaçlara duyarlılıkları artırılır.

*** APOPTOZİS & SUPRESYON:**

Viral genomlar içinde apoptozis depresör genler bulunabilir. Bunlar konak hücrenin spontan apoptozise uğramasını engellerler. Üstelik bu tip viruslar ikinci mutasyona uğramış hücrelerde kotransforme edici bir faktör gibi davranabilirler. Apoptozis depresör genlere örnek olarak EBV 'nin BHRF1 geni, Adenovirusların E1B geni, HIV-1 'in tat geni verilebilir. Bir kalavovirus gen ürünü olan p35 konak böcek hücrelerinde apoptozisi baskılar. Enflamasyon esnasında dokuda artan adozin düzeyleri nötrofil apoptozisini inhibe eder. Yine C5a nötrofil apoptozisini yavaşlatan bir maddedir.

*** APOPTOZİS & TEDAVİ:**

► Apoptozis indükleyicilerinin hücre içine yerleştirilmesi: İleride rekombinant retrovirüs veya liposomlar yolu ile apoptozis indükleyicilerin bu proteinlerden yoksun veya mutasyona uğramış formlarını taşıyan tümör hücrelerine yerleştirilmeleri mümkün olacaktır. Roth ve arkadaşları son çalışmalarında insan akciğer kanser hücrelerinin wild-tip P53 geni taşıyan bir rekombinan retrovirüs tarafından penetre edilmesi ile hücrelerde belirgin bir büyüme duraksamasına yol açabileceğini

göstermiştir. Bununla aynı retroviral vektörün kullanılması ile mutasyona uğramış P53 geninin yerleştirilmesi aynı hücrelerde apoptozis ile sonuçlanmamıştır.

► Antikorlar ile apoptozis oluşturan sinyalin dağıtılması: APO-1 Fas antijeni ile identiktir ve uygun antikorun hücre yüzeyine bağlanması ile ekspresyonu artar aynı zamanda hücrenin apoptozise uğramasına aracılık eder. İlginç olarak immün sistemin doğal antitümör hücreleri olan sitotoksik T lenfositlerinin bir subgrubu yüzeylerinde Fas/APO-1 için taşıdıkları ligandlarla hedeflerini öldürebilirler. Ancak Fas/APO-1 pek çok normal hücre tiplerinde bulunmakla birlikte tüm tümör tiplerinde bulunmaz. Bu nedenle oluşturulan anti-Fas antikorlarının normal dokuya zarar vermemeleri için hem tümör hücresi için hem de Fas ligandı için iki yönlü spesifik olmaları gerekmektedir.

* APPENDİKS & ADENOKARSİNOM:

Appendektomi piyeslerinde % 0.1 oranında görülür. Çoğu adenomdan gelişir. Olguların % 70'i akut apandisit bulgularıyla başvurur. Operasyon esnasında bunların ancak % 40 'na tanı konulur. Müsinöz kistadenokarsinomun rüptürü ile pseudomiksoma peritonei tablosu oluşur. Overlere metastaz riski % 15-20 arasındadır. Histolojik tip kistadenokarsinom ise ekstrasellüler müsin üretimi vardır ve iyi diferansiyedir. Kolonik tip adenokarsinomda müsin üretimi yoktur ve kötü diferansiyasyon gösterir.

Tedavi sağ hemikolektomidir. Sağ hemikolektomi sonrası sağkalım % 60 civarındadır.

* APPENDİKS & POLİP:

Metaplastik, hamartamatöz (hiperplastik), Peutz-Jeghers polipleri şeklinde olabilirler. Polipler adenomlardan histolojik olarak nükleer atipinin olmamasıyla ayrılmaktadır.

* APSAC: Acylated plazminogen-streptokinase activator complex

Streptokinaz ve Lys-plazminojenin ekimolar bir kompleksidir. Bu kompleks, plazminojen bölümünün katalitik merkezinin açılasyonu ile meydana gelir. Bu şekilde inaktif haldedir. Sistemik dolaşıma girdiğinde APSAC, alfa-2 antiplazmin tarafından inaktive edilmeden fibrine bağlı plazminojene yapışır. Daha sonra deaçilasyon spontan olarak meydana gelir ve ortalama yarı ömrü 90 dakika süren kontrollü bir aktivasyon ortaya çıkar. Hayvanlarda APSAC 'ın fibrinolitik etkisi streptokinazdan fazla bulunmuştur. Düşük dozlarda sistemik fibrinogenoliz minimaldir.

Doğal plazminojen, plazminin sınırlı bir molekül parçalanmasıyla, amino-terminal ucundaki lizin-valin-metiyonin içeren modifiye şekline dönüşür ki bu lisy-plazminojen olarak isimlendirilir. Bu son formun yarı ömrü kısadır (19 saat) ve plazminojen aktivatörleri için doğal plazminojenden daha iyi bir substrattır.

* APSE:

Mikroorganizmalar damarda trombus meydana getirerek nekroza yol açar. Apse çevresinde granülasyon dokusu oluşur: Piyojen Membran. Antibiyotik kullanımı apse oluşumunu güçleştirirken klasik apse belirtilerini de bozar. Merdiven gibi inişli-çıkışlı olarak ateşin yükselmesi apse için karakteristiktir.

* APUD: AMIN PRECURSOR UPTAKE and DECARBOXYLATING SYSTEM

* ARAŞİDONİK ASİD:

20 karbonlu bir yağ asididir. Membran fosfolipidlerinden biridir.

* ARDS: AKUT RESPIRATUVAR DİSTRESS SENDROMU

ARDS ilk kez 1967 yılında DaNang hastanesinde tanımlanmıştır. Öncelikle adult respiratory distress sendromu olarak isimlendirilmesine karşılık çocuklarda da ortaya çıkabileceği anlaşıncaya kadar akut respiratuar distress sendromu olarak adı değiştirilmiştir.

* ARDS & ETİYOLOJİ:

- 1 -
 - a) Sepsis {özellikle Gram-negatif bakterilere bağlı}
 - b) Endotoksemi, toksik şok sendromu, şok, anafilaksi, reperfüzyon injury
 - c) Dissemine intravasküler koagülasyon
- 2- Yağ, hava, amniyon embolisi, masif pulmoner emboli

- 3- Kardiyopulmoner by pass
- 4- Pnömoni (virus, bakteri, fungus, pneumocystis carinii, atipik veya miliyer tüberküloz, Riketsiya, malarya, stronglidiyazis)
- 5- İlaç reaksiyonları (IL-2 infüzyonu)
- 6- Herksheimer reaksiyonu (sifilis tedavisi)
- 7- Travma (akciğer kontüzyonu, toraks travması, kafa travması, spinal kord injury'si)
- 8- Barsak enfarktüsü
- 9- Koroziif maddeler (NH₃, Cl₂, fosgen, kadmiyum, ozon, parakuvat)
- 10- Oksijen toksisitesi
- 11- Akut hemorajik pankreatit
- 12- Aşırı volüm yüklenmesi ve lökoagglütinin reaksiyonu (uygunsuz kan transfüzyonu)
- 13- Mendelson sendromu
- 14- Lupus eritematozus ve Goodpasture sendromu
- 15- Nitrofurantoin, eroin, metadon, kokain, naloxon, salisilat, barbitürat, kolşisin, protamin, amiodaron, hidroklorotiyazid, metotrexat, mitomisin, all-trans retinoik asid, vinca alkaloidleri, nitrosoüre, alkilleyiciler

*** ARDS & FONKSİYON:**

ARDS 'de temelde 3 değişik alveol popülasyonu tanımlanmıştır:

- 1) Normal inflasyon gösterenler
- 2) İntra-alveoler eksudasyon gösterenler
- 3) Kompresyona sekonder atelektaziye uğrayanlar

Zararlanmış akciğerin kompliyansının 1. grupta belirlenen normal akciğer alanlarının volümüyle korelasyon gösterdiği, bu nedenle aslında ventile edilen akciğerin çok küçük bir volümü kapsadığı saptanmış ve "bebek akciğeri" benzetmesi yapılmıştır. Gattinoni L. ve arkadaşları (Am Rev Respir Dis 1987; 136: 730-6) ARDS 'de sağlam alanların akciğerin % 20-30 'nu oluşturduğunu ve bebek akciğeri olarak değerlendirilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir.

Alveolokapiller membran hasarı sonucu alveoler ödem gelişince surfaktan disfonksiyonu meydana gelir. Bu da bir yandan atelektazilerin oluşmasına bir yandan da akciğer kompliyansı düşmesine neden olur.

*** ARDS & KLİNİK:**

Benzer nedenlerin bazılarında ARDS 'ye neden olurken bazılarında neden olmadığı, insidans ve mortalitesinin yıllara ve merkezlere bağlı olarak neden değiştiği, patolojik olarak fibrotik komponenti olmasına rağmen iyileşen hastalarda fibrozisin nerdeyse tamamen neden düzeldiği tam anlaşılamamıştır. Alkoliklerde insidansı artarken diyabetiklerde azalmaktadır.

*** ARDS & KOMPLİKASYON:**

- 1) Karaciğerde fulminan yetmezlik % 10-12, karaciğerde şimik bozukluk % 95
- 2) Kardiyovasküler tutuluş % 10-23
- 3) Böbrek tutuluşu % 40-55
- 4) Gastrointestinal tutuluş % 7-30
- 5) Santral sinir sistemi tutuluşu % 7-30
- 6) Hematolojik bozukluklar % 25

*** ARDS & MEKANİK VENTİLASYON:**

ARDS 'de tidal volüm 10 ml/kg, frekans: 12-14 /dak, insp/eksp: 1/2 olacak şekilde volüm kontrol moduna geçilir. Eşdeğer pik havayolu basıncına göre PC moduna geçilir ve yarım saat arayla PEEP uygulanır. PEEP, gaz değişimini bozmayacak en üst düzeyde olmalıdır. ARDS 'de depandan bölgelerde doku yoğunluğu artmaktadır. İşte bu ağırlığın etkisiyle akciğer üniteleri kollabe olmaktadır. Toraksın çapına kabaca 20 cm. dersek akciğerin yoğunluğu da 0.7 gr/cm³ olsa 20x0.7 = 14 cm.H₂O 'luk PEEP uygulamak gerekecektir. Bu düzeydeki PEEP, ARDS 'de akciğer ünitelerinin kollapsını önlemek için yeterlidir. 14 cm.H₂O 'luk bir basınçta hiperinflasyon oranı % 2-4 gibidir.

Hasta bu tedaviye rağmen fayda görmezse prone pozisyonuna geçirilmelidir. Prone pozisyonunda FRC 'nin arttığı, sekresyonların daha iyi atıldığı şeklinde teoriler vardır. Bugün prone pozisyonunda ağır hipoksemik olguların neden düzeldiği çok belli değildir. Prone pozisyon tedavisine yanıt verenlerde vermeyenlere göre kompliyansın yüksek olduğu görülmüştür. Tüm bunlara rağmen hasta kötüye gidiyorsa VC moduna geri dönülüp IRV 'ye başlanır. Yarım saat arayla 1/1, 2/1, 3/1, 4/1 IRV modunda gidilir. Hastanın kliniği yine de düzelmeyorsa permisif hiperkapniye fırsat tanınır. ARDS 'de deselere patern ventilasyon tercih edilmektedir. Deselere paternde zirve basınca daha geç ulaşmakla beraber inspiryum uzundur.

Normalde 20 cm.H₂O basınçla akciğere 500 cc. hava göndermek mümkün iken ARDS 'de 20 cm.H₂O basınçla ancak 200 cc. hava gönderilebilir. Bunun nedeni akciğerin kompliyansının azalmasıdır. Tersine amfizemli bir hastada 500 cc. inspirasyon yaptırabilmek için 10 cm.H₂O 'luk bir basınç yeterlidir. ARDS 'de 500 cc 'lık bir tidal volümü sağlayabilmek için ortalama 40 cm.H₂O düzeyinde bir havayolu basıncı oluşturmak gerekir.

Solunum volümü ne olursa olsun, anstabil alveollerin devre dışı kalmalarını (kollabe olmalarını) engellemek için, ekspiryum sonunda belli bir akciğer volümü korunmalıdır. Aksi halde refrakter hipoksemi gelişecektir. Bu ekspiryum sonu volüm sağlandığında, arteriyel oksijenasyon ortalama havayolu ve alveol basınçları ile doğrudan ilişkili görünmektedir.

Pulmoner arter oklüzyon basıncı 8-10 mm.Hg düzeyinde tutulmalıdır. İdrar atılımını 0.5 ml/kg/sa. düzeyinde tutmak için diüretik kullanılabilir.

*** ARDS & PATOGENEZ:**

ARDS gelişiminde başlıca rolü nötrofiller oynar. P, L ve E-selektinler aracılığıyla nötrofillerin rolling aktivitesi stimüle edilir. Nötrofil-endotel arası mikro-ortamda yüksek proteaz ve serbest oksijen radikali yoğunluğu meydana gelir. İki hücre de aktive olduğu için tromboz eğilimi artar. Tip 2 pnömosit hasarı nedeniyle surfaktant salınımı bozulur ve kompliyans düşer. Ödem sıvısındaki proteinler surfaktanı inaktive ettiği için alveoler instabilite gelişir. Bu durumda hastanın verilen oksijenden yararlanabilmesi için, ekspiryumda dahi alveolerin açık tutulması gerekir. Alveolün en iyi şekilde şişmesi için ise inspiryumda akımın deseleran şekilde olması gerekir. ARDS 'de devre dışı kalan akciğer üniteleri nedeniyle akciğer kompliyansı rezidüel akciğer dokusuyla orantılıdır. Bu nedenle ARDS 'de "bebek akciğeri" terimi kullanılmaktadır. Kompliyans 80 ml/cm.H₂O 'nun altındadır.

*** ARDS & PATOLOJİ:**

ARDS histopatolojik olarak diffüz alveoler hasar ile karakterizedir. Patolojik bulgular etiolojiye, nozokomiyal pnömoninin eklenip eklenmediğine ve ventilatör tedavisinin etkilerine göre değişmekle beraber başlıca 3 evrededir.

- 1) Eksudatif evre: Yaygın alveoler + intersisyal ödem, hemoraji, mikrotrombüsler, hyalen membran oluşumu, epitel (tip 1 pnömosit)-endotel hasarı, intraluminal nötrofil lökosit ve trombositler vardır. İlk 7-10 günü içerir.
- 2) Proliferatif evre: Ödem sıvısının rezorbsiyonu, alveol ve intersisyumda fibrin depozisyonu, yangı (nötrofil, monosit, makrofaj) hücreleri, myofibroblast infiltrasyonu, tip 2 hücre hiperplazisi, vasküler yatakta zararlanma (intimal proliferasyon, makrotrombüsler) vardır. Eksudatif evrenin bitiminden sonraki 5-7 günü içerir.
- 3) Fibrotik evre: 10. günden sonra başlayıp 3. haftadan sonra belirginleşen bu fazda traksiyonel bronşektaziler, amfizematöz değişiklikler, arterlerde kıvrılmalar ortaya çıkar.

Mikrosirkülasyon düzeyindeki dolaşım bozukluğunu en erken BT incelemeyle intersisyal ödemi farkederek saptayabiliriz.

*** ARDS & PNÖMONİ:**

Bir çalışmada ARDS 'den ölenlerin % 75 'nde pnömoni saptanmıştır. Bu olguların % 55 'nde pnömoni patolojik olarak yaygın, % 45 'nde ise fokaldir. Fokal pnömoni olgularında genellikle bronşit de vardır. Diğer patolojik bulgular ise % 9 enfarktüs, % 42 pulmoner emboli, % 15 dissemine intravasküler koagülasyondur.

*** ARDS & PROGNOZ:**

Mortalite altta yatan hastalığa bağlı olup travmaya bağlı ARDS 'de % 50, sepsis sonrası ARDS 'de % 90'dır. En iyi prognoz aspirasyon pnömonisinde iken en kötü prognoz sepsistedir. ARDS 'de başlıca mortalite nedeni non-pulmoner organ disfonksiyonudur. En sık görülen disfonksiyonlar: % 40-55 renal, % 12-35 hepatik, % 7-30 santral sinir sistemi, % 10-23 kardiyak, % 7-30 gastrointestinal sistem disfonksiyonlarıdır. Olguların % 18 'nde kalp yetmezliği gelişir.

ARDS 'de BAL sıvısında eozinofili varsa hastanın steroidden fayda görme ihtimali fazladır. Respiratuvar distress sendromlu bir hastada oligürinin düzelmesi iyi bir prognostik belirtidir. Yaşla mortalite artmaktadır. Sağ kalanların % 90 'nda 1 yıl sonra hastalık öncesi akciğer fonksiyonlarının % 90 'ı yeniden kazanılır. Destek tedavileri morbidite nedeni (pnömotoraks, böbrek yetmezliği) olabilir.

*** ARDS & RADYOLOJİ:**

Toraks BT incelemelerinde tipik olarak radyografik opasitelerin depandan akciğer alanlarında toplandığı; buna karşılık non-depandan alanların oldukça normal dansitede görüldükleri saptanmıştır. Bu dağılımın sıvı içeriği artarak ağırlaşan akciğer dokusunun yarattığı kompresif ateletazilere bağlı olduğu düşünülmektedir.

*** ARDS & STEROİD:**

Steroidler endotel hücre ve lizozom membranlarını stabilize ederler. Trombosit ve lökosit agregasyonunu önlerler. Yağ asidlerinin akciğer dokusuna olan etkilerini engellerler. Sürfaktant yapımını arttırmırlar. Steroidlerin tip 2 pnömositlerde beta-adrenerjik reseptörleri arttırdığı gösterilmiştir. Diyabetli annelerin çocuğunda insülin 'in inhibitör etkinliği nedeniyle respiratuvar distress sendromu daha sıktır. Steroidler eritrositlerde 2-3 difosfo gliserat düzeyini arttırmırlar. Bu nedenlerle steroidler ARDS 'de kullanılabilir.

*** ARDS & TANI:**

- Oksijenoterapiye refrakter hipoksemi ($PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg)
- Bilateral pulmoner infiltratlar
- Kompliyansın azalması
- Kapiller wedge basıncının 20 cm.H₂O 'nun altında olması

Nonkardiyojenik akciğer ödeminde pulmoner kapiller wedge basıncı 18 mm.Hg. dan düşük olmalıdır.

*** ARDS & TANIM:**

ARDS terimi ilk kez 1967 yılında, erişkinlerde gelişen bir "akut" solunum zorluğu sendromunun tanımlanması amacıyla Ashbaugh ve arkadaşları tarafından önerilmiştir.

*** ARDS & TEDAVİ:**

- Surfatan replasman tedavisi
- Anti-endotoksin antikorlar
- Anti-TNF antikorlar
- Nonsteroid antienflamatuvar ajanlar
- PGE1 veya PGI2
- Kortikosteroidler: Ancak enfeksiyon yoksa fibroproliferatif dönemde kullanılmalıdır.
- Ketokonazol
- Pentoksifilin
- Antioksidanlar
- Anti-kompleman sağaltım
- İnhalasyonla NO
- Mekanik ventilatör + PEEP
- IVOX, ECMO

*** ARKUS AORTA:**

Perikardın dışındadır. Arkus aorta, ligamentum botalli aracılığıyla truncus arteriozusa bağlıdır. Arkada sol ana bronşun üzerinden gider. Arkus aorta 5-6 cm. uzunluğundadır. Arkus aortanın en yüksek

noktası 1. kostanın sternuma tutunduğu yerdir. Arkus aorta sol akciğer mediyal yüzüyle komşudur ve akciğerde sulkus aortayı oluşturur. Arkus aorta, plexus kardiakus, nervus vagus, nervus recurrens ile komşudur. Arkus aortada künt, torasik aortada penetran yaralanma sıktır. Aniden duran, aniden kalkan arabada subklavyen altından aort yırtığı meydana gelebilir.

*** AROUSAL:**

Uyku sırasında daha yüzeysel uyku evresine yada uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. Arousal süreci apne veya hipopneyi sonlandırdığından bir tür savunma yanıtıdır.

*** ARRENOBLASTOM:**

Overdeki embryonik kalıntı sonucu gelişen ve kadında androjen salgılayan tümördür.

*** ARSENİK:**

Tabiatte serbest olarak bulunur. Değerlik elektron sayısı 3 'dür. Kükürt filizleri çok defa arsenik içerirler. Kükürt filizleri ısıtılınca zehir unu dediğimiz beyaz arsenik trioksit oluşur. Gerek arsenik gerekse bileşikler kuvvetli zehirdirler.

*** ARSİN:**

(AsH₃) Arsenik endüstrisinde açığa çıkar. Hemoliz nedeniyle böbrek tubulilerini tıkayıp anüri meydana getirebilir.

*** ARTER & BASINÇ: BAKINIZ KAN BASINCI.**

*** ARTER & DUVAR:**

Arter duvarının ekstrasellüler matriksi; temel bileşenler kollajen, elastin, kondroitin sülfat, hyalüronik asid, dermatan sülfat ve heparan sülfatlar olmak üzere proteinler ve proteoglikanlardan oluşmaktadır.

*** ARTER & KAN GAZI:**

Arter kan gazları akciğer fonksiyonlarını, venöz kan gazları ise doku oksijenasyonunu veya CO₂ temizlenmesini gösterir.

*** ARTER & KAN GAZI & ENDİKASYON:**

Arteriyel kan gazı analizi dokuların oksijenlenmesi, alveoler ventilasyon, akciğerlerin gaz alış-veriş fonksiyonu ve asit-baz dengesi hakkında bilgi veren bir yöntemdir. Ortaya çıkan akut ve kronik solunum yetmezliğinde fonksiyonel bozukluğun gösterilmesi, patofizyolojisinin ortaya konmasında, dekompanseasyonun derecesini belirlemede, açıklanamayan ani gelişen nefes darlıklarının-mental değişikliğin araştırılması, oksijen tedavisinin endikasyonunu, miktarını belirlemede; metabolik alkaloz ve asidozun tanı ve takibinde sıklıkla baş vurulur. Bu nedenlerle alınan arter kan gazı analizinde oksijenizasyonu değerlendirmek için PaO₂, ventilasyonu değerlendirmek için PaCO₂, gaz alış-verişini değerlendirmek için alveolo-arteriyel basınç gradienti ve asit-baz değerlendirmesi yapılır.

Arter kan gazı analizi raporunda yorumlama için önce pH'ya bakılır. Normalde 7.35-7.45 (7.40) 'dır. Eğer 7.35 'in altındaysa asidoz; 7.45 'in üzerinde ise alkaloz vardır. İkinci sırada bu asidoz veya alkalozun metabolik-respiratuvar ayrımını yapmak için PaCO₂-HCO₃ ve baz eksiğine bakılır.

*** ARTER & KAN GAZI & TEKNİK:**

Arter kanından örnek alırken iğne en az 0.1 ml heparin ile yıkanmalıdır. Alınan kan örneği heparinin asidifikasyonunu önlemek için en az 5 ml olmalıdır. Örnek alınacak alana lokal anestezi uygulanmalı. Allen testi yapıldıktan sonra radyal arterden kan alınmalıdır. Allen testinde radial ve ulnar artere parmakla bastırılır. Solukluk oluşturmak amacıyla hastaya elini birkaç kez açıp kapatması söylenir. Solukluk sağlandıktan sonra ulnar artere basıya son verilir. Elin rengi tekrar pembeleşirse ulnar arterle sağlanan kollateral dolaşım yeterli demektir. İşte bu durumda radyal arterden kan alınabilir. Radial arterden, eğer bu mümkün olmazsa brakial ve femoral arterlerden alınabilir.

Alınan örnek oda ısısında 5 dakika içinde incelenmelidir. Daha uzun süre oda ısısında kaldığında lökosit metabolizması nedeniyle PO₂ düşer, PCO₂ artar. Hemen analiz edilmeyen örnekler buz içinde 0 °C 'de saklanmalıdır. PO₂ ve PCO₂ ölçümleri 1 saat içinde yapılmalıdır.

*** ARTER & KAN GAZI & KOMPLİKASYON:**

Arter ponksiyonu enfekte veya yaralı deri üzerinden yapılmamalıdır. Basit ponksiyon ile önemli bir komplikasyon gelişmez. Hastaların ¼ 'nde ponksiyon bölgesinde ağrı/hassasiyet, 24 saat sonra olguların % 40 'nda, uzun süreli kortikosteroid kullananların % 90 'nda ekimoz gelişebilir. Arter kanülünün uzun süre kalması komplikasyon riskini artırır. Arter ponksiyonu hematoma, arteriyovenöz fistül, yalancı anevrizma, hava embolisi ve enfeksiyona sebebiyet verebilir. Radyal arter ponksiyonundan sonra tromboz ve oklüzyon sık olmakla birlikte genellikle rekanalizasyon olduğundan iskemi gelişmesi nadirdir.

*** ARTER & OBSTRÜKSİYON & AKUT:**

Akut tıkanmada 5 P bulgusu vardır: Ağrı, paralizi, parestezi, pallor, nabızsızlık. Buna prostration (derin bitkinlik) de eklenmiştir. Arter tıkanıklığında venler dolgunluğunu kaybeder, silinir. Baldır kasları gerginleşir. En son morarma ve kuru gangren oluşur. Kronik arter tıkanıklığında nabız alınamayabilir ve klaudicatio intermittan vardır. **BAKINIZ: KRONİK ARTER TIKANIKLIĞI.**

Arter tıkanıklığında ilk 12 saat "altın dönem"dir. 24 saatin üzerinde genelde gangren oluşuyor. Akut arter tıkanıklığında kozalji tipi şiddetli ağrılar görülebilir. Tıkanan arter segmentinin beslediği kaslarda fibrozis meydana gelir. Karotis tıkanıklığında hemipleji riski nedeniyle anjiyoplasti yapılmıyor. Arteria carotis interna tıkalıysa Arteria carotis externa 'nın temporal arter dalını → Arteria meningea media 'ya bağlarız.

Kalpten çıkan emboli en sık femoral arteri tutar.

*** ARTER & OBSTRÜKSİYON & KRONİK:**

Birinci evrede üşüme, soğukluk, çabuk yorulma gibi semptomlar vardır. İkinci evrede claudicatio intermittens başlar. Claudicatio en sık baldırdadır. Yani femoral arter tıkanıyor. İliak arter tıkanmasında kalça ağrısı, distal tıkanıklıkta ayak kavsi ağrısı olur. Üçüncü evrede artık yatariken de ağrı vardır. Ağrı hastayı uyandırır. Ağrı morfinle de geçmiyorsa o zaman gangrene gidiş söz konusudur. Kronik arter tıkanıklığında başlangıçta deri kurur ve inceler (atrofi). Tırnakta trofik bozukluklar sonucu solukluk, şekil bozukluğu, enine çizgilenmeler olur. Tırnaklar geç büyür ve kolayca kırılırlar. Parmak üstü ve ayak sırtındaki kıllar dökülmüştür. Bacak kasları incelmıştır. Topuk ve parmak ucunda soğuk ülserler oluşur. Bu soğuk ülserlerin kenarları oldukça düzgündür. Kronik arter tıkanıklığında Bürger testi yapılır: Hasta ayaklarını iyice yukarı kaldırır. Bir süre sonra hastanın ayak parmakları ve tabanı  l  ayağı gibi beyazlaşır ve soluklaşır. İşte bu sırada bacağın yerle yaptığı aç  Bürger açısıdır. Bürger açısı 20 derecenin altındaysa ciddi iskemi vardır. Kronik arter tıkanıklığında VAQUEZ 'in  ose belirtisi, Samuel testi, Allen testi yapılabilir.

Kronik arter tıkanıklığı dördüncü evrede gangrenler belirir. Ayak parmaklarının birinde ağrılı, siyahımsı bölge vardır. Gangrenden önce flikten olabilir. Siyahlaşmış kısım düşünce altta yara açılır. Hasta bunu tırnak batması diye düzeltmeye çalışır. Kuru gangren gelişir ve çevresinde çok şiddetli ve sürekli ağrı ortaya çıkar. Kuru gangrenli bölgeye mikroorganizma gelirse ya  gangrene çevirebilir.

*** ARTER & YARALANMA:**

Arter perforasyonunda ya primer sütür atılır yada vena saphena 'dan alınan graft konur. Arter laserasyonunda iki parça arası 3 cm 'in altındaysa u uca anastomoz yapılır. 3 cm 'in üzerindeyse araya bir damar grefti konur (interpozisyon). Damar grefti, Vena saphena magna, Vena iliaca interna, Vena basilica brachii 'den alınabilir. Alınamıyorsa dakron veya benzerleri kullanılabilir. Alt ekstremitede (% 75) arter + ven yaralanırken üst ekstremitede (% 75) arter + sinir yaralanır. Travmatik arter anevrizması ve travmatik arteriyovenöz fistül meydana gelebilir. Travmatik arter spazmı oluşabilir. Arter yaralanmalarının % 75 'i periferik arterleri tutar. Tüm yaralanmaların % 1-2 'si periferik arter yaralanmasıdır. Arter kontüzyonunda damar devamlılığı bozulmaz. Ama kontüzyona ek olarak travmatik arter spazmı geli tiyse kan stazına bağlı akut arter tıkanıklığı tablosu oluşabilir. Arter laserasyonunda bir tabaka kaybı vardır. Arter transseksiyonunda arteriyel spazm olu mu sa kanama görülmez. Femur ba ı çıkığı, omuz çıkığı arterlere bası yapılabilir.

*** ARTERİA MESENTERİCA SÜPERİOR TIKANIKLIĞI:**

Şiddetli ağrı, distansiyon, barsak seslerinde kaybolma mevcuttur. Altta yatan bir kalp hastalığı veya hiperkoagülibilite tanıyı destekler. Arteria mesenterica süperior tıkanıklığında en geç ilk 1 saatte embolektomi yapılmalıdır.

*** ARTERİA SUBKLAVYA’NIN ÇALMA SENDROMU:**

Arteria subclavia, vertebral arteri vermeden önce daralır veya tıkanırsa kola kan, beyinde Willis sirkulusuna iştirak eden vertebral arterle gelir. Kolda klaudicatio intermittans vardır. Kol çalıştıkça artan karıncalanma, uyuşma, üşüme, soğukluk, solukluk ve ağrı vardır. Aynı zamanda beyin iskemisine bağlı baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, görme bozukluğu olabilir. Kesin tanı arteriyografidir.

*** ARTERİYOSKLEROZ:**

Periferik arter hastalığıyla bağlantılı olduğu bilinen ayak bileği/kol sistolik kan basıncı indeksinin 0.9 ‘un altına düşmesi toplam kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskindeki artışla ilişkilidir.

*** ARTERİYOVENÖZ ANASTOMOZ:**

Arter ve venler, ortak bir embryonik kapiller pleksustan geliştikleri için bunlar arasında devamlı bağlantı olanağı her zaman, hatta doğumdan sonra bile vardır. Normalde birçok dokunun damar sistemleri arasında küçük arteriyovenöz bağlantılar vardır. El ve ayak parmaklarında bulunan arteriyovenöz anastomozlar ısı ayarlanmasında önemli rol oynarlar.

*** ARTERİYOVENÖZ FİSTÜL:**

Venöz dönüşü arttırarak sağ kalp yetmezliğine yol açabilir. Bu yüzden arteriyovenöz fistüller claudicatio intermittent yapabilir. Distal arteriyovenöz fistül pek belirti vermez. Fistülün üzerine basarsak trill kaybolur. Buna Terrier belirtisi denir. Yine fistüle basmakla arteriyel tansiyon düşer. Buna da Nicolodani-Branham belirtisi denilmektedir. Tedavide arteriyovenöz fistül kesilip hem arter hem vene primer sütür veya yama konur. Tromboz riskini düşürmek için otograft kullanılır. Vene de tamir yapıldıysa heparin verilir.

*** ARTHUS REAKSİYONU:**

Antijen alımından yaklaşık 6 saat sonra deride meydana gelen tip 3 immün yanıttır. Arthus reaksiyonuna paralel olarak akciğerlerde IgG antikorlarının meydana getirdiği immün komplekslerle eozinofilik infiltrasyon oluşur.

*** ARTİFİSYEL PNÖMOMEDİYASTEN:**

CO₂ insufla edilirse 8-10 dakika içinde rezorbe olur. Oysa oksijen mediyastende 1-2, hava ise 2-3 gün kalır. Ensufla edilecek hava hacmi 400-700 cc ‘dir. Hava 1-2 saatte tüm mediyastene yayılır. Ensuflasyona birkaç dakikalık ara vermeler esnasında Küss cihazının manometresinde okunan artmış mediyasten içi basıncında bir azalma olmazsa gazın dağılmasına engel bir durumun varlığı anlaşılır ve daha fazla ensuflasyon için ısrar edilmez. Artifisyel pnömomediyasten uygulamalarının hemen hepsinde supraklavikular ve servikal bölgede ciltaltı amfizemi meydana gelir. Üst mediyastendeki şüpheli kitle nedeniyle artifisyel pnömomediyasten yapılır ve ciltaltı amfizemi gelişmezse, kitlenin etrafındaki dokuya yapışarak veya enfiltre olarak gazın geçişine mani olduğu ve muhtemelen maliyn tabiatlı olduğu düşünülür. Başlıca komplikasyonlar: hemoraji, enfeksiyon, gaz embolisi, pnömotoraks ve pnömoperikardi

*** ARTİFİSİYEL PNÖMOTORAKS:**

İlk kez 1935-36 yıllarında İtalyan bilim adamı Luigi Condorelli tarafından gerçekleştirilmiştir. Mediyastene hava insuflasyonu direkt veya indirekt yolla yapılabilir. İnsuflasyon işleminde hava veya oksijen kullanılabilir. Oksijen mediyastende 1-2 gün, hava 2-3 gün kalır. Direkt metodla 400-700 cc, indirekt metodla 1500-2000 cc kadar hava verilmektedir. İndirekt yolda gaz insuflasyonu karında retroperitoneal veya egzoperitoneal mesafeye verilir. Gaz transdiyafragmatik yollarla mediyastene ulaşır. Mediyastene direkt yolla verilen gaz 1-2 saatte bütün mediyastene yayılır. İşlemin ciltaltı amfizemi, gaz embolisi, hemoraji, pnömotoraks, pnömoperikard ve enfeksiyon gibi komplikasyonları vardır.

*** ARTİKAIN:**

Lokal anesteziğdir. Enjeksiyon sırasında baş dönmesi, motor bozukluklar, uyuşukluk gibi entoksikasyon belirtileri ortaya çıkarsa hasta yatay duruma getirilip havayolu açık tutulur.

*** ARTRİT:**

Septik artritte en sık neden Stafilokoklardır. Brusella artritinde püy yoktur. Çünkü immünolojik kökenlidir.

*** ARZU:**

Bir şeyi çok arzulandıysa zihinde büyük algılanmaya eğilimlidir.

*** ASBEST:**

Yunancada asbestinon kökünden gelmiş bir kelimedir ve yanmaz anlamındadır. Asbestin diğer adı amianttır. Amiantos ise latince lekesiz anlamına gelmektedir. Asbest, hidrolize olmuş birçok silikat mineralleri için kullanılan genel bir isimdir. İçeriği magnesium hidroksi silikattır. Bu minerallerin başlıca özellikleri kolaylıkla elde edilebilmeleri, aside, alkaliye, ısıya, dış ve iç etkenlere dirençli olması ve ince, yumuşak lifler halinde bulunmasıdır. Dirençli yapısı, örgü örmeye elverişli yapısı nedeniyle yüzyıllar boyunca insanlığa hizmet etmiştir. Sanayide 3000 'den fazla iş kolunda kullanılmaktadır.

Asbest, inşaat sektörü, çimento, plastik sanayi, duvar veya çatı badanası, ısı ve ses yalıtımı, gemi, uçak, otomobil gibi taşıtların yapımında, su geçirmez levha yapımında, otomobil fren balatalarında hatta bebek pudrası olarak kullanılır.

*** ASBEST BODY:**

Solunan asbest liflerinin ancak bir kısmı demir-mukoprotein karışımı bir maddeyle sarılır. Çoğu değişmeden çıplak lif şeklinde kalır. Beyaz asbest işçilerinde yapılan çalışmalarda, akciğerlerde asbest body ve lif sayısının yok denecek kadar az olmasına karşın, amfibol grubu asbestle temaslı işçilerde çok daha yoğun asbest cisimciklerine rastlanmaktadır. Zira, solunan chrysotile (beyaz) asbest, akciğerlerde bünyesindeki magnezyum gibi iyonları kaybetmek suretiyle eriyebilmekte ve küçük parçalara ayrılmaktadır. Bu nedenle asbest body 'lerin ortasındaki mineral, genellikle crocidolit, amosite veya tremolit türdeki asbesttir. Asbest body 'ler bronkoalveoler lavaj sıvısında ve akciğer dokusunda ışık mikroskopla görülür. Fiber dediğimiz çıplak lifler submikroskopik olduklarından ancak elektron mikroskopunda görülebilir.

*** ASBEST & EPİDEMİYOLOJİ:**

Asbest Dünyada İsveç, Finlandiya, Korsika adası, Yunanistan, Bulgaristan, Türkiye, Kıbrıs ve Pakistan 'da bulunmaktadır. Türkiye 'de özellikle İç Anadolu bölgelerinde bulunmaktadır. Elazığ Maden 'de, Diyarbakır Çermik 'te, Tokat Almus 'ta, Yozgat Çekerek ve Sorgun 'da, Konya Ereğli 'de, Burdur Yeşilova 'da, Eskişehir Mihallıççık 'ta, Çankırı Yabanözü ve Ilgaz 'da çevresel asbest maruziyeti vardır. Nevşehir 'de ise zeolit bulunmaktadır. Bu yörelerde ak, gök, höllük veya ceren toprağı olarak bilinen asbestli toprağın, bebeklerde pudra gibi kullanılması, duvarlara kireç yerine badana gibi sürülmesi, çatı toprağı olarak damlara serilmesi maruziyetin başlıca nedenleridir.

*** ASBEST & HASTALIK:**

- 1) Akciğer: Kanser, apikal fibrozis, asbestozis, bronşiyolit.
- 2) Plevra: Maliyn mezotelyoma, beniyn plevral efüzyon, kronik fibröz plörit, kalsifiye plaklar.
- 3) Perikard: Beniyn perikardiyal efüzyon, perikardiyal fibrozis, perikardit
- 4) Periton: Maliyn mezotelyoma

*** ASBEST & KANSER:**

Asbest işçilerinde birden çok primer kanser de (akciğer, kolon, mesane, mide) beraberce görülebilmektedir. Asbestin hangi mekanizma ile karsinojenik etki gösterdiği bilinmemektedir. Hücre içinde onkojenleri aktive veya anti-onkojenleri inaktive edebilir. Asbestin kanser oluşturabilmesi için iki şarta ihtiyaç vardır: Sigara içilmesi ve asbestozis. Bu iki ihtimal de varsa risk 50-90 kat artar. Asbest işçilerindeki akciğer kanserleri fibrozisin daha yoğun olduğu alt loblarda lokalizedir. Bu zeminde

periferik lokalizasyonlu adenokarsinomların daha sık olduğu iddia edilmektedir. Asbestozisin neden olduğu akciğer kanserlerinin tedavisi zordur. Zira, akciğerde fibrozis, sigaraya bağlı KOAH rezeksiyonu güçleştirir. Asbest işçilerinde larinks kanseri, akciğer kanseri ve mezotelyoma daha sıktır.

En karsinojenik olan asbest lifleri crocidolite, amosite ve tremolittir. Endüstride kullanılan asbestin % 90 'nı oluşturan chrysolite yada beyaz asbest, akciğerde hacim ve ağırlık kaybederek erimesi ve parçalanması nedeniyle en az zararlı asbest türü olarak kabul edilmektedir (Arpaz S ve ark. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 159-62).

*** ASBEST & MARUZİYET:**

Asbest maruziyeti 2 tiptedir: Çevresel ve mesleksi maruziyet.

Finlandiya, Avusturya, Çekoslovakya, Bulgaristan, Yunanistan ve Türkiye 'yi içine alan bir bölgede çevresel asbest maruziyeti vardır. Asya ülkelerinden Pakistan ve Güney Kore 'de de benzer çevresel etkiler yayınlanmıştır. Türkiye 'de çevresel maruziyet ile ortaya çıkan asbest hastalıklarından "tremolit" sorumludur. Türkiye 'de Bursa, Eskişehir, Afyon, Kütahya, Denizli, Burdur, Konya, Ankara, Kırıkkale, Çorum, Çankırı, Tokat, Yozgat, Kayseri, Amasya, Sivas, Adıyaman, Malatya, Urfa, Diyarbakır, Elazığ illerini tutan bir asbest bölgesi vardır. Arkeolojik bilgilerden amyantın 3000 yıldan beri Finlandiya 'da seramik işlerinde kullanıldığı anlaşılmaktadır. İngiltere 1975 yılından sonra asbest ithalini durdurmuş onun yerine cam elyafı kullanır olmuştur.

Asbest maruziyeti bazan açıkça gösterilemeyebilir. Asbest ile teması olan işçi bu minerali elbiseleriyle eve taşıyabilir. Asbesti işleyen fabrikalar bu liflerin kilometrelerce çevreye yayılmalarına sebep olabilirler. Asbest diğer yandan duvar boyaları, saç kurutucuları hatta sigaraların filtrelerinde bile kullanılmaktadır. Asbest lifleri bir eve girince tüm odalara yayılır, vakumlu süpürgeler kullanılsa bile temizlenmez. Şehir havası minimum düzeyde bir asbest lifi içermektedir. Asbest ile kaplı borular ise içme suyundaki lif miktarını önemli derecede artırırlar.

Lifler penetran olduğu için ve inspiriyuma daha çok yanlar ve bazaller katıldığı için asbest plakları kostalara paralel, dış-altlarda sıktır. Normalde akciğerin 1 cm² 'sinde 2000-3000 asbest lifi bulunabilir. Çevresel asbest maruziyetine bağlı plevra kalsifikasyon oranı % 4-22 'dir. Asbest yalnız solunum yoluyla vücuda girdiğinde hastalıklara sebep olabilir. Gastrointestinal sistemden alınan lifler önemli bir risk oluşturmaz.

Bronkoalveoler lavaj sıvısının her mililitresinde saptanan 1 asbest cisimciğinin 1 gram kuru akciğer dokusundaki 1000-3000 asbest cisimciğini yansıttığı ve ml 'de 1 'den fazla asbest cisimciği gözlenmesinin asbeste yüksek düzeyde maruz kalındığının ifadesi olduğu bildirilmiştir (Sebastian P et al. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 75-8).

Asbest maruziyetinden sonra SFT bozukluğu oluşması için 22-36 yıl geçmesi gerekmektedir (Çok G ve ark. Toraks Dergisi 2003; 4: 173-8).

*** ASBEST & MESLEK:**

Asbest mineralinin temel özelliği ısı, sürtünme ve kimyasal ajanlara dayanıklı olması, ayrıca örgü yapmaya elverişli olmasıdır. Bu nedenle inşaat sektörü, gemi-uçak-otomobil gibi taşıt yapımında, su ve atıkların taşınmasında kullanılan boruların yapımında, ısı ve ses izolasyonunda yararlanılmaktadır. Asbest yukarıdaki özellikleri nedeniyle sanayide 3000 'den fazla iş kolunda kullanılmaktadır.

*** ASBEST & MİNERALojİ:**

Asbestiform mineraller ikiye ayrılır:

- 1) Serpantin grubu: (Chrysotil asbest) beyaz renktedir. Elyaf şeklinde karmaşık olarak bulunur. Dokumaya en elverişli olanıdır.
- 2) Amphibole grubu: Crocidolite (mavi asbest), Amosite (kahverengi asbest), Tremolite, Actinolite, Anthophyllite

Amfibol asbest mineralleri içinde en sık rastlanılan tremolit 'tir. Tremolit aslında basit bir kalsiyum-magnezyum silikattır. Çok yaygın bulunmasının nedeni; Dünyanın ana dağ kuşaklarındaki metamorfik kayaların içinde kalsiyum, magnezyum, silisyumun fazla oluşudur. Tremolit katı, kaba tabakalardan ince liflere kadar değişik formlarda bulunursa da asıl önemli olan fibröz formudur. Crocidolit lifleri ince-uzun yapıları nedeniyle zor fagosite edildiklerinden en zararlı olanlarıdır. Orta Anadolu kırsal yörelerinde bulunan tremolit, ülkemizde mezotelyoma için başlıca predispozan nedendir.

Diyarbakır 'ın Çermik, Ergani, Çüngüş ilçeleri, Elazığ 'ın Maden ilçesi, Urfa 'nın Siverek ilçesinde Chrysotil asbest bulunmaktadır.

*** ASBEST & PATOLOJİ:**

Solunan asbest lifinin ilk biriktiği yer terminal ve respiratuvar bronşiyollerdir. Enflamasyonun da burada başladığı sanılmaktadır.

*** ASBEST & PLEVRA & EFÜZYON:**

Asbestle temastan birkaç ay sonra ortaya çıkabileceği gibi bazan 50 yıl sonra bile görülebilmektedir. Genellikle 20 yıldan önce ortaya çıkmaktadır. Asbeste maruz kalan işçilerin % 7'sinde plevral efüzyon oluşmaktadır. Olguların en az yarısı hatta 2/3 'ü asemptomatiktir. Sıvı az-orta miktardadır. Vakalar göğüs ağrısı ve nefes darlığından yakınabilirlerse de en karakteristik olanı, efüzyon olmasına rağmen hastanın hiçbir yakınmasının olmaması ve sağlıklı görünmesidir. Efüzyon tek veya iki taraflı olabilir. Efüzyon birkaç ay persiste edip sıklıkla 1 yıl içinde rezolüsyona gider. Olguların % 25 'nde ipsilateral veya kontrateral yeni efüzyonlar oluşur. Kronik fibröz plöritis dediğimiz plevral kalınlaşma olayının öncesinde asbest plörezisi olduğu söylenmektedir.

Sıvı eksuda özelliğinde olup hemorajik vasıf sergileyebilir. Lenfosit ve eozinofiller (olguların % 25 'inde) baskındır. Akut dönemde nötrofiller görülebilir. Olguların yarısında sıvıda mezotel hücreleri görülür. Sıvının pH ve glukoz değerleri genellikle normaldir.

Dekortikasyon çok kolaydır. Dokuda ultrastrüktürel çalışmalarla, epitel hücrelerinin içinde maliyn mezotelyomalara özgü uzun mikrovillusların bulunmadığı ve sadece fibrozisin olduğu gözlenir. Bu olgularda plevral efüzyon yapan diğer nedenler ekarte edilmeli ve olgular 3 yıl süreyle takip edilmelidir.

Benign asbest plörezisinin prognozu iyidir, genellikle spontan rezolüsyona uğrar, plevral fibrozis bırakma şansı yüksek olsa da bazan sekel bırakmaz. Başlıca komplikasyonları:

- 1- Round atelektazi
- 2- Hyalinozis compliata (Plevrada diffüz fibrozis ve sıvı vardır)
- 3- Serçe ayağı şeklinde, visseral plevranın altındaki kısa fibrotik oluşumlardır. Bunlar çoğu kez bilateral olup tümünde kostodiyafragmatik açığı kapalıdır.

*** ASBEST & PLEVRA & KALINLAŞMA:**

Asbeste bağlı plevral plaklar daha çok parietal plevrayı tutsa da diffüz plevral kalınlaşma veya fibrozis visseral plevranın hastalığıdır. Olguların % 10-20 'sinde plevral plaklar birleşerek, % 10-30 'unda subplevral fibrozisin visseral plevraya geçmesiyle diffüz plevral fibrozis gelişse de temel mekanizma selim plevral efüzyonun rezolüsyonuna sekonder fibrozistir. Asbeste bağlı plevral kalınlaşma visseral yaprakta kendini gösterdiği için diyafragmanın ve kalbin kenarları net olarak seçilemez. Aynı sebepten dolayı interlober fissürler belirgin hale gelir. Hastaların çoğunda visseral plevradan parankimin derinlerine kadar giden fibrotik oluşumlar vardır. Solunumu engelleyen yaygın plevral fibrozislerde dekortikasyon gerekebilir. Bu girişimle sıvının yeniden birikmesi ve belki de mezotelyomanın gelişimi engellenmiş olur (Redlich CA, Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998, Chapter 56).

*** ASBEST & PLEVRA & KALSİFİKASYON:**

Dünyada çevresel asbestozise bağlı plevral kalsifikasyon oranı % 4.6-22 arasında değişmektedir Constantopoulos A et al. Chest 1987; 92: 709-12). Ancak ülkemizden bir çalışmada bu oran %42.3 olarak bulunmuştur (Keyf İA ve ark. Solunum Hastalıkları 1994; 5: 310-7).

*** ASBEST & PLEVRA & PLAK:**

Bunlar kalsifiye veya hyalinize, parietal plevrada lokalize, zeminden yüksek, parlak beyaz renkte yapılardır. Plaklar daha çok kostal plevranın vertebral yüzlerinde, diyafragmanın mediyal bölümünde veya perikarda lokalize olurlar. Çoğu kez (% 80) bilateralirler. Eğer birlikte plörezi yoksa alttaki visseral plevrayla yapışıklık göstermezler. Kalsifiye plevral plaklar asbest ile teması göstermesi bakımından önemlidirler. Bunların prekanseröz olduğu gösterilememişse de kişinin bünyesinde karsinojenik ve fibrojenik bir mineralin bulunduğunu gösterir. Kalsifiye plevral plakların oluşabilmesi için asbestle temastan itibaren 25-40 yıl geçmesi gerekir. Kalsifiye plevral plaklar kaide olarak asemptomatiktirler.

Makrofajların yokluğunda mezotel hücreleri asbest liflerini, vitronektini tanıyan bir integrin reseptörü aracılığıyla içine alır. İn vitro şartlarda mezotel hücrelerinin tip 1, tip 3, tip 4 kollagen, elastin, laminin ve fibronektin sentezleyebileceği gösterilmiştir.

Tersane işçilerinde plevral anormalliklerin parankimal anormalliklere göre 10 kat daha fazla gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu anormalliklerin sıklığını belirleyen en önemli faktör maruziyetin yoğunluğudur. Tersanede 10 yıldır çalışanların % 17 'sinde, 30 yıldır çalışanların % 70 'inde plevral plak saptanmıştır (Sheers G, Templeton AR. BMJ 1968; 3: 574-9).

Plevral plaklar asbest dışında başta fibröz zeolit (erionit) olmak üzere silika, talk, mika, kalsimin gibi minerallerle de oluşabilir. Türkiye Cumhuriyetinde çevresel asbeste bağlı kalsifiye plevral plakların en önemli nedeni tremolite türü asbesttir. Asbest solunmasına bağlı olarak endemik plevral plakların görüldüğü ülkeler Finlandiya, Çekoslovakya, Bulgaristan, Yunanistan 'ın Metsova bölgesi, Kıbrıs, Korsika adası, Suriye ve Pakistan 'dır. Asbeste bağlı plevral plaklar, eski kosta kırıkları, tüberküloz, ampiyem ve hemotoraksa bağlı kireçlenmelerle karışır. Yalnız kalsifiye plevral plaklar bilateral ve çınar yaprağı gibi görülmeleri, diyafragmanın mediyal kesiminde lokalize olmaları ve kostodiyafragmatik sinusların açık olmalarıyla diğerlerinden ayrılırlar.

*** ASBESTOZİS:**

Asbest liflerine bağlı akciğer interstisyumunda inflamasyon ve fibrozis gelişmesidir.

*** ASBESTOZİS & EPİDEMİYOLOJİ:**

New York ve New Jersey 'de asbest işinde çalışan 1117 işçide yapılan çalışmada 10-19 yıl çalışanların % 10 'unda, 20-29 yıl çalışanların % 73 'ünde, 40 yıl ve üstünde çalışanların % 92 'sinde asbestozis bulunmuştur. Asbestozis, civa madencilerinde sıktır.

*** ASBESTOZİS & KLİNİK:**

Asbestozisin radyolojik ve klinik belirti vermesi için maruziyet zamanı 20-30 senedir. Ancak yeterince yoğun asbest maruziyeti durumunda asbestozis 1-2 yıl sonra bile ortaya çıkabilir. Asbestoziste efor dispnesi genellikle ilk semptomdur. Dispneye sıklıkla ataklar halinde öksürük ve balgam eşlik eder. Asbestozis ilerledikçe progressif dispne, öksürük, kilo kaybı ortaya çıkar. Fibrozis daha çok bazallerdedir. Akciğer oskültasyonunda alt loblarda inspiratuar raller duyulur. Çomak parmak sıktır. Amfizeme bağlı fizik bulgular saptanabilir. Asbestozis seyri esnasında selim seyirli asbest plözileri de görülmektedir. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern vardır. FVC, TLC, DLCO düşmüş, arteriyel hipoksemi vardır. Peribronşiyoler fibroze bağlı küçük havayolu obstrüksiyonu bulguları saptanabilir. Bir çalışmada asbestozisi olan popülasyonda kanser riskinin artışı, X-Ray alanlarda sınırlı kalmıştır. Asbestoziste çomaklaşma ve apikal fibrozis görülebilir. Asbestozis olanların bronkoalveoler lavaj sıvılarında genellikle nötrofilik daha az oranda da eozinofilik alveolit görülmektedir (Çok G ve ark. Toraks Dergisi 2003; 4: 173-8).

*** ASBESTOZİS & İMMÜNOLOJİ:**

Asbestozisli hastalarda ANA ve RF 'nin pozitifleştiği ve T lenfosit fonksiyonlarında depresyon meydana geldiği gözlenmiştir.

*** ASBESTOZİS & PATOGENEZ:**

Asbest lifleri havayollarında özellikle bifurkasyonlarda, respiratuar bronşiyollerde ve alveollerde birikir. Lifler burdan interstisyuma göç ederler. Bu göç sürecinde kısmen tip 1 alveoler hücrelerin uptake mekanizması da katkıda bulunur. Asbest liflerinin varlığı alveoler duktus, alveoler kesecikler ve peribronşiyoler interstisyumda alveoler makrofajların kümeleşmesine neden olur. Alveoler makrofajlar asbest liflerini temizleyemezlerse fibrozis oluşur. İşte burada toz miktarı önemlidir. Asbesti içine alan hücrelerde apoptozis süreci aktive olabilir.

Asbest lifleri makrofajlardan PDGF, IGF-1, IL-1, IL-8, TNF, fibronektin, plazminojen aktivatörleri ve serbest oksijen radikallerinin salınımına yol açar.

*** ASBESTOZİS & PATOLOJİ:**

Liflerin inhalasyonu ile başlayan patolojik süreçte ilk parankimal fibrotik değişiklikler sentrilobüler peribronşiyal alanda gelişir. Respiratuar bronşiyol duvarındaki fibrozis ve enflamasyon

lumeni daraltabilir. Makrofaj akümülayonu, tip 2 pnömosit hiperplazisi, interstisyumda lenfosit infiltrasyonu ve düz kas proliferasyonu, septal kalınlaşma, intralobüler küçük parankimal uzun fibrotik bantlar hatta alveoler boşluklarda bağ doku lifleri görülebilir. Balpeteği manzarası, sikatriyel amfizematöz ve bronşektazik değişiklikler plevral plakların olduğu alanlarda sıkça rastlanan bulgulardır. Ancak diğer pnömokonyozların aksine lenf bezlerinde büyüme ve progressif masif fibrozis oluşmaz (Row WN. Fishman AP. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998, Chapter 57).

Asbestin irrite ettiği yerde yüksek derecede bazofilik karakterde fibrin birikir. Fibrinin yoğun bazofilik karakterde görünmesi kalsiyumun erkenden birikmesiyle izah edilebilir. Hemoraji ve nekrozun da olduğu bu alanda iltihabi sellüler infiltrasyon ve dev hücre formasyonu gelişir. Makrofajların içinde hemoglobinden sentezlenen hemosiderin pigmenti derhal asbest cisimciğini bir muhafaza gibi kaplar. Bazofilik fibrin sahaları ve granülasyon dokusu progressif olarak kalsiyum birikmesiyle geniş hyalen kalsifiye plaklar halini alırlar. Bronşiyol içindeki asbest fibrilleri makrofaj proliferasyonuna ve yabancı cisim tipi dev hücrelerin oluşumuna neden olur. Solunumsal bronşiyollerin içindeki asbest liflerinin protein kılıf ile sarılmasıyla "asbest cisimleri" oluşur (Asbest body = ferriginöz cisim). Asbest cisimcikleri potasyum ferrosiyaniyle parlak mavi renge boyanır. Asbest cisimcikleri, asbest lifi üzerine demirli bir proteinin depolanmasından oluşur. Proteinle kılıflanan asbest lifi aktivitesini kaybeder. Akciğerdeki liflerin çoğu proteinlerle sarılı değildir. Kaplı olamayan lifler, kaplı olanların 5.000-10.000 katıdır. Bronkoalveoler lavaj sıvısındaki bir asbest cisimciği kuru akciğerin her 1 gramındaki 1000-3000 asbest cisimciğini gösterir. Diğer yandan chrysotile lifler kırılarak çoğalabilir. Bu da maruziyet sonlanmasına rağmen asbest etkisinin devam etmesine neden olur.

*** ASBESTOZİS & PROGNOZ:**

Sigara içen asbestozisli olgularda mortalite içmeyen asbestozisli olgulara göre daha fazladır. Ağır asbestoziste ölüm nedenleri akciğer kanseri, tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar ve kardiyorespiratuvar yetmezliktir. Bir çalışmada ortalama 31 yıl takip edilen 77 asbestozisli olguda yıllık FVC kaybı 92 ml, yıllık FEV1 kaybı 66 ml olarak bulunmuştur (Row WN. Am J Ind Med 1992; 21: 835-44).

*** ASBESTOZİS & RADYOLOJİ:**

Asbestozisin radyolojik olarak erken direkt radyografik bulgusu özellikle alt zonlarda görülen 1-3 mm. kalınlığında kısa lineer gölgelerdir. Hastalık ilerledikçe bu retikülonodüler gölgeler irregüler, yıldızvari ve lekeli bir hal alır. Radyolojik olarak s, t, u şeklinde irregüler küçük dansitelerle birlikte Kerley-B çizgileri, buzlu cam veya bal peteği görünümü vardır. Kalp kenarlarının belirsiz olması (Shaggy heart) da asbestoziste tarif edilmiştir. Perikardın kalınlaşması etrafa doğru, radyal tarzda yayılan fibrozisle birlikte "kirpi kalp" görünümünü verir. Plevrada kalsifiye veya hyalinize plaklar ve kalınlaşmalar olabilir. Plevra kalsifikasyonu özellikle diyafragmatik plevradadır ve geniş plaklar halindedir. İntersisyal fibrozis başlangıçta radyogramlarda belirti vermez. Zamanla bronkovasküler gölgeler artar. Asbestozis radyolojik olarak stabil kalabilir veya progresyon gösterir. Regresyon çok nadirdir.

Asbestoziste YRBT bulguları, subplevral eğri lineer hatlar, intralobüler septalarda artış, depandan opasiteler, parankimal bantlar ve bal peteği görünümüdür. YRBT 'deki anormallikler restriktif bozukluk ve DLCO düşüklüğüyle orantılıdır. YRBT aynı zamanda asbeste bağlı plevral lezyonları da gösterir.

*** ASBESTOZİS & TANI:**

Tanıda meslek anamnezi ve ILO (International Labour Office) sınıflamasına uygun pnömokonyoz radyolojisi saptanması yeterlidir. Ancak patolojik olarak ispatlanmış asbestozis olgularının % 10-15 'inde akciğer grafisi normal çıktığından YRBT tanıda daha faydalıdır (Redlich CA, Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998, Chapter 56). Asbestozisin histopatolojik tanısı için birden fazla asbest cisimciği görülmesi gerekir (Row WN. Fishman AP. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998, Chapter 57).

*** ASCARİS LUMBRİCOİDES:**

Bulaşma genellikle yumurtaların oral-fekal yolla ve nadiren solunum yoluyla alınması sonucu gelişmektedir. Yumurtalardan serbestleşen larvalar venöz yolla karaciğer-akciğer göçünü tamamlarken gelişir. Akciğerlerden bronşlar aracılığıyla orofarinkse ulaşan larvalar yutularak barsaklarda erişkin hale

gelir. Enfektif yumurtanın alımından, barsakta erişkin dişi ve erkeklerin görülmesine kadar geçen süre 8-12 haftadır. Askariyazis şüphesinde dışkıda yumurta aranmalıdır.

Tedavide 3 gün boyunca 2 x 100 mg veya 500 mg tek doz mebendazol veya tek doz olarak 400 mg albendazol kullanılır. Diğer bir alternatif ise pirantel pamoat 11 mg/kg tek dozda (maksimum 1 gram) kullanılabilir. Yalnız tedavi larvaların migrasyonunu etkilemediği için tıkanmalarda cerrahi tedavi gerekebilir.

*** ASCARIS LUMBRICOİDES & AKCİĞER:**

Ascaris pnömonisi allerjik reaksiyonlarla beraber görülür. Genellikle astmatik tipte olan dispne, prodüktif veya nonprodüktif öksürük, hışıltılı solunum, orta dereceli ateş, kaba raller, geçici periferik kan eozinofilisi ve viral pnömoniyi düşündüren yaygın akciğer infiltrasyonları vardır. İki günde bir yer değiştiren ve 3-14 gün içinde iyileşen, periferik kan eozinofilisi ile birlikte görülen bu pulmoner infiltrasyon tablosuna Löffler sendromu denilir.

*** ASETALDEHİD:**

(CH₃.COH) formülüyle sembolize edilir. Meyve çürüğü kokusunda bulunur. Toksik etkili bir bileşiktir. İlk belirtisi şiddetli baş ağrısıdır. Açıkta kalan alkol havanın oksijeniyle birleşerek aset aldehydi oluşturur.

*** ASETAMİNOFEN:**

Asetaminofene bağlı karaciğer toksisitesinde 12 saat içinde asetil sistein kullanılması ölümü önlemede çok etkilidir. Yüksek dozda asetaminofen P450 sitokromları üzerinden hepatosit ölümüne neden olur.

*** ASETİK ASİD:**

Sirkede % 5 oranında bulunan bir organik asiddir. (CH₃-COOH) şeklinde formülize edilir. Sulu sirke asidinin kan pıhtılaşmasını çabuklaştırdığı bilindiğinden eskiden kanamalı yaralara sargı malzemesi olarak kullanılırdı. Asetik asidin susuz formu 17 santigrad derecede kaynadığından "buz sirkesi" de denir. Bir bakteri şaraptan (etil alkol) asetik asid oluşturur.

*** ASETİL KOLİN:**

Asetil kolin, nörotransmitterlerin prototipi olup bakteriler, algler, protozoalar ve ilkel bitkilerde bulunmaktadır. Kolin asetil transferaz enzimi kolin ile asetil koenzim A 'yı birleştirerek asetil kolini oluşturmaktadır. Piruvat dehidrogenazın etkisiyle piruvattan sentezlenir. Asetil kolin esteraz ise asetil kolini parçalamaktadır. Asetil kolin etkisini nikotinik veya muskarinik reseptörler üzerinden göstermektedir. Nikotinik reseptörler özünde iyon kanallarıdır. Aktive olduklarında pozitif yüklü iyonların hücre içine girmesine dolayısıyla depolarizasyona neden olurlar. Nikotinik reseptör alt ünitesine (alfa, beta, gamma, epsilon) göre reseptörün etkisi de değişmektedir. On farklı alfa ve dört farklı beta alt ünitesi tanımlanmıştır (Gönlügür TE, Gönlügür U. Cholinergic mechanisms in the airways. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 610-4).

*** ASETİL KOLİN & BRONŞ & KANSER:**

Nikotin, mitojen-aktive protein kinazlar aracılığıyla küçük hücreli akciğer kanseri hücrelerinin çoğalmasını arttırmaktadır. Nikotinden türeyen bazı nitrözaminlerin nikotinik reseptör α7 alt üniteye nikotinden daha kuvvetli bağlandığı saptanmıştır. Sigara dumanının içinde bulunan bu tür moleküller havayolundaki afferent nöronlarda bulunan nikotinik reseptörleri aktive edebilmektedir. İnsan küçük hücreli akciğer kanseri hücrelerinde bulunan nikotinik reseptörler sigara içicilerinde hem kanserin oluşumunda hem de büyümesinde rol oynayabilir. Bir başka araştırmada küçük hücreli akciğer kanseri hücreleri üzerinde bulunan M3 muskarinik reseptörlerin uyarılması bu hücrelerin E-cadherin aracılı adezyonlarını tetiklemiştir. Dolayısıyla kolinerjik mekanizmalar kanserin metastazında da rol alabilir (Gönlügür TE, Gönlügür U. Cholinergic mechanisms in the airways. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 610-4).

*** ASETİL KOLİN & BRONŞİYAL BEZ:**

Merkezi havayollarında mukus salgısı kolinerjik kontrol altında olup bu süreçte asetil kolin dominant nörotransmitterdir. İnsanlarda metakolin nazal yolla uygulandığında sıvı, protein, lizozim ve laktoferrin salgısına neden olmaktadır. Havayolu submukozal bezlerde M1 reseptörlerinin 2 katı düzeyinde M3 reseptörü vardır. Mukus salgısından M3 reseptörleri sorumlu iken bezlerden su ve elektrolit salgısında M1 ve M3 reseptörleri beraberce görev görmektedirler. Muskarinik reseptör stimülasyonuna submukozal bezler gibi Goblet hücreleri de mukus salgısı ile yanıt vermektedir. Siliyer vuru frekansı muskarinik agonistlerce artıp muskarinik antagonistlerce azalmaktadır. Asetil kolinin mukosiliyer akımı artırıcı etkisi olmasına karşın atropin mukosiliyer akımda ancak kısmi bir azalma yapmaktadır. Bununla beraber KOAH olgularında tiotropiyumun mukosiliyer akımı bozmadığı bildirilmiştir.

Epitelyal büyüme faktörü (EGF), Goblet hücre hiperplazisi ve mukus bez hipertrofisine yol açabilecek bir ajandır. Kolinerjik reseptör uyarısı EGF ‘nin havayolu bez hücrelerini aktive edici etkisini ve konjunktival Goblet hücrelerinden müsin salgılatıcı etkisini arttırmaktadır (Gönlügür TE, Gönlügür U. Cholinergic mechanisms in the airways. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 610-4).

*** ASETİL KOLİN & BRONŞİYAL DÜZKAS:**

Düz kas kasılması, esas olarak molekül ağırlığı 20 kDa olan, myozin hafif zincirinin fosforilasyon düzeyi ile kontrol edilmektedir. Myozin hafif zincirinin kinaz enzimi fosfor bağlayarak kasılmayı artırıcı etki gösterirken myozin hafif zincirinin fosfataz enzimi fosforu kopartıp düz kası gevşetici etki göstermektedir. M3 reseptörüne bağlı G proteini, fosfolipaz C ‘yi aktifleyince inozitol trifosfat ve diaçil gliserol açığa çıkar. İnozitol trifosfat, hücre içindeki depolardan kalsiyumun boşalmasını tetikler. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artışı kalmodulin üzerinden myozin hafif zincirinin kinaz enzimini aktive ederek düz kas kasılmasına neden olmaktadır.

Havayolu düz kas liflerinin asetil kolin sentezleyen kolin asetil transferaz enzimine sahip oldukları bilinmektedir. Ancak bu enzimin ve sentezlediği asetil kolinin sitoplazmada ne iş yaptığı tam belli değildir. Sitoskeleton, negatif yüklerden oluşan bir ağ teşkil ettiğinden pozitif yüklü asetil kolin ile etkileşime girmesi kolaydır.

M3 reseptörü taşımayan canlılar metakolin veya vagus uyarısına bronkokonstriksiyon yanıtı veremezler. Havayolu düz kas kasılmasından başlıca M3 reseptörleri sorumluyken düz kas hücrelerinin membranlarında M3 reseptörlerin 4 katı düzeyinde bulunan M2 reseptörleri ne işe yaradığı tam netleşmemiştir. Havayolu düz kas kasılması, kalsiyum bağımlı ve kalsiyum bağımsız mekanizmalarca düzenlenmektedir. Kalsiyum bağımsız mekanizmalar deyimi sabit bir kalsiyum konsantrasyonunda artmış kasılmayı ifade etmektedir. Bazı kaynaklarda buna kalsiyum duyarlılığı da denilmektedir. M2 reseptör aracılı sinyal düz kasta Rho kinaz ve RhoA adlı küçük G proteinleri üzerinden myozin hafif zincirlerinin fosfataz enzimini inhibe ederek düz kas kasılmasını arttırmaktadır. Aktin filamanlarını yeniden organize eden Rho kinazlar, anjiyotensin II ‘nin insan bronş düz kaslarını kasıcı etkisinden sorumludurlar. Tekrarlayan antijen maruziyetleri olmasa bile, antijene duyarlaşma süreci bronş düz kas hücresinde Rho kinaz aktivitesinin artmasına neden olmaktadır. RhoA-Rho kinaz mekanizması havayolu düz kasında hem kasılma hem de gen transkripsiyonunda rol alan bir süreç olduğundan tekrarlayan antijen maruziyetleri havayolu düz kas hücresinin kasılma yeteneğini arttırmaktadır. Muskarinik reseptör uyarılması bu mekanizma sayesinde havayolu düz kas hücrelerinde IL-8, siklo-oksijenaz 1 ve siklo-oksijenaz 2 gibi inflamatuvar gen ürünlerini de arttırmaktadır.

Havayolu düz kas hücresinde bulunan M2 reseptör aracılı sinyal, seçici olmayan katyon kanallarını açarak sodyum ve kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesine neden olmaktadır. Bu etki M3 reseptör aracılı inozitol trifosfat sentezi için gerekli gibi görünmektedir. M2 reseptör aracılı sinyal düz kas hücresinin kalsiyum duyarlılığını artırıp kasılmaya destek olurken bir yandan da kasılmayı baskılayıcı etkinlik sergilemektedir. M2 reseptörler tıpkı beta 2 adrenerjik ajanlar gibi kendilerine özgü G proteinleri üzerinden adenil siklazı aktive ederek siklik AMP artışına ve protein kinaz A aktivasyonuna yol açarak düz kas kasılması üzerinde inhibitör etkinlik gösterirler (Gönlügür TE, Gönlügür U. Cholinergic mechanisms in the airways. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 610-4).

*** ASETİL KOLİN & BRONŞİYAL DÜZKAS & REMODELING:**

Kontraktıl protein ekspresyonunu tetikleyen “transforming growth factor” gibi mediyatörler çoğalan mezenkimal hücrelerin olgun düz kas hücrelerine dönüşümünde, havayollarında düz kas hipertrofisi ve myofibroblast kümeleşmesinde önemli rol oynarlar. Havayollarında değişik

kompartımanlarda bulunan mezenkimal hücrelerin (mukoza veya adventisyadaki fibroblastlar, havayolu düz kas hücreleri) kasılma yetenekleri bazı özgül kas proteinlerinin (düz kas alfa-aktin, düz kas myozin ağır zinciri, desmin) ekspresyonu uyarılarak arttırılabilir. Bu uyarılma işlemini RhoA-Rho kinaz aracılı sinyal mekanizması gerçekleştirebilir. M2 reseptör aracılı sinyalin düz kasta RhoA-Rho kinaz yolunu aktive etmektedir. Muskarinik reseptör aracılı sinyal havayolu düz kas hücresinin çoğalmasında zayıf bir uyarı yaratabilirken büyüme faktörlerinin etkinliğini fazlasıyla arttırmaktadır. Muskarinik reseptör uyarılması havayolu düz kas hücrelerinin gerek EGF 'ye gerekse trombosit kökenli büyüme faktörüne verdikleri mitojenik cevabı arttırmaktadır. Kronik glukokortikoid tedavi, hem havayolu düz kas hücresinde M2-M3 reseptör hem de parasempatik sinirlerde M2 reseptör yoğunluğunu azaltmaktadır. Bu sayede kolinerjik mekanizmalara bağlı düz kas kasılması ve doku remodeling süreçlerini geriye çevirebilir (Gönlüğü TE, Gönlüğü U. Cholinergic mechanisms in the airways. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 610-4).

*** ASETİL KOLİN & BRONŞİYAL EPİTEL:**

Bronşiyal epitel hücreleri $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 7$, $\beta 2$, $\beta 4$ nikotinik reseptör alt ünitelerini içerirler. Bronş epiteline salgılanabilen asetil kolin, insan bronş epitel hücrelerinin çoğalmasını ve derideki epidermal hücrelerin farklılaşmasını uyarmaktadır. Her ne kadar havayolu epitelinde muskarinik reseptörler olsa da bu etkilere muhtemelen nikotinik reseptörler aracılık etmektedir. Çünkü nikotin yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi vardır. Nikotin reseptör antagonistleri (tubokürarin, mekamilamin) bronş epitel hücrelerini küçültüp birbirlerinden kopartırken nikotin reseptör agonistleri hücrelerin morfolojisini değiştirmekte, büyüme faktörlerine daha az ihtiyaç duymalarına, kontakt inhibisyon ve apoptozise duyarlılıklarının azalmasına neden olmaktadır.

Nikotin maruziyeti, nikotinik reseptörlerde artışa neden olarak nikotin bağımlı reaksiyonlara pozitif feed-back etki yapar. Nikotin maruziyetinin insan bronşiyal epitel hücrelerinde nikotinik reseptör $\alpha 3$ ve $\alpha 7$ alt tip düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Aynı şekilde sigara içicilerinde periferik kan hücrelerinin nikotin bağlama kapasitelerinin günlük içilen sigara sayısı ile doğru orantı göstermektedir. Bu mekanizmalar nikotin bağımlılığında önemlidir (Gönlüğü TE, Gönlüğü U. Cholinergic mechanisms in the airways. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 610-4).

*** ASETİL KOLİN & HAVAYOLU ENFLAMASYONU:**

Asetil kolin reseptörleri en çok CD4 T lenfositlerinde, sonra CD8 T lenfositlerinde, daha az olarak da B lenfositlerinde bulunmaktadır. T ve B lenfositlerinde 5 tip muskarinik reseptörün de olabileceği gösterilmiştir. Balgam nötrofil lökosit ve makrofajlarında M1, M2, M3 reseptörleri bulunmakta olup KOAH hastalarının balgam hücreleri asetil koline maruz kaldıklarında LTB4 salgılamaktadırlar. Bu gözlem kolinerjik mekanizmaların KOAH 'da havayolu inflamasyonunu tetikleyebileceklerini de düşündürmektedir. Diğer yandan insan bronşiyal epitel hücrelerindeki nikotinik reseptörlerin uyarılması GM-CSF salgısına neden olmaktadır. Bu nedenle kolinerjik mekanizmaların astım veya KOAH 'da havayolu inflamasyonunun kronikleşmesine katkıda bulunması da mümkündür.

Havayolu epitel hücrelerinde bulunan M3 reseptörlerinin uyarılması fosfolipaz A2 'yi aktive etmekte ve PGE2 gibi prostanooidlerin salgılanmasına yol açmaktadır. Ancak açığa çıkan PGE2, parasempatik sinirlerden asetil kolin salgısını baskılayarak vagal uyarıya bağlı nörojenik enflamasyona negatif feed-back etki oluşturmaktadır.

Havayolu inflamasyonu durumlarında kolinerjik aktivitenin arttığını gösteren bilgiler mevcuttur. Alerjen veya ozon maruziyetinde kolinerjik gangliyona gelen efferent nöronlardan asetil kolin salgısını azaltan M2 otoreseptörlerinde fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir. Bunun nedeni havayollarına gelen eozinofil lökositlerin salgıladığı majör bazik proteinin M2 reseptörlerin antagonisti olmasıdır. Viral enfeksiyonu olan astımlıların inhale antikolinerjik ajanlara daha güçlü bronkodilatör yanıt vermesinin nedeni de muhtemelen artmış vagal tonusdur. Alerjik havayolu hastalıklarında kolinerjik aktivitenin artmasının tek nedeni M2 reseptör disfonksiyonu değildir. Antijene duyarlaştırılmış deney hayvanlarında sinaptik aralıkta asetil kolini yıkan esteraz enzim aktivitesinin de azaldığı saptanmıştır. İnfluenza ve parainfluenza virusları yüzeyinde nöraminidaz enzimi taşırlar. Enfekte ettikleri hücrelere de bu enzimleri taşırlar. Nöraminidaz, M2 reseptörlerindeki siyalik asidi kopartarak M2 reseptörün asetil koline afinitesini azaltır. Diğer yandan havayolu parasempatik sinirlerinin parainfluenza virusu ile enfeksiyonunda M2 reseptör mRNA düzeylerinin azaldığı, bunun nedeninin de anti-viral immün yanıt sırasında salınan gamma interferon olabileceği bildirilmiştir.

Asetil kolin M1 muskarinik reseptörler üzerinden mast hücre salgısını baskılamaktadır. Bu nedenle atropin uygulanmış nazal mukoza antijenle temasa geldiğinde daha fazla histamin açığa çıkmaktadır. Muskarinik M1 ve M3 reseptörlerine eşit seçicilik gösteren atropin M3 reseptörleri üzerinden bronş düz kas gevşemesini sağlasa da mast hücre salgılarını arttırarak alerjik havayolu enflamasyonunu şiddetlendirebilir. Bu nedenle astımlılarda havayolu obstrüksiyonunun tedavisi için antikolinerjik ajanlardan çok beta 2 agonistlerin kullanılması daha doğru olabilir. Diğer yandan astımda beta 2 agonistler, antikolinerjiklerden daha güçlü bronkodilatasyon yapmaktadır. Atropin ile yapılan 3 haftalık antikolinerjik tedavi sonrası havayolunda M2 ve M3 reseptör yoğunluklarının arttığı saptanmıştır. Dolayısıyla bronkodilatasyon amaçlı antikolinerjik tedavi başlanmış astımlılarda tedavi kesilecek olursa havayolu aşırı cevaplılığında ani artışlar ortaya çıkabilir (Gönlügür TE, Gönlügür U. Cholinergic mechanisms in the airways. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 610-4).

*** ASETİL SALİSİLİK ASİD & TROMBOSİT:**

Düşük doz aspirin uygulaması kardiyak nedenli mortaliteyi 1/4 oranında azaltmaktadır. Aspirin, trombositlerde siklo-oksijenaz enzimini irreversibl olarak inhibe eder. Son aspirin dozunun ardından, 2-3 gün boyunca serum TxB2 düzeyinde hiç değişme olmamakta veya çok az değişme olmaktadır. Bundan sonra serum TxB2 düzeyi doğrusal biçimde artarak yaklaşık 8 günde normale döner. Bu normale dönüş biçiminin asetillenmemiş trombositlerin dolaşıma girmesine bağlı olduğu, 8 günlük sürenin de trombosit havuzunun değişmesi için gereken zamanı yansıttığı düşünülmektedir. Serum TxB2 düzeyinin normalleşmesinde ilk günlerde görülen gecikme, aspirinin kemik iliğinde siklo-oksijenaz yollarını baskıladığı megakaryositlerden türeyen trombositlerin dolaşıma girmesine bağlanmıştır. Anti-trombositler açıdan etkili en düşük aspirin dozu 40 mg 'dır. Aspirin 'in trombosit işlevlerini, siklo-oksijenaz inhibisyonu dışındaki kimi düzeneklerle de engelleyebileceği şeklinde yayınlar vardır.

*** ASETİL-SİSTEİN:**

Bir aminotiyol olup hücre içi sistein ve glutatyonun sentetik prekürsörüdür. 1960 'lı yıllarda kullanıma girmiştir. Mukolitik, antimutajenik ve antikanserojendir. Hücre içine girince L-sisteine deasetile edilir ve glutatyon sentezine gider. Mukus molekülündeki disülfid bağlarını kırar ve DNA 'yı dekompoze eder. Doğrudan tiyol grubunun etkisiyle yada glutatyon prekürsörü olarak antioksidan etkinlik göstermektedir. Sisteinin tersine hücre membranlarını kolayca penetre eder.

Griple ilişkili semptomlarını, kronik bronşit ataklarının süresi ve sıklığını azalttığı öne sürülmüştür (Eur Respir J 1997; 10: 1535-41). Sigara içenlerde n-asetil sistein tedavisi ile balgam nötrofil sayısı, lizozim ve laktoferrin konsantrasyonları azalmıştır (Eur Respir J 1988; 1: 832-8). N-asetil sistein aynı zamanda alfa-1 antitripsinin oksidatif inaktivasyonunu engellemektedir (J Free Rad Biol Med 1989; 6: 593-7). N-asetil sistein KOAH 'lılarda yıllık FEV1 düşüşünü azaltabilir (Eur Respir J 1992; 5 suppl 15: 289s).

N-asetil sistein tedavisi esnasında havayolu Staphylococcus aureus ve Haemophilus influenza kolonizasyonunun azaldığı bildirilmiştir (Eur Respir J 1994; 7: 94-101). Ancak penisilin ve benzeri antibiyotikleri inaktive edebilir. Deneysel çalışmalarda penisilin G, ampisilin, metisilin, oksasilin, sefaloridin ve tetrasiklinin MIC değerlerini yükseltmiştir (Lawson ve Saggars, 1965). Bununla beraber inhalasyonla kullanılan asetil sisteinin ampisilin, sefaloridin, eritromisin, gentamisin, füzidik asid, linkomisin, metisilin, sulfadiazin ve tetrasiklini inaktive etmediği de gösterilmiştir (Saggars ve Lawson, 1968). Asetil sistein yüksek dozda kullanıldığında karbamazepin klirensini arttırır ve epileptik olguda konvülsiyon riski oluşturur. Sülfhidril vericisi olduğu için nitrat toleransını engelleyebilir. Nitrogliserin ile beraber kullanılırsa hipotansiyonu şiddetlendirir ve temporal arter dilatasyonunu arttırır (Iversen, 1992). Bununla birlikte nitrogliserin ile asetil sisteinin intravenöz kombinasyonu anstabil anjina pektorisli olgularda myokard enfarktüsü insidansını azaltmaktadır (Horowitz ve ark, 1988). Parasetamol zehirlenmesinde glutatyon prekürsörü olarak kullanılır.

Bronkospazma yol açabilir. N-asetil sistein molekülü florid-kalsiyum sistemini indükleyerek fare mast hücrelerinden histamin salgılatmaktadır. N-asetil sisteine bağlı bronkospazmda bu mekanizma unutulmamalıdır.

*** ASETİLEN:**

Kaynakçılıkta ve aydınlatma gazı olarak kullanılır. Kalsiyum karbür (karbit) su ile karışırsa asetilen gazının düzeyi tehlikeli düzeylere çıkabilir.

*** ASETAZOLAMİD:**

Karbonik anhidraz inhibitörü olan bir sulfonamiddir. 5-10 mg/kg 'lık dozda böbrek tubuluslarında HCO_3^- kaybına neden olurken Cl^- iyonlarını tutar. Sonuçta metabolik asidoz meydana getirir. Vücut da bu metabolik asidozu kompanse etmek için solunumsal alkaloz cevabı verir. Asetazolamid molekülünün solunum stimulanı etkisi bu yolla gerçekleşmektedir. Yalnız diüretik dozda solunum üzerinde bir etkiye sahip değildir. Solunum yetmezliğinde 30-40 mg/kg kullanılabilir. Böylece solunum merkezinde HCO_3^- stokunu azaltarak merkezin hassasiyetini artırır.

*** ASFİKSİ:**

Temel olarak 2 tiptedir:

- a) Basit asfiksi
- b) Kimyasal asfiksi

Basit asfiksi, CO_2 , N_2 , CH_4 gibi havaya karışarak oksijen oranını düşüren gazlarla oluşur. Kimyasal asfiksi ise CO , HCN ile doku oksijenasyonunun bozulması şeklindedir. Karbon monoksit, yangınla ilişkili ani ölümlerin en sık nedenidir.

*** ASİD:**

Sulu çözeltide hidrojen iyonu verebilme yeteneğindeki maddelere asid denir. Hidrojen molekülü, zaten tek olan elektronunu kaybettiğinde pozitif bir yük kazanmış olur. Buna hidrojen iyonu veya proton denilebilir. Hidrojen iyonu sulu eriyiklerde sebest halde kalamaz ve değişik sayıda su molekülü ile birleşmiş halde bulunur. Bu olaya "hidratasyon" ve hidrate olan hidrojene de "hidronyum iyonu" denir.

*** ASİD & SENTEZ:**

Günde ortalama 13.000 mEq CO_2 ve en fazla 100 mEq diğer asidlerden oluşmaktadır. Bununla beraber kuvvetli asidlerin uçucu olmayış böbreklerden atılma zorunluluklarını arttırmaktadır. Organizmanın belli başlı inorganik asidleri H_2SO_4 ve H_3PO_4 'dür. Metiyonin ve sistein gibi kükürt içeren aminoasidlerin katabolizması sonucunda H_2SO_4 , protein katabolizması son maddesi olan H_3PO_4 oluşmaktadır. 100 gram proteinin yanması ile 50 mEq/L H_3PO_4 oluşur. Karbonhidrat ve yağların açlıkta ve diyabetik ketoasidozda görüldüğü gibi eksik yanışı sonucunda laktik asid ve keton cisimcikleri oluşmaktadır.

*** ASİD-BAZ DENGESİ:**

Organizma H^+ artışını akciğerler yoluyla CO_2 kaybını arttırarak, OH^- artışını ise doku metabolizmasında oluşan CO_2 'yi kullanıp akciğerler yoluyla atılışını azaltarak karşılamaktadır.

*** ASİD-BAZ DENGESİ & BİKARBONAT:**

Organizmanın en önemli tampon sistemi bikarbonatlardır. Bikarbonat konsantrasyonu eriyikteki tüm katyon ve anyon konsantrasyonları arasındaki farka eşittir. Plazmadaki bikarbonat seviyesini sabit tutan organlar böbreklerdir. Böbrekler dışında bikarbonat tampon sisteminin fizyolojik kontrolünde plazma CO_2 düzeyinin de önemli rolü vardır. CO_2 pariyel basıncı asid-baz dengesinin solunum komponentidir. Doku metabolizması sonucu dakikada ortalama 15 mM CO_2 meydana gelmektedir. Eritrosit membranı CO_2 , H_2CO_3 ve HCO_3^- için geçirgen olduğundan bikarbonatlar hem plazma hem eritrosit içinde bulunurlar.

*** ASİD-BAZ DENGESİ & HEMOGLOBİN:**

Hemoglobinin demir ihtiva eden bölümü oksijen bağlama yeteneğine sahiptir. Hemoglobinin H^+ verebilme ve bağlayabilme niteliği gösteren imidazol grupları da vardır. Yani demir ihtiva eden bölümler oksijen taşınmasında, imidazol grupları ise tamponlanma olaylarında rol alır. Hemoglobinde her iki grup birbirleri üzerine etki yapmaktadır. Oksihemoglobin H^+ iyonunu daha kolay serbest bırakır. Dolayısıyla oksihemoglobin redükte hemoglobine göre daha kuvvetli bir asiddir.

Dokularda oluşan CO_2 basınç farkı nedeniyle plazmaya diffüze olur. Bir kısmı plazmada erimiş CO_2 olarak kalırken büyük kısmı eritrosite diffüze olur. Çok az bir kısmı eritrositte eriyik halde kalır. Büyük kısmı hidroksilasyonla ve karbonik anhidraz enziminin katalizlemesi ile $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ haline dönüşür. Bir bölümü de hemoglobin ile birleşerek karbaminohemoglobini oluşturur. Bu reaksiyonda

meydana gelen HCO_3^- klorür ile yer değiştirerek plazmaya transfer olur. Açığa çıkan H^+ iyonları ise hemoglobin ile tamponlanır. Organizmadaki tamponlama olaylarına hemoglobinin katılma oranı % 34 ‘tür.

* ASİD-BAZ DENGESİ & KİMYA:

$\text{HA} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{A}^-$. Bu tepkime reversibldir. Dolayısıyla asidin H^+ kaybetmesinden sonra geriye kalan A^- anyonu H^+ bağlayabilme niteliği göstermekte ve tarife göre A^- anyonu baz olmaktadır. Burada HA asid, A^- anyonu da bu asidin konjuge bazıdır. Bir asid ne kadar kuvvetliyse bazı o kadar zayıf, bir asid ne kadar zayıfsa konjuge bazı o kadar kuvvetlidir.

* ASİD-BAZ DENGESİ & TAMPON:

Tamponlar içinde bulundukları eriyiğe asid veya bazlar ilave edildiğinde meydana gelecek pH değişikliklerini sınırlayan maddelerdir. Bir eriyik 2 ayrı maddenin ilavesiyle tamponlanabilir: Zayıf bir asid (HA), bu zayıf asidin tuzu (BA). Zayıf asid ve bu asidin konjuge bazına “tampon çifti” denir. Tamponlanmış bir eriyiğe birkuvvetli asid ilave edildiğinde tampon çiftin konjuge bazı bu asitle reaksiyona girer.

İnsan vücudundaki tamponlar 2 kompartımana bölünebilir: plazma tamponları (bikarbonat, plazma proteinleri, inorganik fosfatlar), eritrosit tamponları (bikarbonat, organik-inorganik fosfatlar, hemoglobin). Kanın tamponlanma olaylarına katılma oranları: hemoglobin-oksihemoglobin için % 34, plazma bikarbonatı % 35, eritrosit bikarbonatı % 20, plazma proteinleri % 6, organik fosfatlar % 3, inorganik fosfatlar % 2 ‘dir. Kanın bütün tamponları birbirleri ile denge halinde bulunurlar. Bu yüzden kanda oluşabilecek bütün pH değişiklikleri tüm tamponların birden olaya katılmaları ile önlenmeye çalışılır.

1 litre kanda bulunan konjuge bazların tümü “tampon bazı” terimiyle ifade edilirler. Kana H^+ ilave edildiğinde baz eksilmesi, OH^- eklenmesinde ise baz artması meydana gelir. İster artma ister azalma yönünde olsun buna “baz fazlası” denir. Baz fazlası ölçülen tampon bazı – normal tampon bazı formülüyle hesaplanır. Normal birinde kan $[\text{HCO}_3^-]=24 \text{ mEq/L}$ ‘dir. Fakat sabit bir tampon bazı değeri yoktur. Çünkü bu hemoglobin konsantrasyonu ile değişir.

İdrar pH ‘ı 4-8 arasında değişmektedir. İdrarda en düşük pH 4 olabildiğine göre idrarın litresinde 0.1 mEq/L H^+ bulunabilir. Günde 2 litre idrar oluştuğunu düşünürsek idrarla kuvvetli asidlerin ancak $1/300$ ‘ü atılabilir. Çünkü normal bir insan günde ortalama 60 mEq kuvvetli asid oluşturmaktadır. Geri kalan asidlerin atılabilmesi için idrarın tamponlanması gerekir. İdrarın 2 tampon sistemi vardır: inorganik fosfatlar, amonyak. Böbrek hücreleri plazma yoluyla gelen aminoasidleri kullanarak amonyak sentezler. Bu da H^+ ile titre edilerek idrarla atılır. Böbrekten atılan her mEq H^+ için 1 mEq HCO_3^- geri döner.

* ASİD FOSFATAZ:

Lizozomların içinde bulunur. Karaciğer, dalak, kemik iliği ve prostatta bol miktarda bulunur.

* ASİDOZ:

Sistemik dolaşımda vazodilatasyon yaparken özellikle küçük pulmoner damarlarda direnci arttırır. Kinin-kallikrein sistemini aktifler. Metabolik asidoz santral sinir sisteminde solunum merkezini uyarak ventilasyonu arttırır ve oluşan solunumsal alkaloz pH’ı dengeler. pH 7.2 ‘nin altındaysa HCO_3^- verilir. pH ‘ın 7 ‘nin altına düşmesiyle sinir sistemi deprese olur. Önce hastanın oriyantasyonu bozulur ve daha sonra koma gelişir.

Asidozis süreci semptomatik bronkodilatatörlere verilen bronşiyoler cevabı bozmaktadır. Metabolizma asidozise kayarsa glutamik asidin yıkılışı ve dolayısıyla glukoneojenez artmaktadır. Çünkü glutamik asid yıkılınca keto asidi ve amonyak oluşmaktadır. Amonyak ise tamponlanmada kullanılacak ve amonyum iyonuna çevrilecektir.

* ASİDOZ & METABOLİK & ETİYOLOJİ & HİPERKLOREMİK:

A) Renal Tübüler Asidoz

1-Tip 1 (distal renal tübüler asidoz): Ehlers-Danlos sendromu, orak hücreli anemi, idiyopatik akciğer fibrozisi, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, pyelonefrit, ilaç toksisitesi (analezikler, amfoterisin-B), nefrokalsinozis

2-Tip 2 (proksimal renal tübüler asidoz) asetazolamid, sülfonamid, ağır metaller, sekonder hiperparatiroidizm, renal intersisyel hastalık

3-Tip 3 (tip 1 + tip 2)

4-Tip 4: sürrenal hastalığına bağlı mineralokortikoid kaybı, hiporeninemi (diyabette), spironolakton

B) Böbrek dışı hiperkloremik asidoz: Diyare, pankreas drenajı, üreterosigmoidostomi, kolestiramin, amonyum klorür ve aminoasit infüzyonları

*** ASİDOZ & METABOLİK & ETİYOLOJİ & HİPOKLOREMİK:**

1-Üremi

2-Toksik anyon alımı

3-Masif rabdomyoliz

4-Ketoasidoz: Diyabetes mellitüs, açlık, etanol

5-Laktik asidoz

a) Yetersiz doku perfüzyonu: şok, ileri derecede anemi, ARDS, ileri derecede hipoksemi, karbonmonoksit zehirlenmesi

b) Anaerobik eşiğin üzerindeki egzersizler

c) İlaçlar: Biguanidler, etanol, metanol, salisilat, etilen glikol

d) Hereditör hastalıklar: Glukoz-6-fostaz veya fruktoz-1,6-fosfataz eksikliği

e) Diğer: Diyabetes mellitüs, böbrek yetmezliği, özellikle hematopoetik malinyiteler, sepsiste oluşan karaciğer yetmezliği

*** ASİDOZ & METABOLİK & KLİNİK:**

Metabolik asidozun en belirgin klinik bulgusu Kussmaul solunumudur. Erken dönemde hasta genellikle asemptomatiktir. Derin asidozda ise baş ağrısı, bulantı, kusma ve daha sonraki dönemde ise konfüzyon ve stupor görülür. Metabolik asidozda venokonstrüksiyon nedeniyle pulmoner ödem gelişebilir. Ventriküler fibrilasyon gibi fatal seyirli aritmiler ortaya çıkabilir.

*** ASİDOZ & METABOLİK & VENTİLASYON:**

Kompanzasyon solunum sistemi yoluyla gerçekleşir. Solunum kaslarının aktivitesi, dolayısıyla alveoler ventilasyonu etkileyen nöral mekanizmalar ekstrasellüler sıvıdaki $[H^+]$ değişimlerine duyarlı olduklarından dakika ventilasyonu artar. Akut metabolik asidemi glomus aortikus ve karotikustaki reseptörleri uyarak ventilasyonu arttırınca PCO_2 düşer. Böylelikle beyinde $[H^+]$ düşerek ventilasyonun santral stimülasyonu azalır. Sonuçta periferik kemoreseptörlerin etkisine karşı denge hali ortaya çıkar. Yaklaşık olarak 24 saat sonra uygun bir HCO_3^- azalmasıyla beyin $[H^+]$ normale gelmektedir. Bu durumun ortaya çıkışından sonra PCO_2 'nin hafif yükselmelerinde bile daha fazla $[H^+]$ değişikliği meydana gelmesi nedeniyle ventilasyon normalin üzerinde bir artış gösterir. Bu durumda HCO_3^- seviyesi süratle düzeltilse bile ventilasyon yine yükselmiş olarak kalır. HCO_3^- verilmesi solunum merkezini inhibe edecek ama bu yine PCO_2 'nin artmasına ve yine solunum merkezinde $[H^+]$ 'nin artışına yol açacaktır. Bu olaylar dizisi diyabetik veya renal asidozun hızla düzeltilmesinden sonra bile hiperventilasyonun devamını izah etmektedir. Solunumun normale dönmesi aktif transport mekanizmalarıyla beyin $[H^+]$ seviyesinin normalleşmesine bağlıdır. Respiratuvar kompanzasyon hiçbir zaman metabolik asidozun dengelenmesinde yeterli değildir. Metabolik asidozda böbrekten H^+ atılırken yerine K^+ emilir ve hiperkalemi meydana gelir.

*** ASİDOZ & SOLUNUMSAL:**

Alveoler ventilasyonun CO_2 üretimini karşılamayacak derecede düştüğü durumlarda meydana gelir. Alveoler hipoventilasyon ve ventilasyon-perfüzyon dengesini bozan durumlar (KOA, solunum merkezini deprese eden durumlar, torasik pompanın çalışmasını engelleyen nöromusküler patolojiler, obstrüktif uyku-apne sendromunda CO_2 retansiyonu gelişmektedir. Sistemik vazodilatasyon nedeniyle serebral kan akımı artmış ve intraserebral basınç artmıştır. Papil ödemi, retinada venöz genişleme ve hemorajilerle birlikte pseudotumor serebri tablosu ortaya çıkabilir. Hastada dispnenin yanı sıra myoklonik kasılmalar, Akut respiratuvar asidoz da Pa CO_2 değeri 70 mmHg'ya kadar her 10 mmHg artışta pH 0.07 ünite düşer, HCO_3^- ise 1 mEq/L yükselir. Hastada tremor, huzursuzluk ve konfüzyon vardır. Karbondioksit retansiyonunun ileri dönemi komadır.

Kompanzasyon böbrekler yoluyla olur. Kanda CO_2 miktarı arttıkça Cl^- plazmadan eritrosit içine HCO_3^- karşılığında geçer. Sonuçta solunumsal asidozun kompanzasyonu esnasında plazmada $[\text{Cl}^-]$ düşerken $[\text{HCO}_3^-]$ artar. Kompansasyonu nefronların $[\text{H}^+]$ atmasıyla gerçekleşir. Bu olay 6-12 saatte başlar ve maksimum gücüne 5-7 günde ulaşır. (H^+) atılırken (Na^+) ve (HCO_3^-) tutulur. Bu NaHCO_3 'e "yedek alkali" denir. Böbrek sodyum bikarbonatı tutarken NH_4Cl ve HCl 'yi de atar.

*** ASİDOZ & SOLUNUMSAL & ETİYOLOJİ:**

- A) Santral Depresyon: Sedatif, anestezikler, oksijenoterapi, Pickwick sendromu, santral sinir sistemi hastalıkları
- B) Havayolu obstrüksiyonu: kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, laringospazm, akut aspirasyon
- C) Göğüs duvarı hastalıkları: Kifoskolyoz, ankilozan spondilit, skleroderma
- D) Restriktif akciğer hastalıkları: Akciğer fibrozisi
- E) Nöromusküler hastalıklar
 - 1-Nörolojik: Multipl skleroz, poliomiyelitis, Guillan-Barré sendromu, Botulizm, tetanoz
 - 2-Nöromusküler kavşak: Myastenia gravis, kürar, organofosfatlar, süksinil kolin
 - 3-Musküler: Hipokalemi, hipofosfatemi, musküler distrofi

*** ASİDOZ & SOLUNUMSAL & TEDAVİ:**

Solunumsal asidoziste bikarbonat infüzyonu yapılmamalıdır. Çünkü hiperkapninin doku koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir. Sistemik pH 'ın endojen asit üretim hızını düzenlediği ve bikarbonat tamponlanmasının laktik asit üretim hızını ve kan laktat düzeyini yükselttiği bildirilmiştir. Yine diyabetik ketoasidoziste de bikarbonat verilmesi ile keton oluşumu artmaktadır.

*** ASİKLOVİR:**

Antiviral pürin nükleozid analogudur. İn vitro olarak Herpes simplex tip 1 ve 2, varicella zooster üzerine etkinlik gösterir. Asiklovir, Herpesle enfekte hücreye girdikten sonra viral kökenli timidin kinaz tarafından fosforillenerek aktif biçimi olan asiklovir trifosfat 'a dönüşür. Asiklovir trifosfat yeterli intrasellüler konsantrasyona ulaştığında viral DNA polimerazı inhibe eder. Böylece viral DNA sentezi önlenmiş olur. Asiklovir Herpes simplex tip 1 'e tip 2 'ye göre daha etkilidir. Daha az olmakla beraber Varisella zooster 'e de etkisi vardır. CMV ve EBV timidin kinaz yapmadıkları için asiklovire dirençlidirler.

İmmüno-suppressif olgularda suçıçeği döküntüsü oluşur oluşmaz 72 saat içinde asiklovir başlanmalıdır. Amaç kutanöz ve visseral yayılımın engellenmesidir. İntravenöz yol kullanılacaksa 5-15 mg/kg 'dan 1 saatin üzerinde süren infüzyonlar kullanılır. Aynı doz 8 saatte bir tekrarlanabilir. Per oral verilecekse doz 5 x 200 mg veya 5 x 800 mg 'dır. Tedavi ortalama 7-10 gün sürer.

*** ASİKLOVİR & METABOLİZMA:**

Per oral alınan asiklovir 'in biyoyararlanımı % 15-30 'dur. Gastrointestinal sistemden % 20 oranında emilir. Bu yüzden Herpes simplex ansefalitinde intravenöz yol kullanılır. Plazma proteinlerine % 10-33 oranında bağlanır. Plazma yarı ömrü 3 saattir. İlacın büyük kısmı değişmeden glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla atılır.

Yan etkileri bulantı, kusma ve baş ağrısıdır. İntravenöz infüzyonu lokal irritasyon yapabilir. İntravenöz bolus enjeksiyonu sonrası böbrek tübüllerinde kristal formasyonu görülebilir. Tedavi sırasında reversibl kreatinin yükselmeleri görülebilir. Asiklovir gebelikte kullanılmamalıdır. Yüksek dozlarda bulantı, kusma, ansefalopati yapabilir.

*** ASİSTE VENTİLASYON:**

- IPPB: Intermittan positive pressure breathing
- IPPV: Intermittan positive pressure ventilation
- PEEP: Positive end-expiratory pressure
- CPPV: Continous positive pressure ventilation
- CPAP: Continous positive airway pressure
- IMV: Intermittent mandatory ventilation
- IDV: Intermittent demand ventilation

Asiste ventilasyonda solunum merkezinin en iyi uyarılma metodu, bronş geçirgenliğini temin ederek asid-baz dengesini düzeltmek, kan gazlarını normale değil, hastanın solunum merkezinin alıştığı seviyeye getirmektir. Belli bir düzeyden sonra havayolu basıncının artması ile kalp dakika hacmi progressif olarak düşer. PCO₂ 'nin 40 mm.Hg 'dan 80 mm.Hg 'ya çıkmasında bile pH:7.4 'den ancak 7.1'e düşer.

*** ASKİN TÜMÖRÜ: PRİMİTİF NÖROEKTODERMAL TÜMÖR**

Daha çok çocuk ve genç erişkinlerde görülen göğüs duvarı yumuşak dokusunun nadir rastlanılan maliyn yuvarlak hücreli neoplazmidir. İlk kez 1979 yılında tanımlanmıştır. Kötü prognoza sahip Askin tümörünün tedavisinde esas olarak radikal cerrahi rezeksiyon ve ardından adjuvan kemoradyoterapi önerilmektedir.

*** ASKORBİK ASİD:**

C vitaminine askorbik asid adı molekülü bulan bilim adamı Walter Norman Haworth tarafından verilmiştir. Haworth hem C vitamininin yapısını bulmuş hem de yapay olarak nasıl sentezleneceğini göstermiştir. C vitamini ihtiyacı günlük 50-80 mg 'dır. İntersellüler madelerin, özellikle kemik matriksi ve bağ dokusu liflerinin oluşumu için gereklidir. C vitamini eksikliği diyareye sebep olur. C vitamini suda çözünabilen bölmedeki oksijen radikallerine karşı savunmada önde gelir. Süperoksit, hidroksil radikalleri ve tek oksijen atomuyla doğrudan tepkimeye girer. Üstelik tokoferoksil radikalini tekrar alfa-tokoferol 'e indirger.

*** ASO: Anti-streptolisin-O**

Streptokok enfeksiyonu sonrası 1-3 haftada artar. 3-6. haftada maksimum olur. Poststreptokoksik komplikasyonlarda, romatoid artrit, ankilozan spondilit, hepatit, siroz, pnömoni, plörit, kanser, nefrozda ASO artar.

*** ASPERGİLLOMA:**

Daha önceden varolan bir kavite veya ektazik bronşta yerleşen mantar topudur. Hifsel yapıdaki mantar, fibrin, mukus ve hücre döküntülerinden oluşur. Yaşlılarda sıktır. En sık Aspergillus fumigatus tarafından oluşturulmakla beraber Aspergillus niger, Aspergillus flavus ve Aspergillus nidulans 'ın da aspergilloma yapabileceği bildirilmiştir.

*** ASPERGİLLOMA & KLİNİK:**

En sık rastlanan semptom hemoptizidir. Olguların % 45-85 'nde az-çok hemoptizi vardır. Hemoptizi genellikle intermittan ve az miktardadır. Kanayan arterin bulunması zor olduğundan hemoptiziyi engellemek için yapılan bronşiyal arter embolizasyonu genellikle başarısız kalır. Diğer yandan bronşiyal arter embolizasyonundan 1-2 hafta sonra fatal hemoptizilerin meydana gelebileceği bildirilmiştir (Koşar A ve ark. Toraks Dergisi 2005; 6: 1-7). Diğer semptomlar ateş, öksürük (genellikle produktif), dispne, halsizlik ve kilo kaybıdır. Bu semptomların kavite içindeki mantarların immün sistemi stimüle etmeleri veya sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olduğu sanılmaktadır (Jewkes J et al. Thorax 1983; 38: 572-8).

*** ASPERGİLLOMA & PATOLOJİ:**

Aspergillus, akciğer kavitesi içinde invazyon yapmaksızın saprofitik olarak çoğalır. Mantar hifleri, fibrin, mukus, enflamatuvar hücreler, kan ürünleri, epitel hücreleri aspergilloma 'yı oluşturur. Bu kitle kavite içinde serbest olabilir veya kavite duvarına granülasyon dokusuyla bağlıdır. Kavitenin etrafında muhtelif derecelerde pnömonitis görülebilir.

*** ASPERGİLLOMA & PREDİSPOZİSYON:**

Aspergillus en sık şifa bulmuş Tüberküloz kavitelerinde (% 60-80) yerleşir. Nadiren aktif akciğer tüberkülozuyla beraberdir. Basil negatif tüberkülozluların açık kavitelerinde aspergilloma yerleşme oranı % 15 kadardır. Tüberküloz kaviteleri dışında daha az sıklıkla sarkoidozis, nekroze olmuş bronş karsinomu, akciğer apsesi, bronşektazi, intersisyel fibrozis, amfizem, bül ve akciğer kistlerinde, asbestozis, akciğer enfarktüsü ve ankilozan spondilitin apikal fibrozis zemininde de gelişebilir.

*** ASPERGİLLOMA & PROGNOZ:**

Mantar topu içeren kavite büyüyebilir, küçülebilir veya stabil kalabilir. Kavite içindeki mantar elemanları gelişir veya ölür. Ölü mantar elemanları parçalanırlar, erirler ve fungal kitleler şeklinde ekspektore edilirler. Aspergilloma kalsifiye olabilir. Mycetomanın spontan lizisi % 7-10 'dur. Bunun nedeni muhtemelen birlikte olan bakteriyel enfeksiyonların hidrolitik enzimleridir. Aspergilloma % 10 spontan iyileşirken bazı hastalarda invazif forma geçer. Amfoterisin-B veya 5-fluorositozin kullanılarak yapılan sistemik tedaviler etkili değildir. Tedavide tel yol cerrahidir.

*** ASPERGİLLOMA & RADYOLOJİ:**

Grafik olarak başlangıçta kavite duvarında ve komşu plevrada kalınlaşma gözlenir. Daha sonra kavite içinde "halılanma" diye tanımlanan pnömonik gölge koyuluğu oluşur. Fungustan oluşan bu dansite artışı toparlanır, kenarları belirlenir ve kavite duvarıyla kendi arasında yarım ay şeklinde saydam bir alan bırakarak tipik bir görünüm verir. Grelot belirtisi denilen bu bulgu kavitenin 3/4 yukarısında gözlenen saydamlıktır. Kaviteler ortalama 3-5 cm. çapındadır ve duvar kalınlıkları muhteliftir. Etraf dokuda pnömonitis olabilir.

Aspergilloma 'lar çoğunlukla akciğerlerin üst zonlarında tek bir lezyon olarak gözükürler. Fakat multipl veya bilateral de olabilirler. Mantar topu kavite duvarına tutunmamışsa pozisyonel olarak kavite içinde hareket ettiği saptanabilir. Aspergilloma 'larda kalsifikasyon görülebilir. Bütün aspergilloma 'lar tipik olarak kavite içinde sınırlı kitle şeklinde görülmezler. İntrakaviter dansitenin sınırlarının iyi izlenemediği, kavite içinde hava-sıvı seviyesinin olduğu radyografik olarak boş kavitelerin olduğu veya tanınabilir bir kavitenin olmadığı aspergilloma olguları vardır. Kavite içinde hava-sıvı seviyesi özellikle mantar kitlesi likefaksiyona uğradığı zaman görülür.

*** ASPERGİLLOMA & TANI:**

Aspergilloma 'da kesin tanı, rezeksiyon materyalinde organizmanın gösterilmesi ve üretilmesiyle konulur. Ancak balgamda Aspergillus izole edilmesinin klinik değeri belirsizdir. Diğer yandan Aspergilloma 'lı hastaların ancak % 58 'nde sabouraud besiyerinde mantar üretilebilir. Kaldı ki her olguda kavite ile bronş arasında bağlantı olmayabilir.

Aspergillomalı hastaların serumunda aspergillus antijenine karşı presipitan antikorlar oluşur. Bu antikorlar immünodifüzyon veya immünoelektroforez yöntemiyle % 93-100 saptanır. İmmünoelektroforez ile bant sayısının 2 'den fazla olması hastanın serumunda spesifik antikorların varlığını gösterir. Aspergillus fumigatus 'a karşı serumda oluşan presipitan antikorların tespit edilmesinin tanıda özgün ve duyarlı olduğu bildirilmiştir (Koşar A ve ark. Toraks Dergisi 2005; 6: 1-7).

Aspergillus antijenine karşı cilt testi % 30-75 oranında pozitif bulunmaktadır. Yine bronkoalveolar lavaj sıvısında aspergillus antijenini radyoimmünoassay tekniğiyle tesbiti mümkündür.

Ayırıcı tanıda akut ve kronik apseler, nekrotik tümörler, kavite içinde hemoraji veya koagulum olması, sıvılaşmış enfarktüsler ve akciğer kist hidatiği akla gelmelidir. Toraks BT 'de aspergilloma genellikle duvardan hava ile ayrılır ve buna Monod bulgusu denir (Jewkes J et al. Thorax 1983; 38: 572-8).

*** ASPERGİLLOMA & TARİHÇE:**

İlk kez 1842 yılında bir insanda aspergilloma olgusu Bennett tarafından bildirildi ve 1856 yılında Virchow hastalığın patolojik olarak tanımını yaptı. 1952 yılında Hinson ve arkadaşları Aspergillus 'a bağlı akciğer hastalıklarını sınıfladı. İlk kez 1946 yılında Gerstl tarafından aspergilloma 'nın rezeksiyonu yapıldı (Koşar A ve ark. Toraks Dergisi 2005; 6: 1-7).

*** ASPERGİLLOMA & TEDAVİ:**

Üç yöntem uygulanabilir:

- 1- Cerrahi tedavi
- 2- Medikal tedavi
- 3- Radyolojik takip

Medikal tedavi, transtorasik, paranteral veya endobronşiyal yolla antifungal ilaçların verilmesini kapsar. Medikal tedavinin başarı oranları tartışmalı ve düşüktür. Aspergilloma tedavisinde kesin ve iyi sonuçlar cerrahi ile elde edilir (Pneumotomi). Cerrahi için en sık endikasyon hemoptizidir. Lobektomi veya

zemindeki akciğer haraplı ise pnömonektomi yapılabilir. Tekrarlayan veya hayatı tehdit eden hemoptizisi olan ancak solunum fonksiyonları kısıtlı olanlarda kavernomiyoplasti yapılabilir. Kavernomiyoplasti işleminde kot rezeksiyonunu takiben akciğerdeki kavite çıkartılıp boşalan yere kas flebi getirilir.

Relaps çok nadirdir. İmmün yetmezliği olan hastalarda mantarın invazyon komplikasyonunu önler. Cerrahi tedavi, öldürücü bir komplikasyon olan hemoptiziye engel olur. Bununla birlikte cerrahi tedavinin % 4-13.5 mortalitesi ve % 25 morbiditesi vardır. Ampiyem, bronkoplevral fistül, hemoraji ve çeşitli enfeksiyonlar gibi postoperatif komplikasyonlar söz konusudur. Bronşiyal güdüğün ekstratorasik kaslar, perikard, plevra yada omental flep ile örtülmesi gerekir. Postoperatif kanama iyi drene edilmediğinde ampiyeme yol açar (Koşar A ve ark. Toraks Dergisi 2005; 6: 1-7).

* ASPERGİLLOZİS:

En sık olarak trakea, bronşlar, akciğerler, nazal sinuslar, deri ve kadın genital organlarında lokalize olur. Aspergillozis astmatiklerde daha sıktır. Erkeklerde kadınlara oranla 3 misli daha fazla görülür. Lösemilerde % 20 oranında anjiyoinvazif aspergillozis gelişir. (% 67) gibi yüksek bir mortaliteye sahiptir. Anjiyoinvazif aspergillozis nekrotizan bir pnömoni gibi başlar. Çevre akciğer dokusuna ve damarlara yayılır. Sonuçta tromboz ve hemorajik enfarktüs gelişir. Hastalarda akciğer infiltrasyonu, astmatik kriz, periferik eozinofili, proksimal bronşektazi vardır. IgE yüksektir. Deri testi yapılabilir. Presipitan antikorlar tanıya yardımcıdır.

* ASPERGİLLOZİS & TEDAVİ:

Tedavide: İtrakonazol 400-800 mg/gün ve Amfoterisin B kullanılmaktadır. Amfoterisin-B 'nin siklosporin ile birlikte kullanılması akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Amfoterisin-B aynı zamanda siklosporin 'in plazma düzeyini de artırır. Diğer yandan (itakonazol gibi) tüm azol deriveleri de siklosporin 'in kan düzeylerini arttırmaktadır.

* ASPERGİLLUS:

Dimorfik bir küf mantarıdır. Yeryüzünün tüm bölgelerinde yaygın olarak bulunurlar. Aspergillus türü mantarlar kalın duvarlı spor oluşturlar ve bu sporların solunması insanların enfekte olmasına neden olur. Doğada çok yaygın bulunduğu için konidia ve sporlarının inhalasyonu kaçınılmazdır. Sporların solunmasını takiben geçici saprofitik bir enfeksiyon ortaya çıkar. Akciğer savunma mekanizmaları ve immün sistemi iyi çalışmayanlarda ise kalıcı kolonizasyon meydana gelir. Saprofitik enfeksiyonda etkenin miçel formunda olduğu ve bu miçellerde çapı 3 mikron olan sporların saptanabileceği bildirilmektedir. İnvazif enfeksiyon durumunda ise etkenin hifsel yapıda olduğu ve dallanmalar yaptığı bildirilmektedir. Aspergillus için insandan insana bulaşma gösterilememiştir. Aspergillus, solunum yolundan başka insana deri, gastrointestinal ve üriner sistem yoluyla da bulaşır.

İnsanda hastalık yapan türleri A.fumigatus, A.flavus, A.niger 'dir. İnsan boğaz florasında saprofit olarak bulunan bu mantar akciğerde 3 tip klinik sergileyebilir:

- 1) Aspergilloma (Mycetoma-mantar topu)
- 2) Allerjik bronkopulmoner aspergilloz
- 3) İnvazif aspergillozis

* ASPERGİLLUS & AKCİĞER:

İnsanlarda ortaya çıkan Aspergillus türü mantar enfeksiyonlarının % 90 'ndan daha fazlasında etken A. fumigatus 'dur. Aspergillus akciğerde 4 çeşit hastalık yapar:

- 1- Hipersensitivite reaksiyonları
 - a) Allerjik bronkopulmoner aspergillozis
 - b) Bronkosenrik granülomatozis
 - c) Ekstrenek allerjik alveolit
 - d) Ekstrenek astma
- 2- Saprofitik kolonizasyon (Aspergilloma)
- 3- Plevral aspergillozis
- 4- İnvazif Aspergillozis
 - a) İnvazif pulmoner aspergillozis
 - b) Kronik nekrotizan pulmoner aspergillozis

*** ASPERGİLLUS PNÖMONİSİ:**

Genellikle nodüler, kaviter infiltratlar saptanır. (% 30) oranında kavitasyon gelişir. Hemoptizi ortaya çıkar ve bu nedenle cerrahi girişim gerekebilir.

*** ASPIRASYON PNÖMONİSİ:**

Akseleratuvar refleksin dirençli olması nedeniyle görülen bir antitedir. Sağ akciğer aspirasyondan daha çok etkilendiği için hastanın başı sağa, aşağıya doğru yatırılır. Mortalite % 40-80 'dir.

*** ASPIRASYON PNÖMONİSİ & PREDİSPOZİSYON:**

1-Bilinç düzeyinde değişiklik: Alkol, serebrovasküler patoloji, santral sinir sistemi enfeksiyon ve tümörleri, aşırı doz ilaç kullanımı, genel anestezi, kafa travması, hipotermi, hipoksi, metabolik bozukluklar

2-Gastrointestinal hastalıklar: Assit, özefajit, gastrointestinal sistem kanaması ve malinyitesi, hiatus hernisi, sfinkter yetersizliği, intestinal obstrüksiyon, megaözefagus, skleroderma, trake-özefajeal fistül

3-Mekanik faktörler: Endotrakeal tüp, yabancı cisim aspirasyonu, trakeostomi, üst solunum yolu tümörleri, nazointerik tüpler

4-Nöromusküler hastalıklar: Vokal kord paralizi, Parkinsonizm, poliomyelitis, myastenia gravis, multipl skleroz, botulizm, Guillan-Barré sendromu, amiyotrofik lateral skleroz

*** ASPIRASYON REFLEKSİ:**

Nazofarinksin uyarılmasıyla ortaya çıkan koklamaya benzeyen aspirasyon refleksinin nervus olfactorii deşarjlarıyla başladığı sanılmaktadır. Aspirasyon refleksinde:

1- İnspirasyon kaslarında hızlı, kuvvetli aktivasyon

2- Pozitif transmural basınç

3- Trakea inspirasyonda pasif olarak genişler.

4- Glottis hızla açılır.

5- Koklamaya benzer ses

6- Refleks bronkodilatasyon

7- Hızlı inspiyumla hava akışı olur.

*** ASSENDEN AORTA:**

Truncus pulmonalis ile bağ örgüsü uzantılar yapar ve sıkı olmamak üzere bağlıdırlar. Vagina serosa arteriarum aort ve truncus pulmonalisi sarar. 5-6 cm uzunluğundadır. Tamamen perikard içindedir. Sağ 3. kıkırdak kaburgayla sternumun birleştiği yerde arkaya, sola kıvrılarak ilerler.

*** ASSİT:**

Karın boşluğunda serbest sıvı olmasıdır. Ultrason 100 cc. gibi az miktarda abdominal sıvıyı gösterebildiğinden assit tanısının altın standartıdır. Fizik muayenede yanlarda bombeleşen karın, perküsyonda yanlarda matite, pozisyonla matitenin değişmesi ve ballotman aranır.

Tüberküloz, portal ven trombozu, pankreatit, intestinal obstrüksiyonlarda şilöz assit görülebilir.

*** ASSMAN ODAĞI:**

Diğer adı "erken infiltrasyon" dur. Bronkojen tüberkülozun başlangıç lezyonlarından birisidir. Çoğunlukla subklavikular yerleşimli, sınırları belli olmayan bir kazeöz infiltrasyondur.

*** ASTEMİZOL:**

İkinci kuşak antihistaminiktir. "Torsades de pointes" dahil önemli ventrikül aritmilerine yol açabilir. Yarılanma ömrü 10 gündür.

*** ASTENİ:**

Astenik kişilerde genital hipofonksiyon belirtileri ve uterusun yerini değiştirmesi sıktır.

*** ASTERİKSİS: Flapping tremor**

Eller, parmaklar birbirine yapışık ve gergin vaziyette ekstansiyona getirilirse, parmaklarda kanat çırpması şeklinde hareket izlenir. Konfüzyonun eşlik ettiği hiperkapninin bir bulgusudur. Kafa içi

basıncının artmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu olay kanda yükselmiş olan CO₂, NH₃, üre ve magnezyum ile ilgilidir. Asteriksis, solunum yetmezliği, karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliğinde görülebilir.

*** ASTİM:**

Astma deyimi eski yunanda soluksuzluk, zor solunum, açık ağızla soluk alıp verme anlamına gelir. Astma ilk kez M.Ö. 2 yüzyılda Arateus tarafından tanımlanmıştır.

Astma, bronş hiperreaktivitesiyle karakterize, bronş sisteminin kronik enflamasyonu sonucu çeşitli nonspesifik etkenlere bağlı olarak gelişen spontan veya tedaviyle düzelen bronkospazmlarla seyreden bir hastalıktır. Astmalıların hava yollarında toplanan en yoğun enflamatuvar hücreler eozinofiller olduğundan astma "kronik deskuvamatif eozinofilik bronşit" olarak da anılmaktadır.

*** ASTİM & ALLERJİ & ETİYOLOJİ:**

Başlıca ev içi allerjenleri: ev tozu akarları, evde beslenen evcil hayvanlar, hamamböceği artıkları ve mantarlardır.

Astımlılarda bölgelere göre akar allerjisi % 50-90 arasında değişmektedir. Akar allerjisinde allerjenden uzaklaşmanın bronşiyal hiperreaktiviteyi azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ev tozu akarlarına bağlı şikayetler, sobaların yandığı mevsimde daha belirgindir. Yatak odasına girmekle yakınmaların artışı, sabah burun akıntısı ve aksırarak uyanma ev tozu akarlarını düşündürmelidir.

*** ASTİM & ALLERJİ & TARİHÇE:**

Astım ile inhale edilen allerjenler arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Sir John Floyer 17. yüzyılda yatak odasındaki tozların astım şikayetlerini arttırdığını ileri sürmüştür. 1873 'de Blackley polen allerjili astımlılarda deri testi ile eritem ve ödem reaksiyonunu göstermiştir. Allerjenler ile bronkoprovokasyon testi uygulaması yine 1873 'de aynı araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur. Blackley 'in kendisi astımlı olup polen allerjisi vardı. Polene maruz kaldığında hırıltıları başlıyordu. İshizaka 1967 'de deri testlerinin IgE 'ye bağlı olarak geliştiğini göstermiştir.

*** ASTİM & ANESTEZİ:**

Anestezik ajan olarak daha az iritan olması ve bronkodilatör etkisi nedeniyle halothan kullanılmalıdır. Astmalılarda preoperatuvar ve peroperatuvar kullanılacak myorelaksan pankuronyumdur. En sık postoperatuvar komplikasyon ateletazidir. Nöromusküler blokaj yapan ajanlar arasında pankuronyum ve vekuronyum astımlı hastalarda en güvenli nondepolarizan myorelaxandır. Vekuronyumun kardiyovasküler yan etkileri daha azdır. Histamin benzeri etkisi nedeniyle d-tübokürarin 'den kaçınmak gerekir. Entübasyondan önce bolus tarzında uygulanan 50-100 mg. lidokain refleks bronkospazmı önler. İnhalasyon anestezikleri parasempatik iritan refleksleri bloke ederek bronkospazmı engeller ve hatta bronkodilatasyon sağlarlar. Bu yüzden status astmaticsus 'da kullanılırlar. Dietil eter bronkodilatör etki gösterse de bronş mukozasını tahriş ederek sekresyonların artımına neden olur. Siklopropan ise bronkokonstriktör etkilidir.

*** ASTİM & ASİRİN:**

Aspirin-induced asthma ilk kez 1902 'de Hirschberg tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra astma, nazal polip ve hipereozinofilik nonallerjik rinitli olgularda aspirin duyarlılığı insidansının yüksek olduğu saptanmıştır. Astmalıların ortalama % 4-28 'i aspirin sensitiftir. Nazal polip olan astmalıların % 78 'nde aspirin duyarlılığı vardır. Yaş arttıkça aspirin duyarlılığı da artar. Aspirine bağlı astma herhangi bir yaşta ortaya çıkabilirse de en çok 50 yaşından sonra görülür. Bu olgularda nazal polip ve sinüzit % 50 olasılıkla vardır. Bir kısım astmalılarda aspirin bronkodilatasyon yapar. Aspirin dışındaki analjezikler de atağı başlatabilir. Analjezik astmasının sıklığı astmalı popülasyonda % 4-44 arasında bildirilmiştir. Klasik analjezik astması, nazal polipi olan (% 43), sinüziti bulunan (% 28), kronik rinit (% 42) saptanan, orta yaşlı, alkol intoleransı olan kadınlarda (% 71) görülür. Hemen daima kutanöz raş eşlik etmektedir. Astmalılara ağrı kesici olarak sadece asetaminofen önerilebilir.

Aspirinin, akciğerlerde en sık görülen etkisi bronkospazmdır. Bir teoriye göre asetilsalisilik asit, siklooksijenazı inhibe etmekte ve PGE₂ gibi bronkodilatör prostaglandinlerin salınımının azalması sonucu konstriktör lökotrienler baskın hale gelerek bronkokonstriksiyon oluşmaktadır. Bu yüzden tedavide lökotrien antagonistlerinin kullanılması önerilmektedir. Aspirine duyarlı astımlılarda en önemli

tedavi yöntemi ilacın alınmasından sakınılmazdır. Aspirin desensitizasyonu bazı hastalarda başarılı ise de risklidir. Özellikle iki LTD4 reseptör antagonistinin (pobilukast, verlukast) aspirine duyarlı astımda faydalı olduğu saptanmıştır (Horwitz RJ et al. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1363-71).

*** ASTIM & ATAK & ETİYOLOJİ:**

- 1-Enfeksiyonlar: Influenza, Rhinovirus, RSV, Mycoplasma pneumonia . Çocuklardaki astım ataklarının yarısından fazlasının Rhinoviruslarca oluşturulduğu öne sürülmektedir.
- 2-Allerjenler: Astımlı hastaların en çok etkilendiği allerjenler ev tozu akarları, bitki polenleri, evcil hayvan türleri ve küf mantarlarıdır. En sık allerjiye neden olan mantarlar ise Cladosporium, Aspergillus, Alternaria ve Penicillium türleridir.
- 3-Hava kirliliği: O₃, SO₂, nitrik oksitler
- 4-Emosyonel faktörler
- 5-Gastroözefajiyal reflü
- 6-Egzersiz
- 7-Menstrüasyon, gebelik
- 8-İlaçlar: beta-bloker, anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri
- 9-Gıdalar ve katkı maddeleri (tartrazin, glutamin, sülfidler)
- 10-Mesleksi faktörler: un, laboratuvar malzemeleri, izosiyanatlar, reçine

Astma hastalarının % 25 'nde deri testlerinde hayvanlara karşı allerji mevcuttur. Astmalıların % 10 'nda besinlerle atak oluşmaktadır. Süt, yumurta, balık, hububat, kuru yemiş ve çikolata ilk akla gelen besinlerdir. Motorlu araçlardan ve ısıtma amacıyla kullanılan yakıtlardan çıkan gaz ve tanecikler solunum yollarında tahrişe yol açarlar. Özellikle kış aylarında bu gazların havadaki miktarları önemli derecede artar. Astmalıların % 40-60 'nda radyolojik olarak sinüzit vardır. Sinüzit astma için tetikleyici bir faktördür. Burun, nazofarinks ve sinuslardan kalkan stimuluslarla bronkokonstriksiyon oluşabilmektedir.

*** ASTIM & ATAK & FAZ:**

Allerjen provokasyonu havayollarında akut bir bronkokonstriksiyona yol açmaktadır. Buna erken faz astmatik reaksiyon denmektedir. Patogenezinde mast hücrelerinde depolanmış halde bulunan mediyatörlerin (histamin, triptaz gibi) salınması rol oynamaktadır. Erken faz astmatik reaksiyon 15-30 dakikada maksimum düzeyine ulaşır 1-2. saatte rezolüsyona uğramaktadır. Erken faz astmatik reaksiyon respiratuvar bronşlarda meydana geldiğinde en erken patolojik olay düz kas kontraksiyonu ve artmış vasküler permeabilitedir. Erken faz astmatik reaksiyonda PGD₂, LTC₄, 15-HETE, TxA₂ gibi lipid mediyatörlerde artış olması nedeniyle degranülasyon sürecine mast hücre aktivasyonunun da eşlik ettiği düşünülmektedir.

Mast hücrelerinden salınan sitokinler endotel hücre aktivasyonuna, adezyon moleküllerinin upregülasyonuna ve spesifik lökosit subgruplarının infiltrasyonuna yol açmaktadır. Bu mekanizmalar zinciri ise geç faz astmatik reaksiyondan sorumludur. Allerjen maruziyetinden 4-8 saat sonra ortaya çıkan geç faz astmatik reaksiyon bronşiyal mukoza ve submukozada enflamatuvar sellüler infiltrasyonla karakterizedir. Geç faz astmatik yanıtta esas olan eozinofillerin toplanması, mukozal epitel hücrelerin dökülmesi ve düz kas spazmıdır.

Geç faz yanıtta eşlik eden başka bir süreç de bronşiyal hiperreaktivitedir. Gözlemler allerjenlerin indüklediği bronşiyal hiperreaktivitenin havayolu enflamasyonu ile beraber olduğunu göstermiştir. Havayolu enflamasyonunun derecesi havayolu aşırı cevaplılığı ile korelasyon göstermektedir. Mast hücrelerinden açığa çıkan kimaz büyük endotelinleri parçalayarak trakeal konstriksiyona yol açan 31 aminoasitli endotelinlerin açığa çıkmasına ve belki de bu yolla bronşların hiperreaktivitesine katkıda bulunabilmektedir.

Geç faz reaksiyonlarla ilgili olarak söylenmesi gereken önemli bir nokta geç faz reaksiyonların IgE bağımlı olmakla beraber her zaman mast hücre bağımlı olmayacağıdır. Bunun nedeni düşük afiniteli IgE reseptörlerinin monosit, makrofaj, trombosit, eozinofil, T ve B lenfositlerinde de bulunmasıdır. Astmalılarda IgE düzeyindeki yükselmeler hem allerjik havayolu enflamasyonu ile hem de bronşiyal hiperreaktivite ile doğru orantılıdır. Bununla beraber deneysel çalışmalar allerjene bağlı bronşiyal hiperreaktivite ve havayolu enflamasyonunun IgE 'den bağımsız mekanizmalar tarafından da meydana getirilebileceğini göstermiştir. Bunun nedeni muhtemelen mukozal lenfositlerin allerjenlere verdiği immün cevap esnasında açığa çıkan faktörlerin mast hücrelerini aktive edebilmesidir.

*** ASTİM & ATAĞ & TEDAVİ:**

Astım ataklarının çoğu hafif şiddettedir ve tek başına bronkodilatör tedavi kullanmakla da düzelir. Uluslararası tanı ve tedavi uzlaşısı raporları kısa etkili beta 2 agonist tedavisine 1 saat içinde yanıt vermeyen (orta ve ağır) astımlılarda bronkodilatöre ek olarak 0.5-1 mg/kg steroid başlanmasını önermektedirler (Türktaş İ. Astım Alerji İmmünoloji 2004; 2: 26-30).

Ciddi astım ataklarında CPAP tedavisi dispne hissinde ve dakika solunum sayısında önemli derecede azalmaya yol açar. Astım ciddiyeti arttıkça CPAP tedavisinde görülen bu faydalar da artabilmektedir. Ancak CPAP tedavisinin kan gazları ve solunum fonksiyonları üzerine pek etkisi yoktur (Shivaram U et al. J Crit Care 1993; 8: 87-92).

*** ASTİM & ATAĞ & TEDAVİ & STEROİD:**

Steroidler, bronş düz kaslarında beta 2 reseptör sayısını arttırmırlar (Rachelefsky G. Pediatrics 2003; 112: 382-97). Son zamanlarda astım ataklarında sistemik kortikosteroidlerin yerine inhale steroidlerin de etkili olabileceğini ifade eden yayınlar gözlenmiştir. Sistemik steroidlerin anti-inflamatuvar etkilerinin ortaya çıkması için en az 4-6 saat gerekirken topikal steroidlerin anti-ödem etkileri 2 saat içinde görülebilir. Topikal steroidler, sistemik olanlarla karşılaştırıldığında erken fazda solunum yolu plazma eksüdasyonunu ve mukus üretimini azaltıcı etkiye sahiptir. Bu etkinliği destekleyen çalışmalarda gerek plasebo gerekse oral kortikosteroidlerle kıyaslandığında FEV1 ve PEF değerlerinde daha hızlı düzelme elde edilmiştir (Saçkesen C, Şekerel BE. Astım Alerji İmmünoloji 2004; 2: 22-26). İnhaler steroidler, hafif şiddetteki astım ataklarında, erken dönemde, yüksek dozda kullanılırsa, bir miktar düzelme sağlayabilirler. Ancak topikal vazokonstriktör etkiye bağlı bu düzelme geçicidir. Diğer yandan amaç vazokonstriksiyon bu iş maliyeti daha az olan epinefrin ile de sağlanabilir (Türktaş İ. Astım Alerji İmmünoloji 2004; 2: 26-30).

*** ASTİM & HOSPİTALİZASYON:**

Atakta hastaneye yatırma kriterleri: tedaviye rağmen düzelme olmayışı, oskültasyonda sessiz akciğer veya uzaktan duyulabilen wheezing, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, solunum sayısı > 30/dak, PEF < 30 %, nabız > 100/dak, PaO2 < 60 mm.Hg, PaCO2 > 45 mm.Hg, SaO2 < 91 %.

*** ASTİM & AYIRICI TANI:**

Akut-kronik bronşit, amfizem, bronşektazi, kalp yetmezliği gibi kronik havayolu obstrüksiyonuna neden olan hastalıklar, pulmoner emboli, yabancı cisim, vaskülit, kistik fibrozis, krup, epiglottit, laryngotrakeobronşit, boğmaca, laryngomalasi, trakeomalasi, bronkomalasi, bronşiyolit, tümör, gastroözefajiyal reflü, bronkopulmoner displazi, immotil silya sendromu, Heiner sendromu, pulmoner hemosiderozis, Löffler sendromu, hipersensitivite pnömonisi, hiperventilasyon sendromu, rekürren aspirasyonlar, endobronşiyal patolojiler (tüberküloz, sarkoidozis, amiloidoz), immotil silya sendromu, psikojenik öksürük, intersisyal akciğer hastalıkları, anafilaktoid reaksiyonlar, kord vokal paralizi, glottik disfonksiyon, Muchausen Sendromu, Churg-Strauss sendromu, allerjik bronkopulmoner asperjilloz

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astımın her ikisi de havayolu enflamasyonu yapmakla beraber havayolundaki dominant enflamatuvar hücre ve havayolu lezyonlarının anatomik lokalizasyonları yönünden farklılık sergilemektedirler. Astma havayolu enflamasyonu, reversibl havayolu obstrüksiyonu ve bronşiyal hiperreaktivite ile karakterize bir hastalıktır. Diğer yandan goblet hücre hiperplazisi ve mukus gland genişlemesi ise kronik bronşitin histolojik karakteristiğidir. Bununla beraber bronşiyal bez, düz kas ve Goblet hücre hiperplazisinin hem astım hem KOAH 'da görülebileceği unutulmamalıdır. KOAH 'ta büyük havayollarındaki seröz submukozal bezlerde azalma meydana gelirken astımda bu izlenmemiştir. Astımdaki havayolu obstrüksiyonu, bronkospazm, bronş ödemi gibi fonksiyonel bozukluklara bağlı iken KOAH 'ta elastik geri dönüşün bozulması gibi yapısal defektlere bağlıdır. Ancak KOAH 'lıların bir subgrubu havayolu reversibilitesi gösterebilmektedir. Astımda enflamatuvar süreç havayollarında persiste olursa reversibl olan bu havayolu obstrüksiyonuna irreversibl bir komponent de eklenebilmektedir. Diğer yandan yaşlı astımlılardaki reversibl havayolu obstrüksiyonu biraz daha fikse olma eğilimindedir. KOAH 'ta amfizem komponenti varken astımda bu ya yoktur veya minimaldir. Dolayısıyla alveoler tutuluş astımda beklenmeyen bir bulgudur. Astımın etiyolojisinde atopi, genetik gibi faktörler varken KOAH 'ta sigara ve biomass gibi hava kirleticileri önemlidir. Bronşiyal

düzkas kitlesindeki artış astımda primer olarak büyük havayollarını KOAH 'ta ise küçük havayollarını tutmaktadır. Astımdaki enflamasyon CD4 T lenfositleri ve eozinofilleri ilgilendirirken KOAH 'ta CD8 T lenfositleri ve nötrofiller baskındır. Mesleksi maruziyetler hem astım hem KOAH için önemli olup bir hastada aynı zamanda KOAH ve astımın bulunabileceği unutulmamalıdır (Jeffery PK, Thorax 1998; 53: 129-36).

*** ASTIM & BALGAM:**

Kimura ve arkadaşları 108 balgam örneğini Giemsa ile boyayarak incelemişlerdir. Ciddi astma ataklarında % 59, orta derecedeki ataklarda % 29 bazofil görmüşlerdir. Ataklar arasında ne eozinofil ne de bazofil görmemişlerdir. Lawlor ve arkadaşlarına göre ekstresek astmanın balgamında % 20-35 kolumnar epitel, % 5-80 eozinofil ve değişik miktarlarda nötofil görülür. İntrensek astma veya kronik bronşitlinin balgamında predomnan olarak nötrofiller ve % 5-20 oranında eozinofiller görülür.

İlginç bir gözlem, Spry ve arkadaşları (1982) tarafından ekstresek astmada kan ve balgam eozinofil sayısı intrensek astmadan daha düşük gösterilmiştir. Kan eozinofilisi ile balgam eozinofilisi aynı paralelde değildir. Kanda yükselmese bile balgamda yüksek oranda görülebilir.

*** ASTIM & BRİTTLE:**

Astmalı hastaların çoğunda tehlikeli akut eksaserbasyonlar hiç görülmezken bir grup astmada fatal veya fatale yakın akut astım atakları görülmektedir. Ataklar birkaç saat, hatta dakikalar içinde ortaya çıkar ve ölümle sonuçlanabilir. Turner-Warwick tarafından 1977 'de astmatik hastaların bir grubunda ağır ve hayatı tehdit edici atakların sık görüldüğü bildirilmiş ve bu grup astmaya "brittle asthma" denilmiştir. Bu hastalarda ataklar aniden ortaya çıkmakta ve pik ekspiratuvar akımlarında büyük değişiklikler görülmektedir.

*** ASTIM & CERRAHİ:**

Astımlı hastalar cerrahi uygulamalardan 2-4 hafta önce değerlendirilerek tedavi dozlarında ayarlama yapılmalıdır. FEV1 değeri beklenenin % 80 'nin altında olan hastalarda ve önceden ağır atak öyküsü varsa cerrahi öncesinde kısa süreli 3-6 gün oral steroid kürü (0.5 mg/kg oral prednizolon) yapılmalıdır. Bu kür cerrahi sonrası 1. günde sonlandırılır. Yalnız hasta son 6 ayda ağır astım nedeniyle sistemik steroid kullanmış ise ve FEV1 % 80 'nin altında ise cerrahinin uygulandığı gün 3x40 mg intravenöz prednizolon uygulanır.

*** ASTIM & EGZERSİZ & BRONKOKONSTRİKSİYON:**

Egzersize bağlı bronkokonstriksiyon semptomatik astımlıların % 70-80 'inde görülmektedir. Bronkokonstriksiyon, efordan kısa bir süre sonra başlar, 10-15 dakikada pik yapar ve 60 dakika içinde geriler. Bazı olgularda 6- 8 dakikalık bir egzersiz periyodu sırasında hem astımlılarda hem de normal bireylerde FEV1 ve PEF değerlerinde yükselme olmaktadır. Bu yükselmenin kateşolamin salınımına bağlı olduğu sanılmaktadır. Egzersizde solunan havanın özellikleri ile oluşan havayolu obstrüksiyonunun derecesi arasında ilişki vardır. Hava ne kadar soğuk ve kuru olursa cevap o kadar fazla olur. Bronkokonstriksiyon genellikle egzersiz sonlandırıldıktan 3-15 dakika sonra tepe noktasına ulaşır ve spontan olarak 30-60 dakikada geçer.

Egzersiz-induced astımlıların % 50-80 'nde egzersiz sonrası uyarılmaya karşı yaklaşık 2-3 saatlik bir refrakter periyod oluşur. Bu refrakter periyod süresince ne ikinci bir egzersiz ne histamin ne de metakolin hastada bronkokonstriksiyon yaratamaz. Bronkokonstriktör cevaptaki azalmanın dercesi ilk egzersizin süresi ve şiddetine bağlıdır. Refrakter periyodun indometasin ile inhibe olması bu süreçte bronkodilatör etkili prostaglandinlerin varlığını düşündürmektedir.

*** ASTIM & EGZERSİZ & PATOGENEZ:**

Bronş sisteminden kaybedilen su bronkokonstriksiyona neden olmaktadır. Bunun nedeni ya reaktif hiperemidir ya da hiperozmolaritedir. Mast hücreleri ve bazofil lökositler hiperozmolarite ve hipoozmolariteye mediyatör salınımı ile yanıt verirler. Hava yollarını döşeyen sıvıda kurumaya bağlı gelişen ozmotik değişikliklerin sorumlu olduğu öne sürülmektedir (Canitez Y ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 9-15). Bronş ağacının ilk 10 jenerasyonu ısıtma ve nemlendirmenin ikinci basamağını oluştururlar ve hiperozmolariteden en fazla etkilenirler. Matematiksel modeller üzerinde yapılan çalışmalar nemlendirme ve ısıtmanın 12. jenerasyonda tamamlandığını göstermektedir. Ozmolarite

hipotezi tek başına egzersiz-induced astmanın patogenezi açıklayamaz. Yapılan bir çalışmada ısı ve nem kaybı aynı olmasına karşın daha ağır egzersiz yapılmasıyla bronkokonstriktör cevabın da fazla olduğu gösterilmiştir.

Patogeneizde hiperozmolarite dışında diğer bir hipotez ise üst solunum yolundaki efferent reseptörlerin uyarılmasıdır. İn vitro çalışmalarda soğutulmuş havayolu düz kaslarının bazı agonistlere cevabının arttığı gözlenmiştir. Soğukta etkilenen havayolu damarlarında önce vazokonstriksiyon daha sonra vazodilatasyon ile bronş ödemi gelişebileceği öne sürülmüştür. Bununla beraber lobun havayolundan soğutulması havayolu direncini arttırmış iken perfüzyon ile soğutulması anlamlı bir etki oluşturmamıştır. Soğuk sonucu oluşan vazokonstriksiyona verilen reaktif hiperemi cevabını takiben nöropeptidler salınmaktadır. Nöropeptidlere bağlı mast hücre aktivasyonu olduğu iddia edilmiştir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda egzersiz induced astma 'da bronkoalveoler lavajda ne triptaz ne de histamin düzeylerinin artmadığı söylenmektedir.

Diğer bazı araştırmacılar yüksek dakika ventilasyonunun mekanik stimülasyonu, düşük karbondioksit basıncı, laktik asidoz, karotid cisimciklerin stimülasyonu, depolanmış mediyatör salınımı, alfa ve beta adrenerjik sistem arasındaki dengesizliğin rol oynayabileceğini öne sürmektedirler.

*** ASTIM & EGZERSİZ & TANIM:**

Egzersiz ile indüklenen astım diyebilmek için egzersiz sonrası FEV1 yada PEF 'de % 10 'dan fazla azalma olması gerekir. 6-8 dakikalık maksimal eforun % 80-90 'na ulaşan astımlıların % 70-80 'nde egzersiz-induced astma oluşmaktadır.

*** ASTIM & EGZERSİZ & TARİHÇE:**

Egzersiz-induced astma ilk kez 7. Yüzyılda Flayer tarafından tanımlanmıştır. 1946 'da Herxheimer, 1960 'ların başında ise John ve arkadaşları bu konuda ilk bilimsel araştırmaları yapmışlardır.

*** ASTIM & EGZERSİZ & TEDAVİ:**

Siklooksijenaz inhibitörleri ve tromboksan antagonistleri egzersiz-induced astmayı önlemede yetersiz kalmışlardır. Diğer yandan kromonlar ile egzersiz, hiperozmolar aerosol ve hiperventilasyona verilen havayolu cevabı azaltılabilmektedir. Yine lökotrien antagonistleri de egzersiz-induced astımı baskılayabilirler.

*** ASTIM & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Astım denilen klinik tablonun histopatolojik yansıması kronik deskuvamatif eozinofilik bronşittir. Literatürde astımlıların periferik kan, bronkoalveoler lavaj sıvısı ve bronş biyopsilerinde anlamlı düzeyde eozinofil lökosit artışından bahseden yayınlara sıklıkla rastlanmaktadır. Havayolundaki bu eozinofilik enflamasyonun hafif astımlılarda bile var olduğunu belirtenler olmakla beraber; bazı yazarlar hafif, tedavi edilmemiş astımlılarda eozinofilik havayolu enflamasyonuna her zaman rastlanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Bununla beraber eozinofillerin astımdaki havayolu enflamasyonunun aktif bir bileşeni olduğu artık herkesce kabul edilmektedir. Havayolundaki eozinofilik enflamasyon astım ciddiyetiyle pozitif korelasyon göstermekte; astım ataklarında veya semptomatik astımlılarda eozinofilik havayolu enflamasyonu da şiddetlenmektedir.

Astım nedeniyle ölen olgularda postmortem major histolojik lezyonun havayolu enflamasyonu olduğu; bu olguların gerek submukoza gerek epitel ve gerekse intraluminal mukusları içinde yüksek düzeyde eozinofil granül bileşenlerinin saptandığı bildirilmiştir. Astımdan ölenlerde sıklıkla fakat her zaman olmamak kaydıyla eozinofil lökositlere rastlanmaktadır. Bunun nedeni belki çalışmalara alınan olgularda astım ciddiyetinin aynı düzeylerde bulunmaması olabilir.

Normal sağlıklı insanlarda nötrofiller eozinofillere göre 10-50 kat daha fazla sayıda iken astımlılarda havayolundaki eozinofil sayısı nötrofillerin 2-4 katına çıkmaktadır. Bu da eozinofil/nötrofil oranında 20-200 katlık bir artış olduğunu göstermektedir. Havayolunda 50-100 katlık eozinofil lökosit artışına kemik iliği eozinofil sayısında ancak 2-5 katlık bir artış eşlik etmektedir. Bu da havayoluna eozinofillerin selektif akümüasyonunu tetikleyen mekanizmaların varlığını ortaya koymaktadır.

*** ASTIM & EOZİNOFİL LÖKOSİT & AKTİVASYON:**

Astımda havayolunda aktive T hücrelerin arttığı bilinmektedir. Aktive T hücrelerin ise salgıladıkları lenfokinler ile eozinofil akümülayon ve aktivasyonuna neden olabilecekleri yukarıdaki satırlarda belirtilmiştir. Astımlıların periferik kan mononükleer hücrelerinin sağlıklı kontrollere göre artmış düzeyde gamma-interferon, GM-CSF, IL-3 ve IL-5 sentezlemeleri de bu gerçeği yansıtır olabilir. Sitokinler içinde kısa dönemde en güçlü eozinofil aktivatörü GM-CSF iken bunu IL-3, IL-5, TNF ve IL-4 izlemektedir. Oysa 24 saat sonraki aktivasyon güçlerine bakıldığında ilk sırayı gamma-interferon alırken bunu GM-CSF, IL-3 ve IL-5 izlemektedir. Astımlıların periferik kan lenfositleri IL-2 ile stimüle edildiklerinde normal bireylere göre daha fazla IL-5 sentezlemektedirler. Bunun nedeni belki de astımlıların lenfositlerinin normal sağlıklı kişilere göre artmış miktarlarda IL-2 reseptör ekspresyonu göstermesidir.

Astımlıların lökositlerinde ATPaz aktivitesi ve kan fagositlerinin reaktif oksijen metaboliti sentezleme kapasiteleri artmıştır. Astımlıların eozinofilleri daha fazla LTC4 sentezlemekte ve normal bireylere göre uyarılara daha fazla ECP ve EDN salgısıyla yanıt vermektedirler. CD69, T lenfositlerin bir erken aktivasyon markırı olup istirahatteki eozinofillerde bulunmamaktadır. IL-3, IL-5, GM-CSF ve gamma-interferon eozinofil lökositlerde CD69 ekspresyonunu tetiklemektedir. Dolayısıyla CD69 bir bakıma eozinofil aktivasyon markırı olarak kullanılabilir. Hafif astımlıların bronş lavaj sıvısındaki eozinofillerin CD69(+) olması da aktive halde olduklarını gösteren bir başka delildir. Eozinofil aktivasyonu solübl T lenfosit ürünlerince gerçekleşebileceği gibi hücre-hücre temasıyla da meydana gelebilir. Astımda havayollarındaki eozinofillerin Mac-1, ICAM-1, LFA-3 ve HLA-DR ekspresyonlarında artış olması nedeniyle T lenfositlerle hücre-hücre teması kurabilmelerinin kuvvetli bir olasılık olduğu bildirilmiştir. Eozinofil lökositler VLA-4 ve beta 2 integrin aracılı bir mekanizmayla CD4(+) ve CD8(+) T lenfositlere bağlanabilmekte ve agregatlar meydana getirebilmektedirler. Astımdaki bu aktivasyon dalgaları havayolu eozinofillerini olduğu kadar periferik kandaki ve kemik iliğindeki eozinofilleri de ilgilendirmektedir.

Astımlıların eozinofil lökositlerinin kemotaktik ve kemokinetik cevaplarının kontrollere göre arttığı saptanmıştır. Ekstresek astımlıların eozinofilleri normal insanların eozinofillerine göre PAF ‘a çok daha şiddetli bir kemotaktik cevap vermektedir. Buna karşın C5a ‘nın tetiklediği eozinofil kemotaksisi her iki grupta eşit bulunmuştur. Diğer yandan astmatiklerin eozinofillerinin GM-CSF ‘ye normal bireylerin eozinofillerine göre daha düşük bir kemotaktik cevap verdiği gözlenmiştir. Bu bulgular ekstresek astımda eozinofillerin kemotaktik faktörlere karşı selektif bir up-regülayon veya down-regülayona uğradığını düşündürmektedir. Bunun nedeni de muhtemelen eozinofil reseptör ekspresyonunda meydana gelen değişikliklerdir.

*** ASTIM & EOZİNOFİL LÖKOSİT & DEGRANÜLAYON:**

Geç faz astmatik yanıtta eozinofil akümülayon ve aktivasyonuna eozinofil degranülayonunun eşlik ettiği gösterilmiştir. Bununla beraber eozinofil degranülayonunu göstermeye yarayan immünohistokimyasal yöntemler daha çok ECP ‘yi işaretlemeye yöneliktir. Salgılanan ECP ‘yi işaretlemek için EG2 monoklonal antikorları kullanıldığında astımda akciğerdeki infiltratların % 40 ‘nın EG2(+) olduğu bildirilmiştir. Ancak ECP, nötrofil lökositlerce de sentezlenip salgılandığından bu moleküle eozinofil-spesifik bir bileşik olarak bakılmaması gerekmektedir. Eozinofil degranülayonunu göstermek için MBP immünoaktivitesine de bakılmıştır. Astımlıların balgamlarında MBP düzeylerinin yüksek olduğu hatta balgamda MBP ‘nin saptanabilir düzeye ulaşmasının astım için spesifik olduğu iddia edilmiştir. Tıpkı balgam MBP ekspresyonu gibi nazal antijen maruziyetinde de geç faz allerjik reaksiyonda nazal lavaj sıvısında MBP ‘nin arttığı gösterilmiştir. Aslında geç faz astmatik yanıt da IL-5 gen ekspresyonu ve MBP immünoaktivitesindeki artış ile beraberdir. Bununla beraber son yıllarda yapılmış bir çalışmada antijen inhalasyonuna verilen havayolu MBP ekspresyonunun intrasellüler düzeyde olduğu öne sürülmüştür. Yani eozinofiller havayollarına ulaşmakta, aktive olmakta ancak MBP ‘yi ekstrasellüler aralığa boşaltmıyor gibi görünmektedirler. Doku MBP depozisyonu, vernal keratokonjunktivit, hepatik allograft rejeksiyonu, Hodgkin hastalığı, solar ürtiker, kronik ürtiker, atopik dermatit ve eozinofilik myokardiyal hastalıkta gösterilmiştir. Ancak yukarıdaki araştırma nedeniyle allerjik bronşitte eozinofil MBP liberasyonunun bir kez daha gözden geçirilmesinde fayda vardır.

Havayolu enflamasyon markırları solunum hastalıklarının tanı, takip ve prognozunda faydalı olabilmektedir. Bu amaçla mast hücre aktivasyon markırı olarak triptaza, nötrofil aktivasyon markırı olarak myeloperoksida ve eozinofil aktivasyon markırı olarak ECP ‘ye bakılabilmektedir. Eozinofil granül proteinleri astımda eozinofil aktivasyon markırı olarak kullanılabilir. İdeal olan, havayolu

enflamasyon markırlarına bronş lavajında bakmaktır. Ancak bu işlemin teknik zorlukları ve komplikasyonları vardır. Bununla beraber yapılan gözlemler indükte balgamin da bronş lavaj sıvısına denk sonuçlar verdiğini göstermiştir. İndükte balgam son zamanlarda havayollarının hücresel ve biyokimyasal içeriğini saptamak amacıyla sıklıkla kullanılır olmuştur. İndükte balgamin nötrofilik havayolu enflamasyonunda sınırlı bir değeri olsa da eozinofilik havayolu enflamasyonunda faydalı sonuçlar vermektedir.

Bir grup araştırmacı astımlılarda serum ECP ‘nin yüksek olduğunu, diğer bir grup ise ne serumda ne bronkoalveoler lavaj sıvısında ECP ‘nin yükselmediğini bildirmişlerdir. İndükte balgamdaki ECP düzeyinin astımın klinik ciddiyetiyle orantılı olduğu ve ECP düzeyinin astımda tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği iddia edilmiştir. Astımlılarda serum ECP düzeyinin normal bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiş olsa da serum ECP konsantrasyonu astımlıların çoğunda uniform bir patern vermemekte ve hastalığın monitorizasyonunda ancak sınırlı bir fayda sağlamaktadır. Serum ECP ile yapılmış çalışmalarda:

1-KOAH ve astımlılarda serum ECP düzeyleri açısından anlamlı bir farkın olmadığı

2-Serum ECP ‘nin nazal/bronşiyal enflamasyonun ayırımında faydalı olmadığı

3-Allerjik rinitli olgularda allerjik enflamasyonun monitarizasyonunda serum ECP ‘nin anlamlı bir rolünün olmadığı

4-Serum ECP ‘nin kronik astımda hastalık aktivitesini iyi göstermediği, astım atağı ile serum ECP düzeyleri arasında korelasyon bulunmadığı; balgam ECP düzeyinin de tıpkı serum ECP gibi astımın klinik ciddiyeti ile uyum sağlamadığı bildirilmiştir.

Balgam ECP düzeyi ile yapılmış çalışmalardaki çelişkili sonuçlar iki şekilde açıklanabilmektedir. Birincisi balgamdaki ECP aktivitesinin zamanla ve sıcaklık artışıyla orantılı olarak azalması nedeniyle hatalı sonuçların ortaya çıkabilmesidir. Diğer yandan bronkopulmoner süperenfeksiyonlar da balgam eozinofilik proteinlerinde değişikliklere neden olabilmektedirler.

*** ASTIM & EPİDEMİ:**

Astmalı hastaların, kötü kalitedeki katı ve sıvı yakıtların kullanılması sonucunda ortaya çıkan SO₂, O₃ ve azot oksitleriyle krize girdikleri bilinmektedir. 1952 ‘de Londra ‘da meydana gelen astma epidemisinin nedeni SO₂, NO ve ozondur. Yine 1950-60 arasında New York ‘da çeşitli aralıklarla astma epidemileri meydana gelmiştir. Barselona’da 1981-1986 yılları arasında 26 epidemi görülmüş ve yapılan araştırmalar astma epidemisine sebep olan etkenin limandaki gemilerden soya fasulyesinin boşaltma işlemleri sırasında atmosfere yayılan soya fasulyesi tozları olduğunu ortaya çıkarmıştır. 1986 yılında İngiltere ‘nin Birmingham kentindeki astma epidemisinden havadaki yoğun Didymella exilis ve Sporobolomyces sınıfı funguslar sorumlu tutulmuşsa da daha sonra meteorolojik değişikliklere bağlanmıştır. Tokyo-Yokohama astması Japonya ‘da yaşayan Amerikalılarda hava kirliliği ile ilgili bir salgındır. Bu salgında aynı bölgede yaşayan japonlarda hastalık görülmemesine karşılık Amerikalı ailelerde sıkça ortaya çıkmıştır. Amerikalı aileler, ülkelerine döndüklerinde astma ortadan kalkmaktadır. Sağlıksız kentleşmenin bulunduğu ülkelerde, soğuk, yağışsız ve rüzgarsız kış günlerinde, kötü kalitedeki sıvı ve katı yakıt maddelerinin kullanılması ve inversiyon denilen, kirli havanın sisle birlikte şehir üstüne çökmesi astma epidemisini tetikleyebilir.

*** ASTIM & EPİDEMİYOLOJİ:**

Hastalığın dünya üzerindeki dağılımı, ülkeden ülkeye ve bazen bir ülke içinde bölgeden bölgeye değişim göstermektedir. Astma, genetik bir hastalık olmasına uygun olarak aile içi evlenmelerin yaygın olduğu bölgelerde sıktır. Örneğin Atlas Okyanusundaki Tristan ‘da Cunha adasında astma prevalansı % 32 iken Yeni Gine kuzeyindeki Batı Carolina adalarında % 33 ‘dür. Yeni Zelanda ‘da astma prevalansı % 12.5 ‘dur. Ülkemizde sıklığının % 2.2-8.3 arasında olduğu zannedilmektedir. Buna karşın bazı Güneydoğu Asya ülkeleri, Kuzey Amerika Kızılderilileri ve Eskimolarda seyrek (% 1 ‘den az).

Birleşik Arap Emirlik ‘lerinde kıyının 100 mil açığındaki Ain adasında astmalı hasta sayısı dikkati çekecek kadar fazladır. Daha önce çöl olan, ancak kısa bir sürede yeşil bir bahçe haline getirilen bu adadaki astmalılarda hastalığın başlangıcının 30 yaş civarı olması yanında astmalı bayan hastaların hemen hepsinde gebelik sırasında astma şiddetlenir. Oysa bilindiği gibi astmayla ilgili bulgular gebelik sırasında bazen şiddetlenir, bazen azalır, bazen de değişmez. Bu adada yaşayanların çöl ortamından kısa sürede değişen çevre koşulları nedeniyle astmalı bir toplum haline döndükleri anlaşılmaktadır.

Avrupa 'da astım prevalansı % 5-10 arasındadır. Çocukluk yaş grubunda en düşük rakamlar İskandinav ülkelerinden (% 1.7), en yüksek rakamlar ise İngiltere 'den (% 20) bildirilmektedir (Godfrey RC. Clin Allergy 1975; 5: 201-7). İsrail 'de % 9 olan prevalans Suudi Arabistan 'da % 12.9 'dur (Glazer I. Ann Allergy 1988; 61: 312-4). Ülkemizde saptanan prevalans rakamları genellikle Batı ülkelerinden daha düşük düzeydedir. Çocukluk dönemi için "son bir yıldaki astım prevalansı" % 5-8 iken aynı oran erişkinlerde genelde % 5 'in altındadır. Ankara 'da 6-12 yaş arası 1226 çocuk taranmış ve astımın şimdiki prevalansı % 8.3, toplam prevalansı ise % 9.4 olarak bildirilmiştir (Kalyoncu AF et al. Allergy 1993; 48 suppl: 174).

35 yaşın üstündeki astmalıların % 90 'nı kadın iken astmalı çocuklarda erkek/kız oranı 3 'dür. Kırsal alanda yaşayanlarda astma prevalansı şehirde oturanlara göre daha düşüktür. Dizigotlarda astma sıklığı % 5 iken monozigotlarda % 19 'dur. Ebeveynlerinde astma olmayan çocukların % 6-7 'sinde görülürken bu oran anne veya babadan birinde hastalık olması halinde % 19, her ikisinde de olması durumunda ise % 63 'dür.

*** ASTIM & EPİTEL DESKUAMASYONU:**

Astımda havayolu epitelinin bazal membrana adheransında defekt meydana gelmektedir. Bu defektin bir klinik yansıması ise ' Creola ' cisimcikleridir. Astımlıların balgamında görülebilen Creola cisimcikleri dökülmüş, kümeler yapmış kolumnar respiratuvar epitel hücre yığınları ile eozinofil lökosit ve eozinofil granüllerini içeren agregatlardır. İster kan ister pulmoner eozinofili süreçlerinin bronşiyal epitelde dökülme ve mukosilyer transportta bozulma ile beraber olduğu saptandığından ve eozinofil katyonik proteinlerin bronşiyal epitele karşı gösterdikleri toksisite nedeniyle astımdaki epitelyal deskuvamasyondan eozinofil lökositler sorumlu tutulmaktadır. Astımlıların balgamındaki Creola cisimcikleri ile balgam nötrofil sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmaması da bu veriyi desteklemektedir. Çünkü nötrofiller de havayolu epitelini deskuvame edebilecek hücrelerdir. Proteazlar, glikozidazlar, diğer lizozomal enzimler, nötrofil ve eozinofil lökositlerden kaynaklanan bazik proteinler havayolu epitelinin deskuvamasyonuna neden olabilirler. Epitel hücre deskuvamasyonu sadece astımda değil bronşektazi ve allograft rejeksiyonunda da görülebilmektedir.

Granülositlerin epitelyal deskuvamasyon üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada nötrofillerin amniyotik epitelyal membranda deskuvamasyona neden olduğu oysa eozinofillerin epitel hücrelerini tahrip ettiği gözlenmiştir. Eozinofiller tıpkı bu örnekte olduğu gibi bronşiyal epiteli bazal membrandan koparmaktan çok doğrudan doğruya epitel destrüksiyonu yapıyor gibi görünmektedir. Oysa nötrofiller salgıladıkları kimotripsin benzeri serin proteazlar ve reaktif oksijen metabolitleriyle havayolu epitelinin bazal membran bağlantılarını koparabilirler. Nötrofiller, epiteli deskuvame edecek potansiyel taşıyıcılar da astıma histopatolojik olarak kronik eozinofilik bronşit olarak bakıldığından astımdaki havayolu epitel hücre hasarından sorumlu primer efektör hücrenin eozinofiller olduğu düşünülmektedir. Gözlemler eozinofil granül ürünlerinin astmatik havayollarında özellikle hasarlı epitel ve mukus tıkaçlarının yakınlarında lokalize olduğunu göstermiştir.

Eozinofiller PAF veya IgG ile aktive edildiklerinde respiratuvar epiteli parçalayabilmektedirler. Epitel hücreleri ise mezotel hücreleri ve fibroblastlara göre eozinofil aracılı sitotoksositeye daha duyarlıdır. Bununla beraber epitel hücreleri aktive eozinofillerin sitotoksik etkilerinden korunmak için birtakım maddeler salgılamaktadırlar. İnsan epitelyal hücrelerinden salınan bir müsin, DF3 antijeni, eozinofil lökositlerin antikorla kaplı yüzeylere bağlanmasını engellemektedir. İnsan havayolu epitel hücreleri eozinofillerin hayat süresini arttırıcı ancak eozinofilden ECP salınımını azaltıcı etki göstermektedir.

Deneyssel gözlemler eozinofil kökenli bazik proteinlerin insan respiratuvar epitelini doğrudan doğruya parçalayabileceğini göstermiştir. Hem MBP hem ECP hem de EPO kobay epiteline toksik etki göstermektedir. Buna karşın EDN 'de respiratuvar epitele karşı toksik aktivite yoktur. Düşük dozda MBP siliyer vurumları bozarken epitel hücrelerinin eksfoliyasyonuna da neden olmaktadır. Yüksek dozda MBP ise silli ve fırçamsı hücreleri mukozadan koparmakta, bazal tabakadaki hücrelerin plazma membranını hasarlayarak sellüler içeriğin boşalmasına ve hücrenin ölümüne neden olmaktadır. Benzer etkileri ECP ve EPO da oluşturmaktadır. Yalnız MBP 'nin deskuvame ettiği hücreler sıklıkla canlılığını ve siliyer aktivitesini sürdürürken EPO 'nun deskuvame ettiği respiratuvar epitel hücrelerinde siliyer aktivite saptanamamaktadır.

Mukosilyer aktiviteyi azaltmak için 0.1 mg/ml MBP yeterlidir. MBP bu etkisini silli hücre içindeki aksonemde ATPaz aktivitesini azaltarak göstermektedir. Klinik gözlemler astımlı olguların

balgamındaki MBP düzeyinin respiratuvar epiteli parçalamaya yetecek konsantrasyonlarda olduğunu ortaya koymuştur. MBP ‘nin intrabronşiyal yolla verilmesini takiben 1 saat sonra epitelin döküldüğü ve bronşiyal hiperreaktivitenin meydana geldiği görülmüştür.

EPO, ortamda H₂O₂ olsa da olmasa da epitel hücre deskuvamasyonu, bleb formasyonu ve siliyostazise neden olabilmektedir. EPO aynı zamanda bronşiyal epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları bozarak epitelyal permeabiliteyi arttırabilmektedir. Astımlıların havayollarında albümin ve fibronektinin artmış olması intravasküler proteinlerin eksudasyonunu göstermektedir. Astımlılarda havayolu postkapiller venüllerindeki artmış endotelyal cepler muhtemelen epitel hücre dökülmesine reaktif oluşan plazma transsüstasyonunu yansıtmaktadır. Astımlıların % 60 ‘nda bronşiyal mukozal mikrovaskülatürde bu endotelyal cepler saptanmış iken kontrol olgularda böyle bir histolojik bulguya rastlanmamıştır. Trakeal mukoza, aktive eozinofillerin bronşiyal mukoza permeabilitesini arttırıcı bu etkisine nisbeten daha fazla direnç göstermektedir.

*** ASTIM & ETİYOLOJİ:**

Ebeveynlerden birisinin astımlı olması halinde doğacak çocukta astım riskinin 2-3 kat, anne babanın her ikisinin de astımlı olması durumunda ise bu riskin 6-7 kat artması genetik faktörlerin önemini göstermektedir. Astım için bilinen en önemli genetik risk faktörü atopidir. Atopik kişilerde astım atopik olmayanlara göre daha sıktır.

*** ASTIM & GASTROÖZEFAJİYAL REFLÜ:**

1934 yılında Bray gastrik distansiyonun vagal yolla bronkospazma yol açtığını ileri sürmüştür. Gastrik içeriğin özefagusda ısı, gerginlik ve aside duyarlı reseptörleri uyarak refleks bronkospazma yol açabileceğini ise ilk kez Mensfield söylemiştir (Ann Allergy 1978; 41: 224-6). Astımlılarda özefagusa asid verilmesi ile yapılan testler (Bernstein testi) ile havayolu direncinde artış olduğu gösterilmiştir. Özefajit bulgusu olan astımlılarda bronkokonstriktif cevap özefajiti olmayan ama reflüsü olan astımlılardan çok daha belirgin olmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen özefagustaki reseptörlerin duyarlılığının artmasıdır. Bu reseptörlerden özellikle aside hassas olanların çok daha önemli rol oynadığı bilinmektedir. Zira izotonik tuzlu su veya alkali materyallerin özefagusa verilmesi bronkospazma yol açmaz iken asid içerikteki Coca-Cola ‘nın bile özellikle çocuklarda astım atakları ve öksürüğe yol açtığı bilinmektedir.

Astımlıların % 45-65 ‘nde gastroözefajiyal reflü vardır. Reflü ile bronkokonstriksiyon birbirlerini potansiyalize eden süreçlerdir. Astımlılarda metakolin ile bronkospazm oluşturulduğunda reflü de artmaktadır. Havayolu obstrüksiyonu sırasında artmış transdiyafragmatik basınç mide içeriğini özefagusa pompalayabilir. Reflünün oluşumundan alt özefagus sfinkterinin gevşemesi sorumludur. Sfinkterin etkinliğini özefagus alt ucundaki sirküler kaslar kadar diyafragma da sağlamaktadır. Akciğerlerin aşırı havalanması diyafragmaları düzleştirerek alt özefagus sfinkterinin etkinliğini azaltabilir. Nikotin, teofilin ve beta-adrenerjik ajanlar alt özefagus sfinkterinin tonüsünü düşürürler.

Fizyolojik fonksiyonları normal olan diyafragmanın reflü oluşmasında en önemli engel olduğu bilinmektedir. Toraks ve batin arasındaki basınç değişimine bağlı olarak transdiyafragmatik basınçta ortaya çıkabilecek farklılıklar sonucu reflü meydana geldiği gösterilmiştir. Tabachnik ve arkadaşları astımlılarda REM uykusu esnasında transdiyafragmatik basınç değişikliklerinin daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (Am Rev Respir Dis 1981; 124: 269-73). Daclone ve arkadaşları 21 astımlı olgunun % 57 ‘sinde, 30 kronik bronşitlinin % 56 ‘sında reflü saptamışlardır. Astımlılarda, kronik bronşitlilerden ve kontrol gruplarından farklı olarak FEF50% ve FEF25% parametrelerinde anlamlı düşme gözlemişlerdir. Bazı araştırmacılar ise reflü ile astım arasında ilişki bulamamışlardır. Bunlardan Hughes uyku laboratuvarında özefagus pH, uyku dönemleri ve apne dönemlerini izlemiş ve reflünün gece gelen astım semptomlarında hiçbir rolü olmadığını ileri sürmüştür.

*** ASTIM & GEBELİK:**

Gebelerin % 0.4-1.3 ‘nde astma vardır. Beta agonistler, teofilin ve steroidler plasentayı geçebilirler ama önemli bir teratojen etkileri gösterilememiştir. Beta 2 agonistler, sodyum kromoglikat, nedokromil sodyum ve beklometazon hamilelikte kullanılabilir. Teofilin düzeyi gebelikte 12 mg/L ‘yi geçmemelidir.

Salbutamol ve terbütalin erken doğumu geciktirmek için kullanılmakta olup fetüste hafif taşikardi dışında herhangi bir anormallik yapmamıştır. Buna karşın steroid ve beta-adrenerjik ajanların kullanıldığı

bazı olgularda maternal akciğer ödemi bildiren yayınlar az değildir. Hamilelikte astım atağı olmuşsa prednizolon 40 mg/gün 3-7 gün kullanılıp kademeli olarak azaltılır. Deksa-metazon ‘un fetal ve maternal düzeyleri birbirine eşit iken prednizon-prednizolon ‘un fetal düzeyi maternal düzeyinin % 10 ‘u kadardır. Bunun nedeni kortizolün çoğunun plasentayı geçer geçmez fetal enzimlerle hızlı bir şekilde inaktif kortizona çevrilmesi olabilir. Prednison veya prednisolon anne sütüyle bebeğe geçerse de 30 mg ‘ın altındaki dozlarda bebekte yan etki görülmez. Astmalı bir gebede cerrahi girişim için anestezi gerektiğinde epidural blok, saddle blok, pudendal blok ve lokal anestezi önerilmektedir. Alfa adrenerejik ajanlar teratojendir. Gebede respiratuvar alkaloz, plasenta damarlarında vazokonstriksiyona yol açtığından hastanın PO₂ değeri normal sınırlarda olsa bile fetüsü korumak amacıyla hastalara oksijen vermek gerekir.

*** ASTİM & GENETİK:**

Tek yumurta ikizlerinden birinde astma varsa ötekinin riski: (% 20) ‘dir.

*** ASTİM & GIDA:**

Gıdaların pişirilmesi veya sindirilmesiyle antijenik özelliklerini tamamen yitirmedikleri bilinmektedir. Yer fıstığı, mısır, hindistan cevizi, balık, yumurta, süt ve muz astma krizlerini başlatabilir. Pamuk, keten ve hintyağı tohumu, kahve çekirdeği allerjen maddelerdir.

Tartrazin, gıda ve meşrubatlara sarı renk vermek için kullanılır. Tartrazin mastositlerden histamin salınımına yol açar. İntrensek astmalı olup aspirin allerjisinin olduğu hastalarda krizi tetikleyebilir. Kırmızı renk veren Amarath, mavi renk veren indigotine de astmatik reaksiyon yapabilir.

Bira, şarap, deniz ürünleri, kızarmış hazır patates ve soslu gıdaların içine konulan metabisülfid, sindirim kanalına girdikten sonra SO₂ ‘ye dönüşüp inhalasyonla bronşlarda astmatik reaksiyonu başlatır. Bu olay "lokanta astması" olarak bilinir. Metabisülfid bir kısım insanda ürtiker, anjiyonörotik ödem ve anafilaktik şok yapabilir.

Çin lokantalarında lezzet verici olarak kullanılan soya ürünlerindeki katkı maddesi olan sodyum glutamat da sülfidler gibi bronkospazm yaptığından "Çin restoranı astması" denilen özel bir tabloyu oluşturur. Zamanımızda allerjenik bir madde olan soya, çeşitli gıda maddeleri içerisine girmektedir.

*** ASTİM & HETEROJENİTE:**

Astım bilindiği üzere etiyopatogeneizde tip 1 hipersensitivite reaksiyonunun varlığına veya yokluğuna göre intrensek ve ekstrensek olmak üzere iki ana grupta incelenebilmektedir. Diğer yandan astımlılarda normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksek balgam substans P düzeyleri saptanmış; balgam substans P düzeyi ile FEV1/FVC arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir. Havayolundaki allerjik enflamasyon değişik yollarla nörojenik enflamasyonu da harekete geçirebilmektedir. Histaminin H1 reseptörleri üzerinden eozinofil lökositten substans P salınımına yol açabileceği bilinmektedir. Yine havayolundaki strüktürel hücrelerin enflamatuvar uyarılara LIF (Leukemia Inhibitory Factor) senteziyle yanıt verdiği ve LIF ‘in ise eozinofillerin substans P ‘ye verdiği kemotaktik yanıtı % 82 arttırdığı bildirilmiştir. Görüldüğü üzere astım dediğimiz patoloji havayollarında hem allerjik hem de nörojenik enflamasyon komponentlerini taşıyan bir anomalidir. Bu anomaliye sahip insanların ise ister aspirin isterse beta-adrenoseptör blokajına farklı yanıtlar verdiği gözlenmektedir. Değişik komponentler içeren ve astım adı altında bir yere toplanmış olan bu heterojen sendromların ortak özelliklerinin havayolu enflamasyonu, bronşiyal hiperreaktivite ve reversibl havayolu obstrüksiyonu olduğu bilinmektedir. Bu ortak özellikler duyarlı hayvanlara yapılan antijen inhalasyonları ile oluşturulabildiğinden bugün pekçok çalışmada deneysel astım modeli olarak allerjik havayolu enflamasyonunun kullanıldığını görmekteyiz. Deneysel astım modeli ilk kez 1937 ‘de Kallos ve Pagel tarafından tanımlanmıştır.

*** ASTİM & HORMON:**

Adrenal bezin majör sekretuar ürünü olan DHEA ‘nın immünomodülatör rolleri bulunmaktadır. DHEA ‘nın deney hayvanlarına enjeksiyonu otoimmün hemolitik anemiyi baskılayabilmekte, lupusda otoantikör gelişimini inhibe etmekte ve tümör gelişimini engelleyebilmektedir. Postmenapozal dönemde astımlılarda gözlenen DHEA düşüklüğü kullanılan ilaçlara sekonder olabilir. Kortikosteroid kullanımı hipofizden ACTH salınımını baskılar. Dolayısıyla DHEA gibi adrenal steroidlerin düşük plazma düzeyleri bu mekanizmaya bağlı olabilir. Ancak Karalus ve arkadaşları düşük DHEA düzeyi olan astımlıların % 44

'nde ACTH 'a verilen kortizol artışının normal olduğunu bulmuşlardır. Bu da DHEA 'nın farklı bir kontrol mekanizmasına sahip olduğunu düşündürmektedir.

*** ASTIM & HORMON & SEKS:**

Puberteden önce astım erkeklerde daha sık gözlenirken puberteden sonra oran tersine dönmekte ve kadınlar hastaların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Bir araştırmada 20-50 yaşları arasında astım prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu, erken erişkinlikten sonra astım nedeni hastane başvurularında kadınların daha belirgin bir yer tuttuğu gözlenmiştir. Bu gözlem ovaryal aktivitenin başlaması ile astım eğiliminin ortaya çıktığını düşündürmektedir. Astımın hormonal faktörlerden etkilenebildiği uzun yıllardır bilinmektedir. Kadınların % 40 'dan fazlasında premenstrüel dönemde astmatik yakınmalar şiddetlenmekte Ve % 60 'nda hamilelik esnasında hastalık aktivitesi değişmektedir.

Over foliküllerinin temel ürünleri olan östrojen ve progesteronun havayolu fonksiyonları üzerindeki etkisi hakkında çelişkili yayınlar mevcuttur. Postmenapozal dönemdeki 2 persistan astım olgusuna östrojen verildiğinde birkaç ay içinde semptom kontrolünün sağlandığı ve oral kortikosteroid tedavinin sonlandırıldığı bildirilmiştir. Östrojen, astımı olmayanlarda havayolu reaktivitesini iyileştiren bir ajan olmakla beraber astımlılarda östrojenin bronşiyal reaktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir. Bilindiği üzere menstrüel siklusun ovulasyona kadarki fazına folliküler faz denir. Bu fazda östrojen aktivitesi ön plandadır. Ovulasyondan sonraki 14 günlük faza ise luteal faz denilmektedir. Luteal fazda progesteron aktivitesi ön plandadır. Pauli ve arkadaşları önceden premenstrüel astımının farkında olmayan hafif astımlılarda luteal fazda PEF 'in düştüğünü ve astmatik semptomlarda artış olduğunu gözlemişlerdir. Bu bulgu progesteronun havayolu fonksiyonlarına olumsuz etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bunun nedeni belki de progesteronun beta 2 reseptör yoğunluğunu azaltmasıdır. Ancak östrojen konusundaki kararsızlık progesteron için de geçerlidir. Bir kısım araştırmacılar luteal fazda PEF 'in düşmediğini ve bronşiyal reaktivitenin artmadığını bildirmişlerdir. Progesteronun havayolu fonksiyonlarına olumlu etki göstermesi de olasıdır. Premenstrüel dönemde ciddi astım atağı geçiren bir olguda progesteron ile havayolu obstrüksiyonu iyileştirilebilmiştir.

Seksüel hormonların astım üzerindeki çelişkili etkileri ile ilgili yayınların devam edeceği kuvvetli bir olasılıktır. Çünkü bu hormonlar hem havayolu fonksiyonlarını iyileştirecek hem de bozabilecek etki mekanizmalarına sahiptirler. Hem östrojen hem progesteron bronş düz kaslarını gevşetmektedir. Östrojenler kortikosteroid metabolizmasını yavaşlatmakta ve antienflamatuar etkileri ile kemik iliğinde lökosit üretimini baskılamaktadırlar. Bu mekanizmalar ile oral kontraseptiflerin neden postmenapozal dönemde FEV1 'i yükseltebileceği veya mens öncesi dönemde solunum fonksiyonlarında meydana gelebilecek bozulmayı önleyebildiğini açıklamak mümkündür. Diğer yandan oral kontraseptif kullanımı menstrüel siklus boyunca daha stabil hormon düzeyleri yarattığından astım atağının tetiklenmesini engelleyebilir, bronşiyal hiperreaktiviteyi azaltabilir. Bu olumlu etkilere karşın östrojen, kortikosteroid bağlayıcı globülünün sentezini artırırken progesteron da kortizol bağlanma yerleri için yarışmaktadır. Bu son iki mekanizma doğal anti-enflamatuar mekanizmaları bloke ederek astımlıların kötüleşmesine neden olabilir. Literatürde oral kontraseptif kesilince iyileşen premenapozal ve postmenapozal olguları da bu mekanizmalar ile açıklamak mümkündür. Bununla beraber tıpkı aspirin gibi hangi astım olgusunun dişilik hormonlarına olumlu / olumsuz yanıt vereceğini önceden bilmek mümkün değildir.

Bugün astım patogenezinde öne sürülen bir mekanizma da intrinsek beta reseptör blokajıdır. Hipertansiyon nedeniyle beta bloker kullananlarda 2 hafta sonra LH, FSH, östradiol ve testosteron seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Astımlılardaki düşük LH, FSH, östradiol ve testosteron düzeylerinin altında yatan neden belki de bu beta reseptör blokajı olabilir. Progesteron astımlı kadınlarda lenfosit beta 2 reseptörlerini azaltmakta ve duyarsızlaştırmaktadır. Oysa sağlıklı kadınlarda tersini yapmaktadır. Bu da astımlı kadınlarda beta 2 adrenerjik reseptörlerin hormonal kontrolünde bir bozukluk mu var, sorusunu akla getirmektedir.

Astımlılarda seks hormon sonuçlarının birbiriyle çelişmesinin nedeni muhtemelen astımın heterojen bir hastalık olmasıdır. Uzun süreli çalışmalar premenstrüel semptomu olan astımlılarda PEF 'in düştüğünü, semptomu olmayanlarda ise düşmediğini göstermiştir. Bu araştırma en azından astımlıların hormona tepki verenler ve vermeyenler diye ikiye ayrılabilirliğini göstermektedir. Bir başka araştırmada ise 389 kadının % 6 'sı oral kontraseptif ile astma semptomlarının şiddetinin değiştiğini ifade etmiştir. Yalnız kadınların % 4 'ü ilaç alınca kötüleştiğini % 2 'si ise iyileştiğini ifade etmiştir. Bu örnek de tepki verenlerin de kendi aralarında iyi-kötü tepki verenler diye iki alt gruba ayrıldığını göstermektedir.

*** ASTİM & İKLİM:**

Dünyanın her yerinde bahar sonuyla yaz ve sonbahar başlarında astmalı hastaların hastanelere yatışında artış olmaktadır. İlkbaharda çayır polenlerinin, sonbaharda ise respiratuvar viral/mikoplasma enfeksiyonlarının rolü vardır. Yağışlı ve nemli yerlerde bitki örtüsünün daha yoğun oluşu pollen ve fungus allerjisine neden olur. Nemli yerlerde allerjenik fungus sporları kolayca ve çabuk ürer. Havanın ısısı, nem oranı, basınç değişiklikleri bronkospazmın oluşumundan sorumludur.

*** ASTİM & İLAÇLAR:**

Nonsteroid antienflamatuvarlar, beta-blokerler ve anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri astım atağını tetikleyebilirler. Alupent, isuprel, adrenalin gibi bronkodilatörler, lokal anestezikler, decadron ve celeston gibi steroid preparatları, gentamisin, deksamisin preparatlarının içindeki sülfat bronkospazm yapmaktadır. Glokom tedavisinde kullanılan göz damlalarının içindeki timolol, propranolol 'a göre 20 kat daha güçlüdür ve bronkokonstriksiyona neden olabilir. Disodyum kromoglikat ve N-asetil sistein 'e karşı astmatik reaksiyon bildirilmiştir. Diyabetli hastalar klorpropamid ve alkolü birlikte aldıklarında flaşing olmaksızın astma oluşabilmektedir.

*** ASTİM & İRRİTAN:**

İrritanların indüklediği astım için reaktif havayolu disfonksiyonu sendromuna bakınız.

*** ASTİM & KLİNİK:**

Astmalıların yarısında klinik tabloya perenniyal rinosinüzit veya atopik dermatit eşlik eder. Mevsimsel rinokonjunktiviti olanların % 5-10 'nda, perenniyal rinosinüziti olanların ise 3/4 'nde astma gelişmektedir. Astmalıların yarısı 7 yaşından önce semptomatiktir. İkinci sık görüldüğü dönem orta yaştır. 60 yaştan sonra ilk semptomları hisseden hasta grubu ise tüm astmalıların ancak % 2-3 'üdür. Hastalık çocuklukta erkeklerde sıkken (3/2) erişkinlikte eşitlenir. Çocukluk dönemindeki astmalıların yaklaşık yarısı yaş ilerledikçe asemptomatik olmaktadır. Tedavi edilmeyen olguların hemen hepsinde nokturnal nöbet vardır. Bayan astımlıların 1/3 'nde premenstrüel astma kliniği vardır. Egzersiz hemen bütün astımlılar için tetikleyici bir faktördür. Genç astımlılarda % 50-60 oranında saptanan atopi oranı, orta yaşı geçtikten sonra azalarak % 15 'e düşer. Astmalıların 1. dereceden akrabalarında astma, allerjik rinit, atopik dermatit görülme sıklığı % 60-90 'dır.

*** ASTİM & KOMPLİKASYON:**

En sık görülen komplikasyonlar pnömoni ve sağ kalp yetmezliğidir. Diğer komplikasyonlar solunum yetmezliği, aritmi, sekonder spontan pnömotoraks, mediastinal amfizem, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ateletazi, kosta fraktürleridir.

*** ASTİM & MESLEK & AYIRICI TANI:**

Meslek ile ilişkili havayolu hastalığı bronşiyal hiperreaktivite olmadan (endüstriyel bronşit) veya bronşiyal hiperreaktivite ile (mesleksi astım) kendini gösterir. Endüstriyel bronşitte latent peryot yok iken mesleksi astımda havayollarının duyarlaşması için bir latent peryot gerekir. Ancak klorür gazı, amonyum, asid anhidrit ve diizosiyanatlara bağlı meslek astımında bu latent süre birkaç saat olabilir. Mesleksi astımda çok düşük konsantrasyonlardaki ajan bile bronkospazm yapabilir. Endüstriyel bronşitin en sık nedeni pamuk tozları iken tahıl tozları da bu tabloya yol açabilmektedir.

*** ASTİM & MESLEK & EPİDEMİYOLOJİ:**

Meslek astımı, iş ortamında bulunan toz, gaz, duman ve kokulara maruziyet sonucu gelişir. Tüm astma olgularının en az % 2-3 'ü mesleksi astmadır. Meslek hastalığı olarak astımın insidansı giderek artmaktadır ve bugün endüstriyel akciğer hastalıklarının % 50 'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Meslek astımı, farklı serilerde daha büyük rakamlar verilse de tüm astımlıların %2-3'ü düzeyindedir. Resmi istatistiklere göre ülkemizde meslek astımı yönünden riskli olduğu bilinen Tarım-Orman-Avcılık, Madencilik, Petrol-Kimya-Lastik, Gıda, Dokuma, Deri, Ağaç, Kağıt, Basın-Yayın, Metal, Gemi, Enerji gibi birkaç işkolunda çalışan işçi sayısı iki milyonun üzerinde ve işyeri sayısı ise 200 000 düzeyindedir (Çımrın AH. Toraks Dergisi 2000; 1: 87).

Mobilya işi ve marangozlukta (cila, vernik), fırın işçiliğinde (un içinde yaşayan canlılar), matbaa ve kimya sanayii (izosiyanat), beyaz eşya yapımı (poliüretan), lehim yapımı (alüminyum), deterjan sanayii, boya atelyesi, metalürji, tekstil sanayii, laboratuvarlar mesleksen astmada önemlidir. Platin tozlarının ortama yayıldığı kuyumculuk, floresan lamba yapımı ve nikelajcılıkta çalışanlarda mesleksen astma görülebilir.

Fırıncılarda, unda bulunan tahıl proteinleri veya börek bulaşlarının % 3.3 oranında astım oluşturduğu bildirilmiştir. Laboratuvar çalışanları arasında küçük hayvanlara maruziyetle oluşan meslek astımı prevalansı % 8-12 arasında değişmektedir. Çeşitli imalat dallarında izosiyanata maruz kalan işçilerin % 1-10 'nda mesleksen astma görüldüğü bildirilmiştir. Deniz ürünleriyle uğraşanlarda bu oran % 9-36 'dır. Dokuma sektöründe, akut hava yolu yanıtı gözlenen bisinozis % 2-22 oranında iken meslek astımı sıklığı bu işkolunda % 0.6-2 düzeyinde bulunmuştur. Meslek astımı sıklığı sprey boyacıları arasında % 0-10, kuaförlerde % 1.7-13.6, orman ürünleri çalışanlarında % 2.5, sağlık çalışanlarında latekse bağlı olarak % 14, toz morfin işçilerinde % 11.6, deterjan işçilerinde % 7, cam süsleme işçilerinde % 7.3, çiçek satıcıları arasında % 30.4 düzeyindedir.

*** ASTIM & MESLEK & ETİYOLOJİ:**

Meslek astmasına neden olan 1000 'in üzerinde etken saptanmıştır. Platin tuzları, deterjanda "Bacillus subtilis" den elde edilen pepsin, tripsin, papain gibi enzimler, poliüretan sanayinde kullanılan toluen diizosiyanat, anhidratlar, zambak, lateks, formaldehit, platin, kobalt, vanadyum, alüminyum, nikel ve krom bileşikler, antibiyotikler, odun tozları, tekstil sanayiindeki pamuk tozları, böcek-bitki-hayvan ürünleri mesleksen astma neden olabilecek bileşiklerdir. Plastik endüstrisinde kullanılan trimellitic anhidrid mesleksen astma nedenidir (Chan-Yeung M, Malo JL. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 686-703).

Hayvanat bahçesinde çalışanlarda astımın daha sık gözlemlendiği bilinmektedir. Bu kişilerde astım öncesi çoğu zaman rinit, konjunktivit ve ürtiker yakınmaları vardır. Atopisi olanların üçte biri hayvan antijenlerine 3 aydan uzun maruz kaldıklarında meslek astımı geliştirirler (Slovak AJM, Hill RN. Br J Ind Med 1981; 38: 38-41). Bir çalışmada danay hayvanlarına 3 aydan uzun süre maruz kalanların % 56 'sında solunum ile ilişkili yakınmalar tespit edilmiştir (Bryant DH et al. Med J Aust 1995; 163: 415-8). Hayvan antijenleri içinde en çok fare idrarındakilere karşı duyarlılık gelişir.

*** ASTIM & MESLEK & KLİNİK:**

Etken maddeye duyarlılığın gelişmesi için belli bir latent peryodun geçmesi gerekmektedir. İzosiyanatlar ile tetiklenen astımda bu süre 7 yıl gibidir. Etken maddenin molekül ağırlığı düşerse latent peryod uzamaktadır. Bir çalışmada temastan sonra birkaç hafta veya yıl geçebildiği ifade edilmiştir (Cartier A. Eur Respir J 1994; 7: 153-60). Mesleksen astımda en sık rastlanılan belirtiler balgam, gözde yanma, yaşarmadır.

İzosiyanat astmasında bronkoalveoler lavajda bol miktarda nötrofil gözlenir. Platin tuzları ve hayvansal kaynaklı allerjenlere bağlı astma, iş yerinden uzaklaşma durumunda hemen ve tamamen geçer.

*** ASTIM & MESLEK & PATOGENEZ:**

Duyarlaştırıcı ajan yüksek molekül ağırlığındaysa çok yüksek ihtimal protein yapıdadır ve çoğu zaman IgE aracılı mekanizmalar patogeneze rol oynar. Ancak duyarlaştırıcı ajan düşük molekül ağırlıklı ise IgE bağımsız mekanizmalar da patogeneze görev alabilir. Kobalt, nikel ve izosiyanatlar doğrudan T lenfositleri uyartabilir.

İzosiyanatlar in vitro çalışmalarda hücre içinde cAMP ile rekabete girerek beta-blokerler gibi etki etmektedir. İzosiyanatlar PGE2 ve glukagon reseptörlerine etki etmekte ve ayrıca irritan reseptörleri de uyatarak bronkospazma yol açmaktadırlar.

Kırmızı sedir tozunun etkili maddesi olan plicatic asid ise domuz ve insan akciğer dokusundan histamin salınımına neden olmakta; klasik kompleman sistemini etkileyerek nötrofilik kemotaktik maddeler salgılanmasına yol açmaktadır. Pamuk, keten ve kenevir tozları histamin salınımına neden olurlar.

İnsektisitlerdeki organofosfatlar asetilkolin esteraz üzerinden tama yakın obstrüksiyona neden olabilirler.

*** ASTIM & MESLEK & PREDİSPOZİSYON:**

Laboratuvar hayvanları yada *Bacillus subtilis* enzimine karşı meslek astması gelişiminde atopi önemli bir risk faktörü olmasına karşın izosiyanatlara karşı meslek astması gelişiminde atopi bir risk faktörü değildir. Atopi özellikle yüksek molekül ağırlıklı duyarlaştırıcılara karşı meslek astımı gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür (Chan-Yeung M, Malo JL. N Engl J Med 1995; 333: 107-12). Sigara içmek de meslek astımı gelişmesi açısından bir risk faktörüdür (Zetterstrom O et al. BMJ 1981; 283: 1215-7).

*** ASTIM & MESLEK & PROGNOZ:**

Hastalık olguların % 40 'ndan fazlasında geride bulgu ve semptom bırakmadan iyileşir. Fakat hastaların % 30 'nda etken ortadan kaldırılrsa da kronik persistan semptomlar devam eder. Persistan astım özellikle düşük molekül ağırlıklı duyarlaştırıcılarla olmakla beraber yüksek molekül ağırlıklı proteinler ile de gelişebilmektedir. Toluen diizosiyanata bağlı astımı olanların % 7-12 'si iş ortamından uzaklaştırılrsa bile 2 yıl boyunca nonspesifik bronşiyal hiperreaktiviteyi devam ettirmiştir (Fine JM, Balmes JR. Clin Chest Med 1988; 9: 577-90).

*** ASTIM & MESLEK & TANI:**

Mesleki astmanın tanısı maruziyet öyküsü, sorumlu etkene maruz kalınan çalışma saatlerinde yada gece yakınmaların ortaya çıkması, hafta sonu yada tatillerde belirtilerin kaybolması yada bu dönemlerde akciğer fonksiyonlarında değişiklik görülmesi (reverzibl havayolu obstrüksiyonu) ve semptomatik olgularda serumda spesifik IgE yada IgG ölçümü ve çalışılan alanda etken madde konsantrasyonunun belirlenebildiği durumlarda yapılan spesifik bronkoprovokasyon testleriyle konulmaktadır. Anamnezde yine aynı iş yerinde çalışan birden fazla kişide benzer bulguların görülmesi önemlidir.

Mesleki astmanın tanısında kesin tanı yöntemi olan spesifik bronkoprovokasyon testleri ancak % 48 gibi düşük oranda tanı koydurabilmekte ve bu tip bronkoprovokasyon testleri teknik zorluklar nedeniyle nadir olarak uygulanabilmektedir. Bu nedenle tanıda genellikle nonspesifik bronş provokasyon testleri yapılabilmektedir. Mesela izosiyanatlara karşı spesifik bronş hiperreaktivitesi olanların % 91 'nde aynı zamanda nonspesifik bronş hiperreaktivitesi vardır. Diğer yandan spesifik bronkoprovokasyon testinde kişi erken faz (10-15 dakika sonra) ve geç faz (5-8 saat) reaksiyonları ayrı ayrı veya beraberce verebilir.

Bunların dışında tanıda işyeri FEV1 ölçümleri ve uzun süreli PEF takibi de yapılabilir. İşe başlamadan önce ölçülen değere göre iş sırasında ve sonrasında ölçülen FEV1 'de % 20 'den fazla azalma görülmesi tanıya yardımcı olur. Bazı araştırmacılar PEF ölçümlerinin 3-4 hafta süresince hergün yapılmasını, gün içinde de sabah kalkınca, işe başlamadan önce, iş bitince ve yatarken olmak üzere günde 4 kez yapılması gerektiğini belirtmektedirler. Yalnız PEF ölçümü efora bağımlı olduğundan mobil spirometre ile FEV1 ve FVC değerlerinin takibinin daha uygun olduğu ifade edilmektedir.

*** ASTIM & MESLEK & TANIM:**

Belirli bir iş ortamındaki ajanlara ve koşullara bağlı olarak gelişen, hava akımı hızı azalması ve havayolu aşırıduyarlılığı olarak tanımlanmaktadır.

*** ASTIM & MESLEK & TEDAVİ:**

Kişi ortamdan uzaklaştırılamayacaksa özel maskeler kullanılmalıdır.

*** ASTIM & MORTALİTE:**

Astma bağlı ölüm riski, şiddetli fikse havayolu obstrüksiyonu olanlara göre yüksek düzeyde bronşiyal hiperreaktivitesi olanlarda ve FEV1 değişkenliği olanlarda gözlenir. Bir çalışmada astma bağlı ölümün göreceli riski bronkodilatatöre FEV1 yanıtı % 50 'nin üstünde olduğu grupta 7 kat daha fazla bulunmuştur. Astım mortalitesi için diğer bildirilen risk faktörleri: 40 yaşın üstünde olma, sigara içme ve kanda eozinofilidir.

Hastalığı kontrol altına alınamamış olanlardaki ölüm nedenleri: 1. solunum yetmezliği, 2. kor pulmonale, 3. enfeksiyon, 4. pnömotoraks veya ateletaksi gibi komplikasyonlar iken ani ölüm gösteren astmalılarda olası nedenler: 1. status astmatikus, 2. anstabil astma (brittle asthma), 3. ilaç toksisitesi, 4. idiyosenkratik, anafilaktik reaksiyon, 5. ventriküler aritmi, 6. iyatrojenik adrenal yetmezlik, 7. myokardiyal kontraksiyon bant nekrozudur.

*** ASTİM & MORTALİTE & BETA AGONİST:**

Nisan 1989 'da Yeni Zelanda 'lı araştırmacılar fenoterol kullanımı ile astıma bağlı ölüm riskindeki artış arasında paralel bir ilişki olduğunu ancak bu ilişkinin albuterolde saptanmadığını bildirmişlerdir. Ama daha sonraki çalışmalar hemen tüm $\beta 2$ agonistlerin astım mortalitesini arttırabileceğini göstermiştir. Ancak aradaki ilişkide β agonistlerin neden mi sonuç mu olduğu belli değildir. İlaç toksisitesi mortaliteye neden olabileceği gibi ciddi akciğer hastalığı nedeniyle olguların ilaç ihtiyacı da artmış olabilir. Beta 2 agonistlerin astım mortalitesini arttırmalarının nedeni bronş reaktivitesini şiddetlendirmelerinden veya hedef hücrelerde glukokortikoid etkilerini bloke edebilmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Diğer yandan β agonistler hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon mekanizmasını kırarak akciğerde ventilasyon/perfüzyon dengesini bozarlar ve arteriyel PO₂ 'yi düşürürler. Bir olası neden de bu ilaçların kardiyotoksik etkileridir. Araştırmalar $\beta 2$ agonist kullanımının hem astım hem de kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

*** ASTİM & NAZAL POLİP:**

Nazal poliplerin endoskopik cerrahi ile rezeksiyonu, astımı iyileştiremez ancak hastanın yaşam kalitesini artırır (Uri N et al. J Laryngol Otol 2002; 116: 185-9). Nazal polip nedeniyle opere edilmiş 41 olgu operasyondan 20 yıl sonra tekrar değerlendirildiklerinde % 85 'inde nazal polip yenilemiştir (Vento SI et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 85: 209-14).

*** ASTİM & NOKTURNAL:**

Geceleri oluşan astma nedenli dispne atakları gündüz saatlerine göre 40 kez daha fazladır. Normal kişilerde geceleri bronkokonstriksiyon oluşmakta FEV₁ 'de % 8 'lik gece-gündüz farkı meydana gelmektedir. Akciğer fonksiyonlarındaki değişme sabaha karşı saat 02.00-04.00 arasında en düşük değerlere ulaşmaktadır. Sabaha karşı steroid ve katekolamin değerleri düşerken histamin düzeyleri artmaktadır. Bir çalışmada 04.00 'e yakın saatlerde bronşiyal hiperreaktivitede belirgin bir artış olduğu ve bronkoalveoler lavaj sıvısındaki enflamatuvar hücre sayısının arttığı gösterilmiştir. Nokturnal astmada yataktaki dermatofagoidesler veya gündüz karşılaşılan allerjenlere verilen geç yanıt da sorumlu tutulmuştur. Astmalılarda % 47-63 oranında görülen gastro-özefajeal reflünün de nokturnal astmaya katkıda bulunabileceği söylenmiştir.

Nokturnal semptomları olanlarda geceleri havayolu enflamasyonu şiddetlenmektedir. Eozinofil düzeyleri geceleri hem havayolunda hem de periferik kanda artmaktadır. Periferik kandaki artış hipodens eozinofilleri de ilgilendirmektedir. Geceleri eozinofil sayısındaki artışa serum eozinofil granül bileşenlerindeki artış eşlik etmektedir. Gece serum ECP ve EDN düzeyleri de arttığından nokturnal semptomların oluşumunda eozinofil aktivasyonunun da rol oynadığı düşünülmektedir. ECP düzeyindeki artış gece başlamakta, pik düzeyine sabah erken saatlerde ulaşmaktadır. Nokturnal semptomları olan astımlılarda BAL sıvısında IL-3, IL-5 veya GM-CSF 'nin değil ancak IL-1 beta 'nın arttığı bildirilmiştir. Bu bilgilere rağmen astımlılarda nokturnal semptomların oluşumunda eozinofillerin yeri netleşmiş değildir. Bazı araştırmacılar nokturnal semptomu olanlarla olmayanlar arasında BAL eozinofil sayısı ve aktivasyon düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptamadıklarını öne sürmüşlerdir.

*** ASTİM & PATOGENEZ:**

Astmada T helper 2 lenfositler tarafından yönetilen, mastosit ve eozinofilleri içeren enflamasyon vardır. Erken ve geç dönem astmada bronş mukozasındaki kalıcı enflamasyonda kilit hücre eozinofillerdir. Astım klinik olarak atopinin olması veya olmamasına göre iki alt grupta incelenebilir. Atopinin olduğu gruba "ekstresek astım" olmadığı gruba ise "intrensek astım" adı verilmektedir. Ekstresek astımdan sorumlu olan hücre havayolunda belli bir veya birçok antijene karşı duyarlı hale gelmiş olan T helper 2 lenfositlerdir. Bu lenfositler antijenle karşılaşınca IL-4 salgılayarak IgE düzeyinin artmasına IL-5 salgılayarak doku ve periferik kan eozinofilisine neden olmaktadır. İntrensek astımda ise bugün halen bilinmeyen mekanizmalar söz konusudur. Tıpkı ekstresek astımdaki gibi bir lenfosit subgrubunun havayollarına geldiği ve yine IL-5 salgılayarak eozinofilleri havayollarına çağırdıkları bilinmektedir. Ancak bu grupta çok heterojen hasta grupları var olduğundan muhtemelen birden fazla mekanizmaların rol oynadığı sanılmaktadır.

Akut astma atağında renin-anjiyotensin sistemi aktive olmaktadır. Anjiyotensin in vivo olarak bronkokonstriksiyona yol açar.

Bazı astmatiklerde alfa reseptör uyarımının da bronkospazma katkısı olduğu şeklinde yayınlar vardır.

Astmalı hastalarda havayolu epitelinin hasarlanması sonucunda afferent sinir sonlanmaları olan C lifleri, özellikle bradikinin ve prostaglandinler olmak üzere, enflamatuvar mediyatörlerle uyarılırlar. C liflerinin uyarılmasıyla sinir sonlanmalarından salgılanan nöromediyatörler bronş düzkas spazmı, bronş ödemi ve aşırı mukus sekresyonuyla karakterli akson reflekslerini meydana getirir. Ayrıca normal havayolu epiteli tarafından salgılanan enkefalinaz sentezi yapılamaz. Sonuçta akson refleksi potansiyalize olur.

*** ASTİM & PATOGENEZ & BRONŞİYAL EPİTEL:**

Akciğer transplantasyonu yapılan olgulardaki çalışmalar bize astma konusunda çok değişik yaklaşımlar getirmektedir. Daha önceden astma hastalığı olup normal bir bireyin akciğerini alan bir olguda astma hastalığının ortadan kaybolduğu görülmüştür. Buna benzer olarak kendisine astmalı bir hastanın akciğeri transplante edilen başka bir olguda ise astma kliniği ortaya çıkmıştır. Bu olguların red reaksiyonu nedeniyle immünosupressif kullanmaları gerektiğinden immünolojik reaksiyonların bu hasta popülasyonunda çok önemli olmadığını varsaymak gerekecektir. Yine operasyon sırasında vagotomi de yapıldığı için lokal olanlar dışında nöronal mekanizmalar da devre dışı kalmış olacaktır. İş böyle olunca da astmanın sadece akciğerlere sınırlı, lokalize bir patoloji olduğunu düşünmek icabetmektedir. Bu gözlem astmada havayolu enflamasyonuna yol açan ve sürdüren anomalinin immün efektör hücrelerden değil de akciğerin histolojik kesitlerinde bulunan hücrelerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Deneyisel çalışmalarda havayolunda yerleşen epitel, makrofaj ve fibroblastların da GM-CSF sentezleyip salgılayabilecekleri gösterilmiştir. GM-CSF, insan mast hücrelerinde beta-triptaz ekspresyonunu spesifik olarak inhibe eden bir sitokindir. Bu gözlem strüktürel hücrelerin allerjik havayolu enflamasyonunu modüle edebileceklerini gösteren bir diğer delildir.

Astmada topikal glukokortikoid tedavinin son derece etkili olması nedeniyle primer patolojik sürecin epitelyal veya subepitelyal bölgede olması en kuvvetli olasılıktır. Havayolu epitel hücrelerince yapılan sitokin sekresyonu, lokal enflamatuvar süreçleri başlatabileceği gibi aktive makrofaj, lenfosit, mastosit ve eozinofillerce oluşturulmuş enflamasyonu amplifiye de edebilir. Havayolu epitel hücrelerinden salınan bir takım faktörlerce immatür mast hücrelerinin proliferasyon ve diferansiyasyonunun düzenlendiği; bu faktörlerce fare mast hücrelerinin degranülasyonunun inhibe edilebileceği bildirilmiştir.

Astmada epitel toksisitesi ile bronşiyal hiperreaktivite arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Epitelyal hasarlanmanın bronşiyal hiperreaktiviteye neden olduğu spekülasyonu kısmen deney hayvanı çalışmalarına bağlıdır. NO₂ ve O₃ gibi mukozal toksinler, İnfluenza gibi trakeobronşiyal ağaçta diffüz destrüksiyon yaratan ajanlara bronşiyal hiperreaktivitenin eşlik etmesi bu hipotezi destekleyen bulgulardır. Epitelin dökülmesi hem mukozal bariyeri kırarak hem de taşıkininleri yıkan nötral endopeptidazlarda azalmaya yol açarak nörojenik enflamatuvar sürecin potansiyalize olmasına katkıda bulunabilir. Hasarlanmış epitel LTB₄ sentezleyebilirken epitel kökenli relakse edici faktörü sentezleyemez. Bu ve benzeri mekanizmalar havayollarının nonspesifik stimuluslara daha kolay ve daha güçlü yanıt vermesine (bronşiyal hiperreaktivite) neden olabilir. Tüm bunlara rağmen bugün kabul görmüş düşünce astmada bronşiyal hiperreaktiviteyi yaratanın, epitel hasarı değil ama her ikisini de meydana getiren sürecin havayolu enflamasyonu olduğudur.

Bronşiyal epitel hücreleri havayolu enflamasyonunu tetikleyebilecekleri gibi peribronşiyal fibrozis sürecine de katkıda bulunabilecek büyüme hormonları ve sitokinler taşımaktadır. Bununla beraber subepitelyal dokuyu oluşturan kollagen liflerin (Tip III ve V) epitel hücre kökenli lifler olmaması nedeniyle bu sürecin de enflamatuvar hücrelerce meydana getirildiği düşünülmektedir.

*** ASTİM & PATOGENEZ & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Geç faz astmatik cevap erken bir eozinopeni ve geç dönem bir eozinofili ile beraberdir. Eozinopeninin şiddeti geç faz astmatik reaksiyonun büyüklüğü ve havayolu reaktivitesi ile orantılıdır. BAL sıvısında MBP gibi toksik eozinofilik proteinlerin artışı astma semptomlarındaki artışa paralel gitmektedir. MBP düzeyi aynı zamanda bronşiyal aşırı cevaplılığın derecesiyle de doğrusal bir ilişki takibetmektedir. MBP, ECP, EDN (Eozinofil kökenli nörotoksin), EPO (Eozinofil peroksidaz) eozinofil aktivitesini gösteren markırlar olup hepsinin enflamatuvar etkinliği mevcuttur. Periferik eozinofil düzeyleriyle astmanın klinik ciddiyeti arasında korelasyon olduğu iddia edilmiş olmakla birlikte

maymunlarda eozinofil sayısından çok EPO 'nun daha duyarlı bir enflamasyon markırı olduğu saptanmıştır.

Arjinden zengin toksik proteinlerine ek olarak eozinofillerin proenflamatuvar arazidonik asid metabolitleri (LTC4,LTD4,PAF) sentezleyebilme ve birtakım sitokinleri salgılayabilme yetenekleri de vardır. Antijen sunucu hücre olarak da görev yapan eozinofillerin süperoksid anyon üretimine göre aktivasyon dereceleri de saptanabilmektedir. Eozinofillerin üzerinde düşük afiniteli IgE, IgG ve IgA reseptörleri bulunmakta ve herbirinin stimülasyonu muhtemelen farklı mediyatörlerin salınımına neden olmaktadır.

Astmada havayollarına gelen eozinofillerin temel görevi salgıladıkları spesifik granül proteinleriyle bronşiyal epiteli hasarlamaktır. Epitel hücrelerine bağlanan eozinofillerden açığa çıkan bazik proteinler ve oksijen metabolitleri, epitel hücrelerini birbirine bağlayan adezyon moleküllerini (desmozomlarda bulunan kadherinler gibi) parçalayarak epitel deskuvamasyonuna neden olurlar.

Eozinofiller bir yandan doku destrüksiyonuna yol açarken diğer yandan doku remodeling sürecini de harekete geçirirler. Eozinofillerden salınan TGF-alfa ve beta (Transforming Growth Factor) fibroblastlarda tip I, III ve V kollagen sentezini stimüle ederek subepitelyal fibrozise neden olmaktadır.

*** ASTIM & PATOGENEZ & IL-5:**

1992 'ye kadar havayollarındaki allerjik enflamasyonun gelişimi ve sürekliliğinden IL-4 ve IL-5 üretebilen bir T lenfosit subgrubunun (T helper-2) sorumlu olduğu düşünölmekteydi. 1992 yılında Walker ve arkadaşları astmalıların BAL sıvılarında sitokin ekspresyonunu araştırmış; ekstrensek astmalılarda artmış IL-4 ve IL-5 sentezi T helper-2 aktivasyonunu düşöndürmüşken intrensek astmalılarda artmış IL-2 ve IL-5 sentezi ne T helper-1 ne de T helper-2 fenotipine yakıştırılabölmüştür. Bu da intrensek astmada henüz idantifiye edilmemiş başka bir T lenfosit subgrubunun sorumlu olabileceğini göstermektedir. Hem intrensek hem ekstrensek astmada yer alan ortak sitokinin IL-5 olduğu anlaşıöınca dikkatler bu sitokinin üzerinde yoğunlaşmıştır. Artık günümüzde eozinofilik migrasyonla karakterize bronşiyal hiperreaktivite gelişiminde IL-5 'in esansiyel bir faktör olduğu düşünölmektedir.

Astmatik reaksiyondaki bronşiyal eozinofili sürecinden sorumlu dominant sitokinin IL-5 olduğu bildirölmüştür. Yine allerjik bronşitte havayolu eozinofil popölasyonunun ömrünü uzatmada en önemli bileşöğin IL-5 olduğu sanılmaktadır. Diğer yandan inhaler antijen maruziyetine verilen eozinofilik havayolu enflamasyonunun CD4(+) T lenfositlerine olduğu kadar IL-5 'in varlığında da bağı olduğu ifade edilmiştir. Anti-IL-5 antikorları deneysel modellerde geç faz astmatik yanıtta bronşiyal eozinofiliyi ve bronşiyal hiperreaktiviteyi inhibe edebilmektedirler. Havayolu epitelinde yapısal olarak IL-5 ekspresse eden farelerde peribronşiyal eozinofil lökosit akümüölasyonu olduğu gibi epitelyal hipertrofi, goblet hücre hipertrofisi ve fokal kollajen birikimi gibi astma eşlik eden patolojik değışikliklerin de meydana geldiğı gözlenmiştir.

Duyarlaştırılmış hayvanlarda antijen inhalasyonundan sonra peribronşiyal lenf nodlarında IL-5 sentezinin stimüle olduğu ve bronkoalveoler lavaj sıvısında IL-5 'in arttığı gözlenmiştir. Deney hayvanlarına intratrakeal IL-5 verildikten 24 saat sonra bronkoalveolar lavaj sıvısında makrofaj, eozinofil ve nötrofil lökositlerin arttığı, deskuvame olmuş epitel hücrelerinin varlığı göze çarpmıştır. Deney hayvanlarında antijen inhalasyonundan sonra IL-5 sentezleyen ana kaynağın T lenfositler olduğu gösterölmüştür. Atopik astım ve allerjik rinitli olgularda nazal ve bronşiyal mukozada IL-4 ve IL-5 ekspresse eden hücrelerin % 70 'den fazlası T lenfositlerdir. Diğer IL-4 (+) ve IL-5 (+) hücrelerin ise mast hücreleri ve eozinofil lökositler olduğu görölmüştür. IL-5 'in bu kilit rollerine karşın Wang ve arkadaşlarının yaptıkları ilginç bir çalışmada, antijene bronşiyal eozinofili yanıtının verilebilmesi için sistemik sirkölasyonda IL-5 'in bulunması gerektiğı, lokal IL-5 'in ise anlamlı bir rol taşımadığı bildirölmüştür. Bu örneklerden IL-5 'in allerjik bronşitte eozinofil fonksiyonunu regüle ettiğı kolayca anlaşılaböbilir. Bununla beraber her astım olgusunda IL-5 mRNA pozitifliğinin saptanamayacağı da unutulmamalıdır.

*** ASTIM & PATOGENEZ & İNTERFERON:**

Hacken NHT ve arkadaşları (Eur Respir J 1998; 11: 312-6), serum gamma-inteferon düzeyi ile artmış havayolu duyarlılığı ve sirkadyen ekspiratuar zirve akım varyasyonu arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Magnan AO ve arkadaşları (Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1790-6) atopik olmayan astımlıların, atopik olan astımlılara göre daha yüksek serum gamma-interferon düzeylerine sahip olduklarını bildirmiştir. Corrigan CJ ve arkadaşları (Am Rev Respir Dis 1990; 141:

970-7), akut ciddi astımda izlenen yüksek plazma gamma-interferon düzeylerinin tedaviyle normale döndüğünü bildirmiştir.

*** ASTIM & PATOGENEZ & LENFOSİT:**

Allerjenleri tanıyan ve reaksiyon veren sadece mast hücreleri değildir. Bu işlem sensitize T hücreleri tarafından da yapılabilir. Nasıl mast hücrelerinden salınan mediyatörler geç fazda nötrofil ve eozinofillerin kemotaksisine neden oluyorsa allerjen spesifik T hücrelerinin persistan aktivasyonu da nötrofil ve eozinofillerin infiltrasyon ve aktivasyonuna neden olmaktadır.

Astma hastalığının ortaya çıkması havayollarında bulunan bir CD4(+) lenfosit subpopülasyonunun (T helper-2) sensitize olması sonucunda oluşuyor, gibi görünmektedir. Bu lenfosit subtipi IgE üretimini kolaylaştıran, mast hücre ve eozinofillerin büyüme ve aktivasyonlarını stimüle eden ve havayollarının savunma mekanizmalarını harekete geçiren bir grup sitokini üretmektedir.

Watanabe ve arkadaşları sensitize edilmiş hayvanların mononükleer hücrelerini sensitize edilmemiş hayvanlara vererek bunlarda geç faz astmatik reaksiyon ve bronşiyal hiperreaktivite oluşturabilmişler ancak erken faz allerjik reaksiyonları meydana getirememişlerdir. Bu sonuç mononükleer hücrelerin (monosit/makrofaj ve lenfositler) allerjik havayolu enflamasyonunun kontrolünü ellerinde tuttuklarını göstermektedir.

T lenfositler allerjik havayolu enflamasyonunun orkestra şefidir. Deney hayvanlarında CD4(+) T lenfositlerin ortadan kaldırılmasıyla antijene verilen bronşiyal eozinofili ve bronşiyal hiperreaktivite yanıtının tamamen önlenilebileceği görülmüştür. Duval (erken+geç faz) astmatik reaksiyon veren bireylerde havayolu antijen maruziyetini takiben periferik kanda CD4(+) T lenfositleri azalmakta; maruziyeti takiben 48 saat sonra ise bronkoalveoler lavajda CD4(+) T lenfositleri artmaktadır. Antijen maruziyeti T lenfosit akümülyasyonuna olduğu gibi T lenfosit aktivasyonuna da yol açmaktadır. CD25 (IL-2 reseptörü), HLA-DR ve VLA-1 pozitifliğinin T lenfosit aktivasyon markırı olarak kullanılabilceği bildirilmiştir. Nitekim semptomatik atopik astımlıların havayollarındaki T lenfositlerin de CD25 ve HLA-DR (+) olduğu gözlenmiştir. Bugün için antijenin tetiklediği kronik eozinofilik havayolu enflamasyonunun T lenfosit bağımlı bir reaksiyon olduğu, antijen sunucu hücrelerin de T lenfositlere asistanlık yaptığı kabul edilmektedir. Astımlıların aktive T hücreleri sentezledikleri IL-3, IL-5 ve GM-CSF ile eozinofil lökositlerin havayollarına çekilmelerine, metabolik aktivitelerinde artışa ve hayat sürelerinin uzamasına neden olmaktadır. Endobronşiyal antijen maruziyetine verilen GM-CSF salınımı esas olarak lenfosit kökenli olmakla beraber alveoler makrofajlar da bu salınımına kısmen katkıda bulunmaktadırlar.

Lenfositlerin astmada özel bir yerleri olacağı kesindir. Antijene sadece erken faz reaksiyon verenlerin BAL sıvısında CD4(+) lenfositlerde azalma ve CD8(+) lenfositlerde artma saptanmıştır. Bu gözlem CD8(+) lenfositlerin enflamatuvar hücre aktivasyonunu ve sitokin sentezini önleyici bir modülatör etkisi olduğunu düşündürmektedir.

*** ASTIM & PATOGENEZ & MAKROFAJ:**

Monosit ve makrofajların astmatik enflamasyondaki konumları tam kesinlik kazanmamış olmakla birlikte monoklonal antikorlarla yapılan çalışmalar astmadaki mukozal enflamasyona makrofajların da katıldığını göstermektedir. Sitoplazmik ve membran morfolojisindeki değişiklikler, bazan eozinofil ve mast hücrelerinin fagositozu gibi histolojik gözlemler de bu bulguyla uyum içindedir.

Makrofajlar TxA₂, LTB₄, PAF gibi eikozanoidler, kompleman fragmanları, IL-1, IL-6, TNF-alfa, GM-CSF, PDGF, TGF-beta gibi sitokinler, süperoksid anyonları ve proteolitik enzimler salgılayabilmektedir. Düşük afiniteli IgE reseptörleri içeren, T hücrelere antijen sunucu özellikler taşıyan monosit / makrofajlar, bellek T hücrelerini aktive edebilecekleri gibi T hücre cevaplarını baskılayabilir ve immünomodülatör etki gösterebilirler.

*** ASTIM & PATOGENEZ & MAST HÜCRESİ:**

Astmada havayolundaki enflamasyon tipik olarak immünolojik bir olayca başlatılmaktadır. Olayın başlamasında sorumluluk mast hücrelerine ait iken devamlılık çapıtlı hücrelerce salgılanan mediyatörlerce sağlanmaktadır. Bol miktarda yüksek afiniteli IgE reseptörleri ekspresse eden mast hücreleri geniş bir spektrumda proenflamatuvar mediyatörler serbestleyebilecekleri gibi potansiyel bir sitokin kaynağı olarak da görev görebilirler. Mukozal yüzeyler, düz kas ve kan damarları gibi stratejik yerlerde lokalize olan mast hücreleri hem erken hem de geç faz astmatik yanıtta önemli rollere sahip bir

hücredir. Bu özellikleri nedeniyle mast hücreleri astma ve diğer allerjik hastalıklarda "santral efektör hücre" olarak kabul edilmiştir.

Mast hücre aktivasyonu, astmayı başlatan immünolojik zincirde kilit bir role sahiptir. İster intrinsek ister ekstrinsek tip olsun astması bulunan kişilerde, atopik statustan bağımsız olarak, bronşiyal biyopsilerde yüksek afiniteli IgE reseptörü bulunduran hücrelerde anlamlı derecede artış saptanmıştır. Bu bulgu bu reseptörleri taşıyan mast hücreleri ve makrofajların intrinsek ve ekstrinsek astmada ortak bir sinyal mekanizmasını kullandıklarını düşündürmektedir. Diğer yandan hem intrinsek hem ekstrinsek astmalılarda eozinofil ve CD25(+) hücrelerin artmış miktarlarda bulunması, mast hücre degranülasyonunu takibeden ve astma hastalığına yol açan fizyopatolojik sürecin aynı olduğu izlenimini vermektedir.

Eskiden astma ve bronşiyal hiperreaktivite patogenezi açıklanırken kullanılan ifadelerden birisi şu şekildeydi:

- a) Mast hücrelerinden salınan kemotaktik faktörlerce eozinofil ve nötrofil kemotaksisi meydana getirilmektedir.
- b) Eozinofillerden salınan toksik proteinlerle epitel deskuvamasyonu oluşunca myelinsiz sensoriyel sinir uçları (C lifleri) dış uyaranlarla doğrudan temasa gelmekte ve akson refleksi ortaya çıkmaktadır.
- c) Akson refleksiyle açığa çıkan nöropeptidler tekrar mast hücrelerini degranüle ederek siklusu tamamlamaktadır.

Bugün bu görüşün fizyolojik gerçeklerle tam uyuşmadığı ortaya çıkmıştır. Astmada enflamasyonu başlatan mast hücreleri olmakla beraber devamından T lenfositler, eozinofiller ve makrofajlar sorumludur. Astma atağında (geç faz astmatik reaksiyon) mast hücre stabilizanlarının önemli bir etkinliğinin olmaması nedeniyle enflamasyonun devamında mast hücrelerinin dominant bir rolünün olmadığı düşünülmektedir. Bu kronik enflamatuvar süreçte sitokin havuzuna katkıda bulunan diğer hücreler bronşiyal epitel hücreleri ve matriks doku elemanlarıdır.

Astmada mast hücre aktivasyon markırlarındaki artış, eozinofil aktivasyon markırlarındaki artışla beraberdir. Astımlılarda metakolin cevaplılığı ile balgamdaki eozinofillerin sayısı, ECP ve histamin düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur. Diğer yandan astmalıların balgamındaki albümin düzeyiyle ECP, triptaz ve histamin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Astmada havayolu mast hücre sayısında 5-6 kata varan bir artış meydana geldiği bildirilmiş olmakla beraber bu konu kesinlik kazanmamıştır. Bununla beraber astmalıların havayollarında en bol bulunan hücre tipi mast hücreleri değil, CD4(+) T hücreleri ve eozinofillerdir. Havayollarındaki mast hücre ve bazofil sayısının bronşiyal hiperreaktivite ile korelasyon gösterdiği bildirilmiş olmasına rağmen orta derecede astımı olan çocuklarda yapılan çalışmalar havayolu fonksiyonunun mast hücrelerinden çok eozinofil ürünlerince regüle edildiğini ortaya çıkarmıştır. Allerji ve astmanın akut semptomlarından büyük ölçüde mast hücre kökenli mediyatörler sorumlu tutulurken kronik semptomlar eozinofil kökenli ürünler (PAF gibi) ve eozinofil aracılı doku hasarıyla açıklanmaktadır.

*** ASTİM & PATOGENEZ & NÖTROFİL LÖKOSİT:**

Polimiksin B inhalasyonu ile meydana getirilmiş kronik bronşiyal nötrofiliye bronşiyal hiperreaktivitenin eşlik etmediğinin ortaya çıkmasından sonra astımda nötrofillerin rolü oldukça spekülatif kalmıştır. Hatta nötrofillerin astmada inhibitör bir rol oynaması da ihtimal dahilindedir. Triptazı inhibe eden laktoferrin koyunda geç faz allerjik havayolu reaksiyonlarını ortadan kaldırmıştır. Aktive edilmiş nötrofillerden açığa çıkan laktoferrin, 4 subünitten oluşan aktif triptaz molekülünün kuvarterner yapısını bozmaktadır. Bu etkisini muhtemelen triptaz molekülünün tetramerlerini stabilize eden heparini sıkıca bağlayarak yapar.

*** ASTİM & PATOLOJİ:**

Astmalının balgamında eozinofillerin parçalanma ürünü olduğu söylenen Charcot-Leyden kristalleri, Creole cisimcikleri ve dökülen bronş epitelinin oluşturduğu Curschmann spiralleri görülebilir. İntraluminal sekresyonda artış, bronş epitelinde deskuvamasyon, mukozal ve submukozal ödem, bronş düz kaslarında hipertrofi, bazal membran kalınlaşması, vazodilatasyon, submüköz glandlarda hipertrofi, hücre infiltrasyonu (eozinofil, mastosit, makrofaj, T lenfosit) vardır.

Astmadaki epitel deskuvamasyonundan muhtemelen metalloproteazlar sorumludur. Eozinofil kökenli ajanlar epitel dökülmesi ve harabiyatına neden olmaktadır. Hafif ve orta şiddetteki astımda

epitelde hasar kolumnar ve bazal hücreler arası bir alanda lokalizedir. Desmozomların zayıfladığı gözlenmiştir.

Havayolundaki enflamatuvar süreç subepitelyal myofibroblastların proliferasyonuna neden olarak büyüme faktörlerinin salınımına yol açar. Myofibroblastlar tip 1, 3, 4 kollajen salgılayarak bazal membran kalınlaşmasına neden olurlar. Eozinofil granülleri içindeki TGF-beta ve bronş epitelindeki PDGF bu fibrotik süreci hızlandıran ajanlardır. Myofibroblastlar ayrıca TNF-alfa varlığında GM-CSF salgılayabilmektedirler.

*** ASTİM & PEDİYATRİ & ATAK:**

Çocuklukta astım ataklarının % 85 'ten fazlası viral enfeksiyonlarla tetiklenir (Rachelefsky G. Pediatrics 2003; 112: 382-97).

*** ASTİM & PEDİYATRİ & EPİDEMİYOLOJİ:**

Çocuklarda astma prevalansı % 8-13 'dür. En sık 5-10 yaşlarında kendini gösterir. İlk belirtiler çocukların % 80-90 kadarında 4-5 yaştan önce ortaya çıkar. 14 yaşın altında astma erkeklerde 2 kat sıklıdır. Bunun nedeni erkek çocuklarda havayolu enfeksiyonlarının daha sık görülmesi ve erkeklerde havayollarının daha dar olmasıdır.

*** ASTİM & PEDİYATRİ & FİZYOLOJİ:**

Çocuklukta akciğerin statik elastik yapısındaki zayıflık nedeniyle havayolları ekspirasyon sırasında erkenden kapanarak ventilasyon/perfüzyon dengesini bozar. Bronşiyollerdeki düz kasların zayıf, toraksın elastikiyetinin fazla olması, kollateral ventilasyonun yeteri kadar gelişmemiş olması, diafragmada yeteri kadar yorgunluğa dirençli kas bulunmaması da bu obstrüksiyona katkıda bulunur.

*** ASTİM & PEDİYATRİ & KLİNİK:**

Çocuklarda 3 ayrı klinik tablo tanımlanmıştır: Epizodik öksürük, preklinik astım ve klasik astım.

Atağı tetikleyen etkenler yaşa göre değişir. Hayatın ilk yıllarında viral enfeksiyonlar ve besinler, daha sonraki yıllarda ise inhalasyonla alınan allerjenler ve egzersiz önemlidir. Çocuklarda astmayı provoke eden viral enfeksiyonlar başlıca RSV, Parainfluenza iken yaş ilerledikçe Rhinoviruslar ve İnfluenza da listeye eklenir. RSV 'ye bağlı wheezing cevabı olanlarda bu virusa karşı IgE cevabı gösterilmiş iken RSV enfeksiyonu olup wheezing cevabı olmayanlarda IgE cevabı gösterilememiştir.

Çocukluk çağında astması bulunmayanların % 19 'nda soğuk hava uygulamasıyla bronşiyal hiperreaktivite saptanmıştır. Pankreasın fibrokistik hastalığı bulunan çocuklar metakoline aşırı duyarlılık gösterirler. İlk 5 yaşta küçük havayollarında hava iletimi düşüktür. Bu yaştan itibaren 4 kat artar. Astmalı çocukların % 53 'nde sinüzit vardır.

Hayatın ilk yıllarında başlayan şiddetli astmada hava hapsi nedeniyle toraksın ön-arka ve transvers çapı artarken alt kotlarda ve kıkırdaklarındaki içeri çekilme sonucu bu bölgelerde bilateral oluklar oluşur. Bu görünüme riketsdeki Harrison oluğuna benzediğinden "astma pseudoriketsi" denir.

*** ASTİM & PEDİYATRİ & PROGNOZ:**

Yeni Zelanda'da yapılan geniş çaplı bir kohort çalışmasında 1972 ve 1973 arasındaki bir yıl içinde doğan 1139 çocuktan 1037'si 26 yaşına kadar düzenli aralıklarla izlenerek, astımın devamlılığı, remisyon ve nüks oranları araştırılmıştır. Bu kohortta hışıltı "ever wheezing" prevalansı % 72.6 olarak belirlenmiştir. Yirmi altı yaşındaki son değerlendirmede bunların % 21.2'sinde hışıltının geçici olduğu, % 9.5'inde aralıklı özellikte devam ettiği görülmüştür. % 26.9 oranında persistan hışıltı tanımlanmış, bunların % 14.5'inde hiçbir dönemde remisyon olmamış, % 12.4'ünde ise remisyon sonrası nüks gelişmiştir. Tam remisyonu giren hasta oranı %15'tir (Sears MR, et al. N Engl J Med 2003; 349: 1414-22). Bugüne kadar yayımlanmış az sayıdaki diğer kohortlar da göz önüne alındığında, astımlı çocukların dörtte üçünde hastalığın "geçtiği", dörtte birinde ise erişkin hayata devam ettiği söylenebilir. Epidemiyolojik çalışmalarda da remisyonu girenlerin daha çok atopik olmayan çocuklar olduğu, persistan astımın daha çok atopi ve bronşiyal hiperreaktivite ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir. Semptomların erişkin hayatta da devam edeceğini gösterme olasılığı açısından atopik dermatit genellikle risk faktörü olarak kabul edilir (Türktaş İ. Toraks Dergisi 2004; 5: E25-E30). Geriye dönük olarak elde edilen verilerin aksine, çocukların toplum içinden rastgele yöntemle seçildiği ve 26 yaşına kadar izlendiği bir kohortta da hastalığın erken yaşta başlaması durumunda nüks riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Sears

MR, et al. N Engl J Med 2003; 349: 1414-22). Yine bu çalışmada astım kontrol altına alındıktan sonra tedavi kesilirse semptomların tekrar ortaya çıktığı, solunum fonksiyonlarının tedavi öncesi düzeyine dönmeye başladığı bilinmektedir. Üç yıllık inhale steroid tedavisi kesilen çocuklarda 4-6 ay içinde tedavi etkisinin hiç kalmadığı gösterilmiştir.

Astım iyi prognoza rağmen geri dönüşsüz obstrüksiyon riski de taşımaktadır. Bu durum özellikle erişkin astımında önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Burada rol oynayan faktörler, (a) Hava yollarında “remodelling” (bazal membran altında kollajen birikimi, bronş düz kaslarında hipertrofi, goblet hücreleri ve mukus bezlerinde hiperplazi, yeni kan damarı oluşumu) (b) Sigara içmeyle ilişkili amfizem ve kronik bronşit, (c) Tekrarlayan infeksiyonlara bağlı bronşektazi ve (d) Lineer post-infeksiyöz pulmoner fibrozis gelişimi olarak özetlenebilir (Türktaş İ. Toraks Dergisi 2004; 5: E25-E30). Hollanda’da 13-44 yaşlarındaki 228 astımlı hasta, 21-33 yıl izlendikten sonra bu yönde değerlendirildiğinde %16 oranında, sigara içiciliği ile ilişkili olmayan, geri dönüşsüz hava yolu obstrüksiyonu geliştiği bulunmuştur. Kalan hastaların %41’inde tam remisyona olmuş, %43’ünde ise astımın devam ettiği anlaşılmıştır. Geri dönüşsüz obstrüksiyon gelişen hastalarda KOAH benzeri yakınmaların (balgam, dispne) önplanda olduğu görülmüştür (Vonk JM, et al. Thorax 2003; 58: 322-27).

Astımlı çocukların % 70 ‘i 20 yaşına kadar iyileşir. 14 yaşın altında astım mortalitesi milyonda 1-5 ‘dir.

*** ASTİM & PEDIYATRİ & STEROİD & YAN ETKİ:**

Bir yıl içinde toplam 30-40 gün süreyle, günde 1-2 mg/kg, en yüksek 50 mg/gün dozunda oral steroid kullanımının çocuklarda uzun dönemde herhangi bir yan etkiye neden olmadığı gösterilmiştir (Rachelefsky G. Pediatrics 2003; 112: 382-97).

*** ASTİM & PEDIYATRİ & TANI:**

Çocuklardaki astım, özellikle tanı açısından güçlükle arzedebilir. Çünkü epizodik öksürük ve hırıltı özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda sık karşılaşılan semptomlardır. Çocuk ne kadar küçükse, tekrarlayan hırıltı etiyolojisinde kistik fibrozis, gastroözefajeal reflü, primer siliyer diskinezi sendromu, intratorasik havayollarının daralmasına neden olan konjenital malformasyonlar, alfa-1 antitripsin eksikliği, bronşiyolit, boğmaca, tüberküloz, bronkopulmoner displazi, trakeoözefajeal fistül, trakeomalasi, kalp hastalıkları, immün yetersizlik, yabancı cisim aspirasyonu gibi diğer birçok hastalığın düşünülmesi gerekir. Pedyatrik astımın tanısında şu anamnez bulguları önemlidir:

- 1- Bir yaşından sonra da devam eden wheezing ve eşlik eden dispne
- 2- Bir yıl içinde 3 defadan fazla gözlenen wheezing
- 3- Şiddetli wheezing ve dispne atağı
- 4- Çocuğun kendisinde ve ailesinde atopi varlığı
- 5- Öksürüğün uzamış olması, özellikle fiziksel aktivite ile ortaya çıkması ve uykuyu bölmesi
- 6- Astım tedavisine 2 hafta içinde semptomatik ve objektif yanıt alınması

*** ASTİM & PREKLİNİK: ÖKSÜRÜK VARYANT ASTİM**

Günümüzde % 7-57 arasında görüldüğü bildirilen bu durum ilk kez 1979 yılında kronik öksürüklü 6 erişkinde bildirilmiştir. Bu hastalarda hiçbir dönemde wheezing ve nefes darlığı tanımlanmamış ve kronik öksürüğün tek yakınma olduğu görülmüştür. Bu hastalarda solunum fonksiyon testlerinde havayolu obstrüksiyonu olmayıp günlük PEF değişkenlikleri % 15 ‘in altındadır. Bununla beraber tüm olgularda bronşiyal hiperreaktivite vardır ve steroid tedavisiyle öksürük tamamen düzelmektedir. Spelman adlı araştırmacı 1991 yılında bu olguların % 73 ‘ünün ileride klasik astıma dönüştüklerini bildirmiştir.

*** ASTİM & PREMENSTRÜEL:**

Astmalıların 1/3 ‘ünde yakınmalar her adet döneminin birkaç gün öncesinde artıp 5-7 gün içinde tekrar azalmaktadır. Unstabil bir astma türüdür. İntramüsküler progesteron veya LH verilince atak hızla düzelir. Steroid rezistansı sıktır.

*** ASTİM & PROGNOZ:**

Son yıllarda astıma bağlı mortalitede artış olmakta ve her zaman prevalans artışı ile paralel görülmemektedir. Britanya ‘da 1980-1987 yıllarında astım nedeniyle ölümlerde % 31 oranında artış

saptanmıştır. Britanta 'da yapılan bir çalışmada astım nedeniyle ölümlerin sadece % 11 'nin kaçınılmaz olduğu belirtilmiştir. Bu ölümcül atakların tedaviye olanak vermeyecek kadar ani geliştiği bildirilmiştir (Leatherman J, Clin Chest Med 1994; 15: 453-79).

Astmalıların % 20 'si steroide bağımlıdır. Astmada tedaviye direnç, özellikle küçük havayolu obstrüksiyonu nedeniyledir.

*** ASTIM & REMİSYON:**

Orta ve erişkin yaştaki astımlılar nadiren tam remisyon yaşarlar. Erişkinlerdeki remisyon oranı (% 10-15) çocuklara göre (% 50) daha düşüktür. Erişkin astımına yönelik yapılan 25 yıllık bir çalışmada normal FEV1 düzeyi ve havayolu reaktivitesi, 190 olgunun sadece 20 'sinde (% 10.5) saptanmıştır.

*** ASTIM & RİNİT:**

Astımlıların % 30-90 'ında rinit vardır (Carren J. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 352-6).

*** ASTIM & SEMPTOM:**

Astımlıların sıkça tarif ettiği yakınmalardan biri de balgamin sanki solunum yollarında yapışıp kaldığı, öksürmekle çıkartsa rahatlayacağını ifade etmesidir. Bunun nedeni mukosiliyer transport mekanizmasının bozulmasıdır. Gerek eozinofil lökosit kaynaklı ürünlerin siliyostatik etkisi gerekse silli epitel kaybı bu disfonksiyona sebep olmaktadır.

*** ASTIM & SİĞARA:**

Sigara içenlerde IgE sentezindeki artma nedeniyle bronş enflamasyonunun daha sık görüldüğü ve astma için bir risk faktörü olduğu kesindir. Ancak bazı kişilerde sigaranın bırakılmasıyla astmatik krizin başladığı veya mevcut hastalığın aggrave olduğu gözlenmektedir. Mesleksi astma, sarkoidozis ve ekstremsel allerjik alveolit smokırlarda, sigara içmeyenlere göre daha az görülür. Bu hastalarda tütün dumanının immünosupressif rolü olduğu düşünülmektedir.

*** ASTIM & SİNÜZİT:**

Maksiller sinüzit dışındaki sinüs patolojileri astımlılarda daha sık görülmektedir (Crater SE et al. Am J Roentgenol 1999; 173: 127-31). Ülkemizdeki astımlılarda rinosinüzit sıklığı % 55.4 olarak bulunmuştur (Bavbek S et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 85: 134-9). Sinüs patolojisi olasılığı olan kişilerde Waters grafisi yerine paranazal BT çekilmesinin yüksek radyasyona rağmen tercih edilmesi gerektiği ifade edilmektedir. Çünkü Waters grafisi maksiller sinüzit dışındaki durumlarda yetersiz kalmaktadır (Boyacı H ve ark. Akciğer Arşivi 2002; 3: 98-104). Astımlı hastalarda sinüzitin medikal veya cerrahi tedavisi genellikle klinik iyileşme sağlanmakta, 1 yıllık steroid ve antibiyotik ihtiyaçları azalmaktadır (Palmer JN et al. Am J Rhinol 2001; 15: 49-53).

*** ASTIM & SFT:**

Nöbetler arasında, klinik olarak havayolu obstrüksiyonu bulunmasa bile çoğu kez hava akımına karşı direnç artması yanında inspirasyon havasının eşitsiz dağılımı ve solunum sayısının artması halinde de akciğer kompliyansında düşüklük bulunur. Bu durum hastanın relatif olarak semptomsuz olmasında bile küçük hava yollarında mukus tıkaçlarının vs. olduğunu gösterir. Akut astma nöbeti sırasında hava yolları direnci belirgin şekilde arttığından, FEV1, maksimal ekspirasyon ortası akım hızı ve maksimal solunum kapasitesi azalır. Küçük havayolu obstrüksiyonu nedeniyle FVC de azalmıştır. Havayolu direncinin artışı solunum kas yükünü artırır. Yine hava hapsine bağlı olarak hiperinflasyon oluşması inspirasyon kaslarının kısılmasına ve diyafragma kavsinin bozulmasına yol açar. Diyafragma kavsinin bozulması da inspirasyon kaslarına ayrıca ilave yük getirir. Kriz esnasında hipoksi olabilir ama iyi ventilasyon yapan alveollerin kompanzatri hiperventilasyonu nedeniyle hiperkapni mutad değildir.

KOAH 'da rastlanılana benzer şekilde, pek çok longitudinal çalışmada erişkin astımlılarda, sağlıklı popülasyona göre FEV1 'de yaşa bağlı düşme gözlenmiştir. Bu FEV1 kaybı sigara içimiyle daha da belirginleşmiştir.

*** ASTIM & TANI:**

BAKINIZ REVERZİBİLİTE TESTİ. Erken ve geç reverzibilite testlerine ek olarak PEF değişkenliğine, nonspesifik bronş hiperreaktivitesine veya basit egzersiz testine bakılabilir. Basit egzersiz

testi özellikle çocuklarda uygulanır. Altı dakika yürüme veya başka bir egzersiz sonrası FEV1 veya PEF 'te % 15 'ten fazla bir düşme astım tanısı için anlamlıdır. PEF değişkenliğine bakmak için sabah uykudan uyanır uyanmaz alınan 3 PEF değerinin en iyisi sabah PEF 'i olarak kaydedilir. 12 saat sonra, akşam bronkodilatör kullanımı takiben alınan en iyi PEF değeri kaydedilerek en yüksek ve en düşük PEF değerleri arasındaki farkın oranı % 20 'nin üzerindeyse astım lehinde kabul edilir. Yine egzersizi takiben pik ekspiratuvar akımda % 15 'den fazla bir düşüş olması egzersiz-induced astma tanısında kullanılmaktadır.

Nonspesifik bronş provokasyonu tanı koymak amacıyla rutin olarak yapılmamalıdır. Spirometrik ölçümlerde FEV1, FVC normalse, PEF takibi de yapılamıyorsa, anamnez kuşkuysa objektif tanı için histamin veya metakolin ile nonspesifik bronkoprovokasyon testi uygulanabilir. PC20 yani FEV1 'de % 20 düşme sağlayan provokatif konsantrasyon normal insanlarda 10 mg/ml 'nin üstündedir. Astımlıların % 95 'nde ise 8 mg/ml 'nin altında bulunur. Mitral stenozu, kalp yetmezliği, KOAH ve allerjik rinitte de bronşiyal hiperreaktivite görülebilir.

* ASTIM & TAKİP:

Astma takibinde peak-flow metreler kullanılabilir. Tepe akım hızı, sabah akşama göre % 10 daha fazladır. Tepe akım hızı normalin % 80-100 'ü yeşil ışıkla, % 50-80 'i sarı ışıkla, % 50 'nin altı ise kırmızı ışıkla sembolize edilir. Astmada dinamik kompliyans azalır. Akım, havayolu direncinin düşük olduğu akciğer ünitelerinde daha fazladır. Bu ventilasyon/perfüzyon dengesizliğine yol açar. Kapanma volümü ve solunum işi artar.

* ASTIM & TARİHÇE:

- 1- Günümüzden 3000 yıl önce Eski Mısır 'da Ebers papirüslerinden astıma benzeyen bir hastalığın timsah ve deve çıktıkları ile tedavi edildiğine dair bilgiler elde edilmiştir (Barnes PJ. Eur Respir Rev 1991; 1: 247-50).
- 2- 1566 'da Agricola astımı maden işçilerinin ölüm nedeni olarak tanımladı.
- 3- 1698 'de Floyer ve daha sonra Salter "nöbetler halinde gelen nefes darlığı" ifadesini kullandılar.
- 4- 1892 'de Sir William Osler, astımın 3 olası mekanizmasını açıkladı: Bronş kaslarının spazmı, bronş mukozası ödemi, bronşiyollerde özel bir enflamasyon biçiminin ortaya çıkması.
- 5- 1900 'de Solomon Solis-Cohen, 12 astım hastasına atakları önlemek için birkaç hafta süreyle günde 2-6 gram kurutulmuş sığır böbreküstü bezi verdiğini bildirdi. Doktor bu tedaviyle hastalarda ilk önce dispnenin kaybolduğunu, ardından paroksizmal nokturnal atakların seyrekleştiğini bildirmiştir.
- 6- 1910 'da Samuel Meltzer astımın nöroz değil de belirli bir maddeye karşı duyarlanmış olgularda çeşitli ajanlarla tetiklenen bir anafilaksi olduğunu bildirmiştir.
- 7- 1929 'da Percy Camps, astım semptomlarını gidermek ve daha sonra da gece gelen atakları önlemek için, ilk kez bir inhalasyon aygıtıyla adrenalın uygulamıştır. İlaç oksijenle buharlaştırılıyor ve bir maskeyle inhale ediliyordu. Güneybatı Londra 'daki Teddington Cottage Hastanesinde bir cerrah olan Camps, daha bu dönemden, en uygun partikül büyüklüğü ve uygulama basıncı konusunda daha fazla araştırma yapılmasının önemini kavramıştı.
- 8- 1936 yılında Mayo Clinic 'te çalışan Edward adrenal korteksten kortizonu ekstrakte etmiştir.
- 9- 1947 'de Tiffeneau ve Pinelli, akciğer işlevlerinin ölçümü için zorlu ekspirasyonun kullanılması gerektiğini ileri sürdüler. Özgül olarak, derin bir nefes almanın ardından ilk 1 saniye içinde dışarı verilen maksimum hava hacminin araştırmalarda kullanılabileceğini gösterdiler.
- 10- 1948 yılında ABD 'li bir farmakolog olan Raymond Ahlquist, adrenalinin etkilerinin büyük bölümünde aracı rolü oynayan 2 farklı hücresel reseptör olduğunu göstermiştir: Kasılmadan sorumlu olan alfa reseptörleri ve gevşemeden sorumlu olan beta reseptörleri
- 11- 1950 'de Gaensler, ABD 'de zaman ölçümlü vital kapasite olarak adlandırılan benzer bir yaklaşımı ortaya attı. Aynı yıl Haydon Carrier kortizonun astımda başarılı bir biçimde kullanıldığını bildirdi ve 4 yıl sonra prednizon ile hidrokortizon rutin uygulamaya girdi.
- 12- 1954 yılında Avrupalı bilirmişlerden oluşan birkurul "saniyede maksimum ekspiratuvar volüm" terimini oluşturdu. Ancak, İngiliz Toraks Derneği, 1957 'de günümüzde de kabul gören "zorlu ekspiratuvar volüm" terimini benimsedi. Akciğer işlevlerinin standart bir ölçüm yöntemiyle rutin olarak incelenmesi, havayolu obstrüksiyonunun astımda en önemli unsurlardan biri olduğunu göstermiştir.
- 13- 1956 yılında Medihaler 3M firması ilk ölçülü doz inhalatörü piyasaya sürmüştür.

- 14- 1959 ‘da akciğer fonksiyonlarının basit ve ucuz şekilde ölçülmesini sağlayan Wright ‘ın peak-flowmeter aracı çıkmış ardından 1960-1970’li yıllarda vitalograf daha da geliştirilmiştir.
- 15- 1964 yılında Lands ve arkadaşları kalpte beta-1, solunum yollarında ise beta-2 reseptörlerin aktif olduğunu bildirmişlerdir. Bu düşünceye güçlü bir destek, etkin bir bronkodilatör olmasına karşın kabul edilemez kardiyak yan etkileri bulunan izoproterenolün daha gelişmiş bir şeklini araştıran Allen & Hanburys ‘daki (Glaxo Wellcome) araştırmacılarından geldi. Bu araştırmacılarbugün salbutamol olarak tanıdığımız AH3021 ve AH3365 kodlu iki bileşiğin, kalp kasıyla kıyaslandığında kobayların trakeal kaslarında çok daha etkin olduğunu saptadılar.
- 16- 1965 yılında İngiltere ‘deki Fisons Pharmaceuticals ‘da çalışan Roger Altounyan adlı doktor pek çok yeni bileşiği kendi üzerinde denemiş, bunlarda FPL 670 kodlu bileşiğin, duyarlaştırılmış kişilerde antijene verilen astım yanıtını azalttığını göstermiştir. Roger Altounyan ‘ın kendisi de astımdı.
- 17- 1969 yılında ilk inhaler beta-2 reseptör agonisti olan salbutamol “ventolin” adıyla piyasaya verildi.
- 18- 1970-1980 ‘li yıllarda soluk alıp vermayeyle çalışan kuru toz aygıtlar ve aerosoller üretilmiştir.
- 19- 1972 yılında inhale beklometazon dipropiyonat “Becotide” adıyla piyasaya sürüldü.
- 20- 1987 yılında bilim adamları Antartika üzerindeki ozon deliğinin büyüdüğünden duydukları kaygıyı iletiler. Ölçülü doz inhalatörler içinde bulunan klorofluoro hidrokarbonlar bilindiği üzere ultraviolet ışıyla temasa geldiklerinde klor atomları serbest kalmaktadır. Serbest kalan klor atomlarından her biri yaklaşık 100.000 ozon molekülünü tahrip etmektedir. Aynı yıl İngiltere ‘de astımlı hastalara bakmak ve astım kliniklerini idare etmek üzere Ulusal Astım ve Göğüs Hastalıkları Eğitim Merkezi kuruldu.
- 21- 1991 yılında uzun etkili beta 2 agonist olan salmeterol “serevent” adıyla piyasaya sürüldü. Daha sonraki araştırmalar, salmeterolün etki süresinin uzun olmasının, beta 2 reseptörünün kendine özgü yapısında bulunan yedi halkanın dördüncüsündeki sadece 5 aminoasitlik bir diziye bağlanma biçiminden kaynaklandığını ortaya koydu.
- 22- 1992 yılında Montreal protokolü imzalandı. Böylece 1 ocak 1996 ‘da klorofluorohidrokarbonların üretimine aşamalı olarak son verilmesi kararlaştırıldı. Zaten 1995 yılında itici gaz olarak klorofluorohidrokarbon dışı bir bileşik kullanan ilk ölçülü doz inhalatör piyasaya sürülmüştü. Aynı yıl Ulusal Kalp-Akciğer ve Kan Enstitüsü ‘nden Claude Lenfant tarafından astım konusunda bir uluslar arası görüş birliği konferansı düzenlendi ve bu konferans Dünya Sağlık Örgütü tarafından desteklendi. Astım tedavisi konusunda tutulacak yol hakkında görüş birliği sağlamak için Albert Sheffer ‘in başkanlığında bir çalışma grubu oluşturuldu.

*** ASTİM & TEDAVİ:**

Günümüzde astmanın tamamen tedavi edilmesi olası olmadığından, tedavide genel olarak amaçlanan, bronşiyal hiperreaktiviteyi atakların provoke edilemeyeceği düzeye indirmek ve ilaçlarla ciddi bir yan etki oluşturmaktan akciğer fonksiyonlarını olası olduğu kadar normal düzeyine yakın tutmaktır. Başlıca hedefler:

- 1) Semptomların kontrolü
- 2) Atakların önlenmesi
- 3) Pulmoner fonksiyonların korunması
- 4) Normal yaşam ve aktivitenin sağlanması
- 5) İlaçların yan etkilerinden korunma
- 6) Mortalitenin önlenmesi
- 7) Atağı tetikleyici ajanlardan korunma (allerjen, kimyasal madde, ilaç, viral enfeksiyon, soğuk, stres, egzersiz)

Haftada 3 ‘ün üstünde beta-2 agonist ihtiyacı olanlara inhaler steroid başlamak gerekir. Astımlıların % 25 ‘i teofilini tolere edemez. Astmalıların % 75-85 ‘i hafif astmadır.

Furosemidin astımlı hastaları birtakım bronkokonstriktör uyarılardan koruduğu, sefadroksil adlı sefalosporinin antijenin tetiklediği bronşiyal hiperreaktiviteyi azaltabileceği iddia edilmiştir. Laboratuvar şartlarında yaratılan bir TNF reseptör füzyon proteini ile havayolu enflamatuvar cevaplarının önlenebileceği bildirilmiştir.

*** ASTİM & TEDAVİ & ATAĞI:**

Daha önceden hayatı tehdit edici astım atağı geçirmiş olanlar, geçen yıl 2 kezden fazla veya son ay içinde hastaneye yatma ve acile başvurmuş, ayda bir kutudan fazla kısa etkili beta 2 agonist tüketmiş olanlar atak açısından risk altındadır. Yine halen oral steroid kullananlar veya oral steroidi yeni kesmiş olanlar, ek kardiyovasküler veya psikiyatrik hastalık olması da risk faktörüdür.

Atakta gelen astım hastasına hemen oksijen verilir. Satürasyon % 92 ‘nin üzerinde tutulur. Pnömotoraksı dışlamak için akciğer filmi çekilmelidir. Ağır ve orta ataklarda kısa etkili beta 2 agonistlere hemen yanıt alınmazsa ve PEF % 80 ‘nin altına indiğinde oral veya intravenöz steroidler tedaviye eklenir. Hastanın ağırlık derecesine göre 0.5-2 mg/kg prednizolon veya metil-prednizolon oral veya intravenöz verilir. Steroid kürü kademeli olarak azaltılarak 7-10 günde kesilir. Bakteriyel enfeksiyonu (sinüzit, pnömoni) olanlara antibiyoterapi uygulanır.

Solunum yetmezliği düzelmeyen, wheesing ‘i devam eden veya sessiz toraks gelişen hastalarda, nabız > 100/dak ve solunum sayısı > 30/dak olduğu durumlarda hasta yatırılır. Hiperkapni, bilinç bulanıklığı gibi klinik kötüleşme bulguları varsa yoğun bakıma sevk ve entübasyon gündeme gelir.

*** ASTİM & TEDAVİ & ANTİENFLAMATUAR & KORTİKOSTEROİD:**

Metil-prednisolon akciğer asinuslarına prednisolondan daha iyi penetre olur. Hidrokortizon ‘un akciğere penetrasyonu metil-prednisolon ‘un 2 katı olduğu için status astmatikusta tercih edilir.

Şiddetli astmalılarda kortikosteroid rezistansı % 5 ila 10 civarındadır. Kortikosteroidlere karşı rezistans geni taşıyanlarda steroid tedavisiyle monositler üzerindeki reseptörler azalmaktadır.

*** ASTİM & TEDAVİ & ANTİENFLAMATUAR & KORTİKOSTEROİD & REZİSTANS:**

Birbirini takip eden 3 ay boyunca günde en az 5 mg. prednizon gereksinimi olmasıdır. Bu olgularda adrenal supresyonu, obezite, katarakt, miyopati, diyabet, osteoporoz ve psikiyatrik bozukluklar gözlenebilir.

*** ASTİM & TEDAVİ & ANTİENFLAMATUAR & KROMON:**

Kromolin sodyum ve nedokromil sodyum özellikle çocuklarda astımın uzun süreli kontrolünde ilk basamakta hafif formlar için tercih edilen ilaçlardır. Tedavi sonucunun ortaya çıkması için 4-6 hafta beklenir. Bu sürede düzelmeye sağlanamazsa inhale steroidlere geçilir.

*** ASTİM & TEDAVİ & ANTİENFLAMATUAR & NONSTEROİD:**

Joubert ve arkadaşları, inhale edilen antijene verilen geç faz astmatik yanıtı indometasin ve diğer siklo-oksijenaz inhibitörleri ile engelleyebilmişlerdir (Allergy 1985; 40: 202). Morley adlı araştırmacı da benzer bulguları elde etmiş ancak nonsteroid antienflamatuvar ilaçların akut bronkospazmda etkili olmadığını gözlemiştir.

*** ASTİM & TEDAVİ & BASAMAK:**

Hafif intermitan astımda gündüz semptomları haftada 1-2 ve gece semptomları ayda 1-2 defadır. Semptomların olmadığı dönemlerde hasta ve solunum fonksiyon testleri normaldir. Günlük PEF değişkenliği % 20 ‘den azdır. Bu tür olgulara sadece semptomu olduğunda beta 2 agonist alması önerilir.

Hafif persistan astımda semptomlar haftada 2 günden fazla ancak hergün değildir. Gece semptomları ise ayda 2 ‘den daha sık gelir. Günlük PEF değişkenliği % 20-30 ama FEV1 normalin % 80 ‘i veya daha üzerindedir. Ataklar arasında solunum fonksiyonları normaldir. Bu olgulara düşük doz inhale steroid ve gerektiğinde kısa etkili beta 2 agonistler verilir. Düşük doz inhale steroid yerine kromolin sodyum, nedokromil, lökotrien antagonistleri veya uzun etkili teofilin denenebilir.

Orta persistan astımda artık semptomlar hergün vardır ve semptomlar günlük aktiviteyi veya uykuyu engellemektedir. Gece semptomları ayda 5 kez veya daha fazladır. PEF değişkenliği % 30 ‘un üstünde, FEV1 normalin % 60-80 ‘i arasındadır. Bu dönemdeki hastalarda 1000 µg beklometazon eşdeğeri için yeterli etki elde edilememişse uzun etkili bronkodilatatör endikasyonu vardır. Özellikle gece semptomları olanlarda uzun etkili beta 2 agonistler veya uzun etkili teofilin kullanılır. Egzersiz astımı veya aspirin duyarlılığı tanımlayan seçilmiş olgularda lökotrien antagonistleri denenebilir.

Ağır persistan astımda semptomlar süreklilik kazanmış, FEV1 ise % 60 ‘ın altına düşmüştür. PEF değişkenliği % 30 ‘un üzerindedir. Bu olgularda uzun etkili bronkodilatatörler, inhale steroidler kullanılır. Kontrol sağlanamamış ise antikolinerjikler tedaviye eklenebilir. Sistemik steroidler ile 0.5-1 mg/kg/gün dozunda 5-10 günlük ek kür yapılır.

Bu basamak tedavisinin her aşamasında kısa etkili beta 2 agonistler eklenebilir. Eğer haftada 2 kezden fazla kısa etkili beta 2 agoniste gereksinim olmuşsa bir üst basamağa çıkılır. Bunun tersine 1-3 ay süreyle kontrol sağlanan olgularda biralt basamağa inilir.

*** ASTİM & TEDAVİ & BRONKODİLATATÖR:**

Ciddi akut astım atağında aminofilin tedavisinin etkinliğini araştıran bir meta-analizde aminofilinin bir faydası gösterilememiştir (Littenberg B. JAMA 1988; 259: 1678-84). Daha sonra 1991 yılında National Heart Lung and Blood Institute panelinde akut ataklarda teofilinin kullanılmaması önerildi. Nebülize beta 2 agonist + intravenöz aminofilin tedavisinin sadece nebülize beta 2 agonist ile karşılaştırıldığı bir meta-analizde bronkodilatasyon açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (Ward MJ, Thorax 1997; 52: S45-S48).

Salbutamolün tablet, kuru toz inhaler ve nebülizer formunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, akut ağır astım atağında en iyi rahatlamayı nebülizer tedavinin sağladığı bildirilmiştir (Grimwood K, et al. Br Med J 1981; 10: 105-6). Salbutamolün kuru toz inhaler, ölçülü doz inhaler ve nebülizer formunun, teknesyum-99 kullanılarak akciğerlerde birikimi araştırılmış ve en fazla birikimin nebülizer form ile sağlandığı gösterilmiştir (Zainudin BM et al. Thorax 1990; 45: 469-73). Bunlara karşın stabil havayolu obstrüksiyonu olan hastalarda terbutalinin ölçülü doz inhaler formu ile nebülizer formunun benzer bronkodilatatör etki gösterdiği bildirilmiştir (Pierce RJ et al. Med J Aust 1992; 1: 771-4).

Semptomların kontrolünde, tedaviye uzun etkili beta 2 agonistlerin eklenmesi steroid dozunun ikiye katlanmasına göre daha etkili bulunmuştur (Van Noord JA, et al. Thorax 1999; 54: 207-12).

*** ASTİM & İMMÜNÖTERAPİ:**

Günümüzde astım tedavisinin temelini korunma ve ilaç tedavisi oluşturmaktadır. Ancak etkinliği tartışmalı bir tedavi yöntemi olan immünoterapi uygulanması düşünüldüğünde; astım semptomlarına primer bir allerjenin yol açtığı anamnez, deri testi ve/veya in vitro test ile kanıtlanmış olmalıdır. Tedavi almasına rağmen FEV1 < % 70 olanlara immünoterapi yapılmaz. Otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, psikolojik sorunu olan ve uyumsuz hastalarda immünoterapi kontrendikedir.

İmmünoterapi 5 yaşından küçük hastalara uygulanmamalı, anafilaksi ve şoka karşı önlemlerin alınmış olduğu merkezlerde ve alerji uzmanı denetiminde uygulanmalıdır. Hastaya anafilaksi riski açıklanmalı ve yazılı onayı alınmalıdır. Gebelikte immünoterapiye başlanmamalı, başlanmışsa doz artırımına gidilmemelidir. İmmünoterapide standart solüsyonlar kullanılmalı, ekstrelerin adı, konsantrasyonu ve ait olduğu hastanın adı-soyadı şişe üzerinde yazılı olmalıdır. 12 ay sonra olumlu etki saptanmazsa immünoterapi kesilir.

*** ASTİM & TİP:**

Çocukluk çağındaki astmalıların % 90 'ndan fazlası ekstresek astma iken erişkinlerde bu oran % 50 'lere düşer. Ekstresek astmalıların % 50-75 'nde IgE yüksektir. Astma genellikle ataklarla seyrettiği halde intrensek astmada nefes darlığı sürekli. Ekstresek astmalıların % 50 'sinde ailede allerjik hastalık öyküsü varken intrensek astmada bu oran % 20 'dir. Ekstresek astmanın klinik gidiş ve prognozu intrensek olana göre daha iyidir. Ekstresek allerjik astmalıların çoğunda allerjik rinit vardır. Ekstresek astma nadiren yıllar sonra intrensek astmaya dönüşebilir.

Premenstrüel ve nokturnal astma anstabil astma tipleridir. Yani hastayı her an atağa sokabilir. Anstabil astmaya "brittle asthma" da denir. İntrensek astmada T-helper 'lardan gamma-interferon salınımı artarken ekstresek astmada IL-4 salınımı daha dominanttır.

*** ASTMATİK ATAK:**

Erken astmatik atak 5-15 dakikada başlayıp yaklaşık 60 dakika sürmekte, geç astmatik atak ise 2-6 saat sonra başlayıp 12-24 saat sürer. Steroidler özellikle geç astmatik yanıtta etkilidirler. Fakat inhaler steroidlerle birkaç haftalık tedaviden sonra erken astmatik yanıtın da önlenebildiği görülmüştür.

Astma atağı sırasında periferik kanda trombositlerin azaldığı ve krizden 4 saat sonra normale döndükleri gösterilmiştir.

*** AŞI & TARİHÇE:**

Milattan önce 5. yüzyıla kadar Yunanlılarda çiçek ve vebaya yakalanıp iyileşenlerin bir daha bu hastalıklara tekrar yakalanmadıkları ve bu durumun o kişilere has olduğu bilinmekteydi. 2500 yıl kadar

önce Çinliler, çiçek lezyonu kabuklarından yapılan tozun inhalasyonu ile bu hastalıktan korunulabileceğini biliyorlardı. Aynı şekilde 17. yüzyılda Ortadoğu 'da çiçek lezyonundan alınan materyalin enjeksiyonu ile profilaksi yapılmaktaydı. Benzer uygulama kutanöz Leishmaniasis için de yapılmaktaydı. Bu ilkel yaklaşım Dr. Jenner 'in sığırdaki çiçek lezyonlarını insanlarda aşı için kullanmaya başlaması ile bilimsel bir nitelik kazanmıştır. Modern aşının temelini kuran 19. yüzyıl sonlarında atenüe bir suş kullanarak tavukları koleraya karşı bağışıklayan ve aynı teknik ile koyun, tavşan ve insanları şarbona karşı immünize eden Pasteur 'dür (Gökçen A. Kist hidatik ve aşı. T Parazit Derg 2000; 24: 419-25).

*** AŞILAMA:**

15 aylıkken Mumps, Measles ve Rubella aşıları yapılır.

*** AŞIL TENDİNİTİ:**

Tendon sert, kalın ve ağrılıdır. Tendonun kalkaneusa yapıştığı yerde entesopati vardır. Kemikte erezyon görülebilir.

*** ATAKSİA TELENJEKTAZİA:**

Salgısal IgA eksikliği olduğu için sinopulmoner enfeksiyonlar sıktır.

*** ATELEKTAZİ:**

Atelektazi, grek dilinde yetersiz anlamına gelen "ateles" ve genişleme anlamına gelen "ektasis" sözcüklerinden kurulmuştur. Pulmoner parankim ve esas olarak asinuslarda sönme ile havanın kaybolmasıdır. Atelektazi terimi herhangi bir nedene bağlı olarak bütün bir akciğerin bir veya daha fazla lob veya segmentinin hacim küçülmesini tanımlamaktadır. Bir akciğerin tümünden atelektazisine masif atelektazi denir.

*** ATELEKTAZİ & FİZYOLOJİ:**

Akciğerin kendi üzerine büzülüp geri çekilmesine yardım eden 2 kuvvet vardır:

1) Akciğer dokusundaki esnek gerilim

2) Hava-sıvı yüzeyleri arasındaki yüzey gerilimi

Kollabe akciğerde alveoler oksijen absorbe olur ve ardından hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon süreci devreye girerek kan akımını anlamlı derecede düşürür. Mesela sol akciğer atelektazisinde sol pulmoner arteriyel kan akımında % 50-70 'lik azalma olur.

*** ATELEKTAZİ & RADYOLOJİ:**

Normalde insanların % 98 'nde sol hilus sağdan daha yüksektir. Eğer sol hilus sağdan daha aşağıdaysa sol alt lob atelektazisi söz konusu olabilir. Aynı mekanizma nedeniyle sağ üst lob kollapsında sağ hilus yükselecektir. Kollaps komşu yapıları (diafragma, fissürler, trakea, mediasten) kendi tarafına çeker. Hacim azalmasını kompanze etmek için kostalar birbirine yaklaşabilir. Kollabe sağ üst lob yukarı, içeri ve öne doğru yer değiştirir. Dolayısıyla da fissürü frontal pozisyonda yukarı ve içe çeker. Frontal pozisyonda minör fissürün aşağıya doğru yer değiştirmesi ekseriya sağ orta lob kollapsını gösterir. Alt lob atelektazisinde major fissür arkaya ve aşağıya kayar.

Anevrizma ve kardiyomegali atelektazi nedeni olabilir. Kollapsta fissürler yer değiştirebilir. Kollabe akciğer daha radyo-opak gözüktür. Damar ve bronşlar bir araya toplanır. Kollabe saha içinde bronşlar görülebilirse hava bronkogramı pozitifdir. Atelektazi karşı akciğerde veya aynı akciğerin sağlam loblarında kompensatris hiperinflasyon bulgularına sebebiyet verebilir.

*** ATELEKTAZİ & ROUND:**

Pasif veya rölaksasyon atelektazisinin nadir görülen bir formudur. Bölgede lezyona ulaşan vasküler ve bronşiyal yapılar bir araya toplanırlar, düzgün gidişlerini kaybedip bükülüp yaylandıklarından "kuyruklu yıldız" görünümüne neden olurlar. Round atelektazide akciğerin uç kısmı sıvı basıncını aşarak kollaps meydana getirir. Akciğerin uç kısmı sıvı basıncı ile kendi etrafında dönerek visseral plevraya yapışır. Round atelektazi genellikle alt lobun posterior segmentini tutan homojen, çapı 6-7 cm 'e kadar ulaşabilen plevral kökenli opasitelerdir. Olguların 1/3 'ünde multipl olabilir.

Daha çok asbest, tüberküloz, üremik plörezilerden sonra görülebilen bir görüntüdür. Burada akciğerlerin uç kısımları, sıvı basıncı ile kendi etrafında dönerek visseral plevraya yapışır. Sonuç tümöral görünüm verdiğinden tanı güçlüğü yaratır. Toraks bilgisayarlı tomografisinde bölgenin vasküler ve bronşiyal yapılarının düzgün gidişlerini yitirip, bükülüp yaylandıklarından "Halley yıldızı" veya "bıyık" görünümü verirler.

*** ATELEKTAZİ & ROUND & PATOGENEZ:**

Daha çok plevral efüzyon ve fibrotik olaylarda gözlenen özel bir atelektazi formudur. Plevral sıvı akciğeri komprese edince distal akciğer kısmı parmak benzeri bir form alır. Daha sonra saat yönünün aynı veya tersi yönde dönerek, plevral sıvının içindeki fibrinojen sayesinde sağlam akciğere yapışır. Sıvı rezorbe olunca açılmaz. Plevral fibrotik olaylar da subplevral bronşlarda benzer rotasyonel değişikliklere yol açarak round atelektaziye neden olabilirler.

Round atelektazinin oluşumu birkaç hafta veya ay sürebilmektedir. Genellikle stabil kalmakta fakat yıllar içinde büyüüp küçülebilmektedir. Round atelektazinin en sık nedeni asbest maruziyetidir. Tüberküloz, üremi, Dressler sendromu, pnömotoraks etiolojide yer alan diğer hastalıklardır.

*** ATELEKTAZİ & ROUND & RADYOLOJİ:**

Round atelektazi akciğer grafisinde kitle görüntüsü verir. Plevra ile tümör arasında dar açı olması, kuyruklu yıldız benzeri görünüm bulunması, pulmoner damar ve bronşların biraraya toplanması, etkilenen lobda volüm kaybı olması round atelektaziyi düşündürür. Round atelektaziye komşu akciğer parankimi hiperinflasyon gösterebilir ve oligemik olarak gözlenebilir. Toraks BT 'de kitlenin periferi en yoğun olarak izlenirken santral kısımlara gidildikçe mukus bronkogramları göze çarpar. Atelektatik kitle içinde subplevral yağ dokusu gözlenebilir. Round atelektazi toraks BT 'de genellikle alt lobda, 7 cm 'e varan uzunlukta, subplevral lokalizasyonlu yuvarlak kitle lezyonu şeklindedir.

*** ATELEKTAZİ & TİP:**

Oluşum mekanizmasına göre 6 çeşit atelektazi vardır:

1-Obstrüksiyon atelektazisi: Bronş tıkanmasına bağlı olarak gelişen kollapsdır.

2-Relaksasyon atelektazisi: Plevrada sıvı yada hava toplanması durumlarında akciğer kendi elastik özellikleri nedeniyle büzülür. Burada bronşlar açıktır.

3-Kompresyon atelektazisi: Tümör gibi yer kaplayan oluşumlar ve kifoskolyozda akciğere dıştan basının bir sonucunda ortaya çıkar.

4-Kontraksiyon (skatrisyel) atelektazisi: Kronik enflamasyon ve fibrozise bağlı olarak gelişen atelektazidir. Daha çok tüberküloz, bronşektazi, intersisyal akciğer hastalıklarının son dönemlerinde görülür.

5-Adezif atelektazi: Gerçek non-obstrüktif atelektazidir. Surfaktan eksikliği, yokluğu veya defonksiyonu sonucu ortaya çıkar. Yenidoğanın hyalen membran hastalığı, ARDS, akciğer enfarktüsü, radyasyon maruziyeti, oksijen toksisitesi, açık kalp ameliyatları sonrası gelişen atelektaziler bu tipdedir.

6-Round atelektazi: Daha çok asbest gibi lifsel maruziyetlerde kalınlaşan plevranın, komşu akciğer dokusunu kıvrması ile oluşan atelektazi tipidir. Posteroanterior akciğer grafisinde tümör izlenimi verebilir.

*** ATEROGENEZ & İNSÜLİN:**

İnsülin direkt olarak veya LGF-1 artışı yoluyla vasküler düzkas hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Damar düzkas hücreleri üzerine olan mitojenik etkinin yanında intima ve media 'da lipojenezi provoke eder. VLDL sentezini artırır, HDL 'yi düşürür. Vasküler kontraktiletiye direkt artırır. Sempatik sinir sistemini stimüle eder. Renal (Na+) absorpsiyonunu uyarır. İnsülin, fibrinoliz defisitine yol açabilir.

*** ATEROM:**

Aterom plaklarında sellüler bir proliferasyon mevcuttur. Plak içinde düzkas hücreleri, fibrositler, iltihap hücreleri, lipidler, kollajen ve elastik doku, glukozaminoglikanlar ve hücre nekroz artıkları bulunur. Plak içinde ve üstünde trombozlar vardır. Aterosklerotik plak oluşumu için endotel hasarı gerekir.

*** ATEROSKLEROZ & HORMON:**

Koroner trombozu olan erkeklere östrojen verilince koroner tromboz ataklarının yenilenmesini önlemiştir. Koronerlerinde ateromatöz plaklar olan tavuklara östrojen verilince hastalığın gerilediği görülmüştür.

*** ATEROSKLEROZ & KLİNİK:**

Ateroskleroz arterlerin intima tabakasının hastalığıdır. Ateroskleroz insan organizmasında önce aort ve karotislerde yerleşir ve ortalama 10 sene sonra koroner ve serebral arterlere ulaşır. Bundan 10 sene sonra da periferik arterlerde kendini gösterir. Aort ve arterlerin sertleşmesi, sol ventrikülün önündeki yükün artmasına ve uç organ hasarına neden olur. Aterosklerozda göz dibinde arterler daralmış, venler basıktır. Göz dibinde alev şeklinde kanamalar görülebilir. Ateroskleroz ülseri kuru, yüzeysel bir ülerdir ve üst ekstremitelerde görülmez.

*** ATEROSKLEROZ & KOMPLİKASYON:**

Arterler gerilme yeteneklerini kayb ettikleri gibi dejeneratif alanlar nedeniyle kolayca yırtılabilirler. Yüzeyleri pürüzlü olduğu için pıhtılaşmayı kolaylaştırır lar. Ateroskleroz, diyabet ve koroner arter hastalığına zemin hazırlar.

*** ATEROSKLEROZ & MAGNEZYUM:**

Deney hayvanlarında magnezyum eksikliğ inin kollagen-elastin metabolizmasını, serum lipidlerini ve trombosit agregasyonunu etkileyerek ateroskleroz sürecine neden olduğu gösterilmiştir (Am J Cardiol 1992; 70: 44C-49C).

*** ATEROSKLEROZ & PATOGENEZ:**

Tavşanlarda kolesterol ile beslenmede intimada önemli miktarda kolesterol biriktiğ i ama arteriye çeperde fibrozis yapmadığı görülmüştür. Köpek gibi etoburlarda ise aynı tabloyu oluşturmak için kolesterolden zengin diyetle, kolesterol utilizasyonunu engellemek için tiroidektomi gerekmiştir.

Aterosklerotik lezyonun, yağ çizgilerinden başlayarak geliştiğ i ve bu yağ çizgilerinin de subendotelyal "köpük" hücrelerinin birikmesiyle ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Köpük hücreleri veya arter duvarındaki makrofajlar LDL reseptöründen bağımsız olarak LDL 'yi tutabilirler. Alternatif yada temizleyici olarak nitelenen bu metabolik yollar, yalnızca değ iş ikliğ e uğ ramış LDL 'yi tanır. Doğ al LDL ise büyük olasılıkla hücrel lipo-oksiy enazların ürettiğ i intrasellüler serbest oksijen radikalleri tarafından değ iş ikliğ e uğ ratılmaktadır. LDL molekülündeki çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu, (malon_aldehit lipoik peroksitler ve lizofosfatidler) gibi yüksek derecede reaktif ürünlerin birikimine yol açar. Bu ürünlerin apoprotein B 'nin amino yan zincirleriyle etkileş tiğ ini ve yeni epitopl ar oluşt uralacak şekilde değ iş iklik yarattığı nı söyleyen yayınlar vardır. Ortaya çıkan yeni epitopl arı LDL reseptörü tanımayıp sadece makrofaj üzerindeki temizleyici reseptör tanımlanmaktadır. Oksitlenmiş LDL molekülünün dolaşımdaki monositleri kimyasal yolla çekme ve intimadaki makrofajların plazmaya geri dönm esini engelleme gibi aterojenik özellikleri vardır. Oksitlenmiş LDL 'in endotel toksisitesi sayesinde makrofajlar subendotelyal alana girerlerken endotel hasarı trombosit agregasyonuna bu da trombositler büyüme faktörleriyle vasküler düz kas proliferasyonuna neden olur.

LDL 'yi koruyan antioksidanlar başlıca alfa ve gamma-tokoferol, retinil stearat, beta-karotendir. Bu maddeler lipide çözünebilir olduklarından LDL molekülüyle birleşebilirler.

*** ATEROSKLEROZ & PREDİSPOZİSYON:**

Kemiriciler, domuz yavruları ve maymunlarda kronik C ve E vitamin eksikliğ i aterosklerotik lezyonlara neden olur. Oksijen radikalleri, ancak plazmadaki serbest radikal temizleyicileri tükendikten sonra arterleri zedeler.

*** ATEROSKLEROZ & PREVALANS:**

Tek yumurta ikizlerinden birinde ateroskleroz varsa ötekinin riski % 40-60 'dır. Aterosklerozun değ erlendirilmesinde B-mod ultrasonografi ile karotiste intima-media kalınlığı bir kriter olarak kullanılabilir.

*** ATEŞ:**

Ateş, yangısal reaksiyonların ve enfeksiyon hastalıklarının genel belirtisidir. Ateş, 3 hafta boyunca dirençle devam ederse sebebi bilinmeyen ateş olarak adlandırılır.

* ATEŞ & ETİYOLOJİ:

- 1) Enfeksiyonlar: Pankreatit, hepatit, pnömoni.....
- 2) Mekanik travmalar: Travma sonrası ve postop. ateş artar. Çünkü protein katabolizmasının artması ateşe yol açmaktadır.
- 3) Malinyiteler
- 4) Santral sinir sistemi hastalıkları: Beyin tümörü ve kanamaları, ansefalit, hipotalamik lezyonlar, pontin kanamalar
- 5) Akut hemolitik anemiler
- 6) Myokard, akciğer, beyin trombozu ve enfarktüsleri, flebit, vaskülit
- 7) Bağ doku hastalığı
- 8) İmmünolojik (ilaç) reaksiyonlar: yüksek doz salisilat
- 9) Metabolik hastalıklar: Adisson, Porfiri, Fabry's hastalığı
- 10) Endokrin hastalıklar: Hipertiroidi krizi
- 11) Diabetli dehidrate olursa
- 12) Kan transfüzyonu
- 13) Familial Akdeniz ateşi
- 14) Nöroleptik maliyn sendrom
- 15) Kimyasal madde aspirasyonuna bağlı pnömonitis
- 16) Hematom, subaraknoid kanamada ateş gözlenebilir.
- 17) Menstrüel siklusu 2. yarısında ve hamile kadınlarda vücut sıcaklığı progesteron etkisiyle hafif artar.

* ATEŞ & İMMÜNOLOJİ:

Gram-negatif bakteri endotoksinleri ve interlökin-1 ateş oluşturmaktadır. İntravenöz verilen endotoksin 60-90 dakika sonra ateş yüksekliği yapar. Yalnız belli aralıklarla verilen endotoksine bir süre sonra tolerans oluşur ve ateş yükselmez. İnterlökin-1 hipotalamusta PGE2 'yi artırır. PGE2 ise ön hipotalamusta cAMP 'yi artırarak ateşe yol açmaktadır. İntravenöz verilen interlökin-1 birkaç dakika içinde ateş yapmaktadır. Ateş spesifik ve nonspesifik immüniteyi artırır. Ateş, fagositozu, lökositlerdeki laktoferrin ve lizozim sentezini, interferon oluşumunu ve lenfoblastik transformasyonu indükler. Ateş serum çinko ve demir düzeylerini düşürür.

* ATEŞ & KLİNİK:

Ateşi anlamak için 2. falanksın dorsali kullanılır. Çünkü burası ısıya en duyarlı yerdir. Ateş 1 derece arttığında nabız dakikada 15-20 kadar artmalıdır. Artmazsa buna "diskordans" denir.

* ATEŞ & KOMPLİKASYON:

Ateş, fetusda teratojen etkilidir. Ateş baş ağrısı, fotofobi ve epileptik krizlere neden olabilir. Özellikle 41 santigrad derecenin üzerinde çocuklarda konvülsiyon meydana gelmesi daha sık görülmektedir. 15 yaşın altındaki virütik enfeksiyonlarda aspirin verilirse Reye Sendromu oluşabilir.

Ateşe bağlı taşikardi veya taşiaritmi koroner yetmezliğe yol açabilir. Kalp yetmezliğini agrave edebilir. Terleme ile bol sıvı-elektrolit kaybı meydana gelebilir. 41 santigrad derecenin üzerindeki ateş deliryum meydana getirebilir. 42 derecede şuur kaybı, 43 derecede ölüm meydana gelebilir.

* ATEŞ & METABOLİZMA:

37 santigrad derecenin üzerinde her derece için metabolizma artışı % 15 civarını bulur. Bu nedenle yüksek kaloriye ihtiyaç vardır. Oksijen kullanımı da artar. Kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu artar. Ateş, idrarda (Ca⁺⁺), aminoasit ve albumin çıkışını artırır. Bu bir bakıma doku hasarının kanıtlarıdır. Çünkü ateş yükselince kanda aminoasit katabolizması artmaktadır.

* ATEŞ & SINIFLAMA:

1) İNTERMİTTAN ATEŞ: Hektik veya septik ateş de denir. Ateşin birden yükselmesi ve en az 24 saatlik süreden sonra normale dönmesiyle kendini gösterir. Apse, pyelonefrit, malarya, tüberkülozda intermittan ateş görülebilir. Günde 2 kez yükselen intermittan ateş gonokoksik endokardit, kala-azar, miliyer

tüberkülozda gözlenir. Gün aşırı ateş Plasmodium vivax sıtmasında, gün aşırı steroid alanlarda; üç günde bir ateş ise Plasmodium malariae 'de gözlenir.

a) KONTİNÜ ATEŞ: İntermittan ateşin bir formudur. Kontinü ateşte gece-gündüz arası fark 1 dereceden azdır. Ateş 38. derecenin üzerindedir. Gece-gündüz arası fark 1 derecenin üzerindeyse o zaman intermittan ateşten sözedilir. Kontinü ateş tifo, bruselloz, psittakoz, pnömokoksik pnömoni, sepsis ve Riketsiya enfeksiyonlarında görülür.

2) REMİTTAN ATEŞ: Günlük ateş oynamaları 1 santigrad dereceden fazladır ve ateş 37 derecenin üzerindedir. Normale dönmez. Akut viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında, Mycoplasma pneumoniae ve Plasmodium falciparum enfeksiyonlarında gözlenir. Ateş kademeler şeklinde yükselir.

3) REKÜRREN ATEŞ: Ateşli ve ateşsiz periyodlar düzenli bir şekilde birbirini izler. Borrelia recurrentis, Dank hastalığı ve fare ısırığı hastalığında rekürren ateş görülebilir.

a) ONDÜLAN ATEŞte 7-14 günlük ateşli dönemi 5-10 günlük ateşsiz dönem izler. Pel-Ebstein ateşi Hodgkin hastalığında görülen ondülan ateştir.

* ATEŞ & SUBFEBRİL:

Subfebril ateş psikojen nedenli olabileceği gibi fokal veya kronik hastalığı da gösterebilir. Etiyolojide granülom (dış kökü enfeksiyonu), kronik sinüzit, kronik tonsillit söz konusu olabilir.

* ATEŞ & TEDAVİ:

Nörosifilis, kanser, kronik artrit, üveitlerde eskiden ateş tedavisi denenmiştir.

* ATİPİK MİKOBAKTERİ & SINIFLAMA:

1950 'li yıllarda Runyon atipik mikobakterileri 4 gruba ayırdı:

Grup I → Fotokromojenler. Üreme döneminde ışığa maruz kaldıklarında sarı pigment meydana getirirler.

Örnek: M.kansasi

Grup II → Skotokromojenler. Işıktaki veya karanlıkta sarı veya turuncu pigment oluştururlar. Küçük çocuklarda unilateral submandibular lenfadenit yaparlar.

Grup III → Nonkromojenler. Battey basilleri. 2-4 haftada gelişirler. Kolonileri beyaz veya krem renklidir.

Grup IV → Hızlı üreyenler . 3-5 günde ürerler. Mycobacterium fortuitum gibi.

* ATİPİK MİKOBAKTERİ & ENFEKSİYON:

Atipik mikobakterilerle meydana gelen hastalığa "mikobakteriyoz" denir. Atipik mikobakteriler normal insanlarda solunum sistemi enfeksiyonları, lenfadenit, yumuşak doku-deri enfeksiyonları yaparken AIDS olgularında dissemine hastalık tablosu meydana getirirler. Atipik mikobakterilere bağlı akciğer enfeksiyonlarında ince duvarlı kavite veya kavite olmaksızın diffüz nodüler infiltrasyonlar görülmektedir. Lezyonlar genellikle bilateral ve birden fazla lobu etkilemektedir. Tüberkülozdan farklı olarak hiler ve mediastinal lenfadenopati ve plevral efüzyon çok nadir görülmektedir.

Atipik mikobakteriler aerop, hareketsiz ve sporsuzdurlar. Kültürde üreme süreleri 2-8 hafta arasında değişir.

* ATİPİK MİKOBAKTERİ & TANI:

1- Kavitesi olan hastada balgam veya bronkoalveolar lavajda ikiden fazla aside dirençli basil bulunması ve/veya kültürde belirgin üreme saptanması atipik mikobakteri tanısı için yeterlidir. Yalnız bu hastalarda fungus ve tüberküloz enfeksiyonlarının ekarte edilmesi gerekir.

2- Kavitesi olmayan hastalarda ise yukarıda belirtilen kriterlere ilaveten 2 haftalık antimikrobiyal tedaviye rağmen kültürün pozitif kalması gerekmektedir. Yine bu hastalarda da fungus ve tüberkülozun ekarte edilmesi gerekir.

3- Biyopsi örnekleriyle tanı koymak için balgam veya bronkoalveoler lavaj sıvısında üremeye birlikte doku örneklerinde granülomatoz iltihap bulgularının olması gerekmektedir.

* ATİPİK MİKOBAKTERİ & TEDAVİ:

Atipik mikobakterilere bağlı akciğer enfeksiyonu olan ve altta yatan bir akciğer hastalığı bulunan olgular asemptomatik veya stabil iseler atipik mikobakterilere yönelik tedavi verilmesine gerek yoktur. Zemindeki hastalığın tedavisi yeterlidir.

M. fortuitum ve M. chelonae hızlı üreyen atipik mikobakterilerdir. İn vitro olarak bütün standart antitüberkülo ilaçlara dirençlidirler. Mycobacterium fortuitum 'un amikasin, siprofloksacin, doxycyclin, sefoksitin, sülfonamidler ve imipeneme duyarlı olduğu saptanmıştır.

M. chelonae 'nın alt türü olan M. abscesus ise sadece amikasin ve sefoksitine duyarlıdır. Ampirik olarak 12 gr/gün sefoksitin ve 1 gr/gün amikasin başlanması önerilmektedir.

M. kansasii dışındaki atipik mikobakteriler sık kullanılan antitüberkülo ilaçlara genellikle dirençlidirler. Ancak bu ilaçlar kombine edilerek kullanılırsa klinik olarak cevap alınmaktadır. Bu nedenle M. fortuitum ve M. chelonae dışındaki atipik mikobakterilerin in vitro direnç testlerine pek değer verilmemelidir.

*** ATMOSFER:**

2 kısımdır:

1) İç atmosfer: Dünya yüzeyinden 600 mil yüksekliğe kadar olan bölümdür. Üçe ayrılır:

a) Troposfer

b) Stratosfer

c) iyonosfer

2) Dış atmosfer (egzosfer): Yeryüzünden 600-2000 miller arasındadır.

Dünyanın gaz molekülleri üzerine uyguladığı yer çekimi bu moleküllerin dünya yüzeyinde daha yoğun oluşuna ve serbest boşluğa doğru gidildikçe yoğunluğun azalmasına yol açmaktadır. Bununla beraber, yoğunluğun azalmasına rağmen atmosferin yüzde olarak bileşimi 60 mil yüksekliğe kadar oldukça sabit kalır. Bu sınırın dışında gazların iyi bir şekilde karışmasını sağlayacak hava hareketlerinin azalması nedeniyle elemanlar molekül ağırlıklarına göre birbirinden ayrılmaktadır. Bu fenomene "difüzyon ayrımı" denir.

Atmosferde % 0.03 CO₂ vardır. Parsiyel basınçlarına göre gazlar şu şekilde sıralanırlar: Azot (593 mm.Hg), Oksijen (157 mm.Hg), Karbondioksit (0.2 mm.Hg)

*** ATMOSFER BASINCI:**

Gazların uyguladığı kuvvet kinetik molekül bombardımanlarına bağlıdır. Benzer şekilde atmosfer katları da dünya üzerinde herhangi bir cismin masa üzerinde durduğu gibi durmakta ve dünyaya bir basınç kuvveti uygulamaktadır. Büyük hava kitlelerinin hareket yeteneği ve hava akıntıları nedeniyle atmosfer basıncı dünya yüzeyinin değişik alanlarında farklı olmakta ve yapılan ölçümler devamlı değişiklikler göstermektedir.

1 atmosfer basıncı = 76 cm . (civanın yoğunluğu) (13.6 gr/cm³) = 1034 gr/cm² eder. Yani atmosfer 1 cm² 'lık alana 1034 gr. 'lık kuvvet uygulamaktadır.

*** ATOPİ:**

Genetik bir yatkınlıkla IgE üreten ve bu antikorlar aracılığıyla allerjik hastalıkların oluştuğu bünyeye "atopik bünye" diyebiliriz. Diğer bir tanım: "Birçok doğal allerjene karşı IgE senteziyle birlikte kalıtsal immünolojik yanıt verme durumu. Tanımdan da anlaşılacağı üzere atopik fenotip, genetik predispozisyon zemininde gelişmektedir. IgE sentezi T-helper lenfositlere gereksinim göstermekte olup normal fizyolojik koşullar altında bu süreç supressor T hücrelerince aktif olarak baskılanmaktadır. Atopik hastalarda 11. kromozomda bir lokus tanımlanmıştır. Başka bir çalışmada ise IgE yapımından ve allerjik enflamasyondan sorumlu sitokinlerin, beta-adrenerjik ve steroid reseptörlerinin sentezini kodlayan genlerin 5. kromozomun uzun kolunda bulunduğu gösterilmiştir.

Semptomların çocukluk döneminde başlaması, aile anamnezi olması, allerjik rinit, konjunktivit, ürtiker, egzema, besin veya ilaç allerjisi belirtilerinden biri veya birkaçının bulunması atopiyi düşündürmelidir. Allerjik rinit, atopik hastalıkların en sık görülen şeklidir. Astması olmayan allerjik rinitli hastaların yarısından fazlasında sıklıkla astmatik düzeyde metakoline karşı reaksiyon görülmektedir. Atopik kişilerde bronşiyal hiperreaktivite prevalansı sıktır.

Atopi tanısında altın standart deri testleridir. Total serum IgE veya spesifik IgE 'lere bakılabilir. Popülasyonun % 30 'dan fazlası atopiktir. Ülkemizdeki bir çalışmada kontrol gruplarında atopi % 26 bulunmuş iken astımlılarda atopi oranı % 42 çıkmıştır (Çımrın AF ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1994; 8: 43-7).

*** ATOPIK ASTMA:**

Bronşiyal hiperreaktivite bir allerjene hassasiyet ve ona karşı spesifik IgE antikorlarının oluşumu ile birlikte ise bu durumda atopik astımdan söz edilmektedir.

*** ATOVAQUONE:**

Per oral kullanılır. Hafif-orta şiddetteki pneumocystis carinii olgularında etkinliği yüksektir.

*** ATP:**

ATP, her yerde bütün hücrelerin sitoplazması ve nukleusunda bulunur. 1 mol ATP fiziksel şartlarda 11-12 Kcal. iken vücutta 7.3 Kcal. vermektedir. ATP 'nin hidrolizi asidoza yol açar: $ATP + H_2O \rightarrow ADP + P + [H^+]$. Böbrek tubulus hücreleri ATP 'nin % 80 'den fazlasını iyon transportu için kullanırlar.

*** ATRA: All Trans Retinoik Asid**

İlacın 10 mg 'lık drajeleri vardır. ATRA 25 mg/m² dozunda kullanılır. Deri ve mukozalarda kuruluk, hepatotoksisite, lökositoz, plörezi, perikardit, retinoik asid sendromu ve ARDS benzeri tablo yapabilir.

*** ATRİYAL FİBRİLASYON & BLOK:**

Atriyal fibrilasyon, tam blokla beraberse o zaman QRS araları düzenlidir. Yine Atriyovenriküler dissosiasyonda paroksizmal bir ventrikül taşikardisi atağı sırasında ventriküller ektopik bir odaktan kaynaklanan uyarılara düzenli olarak yanıt verirlerken, atriumlardan gelen fibrilasyon dalgalarının atriovenriküler düğümünden aşağı inmesine engel olurlar.

*** ATRİYAL FİBRİLASYON & ETİYOLOJİ:**

Atriyal fibrilasyon en sık nedenleri mitral stenoz, ateroskleroz, tiretoksikozdur. Düşük ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon en sık dijital entoksikasyonu ve hasta sinus sendromunda görülür. Yine atriyal fibrilasyona eşlik eden bigemine ventriküler erken vurularda da dijital entoksikasyonu düşünülmelidir.

Wolf-Parkinson-White sendromlularda 2. sıklıkta görülen taşiaritmi atriyal fibrilasyondur. Bunun nedeni ek yolu kullanan resiprok veya ektopik bir atriyum taşikardisidir. Atriyal fibrilasyon ile gelen obez bir hastada pulmoner emboli de akla gelmelidir.

*** ATRİYAL FİBRİLASYON & KOMPLİKASYON:**

Yavaş ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyonda ileri derecede bradikardi nedeniyle salvo tarzında ventriküler erken vurular gelebilir.

*** ATRİYAL FİBRİLASYON & TANI:**

Atriyum etkinliğini en iyi gösteren derivasyon V1 'dir. Ardından inferior derivasyonlar gelir. Atriyum fibrilasyonunun EKG 'deki başlıca özellikleri:

- 1) Atriyum etkinliğinden kaynaklanan titreyici nitelikteki f dalgaları
- 2) QRS aralarının düzensiz oluşudur.

*** ATRİYAL FİBRİLASYON & TEDAVİ:**

Atriyal fibrilasyonda antikoagülan tedavi uygulanması tartışmalıdır.

*** ATRİYAL FLATTER:**

Atriyal flutterde QRS 'ler arası sabit iken atriyal fibrilasyonda sabit değildir.

*** ATRİYAL NATRİÜRETİK PEPTİD:**

EDRF kardiyositlerden atriyal natriüretik peptid salınımını azaltır. Atrial natriüretik faktör endotel bağımsız bir vazodilatatördür. Guanilat siklazın özgün bir formunu aktive eder. Bu feed-back mekanizmayla endotel bağımlı vazodilatatörde artış endotel bağımsız vazodilatatörde azalmaya yol açmaktadır. Başka bir feed-back mekanizma ise endotelin ile atriyal natriüretik peptid arasındadır. Endotelin atriyal natriüretik faktörü stimüle ederek kendi etkilerini sınırlar. Atriyal natriüretik peptid ise

endotelin salınımını supresse eder. Atriyal natriüretik faktör, membrana bağlı spesifik granüllerde depolanır. Plazma yarılanma ömrü 3 dakika olup intravasküler sıvının ekstrasvasküler alana kaymasına neden olmaktadır. Atriyum basıncının arttığı hallerde veya atriyum duvarının gerilmesiyle kanda atriyal natriüretik faktör düzeyi artmaktadır (Bartsch P, J Appl Physiol 1998; 65: 1929-37).

Trakeal düz kasları gevşetici etkisi olduğu öne sürülen atriyal natriüretik peptid aynı zamanda mast hücrelerinden histamin salınımına yol açmaktadır. Atriyal natriüretik peptid 5 arjinin rezidüsü içermektedir. Bu 5 rezidüden 4 'nde önemli derecede pozitif yük vardır. Atriyal natriüretik peptid muhtemelen diğer pozitif yüklü peptidler gibi etki göstermektedir. ANP farede mast hücre degranülasyonunu indükleyebilirken bu etki insanda son derece sılıktır.

Karaciğer sirozu, kronik böbrek yetmezliğinde, taşiaritmilerde ve restriktif-obstrüktif akciğer hastalıklarında plazma ANP düzeyi yükselebilir (Mannix ET, J Appl Physiol 1991; 71: 1340-5).

*** ATRİYAL NATRIÜRETİK PEPTİD & SOLUNUM YETMEZLİĞİ:**

ANP salgısından sorumlu temel faktör atriyum basıncı ve atriyumdaki gerilim reseptörleridir. Bununla beraber hipoksi de ANP salgısına yol açmaktadır. Hipoksiye bağlı ANP salgısı, satürasyonun 90 'nın altına inmesiyle başlar, ancak 80 'nin altına inmesi daha fazla bir ANP salgısına neden olmaz. İnsanlarda her iki atriyumda bulunan myoendokrin hücreler ANP 'nin tek kaynağıdır. Normal sağlıklı bireylerde artan atriyum basıncı ANP salınımına neden olunca su-sodyum atılımı meydana gelmekte ve kompensasyon sağlanmaktadır. ANP 'nin natriürezis dışında vazodilatatör etkisi de mevcuttur. Yalnız ANP 'nin vazodilatatör etkisi primer olarak pulmoner arterler üzerinedir. Gerek pulmoner venler gerekse sistemik damarlar ANP 'ye pek cevap vermezler. İki çeşit ANP reseptörü vardır: Biyolojik olarak aktif B reseptörleri guanilat siklaz enzimi üzerinden hücre içinde cGMP 'yi artırarak düz kasları gevşetmektedir. C reseptörleri ise ANP eliminasyonundan sorumludur.

ANP hem renin hem aldosteron salgısını baskılayan bir ajan olmakla beraber periferik ödemi olan KOAH 'lılarda bu etkilerini gösterememektedir. Çünkü ödemi olan KOAH 'lılarda plazma ANP, ödemi olmayan KOAH 'lılara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmaktadır. Bunun nedeni ya böbreğin ANP 'ye cevap vermemesi yada renal sodyum atılışında, hiperkapni 'nin renin-anjiyotensin sistemi üzerinde daha dominant bir etki göstermesi olabilir. KOAH 'lılarda, ANP 'nin plazma düzeyinin kalp yetmezlikliler kadar olmasa da yükseldiği bilinmekte ancak neden ANP aracılı mekanizmaların inoperabl olduğu açıklanamamaktadır. Bunun nedeni biyolojik etkiden sorumlu B reseptörlerinin downregüle olması veya eliminasyondan sorumlu C reseptörlerinin upregüle olması olabilir. Kalp yetmezliğinde B reseptörlerinin downregüle, dehidratasyonda ise C reseptörlerinin upregüle olduğu gösterilmiştir.

Hipoksi, pulmoner vazokonstriksiyona neden olunca pulmoner arterdeki gerilim reseptörleri uyarılmakta ve bu da nöral bir refleks üzerinden ANP salınımına yol açmaktadır. Bu mekanizma kronik hipoksiye maruziyette pulmoner arter basıncını düşürüp sağ kalp yetmezliğinin gelişimini önleyebilir. Ancak kronik hipoksi ANP 'ye verilen sistemik yanıtları olduğu gibi lokal yanıtları da bozmaktadır. Kronik hipokside pulmoner vasküler yatak ANP 'ye daha az cevap vermektedir. Bunun nedeni atriyumdaki ANP depolarının azalması veya B reseptörlerinin downregüle olması olabilir. Diğer yandan hipoksik KOAH 'lılara oksijen tedavisi verilmesi plazma ANP düzeylerini değiştirmese de ANP aracılı mekanizmalara işlerlik kazandırabilir. Uzun süreli oksijen tedavisi verilen tip 2 solunum yetmezlikli olgularda natriürezisin meydana geldiği ve renin-aldosteron düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. Ancak bu esnada böbrek kan akımı yine de değişmemektedir. Çünkü oksijen tedavisine bağlı CO2 retansiyonu muhtemelen renal vazokonstriksiyonu şiddetlendirmektedir.

*** ATRİYAL PREMATÜRE VURUM:**

P dalgası bir önceki T dalgasının üzerine binmiştir.

*** ATRİYAL SEPTAL DEFEKT:**

Delik, genelde arkada, septum secundumdadır. Septum primum tipinde ise delik Atriyovenriküler deliklerin hemen üstündedir. Genelde sol dal bloğu vardır. Nabız küçüktür. Auricular fibrilasyon sıktır.

*** ATRİYOVENTRİKÜLER BLOK:**

Atrioventriküler düğüm liflerinin iskemisi, kalbin nedbe dokusu veya kalsifiye bölümlerinin atrioventriküler demeti sıkıştırması, atrioventriküler düğümün enflamasyonuna neden olabilecek myokardit veya akut eklem romatizması gibi hastalıklar ve aşırı vagal stimülasyonlarda atrioventriküler blok oluşabilir.

Birinci derece atrioventriküler blokta PR aralığı 0.2 saniyenin üzerindedir. PR aralığı normalde 0.16 saniye olup P dalgasının başlangıcı ile QRS kompleksinin başlangıcı arasındaki süredir. İkinci derece atrioventriküler blokta 2:1, 3:2, 3:1 gibi P/QRS ritimleri ortaya çıkabilir. Üçüncü derece atrioventriküler blokta P dalgaları ve QRS kompleksleri kendi halindedirler.

Adam-Stokes sendromu atrioventriküler blokun gelip geçici şeklidir. İskemi sınırındaki kalplerde siktir. Ventriküler kaçış oluşuncaya kadar 5-30 saniye geçer. Kişi bayılır. Tedavisinde pacemaker kullanılır.

* ATRİYUM:

Atriyum etkinliğini en iyi gösteren derivasyon V1 'dir. Ardından inferior derivasyonlar gelir. Sol atriyum basıncı 5-8 mm.Hg. 'dır.

* ATRİYUM HİPERTROFİSİ:

Anatomik olarak sağ atriyum önde, sol atriyum ise arkada oturduğundan başlangıçtaki aktivasyon dalgası baskın olarak öne, aşağıya ve biraz sola doğrudur. Sağ atriyumun depolarizasyonu aşağıya ve öne gerçekleştiğinden bu vektörün büyümesi ortalama P eksenini öne ve aşağıya doğru kaydırır. Buna bağlı olarak inferior derivasyonlarda ve V1 'de P dalgasının amplitüdü büyür. Sol atriyum genişlemesinde P eksenini arkaya ve sola doğru kayar. Sonuçta ekstremitte derivasyonlarında geniş, çentikli P dalgaları ve V1'de geniş bir bifazik P görülür. Sol atriyumu büyüten patolojilerin başında akut eklem romatizması geldiğinden bu durumda görülen çentikli P dalgalarına "P mitrale" denilmiştir.

Sol atriyum hipertrofisinde I, II 'de geniş, çentikli P 'ler, III 'de bifazik P, V1-V2 'de büyük bir negatif terminal defleksiyonu olan bifazik P dalgaları mevcuttur.

* ATROPİN:

Üç değerlikli amonyum bileşiğidir. Muskarinik reseptör antagonistidir. Hava yollarından sistemik emilimi vardır. Özellikle büyük hava yollarında bronkodilatasyon yapar. Kimyasal yapısı d-hyoscyamine olarak tanımlanır. Tatula olarak bilinen Datura stramonium bitkisinin yaprakları yakıldığında açığa çıkan bir alkaloiddir. Atropin, Datura stramonium dışında Atropa belladonna bitkisinde de bulunmaktadır. Oral yolla alınan atropinin % 15-50 'si değişmeden 12 saat içinde idrarla atılır. Atropin inhalasyonundan sonra ortaya çıkan bronkodilatasyon beta-adrenerjiklere göre daha geç çıkar ama daha uzun sürer. SO₂ gibi iritanlara bağlı refleks bronkospazmı önler. Atropin sadece bronş sekresyonlarını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda vazovagal reflekslere bağlı bronkospazm ve bradikardiyi de önler.

Ateş basması, ciltte kuruluk ve kaşıntı, bulanık görme, ağızda kuruluk, idrar zorluğu, üriner retansiyon, özefagus alt sfinkterinde tonus azalması, gastroparezi, kusma, kabızlık, taşikardi yapabilir. Kan-beyin bariyerini kolayca geçtiğinden bellek, öğrenme ve duygulanım bozukluğuna yol açabilir.

* ATROPİN & TARİHÇE:

Datura stramonium bitkisi yaprakları kötü kokulu, beyaz ve eflatun çiçekli, dikenli meyvesi olan bir bitkidir. Atropin alkaloidinin yanı sıra hyosiyamin ve skopolamin ihtiva eder. Datura stramonium bitkisi ilk kez Eski Yunan 'da kullanılmıştır. Bu konu Homeros 'un Odysseya destanında gösterilmiştir. Hindistan 'da dini nedenlerle, Kuzey Amerika 'da ise askeri birliklerce kullanılmıştır. Bitkinin kök ve yapraklarında bulunan atropin alkaloidi 1800 'lerde keşfedilmiş, Avrupa 'ya getirilerek sigara ve pipo olarak içilmeye başlanmıştır. Kimyasal ajan 19. Yüzyılın ortalarında bronkodilatatör amaçlı kullanıma girmiş, ders kitaplarında yerini almıştır.

* AUFBAU KURALI:

Elektronlar en az enerjiye sahip olacakları orbitallerde bulunurlar. Aynı bölgede bulunan aynı cins atomların enerjileri aynıdır. Atomlarda elektron dağılımının küresel bir simetri göstermesi için, atomda elektron bulunan orbital cinsi ya hepsi tam dolu yada yarı dolu olmalıdır. Bu yüzden elektron küresel simetriyi sağlamak için daha yüksek enerjili bir hale geçer.

*** AURA:**

Parsiyel nöbetlerden önce görülen hislerdir. En sık epigastrik sansasyon şeklindedir. Otomatizm, görsel veya işitsel hallüsinasyonlar şeklinde de olabilir. Otomatizm, temporal bölgenin deşarjıyla olmaktadır.

*** AVOGADRO SAYISI:**

Her maddenin gram olarak atom ağırlığında aynı adet atom, yine her maddenin gram olarak molekül ağırlığında aynı adette molekül bulunur. Bu sayı: 6.02×10^{-23} 'tür. Teknik olarak bu miktara 1 mol denir. Yani 1 mol herhangi bir maddenin 6.02×10^{-23} atom, molekül veya iyon ihtiva eden miktarıdır. Bundan başka Avogadro sayısı bütün gazların eşit volümlerinin aynı ısı ve basınçta aynı sayıda molekül ihtiva ettiğini belirtir. Diğer bir şekilde söylenirse, sabit ısı ve basınçta bütün gazların eşit sayıda molekülleri aynı volüme sahiptir. 1 atmosfer basınçta, 0 santigrad derecede bütün gazların 1 molü 22.4 litrelik hacime sahiptir.

*** AY:**

Ay-Dünya arası mesafe 400.000 Km 'dir.

*** AZATİYOPİRİN:**

Gastrointestinal sistemden iyi emilir. Aktif formu olan 6-merkaptopürine dönüştürülür. Daha sonraki metabolizması başlıca karaciğerde ve ksantin oksidaz aracılığıyla olur. Oluşan metabolitler böbrekle atılır.

İn vitro olarak T lenfosit proliferasyonunu ve insanda gecikmiş tip aşırı duyarlılığı önler. Killer hücre aktivitesini supresse eder. Ayrıca PGE2 başta olmak üzere tüm prostaglandinlerin sentezi üzerine inhibitör etki gösterir. Azatiyopirin 'in antikor üretimini engelleyici etkisi vardır.

Doz, Per oral: 1-3 mg/kg. 'dır. Terapötik cevabın alınması 2 hafta ile 1 ay arasında değişir. Allopürinol, azatiyopirin 'in aktif metaboliti olan 6-merkaptopürin 'in yıkımını engeller.

Azatiyopirin kemik iliği supresyonu yapar. Kanda nötrofil ve monosit miktarını azaltır. Trombositopeni, anemi, megaloblastik eritropoez ve makrositoz meydana getirebilir. Karın ağrısı, bulantı, kusma, gastrointestinal mukoza ülserleri yapabilir. İdiyosenkratik bir mekanizmayla hepatotoksisteye neden olur. Bu etki olguların % 5 kadarında görülür ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ile kendini gösterir.

*** AZİTROMİSİN:**

Eritromisin A 'nın lakton halkasına bir nitrojen atomunun sokulmasıyla türetilmiştir. 50s ribozomal alt birimlere bağlanarak peptidlerin translokasyonunu önler. Digoksin, siklosporin ve ergot alkaloidlerinin metabolizmasını inhibe edebilir. Warfarin 'in etkisini artırır. Azitromisin 'i diğer makrolidlerden ayıran en önemli özelliklerden biri, bazı Gram (-) bakterilerin dış membranlarını geçebilme yeteneği nedeniyle kazandığı Gram (-) spektrumdur. Hemofilus influenza 'ya karşı mükemmel bir aktiviteye sahiptir. Klamidya, Lejyonella ve Mikoplazmalara karşı kullanılır. Azitromisin dokulara çok iyi penetre olur. Makrofaj ve nötrofil lökositler içinde lizozomlarda konsantre olur. Serum düzeyi düşük olduğu için pnömonilerde kullanımı sınırlıdır. Çünkü pnömonilerin % 15-20 'sinde bakteriyemi görülür. Tonsil, balgam ve prostatta yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Tonsillerde yarılanma ömrü 76 saatdır.

*** AZLOSİLİN:**

Antipseudomonal etkinliği karbenisilin 'in 8-11 katıdır.

*** AZOT:**

Normal büyüklükte bir insan vücudu deniz seviyesinde 1 litre azot ihtiva eder. Bütün dokular alveoldeki nitrojenin parsiyel basınç oranına (570 mm.Hg) doymuş durumdadır. Azot yağlı dokularda sulu dokulara göre 5 defa fazla çözünür. Dış ortamla ilişki kesildiğinde O₂ ve CO₂ hızla absorbe edilebilir ama azot vücut sıvılarında az eriyebildiği için ancak çok yavaş emilmektedir. Solunumla alınan havanın oksijen konsantrasyonu azotun aleyhine artırıldığı zaman mevcut havayolu obstrüksiyonu akciğerlerin süratle kollapsına neden olur.

*** AZOT OKSİTLERİ:**

NO, NO₂, NO₄ ‘ün suda çözünürlüğü azdır. Dolayısıyla klinik tablo 24-48 saat sonra oluşur. Bu gazlar silolarda meydana gelir. Methemoglobinemi oluştuysa metilen mavisi kullanılmalıdır. İnhalasyonları akut bronşiyolit yapar. Ani bronkospazm ve akciğer ödemi görülebilir. Patoloji bir bronşiyolit obliteratedir.

*** AZOT NARKOZU:**

Semptomlar genellikle 30 metrede başlar ve derinlikle artar. Mental aktivitede yavaşlama, düşüncelerde fiksasyon, genel bir öfori hali ortaya çıkar.

*** AZOT PROTOKSİT:**

Güldürücü gazdır. Sistemik vasküler rezistansı değiştirmeksizin pulmoner vasküler direnci artırır. Bu etkisi herhalde alfa adrenerjik sistem üzerindendir. Ilımlı serebral vazodilatatördür.

*** AZTREONAM:**

Monobaktam grubunun ilk üyesidir. Aztreonam, diğer beta-laktam antibiyotikler gibi bakteri hücre duvarı biyosentezini bozar. Günlük doz 2-6 gr.’dır. Başlıca penisilin bağlayan protein-3 ‘e bağlanır. Sadece aerob ve fakültatif Gram-negatif bakterilerin penisilin bağlayan proteinlerine afinite gösterdiğinden Gram-pozitif bakterilere ve anaerob gram-negatif bakterilere etkisizdir. Başlıca Pseudomonas aurogenosa ve Hemofilus influenza ‘ya etkilidir. Pseudomonas aurogenosa ‘yı 4-32 mg/L.’lik konsantrasyonda inhibe eder. Pseudomonas aurogenosa dışındaki pseudomonas ‘ların çoğunu inhibe edemez. Gram(+) ve anaeroplara karşı etkisizdir. Yani sadece Gram-negatif aerob bakterilere karşı etkilidir. Beta-laktamazlara karşı oldukça dayanıklıdır. Tobramisin veya amikasinle Pseudomonas aurogenosa ‘ya karşı sinerjistikdir.

*** AZYGOS & LOB:**

Azygos lobu embriyolojik hayatta posterior kardinal ven kavsinin sağ apikal segmenti visseral plevrasıyla beraber ikiye ayırması sonucu oluşur. Kalp fetal hayatta aşağı doğru indikçe venöz yapıları da doğal olarak aşağı çekecektir. Bu süreç akciğer apeksinin yukarıya doğru gelişimiyle iyice belirginleşir. Mesela 37. günde apeks daha ikinci kostanın üzerinde bile değildir. Normal gelişim sürecinde venöz yapılar plöroperikardiyal kanaldan inerek mediastendeki yerlerine ulaşırlar. Bu kanaldaki erken bir kapanma venöz yapıları daha lateralden inmeye zorlayabilir. Bunun sonucunda azygos lobu gibi patolojiler ortaya çıkar. İnsanların % 0.5-1 ‘nde azygos lobu vardır.

Azygos lobu 1777 ‘den beri bilinmektedir. İlk kez Wrisberg adlı araştırmacı 3 yaşındaki bir çocuğun kadavrasında azygos lobunu gözlemiştir. Yalnız bu olgudaki patoloji bilateral olarak rapor edilmiştir. 1952 ‘de Kane solda bu anomalinin olmayacağını iddia etmişse de 1953 ‘de Weston toplam 10 vakayı literatüre kazandırmıştır. Anomalinin sağda çok daha sık olduğu o zaman farkedilmiştir.

Azygos lobu sağ üst lobun apikal ve posterior segmentlerince havalandırılmaktadır. Azygos lobu içinde apikal segmentin anterior veya apikal dalı her zaman vardır. Daha büyük azygos loblarında posterior segmentin apikal dalı da buna dahil olabilir.

*** AZYGOS & VEN:**

Basısında interkostal venler belirginleşir. Plevrohiler venler azygos ve hemiazygos sistemiyle sağ kalbe akarlar. Akciğerde plevrohiler, pulmoner ve bronşiyal sistemler arasında komunikasyonlar vardır.

*** B6 VİTAMİNİ: BAKINIZ PİRİDOKSAL FOSFAT.**

*** BABEZYOZİS:**

ABD ‘de tek kene kaynaklı protozoal enfeksiyondur. Ixodes scapularis adlı kene aynı zamanda Lyme hastalığı ve Kayalık Dağları Humması hastalığı (Rocky Mountain spotted fever) için de vektördür. Babezyozis için hayvan kaynağı ise beyaz ayaklı faredir. Kene ısırığından sonra enkübasyon dönemi genellikle 1-3 haftadır ancak 6 haftaya kadar uzayabilir. Hastalık etkeni Babesiamicroti ile enfekte olan hastaların çoğunda hastalık hafif seyreder ve spesifik tedavi olmadan iyileşirler. Tanıda serum periferik yaymasının Giemsa veya Wright boyamasında multipl kromatik noktalar veya Plasmodium falciparum

yüzük formuna benzer yapılar gözlenir. Tedavide klindamisin (4x300-600 mg) ve oral kinin (3-4x650 mg) kullanılır.

*** BACİLLUS ANTHRACİS:**

Hilustan akciğere yayılarak hemorajik pnömoniye neden olur. Plevral efüzyon yapabilir. Salgıladığı toksinlerle hemorajik mediastinite yol açabilir.

*** BACTEC SİSTEMİ:**

Tüberküloz basilinin ürettiğinin erken göstergelerinden radyometrik bir yöntemdir. Eritme, dekontaminasyon ve konsantrasyon işlemlerinden geçirilen klinik örnekler (C¹⁴) ile işaretlenmiş palmitik asid içeren middlebrook 7H12 kültür ortamına ekilir. 7H12 broth adlı besiyeri selektif sıvı besiyerini ifade etmektedir. Mikobakteriler üremeleri sırasında besiyerindeki yağ asidlerini metabolize ederler ve bunun sonucunda CO₂ üretirler. Bactec aleti belirli aralarla kültürdeki CO₂ 'yi çeker ve radyoaktivitesini ölçer. Bactec yöntemiyle yayma-pozitif örneklerde üreme süresi 7-8 gün, yayma-negatif örneklerde 14-20 gündür. Konvansiyonel yöntemle kültürde üreme % 90 iken Bactec yönteminde % 95 bulunmuştur. Bactec yönteminde besiyerine polimiksin B, amfoterricin B, nalidiksik asid, trimetoprim, azlosillin eklenir.

*** BACTEROIDES FRAGİLİS:**

Bacteroides fragilis, kolonda bol miktarda bulunan oportunistik bir mikroorganizmadır ve polisakkaritten bir kapsülü vardır. Anaerobik akciğer enfeksiyonları bakteriyemi sonucu ortaya çıktığı zaman etken genellikle bacteroides 'dir. Septik embolinin en sık nedeni olan Bacteroidesler farinjit yapabilirler. Beta-laktamaz meydana getiren anaerobların başında Bacteroides fragilis gelir. Süksinik asid üretimi Bacteroideslere spesifiktir. Süksinik, bütirik, propiyonik, asetik ve formik asid gibi uçucu yağ asidleri anaerobik enfeksiyonlardaki "lağım" kokusundan sorumludurlar. Bacteroides bakteriyemisi için başlıca predispozan nedenler:

1) Abdominal cerrahi	2) Ateroskleroz	3) Sistemik Lupus Eritematozus
4) Alkolizm	5) Diyabet	6) Steroid veya immünosupresif tedavi

Bacteroides fragilis grubu bakteriler: B. fragilis, B. vulgatus, B. ovatus, B. distasonis, B. thetaiotamicon 'dur.

*** BAGASSOSİS:**

"Bagasse" sözcüğü Fransızca şekeri alınmış şeker kamışı anlamına gelmektedir. Şeker kamışı, şekeri alındıktan sonra kurutulmakta ve balyalar halinde presslenmektedir. Liflerinin sentetik ve dayanıklılığı nedeniyle ısı ve ses yalıtımında ve kontrplak levhalar yapımında kullanılır. Balyaların açılışı esnasında çok miktarda toz meydana gelmektedir. Şeker kamışı tozunun 6-8 hafta gibi kısa süreli inhalasyonu bile dispne, öksürük, ateşle karakterize akut bir solunum hastalığı ortaya çıkarabilmektedir.

Akciğerde yaygın raller ve ronküsler vardır. Radyolojik olarak düzensiz dağılımlı miliyer gölgeler saptanır. Hastalar tozlu ortamlarla ilişkilerini kesince semptomlar 1-2 ay içinde gerilemekte ve hastalık iyileşmektedir. Vakaların bir bölümünde hastalık kronik bir döneme girmekte ve amfizem semptomları ön plana geçmektedir.

*** BAĞ DOKU HASTALIĞI: BAKINIZ KOLLAJENİZ**

*** BAĞIMLILIK:**

Kişinin madde kullanımı üzerindeki kontrolünü kaybetmesini ifade eder. Dünya Sağlık Örgütü madde bağımlılığını, kullanılan bir psikoaktif maddeye kişinin daha önceden değer verdiği diğer uğraşlardan ve nesnelerden belirgin olarak daha fazla öncelik tanıma davranışı olarak tanımlar (Sarandöl A. Akciğer Arşivi 2002; 3: 129-39).

*** BAKTERİ & ADEZİN:**

Kimyasal olarak adezinler, proteinler, polisakkaritler, teikoik asid yada lipidlerden oluşabilir. Birçok bakteri türünde birden fazla adezin tipi (bazan 10) olduğu anlaşılmıştır. Pilus morfolojisindedirler. Bordatella pertussis 'in en iyi bilinen adezinleri:

- 1) Filamantöz hemaglutinin: Sülfatlanmış glikolipidlerin galaktoz rezidülerine bağlanır. Bunlardan en önemlisi olan sülfatid, silyalı hücrelerin membranlarında bulunur.
- 2) Pertussis toksini: S1 'den S5 'e kadar subüniteleri vardır. S2 ve S3 subüniteleri konak hücreye bakterinin tutunmasını sağlar. Bu tutunma işleminde bakteri S2 ve S3 subüniteleriyle silli solunum hücrelerindeki laktozil seramid adı verilen glikolipidlere bağlanır.

*** BAKTERİ & ADEZYON:**

Karbonhidratlar, bakteriyel adezyon için temel reseptörlerdir. Solunum yollarındaki münisler % 70-80 oranında karbonhidrat içerdiğinden bakteri adezyonu için uygun bir hedeftir. Mukoza hücresi etrafındaki glikokaliks örtü nedeniyle kendine 10-20 nm. Mesafeye yaklaşan bakterileri iter. Bakteri ise muhtemelen fimbria veya pililer ile bu itme gücüne karşı çıkar. Kızılçık suyunun E. coli 'nin epitel hücrelerine adezyonunu önleyen inhibitörler içerdiği bulunmuştur (Zafriri D, et al. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 92-8). Yine fruktoz, spesifik tip 1 fimbriyalar üzerine etkilidir. Süt, meyvalar, buğday tohumu gibi besinler bakterilerin adezinleri ile doğal olarak etkileşir.

*** BAKTERİ & FLAGEL:**

Bakterinin hareketini sağlarlar. Kokların genellikle kirpikleri yoktur. Protein yapıdadırlar. Blefaroplast denilen bir topaktan kök alırlar. Flageli oluşturan alt birimlere "flagellin" denir. 12-30 nanometre kalınlığında olup bazan bakterinin boyunun 1-2 misli uzunluğa erişebilirler. Flageller mekanik sarsıntıyla dökülebilirlerse de 3-6 dakika sonra yeniden oluşurlar.

*** BAKTERİ & HÜCRE DUVARI:**

Hücre duvarı gayet dirençli bir yapı olup hücreye şeklini verir. Bakterinin kendi iç basıncını dışarıya karşı korur. Bu iç basınç % 15-20 'lik sukroz çözeltisi basıncına eşittir. Bu duvar olmazsa hücre patlar. Gram-pozitiflerin hücre duvarı Gram-negatiflerden kalın olup ortalama 10-20 nanometredir. Hücre duvarında 1-2 nanometre çapında delikler vardır fakat bu kanalların geçirgenliği seçici değildir.

Bakteri hücre duvarı başlıca teikoik asid ve peptidoglikandan oluşur. Peptidoglikan, glikan çatısına peptid zincirlerinin bağlanmasıyla oluşur. Peptidoglikan tabakası büyük moleküllü bazı şekerlerden, teikoik asidden, nötral şekerlerden ve az miktarda yağdan oluşur. Lizozim enzimi peptidoglikanı parçalamaktadır. Peptid zincirlerinin glikana bağlanması için endopeptidaz, karboksipeptidaz, transpeptidaz gibi enzimlere ihtiyaç vardır. Bakteri hücre duvarının oluşumunda görevli olan karboksipeptidaz, transpeptidaz ve endopeptidaz penisilinle bağlanabildiği için bunlara 'penisilin bağlayan proteinler' denir.

Gram-negatiflerde hücre duvarı daha komplike olup peptidoglikan katmanı daha azdır. Ancak bunun dışında 3 katman daha vardır: lipoprotein katman, dış zar ve lipopolisakkarit katman. Lipoprotein katmanın arasında enzimatik işlevler olur. Dış zar ise fosfolipidden oluşur. Hem lizozimin hücre içine girmesine hem de hücre içi enzimlerin kaçmasına engel olur. Lipopolisakkarit katman toksik olup bakteri parçalanınca açığa çıkar ve o zaman adı "endotoksin" olur. Bu maddenin esas toksik etkisini lipid A yapar. Polisakkaritler ise o bakterinin antijenini (O antijeni) oluşturur.

Spiroketlerde hücre zarı ve hücre duvarı birleşmiştir. Buna protoplazmik silindir denilir. Bunun etrafındaki dış kapsül ile protoplazmik silindirin arasında aksiyel fibriller bulunur. Bunlar kasılınca spiroketler hareket eder.

*** BAKTERİ & HÜCRE ZARI:**

Fosfolipid ve proteinden ibaret nazik bir zar olup hücre duvarı tarafından korunmaktadır. Hücre zarının içe katlanmasıyla mesosomlar oluşur. Mesosomda DNA sentezi için gerekli proteinler bulunur. Hücre zarı dış ortamla madde alışverişini ve seçici bir geçirgenlik sağlar. Osmotik basıncı ayarlar. Oksidatif fosforilasyon enzimleri hücre zarında boldur. Fosfolipid sentezi için gerekli enzimler buradadır. Zarda bulunan hidrolazlar büyük molekülleri parçalarlar. Bu parçalama işemi ya periplazmik aralıkta yada hücre dışında gerçekleşir.

*** BAKTERİ & İNVAZİN:**

Konak hücresine girişe yol açan bakteriyel yüzey proteinleridir. İnvazif Shigella türlerinde invazyon plazmid antijenlerini (ipa) kodlayan genler bulunur. Bunlardan ipa-D konak hücresini uyarırken ipa-B ve C pseudopod ve vaküol oluşumuna yol açmaktadır. Shigella ipa-B aracılığıyla fagositik

vezikülü parçalar ve sitoplazma içinde serbest kalır. İpa proteinleri konak hücredeki integrinlere bağlanırlar.

*** BAKTERİ & İNVOÜSYON:**

Bakteriler ideal Őekillerini her zaman koruyamazlar. Bazen kendi enzimleri kendisine saldırır. İŞte bu deforme Şekillerine involüsyon Şekilleri denir. Bakteri uygunsuz ortamda kalırsa, 40 °C’de kalırsa, ortama bol tuz konulursa involüsyon Şekilleri çok rahat görölebilir.

*** BAKTERİ & KAPSÖL:**

Bazı bakterilerde bulunur, ince veya kalın olabilir. Genelde polisakkarit yapısında olup 0.2-10 mikron çapındadır. Yapısı % 98 oranında su içerdđđ için gevşektir. Besin maddelerinin geçişini engellemez. Bakterinin kapsöle kapsöl Şişme gibi serolojik yöntemlerle veya negatif preparatta migrosin gibi asid karakterde siyahrenkli bir boya ile gösterilebilir. Kapsöl antijenik özellihte olduğundan antikorlu serumda Şişmiş gibi gözöktür. Buna kapsöl Şişme reaksiyonu denir. Kapsöleli bakteri uygunsuz ortamlarda veya mutasyonlar ile kapsöleleü yitirebilir. Kapsöleleü yitiren bakteri ölmöz. Kapsöleleü bakteri hayvan vücutuna enjekte edilirse kapsöleleü tekrar yapabilir. Kapsöleli bakteriler fagositoza daha dirençli olurlar.

*** BAKTERİ & MORFOLOJİ & ANOMALİ:**

Bakteri, lizozim veya penisilin gibi antibiyotikler ile çeperini yitirirse anormal bakteri Şekilleri ortaya çıkar. Lizozim Gram-pozitif bakteriyi öldürmemiŐe “protoplast” adı verilen yuvarlak bir mikroorganizma ortaya çıkar. Lizozim+etilen diamin tetra asetik asit kompleksi Gram-negatif bakteriyeye uygulanırsa yine top Şeklinde bakteri ortaya çıkar. Buna ise “sferoplast” denilmektedir.

Protoplast ve sferoplastların uygun ortamda büyüyüp üremeleri sonucu oluşan ve belli bir evrim gösteren bakteri Şekline “L formları” adı verilmiştir. Bu formlar ilk kez 1935 ‘de Lister tarafından saptanmıştır. Antibiyotikler, dezenfektanlar, fiziksel etkiler hatta spontan olarak L formları oluşabilir. Bakteri L formundan normal hücreye dönüşebilir. L formlarının O antijenleri daha zayıftır ve H antijeni bulunmaz. Bakteri kirpikliyse L formuna geçiince kirpiklerini yitirir. L formları sülfonamid ve penisiline direnç gösterirler. Bazı enfeksiyonların kronikleşmesinden bakterilerin L formları sorumlu tutulmaktadır.

*** BAKTERİ & NUKLEUS:**

Bir DNA kangalından ibarettir. Bu DNA 1 mm uzunluğuunda olup mesosom denilen bir yapıya tutunmaktadır. Mesosom sitoplazmaya bitişik olup replikasyon mesosomdan başlamaktadır. Bakterinin çekirdeğinde mitoz aygıtı, nukleus zarı ve nukleoplazma yoktur.

*** BAKTERİ & PİLUS:**

Bakterinin konak yüzeylere tutunabilmesini ve bir kısım bakteriler arasında gen alışverişini sağlayan proteinlerdir. Çok kısa, ince, kıvrımsız ve bakteri yüzeyinde bolca bulunan piluslar bir çeşit adezyon organıdırlar. Sitoplazmada bir bazal cisimcikten köken alırlar ve protein yapısındadırlar. Pilin veya fimbrilin adı verilen protein subünitelerinden oluşurlar. Yaklaşık 2-7 nm. çapında ve 4 mikron uzunluğuundadırlar. Piluslar için hücre reseptörü genellikle glikoprotein yada glikolipidlerin karbondhidrat rezidüleridir. Bakteriler organizmada çoğalıırken çok frajil olan piluslarını sürekli olarak kaybeder ve tekrar yaparlar. Bu üretimin bakteri için yararı, pilusa bağlanacak antikorların eliminasyonudur.

Özellikle Enterobacteriaceae ‘larda bulunan piluslar sayesinde bakteri epitele, eritrosit veya lökositte bağlanabilir. Eritrosite yapışırsa kümeleŐtirip çöktürür. Buna hemaglütinasyon denir. Piluslar bakterinin bulunduğu ortama uyum sağlamasına veya hastalık yapma yeteneğine katkıda bulunurlar. Pilusların özel bir antijenitesi vardır. Piluslarla gerçekteŐen adheransa örnek olarak üropatojen E. coli ‘nin P pilusları verilebilir. Bilindiği gibi üriner sistemin enfeksiyonlardan korunma için en önemli savunma faktörü idrarın yıkama etkisidir. İdrar yollarına yapıŐamayan bakteriler çoğalamadan dışarıya atılırlar. Bu nedenle üropatojen bir bakterinin en önemli yeteneğinin mukozalara adherans olması gerekir. Üropatojen E. coli ‘nin p fimbriyaları mukozalardaki gamma-delta Gal ve 1-4 beta-delta Gal (globobiose) reseptörlerine bağlanırlar. Bu reseptörler üropitelyal hücrelerde ve eritrositlerin yüzeyinde yer alan p kan grubu antijenlerinin büyük bir bölümünü oluştururlar.

F pilusu her bakteride görölmez. Eğer bakteri hücresinde F faktörü veya F plazmidi varsa o hücre erkeklik yani vericilik yapar. Bir hücrede 1-10 F pilusu olabilir. F pilusları Gram-negatif barsak bakterilerinde bulunur. F pilusu sayesinde kendi genetik materyallerini dişi hücrelere aktarırlar.

* **BAKTERİ & SİTOPLAZMA:**

Sitoplazma dıştan hücre zarıyla çevrilidir. Bakterilerde endoplazmik retikulum, mitokondri ve kloroplast yoktur. Ancak ribozomlar boldur. Bakteri ribozomları 10-20 nm. büyüklüğündedirler. Ultrasantrifüj ile ayrılabilirler. R-RNA tüm RNA 'nın % 80 'ni oluşturur. Bakteri sitoplazması içinde plazmidler, glikojen tanecikleri, lipid tanecikleri ve metakromatik tanecikler (Babes Ernst tanecikleri) de bulunabilir.

* **BAKTERİ & SPOR:**

Bazı bakteriler spor yaparlar ve bu sporlar sitoplazma içinde bulunurlar. Uygunsuz koşullarda ortaya çıkıp bakterinin neslinin devamını sağlarlar. Bir bakterinin sporlanmasına sporulasyon denir. Genelde basiller spor oluştururlar. Spor, bakteriden biraz DNA alıp sitoplazmayı kıvrır. Spor 5 kısımdan oluşmaktadır:

- 1- Protoplast: İçinde tam bir nukleus, protein sentezi için aygıtlar, enerji yapıcı bir sistem bulunurken sitokrom yoktur. Isıya dirençli olmasının sebebi bol kalsiyum tuzları (kalsiyum dipikolinat) içermesidir.
- 2- Çeper: Peptidoglikandan oluşur.
- 3- Kabuk: Sporun en kalın tabakasıdır. Dışında keratine benzer proteinden yapılmış bir kılıf taşır. Lizozimlere çok duyarlıdır.
- 4- Kılıf
- 5- Zar: Glikoprotein yapıdadır.

Ortam uygun olursa spor çatlar ve buna germinasyon adı verilir. Her spordan tek bir bakteri çıkar. Sporlar ya oval yada yuvarlak olurlar. Sporun çapı bakterinin çapına eşit olduğu için bakteri şekli bozulmaz. Spor terminal, sub-terminal veya sentral pozisyonda olabilir. Bakteri insan vücudunda spor oluşturmaz.

* **BAKTERİYEMİ:**

Kateter kaynaklı bakteriyemide en sık etkenler: Staphylococcus aureus, koagülaz (-) stafilokoklar, Klebsiella pneumonia, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Corynebacterium jeikeium 'dur.

Bakteriyemide akciğerde multipl, düzensiz sınırlı, yama tarzında periferik lezyonlar izlenebilir. Bazı infiltrasyonlarda kaviteye de bulunabilir.

* **BAKTERİYOSTATİK:**

Sülfonamid ve tetrasiklinler bakteriyostatiktir.

* **BAL MUMU: BAKINIZ VAKS.**

* **BAL PETEĞİ AKCİĞERİ:**

Akciğer parankimasının yerini sayısız ince duvarlı kistler almıştır. Yaygın akciğer fibrozisinin son döneminde yada tüberöz skleroz, kollajenozlar gibi yaygın sistemik infiltratif hastalıklarla birlikte görülebilirler. İntersisyal hastalıkların son evresinde görülen bal peteği akciğerinde 5-10 mm. çapında, duvar kalınlığı 2-3 mm. olan yüzük şeklinde çok sayıda lezyon görülür. İdiyopatik intersisyal akciğer fibrozisi, histiyositoz-x, skleroderma, lenfanjiyoleiomyomatozis, daha az olarak sarkoidozis, asbestozis ve romatoid artrit seyrinde ortaya çıkar.

* **BALGAM:**

Normal kişiler günde 10 ml balgam çıkarırlar. Ancak bu genellikle farkedilmez ve yutulur. Günde 30 ml 'nin üzerinde gelen ve genellikle pürülan olan bir balgam bronşektaziye düşündürür.

* **BALGAM & ENFEKSİYON:**

Balgamın mikroskopta büyük büyütmede 25 'in üzerinde nötrofil içermesi kültür açısından iyi bir örnek olduğunu, 10 'nun üzerinde epitel saptanması ise tükürükle kontamine olduğunu gösterir. Mukopürülan balgam kronik bronşit veya pnömoniye bağlı olabilirken bir akciğer enfeksiyonu sırasında

pürülan olmayan mukoid balgam çıkarılıyorsa atipik pnömoni etkenleri düşünülmelidir. Balgamdaki mikroorganizmaların fagosite edilmiş olmaları invazif bir enfeksiyonu düşündürürken fagosite edilmemiş bakteriler kolonizasyona bağlı olabilir.

Mukus bezleri büyük hava yollarında bulunur ve taşıyıcı kartilajın da yer aldığı submukozada dağılmışlardır. BAKINIZ MUKUS. Pürülan balgam DNA fibrillerinden oluşur. DNA, balgamın hem viskozitesini arttırır hem de lökositler tarafından parçalanmasını önler.

Akciğer apsesinde bir kerede kusar gibi pis kokulu balgam çıkarmaya vomik tarzında denilir. Balgamın çukulata veya ançuez ezmesi rengini alışı, sağ akciğer bazal bölümüne açılan bir karaciğer amip apsesinin sonucudur. Karaciğer apselerinde balgama bilirubin de karışır.

* BALGAM & HOMOJENİZASYON:

20-40 cc. balgamın üzerine aynı miktarda % 4' lük NaOH eklenip çalkalayıcı alette 20 dakika çalkalanır. Homojenize edilen sıvıdan 8-10 cc. bir santrifüj tüpüne aktarılır. Üzerine bir lastik tıpa geçirilip dakikada 3000 devirde 30 dakika santrifüj edilir. Tüpün üstündeki sıvı döküldükten sonra tortu üzerine 1 cc. steril distile su konup çalkalanır. Ardından tüpün içine 2 damla bromtimol endikatörü damlatılır. Mavi renk % 1'lik H₂SO₄ ile açık yeşil renge dönünceye kadar nötralizasyon yapılır. Nötralize edilen sıvı pastör pipeti ile lamaların üzerine yayılıp Erlich-Ziehl-Neelson metoduyla boyanır.

* BALGAM & PATOLOJİ:

Bronş karsinomluların % 50-70 'nde balgam sitolojisi pozitifdir. Bununla beraber öksürmekle alınan balgam örneğinin ilk 6 bronş jenerasyonunu yansıttığı unutulmamalıdır. İntrabronşiyal tümörün ekspektasyonu özellikle renal cell karsinomda görülür. Balgamda kalsifik partiküllerin görülmesi bronkolitiyazis için tipiktir. Balgamda lastik kıvamında katı partiküller atılması allerjik bronkopulmoner aspergilloziste görülür. Bronşektazi ve bronkoplöral fistülde hasta sağlam tarafa yatınca balgam miktarı artar.

* BALGAM & SINIFLAMA:

- 1) Mukoid balgam: Berrak, renksiz, mukus niteliğindedir. Artmış bronş sekresyonunu yansıtır.
- 2) Mukopürülan balgam: Pürülan balgamın içinde gözle görülebilecek düzeyde mukus olmasıdır.
- 3) Seröz balgam: Su gibi, köpüklü yapıdadır. Akciğer ödemi ve bronkoalveoler karsinomda görülür.
- 4) Pürülan balgam: Lökositlerden açığa çıkan verdoperoksidaz etkisiyle balgamın rengi yeşildir. Pnömoni, apse, bronşektazide görülür.
- 5) Melanoptysis: Siyah balgam. Hava kirliliği, kömür madeni işçilerinde olabilir.
- 6) Biliptysis: Safra ile karışık balgam gelmesi. Bronkobiliyer fistüllerde görülür. Karaciğer amip veya kist hidatiklerinde oluşur.

* BALT: Bronchus Associated Lymphoid Tissue

* BALT & LENFOMA & HİSTOLOJİ:

BALT lenfomalar genellikle normal alveoler yapıyı oblitere eden nodüller veya kitleler şeklinde karşımıza çıkarlar. Ancak bazan diffüz veya lokalize perivasküler, peribronşiyoler ve lenfoid intersisyel pnömoniye benzer tarzda bir intersisyel patern gösterebilirler. Bronşiyal kartilaj invazyonu ve germinal merkezler % 20-70 olguda izlenir. Multinükleer hücreler ve sarkoid benzeri granülomlar % 50 'ye varan bir sıklıkta bildirilmiştir. Nekroz nadirdir. İmmünohistokimyasal olarak BALT kökenli lenfomalar B hücre markırları ile boyanmaktadır. Bazı lezyonlarda hücreler CD5+ olup atipik bir fenotip gösterirler.

* BALT & LENFOMA & KLİNİK:

BALT kökenli lenfomalar kadın ve erkekte aynı sıklıkta görülürler. 60 'lı yaşlarda sıktır ancak HIV(+) 7 yaşındaki bir çocukta da saptanmıştır. Tipik olarak asemptomatik bir nodül veya kitle olarak saptanır. Semptomlar sıklıkla havayolu ve plevra tutuluşuna bağlıdır. BALT kökenli lenfoma klinikte bazan sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, AIDS, transplantasyon ile beraberlik sergileyebilir. Olguların % 16 'sında kemik iliği tutuluşu, % 25 olguda IgG, IgM veya IgA bandında pik saptanır.

BALT kökenli lenfomaların en önemli klinik özellikleri uzun süre akciğerde lokalize kalmaları ve son derece iyi olan prognozlarıdır. Tanı konduğunda olguların % 71 'i evre I 'dır. 5-10 yıllık yaşam % 84-88 gibidir. % 5-13 olguda hastalık ağırsık bir forma dönüşebilir.

*** BARBİTÜRAT:**

Barbitüratlar güçlü mikrozomal enzim aktivatörleridir. Beraber kullanıldıkları ilaçların metabolizmalarını arttırabilirler.

*** BARİTOZİS:**

BaSO₄ 'e bağlı akciğer fibrozisidir.

*** BARLOW SENDROMU: BAKINIZ MİTRAL VALV PROLAPSUSU .**

*** BAROMETRE:**

Baros yunanca ağırlık, metron = ölçü demektir. Barometre esas olarak, 37 inç yüksekliğinde, iç yarı çapı 0.25 inç olan ,üst ucu kapalı, içinin havası boşaltıldıktan sonra açık ucu bir civa haznesine batırılmış cam bir tüptür.

*** BARORESEPTÖR:**

Arkus aorta ve karotis bifurkasyonunda bulunan baroreseptörler, arter çeperi gerilince uyarılırlar. Ardından medulla oblongata 'daki vazomotor merkez inhibe olur ve periferik vazodilatasyon ortaya çıkar.

*** BAROS:**

Yunanca ağırlık demektir.

*** BARR CİSMİ:**

1.1 Mikrondur. Dişi hücrelerinin % 25-75 'nde görülür.

*** BARSAK:**

Yaşam için, ileocaecal valvül varsa 60 cm, yoksa 1 metre barsak gereklidir. Barsak çok kısaysa enterogastrom v.b. hormonlar da olmayacak sonuçta mide asit salgısı iyice artacaktır. Bu da ishal ve eksitusa neden olur.

*** BARSAK & TIKANMA:**

Barsak tıkanmalarında kardinal belirtiler: Ağrı, kusma, distansiyon, gaz-feçesin çıkmamasıdır. Jejunum-ileum tıkanmasında 3-5 dakikada bir, ileum sonu tıkanmalarında 6-10 dakikada bir ağrı gelir. Ağrı yavaş yavaş artar. Peristaltik hareketler olmadıkça ağrı yoktur. Peristaltik hareketler arttıkça kusma meydana gelebilir. Peristaltik dalgalar karından görülüyorsa barsak tıkanıklığı için patognomoniktir. Ağrı ile peristaltik dalgalar eşzamanlıdır. Tıkanma barsağın ne kadar yukarıdaysa kusma o kadar erken başlar ve o kadar sıktır. Kolon tıkanmalarında kusma olmayabilir bile. Duodenum üzerindeki tıkanmalarda kusma, ince barsaktakiler ve kolonun sağ yarısındakilerde distansiyon, kolonun sol yarısındakilerde distansiyon hakimdir. Barsak tıkanmalarında önce gıdalar, sonra safra, en son fekaloid maddeler gelir. Fekaloid kusuk, barsak tıkanması için patognomoniktir. Ama fekaloid kusuk, tam tıkanmadan 3 gün sonra olur. Yani ölümün habercisidir. İnce barsak tıkanmalarında ağrı göbekte, kolon tıkanmalarında hipogastriyumdadır.

İnce barsak tıkanmasında distansiyon göbekte, kolon tıkanmasında yanlardadır. Kolon volvulusunda karında büyük, asimetrik şişkinlik olur. Nabız ateşe göre çok artar. Barsak tıkanmasında karnın yanlarında matite alınabilir. Bunun nedeni barsak tıkanmasında periton içinde oluşan reaksiyonel serozitedir. Buna GANGOLFE bulgusu denir.

*** BARSAK TÜBERKÜLOZU: BAKINIZ TÜBERKÜLOZ & BARSAK**

*** BARTER SENDROMU:**

Prostaglandin sentezindeki bir bozukluk yüzünden sürekli olarak idrarla (K+) kaybedilir. Klorür kanda çok düşüktür. Polidipsi yakınması vardır. Hastalığın diğer adı "juktastglomerüler hiperplazi"dir.

*** BARTHOLİN BEZİ:**

Büyük kanalları transisyonel epitel, küçük kanalları çok katlı yassı epitel ve asinusları küboidal epitelle döşelidir. Boyutları 15x10 mm.'dir. 16-18 yaşta büyümeye başlar. Klimakteriumda gerilemeye yüz tutar. Muköz vasıfta, gri-beyaz renkte salgısı vardır. Orgazmın en yüksek anında musculus bulbokavernosus 'un kontraksiyonuyla salgısını boşaltır. Bartholin bezinin kanalı hymen ve labium minus arasına açılır.

*** BASEDOW-GRAVES HASTALIĞI:**

Göz kapağı inemez (Von Grefe bulgusu). Göz güçlüğüle kapanır, titrer (Rosenbach). Göz kırpmı seyrek (Stellwag). Şaşılma yani konvergans olmaz. Tavana baktıklarında alın kırışmaz (Joffrey). Basedow Hastalığında musculus levator palpebra spazmı vardır. Basedow'lu hasta dışa-yukarıya bakamaz (oftalmopleji). Musculus rektus superior ve laterale ve musculus obliquus inferiora ödem ve hücrel infiltrasyon vardır. Konjunktiva ödemi (kemozis) görülebilir. Titreme ve taşikardi Basedow hastalığının en erken ve en önemli belirtileridir. Graves hastalığında tiroid bezindeki ağırlı bir ataktan sonra gelişen ve hızla ilerleyen tiroid yemeziğinde "Hashimoto tiroiditi" komponentinin olduğı öne sürülmüştür. Basedow hastalığı genç kadında sıktır. **BAKINIZ LATS.**

*** BASINÇ:**

Belirli bir yüzey alana uygulanan kuvvettir. Moleküllerin kinetik aktivitesine bağlıdır ve moleküllerin gaz yüzeyini bombardıman etmesi sonucu ortaya çıkar. Bu yüzey ister dünya yüzeyi ister bir çelik silindirin iç yüzeyi olsun burdan kaçmak isteyen moleküllerin vuruş kuvveti basıncıdır. Buna ek olarak, yer çekimi de gaz molekülleri üzerine yaptığı etkiyle basıncı artırır. Bu nedenle içinde gaz bulunan bir kapta moleküller tamamiyle düzensiz olarak bütün yönlerde hareket ettikleri halde kabın alt yüzüne olan basınç yer çekiminin bu hareketlere eklenen etkisiyle diğer yüzeylerden biraz daha fazladır. Bir gazın meydana getirdiğı basınç, içindeki taneciklerin sayısı ve bunların çarpışma sıklığıyla ilgilidir. Çarpışma sıklığı ise gaz taneciklerinin hızına bağlıdır. Sıcak bir asfalt yol üzerinde giden otomobil lastiğı içindeki gazların kinetik enerjisi yükselir. Sonuçta lastik basıncı artar. İnsanlar 3 atmosfer basınca yarım saat dayanabilirler.

*** BAŞ AĞRISI:**

Baş ağrısı, insanların en sık karşılaştıkları ağrıdır. Baş ağrısı, kafa içi basınç artışı düşünörececek özelliklere sahipse (uykuyu bozan, sabahları şiddetli, eğilmekle ve valsava manevrasıyla artan) beyin görüntülenmesi yapmak uygundur. Akut glomerülonefritte hipervolemi nedeniyle hipertansiyon oluşur ve baş ağrısı görülür. Üremi de başka bir baş ağrısı nedenidir. Teofilin serebral vazokonstriksiyon yaptığı için hipertansif baş ağrılarını azaltır.

*** BAŞ-BOYUN KANSERİ:**

Genellikle lokalize kalırlar ve uzak metastaz nadirdir.

*** BAZ:**

Bazlar eskiden sulu bir çözeltide (OH-) hidroksil anyonu verebilen madde olarak tanıtılırken bugün modern kimyasal terminolojide hidrojen iyonu bağlama yeteneğinde olan maddeler olarak tarif edilmektedir.

*** BAZAL METABOLİZMA:**

Tam istirahat sırasında, mental relaksasyon ve termonötral çevre koşullarında, 12-24 saatlik açlıktan sonra ölçülen 24 saatlik enerji tüketimi bazal metabolizma hızı olarak adlandırılmaktadır. Ateşli hastalık, lösemi, gebelik ve heyecanda bazal metabolizma artar. 1 santigrad derecelik ısı artışı bazal metabolizmayı % 10-15 oranında artırır. 43 santigrad derecede bazal metabolizma % 100 artar. Enteral gıda verilmesi bazal metabolizma hızını % 10 artırırken mekanik ventilatöre bağlı olma % 10 azaltmaktadır. Günümüzde bazal metabolizma hızının hesaplanmasında Schofield formülü kullanılmaktadır (Şahin FG ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 113-8).

* BAZOFİL LÖKOSİT:

Dolaşan lökositlerin sadece % 0.5-1 'i, kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin % 0.33 'üdür. Kanda normalde 20-45/ml. bazofil lökosit bulunur. Çeşitli hayvan cinslerinde bazofil ve mast hücrelerinin bulunma sıklığı arasında tersine bir ilişki vardır. Örneğin tavşanlar bol bazofil ve daha az mast hücresine sahipken, sıçanlar ve insanlar çok sayıda mast hücresi, daha az sayıda bazofile sahiptirler. Bazofiller heparin içermeyen büyük ve az sayıda metakromatik granüller içerirler. Çok loblu çekirdekleri vardır ve mastositte göre daha düzgün yüzeylidirler. Yüzeylerinde 50.000-100.000 adet IgE 'nin Fc parçasına uyan reseptör içerirler.

* BAZOFİL LÖKOSİT & PARAZİT

Eozinofiller doku parazitleriyle savaşırken mast hücreleri dışında bazofillerden de yardım alabilirler. Keneler gibi ektoparazitler, T lenfositler ile eozinofil ve bazofil aracılı, IgG1 bağımlı bir mekanizmayla immün rejeksiyona uğrayabilmektedirler. Eozinofil lökositler kobayda Amblyomma americanum adlı ektoparazite verilen immün yanıtta bazofiller ile koopere bir çalışma göstermektedirler. Anti-bazofil serum ile doku bazofilleri ortadan kaldırılınca eozinofil lökositlerin doku düzeyleri de azalmıştır. Bunun nedeni bazofillerin eozinofilopoetik veya eozinofil kemotaktik faktörler salgılaması olabilir.

Bazofiller eozinofil lökositleri destekleyebilecekleri gibi eozinofillerden açığa çıkan katyonik proteinler de bazofilleri aktive edebilir. MBP, mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımına yol açmaktadır. MBP'nin bu etkisi GTP bağlayıcı proteinler ve ekstrasellüler kalsiyuma büyük ölçüde ihtiyaç duyan bir süreçtir. Eozinofil aracılı bazofil aktivasyonunda kemokinlerin de rolü olabilir. Eozinofiller MIP-1 alfa, MCP-1 ve RANTES sentezleyebilecek hücrelerdir. Gerek MIP-1 alfa gerek MCP-1 ve gerekse RANTES bazofillerden histamin liberasyonuna neden olabilmektedir.

* BCG:

Canlı, atenüe, mikobakterium bovis suşunun, subkutan veya intradermal verilmesidir.

* BCG & ENDİKASYON:

İngiltere 'de tüberkülin testi negatif olan ve aktif akciğer tüberkülozlu birisiyle yakın temasta bulunanlara BCG önerilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, BCG 'nin çocukluk döneminde miliyer ve menenjit tüberküloz gibi ağır tüberküloz formlarını önlediğinden dolayı enfeksiyon riski % 0.1 'den yüksek ülkelerde 0-1 yaş arası çocuklarda aşının uygulanmasını önermektedir. Enfeksiyon riski % 0.5-1 olan Türkiye 'de BCG aşısı tüm yeni doğanlara rutin yapılır.

* BCG & KLİNİK:

Radyoaktif BCG ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki basiller 1 saatten daha kısa bir zaman içinde lenf bezleri ve akciğerlere ulaşmaktadır. BCG 'nin yapıldığı yerde 3-4 hafta sonra bir papül belirir. Birkaç hafta içinde yavaşça ülser olup içeriği drene olabilir. Bazan drene eden lenf bezlerinde hafifçe büyüme meydana gelir. Aşıdan 3 ay sonra tüberkülin testinin pozitifleşmesi beklenir.

* BCG & KOMPLİKASYON:

- 1) En sık olarak ülserasyon ve lokal lenfadenit (% 1-10) görülür. Adenopatiler genelde aşıdan 1-2 ay sonra meydana gelmektedir, fakat nadir de olsa 8-12 ay sonra da ortaya çıkabilir. Flüktasyon vermeyen (süpüre olmayan) adenopatiler için bir şey yapmak gerekmez. Süpüre olanlar ise iğne ile aspire edilir ve drenaj sağlanır. BCG aşısına bağlı lenfadenit uzun sürmüştüğü tedavide eritromisin veya izoniazid kullanılır. Lokal apse ve lenf bezi fistülleri görülebilirse de bunlar izoniazid tedavisine süratle yanıt verirler. Büyük lenfadenopatiler cerrahi yolla da çıkarılabilir.
- 2) En bilinen komplikasyon sekonder enfeksiyondur. Bu enfeksiyon kendini apseleşme veya drene eden lenf bezlerindeki büyümeyle gösterebilir.
- 3) Lokal lupoid reaksiyon (lupus vulgaris) meydana gelebilir.
- 4) Eritema nodozum, ürtiker
- 5) Tedaviye hızla yanıt veren kemik apseleri de bildirilmiştir. Osteomyelit ve dissemine enfeksiyonlar (diffüz lenfadenit, hepatosplenomegali, genitoüriner lezyonlar) ise milyonda 1 görülür.

Diğer lokal komplikasyonlar, lenfanjit, cilt altı absesi, skrofuloderma, tüberkülit, başlıca generalize komplikasyonlar ise menenjit, osteomyelit, alerjik papülonekrozdur.

*** BCG & KONTRENDİKASYON:**

- 1- Ateşli hastalığı olanlar
- 2- Kızamık aşısı olanlar
- 3- İmmün yetmezliği olanlar (AIDS, lösemi, lenfoma, kortikoterapi, kanser kemoterapisi alanlarda)
- 4- Tüberküloz hastalığı geçiren veya tüberkülin testi pozitif çıkanlar
- 5- Ekstansif dermatozu olanlarda BCG yapılmamalıdır.

*** BCG & KORUYUCULUK:**

Aşının tüberkülin testini pozitifleştirme oranı % 90 'dır. Koruyuculuğu ise % 0-80 arasında değişmektedir. Genel olarak bebek ve çocuklarda koruyucu olduğunu söyleyebiliriz. Yetişkinlerde etkili olduğu gösterilememiştir veya bilinmemektedir. BCG aşılması, tüberküloz oranını 2-10 defa azaltır. BCG 'nin etkisi 5-6 yıl devam eder. BCG yapılanlarda sonradan Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu gelişirse basil non-immünize bireylere göre daha yavaş üremektedir. Genel kabul gören gerçek BCG 'nin menenjit tüberküloz veya miliyer tüberküloz gibi ağır formların gelişmesini engelleyebileceği, buna karşın primer ve reaktivasyon tüberkülozu gelişmesi üzerine önemli bir koruyucu etkisinin olmadığıdır.

*** BCG & TARİHÇE:**

1906 'da Calmette ve Guérin, virulan bir Mycobacterium bovis suşunu safralı, gliserinli patatesli besiyerinde sürekli transfer yaparak (230 pasaj) 8 yıl sonra virulansının kaybolduğunu tesbit etmişlerdir. BCG ilk kez 1920-1922 'de Fransa'da kullanılmıştır. 1930 'da Polonya'da Lübeck şehrinde BCG yapılan 249 bebekten 73 'ü jeneralize tüberkülozdan öldü (Lübeck faciası). Bu olay virulan tüberküloz basillerinin BCG 'ye karıştırılmasından ileri gelmişti. BCG ile aşılananlarda endojen reenfeksiyon tehlikesi yoktur. BCG, Türkiye 'de ilk kez 1949 'da kullanılmıştır (Şirin Y. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2002; 16: 87-90).

*** BCG & UYGULAMA:**

BCG aşısı sol kol deltoid kası üzerinden intradermal olarak tatbik edilir. (0.1 cc.) verilip deride 7-8 mm 'lik bir papül oluşturulur. Bu miktar 0.1 mg. canlı BCG basili içerir. Yeni doğan döneminde BCG dozu, rutin uygulanan dozun yarısı kadar olmalıdır. Aşı siyah kağıda sarılı şişelerde, buzdolabında saklanmak şartıyla 21 gün kullanılabilir. BCG aşısı, ısı ve ışığa çok dayanıksızdır. Sulandırılmadan buzdolabında 1-2 yıl etkinliğini korur. Sulandırıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılması gerekir.

Sağlık bakanlığı, biri doğumdan 2 ay sonra, diğeri ilköğretim birinci sınıfta olmak üzere, çocuklarda iki kez BCG yapılmasını kararlaştırmıştır. Doğumdan hemen sonra BCG yapılabilir, fakat bebeğin cildi çok ince olduğu için teknik zorlukları vardır ve immün sistem iyi gelişmemiştir.

*** BCNU:**

BCNU lenfoma, myeloma ve beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılan alkilleyici bir ajandır. BCNU 'nun pulmoner toksisitesi dozla ilişkili olarak % 1.5-20 arasında değişmektedir. 1200-1500 mg/m² 'lik kümülatif dozlarda pulmoner toksisite riski % 20 iken 1500 mg/m² 'nin üzerindeki kümülatif dozlarda bu oran %50 'ye kadar çıkmaktadır. Toksisitesi daha çok interstisyel fibrozis şeklindedir. Siklofosamid ve radyoterapinin aditif etki yaptıkları bilinir. İlacın başlangıcından 6 ay- 3 yıl sonra semptomların başladığı bildirilmiştir. Driscoll ve arkadaşları BCNU alan 17 hastayı 17 yıl izlemişler ve hastaların 12 'sinde (%71) en çok üst lobları tutan fibrozis geliştiğini saptamışlardır.

*** BEHÇET HASTALIĞI:**

İlk kez 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından oral-genital ülserler ve göz tutulması şeklinde tanımlanmıştır. HLA-B5 (+)'dir. Japonya'da yüzbinde 10 gözükürken ülkemizde insidansı yüzbinde 80-300 civarındadır.

*** BEHÇET HASTALIĞI & AKCİĞER:**

Behçet hastalığında akciğer tutuluşu % 5 'dir. Elastik pulmoner arterlerde mediyal mukoid dejenerasyon, intimal kalınlaşma, müsküler arterlerde mediyal hiperplazi, intimal fibroplazi ve pleksiform lezyonlar görülen Behçet sendromunda küçük çaplı arterlerde fokal tromboz ve transmural iltihabi infiltrasyon gelişir. Behçet hastalığında esas patoloji büyük pulmoner arterleri olduğu kadar küçük pulmoner arterleri de etkileyen vaskülitir. Pulmoner venler ve septal kapillerler de tutulabilir. Bu vaskülit tromboz, pulmoner enfarktüs, pulmoner hemoraji ve pulmoner arter anevrizmasıyla komplike olabilir. Abdominal aort ve femoral arter anevrizmasından sonra en sık görülen anevrizma pulmoner arter anevrizmasıdır. Anevrizma komşu bronşa açılıp fatal hemoptiziye neden olabilir. Behçet hastalığında pulmoner arter anevrizması genellikle multipldir. Behçet hastasının grafisinde görülen mikro-makro nodüller hiler lokalizasyondaysa anevrizmayı, yoksa hemorajik pulmoner enfarktüsü düşündürür. Hemoptizi, anevrizma rüptürü veya bronşiyal duvardaki anastomozlardan kaynaklanır ve olguların % 40 'nda fataldir. Pulmoner arter anevrizması tek ise cerrahi, multipl ise transkateter embolizasyon uygulanabilir. Hemoptizisi olan behçet hastasına heparin uygulanmaz. Pulmoner tutuluş prognozun kötü olduğunu gösterir. Pulmoner tutuluş erkekte sıktır.

Akciğer tutuluşu kendini şilotoraks ile gösterebilir (Çöplü L et al. Thorax 1992; 47: 64-5).

*** BEHÇET HASTALIĞI & BEYİN:**

Beyinde multipl, fokal, iyi sınırlı konjesyon ve yumuşama odakları izlenir. Beyin sapı, bazal gangliyonlar, hipotalamus ve internal kapsül tutulmuştur. Beyinde myelin kaybı, perivasküler lenfosit infiltrasyonu, nekrotik foküsler, gri cevherde mikroglial nodüller saptanır. Parankime komşu leptomeninksler orta derecede enflamedir.

*** BEHÇET HASTALIĞI & KLİNİK:**

Türkiye 'de Behçet hastalığı 1-4/1000 görülmektedir. Eritema nodosum ve akne gibi deri lezyonlarının prevalansı % 80-90 'dır. Belirgin vasküler tutulum ancak hastaların % 25 'nden fazlasında görülür. Arterlerin tutulumu % 1.5 olguda bildirilmiştir. (1/3) olguda venöz tromboz oluşur. Vasküler tutuluş genellikle tromboflebit şeklinde olup % 10-37 arasında görülür. Vena kavalanın tutulumu ise daha seyrek olup % 8 civarındadır (Dündar SV, Yazıcı H. Vasc Surg 1984; 18: 28-33).

*** BEHÇET HASTALIĞI & LABORATUVAR:**

Serumda IgG, IgM, IgE ve özellikle IgD artmıştır. C1, C2, C3 ve C4 düzeyleri yükselmiştir. B lenfositler supresyona uğramış, T lenfositler artmıştır. T hücrelerinin mitojenlere yanıtı in vitro olarak azalmıştır. Behçet hastalarının kanlarında plazmin, plazminojen aktivatörleri ve fibrin yıkım ürünlerinin düzeyi artmıştır. Protrombin zamanı ve trombosit sayısı normaldir. Ancak remisyon döneminde parsiyel tromboplastin zamanı önemli derecede azalmıştır. Bazı hastalarda oküler ataktan hemen önce CH-50 değerlerinde geçici azalmalar olabilmektedir. Behçet hastalığında serum lipidlerinde değişiklikler gözlenmiştir.

*** BEHÇET HASTALIĞI & PATOGENEZ:**

Behçet hastalığı immün arteritler grubuna dahildir ve patogenezi Poliarteritis nodosa 'ya çok benzer. Paterji fenomeni nedeniyle bir immün kompleks hastalığı olarak kabul edilebilir. İmmün komplekslerin küçük damarlarda birikimi nötrofil aktivasyonuna, bu da toksik oksijen radikalleri üzerinden endotel hasarına yol açar. Vazo vazorum dejenerasyonu ve vazo vazorum oklüzyonu nedeniyle büyük müsküler arterlerin duvarında transmural nekroz oluşabilir. Vaza vazorumların oklüzyonu veya media tabakasındaki elastik elementlerin harabiyeti nedeniyle damar duvarında dilatasyon meydana gelir. Varolan anevrizmanın içinde trombüs gelişirse anjiyografik olarak anevrizma vizüalize olmaz.

Behçet sendromlu hastalarda gözün ön kamerasında MİF 'in saptanması araştırmaları hücrel immüniteye yöneltmiştir. Hakikaten de eklem boşluklarındaki sıvılar da makrofaj, lökosit ve lenfositlerin göçünü inhibe etmektedir.

Lökositlerin enzim özelliklerine yönelik çalışmalarda normalden farklılıklar bulunmuş, hastaların serumunda normallere kıyasla daha fazla nekrotize edici faktör bulunmuştur.

*** BEHÇET HASTALIĞI & PATOLOJİ:**

Behçet hastalığında dominant histopatolojik lezyon orta-küçük boy arter ve venlerdeki vaskülitir. Perivasküler lenfoplazmositer infiltrasyon, endotel hücrelerinde şişme ve proliferasyon vardır.

Damar duvarında fibrinoid nekroz görülebilir. (1/3) olguda venöz tromboz oluşur. Vena kava süperior sendromu veya Bud-Chiari sendromu görülebilir.

*** BEHÇET HASTALIĞI & PROGNOZ:**

Behçet hastalığında başlıca ölüm nedenleri anevrizma rüptürü, iskemik barsak perforasyonu ve serebrovasküler aksedandır.

*** BEHÇET HASTALIĞI & TANI:**

A) Major kriterler:

- 1) Ağızda rekürren aftöz ülserler
- 2) Deri bulguları
 - a) Eritema nodozum benzeri döküntüler (aftöz papülopüstüloz)
 - b) Subkutan tromboflebit
 - c) Derinin hiperirritabilitesi
- 3) Göz bulguları
 - a) Rekürren hipopyonlu iritis veya iridosiklit
 - b) Koryoretinit
 - c) Retinal vaskülit, uveit
- 4) Genital ülserler

B) Minör kriterler

- 1) Eklem bulguları (artralji, artrit)
- 2) Gastrointestinal sistem bulguları
- 3) Epididimit
- 4) Vasküler belirtiler (damar tıkanmaları, anevrizma)
- 5) Pulmoner tutuluş
- 6) Renal tutuluş
- 7) Santral sinir sistemi
 - a) Beyin sapı sendromu
 - b) Meningoensefalit
 - c) Konfüzyon

*** BEHÇET HASTALIĞI & TEDAVİ:**

Tedavide steroidlerin dışında klorambusil (0.1-0.2 mg/kg.) verilebilir.

*** BEKLAMETAZON:**

Betametazon ‘un klorlu analogunun dipropiyonat esteridir. Deksametazondan farkı 9. pozisyonda klor ve 16. karbondaki beta pozisyonunda metil grubu içermesidir. (17.) ve (21.) pozisyonundaki hidroksil grubunun esterifikasyonu dipropiyonat derivesi oluşur. Klor eklenmesiyle molekülün yağdaki eriyirliği ve etkinliği artar. Ilımlı astmadaki doz 2 x 200 mikrogram, orta ve ciddi astmadaki doz 2 x 500 mikrogram ‘dır. Beklametazon dipropiyonat 1972 yılında kullanıma girmiştir.

Beklametazon ‘un çoğu yutulur ve yavaşça absorbe edilir. Küçük bir miktarı ise akciğere geçip hızla emilir. Tek dozdan 3-5 saat sonra pik plazma düzeyleri oluşur. Karaciğerden ilk geçişte ilacın tama yakın kısmı metabolize olur ve metabolitlerinin çoğu safrayla atılır.

*** BELLEK:**

Yaşlı hayvanların kolinerjik nöronlarında atrofi ve büzüşme olduğu ve bunun kısmen bazı yaşlı hayvanlarda görülen bellek kayıplarıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bellek kaybını engellemek için nörotropin ‘ler kullanılmıştır. Bir çalışmada kan glukoz düzeyinin artırılması, yaşlı hayvanların bellek fonksiyonlarını genç hayvanların düzeyine yaklaştırmıştır. Görsel bellek fonksiyonlarından sağ prefrontal ve süperior parietal korteks sorumludur.

*** BENİYN ASBEST PLÖREZİSİ: BAKINIZ ASBEST & PLÖREZİ**

*** BENİYN BERRAK HÜCRELİ TÜMÖR: SUGAR CELL TUMOR**

Fibröz pseudokapsül ile çevrili beniyın, lokalize bir tümördür. Histogenezi belli değildir. Melanositik yada epitelyal orjin üzerinde durulmaktadır. Mikroskopik olarak PAS(+) granüller içeren hücrelerin yuvalanmalar yaptığı, hücrelerin berrak veya hafif eozinofilik sitoplazma taşıdığı, nukleusun santral, nukleolusun belirgin olmadığı izlenir. Atipi ve mitoz yoktur. İmmünohistokimyasal analizde vimentin, alfa-1 antitripsin, katepsin-B, HMB-45 pozitifdir. Bazan S-100 protein de pozitif bulunabilir.

Ayırıcı tanıda karsinoid tümör, berrak hücreli karsinom, böbrek hücreli karsinom, sklerozan hemanjiyom ve epiteloid hemanjiyoendotelyoma hatırlanmalıdır.

* BENİYN FİBRÖZ HİSTİYOSİTOMA: PLAZMA HÜCRELİ GRANÜLOM

İLTİHABİ PSEUDOTÜMÖR de denilen bu tümör genelde soliter olup 1-15 cm. büyüklüklerde görülebilir. Akciğerde lokalize olabilir. Fibroblastik proliferasyon, plazma hücreli histiyositler ve ksantom hücreleri ile karakterizedir. Stromada yoğun fibrozis veya miksoid değişim saptanabilir.

* BENİYN MEZOTELYOMA: BAKINIZ PLEVRA & FİBRÖZ TÜMÖR

* BENLİK:

Benlik algısı kişiliğin çekirdeğini oluşturur. Benlik değeri yüksek olanların başarı güdüsü de fazladır.

* BENLİK & BİLEŞEN:

Benlik üçe ayrılmaktadır:

Id: Fren ve ölçü tanımadan arzu eden, elde etmek isteyen benlik. Freud, Id ‘i ikiye ayırır:

Eros: Şuursuz, yaratıcı, yapıcı, zevk alma ve verme hislerini, seks güdülerini kapsar.

Thanatos: Şuursuz, yıkıcı, tahrip edici, yok edici, ölüm hislerini kapsar.

Ego: Şuurlu benliktir. Bilen, anlayan, neler elde edip edemeyeceğini anlayan, idrak eden benliktir. Yani cemiyet, örf, din, kanun, tecrübe, terbiye gibi dış faktörlerin tesiriyle frenlenen, cemiyetçe makbul bir hale getirilmiş benlik.

Süperego: Ahlaki, diğerleri için kendi hakkından feragat ettiren, hatta inandığı şey uğruna kendini feda ettiren benlik.

* BENZATİN PENİSİLİN:

Penisiln G + benzatin ‘den oluşmuştur. Daha az solübl bir bileşimdir. 900 mg ‘lık tek dozu 4 hafta boyunca düşük düzeyde benzil penisilin kan düzeyi sağlamaktadır.

* BENZEN:

Kemik iliğinde DNA sentezini inhibe eder.

* BENZİN:

Viskozitesi çok düşük olduğu için kusma esnasında akciğere kolayca geçebilir.

* BENZODİAZEPİN:

Limbik sistem ve serebral kortekste benzodiazepin-1, bazal çekirdekler ve serebellumda benzodiazepin-2 reseptörleri çoğunluktadır.

* BERGER HASTALIĞI: (IgA Nefropatisi)

Normal kompleman düzeyli primer bir nefritik sendromdur. Özellikle viral enfeksiyonlardan hemen sonra massif hematüri ile seyreder. Adolesan dönemdeki erkeklerde ortaya çıkar. Kalıcı mikroskopik hematüri görülebilir. Hastalarda böbrek yetmezliğinin gelişimi genellikle çok ileri yaşlarda ortaya çıkar. Bu hastalarda ayırıcı tanı zordur. Genellikle yalnız hematüri yakınması olduğu için ürolitiazis ile karışır. Böbrek biyopsisinde mezenjiyal hücrelerin fokal ve segmental proliferasyonu görülür. İmmünfloresan mikroskopunda; mezenjial IgA birikimi saptanır.

* BERGİUS: Karl Rudolph Friedrich (1884-1949)

Kömürden petrolü üreten Alman kimyacıdır. Toz halindeki kömürü ağır yağ ile karıştırıp yüksek basınç ve sıcaklıkta bir katalizörün eşliğinde hidrojenlendirerek yüksek nitelikli petrolü elde etmiştir.

Odundaki karmaşık moleküllerin parçalanması için geliştirdiği bir teknikle yüksek basınç altında odundan alkol ve şeker elde edebilmiştir.

* BERİLYOZİS & AKUT:

Akut berilyum hastalığı ilk kez 1933 'de Almanya 'da, ardından 1943 'de Amerika Birleşik Devletlerinde tanımlanmıştır. Hastalık daha çok üst solunum yollarını tutan, dozla ilişkili toksik bir tabloydu. % 2 berilyum içeren halita tozlarının 4-5 aylık inhalasyonu hastalık oluşumu için yeterlidir. Deri belirtileri suda eriyen berilyum tuzlarıyla ortaya çıkmakta ve eller-kollar, yüz, boyunda eritem, makül, papüllerle kendini göstermektedir. Bronş ve bronşiyolları de ilgilendiren şimik bir bronkopnömoni vardır. Kanama odakları görülebilir. Hiler lenfadenopati vardır. Semptomlar öksürük, balgam, iştahsızlık, yorgunluk, bitkinliktir. Semptomların başlangıcından 2-3 hafta sonra bronkopnömonik infiltrasyonlar radyolojik olarak belirir. Berilyumla temas kesildiğinde semptomlar birkaç hafta-ay içinde geçip röntgen bulguları kaybolur. Koruyucu teknik önlemler sayesinde son akut berilyum hastalıklı olgu 1980 'lerde Amerika Birleşik Devletlerinde bildirilmiştir.

* BERİLYOZİS & KRONİK:

Havada bulunan berilyum partiküllerine maruz kalanlarda görülen bir hipersensitivite hastalığıdır. Kronik berilyozis, geç başlangıcı, kronik seyri ve granülom formasyonu ile akut berilyum hastalığından farklı bir tablo olup ilk kez 1946 'da Hardy ve Tabershaw tarafından tanımlanmıştır. Berilyuma maruz kalan işçilerin % 1-5 'inde kronik berilyozis gelişir. Alveollerde T4 lenfositleri ve makrofaj birikimi ile granüloma formasyonu vardır. Berilyum hapten gibi davranır. Berilyumun T4 hücresi tarafından tanınması, MHC class 2 molekülleri tarafından sınırlandırılmıştır ve bir solübl antijene karşı T hücresi yanıtında beklendiği gibi, IL-2 reseptör antikoları tarafından inhibe edilir. Kronik berilyum hastalığı lenfositik bir alveolittir. Tipik lezyon bütün akciğer alanlarına yayılmış bulunan granülomlardır. Epiteloid hücrelerin meydana getirdiği bu granülomlarda nekroz alanları yoktur. Langhans tipi dev hücreler, birefrenjan cisimcikler ve fibrozis vardır. Histopatolojik görünümü sarkoidozdan ayırmak olanaksızdır. Deri, böbrek, karaciğer, dalak, lenf bezlerinde granülomlar görülebilir.

Berilyum maruziyetinden klinik tablonun ortaya çıkmasına kadar geçen süre ortalama 10 yıldır. Erken dönemlerde semptom olmayabilir. Hastalık iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk gibi belirtilerle sinsi olarak başlar. Zamanla dispne ve siyanoz gelişir. Hepatosplenomegali, yaygın lenfadenopati, Hipokrat parmağı saptanabilir. Cilt tutulumu (% 10-30) kendini subkutan nodüller ile gösterir. Hiperkalsemi, nefrokalsinozis, kaşeksi nadirdir. Solunum sisteminde ortaya çıkan fonksiyonel bozukluk alveolo-kapiller blok sendromudur. Erken dönemlerde difüzyon kapasitesinde düşüklük dışında solunum fonksiyon testleri normaldir. Radyolojik olarak ilk belirti bronkovasküler gölgelerde artmadır. Bunu miliyer nodüller takip eder. Radyolojik bulgular sarkoidozda görülenlere benzerdir. Hilus gölgeleri (% 50) genişlemiştir. Ancak sarkoidozda görülen patates yumrusu biçimli genişlemeler olmaz. Zamanla nodüller üst kısımlara doğru toplanmaya başlar. Hastalık ilerledikçe retraksiyon ve fibrozis gelişir. Uzun süreli hastalıkta plevra kalınlaşması gözlenebilir. Erken dönemde steroid tedavisi ile radyolojik bulgularda tam regresyon izlenebilir ancak steroid kesildiğinde rekürrens sıktır. Bronkoalveoler lavaj sıvısından elde edilen lenfositlerin berilyuma blast transformasyonu ile cevap vermesi tanıda yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Akciğer fonksiyonlarında progresif kayıp varsa steroid tedavisi verilir. Sarkoidozda olduğu gibi steroid dozu kademeli azaltılır. Kronik berilyozis çok kere progressif seyir gösteren, birkaç yıl içinde ölümle sonuçlanabilen, mortalitesi % 30 civarlarında bir hastalıktır. Ayırıcı tanıda sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, Crohn hastalığı, talk granülomatozu, eozinofilik granülom, tüberküloz hatırlanmalıdır (Rossman MD, Edelman JD. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998, Chapter 58).

* BERİLYUM:

Atom ağırlığı 4 olan en hafif metaldir. Yirminci yüzyılda gerilmeye direnci, ısı ve elektrik iletme yeteneği nedeniyle ticari alanda kullanılmaya başlamıştır. İkinci Dünya Savaşında fluoresan lamba endüstrisinde berilyum oksit kullanılmış iken İkinci Dünya Savaşı sonrası nötron üreticisi olarak nükleer endüstride kullanılmaya başlanmıştır. Hayvan çalışmaları berilyumun karsinojenik olduğunu göstermiştir (Groth DH. Environ Res 1980; 21: 56-62).

*** BERNARD-SOULIER SENDROMU:**

Dev trombositler, trombositopeni vardır. Ristosetinle oluşan agregasyon bozulmuştur.

*** BERNOUILLI PRENSİBİ:**

Intraluminal akım hızının artışı ile intraluminal basınç düşer.

*** BESİN & KALORİ:**

100 gr. bezelye 60-62 kalori verirken diğer sebzeler 30-40 kaloriyi geçmez.
75 gramlık ekmek → 186 kalori
30 gram zeytin → 37 kalori
100 gram yoğurt → 59 kalori
25 gram peynir → 72 kalori
100 gram reçel → 380 kalori
100 gram pirinç → 360 kalori
100 gram süt → 65 kalori + 3.5 gram protein
100 gram et → 240 kalori + 18 gram protein

*** BETA-2 GLİKOPROTEİN:**

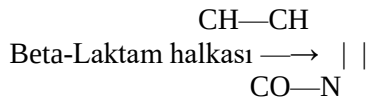
50 Kdaltonluk bir glikoproteindir. Plazma konsantrasyonu 200 mcg/ml olup yapı olarak kompleman kontrol ailesindendir. Beta 2 glikoprotein bir kısmı lipoproteinler ile birlikte bulunduğu için apolipoprotein-H olarak da bilinir. Beta 2 glikoprotein in vitro olarak protrombinaz aktivitesini, temas yol aktivasyonunu, ADP 'ye bağlı trombosit agregasyonunu ve faktör X 'un aktivasyonunu inhibe eder. Ayrıca aktive trombosit ve hasarlı endotel hücre membranlarındaki prokoagulan anyonik fosfolipidlere bağlanarak tromboz gelişimini önlediği öne sürülmüştür. Bu bilgilere göre beta 2 glikoproteindoğal bir antikoagülandır. Ancak bugüne kadar homozigot veya heterozigot eksikliğinin tromboz riskini arttırdığı bildirilmemiştir.

*** BETA-KAROTEN:**

Bitki kökenli bir hidrokarbon karotenoiddir. Antioksidandır. Özellikle de tek oksijen atomunu etkili biçimde temizleyebilir.

*** BETA-LAKTAM:**

Genellikle aralıklı olarak, fakat yüksek pik plazma konsantrasyonları sağlayabilecek kadar yüksek dozlarda kullanılırlar. Beta-laktamların sürekli infüzyon ile uygulanmasına bir alternatif olarak, yüksek plazma protein bağlama özelliğine sahip ve dolayısıyla da uzun yarılanma süreli beta-laktamlar gündemdedir. Beta-laktam antibiyotikler lökopeni ve agranülositoz yapabilirler. Metil_tiyotetrazolil yan zinciri içeren beta-laktamlar protrombin zamanını uzatırlar.



*** BETA-LAKTAMAZ:**

2004 yılına gelindiğinde 200 'den fazla beta-laktamaz belirlenmiş olup yapıları, substrat özgüllükleri, kromozom yada plazmid ile iletilmelerine göre sınıflandırılmışlardır. Hemofilus influenza 'da beta-laktamaz sentezi plazmid aracılığıyla gerçekleşir. Beta-laktam direncinin % 80 'ni beta-laktamazlar aracılığıyla olur. Pseudomonas ve Bacteroides 'lerde ise kromozomal beta-laktamaz sentezi vardır. Beta-laktamaz üretimi Gram-pozitif patojenler arasında nadir olup önemli istisnalar Staphylococcus aureus ve Enterococcus faecalis 'dir. Gram-negatif bakterilerde (daha çok Enterobacteriaceae) plazmidle iletilen beta-laktamazlar olan TEM-1 ve SHV-1 mutasyona ileri derecede eğilimlidir. Bu da dördüncü kuşak sefalosporinler de dahil çoğu beta-laktam 'a dirençli olan ESBL (Extended-spectrum beta-lactamases) 'nin oluşmasına neden olur.

Beta-laktamazlar Gram-pozitif bakterilerde hücre membranı dışında serbest veya membrana bağlı olarak açıkta dururken Gram-negatif bakterilerde dış membranla sitoplazmik membran arasındaki

periplazmik boşluk adı verilen bölgede yer alırlar. Dolayısıyla Gram-negatif bakterinin dış hücre duvarını geçen antibiyotiğe karşı ikinci bir engel oluştururlar.

Toplum kökenli enfeksiyonlarda *Staphylococcus aureus* suşlarının % 60-90 'ını, *Hemofilus influenza* suşlarının % 10-30 'u, *Branhamella* suşlarının % 50-90 'ı, *E.coli* suşlarının % 20-40 'ı, *Fusobacterium* suşlarının % 35 'i beta-laktamaz salgılar.

Doğada gördüğümüz bir özellik te bir bakterinin birden fazla tipte beta-laktamaz içermesidir. Tazobaktam, sulbaktam ve klavulonik acid beta-laktamaz inhibitörleridir. *Enterobacteriaceae* 'ların % 30-50 'sinde transferabl beta-laktamaz sentezi vardır.

*** BETA-LAKTAMAZ & GRAM-NEGATİF:**

Kromozomal (A sınıfı) beta-laktamazlar *Klebsiella* türleri ve *Bacteroides fragilis* 'te yapısaldır. *Klebsiella pneumoniae* 'da en önemli enzim SHV-1, *Klebsiella oxytoca* 'da ise K1 'dir. *Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia* türleri, *Morganella morganii* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi pek çok Gram-negatif basilin indüklenebilir kromozomal C sınıfı beta-laktamazı vardır.

Beta-laktamaz üretimi Gram-negatif basillerde ya indüklenebilir ya da dereprese suşlar ile ekspresse edilmektedir. İndüklenebilir suşlar beta-laktam ile karşılaşınca beta-laktamaz üretirken dereprese suşlar, beta-laktam ile karşılaşsın ya da karşılaşmasın aşırı miktarda rutin beta-laktamaz üretmektedirler.

*** BETA-LAKTAMAZ & SINIFLAMA:**

Bush ve arkadaşları (*Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-33) tarafından geliştirilen bir sınıflamada enzimler, substratları ve beta-laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilip edilmemelerine göre dörde ayrılırlar.

Grup 1: AmpC beta-laktamazlar: Klavulanik asitle inhibe olmayan sefalosporinaz içerir. Bu enzimlerin üretimi temelde kromozomaldır. *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas aeruginosa* AmpC 'nin esas üreticileridir.

Grup 2: Bu grupta beta-laktamaz inhibitörlerinin inhibe ettiği plazmidle kodlanan penisilinaz, sefalosporinaz ve geniş spektrumlu beta-laktamazlar bulunur.

Grup 3: Metalloenzim yapısında olup aztreonam dışındaki tüm (karbapenem dahil) beta-laktamları inhibe eder ve klasik beta-laktamazlardan etkilenmezler.

Grup 4: Bunlar penisilinaz olup klavulanik asit ve diğer beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler.

Ambler (*Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289: 321-31) ise beta-laktamazları moleküler özellikleri ve aktif bölgelerine göre dörde ayırmıştır. A, C, D sınıflarında aktif bölgede serin varken B sınıfı enzimlerde aktif bölgede çinko vardır. Hemen hemen tüm A sınıfı enzimler plazmidle kodlanır. Bunun istisnası *Klebsiella* türleri, *Proteus vulgaris* ve *Bacteroides* türleridir. C sınıfı enzimler ise Bush ve arkadaşlarının sınıflamasındaki Grup 1 enzimlerdir. D sınıfı enzimler plazmidle kodlanır ve oksasilini hidrolize eder.

*** BETA-LAKTAMAZ & SENTEZ:**

S. aureus ve koagülaz-negatif stafilokok izolatlarının % 80-90 'ını A sınıfı enzimler ürettikleri için penisiline dirençlidirler. Bir stafilokok suşu bu enzimi ürettiğinde, benzilpenisilinler, aminopenisilinler ve karboksipenisilinlerin (tikarsilin, karbenisilin) varlığında bile yaşamını sürdürebilir. Ancak metisilin ve nafsiline karşı yine de duyarlıdır.

Plazmidle kodlanan ilk enzim TEM-1 olup 1965 yılında saptanmıştır. TEM-1, beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı olup *Enterobacteriaceae* izolatlarının % 20-60 'nda görülür. *E. coli* 'de ampisiline direncin esas olarak TEM-1 'e bağlı olduğu sanılmaktadır. *Klebsiella pneumoniae* 'da SHV-1 üretimi kromozomal iken diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinde plazmid ile kodlanmaktadır. SHV-1 üretimi ampisilin, amoksisilin, karboksipenisilin ve üreidopenisilinlere dirence yol açar, ancak tedaviye bir beta-laktamaz inhibitörü eklenmesi bu ajanları etkili kılar.

*** BETAMETAZON:**

Prednisolon 'a 9. pozisyonda fluor, 16. pozisyonda metil grubu eklenmiştir. C11 ve C21 'de ester bağı içerir. Absorbsiyonu ve pik etkisi prednisolona benzer. Fluor atomu içerdiği için karaciğer metabolizması azalmıştır. Plazma yarı ömrü 3 saatten fazladır ama etkisi 3 günden fazla sürer. Metil

grubunun varlığı glukokortikoid aktiviteyi artırır ve yaklaşık prednisolon 'un 5 katı düzeyine çıkarır. Mineralokortikoid etkisi ise neredeyse hiç yoktur.

*** BETA-2 MİKROGLOBULİN:**

Molekül ağırlığı: 11.800 Dalton olup 100 aminoasitten ibarettir. HLA antijeninin bir parçası olarak hücre yüzeyinde bulunur. Nukleuslu hücrelerin çoğu, özellikle de lenfositler tarafından sentezlenir. Glomerüler filtrata geçer ve hemen tamamı proksimal tübül hücrelerinde katabolize edilir. Lenfoid hücre yüzeylerinde 300.000-500.000 kadar beta-2 mikroglobulin vardır.

*** BEYİN:**

Beyin intersisyal kompartman yönünden astrositik uzantılarla çevrilidir. Subaraknoid kompartmanın uzantısı olan oldukça geniş perivasküler boşluklar kapillerleri çevrelerler ve derinlere inerler. Perivasküler boşluklarda kollajen lifler ve perisitler bulunur. Perivasküler boşluklar, genellikle koroid plexus ve area postrema gibi kan-beyin bariyerinin bulunmadığı veya tam olmadığı beyin bölgelerinde görülür. Beyin dokusuna özgü 200 angström genişliğindeki intrasellüler kanallar bulbusun bazı bölgelerinde 1000 anströme kadar genişler. Tipik bir beyin kapiller endotelinde pinositik açıklık sayısı 5-10/mikron² 'dir.

*** BEYİN & APSE & ETİYOLOJİ:**

Açık kafatası kırıkları, septik tromboemboliler, kontamine cerrahi girişimler veya nöroaksis çevresindeki enfekte bir foküsten direkt yayılım sonucudur. Gram-negatif bakterilere bağlı embolik süperatif ansefalitlerde beyinde multipl mikroapseler oluşmaktadır. Özellikle gastrointestinal sistemden köken alan metastatik malinyiteler de beyinde apse oluşturabilirler.

*** BEYİN & KAN AKIMI:**

Başlıca arteriyel basınç ve PCO₂ 'ye göre değişir. Ilımlı hipoksida, solunumsal ve dolaşımsal cevaba bağlı olarak, beyin kan akımı artabilir veya azalabilir. Derin hipoksida ise hipokapniye karşın serebral kan akımı artar. 100 gram beyin dokusu dakikada 3.4 ml. oksijen kullanır. Substantia grisea, beyin % 60 'nı oluşturmasına rağmen, substantia alba 'nın 5 katı oksijen kullanır. Nöronların metabolik aktivitesi glia hücrelerinden fazladır. Orta derecedeki hipoksi veya hiperoksinin beyin kan akımına etkisi yoktur.

*** BEYİN & METASTAZ:**

En sık neden akciğer kanseridir. Akciğer kanserinde % 18 oranında beyin metastazı olmaktadır. Metastazların % 70 'i intraserebral lokalizasyonludur ve sıklıkla arteriyel sistemin distal bölümlerinde görülür. Akciğer tümörü saptandıktan sonra beyin metastazlarının görülmesine kadar geçen süre yaklaşık 4 aydır. İlk tanı sırasında akciğer kanserlerinin % 10 'unda beyin metastazı vardır.

Beyin metastazları genellikle multipldir. Ancak bronş karsinomunda % 50-65 oranında soliter metastazlar görülebilir. Akciğer kanserinden sonra en sık beyin metastazı nedenleri meme kanseri ve maliyn melanomdur.

Beyin metastazları klinikte, tipik olarak kafa içi basınç artış sendromu kliniği verirler. Başlıca klinik bulgular baş ağrısı, fokal güçsüzlük, davranış bozukluğu, epilepsi, ataksi, afazi, hemiparezi, his bozukluğu, papil ödemidir.

Tek ve yavaş büyüyen bir metastazda cerrahi uygulanabilir. Bunun dışındaki durumlarda radyoterapiyle beraber anti-ödem tedavi (mannitol, deksametazon) başlanmalıdır.

*** BEYİN & ÖDEM:**

Beyin ödeminin dercesine göre bilinç de bozulur. Beyin ödeminin tedavisinde hiperventilasyon kullanılabilir. 5 farklı ödem tipi tanımlanmıştır: Vazojenik, sitotoksik, ozmotik, hidrostatik, interstisyel.

*** BEYİN & PERFÜZYON BASINCI:**

Ortalama arter basıncından kafa içi basıncının çıkartılmasıyla elde edilir. Beyin perfüzyon basıncının sabit değerde tutulmasının amacı beyin kan akımının fizyolojik değerlerin dışına çıkmasını önlemektir. Travma gibi beyin hasarlarında daha yüksek beyin perfüzyon ihtiyaç basıncına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür durumlarda ideal perfüzyon basıncı 70-100 mmHg 'dır. Endojen katekolamin

salgısı veya sıvı replasmanları bu açıdan önemlidir. Beyin-omurilik sıvısının drenajı ile kafa içi basıncı düşürülebilir ve bu sayede beyin perfüzyon basıncı bir ölçüde kontrol edilebilir.

* BEYİN & SİRKUMVENTRİKÜLER ORGANLAR:

Kan-beyin bariyerinin dışında olup 5 tanedirler:

- 1) Pineal bez
- 2) Eminentia mediana (İfundibulum)
- 3) Area postrema
- 4) Organa vaskulorum lamina terminalis
- 5) Subkomissural organ

* BEYİN-OMURİLİK SIVISI:

Toplam miktarı 120-180 cc. kadar olup epidural aralıkta yerleşmiştir. (% 80) 'i intrakraniyaldır. Kafa içi basınç artışı durumlarında ponksiyon, serebellar herniyasyon riski nedeniyle kontrendikedir. Beyin-omurilik sıvı basıncı çocukta 60-70 mm.H₂O, yetişkinde 70-200 mm.H₂O 'dur. Menenjitte 700 mm.H₂O 'ya kadar çıkabilir. Normalde beyin-omurilik sıvısı berrak, su gibidir. Pandy solüsyonuna (% 3 'lük formol) konan beyin-omurilik sıvısı bulanıklık yaparsa bu beyin-omurilik sıvısına globulin geçtiğini gösterir.

Normalde beyin-omurilik sıvısında 0-20 hücre/mm³ olmalıdır. Beyin-omurilik sıvısında lenfosit olabilir ama nötrofil lökosit olamaz. 1 cc. beyin-omurilik sıvısı, 1 cc. lökosit miyariyle karıştırılır ve lökosit miktarına Thoma lamında bakılır. 4 hücre varsa (4x20) = 80/mm³ lökosit var demektir.

Beyin-omurilik sıvısında albümin düzeyi: % 10-45 mg.'dir. Aseptik menenjitte % 40-100 mg. 'a çıkar. Tüberküloz menenjit ve pürülan menenjitte % 100 mg. 'nın üzerine çıkar.

Beyin-omurilik sıvısı, fehling çözeltisiyle karşılaştırılınca portakal sarısı renk verir. Beyin-omurilik sıvı şekeri % 40-85 mg. kadardır. % 40 mg. 'ın altında olması patolojiktir. Beyin-omurilik sıvı şekerini en çok düşüren tüberküloz menenjittir. Bunu pürülan menenjit izler. Aseptik menenjitte şeker düzeyi genelde normaldir.

Beyin-omurilik sıvısı, 45 dakika santrifüje edilip kültür için ekilir. Pürülan menenjitte 15, tüberküloz menenjitte 30-45 dakika santrifüj edilebilir.

* B HİPOVİTAMİNOZU:

İştahsızlık, ödem eğilimi, kusma, barsak bozukluğu, parestezi, gebelik, polinevrit, işitme güçlüğü, ekstremitte ağrıları görülebilir.

* BİFOSFONAT:

Bifosfonatlar doğal pirofosfatlar olup etidronat, klodronat, pamidronat, alendronat, ibandronat, zolenedronat adında değişik bifosfonat bileşikleridir. Bifosfonatlar osteoklast aktivitesini engelleyebildikleri gibi osteoklast prekürsörlerinin proliferasyonunu baskılayabilir veya matür osteoklastların apoptozisini de indükleyebilirler. Hiperkalsemi ve osteoliz (osteoporoz, Paget hastalığı, malinyiteye bağlı kemik metastazlarında) süreçlerinde kullanılırlar. Oral absorpsiyonları % 2-5 olup serum yarılanma ömürleri 2 saattir. Ancak kemiklerde yıllarca kalabilirler. Bifosfonatlar iki değerli katyonlara yüksek afinite gösterdiklerinden kalsiyum, magnezyum, manganez veya ferro demir içeren yiyeceklerle alınmamalıdır. Ateş, kırıklık, gastrointestinal irritasyon, lökopeni, hipokalsemi, geçici proteinüri, LDH 'da artış, kemik mineralizasyonunda bozukluk ve böbrek yetmezliği gibi yan etkiler gözlemlenebilir.

Klodronat kullanılacaksa 1500 mg doyurma dozu yapılır. Bunun için 1 ampül (300 mg) 5 gün 1x1 veya tek günde 1x5 izotonik veya % 5 dekstroza içinde dilüe edilerek en az 2 saatte yavaş infüzyon ile uygulanır. İdame tedavide 1600-2400 mg/gün (4-6 kapsül) verilir.

* BİGUANİD:

İştahı azaltır ve hipoglisemiye yol açmazlar.

* BİKARBONAT:

Vücuttaki en önemli bazdır. Kan düzeyi 24 mEq/L. 'dir. Kan-beyin engelini aktif transport mekanizmasıyla geçebilmektedir. Böbrekler bikarbonatın renal tubuluslardan reabsorpsiyonunu artırır

azaltarak kandaki konsantrasyonunu dengeler. Bu birkaç mekanizma kontrol edilmektedir. H^+ iyonları renal tubuluslardan Na^+ ile yer değiştirilerek sekrete edilir. Lümenden emilen Na^+ ile birleşen HCO_3^- ekstrasellüler sıvıya geçer. Reabsorbe edilen Na^+ miktarı ise Cl^- ile ilişkilidir.

Renal HCO_3^- düzeyi potasyum depolarından da etkilenir. K^+ düştüğünde potasyumu korumak için H^+ sekresyonu artar. Bunun sonucunda ekstrasellüler sıvı HCO_3^- konsantrasyonu artar.

* BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ:

Temelde bir X-ray ışınının hastanın çevresindeki hareketini kapsar. Bununla birlikte konvansiyonel tomografiden farkı radyasyon detektörü olarak bir X-ray filminin değil de sintillasyon kristalinin kullanılmasıdır. Bu kristalden alınan sinyal bir bilgisayara gönderilir. İmaj, bilgisayar tarafından rekonstrükte edilir ve sonuçta vücudun kesit alanı çıkar. Görüntü bir katod ışını tüpünde, doku yoğunluklarını gri rengin tonlarında veren bir resim olarak ortaya çıkar. Bu gri tonla numaralanarak Hounsfield (H) skalası yapılmıştır. Bu skalanın pozitif ucunu kemik (+500), negatif ucunu hava (-500) ve ortasını su (0) yoğunluğu yapar.

Hematom, ödem ve nekroz bilgisayarlı tomografide ayırtedilebilmektedir. Hareket görüntüyü bozduğundan bazal sedasyon gerekebilir. Gerektiğinde intravenöz iyotlu kontrast madde verilip lezyonun ve çevresinin yoğunluğu artırılır. Yumuşak dokuda yüksek dansite sırasıyla kalsifikasyon, hematom, hücre infiltrasyonu ve protein birikiminde, düşük dansite ise ödem, yumuşama, nekroz ve yağ infiltrasyonu gibi patolojilerde görülür.

* BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ & SİRİAL:

Larinks, diyafragma gibi hareketli organların yapılarının incelenmesinde yararlı olacak 4 boyutlu görüntüler (3 boyut + zaman) sağlar. Bu yöntemde hasta, dedektörler arasında taşınırken, bir anatomik bölge 30 saniye boyunca sürekli olarak görüntülenir ve böylece anatomik görüntülerde süreklilik sağlanır. Klasik bilgisayarlı tomografiyi, dilimlenmiş bir elma olarak düşünürsek, spiral BT 'yi kabuktan başlayarak içe doğru sürekli bir spiral şeklinde kesilmiş bir elmaya benzetebiliriz.

İşlemden farklı aralıklarla rekonstrüksiyon yapılabilir. Tek bir soluk süresi içinde veri alınabildiğinden solunum hareketlerine bağlı hatalar önlenir. Dezavantajı kesit sensitivite profili geniş olduğundan görüntü bulanıklaşır.

* BİLİNÇ & HİSTAMİN:

Sıçan beyinde beyin sapından telensefalona giden bir assenden aktive edici yolun bulunduğu ileri sürülmüştür. Bu yolun stimülasyonu, kendine benzeyen noradrenerjik assenden yolun uyarılması gibi kortikal uyanıklığa (arousal) neden olur. Bu yollarda H1 reseptörlerinin de etkinliği olduğu bildirilmiştir.

* BİLİNÇALTI:

Her türlü bilinç dışı mekanizma, bilinçli düzeydeki mekanizmalara farketirmeden çalışır.

* BİLİPTİSİS:

Ağızda acılık yapan, safra ile karışık balgam. Tanıda bronkobiliyer fistül yapan hastalıklar (kist hidatik vs.) düşünülmelidir.

* BİLİRUBİN:

Molekül ağırlığı 548 Dalton'dur. Konjuge bilirubinin ve diğer glutatyon konjugelerinin safra kanallarına salgılanmasından CMOAT (Canalicular multiple organic anion transporter) veya MRP (Multi-drug resistance protein) sorumlu tutulmaktadır.

* BİLROTH:

Bilroth I operasyonu: parsiyel gastrektomi + gastroduodenostomi

Bilroth II operasyonu: parsiyel gastrektomi + gastrojejunostomi

Bilroth II operasyonundan sonra demireksikliği anemisi sıkır.

* BİOMASS:

Petrol ve ürünleri, kömür, odun, bitki artıkları, hayvan dışkıları gibi organik yakıt maddelerine biomass denilmektedir. Bunlardan odun, bitki artıkları ve tezек yakıldığında KOAH gelişimi için risk faktörü olmaktadır (Padilla RP et al. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 701-6). Odun dumanında benzopiren gibi polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve nitrojen oksitler bulunmaktadır. Organik maddelere maruziyet hasta bina sendromu denen tabloya yol açabilir.

*** BİOTİN:**

CO₂ fiksasyonu için görev yapan enzimlerin koenzimidir. Ayrıca bazı deri fonksiyonları için de gereklidir.

*** BİOT SOLUNUMU:**

Solunumun hız ve derinliği düzensizdir. Bir veya birkaç değişik derinlikte solunumu değişik uzunlukta apneler izlemektedir. En sık olarak beyin hasarında görülür.

*** BİPAP: Bi-level positive airway pressure.**

Uyku-apne sendromu tedavisinde kompliyansı arttırmak amacıyla geliştirilmiştir. Aslında iki seviyeli CPAP 'tan ibarettir. BİPAP makinesi flow-triggering çalışmaktadır. İPAP olarak 5-18 cm.H₂O, EPAP olarak 2-10 cm.H₂O önerilmektedir. BİPAP, özünde PS ve CPAP kombinasyonu bir moddur.

*** BİSSİNOSİS:**

Pamuk, keten ve kenevir tozlarının neden olduğu bir meslek hastalığıdır. Özesmi ve arkadaşları yün tozunun da bissinosis yaptığını göstermiştir.

*** BİSSİNOSİS & EPİDEMİYOLOJİ:**

Endonezya, Sudan, Etiyopya ve Hindistan 'da pamuklu tekstil sanayiinde çalışan işçilerde bissinosis prevalansı sırasıyla % 30, % 37, % 40 ve % 50 olarak bulunmuştur. İngiltere 'de ilk kez 1955 yılında Schilling ve arkadaşları bissinosis prevalansını % 50 olarak saptarken daha sonraki bir çalışmada bu oran % 10, ardından Niven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise % 3 olarak bulunmuştur. Bunun nedeni muhtemelen teknolojiyle orantılı olarak pamuk tozlarından korunma yöntemlerinin iyileşmesidir. Güney Karolina 'da kontrollerde kronik bronşit semptom sıklığı % 1 iken pamuk imlathanesinde çalışanlarda % 16 bulunmuştur (Beck GJ et al. Ann Intern Med 1982; 97: 645-51). Bir başka çalışmada 2000 pamuk işçisinin % 4.5 'unda pazartesi başlayıp hafta sonuna doğru geçen nefes darlığı ve ateş yakınması alınmıştır (Rylander R. Tubercle Lung Dis 1992; 73: 21-6).

Mesleki Güvenlik ve Sağlık Kuruluşu günlük kümülatif solunabilir pamuk toz konsantrasyonu için güvenli sınırı 0.2 mg/m³ olarak kabul ederken Finlandiya 'da bu değer 1 mg/m³ 'dır.

*** BİSSİNOSİS & KLİNİK:**

Bissinosis en sık pamuk tekstil işçilerinde görülmektedir. Bazı olguların anlamlı FEV1 değişiklikleri olmadan göğüs ile ilgili semptomları vardır, bazılarında ise asemptomatik olmalarına rağmen işe döndüklerinde FVC ve FEV1 değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Sigara, pamuk tozunun bronşit yapıcı etkisini artırır.

Öksürük ve dispne hastalığın ilk dönemlerinde pamukla temas edilmeyen bir tatil gününden sonra yeniden işe başlandığında ortaya çıkar. Pamuklu tekstil sanayi, ip ve organ yapımı gibi işyerlerinde çalışanlarda, haftanın ilk günü öğleden sonra göğüste daralma, sıkışıklık hissi ve ateşle beraber ortaya çıktığından "pazartesi ateşi" veya "pazartesi dispnesi" denir. Haftanın ilk günü ortaya çıkan ve daha sonraki günler azalarak kaybolan bu semptomlar, hastalık ilerledikçe haftanın diğer günlerine de yayılmaya başlar. Çalışma koşullarında değişiklik olmadığı takdirde hastada efor güçlüğü ve iş görememezliğe gidiş vardır. Hastada nefes darlığı esas yakınmadır ve çoğu kez kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişmiştir (Rylander R. Tubercle Lung Dis 1992; 73: 21-6).

Bissinosisin ağırlığında Schilling sınıflandırılması kullanılmaktadır. Evre 0 'da semptom yoktur. Evre ½ 'de bazı pazartesileri semptom vardır. Evre I 'de pazartesi dispnesi, evre II 'de ise haftanın her günü dispne vardır. Evre III 'de evre II 'ye ek olarak kalıcı fizyolojik anormallikler gelişmiştir. Evre II 'de işden uzaklaşırsa semptomlar da geriler. Evre III 'de ise gerilemez. Evre I ve II 'de ronküsler, tek tük raller varken evre III 'de amfizem belirtileri öne geçer. Evre yükseldikçe solunum fonksiyon testleri daha bozulma eğilimindedir. Olguların % 7 'sinde irreverzibl havayolu fonksiyon bozukluğu gelişir.

Bissinosis sıklığı maruziyet ortamında çalışılan süreye göre değişmektedir. Bissinosisli hastalarda bronş hiperreaktivitesi bulunabildiği için mesleksi astma ve kronik bronşite benzeyen klinik tablo mevcuttur. Ancak bisinosisli olgularda bronşiyal hiperreaktivite gelişip gelişmeyeceği tartışmalıdır. Ülkemizde Amasya 'nın Gümüşhacıköy ilçesinde, Tire ve Kandıra 'da bisinosis olguları vardır. Tedavi ortamdan uzaklaştırmadır.

*** BİSSİNOSİS & PATOGENEZ:**

Pamuk, keten, kendir, kenevir gibi bitkilerin tozlarının içindeki histamin veya mikrobiyal endotoksinlerin solunum yollarında yaptığı bronkospazm ile oluşmaktadır. Pamuk tozu protein fraksiyonuna karşı allerjik duyarlılık nedeniyle serum histamin düzeyleri yükselir. Genel popülasyonun % 65 'i pamuk tozu bileşenlerinin inhalasyonuna bronkospazm yanıtı verirler (Cooper JAD jr et al. Environ Healt Perspect 1986; 66: 7-15). 10 mikron çapındaki cisimler akciğerde birikir ve çevrelerinde fibrozis vardır.

Bissinosisteki patolojik değişiklikler sigaranın neden olduğu kronik bronşite benzer. Müköz bez hiperplazisi ve nötrofil infiltrasyonu vardır. İn hale edilen endotoksin havayolu enflamasyonuna yol açmakta, tekrarlayan endotoksin inhalasyonuna verilen havayolu cevaplarına tolerans gelişmekte, havayolu obstrüksiyonu ile ortam havayolu endotoksin düzeyi arasında korelasyon bulunmaktadır (Castellan RM et al. N Engl J Med 1987; 317: 605-10). Havayolu endotoksin düzeyini azaltıcı önlemler bisinosis sıklığını da azaltmaktadır (Rylander R. Tubercle Lung Dis 1992; 73: 21-6). Tahık işçilerinin % 4-11 'inde FEV1 'de % 10 veya daha fazla düşüş meydana gelmektedir. Bunun nedeni de tahılların içinde bulunan endotoksindir.

*** BİSSİNOSİS & TANI:**

Bissinosis tanısı maruziyet anamnezi ve mesleki işe döndükten sonra oluşan dispne ile konulur. Bu olguların genellikle ekspiratuvar akım hızları azalmıştır. Bissinosisde respiratuvar cevap toz maruziyetini takiben 2-8. saatlerde ortaya çıkar. Bu nedenle pekçok merkez sabah iş öncesi ve öğleden sonra iş bitince iki kez FEV1 ölçümü yapılmasını önermektedirler. FEV1 değişiklikleri akut veya geç dönemde ortaya çıkabilir. Akut değişiklik demek için maruziyetten sonraki ilk 2-4 saat, geç dönem demek için maruziyetten 8 saat sonrası kastedilmektedir.

*** BİSSİNOSİS & TARİHÇE:**

1831 'de Kay adlı araştırmacı pamuk işçilerinde pazartesi günleri başlayıp hafta sonuna doğru geçen ateş ve nefes darlığı yakınmalarını tarif etmiştir. 1877 'de Proust adlı fransız doktor hastalığa bisinosis adını vermiştir.

*** BİYOFİLM:**

Bakteriler yüzeylerde yoğun multiorganizma tabakaları oluşturur. Biyofilmlerin ilk tabakasını oluşturan bakteriler direkt olarak konak hücre yüzeyine yapışır. Diğer bakteriler ise bu ilk tabakanın üzerine polisakkarit matriksleriyle tutunurlar. Biyofilmlere örnek olarak dişteki dental plaklar verilebilir. Biyofilmler ayrıca plastik kateterlerde de oluşabilir. Yine mekanik ventilasyon uygulanan olgularda inspiratuvar bağlantı devrelerinde ilk 2 saatte % 33, 24. saatte % 80 olasılıkla biyofilmler oluşmaktadır. Bakteri kaynağı orofaringeal floradır. Bu yüzden mekanik ventilatör bağlantılarının 48 saatte bir değiştirilmesi öngörülmektedir.

*** BİYOPSİ:**

Materyali % 10 'luk formol veya % 95 'lik alkolün içine konabilir.

*** BİYOPSİ & AKCİĞER & AÇIK:**

Genel anestezi altında, ön 4-5. interkostal aralıktan girilerek sınırlı torakotomi yapılır. Ön 2-3. interkostal aralıktan daha küçük ve mediastinotomiye benzer bir insizyon yapanlar da vardır. İdiyopatik intersisyal akciğer fibrozisi, ekstremsel allerjik alveolit, pulmoner anjiitis veya granülo-matozlarda açık akciğer biyopsisi önerilmektedir.

Mortalitesi: % 0.2-1

Komplikasyon: % 7-10

Diyagnostik başarı: % 60-90 'dır.

Olgular cerrahik işlemden 3-4 gün sonra hastaneyi terkedeabilir. Başlıca dezavantajı genel anestezi gerektirmesi ve ağırlı olmasıdır. Avantajı masif veya kontrol edilemeyen hemorajilerin kolayca engellenmesidir. Yine işlem sırasında hava kaçağı ve havayolu kontrolü kolaylıkla yapılabilir. İmmünoşüpresse olgulardaki akciğer problemlerinde % 60-70 oranında tanı koydurtur. İşlemin bu grup hastadaki mortalitesi % 1 ve major komplikasyon oranı % 3 'dür

*** BLALOCK-TAUSSİĞ OPERASYONU:**

Subklavyen arter, sol pulmoner artere açılır. Böylece akciğere giden kan artar ve siyanoz ortadan kalkar.

*** BLASTOMİKOZ:**

Hastalık etkeni termo dimorfik bir mantar olan Blastomyces dermatitidis organik maddeden yoğun sıcak ve nemli topraklarda bulunur. Enfeksiyon, B. dermatitidis 'in küf şeklinin inhalasyonu sonucu oluşur. Ancak enfekte ettiği dokuda (37 °C 'de) karakteristik geniş tabanlı maya şekline dönüşür.

Blastomikoz orta-batı ve orta-güney Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada 'da endemiktir. Mississippi, Ohio nehir havzası ve Great Lakes 'de yoğunlaşmıştır. İzole akciğer tutulumu olguların % 70-75 'inde varken diğerlerinde deri, kemik ve genitoüriner tutuluşla karakterize dissemine hastalık tablosu gelişir. Hafif akciğer hastalığı olanlar spontan iyileşebilir. Tedavide orta derecedeki ağır vakalarda itrakonazol, daha ağır vakalarda amfoterisin B kullanılır (Goldman M et al. Clin Chest Med 1999; 20: 507-19).

*** BLEB & SUBPLEVRAL:**

Lobüller arası konnektif dokuda ve hemen plevra altında yerleşmiş hava kolleksiyonlarıdır. Alveollerin yırtılmasından ileri gelir. Alveol dışına çıkan hava akciğerlerin doku düzlemlerini izler ve nihayet plevra_altı alanlarda yerleşir. Alveollerde aşırı genişleme yapan çek-valf tipinde lokal bronş obstrüksiyonunun alveolde yırtılmaya sebep olduğu ileri sürülmüştür. Konjenital olabilir de çoğu kez tüberküloz gibi bir kısım enflamatuvar hastalıklara bağlı fibrotik doku ile birlikte. Blebler, özellikle çek-valf tipi bir obstrüksiyonla gelişmektedir.

*** B LENFOSİT:**

T lenfositler gibi B lenfositler de spesifik antijen veya determinantları tanıyan ve bağlayan yüzey reseptörleri taşırlar. Her bir B hücresi yalnız tek bir multimerik yüzey reseptörü belirler. Böylece sadece tek bir epitopa bağlanma ve tanıma kabiliyetine sahiptir. B hücre yüzeyindeki immünoglobuline antijen bağlanması plazmosite farklılaşmayı indükler.

*** BLEOMİSİN:**

Streptomyces verticellus 'dan ekstrakte edilen glikopeptid bir antibiyotiktir. Etkisini DNA inhibisyonu yoluyla gösterir. İntramüsküler veya intravenöz olarak kullanılabilir. Bir defada 30 mg 'dan fazla verilmez. Endikasyonları: Baş-boyun kanserleri, Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, testis kanseri, serviks kanseri, bütün epitelyal tümörlerdir.

Yan etkileri: Gastrointestinal, allerjik reaksiyon, dermatolojik (ellerde, ayaklarda ve basınç altındaki yerlerde hiperpigmentasyon, alopesi, kaşıntılı eritemlerdir. Pulmoner toksiteye en fazla neden olan ve toksisitesi en iyi anlaşılmış olan kemoterapötiktir. Olguların % 20-60 'nda pireksi yapar. Oral mukozit ve % 10 olguda intersisyal akciğer fibrozisi yapar. Saç ve deride biriktiğinden pruritis yapabilir.

*** BLEOMİSİN & AKCİĞER:**

Bu ilacı kullananların yaklaşık % 20 'sinde solunum fonksiyon testleri ve/veya radyolojik olarak pulmoner toksite ortaya konmakta ve toksite gelişenlerin % 1 i ölmektedir. Wolkowicz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bleomycin alan 51 hastanın % 15 'inde bleomisine bağlı pulmoner semptomlar geliştiği ve % 39 'unun ise semptomsuz olmasına rağmen akciğer grafilerinde patolojiler bulunduğu bildirilmiştir. Bleomisine bağlı en sık görülen akciğer patolojisi interstisyel pnömonitis ve fibrozistir. Özellikle tip II pnömositlerde DNA fragmanlarına zarar vererek epitelyal morfolojiyi değiştirdiği ve bunun da inflamatuvar ve fibroblastik cevabı stimüle ettiği tahmin edilmektedir. Bleomisin toksite riskini arttıran faktörler:

1) 70 yaşın üzeri

2) 450 mg 'dan fazla total doz

3) İlacın verilış yolu

4) Siklofosfamidle birlikte kullanım

5) Konkomitan olarak alınan 0.4 ve üzerindeki FiO₂ ve radyasyon

Yapılan çalışmalarda kümülatif doz 450 mg 'ın üzerine çıktığında toksisitenin arttığını hatta 550 mg 'ın üzerinde mortalite oranının % 10 'lara ulaştığı bildirilmiştir. Konkomitan olarak alınan 0.4 ve üzeri FiO₂ toksisiteyi arttırmaktadır. Hatta bir çalışmada son 6-12 ay içinde bleomisin alan hastalarda 24 saat % 30 'un üzerinde oksijen verilmesinin ARDS gelişimine neden olduğu bildirilmiştir. Bunun, oksijen radikallerinin ilave toksisitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bleomisin, hücre içinde serbest demirle kompleks oluşturur ve fenton kökenli hidroksil oluşturarak DNA 'ya bağlanır. DNA 'ya yönelme bile bleomisin-demir kompleksiferröz oksidaz mini enzimleri olarak görev yaparak moleküler oksijenden süperoksid anyon üretir (Ünlü M, Akkaya A. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 207-11).

Mediyasten veya akciğer parankimine radyoterapi verilenlerde bleomisin toksisitesine predispozisyon olduğu ve ilave olarak % 20 risk getirdiği belirtilmektedir. Yine yapılan çalışmalarda ilacın verilmiş yolunun toksisite gelişiminde önemli olduğu, intravenöz kullanımın intramüsküler kullanımdan daha fazla toksik olduğu ve siklofosfamidle kullanımın sinerjistik etki yaptığı bilinmektedir.

Klinik olarak ilacın kullanılmaya başladıktan haftalar-aylar sonra nonproduktif öksürük ve dispne ortaya çıkar. Bu dönemde akciğer grafisinde özellikle alt loblarda olmak üzere retikülonodüler ve bazen alveoler opasiteler izlenir. Bellamy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bleomisin toksisitesi gelişen hastaların % 15 'inin direkt grafisinde patoloji saptanırken Toraks BT 'lerinde % 38 'inde patoloji saptanmıştır. DLCO 'daki azalma erken tanıda çok önemlidir. İzlem sırasında progressif dispne saptandığı takdirde ilacın kesilmesi önerilmektedir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofil ve/veya lenfosit hakimiyeti saptanır. Parankim biyopsisinde ise hasarın bulunduğu döneme göre enflamasyondan fibrozise kadar değişik patern gözlenir. Erken tanındığı takdirde çoğu kez ilacın kesilmesiyle olay reversibldir. Ancak fibrozisin oturduğu dönemde kortikosteroid ilavesine rağmen progressif seyredebilmektedir. Nadiren akut başlangıçlı, ateş ve eozinofiliyle seyreden hipersensitivite sendromuna neden olabilmektedir. İlacın stoplanması ve kortikosteroid ilavesiyle tam iyileşme sağlanmaktadır. Bellamy ve arkadaşları bleomisin pnömonitisinin alışılmamış bir komplikasyonu olarak, metastatik nodülleri taklit eden bronşiyolitisi obliterans-organizing pneumonia gelişebileceğini bildirmişlerdir. Bleomisin tedavisine bağlı intersisyel pnömonitis, doza bağlı olarak genellikle total 150 mg 'ün üzerindeki kullanımlarda görülür.

* BLOOMS SENDROMU:

Yüzde telenjektazi, lenforetiküler malinyite, dolikosefali, sakral gamze, hipertrikoz, üst yan kesici dişlerin yokluğu, büyük kulakla karakterizedir.

* BLUMBERG BELİRTİSİ:

Rebound tenderness 'i yani parietal peritoniti gösterir.

* BODY PLETİSMOGRAFİ:

İlk kez Edinburg, Meinz tarafından kullanılmıştır. 1882 'de Fluger kabin şeklini geliştirmiş ve rezidüel volümü ölçmüştür. 1950 yılında Comro basınç transdüseriyle ilk basınç pletismografını kullanmış, sonraki yıllarda Du Bois havayolu direncini ölçmüştür.

* BOERHAAVE SENDROMU:

Aşırı içme ve yeme sonrası şiddetli kusmayla oluşan özefagus rüptürüdür.

* BOĞMACA:

Bordatella türleri tarafından meydana getirilir. Enkübasyon periyodu 7-10 gündür. Ufak çocuklarda sıktır. Prodrom dönemi bulguları subfebril ateş, rinore, aksırık, bitkinlik ve bazen da konjunktivitir. Hastalığın ilk birkaç gününde nonproduktif öksürük gelişir. Hastalık ilerledikçe öksürük paroksizmal karakter kazanır ve şiddetlendikçe apne, siyanoz ve bulantıyla beraber olan şiddetli solunum distressine neden olur. Hastalığın en bulaşıcı olduğu dönem prodromal (katarhal) dönemdir.

Öksürük, hastalığın başlangıcından itibaren 4 hafta içinde iyileşmeye başlar. Tam olarak temizlenmesi birkaç ayı bulabilir. Nekahat döneminde koensidental bir viral enfeksiyon gelmesi boğmaca atağını indükleyebilir. Hastalık adult ve adolesanları tutabilir. Fakat boğmaca kliniği yapması şart

değildir. Kendisini boğaz ağrısı ve uzun süreli öksürük ile gösterebilir. Bir haftadan uzun süren ve boğulma krizinin eşlik ettiği olgularda Bordetella pertussis unutulmamalıdır.

Olguların yarısında lenfositoz olmaktadır. Serebral hipoksi ve yapışkan mukusun farinksi irrite etmesi nedeniyle boğmacada kusma olur. Akciğer grafisinde kardiyak konturları çevreleyen peribronşiyal kalınlaşma gözlemlenebilir.

*** BOĞMACA & KOMPLİKASYON:**

Erken komplikasyonlardan en bilineni sekonder bakteriyel invazyon nedeniyle otit media ve pnömoni gelişmesidir. Yoğun sekresyonlar nedeniyle segmental veya lobar atelektaziler gelişebilir. İnfanlarda boğmaca krizi esnasında konvülsiyon oluşabilir. Boğmaca krizi sırasında epistaksis, konjunktival veya peteşiyal kanamalar, nadiren pnömotoraks veya pnömomediasten gelişebilir.

Uzun dönem komplikasyonu bronşektazidir. Antibiyotik döneminden önce boğmaca, çocuk ölümlerinin en sık nedeniyd. Hayatın ilk yılları en riskli dönemdir. 1 yaşta boğmacaya yakalananların % 75 'i ölür. 5 yaşın üzerinde ise mortalite nadirdir.

Ölü bakteri aşısı vardır. Pertussis aşısıyla (karma aşının içindedir) aktif immünizasyon yapılması en etkili profilaksi yöntemidir. İkinci aşı 6-8 hafta sonra, 3. aşı 4-6 ay sonra yapılır. Aşıya bağlı nadiren konvülsiyon, ansefalopati ve boğmaca gelişebilir.

*** BOĞMACA & TANI:**

Ekiyon nazal bölge veya nazofarinkse değdirilip materyal Bordet-Gengou besiyerine ekilir. Olguların % 30 'nda pozitif tanı konulur. Respiratuvar sekresyonlar fluoresan antikor tekniğiyle incelenebilir. Counterimmuno-elektroforez hem daha hızlı sonuç verir hem daha sensitiftir.

*** BOĞMACA & TEDAVİ:**

Eritromisin ile 2 haftalık tedavi yeterlidir.

*** BOĞULMA & KLİNİK:**

Kliniği belirleyen 4 fizyopatolojik mekanizma olduğu düşünülmektedir:

- 1-Asfiksi-anoksi ve iskemik zedelenme
- 2-Aşırı sıvı yüklenmesi
- 3-Akciğer zedelenmesi
- 4-Hipotermi ve boğulma refleksi

*** BOĞULMA & KOMPLİKASYON:**

Tatlı veya tuzlu sudaki boğulmada iyon değişikliklerinin olabilmesi için minimum 22 cc/kg. suyun aspire edilmesi gerekir. Boğulmada asıl ölüm nedeni hipoksiye bağlı nörolojik ve dolaşımsal bozukluklardır. Tatlı yada tuzlu suda kuru boğulma da meydana gelebilir. Su altında bronkospazmdan ötürü glottis 'in refleksi kapanması asfeksi ile ölüme yol açar. Tüm boğulmaların % 10-20 'si böyle laryngospazmdan ileri gelir.

Başlıca komplikasyonlar hiperglisemi, ciddi hipotermi, konvülsiyonlar, anoksik iskemik ansefalopati, akut tübüler nekroz, akut böbrek yetmezliği, ARDS, aspirasyon pnömonisi, akciğer apsesi, pnömototraks, travmatik myoglobüni veya hemoglobüni, koagülopati, sepsis, ampiyem, barotravmalardır.

*** BOĞULMA & TANIM:**

Boğulma, sıvı altında kaldıktan sonraki 24 saat içinde, laringospazm ve/veya akciğerlere sıvı aspirasyonuna bağlı havayolu obstrüksiyonunun oluşturduğu asfeksi ve bunun sonucunda gelişen ölüm olayıdır.

*** BOĞULMA & TATLI SU:**

Tatlı suda boğulmada, su alveollerden kan akımına doğru hareket eder ve hemodilüsyona neden olur. Eritrositler hemolize olur ve hemoglobin yoğunluğu düşer, potasyum ve bilirubin artar. PO₂ düşmesi ve PCO₂ artması nedeniyle kan asidotiktir. Yapay solunumla, solunumsal asidoz düzeltilse bile ventilasyon/perfüzyon dengesizliğine bağlı hipoksi ve metabolik asidoz devam eder. Tatlı su alveol hücrelerini harap edebilir. Bu da alveolar kollaps ve atelektazi nedenidir. Kan volümü artar. Tatlı suda

boğulmada aspire edilen sıvı alveol hücrelerini harap edebilir. Bu da alveoler kollaps ve atelektaziye neden olur.

*** BOĞULMA & TUZLU SU:**

Deniz suyu kana göre 3.5-4 kat hiperozmolar olduğu için sıvı kan akımından alveollere doğru geçer. Akciğer ödemi ve hemokonsantrasyon oluşur. Hematokrit, hemoglobin, sodyum, potasyum ve klorür değerlerinin hepsi artmıştır. Pulmoner ödem nedeniyle alveoler hipoventilasyon vardır. PO₂ düşer ve laktik asidoz meydana gelir. Hastada asfiksi ve kalp yetmezliği vardır. PaO₂ ve kan basıncındaki düşme nedeniyle böbrekte ciddi bozukluklar oluşur. Deniz suyundan gelen magnezyum iyonları nedeniyle uykulu bir hal ve koma gelişebilir.

*** BOĞULMA & YAKLAŞIM:**

Boğulmak üzere olan kazazedeye ilk ulaşan kişi su içinde iken dahi ağız-ağıza solunum desteğine başlamalı, eğer havayolu tıkalıysa Heimlich manevrası yapılmalıdır. Bilinci yerinde olmayan hastaların başı doğal pozisyonunda desteklenmeli, beyin perfüzyonunu sağlamak için yatay konumda tutulmalıdır. Deneyimli personel geldiğinde, hasta apneik veya bilinç kapalı ise hemen endotrakeal tüp takılmalıdır. Servikal vertebraların aşırı ekstansiyonda olmamasına dikkat edilir. Hemen tüm olgular hipotermiktir. Bu nedenle ıslak ve soğuk giysiler çıkartılıp sıcak tutacak bir örtü ile örtülmelidir.

Yarı boğulmuş bir hastanın öncelikle vital bulguları araştırılır. Sık görüldüğü için havayolunun kusmuklardan temizlenmesi gerekir. Yeterli ventilasyon ve dolaşım sağlanmalıdır. Vücut ısı ölçülmeli, travma bulgusu olup olmadığı araştırılmalıdır. Dalma yaralanmalarında servikal vertebra zedelenmesi dikkatle aranmalıdır. Abdominal distansiyon varsa bu aşırı miktarda su yutulduğunu gösterir. Bu suyu resusitasyondan önce boşaltmak ve kusma sırasında oluşacak bir aspirasyondan hastayı korumak gerekir.

Tam bir klinik değerlendirmeye başlamadan önce % 40 nazal oksijen verilirken arter kan gazları ölçülmeli, PaO₂ 'nin 100 mm.Hg 'nin altında bulunması ve alveoloarteriyel oksijen gradiyentinin 150 'nin üzerinde olması pozitif basınçlı ventilasyon endikasyonudur. Nörolojik duruma bakılmaksızın tüm yarı boğulmalarda rutin olarak akciğer grafisi çekilmelidir. Kardiyovasküler ve nörolojik değerlendirme tedaviye yanıtın takibi açısından önemlidir. Glasgow koma skalasında kişinin toplam 6 ve üzerinde ise prognoz iyidir, 3 ve altında ise % 100 kötü prognozu gösterir.

*** BOHR ETKİSİ:**

Dokudaki CO₂ artışı pH 'ı düşürerek hemoglobinin oksijen afinitesini azaltırken akciğerde PCO₂ düştüğü için pH artar ve hemoglobinin oksijene afinitesi artar.

*** BOKSİT:**

Hidrate alüminyum oksit.

*** BOMBESİN:**

14 aminoasitten oluşur. Bombina adlı kurbağanın derisinden izole edilmiştir. Havayolu, pulmoner damar ve diğer düzkaslar üzerine spazmojenik etkisi vardır.

*** BOOP: BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS ORGANİZİNG PNÖMONİ**

İlk kez 1985 'de Epler tarafından tanımlanmıştır. BOOP, küçük havayollarında lümene taşan, bazan tıkayan granüloamatöz dokunun alveolar duktusları ve alveol boşluklarını kapsadığı patolojik bir durumdur. BOOP tanısı histopatolojik düzeyde konur. Genellikle diffüzdür ancak fokal de olabilir.

*** BOOP & ETİYOLOJİ:**

Bağdoku hastalıkları, viruslar, kokain bağımlılığı, ilaç alışkanlığı, HIV, myelodisplastik sendrom, radyoterapi, tirodit, Behçet hastalığı, alkolik siroz zemininde oluşabilir.

*** BOOP & KLİNİK:**

Ateş, halsizlik, öksürük, balgam, efor dispnesi görülebilir. Genellikle bibaziller inspiratuvar raller duyulur. Çomak parmak yoktur. Restriktif tipte solunum fonksiyon testi bozukluğu vardır. DLCO düşmüştür. BOOP, myelodisplastik sendrom, AIDS, Sweet sendromu, Steven-Johnson sendromuna eşlik edebilir.

Hastalık 20-70 yaş arasında her iki cinsten de eşit sıklıkta görülür. Olguların 1/3 'nde grip benzeri semptomlar, 1/3 'nde öksürük, 1/3 'nde dispne vardır. Dispne hafiftir. Hemoptizi ve wheezing nadirdir. Hastalık olguların % 75 'nde 2 aydan kısadır. (% 3) oranında çomaklaşma görülebilir. Oskültasyonda ince raller duyulabilir.

*** BOOP & LABORATUVAR:**

Olguların % 80 'nde sedimantasyon ve CRP yüksekliği saptanır. Solunum fonksiyon testlerinde temel olarak restriktif tipte fonksiyon bozukluğu saptanır. DLCO düşmüştür. Hipoksemi bulunabilir.

*** BOOP & PATOLOJİ:**

Bronşiyollerde lokalize fibrotik granülasyon doku tıkaçları, alveollerde köpüksü makrofajlar, intersisyumda hafif fibrotik kalınlaşma mevcuttur. Alveol duvarlarındaki enflamasyona fibrinöz eksuda, intraluminal polipler şeklinde bağ doku proliferasyonu eşlik etmektedir. İleride intersiyel mononükleer hücre infiltrasyonundan oluşan miksomatöz konnektif doku topları meydana gelir. İdiyopatik BOOP 'da lezyonun erken evresinde sadece enflamatuvar hücre kümelerinde immünooglobulin depozisyonu karakteristiktir.

Temel olan bulgu: granülasyon dokusu plaklarının küçük havayollarının lümeninden alveoler duktus ve alveollere kadar yayılmış olmasıdır. Diğer bulgular: Lümen içinde bağdokusu polipleri, fibrinöz eksuda, köpüksü makrofajlar, alveol duvarlarında enflamasyon, yuvarlak-miksomatöz bağ dokusu kitleleri, intersisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu, bal peteği akciğeri, yoğun intersiyel fibrozis görülebilir.

*** BOOP & PROGNOZ:**

BOOP 'ta bronkoalveoler lavaj sıvısında CD4/CD8 oranı azalmıştır. Bu oranın azaldığı ekstremsk allerjik alveolitten farklı olarak Leu-7 (natural killer) normaldir. İdiyopatik akciğer fibrozisindeki gibi bronkoalveoler lavajda lenfosit fazlalığı iyi prognozu yansıtırken eozinofil artışı kortikoterapiye iyi yanıt vermeyeceğini dolayısıyla kötü prognozu yansıtır. BOOP 'ta ölüm oranı % 5 'dir.

*** BOOP & RADYOLOJİ:**

Akciğer grafisi normal olabilir. Hiperinflasyon, diffüz bazan migratuvar olabilen alveoler veya yama tarzı opasiteler, retikülonodüler görünüm, nadiren bronşektazi, miliyer görünüm, kavitasyon ve plevral efüzyon saptanabilir. Hiperinflasyon görülmez. (% 70) olguda dağınık alveoler opasiteler, (% 20) olguda miliyer patern, (% 5) olguda kavite veya plevral efüzyon meydana gelir. Lineer opasiteler kötü prognoz belirtisidir.

Akciğer grafisinde olguların % 80 'nde bilateral yama tarzında infiltrasyon, % 20 'sinde ise bilateral retikülonodüler infiltrasyonlar saptanır. Kavite veya plevral sıvı, olguların % 5 'inden azında saptanır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide alveoler konsolidasyon veya buzlu cam görünümü mevcut olabilir. İnfiltrasyonlar normal parankimden net olarak ayrılır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi bulguları BOOP 'un tüm sekonder lobülü tutan (panlobüler) bir hastalık olduğunu göstermektedir. Bazı serilerde olguların yarısında infiltrasyonların migratuvar olduğu bildirilmiştir.

*** BOOP & TANI:**

Tanı histopatolojik verilerle konur. Tanıda ilk basamak transbronşiyal biyopsidir. Başarısız kalırsa mini torakotomi veya video eşliğinde torakoskopi yapılabilir. Ayırıcı tanıda diffüz intersiyel akciğer fibrozisi, ekstremsk allerjik alveolit, ilaç akciğeri, diffüz alveoler hasar, Wegener granülomatozisi gibi kollajenozlar düşünülmelidir.

*** BOOP & TEDAVİ:**

Fokal lokalize BOOP 'ta cerrahi rezeksiyon yeterlidir. Diffüz retikülonodüler yada bilateral yamalı infiltrasyon formlarında ise aylarca süren kortikosteroid tedavi gereklidir. İlk 3 ay 1 mg/kg/gün, sonraki 3 ay 40 mg/gün, sonraki 6 ay 10-20 mg/gün verilir. Tedavi başarısı % 65-80 'dir. Genel olarak hipokseminin 4. ayda, akciğer grafisinin 6. ayda, solunum fonksiyon testlerinin 7. ayda düzelmesi beklenir.

1 mg/kg prednisolon başlanılır. Progresyon olursa 50 mg/gün siklofosfamid eklenir. Siklofosfamid 200 mg/gün 'ü geçmeyecek şekilde 2-4 haftada arttırılır. Olguların 2/3 'ü kortikosteroid ile tam remisyon gösterir. 3 aydan kısa kortikosteroid alan 1/3 olguda erken dönemde relaps olduğu için önerilen tedavi süresi 1 yıldır. BOOP 'ta spontan remisyon görülebilir.

* **BOOSTER FENOMENİ:**

Orta ve ileri yaşlarda, zamanla gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonunun azalması nedeniyle ilk PPD verilmesinde anlamlı bir reaksiyon olmaz. Ancak ikinci uygulamışta 10 mm 'nin üzerinde reaksiyon görülür. Bu olay primer tüberküloz enfeksiyonunu düşündürür ve Booster fenomeni olarak adlandırılır.

* **BORDATELLA PERTUSSİS:**

Bordatella pertussis'in en iyi bilinen adezinleri: 1) filamantöz hemaglutinin 2) Pertussis toksini

Filamantöz hemaglutinin, sülfatlanmış glikolipidlerin galaktoz rezidülerine bağlanır. Bunlardan en önemlisi olan sülfatid, silyalı hücrelerin membranlarında bulunur.

Pertussis toksininin S1 'den S5 'e kadar subüniteleri vardır. S2 ve S3 subüniteleri konak hücreye bakterinin tutunmasını sağlar. Bu tutunma işleminde bakteri S2 ve S3 subüniteleriyle silli solunum hücrelerindeki laktozil seramid adı verilen glikolipidlere bağlanır.

* **BORNHOLM HASTALIĞI: (Epidemik pleurodynia) (Epidemik myalji)**

Coxsackie B viruslarıyla ortaya çıkan ateşin 38-39.5 °C dereceye çıktığı akut bir hastalıktır. Adını Baltık Denizindeki küçük bir adadan almıştır. Frontal baş ağrısı, rinit, farinjit, hipokondriyak ve karnın üst kadrantlarını tutan şiddetli bir ağrıya karakterizedir. Çoğu zaman kuru bir öksürük vardır. Ağrı interkostal kaslar ve diyafragmanın hastalığa tutulmasından ileri gelmekle beraber, bazı epidemilerde plevranın da hastalığa katıldığı bildirilmiştir. Pleurodynia remisyonlar ve egzsasyasyonlarla bir kaç hafta sürebilir. Plevral frotman alınabilir. Coxsackie epidemileri genellikle yazın olur. Akciğer grafisi normaldir veya minimal plevral efüzyon vardır.

* **BOY KISALIĞI:**

Primer neden intrauterin malformasyon, gelişme geriliğidir. Diyabetik anjiyopati çocuk gelişimini azaltır. Hipoksi nedeniyle büyüme geriliği oluşabilir. Hipoksi kalkınca end-organ 'da hormon etkisi artar. Oturma yüksekliğinin pubis-ayak mesafesine oranı 1.7, oturma yüksekliğinin boya oranı 0.7 olmalıdır. Kronik enfeksiyonlara gelişme geriliği eşlik edebilir.

* **BOYA:**

Bazik boyalar renkli katyon ile renksiz anyondan oluşurlar: [metilen mavisi]⁺Cl⁻ gibi. Bakteriler negatif yüklüdür. Sonuçta katyonun rengini alırlar. Bakteri boyanmasında asidik boyalar da kullanılabilir. Asidik boyada renkli anyon ve renksiz katyon vardır: Sodyum eozinat gibi. Bakterinin kendi boyanmaz ama etrafı boyanır. Buna negatif preparat denilir.

Fosfotungustik asid fibrini mor, kollajeni bakır renkte boyar. Periodic Acid-Schiff boyası da fibrini boyar. Periodic acid-Schiff ve Alsiyan blue genelde berrak hücrelerde mukus boyamak için kullanılır. Berlin mavisi hemosiderini boyar. Kas dokusundan köken alan tümörlerde glikojen (+) 'liğini bekleriz. Papanicolau boyası neoplastik hücreleri demonstre etmek için kullanılır. Perl's boyası hemosiderini, Gomori Grocott boyası Aspergillus 'u boyar. Yine Oramin-Rodamin boyası tüberküloz basilleri içindir.

Giemsa sitoplazma boyasıyken Papa-Nicolau nükleus boyasıdır. Bitkisel ve hayvansal yağlar osmik asitle siyaha boyanırlar. May-Grünwald-Giemsa ve Gram-Weigert polychrome metilen mavi boyaması pneumocystis carini 'nin sporozoit ve trofozoitlerini gösterir. Grocott, Gomori-Silver-Metenamin veya Toluidin mavisi aynı patojenin kist formlarını boyar.

* **BOYAMA & GRAMM:**

Gramm boyama yönteminde bakteriler preparatta fikse edilir. Fiksasyonda metil alkol, etil alkol veya aseton kullanılabilir. Ardından kristal viyole dökülür. Kristal viyole bazik olduğu için bakteriler mor renk alır. Daha sonra iyot içeren lügol solüsyonu dökülür. Bu solüsyon sayesinde boya daha iyi nüfuz eder. Boyayı renksizleştirmek için alkol dökülür. Bazı bakteriler boyayı tutmaya devam ederler. Bunlara

Gram-pozitif bakteriler denilir. Bazıları ise alkolü görür görmez boyayı bırakırlar. Bunlar da Gram-negatif bakterilerdir. Sulu füksn dökülerek Gram-negatif bakteriler pembe renkli görülür.

*** BOYLE YASASI:**

Gaslar çevre basıncı artınca küçülürler, basınç azalınca genişirler. Isı ve kitle sabit ise basınç ile hacim ters orantılı olarak değışir.

*** BÖBREK KAN AKIMI:**

Normalde intravenöz aminoasid verilmesi böbrek kan akımını arttırır. Yalnız bu etki diyabetiklerde ortaya çıkmaz. Bunun nedeni renal vasküler rezistansın düşmemesi olabilir. Siklosporin A da böbrek kan akımını azaltmaktadır.

*** BÖBREK SİNTİGRAFİSİ:**

Renal kortikal sintigrafide Tc-99m dimerkapto süksinik asid kullanılır.

*** BÖBREK YETMEZLİĞİ:**

Atılamayan N-N dimetil arjinin NO sentazı inhibe ederek hipertansiyona katkıda bulunabilir. Böbrek yetersizliği bulunan hastalarda, böbrek fonksiyonunun bozulmasıyla fagositik fonksiyonda progressif bir azalma oluşmaktadır. Böbrek yetmezliğinde diüretiklerin tübüler sekresyonu azaldığı için diüretik rezistansı gelişir.

Kronik böbrek yetmezliğinde loop diüretiklerin infüzyonla verilmesi, bolus şeklinde verilmesinden daha etkilidir. Böbrek yetmezliğinde anemi, elektrolit bozukluğu gibi nedenlerle solunum kaslarında zayıflık oluşunca havayolu akım hızları da düşer. Böbrek yetmezliği olgularının en sık etiyojik nedeni diyabettir. Böbrek yetmezliğinde organik asitler böbrekler aracılığıyla atılamadıkları için metabolik asidoz vardır.

*** BÖBREK YETMEZLİĞİ & AKUT:**

% 8 'i ilaca bağı akut intersisyal nefrit vakalarıdır.

*** BÖBREK YETMEZLİĞİ & KRONİK & PNÖMONİ:**

Kronik böbrek yetmezliğinde bilateral diffüz infiltrasyonlar üremik akciğere bağı olabilir.

*** BÖBREK YETMEZLİĞİ & TÜBERKÜLOZ:**

Diyalize giren kronik böbrek hastalarında ekstrapulmoner tüberküloz insidansı yüksektir.

*** BRADBURY-EGGLESTONE SENDROMU:**

Saf otonomik yetersizlik vardır.

*** BRADİKİNİN:**

Enflamasyon durumlarında plazma kininojenlerinden oluşan bradikinin molekülü, epitel, submukozal ve düz kaslarda bulunan membran enzimi nötral peptidazlarca yıkılır. Bronkokonstriktör etkilidir. Bir proteolitik enzim olan kallikrein 'in etkisiyle ortaya çıkan çok iritan bir polipeptiddir. Deriye uygulanan histaminden daha kuvvetli bir kaşınma duygusu ve ağrı yaratır. Trakea epitelinin hem apikal hem de bazolateral yüzünde bradikinin reseptörleri vardır. Trakeal submukozal glandların seröz hücrelerinden konsantrasyona bağı olarak lizozim sekresyonunu arttırır.

B1 ve B2 diye en az iki bradikinin reseptörü vardır. Bradikinin pekçok fizyolojik yanıtlarından B2 'nin sorumlu olduğu zannedilmektedir. Bradikinin endotelde B2 reseptörünü uyarak nitrik oksid salınımına yol açmaktadır.

Bradikinin GTP bağılayıcı proteinlerin (G proteinleri) GTPaz aktivitesini uyarır. G proteinleri ise kininlerin mast hücresindeki hedef molekülleridir. Kallidin ve anjiyotensin de bradikinin gibi etki göstermektedir. Bu moleküller mast hücre yüzeyindeki siyalik asid rezidüleriyle etkileşime girerek Gi benzeri proteinleri aktive etmektedirler. Ardından fosfolipaz C aktivasyonu ile intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu gelmektedir. Deneyisel çalışmalar fare mast hücrelerinin bradikinin etkisiyle histamin serbestlediğini fakat insan mast hücrelerinin bradikinine yanıt vermediğini göstermektedir. Bu nedenle insanda kininlere bağı enflamatuvar süreçlerin yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir.

*** BRADİPNE:**

Solunum sayısının dakikada 10 'nın altında olmasıdır. Taşipne ise solunum sayısının dakikada 20 'yi geçmesidir. Miksödem, kafa içi basınç artışı, hipotalamik lezyonlarda bradipne oluşabilir.

*** BRAKİTERAPİ:**

2 tipi vardır: 1) Endolüminal brakiterapi
2) İntersisyal brakiterapi

İntersisyal brakiterapi işleminde radyoaktif maddeler direkt olarak doku içine emplante edilir. Mikroelektron HDR 'nin yanı sıra Iodine-125 ve Palladium-103 çekirdekleriyle emplantasyon tercih edilmektedir.

Brakiterapiyi uygulayabilmek için en önemli koşul, 2 mm. çaplı plastik kateterin geçişine izin verecek kadar açıklık bulunmasıdır. Bu durumda lümeninde açıklık yaratabilecek en önemli silah laser foto-rezeksiyonudur. Bu olanak yoksa eksternal radyoterapi yapılabilir. Naylon afterloading kateter bronkoskopun içinden gönderilir. Daha sonra kateter içeride bırakılıp bronkoskop çekilir. Kateterin istenilen uzunluğunda iridyum-192 yerleştirilir. Önerilen doz 30 Gray'dir. Genellikle 30 dakikada işlem uygulanır. Başlıca komplikasyonlar radyasyon bronşiti (% 6), özefajit, bronş ödemi ve hemoptizidir. Brakiterapi sonrası 1-2. ayda fistül gelişebilir.

*** BRANHEMELLA CATARRHALİS:**

Orofarinkste kommensal olarak yaşayan potansiyel bir patojendir. Neisseriaceae familyasına ait Gram (-) aerobik bir koktur. Doğal kaynak sıcak kanlı hayvanların müköz membranıdır. Katalaz ve oksidaz (+) olan fasulye şeklinde diplokoklardır. Hemen her zaman ekstrasellüler aralıkta ve çoğu kez mukus yolları boyunca dizili bulunur. Sinüzit, pnömoni, otit media ve larynjit yapabilir. Trimetoprim ve ampisiline dirençlidir. Eritromisin, tetrasiklin ve amoksisilin + klavulonik aside duyarlıdır. Suşlarının % 50-70 'i beta-laktamaz üretmektedir.

*** BRENNER TÜMÖRÜ:**

Tüm over tümörlerinin % 2 'sidir. Genelde iyi huyludur. Mesane epiteline benzeyen tümör hücreleri vardır. Yoğun fibröz stroma içerir.

*** BRİANT TÜMÖRÜ: Osteitis fibrosa cystica**

*** BRİDGING BRONKUS:**

1976 yılında Gonzales-Crussi ve arkadaşları yenidoğanda bir anomali tarif etmişlerdir. Bu anomalide sağ alt lob bronşu sol ana bronştan köken almaktadır. İlgili bronş alt mediasteni bir köprü gibi geçtiğinden araştırmacılar anormal bronşa "bridging" bronkus adını vermişlerdir. Bridging bronkus her ne kadar Gonzales-Crussi ve arkadaşlarınca isimlendirilmiş olsa da bu anomaliyi 1964 yılında Holinger adlı araştırmacının tanımladığı dikkati çekmektedir. Sol ana bronştan sağ alt loba giden bu ektopik bronş sağ alt lobu havalandırmakla beraber orta loba da giden dallar vermektedir.

Gonzales-Crussi ve arkadaşlarının tanımladığı bridging bronkus olgusunda yandaş anomaliler gözlenmiştir: Trakeada 8 kıvrımda halka (normalde 16-20 tanedir), Meckel divertikülü, anus imperforatus, pulmoner venöz dönüş anomalisi. Bu olgudaki pulmoner venöz dönüş anomalisi incelendiğinde sağ akciğerde bulunan major bir pulmoner venin mediasteni katederek öteki akciğere gittiği, sol atriya açılmadığı saptanmıştır. İki akciğer arasında hem bronş hem de venöz ortaklığın olması belki de erken embriyoner hayatta (27 günden önce) iki akciğerin birbirinden tam ayrılamayan ünitelerinin bir sonucu olabilir. Diğer yandan erken embriyoner dönemde sağ ve sol akciğeri verecek tomurcukların arasında kalmış mezenşim artıkları iki akciğeri bağlayan bronşiyal ve vasküler iştiraklere sebebiyet verebilir. Bir başka olasılık da sol ana bronшта yer alan ektopik mezenşim sağa doğru yönelerek ve dallanarak sağ alt lobu oluşturacak anormal bir dallanma paterni sergileyebilir (Gönlügür U, Akciğer Arşivi 2002; 2: 86-8).

*** BROMOKRİPTİN:**

Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılır. En sık görülen etkisi plevral efüzyon ve kalınlaşmadır. İlacın başlanmasıyla 2 ay-4 yıl sonra ortaya çıkabilir. Plevral sıvı analizi yapılan 2

hastada % 92 ve % 98 oranında lenfosit saptanmıştır. Nedeni bilinmemektedir. İlacın kesilmesiyle hızla plevral efüzyon rezorbe olur.

*** BRONCHOS:**

Hava borusu demektir.

*** BRONKOALVEOLER KARSİNOM:**

Bronkojenik adenokarsinomun bir alt tipidir.

*** BRONKOALVEOLER KARSİNOM & ETİYOLOJİ:**

Etiyolojisi tam bilinmese de değişik olasılıklar vardır. Tip 2 pnömosit, Clara hücresi veya küçük bronşiyollerin örtücü epitelinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Bir kısım araştırmacı ise akciğer atipik adenomatöz hiperplazi diye tanımlanan selim lezyonun maliyn dejenerasyonu ile bronkoalveoler karsinomun oluştuğunu öne sürmektedir. Tip 2 pnömosit kökenli tümörlerde sitoplazmada karakteristik lameller cisimcikler görülür. Bunlar surfaktant 'ın bir markıdır. Clara hücreleri tip 2 pnömositlere farklılaşma yeteneğine sahip bir hücredir.

Hastalık koyunlarda Jaagsiekte denilen bir akciğer kanseri ile ortak bir histoloji ve ultrastrüktürel morfoloji sergilemektedir. Bu koyun akciğer kanserine jaagsiekte sheep virus (JSRV) neden olmaktadır. Ne ilginçtir ki JSRV viral kapsidi hem insan bronkoalveoler karsinom hem bronkojenik adenokarsinom hem de büyük hücreli karsinom piyeslerinde saptanmıştır. Bu kapsid dışında başka herhangi bir virusun DNA veya RNA 'sı insan bronkoalveoler karsinomunda saptanamamıştır.

İnşaat sektörü, motorlu tren, ahşap işçilik, kağıt değirmeninde çalışanlar ve şeker kamışı işçilerinde bronkoalveoler karsinom riski fazladır.

*** BRONKOALVEOLER KARSİNOM & KLİNİK:**

Tüm akciğer kanserlerinin % 2-5 'ni, tüm neoplazmların % 1-18 'ni oluşturur. 50 yaşın üstünde sıktır. Tipik bulgu günde 4 litreye kadar varabilen mukoid balgam çıkarmadır (Bronkore). Olguların yarısından fazlası kadındır. Sigara öyküsü hastaların 1/3 'ünden fazlasında yoktur. Olguların 2/3 'ü tanı esnasında asemptomatik olup semptomu olanların 1/3-1/4 'ünde öksürük, % 5-10 'unda bronkore vardır. Bronkoalveoler karsinomun fokal formunun diffüz forma geçmesi 6 ay hatta 2 yıl alabilir (Bilaçeroğlu S ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1994; 8: 65-70).

Toraks BT 'de semisolid multifokal veya diffüz lezyonlar, buzlu cam görünümü izlenebilir. Genellikle lenf bezi tutulumu pek yoktur. Kanser hücrelerinin düşük metabolik aktiviteleri nedeniyle pozitron emisyon tomografisinde selim lezyon gibi gözükülebilir.

*** BRONKOALVEOLER KARSİNOM & PROGNOZ:**

Prognoz genellikle diğer küçük hücreli olmayan akciğer kanserleriyle kıyaslandığında iyidir. Rezektabl olgularda doğal olarak sağkalım daha iyidir (Breathnach OS et al. Cancer 1999; 86: 1165-73). Fokal ve diffüz olmak üzere 2 formu vardır. Fokal form, cerrahi tedaviyle iyi bir prognoza sahiptir ve sağkalım 4-15 yıldır. Akciğerin periferik kısımlarından köken alıp uzun yıllar boyunca stasyonier kalabilir. Ölüm genellikle sekonder enfeksiyonlara bağlı solunum yetmezliğindendir. Toraks BT 'de buzlu cam görünümü ile gelen bronkoalveoler karsinom olgularında sağkalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir. Buzlu cam görünümü saptanan olgularda tümörün doubling-time süresi 813 gün, semisolid tümör gözlenenlerde 457 gün ve solid nodüllerde 149 gün bulunmuştur (Hasegawa M et al. Br J Radiol 2000; 73: 1252-9).

*** BRONKOALVEOLER KARSİNOM & TANI:**

Bronkoalveoler adenokarsinomun erken tanısında "atipik pnömosit hiperplazisi"nin faydalı olabileceği iddia edilmektedir. Bununla beraber pnömositlerin atipik hiperplazisi, ilaçlar ve virüslere bağlı intersiyel pnömoni sırasında da ortaya çıkabilmektedir. Tipik ve atipik pnömosit hiperplazisi sitolojik atipi kriterleriyle kolayca tanınabilmektedir. Gollowitsch ve arkadaşları 36 bronkiyoloalveoler karsinomlu olgunun tümünde ve bu komponenti taşıyan 16 bronkojenik adenokarsinom olgusunun hepsinde atipik pnömosit hiperplazisinin bulunduğunu bildirmişlerdir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 135s). Mikroskopik olarak iyi diferansiye, bazal nukleus içeren kolumnar hücreler vardır. Bazan alveoler

aralığı dolduran papiller çıkıntılar oluştururlar. Bu papiller uzantılar bazan koparlar ve balgamda saptanabilir.

*** BRONKOALVEOLER KARSİNOM & TARİHÇE:**

Hastalığı ilk kez 1876 'da Malassez tanımladı ve hastalığın multinodüler karakteristiğini bildirdi. 1904 'de Musser hastalığın pnömonik tablo gibi gelişebileceğini gösterdi. Hastalığa bronkioloalveoler karsinom adını ilk kez 1960 yılında Liebow verdi.

*** BRONKOALVEOLER KARSİNOM & TEDAVİ:**

Bronkoalveoler karsinom havayolları ile yayılabildiğinden akciğer parankiminde multifokal tutuluş yapma eğilimindedir. Histolojik incelemelerde bronkoalveoler karsinom genellikle bazal membranı invaze etmediği için lenf bezi tutuluşu pek yapmaz. Bu nedenle de cerrahi tedavide lobektomiden ziyade segmentektomi veya wedge rezeksiyonlar gibi sınırlı eksizyonlar önerilmektedir. Bu yaklaşım ile akciğer fonksiyon kaybı ve morbidite daha az olmakta ve ileride rekürrens gelişirse operasyon şansı daha yüksek olmaktadır.

Cerrahi rezeksiyon multifokal bronkoalveoler karsinom olgularında da yapılabilir. 1972 'de Ludington (Chest 1972; 61: 622-8) böyle 10 olguyu opere etmiş ve bir olgu 4 sene kadar yaşamıştır. Roberts ve arkadaşları ise (J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 1597-602) 5 'i bilateral tutuluş sergileyen 14 multifokal bronkoalveoler karsinom olgusunda 5 yıllık sağkalımı % 64 bulmuşlardır.

Bronkoalveoler karsinom soldan sağa şant yapabilen bir hastalık olduğundan cerrahi sadece küratif değil palyatif amaçla da yapılabilir.

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ:**

Distal endotrakeal aspirasyona göre 100 kat daha geniş bir alveol alanını örnekleyebilme ve protected brush katetere göre 5-10 kat daha fazla sayıda organizmanın elde edilebilme özellikleriyle üstünlük taşımaktadır. Bronkoalveoler lavaj ile yaklaşık 1 milyon alveol örneklenmektedir. Bronkoalveoler lavaj sıvısının alınma işleminde lingula ve orta lobun tercih edilmesinin nedeni hücrelerin alt ve üst loba göre % 20 oranında daha fazla olması ve bu bölgeleri "wedge" lemenin kolay olmasıdır. Bronkoalveoler lavaj sıvısı oda ısısında en fazla 1 saat bekleyebilir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında bronş epitel hücreleri % 5 'i geçmemelidir.

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & FİBROZAN ALVEOLİT:**

İdiyopatik akciğer fibrozisine bağlı alveolitte nötrofillerin artışına karşılık lenfositler normal bulunur. Fibrozan alveolitli olgularda bronkoalveoler lavaj sıvısında artmış lenfosit sayısı, steroid cevaplılığı için bir endikasyondur. Fakat nötrofilik alveoliti olan olgular da bazan steroide çok iyi yanıt verebilmektedir. Bunun tersine nötrofil ve eozinofil artışı kötü prognozla ilişkilidir.

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & HÜCRE:**

Sigara içmeyen normal bir kişide bronkoalveoler lavaj sıvısında 5-20 milyon hücre ve 1-10 mg protein vardır. Bu hücrelerin yaklaşık % 90 'ı alveolar makrofajdır. Sigara içenlerde hücre sayısı 4-5 katına çıkabilir. Normalde bronkoalveoler lavaj sıvısında 100-150 bin/mm³ hücre vardır. Bronkoalveoler lavaj sıvısındaki hücrelerin % 8-10 'u lenfositir. Kandaki oranlarına benzer şekilde % 60-70 'i T, % 10-15 'i B lenfositir. T-helper/T-supressor: 1.8 civarındadır. B lenfositlerin % 0.3 'ü spontan olarak immünoglobulin salgılar. Geri kalanlar ise tipi saptanamayan "null" hücrelerdir. Null hücrelerin bronkoalveoler lavaj sıvısında periferik kandan daha fazla miktarda bulunmaları akciğerlerin immunolojik olaylara adapte olma kapasitesinin genişliğini gösterir. Bu lenfositler bronş çeperindeki lenfoid organlardan kaynaklanabilir.

Bronkoalveoler lavaj sıvısında alveoler makrofajlar % 95±3, lenfositler % 3.5±2.5, nötrofiller % 1.7±1.6 ve eozinofiller < % 1 olmalıdır. (T4/T8 = 2) olmalıdır (American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 481-6).

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & KOMPLİKASYON:**

Bronkoalveoler lavaj sıvısı, geçici hipoksemiye neden olmaktadır. Bronkoalveoler lavaj komplikasyonları ateş, travmatik kanama ve minimal bronkopazmdir.

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & KONTRENDİKASYON:**

65 yaşın üzerinde olmak, $PO_2 < 70$ mm.Hg, $FEV1 < 1000$ cc. olması relatif kontrendikasyonlardır. Koagülopati durumlarında bronkoskopi kontrendikedir. Ancak trombosit sayısı $20.000/mm^3$ 'den fazla olduğu durumlarda bronkoalveoler lavaj yapılabilir (Sayiner A. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 555-77).

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & LENFOSİT:**

Bronkoalveoler lavaj sıvısında % 15 'den fazla lenfosit saptanması durumunda hastada sarkoidozis veya hipersensitivite pnömonitisi akla gelmelidir. Hipersensitivite pnömonisinde T8 hücreler artar.

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & NÖTROFİL:**

% 10 'dan fazla nötrofil artışı saptanan ve intersisyal akciğer hastalığı düşünülen bir olguda asbestozis veya idiyopatik pulmoner fibrozis olma olasılığı yüksektir.

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & PATOLOJİ:**

Bronkoalveoler lavajın tanıda oldukça sensitif olduğu hastalıklar şunlardır: Histiositozis-X, alveoler proteinozis, bronş karsinomu, lenfanjitik karsinomatoz, pulmoner hemoraji sendromu, toz ekspozisyonu. Bronkoalveoler lavaj sıvısında % 6 'dan fazla hücrenin OKT-6 ile işaretlenmesi histiositozis-X tanısı için yeterlidir. Alveoler proteinoziste bronkoalveoler lavaj sıvısının süt gibi olması tipiktir. Diffüz alveoler zedelenme durumlarında intraalveolar iltihabi hücreler içeren fibrinöz eksuda ve hyalen membranlar bulunması klasiktir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında mastosit saptanırsa ilk düşünülecek tanı "ekstremsk allerjik alveolit" tir.

T4 hücrelerin bronkoalveoler lavaj sıvısında en fazla arttığı 2 durum sarkoidozis ve kronik berilyozistir.

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & PNÖMONİ:**

Bronkoalveoler lavaj sıvısında Actinomyces, Candida ve piyojenik bakterilerin bulunması pnömoni tanısı için yeterli değildir. Bronkoalveoler lavaj sıvısının sitolojik incelemesi invazif bir enfeksiyonu kolonizasyondan ayırt edemez. Bununla beraber son zamanlarda BAL'da 10^4 cfu/ml 'lik üremenin pnömoni tanısı için yeterli olduğu bildirilmektedir. Pnömonili olguların % 77-82 'sinde bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofiller artmıştır.

Bronkoalveoler lavajın kesin tanı koydurucu olduğu tek durum egzojen lipoid pnömonidir.

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & PROTECTED:**

İşlemden poliüretandan yapılmış, radyopak bir kateter kullanılır. Dış çapı 2-2.3 mm olduğu için bronkoskobun 2.6 mm 'lik iç kanalından geçebilir. Bronkoskopa girdiğinde kontaminasyonu önlemek için kateterin ucuna ince bir polietilen glikol diyafragma konulmuştur. İki lümeni vardır:

- 1) Büyük, ucu açık, 1 mm çapındaki lümen sıvı ve gazların verilir ve geri alınmasını sağlar.
- 2) Küçük lümen ise yüksek kompliyanslı, düşük basınçlı olup kauçuktan yapılmıştır. Küçük lümen kateterin sonunda bulunan bir balona açılır. Balon 12 mm uzunluğunda olup 1.5-2 ml havayla doldurulduğunda 10-12 mm çapa ulaşır.

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & PROTEİN:**

Bronkoalveoler lavaj sıvısının hücre dışı içeriğinin çoğu lipid ve proteinlerdir. Toplam protein miktarının % 30 'u albumindir. IgA, IgG, alfa-1 antitripsin ve albumin, bronkoalveoler lavaj sıvısındaki toplam proteinin % 52 'sini kaplar. IgA, bronkoalveoler lavaj sıvısının total protein içeriğinin % 5 'idir. Bunun % 90 'ndan fazlası dimerik formda ve sekretuar IgA 'dır. Bronkoalveoler lavaj sıvısındaki IgA/albumin oranı serumdakinden çok yüksektir. Bu da IgA 'nın lokal olarak sentezlendiğini göstermektedir. IgG ise bronkoalveoler lavaj sıvısında bulunan proteinlerin % 14 'nü kapsar. Bronkoalveoler lavaj sıvısındaki IgG/albumin oranı serumun aynıdır.

Tüm intersisyal akciğer hastalıklarında bronkoalveoler lavaj sıvısında IgG artarken, IgA, IgE, C4 ve C6 normal düzeylerde. Bununla birlikte bazı spesifik değişiklikler de bildirilmiştir. Normal lavajlarda çok seyrek olarak görülen IgM 'in hipersensitivite pnömonilerinde sıkça bulunuşu, fibrozan alveolitte bronkoalveoler lavaj sıvısında serbest kollajenazın varlığı bu konuda tipik örneklerdir.

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & SARKOIDOZİS:**

Sarkoidozda bronkoalveoler lavaj bir aktivite kriteri olarak önerilmiştir. Lenfositlerin % 28 'in üzerinde olması pozitif bir galyum sintigrafisi ile beraber aktif bir enflamatuvar süreç olduğunu göstermektedir. Sarkoidoza bağlı alveolitte ise T lenfositleri artarken nötrofiller normaldir. T4/T8 oranı 1.8 iken sarkoidozda 10.5 gibi yüksek değerlere ulaşır.

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & SİĞARA:**

Sigara içenlerin bronkoalveoler lavaj sıvılarında total hücre sayısının 4-5 kat arttığı, normalde % 1 'den az olan nötrofil lökositlerin % 5 'e kadar çıktığı gözlenmiştir. Sigara içenlerin bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofiller artar ve proteaz salgılayan bu hücrelerin artması kronik bronşitte destrüksiyonu arttırabilir. Sigara içenlerde bronkoalveoler lavaj sıvısında histiyosit görülebilmektedir.

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & TARİHÇE:**

İlk kez 1847 'de Green, larinks ve bronşların kateterle incelenmesiyle ilgili yeni bir yöntem bulunduğunu, New York Tıbbi ve Cerrahi topluluğuna açıkladığında büyük tepkiler toplamış ve hatta üyelikten uzaklaştırılması önerilmişti. 1922 'de Yale 'de fosgen zehirlenmesi tedavisinde kullanılan bu yöntem büyük ilgi toplamış, 1961 'de Myrvik bu teknikle tavşanların alveoler makrofajlarını elde ederek "akciğer hücre biyolojisi" nin temellerini atmıştır. 1966 'lardan sonra fiberoptik bronkoskop uygulamaya girmiştir. Bronkoalveoler lavaj 1974 yılından beri uygulanan bir yöntemdir.

*** BRONKOALVEOLER LAVAJ & UYGULAMA:**

8 mm. çaptaki fiberoptik bronkoskop 4-6. bronş dallanmasına yerleştirildiğinde lavaj sıvısı 5-10 cm. 'lik bir yolu geçmek durumundadır. Bronkoalveoler lavaj en az 120 ml. ile yapılmalıdır. Daha düşük volümlerle yapılan örneklemeler ancak distal hava yolları hakkında bilgi verir. 300 cc. 'nin üzerindeki volümlerin kullanılması ise işlem sonrası febril epizod riskini arttırır. İşlem sırasında bronkoalveoler lavaj sıvısının % 40 'ı geri alınmalıdır. Bronkoalveoler lavaj sıvısının silikon kaplı tüplere konulması gerekir. Bu imkan yoksa polietilen veya polikarbonat kaplar da kullanılabilir. Bronkoalveoler lavaj sıvısı kanla kontamine olmamalıdır.

*** BRONKOBİLİYER FİSTÜL:**

Bronkobiliyer fistül, safra yolları ve bronş arasındaki ilişkiyi ifade eden bir terimdir. Konjenital yada edinsel olarak ortaya çıkabilir. Konjenital olanı genellikle karinanın yanından sağ ana bronşa açılır. Edinsel olanların sebebi her toplumda değişiktir. Batı toplumlarında travma, biliyer cerrahi ve biliyer obstrüksiyon en sık görülen faktörler iken gelişmemiş ülkelerde enfeksiyöz nedenler (kist hidatik, amebiyazis) ön plana çıkmaktadır. Hidatik kistlerin akciğer içine rüptürü % 2-3 olguda görülebilmektedir. Bunun nedeni muhtemelen toraks içi negatif basınçtır.

Çocuk neonatal pnömoniler ve safralı balgam çıkarma yakınması ile başvurur. Eğer eksternal bir fistül varsa tanı için fistülogram en iyi yoldur. Hastaların akciğer grafisinde diyafragma yüksekliği, kostofrenik sinusta küntleşme ve plevral sıvı bulguları, sağ alt lobda infiltratif görünüm yada bronşektazik görünüm saptanabilir.

Tedavide genellikle torakal, abdominal yada torakoabdominal cerrahi yol kullanılır. Eğer biliyer bir darlık varsa bunun giderilmesi esastır. Darlık ise sıklıkla konvansiyonel cerrahi teknikler ile düzeltilir. Yalnız bazı araştırmacılar perkütan yolla metalik stentler koyarak yada endoskopik olarak da darlıkları açabilmektedirler. Perkütan yolla subfrenik apselerin drenajı bir diğer tedavi seçeneğidir. Transtorasik yaklaşım ise daha çok irreversibl pulmoner ve bronşiyal hasarı olan kronik olgularda yada biliyer obstrüksiyonu olmayan olgularda uygulanmaktadır. Yalnız bu olgularda fistülün kapatılıp diyafragmanın onarımı da yapılır. Ayrıca sağ alt lobektomi yada wedge rezeksiyon gerekebilir.

*** BRONKODİLATASYON:**

Adrenalin ve isoprenalin 'in bronkodilatatör etkisi inhalasyonla 1-3 dakikada başlayıp 5-15 dakika içinde pik yapar ve 1-2 saat sürer. Beta-2 agonistlerin etkisi ise 3-6 dakika içinde başlayıp 30-60 dakikada maksimuma ulaşır ve 3-6 saat sürer. Kateşolaminlerin per oral kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bunun nedeni gastrointestinal sistemdeki monoamino-oksidad enzimidir.

Nebülize salbutamolden 2 saat sonra yapılan ipratropiyum bromid inhalasyonu maksimum bronkodilatasyonu sağlamaktadır.

* **BRONKODİLATATÖR:**

Sempatomimetik bronkodilatatörlerde benzen halkasına bir etanolamin yan zinciri eklenmiştir. Bu bileşikler sempatik aktivite nedeniyle tremora neden olurlar. Başlıca 3 grupta incelenirler:

- 1) Katekolaminler
- 2) Saligeninler
- 3) Rezorsinoller

* **BRONKOFONİ:**

Alveoller eksuda veya suyla dolu olduğunda ses dalgaları solid akciğer kısımlarından kolayca geçtiği için, konuşma sesleri göğüs duvarına konan stetoskoptan net olarak duyulur. Buna bronkofoni denir. Hatta bazı hallerde değil konuşma sesi hastanın fısıldaması bile net bir şekilde duyulur. Buna da fısıltı pektorolokisi denir.

* **BRONKOGRAFI:**

Bronkografi bronş ağacını radyopak madde ile doldurmak suretiyle yapılan radyolojik inceleme yöntemidir. Kontrast madde olarak propil-iodon (Dionosil) veya Lipiodol kullanılır. Aköz formu ve yağlı süspansiyonu vardır. Aköz formu daha az bronş obstrüksiyonuna yol açtığından çocuklarda tercih edilir. Trakeobronşiyal ağacı opasifiye etmek için 50 ml. 'nin üzerinde solüsyon gerekebilir. Bronkografi çocuklarda genel anestezi altında, yetişkinlerde lokal anestezi altında yapılır. Başlıca endikasyonları:

- 1-Bronkoskopinin görüş sahasının dışında kalan bronş tümörlerini araştırmak
- 2-Nedeni bilinmeyen hemoptizi
- 3-Bronşektazi tanısı, yaygınlığı ve tipinin saptanması
- 4-Trakeo-özefajeal fistül şüphesinde
- 5-Konjenital lezyonların (agenезis, sekestrasyon) gösterilmesinde
- 6-Kronik bronşit tanısında tipik bulguları araştırmak

* **BRONKOJEN TÜBERKÜLOZ:**

Re-enfeksiyon tüberkülozu, erişkin tipi tüberküloz da denir. Akciğerde kavite teşekkülüyle karakterli, hecmelerle seyreden, bronş yoluyla yayım yapan tüberkülozdur. **BAKINIZ TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & REAKTİVASYON**

* **BRONKOJENİK KİST:**

Trakeobronşiyal divertikülün tomurcuklanması sırasında anormal yerleşim gösteren hücre topluluklarından oluşurlar. Mediyastinal kistik lezyonlar içinde en sık bronkojenik kistler görülür. Bronkojenik kistler en sık orta mediyastende bulunurlar. Mediyastinal bronşiyal kistler sık olarak paratrakeal, karinal, hiler ve paraözefajeal yerleşirler. Çeperinde düz kas, kıkırdak, mukus bezi ve elastik doku bulunan ve ince duvarlı olan bu kistler, respiratuvar epitelle döşeli olup içleri ekseriya mukoid materyel, bazan da kanlı veya pürülan sıvıyla doludur. Kistler genellikle silli silindirik epitel, az oranda skuamöz epitel, bazan de özefagus-mide mukozası içerirler (Türkyılmaz Z ve ark. Akciğer Arşivi 2004; 5: 153-7). Santral kistler genellikle tektir ve bronşiyal sistemle iştirakleri yoktur. Çıkmış oldukları bronştan tamamen ayrılmışlarsa mediyastinal bronşiyal kistleri oluştururlar. Periferik kistler, intrauterin ve ekstrauterin gelişmenin daha geç bir dönemde bozulması sonucudurlar; multipl olma eğilimindedirler ve bronş sistemiyle ilişkileri olabilir. Akciğer içi yerleşim gösteren bronşiyal kistler her iki akciğerde eşit olarak görülür ve 2/3 alt loblarda lokalizedir. Olguların yaklaşık ¼ 'ünde enfeksiyon oluşur.

* **BRONKOLİT:**

Çoğu kez tüberküloz sonucu kireçlenmiş hilus lenf bezlerinin bronş duvarını oyarak havayoluna dökülmesinden yada silikozis ve histoplazmoziste olduğu gibi akciğer parankimindeki kalsiyum çöküntülerinden kaynaklanırlar. Bronkolitler çoğunlukla küçük, kum tanesi büyüklüğünde, pürüklü, gri-beyaz renkte ve taş sertliğinde kitlelerdir.

Çıkarılan bronkolitler değişik oranlarda kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfat içerirler. Oysa pulmoner alveoler mikrolitiyazisteki kalsiferitler % 40 kalsiyum oksitin yanı sıra % 35 fosfat, % 5 salisilik asid ve % 20 oranında diğer organik komponentler içermektedir.

* **BRONKOLİTİYAZİS & ETİYOPATOGENEZ:**

Bronkolitiyazis kalsifiye materyallerin havayollarında görülmesi olarak tanımlanır. Bronkolitiyazis aspire edilen besin yada dokuların kalsifiye olması yada nekroz nedeniyle kalsifiye olmuş bronş kartilajının lümene düşmesiyle de oluşabilir. Bununla beraber dominant mekanizmanın kalsifiye lenf nodlarının bronşa ulaşması olduğu bildirilmektedir. Lenf nodu kalsifikasyonu histoplazmozis, aktinomikozis, tüberküloz, kriptokokkozis, silikozis, coccidioidomycosis seyrinde oluşabilir. Aspire edilen besin yada dokuların kalsifiye olması, nekroz nedeniyle kalsifiye olmuş bronş kırıkdağının lümene dökülmesiyle de oluşabilir (Çırak K ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2000; 14: 39-45).

* **BRONKOLİTİYAZİS & KLİNİK:**

En sık görülen semptomlar öksürük, pürülan balgam çıkarma, ateş, hemoptizi ve taş tükürmedir. Bazı olgularda kronik persistan öksürük tek semptom olarak ortaya çıkmaktadır.

Havayoluna ulaşan kalsifik materyal obstrüksiyona, dolayısıyla atelektazi, mukus tıkaçı, obstrüktif pnömoniye ve bronşektaziye neden olabilir. Bronkolitiyazis genellikle orta lobu etkiler. Bronkolitiyazis olgularında havayollarından özefagusa, plevral boşluğa yada aortaya fistülizasyon görülebilir (Çırak K ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2000; 14: 39-45).

* **BRONKOLİTİYAZİS & TEDAVİ:**

Semptomatik olgulara torakotomi önerilirken asemptomatiklerin tedavisi konusunda görüş birliği yoktur. Fiberoptik bronkoskopi seçilmiş olgularda başarılıdır ancak torakotomide rekürrens gözlenmemişken fiberoptik bronkoskopi grubunda % 37.5 oranında rekürrens saptanmıştır (Trastek VF et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90: 842-8). Bazı yazarlar masif hemoptizi, fistül, akciğer apsesi yada bronşektazi gibi taşın erezyonunu gösteren semptomların bulunmadığı olgularda tercihen rijid bronkoskopi ve laser tedavisi desteğinde taşın çıkarılmasını önermektedirler. Laser tedavisi ile genel anestezi ve torakotomi riskinden uzaklaşılacağını, pulmoner arter veya dallarından olabilecek kanamaların önlenilebileceğini savunmaktadırlar (Synder RW et al. Chest 1998; 113: 240-2).

* **BRONKOMALASI: WILLIAMS-CAMPBELL SENDROMU**

1. ve 2. segment dallanmalarının proksimalinde bronş kırıkdağlarında eksiklik vardır. Ama 7. dallanmadan sonra normal kırıkdağ plakları görülür. Bu durum bronşektaziye yol açar. Kırıkdağısız bronşlar inspirasyonda balon gibi şişerken ekspirasyonda sönerek atelektaziye sebep olurlar. Olgular hayatın ilk birkaç haftası veya ilk bir yıl içinde semptomatik hale geçerler. İntermitan öksürük, balgam, akciğer enfeksiyonu ve çomak parmakla karakterizedir. Lober amfizeme sebep olabilir.

* **BRONKOÖZEFAJİYAL FİSTÜL:**

Konjenital, travmatik, enflamatuvar veya neoplastik oluşabilir. Fistül en sık 1/3 orta özefagus ile sağ alt lob bronşu arasındadır. Bronkoözefajiyal fistülün konjenital kategorisine konulabilmesi için; geçmişte ve şu anda fistül traktı ve özefagus etrafında enflamasyon bulgusu olmaması, lenf nodu yapışıklığı bulunmaması, mukoza ve muskularis mukozanın histolojik olarak görülmesi gerekir. Semptomlar çoğunlukla erişkin yaşta başlar ve intermittandır. Tanıda baryumlu özefagogram kullanılır.

* **BRONKOPLEVRAL FİSTÜL:**

Nekrotizan enfeksiyon, travma veya rezeksiyon cerrahisini takiben bronş ve plevral yüzey arasında bir sinüs oluşmasıdır. Fistül çevresine gümüş nitrat gibi iritan ajanlar verilerek granülasyon dokusunun oluşumu ile fistülün kapatılmasına çalışılır. Bazan fistülükapatmak için fibrin glue veya metil metakrilat gibi doku tutkalları kullanılır.

* **BRONKOPLEVRAL FİSTÜL & KLİNİK:**

Birdenbire bol miktarda cerahat ekspektorasyonu veya devamlı olarak çok bol cerahatli balgam çıkarma, sadece bir tarafa yatınca bol balgam çıkması, ampiyem kavitesinde hidroaerik seviye görülmesi

ve hemoptizi gibi belirtilerle kendini gösterir. Bronkoplöral fistül sonucunda subaplı pnömotoraks oluşabilir. Bronkoplöral fistüller kapanmadığı zaman plöroplektomi iyi sonuç vermemektedir.

Bir plevral efüzyon vakasında grafide hidropnömotoraks görünümü varsa ve bu hava bir aspirasyon sırasında plevra boşluğuna kaçırılmamış ise bir bronkoplöral fistülün varlığını kanıtlar.

*** BRONKOPLEVRAL FİSTÜL & POSTOPERATİF:**

Tüberküloz, bronş karsinomu, akciğer enfarktüsü, amfizeme bağlı ve postop. bir komplikasyon olarak görülebilir. Bronkoplevral fistül gelişimi cerrahi tekniklerin ilerlemesi, stapler cihazlarının kullanımı ile minimal düzeye indirilmiş ancak tümüyle ortadan kaldırılamamıştır.

Genelde ana bronşların anastomozlarında meydana gelebilecek komplikasyonlardan birisi sirkumferensiyal insizyon ile distal bronş parçasına kan akımını sağlayan bronşiyal arterlerin kesilmesi ile mukozal nekrozun gelişimi ve bunu takiben hava kaçağıdır. Bu sütür hattı kollateral sirkülasyonun gelişimine kadar iskemik etki altında kalır ki bu süre 4- 6 haftadır. Toronto Akciğer Transplantasyon grubu bronşiyal anastomozlarda kollateral sirkülasyonun hızlı bir şekilde gelişmesi için omental flap ile kaplamayı önermekte ve 1 hafta içinde kollateral sirkülasyonun geliştiğini bildirmektedirler.

*** BRONKOPLEVRAL FİSTÜL & POSTOPERATİF & PROFİLAKSİ:**

Fistülizasyonu önlemek ve bronşiyal iyileşmeyi desteklemek için çok çeşitli metodlar önerilmiştir: Sirkumferensiyal plevral flepler, dermal greftler, interkostal kas bantları, omentum ve pediküllü perikardiyal flepler. Güçük ve anastomoz hatlarının viabl dokularla örtülmesi iyileşmeyi teşvik etmekle beraber darlıklara neden olmaktadır. Bu yöntemler ile bazı serilerde fistül insidansının % 3 'ten daha aza indirildiği bildirilmektedir. Hachida ve arkadaşları ise hayvan deneylerinde bronşiyal anastomoz hatlarını güçlendirmek için plastik doku yapıştırıcılarını kullanmışlar ve sütür hattında iyileşme sürecinin inhibe olmadığını göstermişlerdir.

*** BRONKOPNÖMONİ: Bilateral lobüler pnömoni**

Terminal bronşiyolit bir komplikasyondur. Bir bronşitle başlayan akciğer enfeksiyonu bronşiyole komşu alveolleri tutar ve direkt yayılmayla birbirine komşu lobüllere ulaşırsa bronkopnömoni tablosu ortaya çıkar. Konsolide alanlar bir lob içerisinde veya birden fazla lob içinde segmental-subsegmental şekilde ise bronkopnömoni tablosu var demektir. Bronkopnömoni, yamalı tarzda ve homojen olmayan infiltrasyonla karakterize olan bir radyolojik görünümdür.

Bronkopnömonide terminal bronşiyollerde nisbeten az miktarda ödem sıvısı ve hızlı nötrofil akümüasyonu meydana gelir. Lökositler, mikroorganizmanın yayılımını en azından olayın başında engellerler. İlk hücum bronş ve bronşiyol mukozasıdır. En ciddi lezyonlar hava yollarının etrafındadır. Epitelyal ülserasyon ve fibrinopürülan eksuda formasyonu ortaya çıkar. Akut, yoğun transmural enflamatuvar reaksiyon hızla peribronşiyal aralığa yayılır. Alveollerin içinde hemorajik ödem ve püy meydana gelir. Enflamasyon komşu lobüllere yayılır. Böylece birleşme eğiliminde olan bronkopnömonik infiltrasyonlar ortaya çıkar. Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Hemofilus influenza, Klebsiella pneumoniae, Legionella genellikle bronkopnömoni yapar. Bronkopnömonide hava bronkogramı genellikle olmaz. Radyolojik olarak nonhomojen, yama tarzı gölgeler vardır. Bronkopnömoni alt loblarda sıktır ve genellikle Gram-negatif aeroplara oluşturulur.

*** BRONKOPROVOKASYON: BAKINIZ BRONŞ & PROVOKASYON TESTİ**

*** BRONKOPULMONER ANASTOMOZ:**

Bu şantlar bronkopulmoner segmentlerin lobüler ayırım yerlerinde ve plevrada yerleşmişlerdir. Bronşektazi, akciğer enfarktüsü, pulmoner tromboemboli, akciğer apsesi, tüberküloz, bronş karsinomunda anastomozlar geniş boyutta olabilir.

Bronkopulmoner anastomozlar, eğer bir bronş arterinden bir pulmoner vene akıyorsa sol kalbin yükünü arttırırlar. Aort ile sol atriyum arasında bir şant gibi görev görürler. Bu olay kor pulmonale vakalarında görülen sol ventrikül hipertrofinin başlıca nedenlerinden biridir. Bunun tersine bronş arterlerinden pulmoner arterlere akan kan ise pulmoner dolaşımda basıncı arttırmakla kalmaz aynı zamanda sağ kalbin iş yükünü de arttırır.

Bronkopulmoner anastomozlar çoğunlukla bronşların lamina propriyasında yüzeyel olarak yerleştiklerinden bronşlardaki herhangi bir ülserasyon bunların kolayca yırtılmasına sebep olur.

*** BRONKOPULMONER DİSPLAZİ: İnfantın Kronik Akciğer Hastalığı**

Bronkopulmoner displazi, pozitif basınca ve yüksek oksijen basıncına maruz kalan bazı yenidoğanlarda gelişen bir kronik akciğer hastalığıdır. Yüksek konsantrasyondaki oksijenin bronş epitelindeki destrüktif etkisi yüzünden bronşiyolit benzeri tablo meydana gelir. Klinik tanı, prematür olarak doğmuş ve en az bir hafta mekanik ventilatöre bağlı kalmış olan bebeklerde, bir aylık olduklarında persistan solunum sıkıntısı, oksijen desteğine bağımlılık ve akciğer grafisinde radyolüsent alanlarla birlikte daha ince radyodens alanların varlığı ile konulmaktadır. “Klasik” bronkopulmoner displazi, kronik akciğer hastalığının ağır bir formudur ve günümüzde yerini daha küçük prematürelere görülen daha hafif şekillerine bırakmıştır. Hastalarda havayolu inflamasyonuna sekonder artmış hava yolu direnci ve bronşiyal hiperreaktivite görülmektedir. Hastalarda trakeomalazi ve bronkomalazi de olabilmekte ve bu da atelektazi ve/veya havalanma artışlarına yol açabilmektedir. Hastalarda sık tekrarlayan viral ve bakteriyel infeksiyonlar meydana gelmekte ve bu da daha ağır pulmoner morbiditeye yol açmaktadır. “Yeni” bronkopulmoner displazi ise daha immatür bebeklerde görülmektedir. Hastalarda daha az epitelyal hasar, daha az şiddetli vasküler hastalık ve daha az interstisyel fibrozis ortaya çıkmakla birlikte daha ağır alveolar hipoplazi görülmektedir. Bu nedenle, bu hastalar ergenlik ve erişkinlik çağına geldiklerinde daha ağır akciğer hastalığı olması beklenmektedir. Bronkopulmoner displazi olan bebeklerin uzun dönemli komplikasyonları bulunmaktadır. Bunlardan biri, özellikle ergenlikte ve erişkin yaşta da görülebilen büyüme geriliğidir. Respiratuar morbidite açısından hayatın ilk bir yılında en sık görülen komplikasyon, alt solunum yolları infeksiyonu nedeniyle sık olarak hastaneye yatırıştır (Doğru D. Toraks Dergisi 2004; 5: 1-7). Northway ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada (N Engl J Med 1990; 323: 1793-9) bronkopulmoner displazi ‘li 26 çocuk 14-23 yaşlarına kadar izlenmiş ve önceden bronkopulmoner displazi olan ergen ve genç erişkinlerin % 25 ‘inde halen respiratuar semptomlarının bulunduğu ve kontrol grubuna göre daha sık hışıltı ve pnömoni atağı olduğu ve daha uzun süre ilaç gerektiği gösterilmiştir. Uzun dönemde hastalarda ventilatör bağımlılığı, subglottik stenoz, trakeomegali, trakeomalazi, bronkomalazi, laringospazm, apne, kronik hipoksemi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Bronkopulmoner displazi ‘li hastaların akciğer grafilerinde görülen interstisyel kalınlaşma, fokal veya yaygın havalanma artışı ve atelektazilerin yaş arttıkça düzeldiği, fakat bazı minör anomalilerin çocukluk ve hatta erişkinlik çağına kadar düzelmeyeceği bilinmektedir.

Hastalarda geç dönemde, gastroözofageal reflü, aspirasyon, nörolojik olarak gelişme geriliği, hareket bozuklukları, konvülsiyon ve işitme ve görme bozuklukları, kardiyovasküler sistemde ise pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, kalp yetmezliği, sistemik hipertansiyon ve pulmoner vasküler yatakta anomaliler görülebilmektedir. Hastaların solunum fonksiyonlarına bakıldığında, okul çağına spirometrik değerlerde belirgin azalma olduğu, obstrüktif hava yolu hastalığına sekonder ve alveolar gelişimde bozukluk olması nedeniyle havalanma artışı ve subglottik stenoz ve trakeomalazi nedeniyle inspiratuar ve ekspiratuar akım hızlarında azalma görülmüştür. Ergenlik ve genç erişkinlik döneminde ise sıklıkla obstrüktif hastalık olduğu ve hastaların çoğunda solunum yolu hiperreaktivitesi görüldüğü gösterilmiştir. Ağır bronkopulmoner displazi ‘li bebekler belirgin pulmoner sekellerle birlikte yaşayabilmektedir. Bu hastaların genç erişkin olduklarında anormal solunum fonksiyonu ve azalmış bir respiratuar rezervleri olacaktır (Doğru D. Toraks Dergisi 2004; 5: 1-7).

*** BRONKOPULMONER SEKESTRASYON:**

Akciğerin tüm doğumsal malformasyonlarının % 7 ‘den azını oluşturur. Normal bronşiyal sistemle bir bağlantısı olmayan ve normal akciğerden tam veya kısmen ayrılmış pulmoner doku parçasıdır. Beslenmesi çoğu kez aortadan çıkan aberran bir arter tarafından sağlanır. İntralober ve ekstralober diye 2 tipi vardır. İntralober sekestrasyon, normal akciğer dokusuyla aynı plevra içindeyken ekstralober sekestrasyonun kendine ait plevrası vardır ve normal akciğer dokusunun dışındadır. İntralober tip 6 kez daha sıktır. İntralober tipin venöz drenajı genellikle pulmoner venleredir. Ekstralober sekestrasyona "aksesuar akciğer" de denir ve kadınlarda 4 kat sıktır. Ekstralober tipin venöz drenajı vena kava inferior, azygos-hemiazygos sistemi veya portal venöz sisteme olabilirken intralober sekestrasyon ‘un venöz dönüşü pulmoner venleredir (Yaldız S ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 129-32).

Bronş sekestrasyonları sıklıkla alt torasik aorta veya alt interkostal veya subdiyafragmatik arterlerden köken almış büyük bir aksesuar pulmoner arter ile beraberdir. Sekestrasyonun patogenezinde embriyolojik hayatta bronşiyal ağaca ait terminal tomurcukların sistemik arterler tarafından kapılması

sorumlu tutulmaktadır. Sistemik arterlerin bu akciğer kitlesini çekmesi bronkopulmoner sekestrasyona neden olmaktadır. Embryolojik incelemeler akciğerin bazallerine giden aksesuar arterler olduğunda bronş sekestrasyonlarının olmadığını; tam tersine, aksesuar arterler görülmediğinde ise bronkopulmoner sekestrasyonun mevcut olduğunu ortaya koymuştur. Van Raemdonck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19: 388-95) pulmoner sekestrasyon tanısı alan 0-14 yaşlarındaki (ortalama yaş, 3±5) 13 pediatrik hasta ve 19-61 yaşlarındaki (ortalama yaş, 33±13) 15 erişkin hasta incelenmiş ve pediatrik grupla karşılaştırıldığında erişkin grubun daha çok solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği (pediatrik grupta %38, erişkin grupta %87) ve lobektomiye daha çok ihtiyaç duyduğu (pediatrik grupta %31, erişkin grupta %67) görülmüştür. Her iki grup arasında cinsiyet, lezyonun yeri, sekestrasyonun tipi, pulmoner venöz drenaj, eşlik eden anomaliler açısından bir fark saptanmamıştır. Çalışmada ayrıca intralober PS'nin (%91) ekstralober PS'ye (%14) göre daha sık enfekte olduğu belirtilmiştir.

İntalober sekestrasyon % 60-70, ekstralober tip (% 90) sol diyafragma yakınlarında yerleşir. Ekstralober tip, intralober tipin tersine konjenital anomalilerle beraberliği sıktır. Trakeoözefajeal veya gastrik fistüller, diyafragmatik herni, pektus ekskavatum, bronkojenik kist ve perikard kistleri sekestrasyona eşlik edebilir (Savic B et al. Thorax 1979; 34: 96-101). Ekstralober sekestrasyonda aberran akciğer dokusu, toraks, mediasten veya abdominal kavite içinde bulunabilir. Ekstralober sekestrasyonun normal bronş ağacıyla hiç bir ilgisi olmadığı gibi kanlanması da sistemik arterlerden gelir. İntalober sekestrasyonun beslenmesi genellikle aort aracılığıyla olur ve hilus hizalarında, alt loblarda sıktır. İntalober sekestrasyon silli silindirik veya yassı epitel ile döşeli, içinde mukus (enfekte ise püy) taşır. Bronşektaziden farklı olarak bu kistik yapının duvarında kıkırdak ve mukus bezleri yoktur. Bronkografide, tümör, kist yada diğer obstrüktif lezyonlardan farkı bronşların birden kesintiye uğramadan, en ince dallarına kadar ayrılarak sekestre kısmı kuşatmalarıdır. Toraks BT 'de kistik görünüm verirler. Kesin tanı için anjiyografiye gereksinim vardır. Ekstralober sekestrasyona % 60 ilk yaşta tanı konarken intralober sekestrasyon olgularının yarısı tanımı genç erişkinlikte alır. Tedavi cerrahidir. İntalober sekestrasyonda segmenter rezeksiyon idealdir. Ancak çoğu zaman geçirilmiş enfeksiyonların yarattığı yapışıklılar nedeniyle lobektomi yapılır. Ekstraplevral sekestrasyonun kendine ait plevrası olması nedeniyle egsizyon işlemi kolaydır (Safa N ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1997; 11: 109-15).

*** BRONKOPULMONER SEKESTRASYON & KOMPLİKASYON:**

Sekestre kısımdaki enfeksiyon kural olarak piyogeniktir. Zaten hastalık genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar şeklinde klinik verir. Akciğer grafilerinde rezorbe olmamış pnömoni veya bronşektazi olarak değerlendirilirler. Sekestrasyonda görülebilecek komplikasyonlar: mantar enfeksiyonu (Freixinet J et al. Thorax 1995; 50: 810-1), tüberküloz (Elia S et al. Ann Thorac Surg 1998; 66: 566-7), masif hemoptizi (Rubin EM et al. Chest 1994; 106: 954-5), masif hemotoraks (Avishai V et al. Chest 1996; 109: 843-5), sekestrasyonun torsiyonu ve enfarktüsü (Huang EY et al. Pediatr Surg Int 2004; 20: 218-20), selim tümörler (Paksoy N et al. Thorax 1992; 47: 837-8) ve habis tümörlerdir (Gatzinsky P, Ofiling S. Thorac Cardiovasc Surg 1988; 36: 290-1). İleri dönemlerde şanta bağlı kalp yetmezliği gelişebilir

*** BRONKOPULMONER SEKESTRASYON & TARİHÇE:**

İlk kez 1777 yılında Huber, akciğere kan getiren aberran bir damarı belirtmiştir. Bu tür bir damardan kaynaklanan hemoraji nedeniyle hastanın yaşamını yitirdiği bir akciğer rezeksiyonu ilk kez 1940 'da Harris ve Lewis tarafından yayınlanmıştır (Safa N ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1997; 11: 109-15).

*** BRONKORE:**

Günde 100 mililitrenin üzerinde balgam çıkarma durumudur. Başlıca bronşektazide, kronik bronşitte, alveoler cell karsinomda ve invazif aspergillozda görülür. Bronkore tedavisinde 40 mg/gün prednizolon, sıvı kısıtlaması veya antikolinerjik ilaçlar kullanılabilir.

*** BRONKOSEL:**

Obstrüktif bir lezyonun arkasındaki bir bronşun mukus ve cerahat ile genişlemesi sonucu oluşurlar. Kollapstan farklı olarak, distalde kalan akciğer alanları kollateral hava akışı ile havalandırılır.

Parmak şeklinde görünüm veren bu bronşlar, bronkopulmoner aspergillozis, çeşitli tümörler ve bronşiyal atrezi durumlarında görülebilir.

*** BRONKOSENTRİK GRANÜLOMATOZ:**

Bronkosentrik granülomatosis, ilk kez 1973 yılında Liebow tarafından tanımlanmıştır. Halsizlik, ateş, dispne, göğüs ağrısı ve hemoptiziyle seyreden, klinik olmaktan çok histopatolojik olarak tanımlanan bir patolojik durumdur. Bronş epitelinde granülomatöz ve nekrotizan lezyonlar izlenir. Çevre akciğer dokusunda eozinofilik, kronik inflamasyon vardır. Hastalık seyrinde astımla birlikte, periferik eozinofili ve biyopsi örneklerinde aspergillus hifalarının gösterilmesi ve kültürde üretilmesi nedeniyle, alerjik bronkopulmoner aspergillozis 'in doku invazyonu yapmış şekli olduğu görüşü hakimdir. Akciğer grafisinde görünüm değişken olmakla birlikte, üst loblarda daha yaygın, sıklıkla tek tarafı tutan nodüler, soliter veya kitle benzeri lezyonlar bulunur. Diğer sistemlerde tutulum sıklıkla beklenmez (Seçik F ve ark. Toraks Dergisi 2005; 6: 264-6).

*** BRONKOSKOPİ & ENDİKASYON:**

- 1) Bronş karsinomu tanısı için
 - a) Anormal akciğer grafisi
 - b) Persistan veya rekürren öksürük
 - c) Kord vokal paralizi
 - d) Pozitif balgam sitolojisi
 - e) Rekürren sinir paralizi
- 2) Hemoptizi
- 3) Uzayan-tekrarlayan pnömoniler
- 4) Etiyolojisi bilinmeyen plevral efüzyon
- 5) Diyafragma paralizi
- 6) Bronş karsinomu evrelemesi
- 7) Diffüz akciğer hastalığı tanısının konulabilmesi için transbronşiyal biyopsi yapılırken
- 8) Akciğer enfeksiyonu yapan ajanın saptanması
- 9) Bronkoalveoler lavaj endikasyonları
- 10) Yabancı cisimlerin çıkarılması
- 11) Sekresyonların aspirasyonu
- 12) İntrabronşiyal kanamanın tamponadı
- 13) Endobronşiyal lazer, koterizasyon ve brakiterapi
- 14) Endotrakeal tüpün yerleştirilmesi
- 15) Paratrakeal lenf bezlerinden biyopsi almak
- 16) Trakeobronşiyal fistül ve stenoz
- 17) Alveoler proteinoziste lavaj için
- 18) Trakeobronşiyal stent yerleştirilmesi
- 19) Künt travma sonrası gelişebilecek bronş rüptürünü araştırmak
- 20) Lokalize wheezing

Akciğer grafisi normal olan ama balgam sitolojisinde maliyn hücre gözlenen olgulara 3 ayda 1 bronkoskopi yapılması önerilmektedir. Orofarinks ve larinks tümörleri gözden uzak tutulmamalıdır. Rijid bronkoskop daha çok bronkolit ve yabancı cisim çıkarılmasında, masif hemoptizi ve YAG lazer tedavisinde tercih edilmektedir.

*** BRONKOSKOPİ & ETKİNLİK:**

Bronşta yer alan karsinoma in situ lezyonların çapı 8 mm. Kadar olup ışık mikroskopisi bunların % 30 'nu yakalamaktadır.

*** BRONKOSKOPİ & FİBEROPTİK & TARİHÇE:**

Bir cam parçası ısıyla yumuşatıldığında hızla lifler halinde dökülür. Yumuşamış kısımlar uzun, ipek gibi lifler oluştururlar. Tyndall 1870 'de bu liflerin önemli optik özellikler taşıdığını göstermiştir. 1930 'da Lamm adlı araştırmacı cam liflerinin fleksibl gastroskop içinde kullanılması gerektiğini savunduysa da bu alanda önemli bir teknik ilerleme 1950 'li yıllara kadar gerçekleşmedi.

Işığın iletme özelliği taşıyan her bir cam lifi daha düşük refraktif indekse sahip bir cam tabakasıyla sarılır. Herhangi bir açıyla fiberin kesit alanına giren ışınlar iç yüzeyden yansıtılarak hedefe doğru yönelirler. Hopkins ve Kapanay adlı araştırmacılar bu fiber liflerini optik olarak düzenleyici bir teknik bulmuşlar ve söz konusu icada “fiberskop” adını vermişlerdir. Önemli miktarda lif bir araya toplanıp her iki uçlarından sıkıca fiske edilirse fleksibl bir demet ortaya çıkmaktadır. Dahası bir uçtan giren optik imaj öteki taraftan çıkmaktadır. Net ve gerçekçi bir görüntü elde edebilmek için fiberlerin her iki ucta da uygun bir nizamda dizilmeleri gerekmektedir. Fiber lifin çapı küçüldükçe optik rezolüsyon artmaktadır. Bununla beraber fiber çok ince olursa bu defa mekanik strese dayanıklılığı ve ışık iletim gücünü kaybetmektedir. Pratik olarak 5 mikronluk bir çap idealdir. Fiberlerin her iki kesit yüzü cilalanır, uçlara objektif ve oküler yerleştirilerek fiberskop tamamlanır.

1950 ‘de Von Heel ‘in cam liflerin ışığı yansıtıcı özelliğini tekrar ortaya koymasından sonra 1957 ‘de Avery Jones ve Hirschovitz Japonya ‘da fleksibl fiberoptik gastroskopi ilk kez kullanmışlardır. 1962 ‘de Japonya ‘daki Machida Endoscopic Company Ltd. şirketi bu cihazı geliştirmiş ve 2 yıl sonra Olympus Optical Company Ltd. bu fiberskopa gastrokamerası eklemiştir.

1964 yılında Ikeda bronkofiberskop için gerekli standartları oluşturmuş ve özellikle akciğer kanserinin erken tanısı, endobronşiyal lezyonların görüntülenmesi, doku ve hücre örneklerinin alınması gibi konularla ilgilenmiştir. Ikeda bu işler için gerekli nitelikleri taşıyabilecek bir aletin oluşturulması için 1964 yılında Machida, 1965 yılında Olympus şirketine başvurmuştur. Machida ve Olympus şirketleri 1966 yılında ilk pratik fleksibl bronkofiberskop prototiplerini yaratmışlardır. Alet 1967 yılında ticari amaçlara hizmet edebilecek bir hale gelmiştir. 1970 nisan ayında Ikeda aletle ilgili bir filmi Amerikan Bronkoözefagoloji topluluğunun yıllık kongresinde sunmuştur. Ikeda ve arkadaşları fiberoptik bronkoskopun endotrakeal tüp veya rijid bronkoskop içinden gönderilmesini savunurlarken Smiddy ve Sackner transnazal yolu kullanmışlardır. Smiddy ve Sackner ‘in ekipleri fiberoptik bronkoskopun mekanik ventilasyon uygulananlarda da kullanılabileceğini göstermiştir.

Adultler için 6-8 mm. çaplı fiberoptik bronkoskop idealdir. Fiberoptik bronkoskopi öncesi en az 4-6 saatlik açlık olması gerekmektedir. Tüp kısmının distali 250 dereceye kadar bükülebilir.

*** BRONKOSKOPİ & KOMPLİKASYON:**

- 1) Hipoksemi
- 2) Topikal anesteziye reaksiyon
- 3) Endotrakeal tüp konulmasıyla oluşan travma
- 4) Bronkospazm, laryngospazm
- 5) Hipoventilasyon
- 6) Pnömotoraks
- 7) Kardiyak aritmiler, myokard enfarktüsü
- 8) Postbronkoskopik ateş veya enfeksiyon
- 9) Akciğer apsesi rüptürü
- 10) Kanama
- 11) Epistaksis, bulantı, kusma, afoni, psikotik reaksiyon, hipereksitabilite, konvülsiyon, ses kısıklığı

Bronkoskopi mortalitesi 1/1000 veya 1/10.000 gibidir. Major komplikasyon ihtimali 3/1000 ile 8/10.000 arasında değişir. Minör komplikasyonlar ise % 1-5 görülür. Bronkoskopi sırasında transbronşiyal akciğer biyopsisi yapılmışsa major komplikasyon riski 20 kat artar. Bunun nedeni transbronşiyal biyopsinin iki önemli risk taşımasıdır (pnömotoraks ve kanama). Pnömotoraks olguların % 3-5 kadarında gelişir ve % 40-50 olasılıkla kapalı su altı drenajı uygulanmasını gerektirir. Fiberoptik bronkoskop ile parankim biyopsisi alınırken % 5.5 pnömotoraks olur. Biyopsi yapılmaksızın bu risk 2-4/1000 ‘dir. Transbronşiyal biyopsiye bağlı kanama olguların ancak % 1 ‘nde 50 cc. ‘yi geçer. Bir çalışmada hayatı tehdit eden tüm komplikasyonların yarısının premedikasyon veya topikal anesteziye bağlı olduğu gösterilmiştir.

Kardiyak disritmi ve iskemik kalp hastalığı fiberoptik bronkoskop için relatif kontrendikasyondur. Ritim bozukluğu genellikle iyi anestezi edilmemiş vokal kordların arasından bronkoskopun geçmesi esnasında görülür ve insidans 3-4/1000 ‘dir. Bronkoskopiye bağlı bronkospazm 1/1000, minör laryngospazm % 25, major laryngospazm 1/10.000 görülür. Fiberoptik bronkoskop esnasında 1/1000 solunum depresyonu görülür. Bronkoskopi esnasında PO₂ 20 mm.Hg. kadar düşer ve

bu düşüş bronkoskopiden sonra 4 saat devam eder. Bronkoskopi esnasında maksimum desatürasyon bronkoskop tam larinks civarındayken meydana gelir.

Vena kava süperior sendromu olan hastalarda laryngeal ödem ve infantlarda subglottik ödem oluşabilir.

*** BRONKOSKOPİ & KONTRENDİKASYON:**

1. Hasta kooperasyonunun düşük olması
2. Ağır ajitasyon
3. Aort anevrizması
4. Son 6 hafta içinde myokard enfarktüsü geçirilmiş olması
5. Yeni ciddi kardiyak disritmi
6. Unstabil veya stabil anjina pektoris
7. Trakeal stenoz (En iyi rijid bronkoskopla incelenir)
8. Akciğer apsesi (rüptüre olursa aspirasyonla mikroorganizmalar diğer akciğer alanlarına kaçabilirler. Kaldı ki püyün aspirasyonla temizlenmesi zordur.)
9. Kontrol edilememiş astma
10. Ağır anemi
11. FEV1 < 1000 cc.
12. Kanda PO₂ < 65 mm.Hg olması göreceli kontrendikasyondur.
13. Düzelmeyen hipoksemi-hiperkapni mutlak kontrendikasyondur.
14. Pulmoner hipertansiyon
15. Ağır hipertansiyon
16. Kafa içi basınç artışı sendromu
17. Düzelmeyen kanama eğilimi
18. Trombositopeni: bronkoskopik biyopsi için 50.000, bronkoalveoler lavaj için 20.000/mm³ 'ün üstündeki değerler idealdir.
19. Üremi (hemorajik diyatez yaratır)
20. Portal hipertansiyon

*** BRONKOSKOPİ & KRIYOTERAPİ:**

Genel anestezi altında rijid bronkoskop ile uygulanır. Endobronşiyal lezyon kriyoprob ile (-70 °C) dereceye kadar sıvı nitroz oksid ile dondurulur. İşlem yaklaşık 10-15 dakika sürer. Tam doku nekrozu 1 haftada tamamlanır.

*** BRONKOSKOPİ & PREMEDİKASYON:**

Hasta işlem öncesi en az 8 saat aç kalmalıdır. Bronkoskopi öncesi vazovagal reflekslerin blokajı ve sekresyonların kurutulması amacıyla antikolinergikler uygulanmaktadır. En sık kullanılan ajanlar atropin, skopolamin ve glikopirolattır. Bu ajanların sıklıkla santral sinir sistemi toksisitesi, özefagus alt ucu relaksasyonu, kalp hızı değişiklikleri, ateş, midriyazis, siklopleji, fizyolojik ölü boşluğun artması gibi etkileri de olabilmektedir. Kardiyak disfonksiyonlu olgularda, düşük taşikardi insidansı ve kan-beyin bariyerini geçemediğinden dolayı sedatif etkisi olmayan glikopirolat tercih edilmelidir.

Diazepam tüm endoskopik işlemlerde kullanılan bir ajandır. Ancak eliminasyon yarı ömrünün 24-27 saat olması, metaboliti desmetildiazepam 'ın aktif bulunması, karaciğer hastalığında eliminasyonun yavaşlaması ve intravenöz uygulamada vasküler yapılara irritasyon göstermesi kullanımında güçlükler yaratmaktadır. Endoskopi, bronkoskopi gibi küçük invazif girişimler genelde gününbirlik gerçekleşen ve kısa süren işlemlerdir. Bu eliminasyon yarı ömrü 57 saati bulabilen, aktif sedatif özellikleri bulunan ve yarılanma ömrü 5 gün olan desmetildiazepam metabolitine sahip olan diazepam farmakokinetik özelliği ile karışıklık içindedir. Diğer yandan midazolamın yarı ömrü 1.5-3 saat arasında değişmektedir ve metabolitleri göreceli olarak inaktif ve kısa ömürlüdür. Ayrıca midazolamın amnezi özelliği avantaj getirmektedir.

*** BRONKOSKOPİ & PROTECTED BRUSH:**

İşlemin spesifitesi % 50-100 ve sensitivitesi % 53-100 gibidir. Yalancı negatiflik oranı % 16-33, yalancı pozitiflik oranı ise % 32-58 civarındadır. % 1-25 oranında pnömotoraks ve kanama komplikasyonlarına neden olur.

*** BRONKOSKOPİ & PROTECTED BRUSH & TARİHÇE:**

Wimberley, ucunda tıkaç olan veya olmayan, tek veya içiçe geçmiş iki kateter şeklinde ve tıkaç olarak gelfoam, jelatin yada polietilen glikol içeren 7 değişik kateter kullanmıştır. Yaptığı çalışmada, mukozal yüzeylerde hızla çözünen polietilen glikolü içeren çift kateterin en etkili olduğunu bulmuştur. Wimberly ve arkadaşları çift lümenli ve ucunda carbovax kılıf bulunan bronkoskopik fırçalama kateterini geliştirmişlerdir.

*** BRONKOSKOPİ & PROTECTED BRUSH & TEKNİK:**

Kateter, bronkoskopu 3 cm. geçecek kadar itilir; içteki kanül 2-4 cm. ilerletilerek uçtaki tıkaçın büyük havayollarına düşmesi ve kanülün pürülan sekresyon gelen subsegmente girmesi sağlanır. Sonra fırça gidebildiği kadar ilerletilip birkaç kez kendi çevresinde döndürülür. Fırça, iç kanülün, iç kanül de dış kanülün içine doğru çekilerek bronkoskoptan çıkartılır. İç ve dış kanülün distal kısımları % 70 'lik alkolle ayrı ayrı silindikten sonra steril bir makasla kesilip atılır. Bu yöntemle alınan respiratuvar sekresyonların hacmi yaklaşık 0.01-0.001 ml 'dir ve 15 dakika içinde bakterioloji laboratuvarına gönderilmelidir. Burada tüm materyalin fırçadan ayrılabilmesi için 60 sn, "vorteksleme" denilen kuvvetli çalkalama işleminden sonra tuzlu su ile % 10, % 1 ve % 0.1 oranında dilüe edilir.

Protected brush kateterde 1000 cfu/ml 'nin üzerinde kolonizasyon sınır olarak kabul edilirse % 70 duyarlılık ve % 100 özgüllük vardır. Benzer şekilde bronkoalveoler lavajda 100.000 cfu/ml 'nin üzerindeki kolonizasyon da patojeni gösterir. Protected brush kateter yönteminde besi yerindeki 1000 cfu/ml 'lik üreme orjinal materyaldeki 1.000.000 ila 10.000.000 organizma/ml 'ye denk gelmektedir. Bu değer pnömonide etken izolasyonu için yeterli üreme düzeyi olarak kabul edilmektedir. Protected brush materyalinin direkt mikroskopik incelemesiyle % 70-100 oranında etken tanımlanması doğru olarak yapılabilmektedir.

*** BRONKOSKOPİ & RİJİD & TARİHÇE:**

Green 1828 'de larinksin yabancı bir cismi tolere edebileceğini gösterince, Patterson adlı araştırmacı endoskopik muayenenin de yapılabileceğini ifade etmiştir. 1885 yılında O'Dwyer larinksin akut ve kronik darlıkları için bir entübasyon tüpü geliştirmiştir. Aynı araştırmacı trakea veya bronştaki yabancı cisimleri çıkarmak için, ince duvarlı, geniş çapa sahip bir tüp de icat etmiştir. 1895 'de Kirstein dil ve epiglotu deprese ederek, Casper 'in prizmatik elektrik ışığından faydalanarak, O'Dwyer tüpü ile larinksi doğrudan incelemiştir. Bununla beraber translarinjeal yolla bronkoskopi işlemini ilk tanımlayan kişi Killian 'dır. Killian aslında Kirstein 'in öğrencisidir. Killian 1897 yılında kokain ile lokal anestezi yaparak ve bir özefagoskopu kullanarak translarinjeal yoldan bronş sistemine girmiş ve bir Alman oduncunun sağ ana bronşuna kaçmış bir domuz kemiğini çıkarmıştır. Killian bu işleme "direkt bronkoskopi" adını vermiştir.

1901 'de Von Schotter ve Pieniazek huni şekilli bir tüpü trakeotomi deliğinden sokarak bronş ağacını incelemişler ve yaptıkları işleme "alt bronkoskopi" demişlerdir. Killian 'ın metodu ise "üst bronkoskopi" olarak adlandırılmıştır. Killian 'ın endoskopu, önünde eksternal ışık kaynağı taşıyan bir cihaz iken Brunning direkt oküler mekanizma taşıyan bir endoskop yapmıştır. 1904 yılında Chevalier Jackson, Killian 'dan esinlenerek uç kısmından aydınlatılan ve emme tüpü içeren ilk rijit bronkoskopu klinik kullanıma sokmuştur. Bu tarihten sonra bronkoskopistler Killian ve Jackson tipi veya bu ikisinin modifikasyonu ile oluşan cihazları kullanır olmuşlardır.

*** BRONKOSKOPİ & RİJİD & TEKNİK:**

Rijid bronkoskop içi boş, künt uçlu, ufak bir elektrik ampülü taşıyan bir borudur. Jackson 'un bronkoskopu 40 cm uzunluğunda ve 7 mm çapındaydı. Şu an kullanılan rijid bronkoskopun boyu ise 55-60 cm 'dir. Çocuklarda bronkoskop 20 cm uzunluk ve 3 mm çapa kadar inebilir. Sanders Venturi adaptor sistem rijid bronkoskopa yan bir pencere açarak vizüalizasyon ve ventilasyon işlemlerinin aynı anda yapılabilmesine olanak sağlamıştır.

Broyles tipi bronkoskopun proksimal ucu geniş olduğundan trakeaya girişi kolaylaştırır ve Jackson tipi bronkoskopa göre daha geniş bir görme alanı yaratır. Sağ açılı, retrograd ve oblik teleskoplarla orifislerin ayrıntılı incelemesini sağlar.

*** BRONKOSKOPİ & SANAL:**

Sanal bronkoskopi ile 11-12. dallanmaya kadar görüntü alınabilir.

*** BRONKOSPAZM:**

Burundan bronşlara kadar solunum epitelinin irritasyonu hemen daima bronkokonstriktör bir cevap meydana getirir ve nazobronşiyal, laringobronşiyal ve bronkobronşiyal refleks akımını oluşturur. Bronş kas kontraksiyonu, normalde alveol alanlarını dışsal zararlı etkilere korumak amacıyla ortaya çıkan bir olaydır. Bronş düz kaslarında adrenerjik ve kolinerjik reseptörler vardır.

*** BRONKOSPAZM & İLAÇ:**

Havayolu hiperreaktivitesi bulunan hastalarda birçok ilaç bronkospazmı presipite edebilir. Hipertansiyon veya iskemik kalp hastalıkları için kullanılan beta adrenerjik antagonistlerin hemen hepsi, hatta kardioselektif olanlar bile bronkospazma neden olabilir. Metakolin, neostigmin ve süksinil kolin gibi kolinerjik ajanlar bronşlardaki kolinerjik aktiviteyi arttırarak bronkokonstriksiyona yol açarlar. Soğuk havayla oluşan bronkospazm atropinle önlenir.

Asetil salisilik asit ve diğer non-steroid antienflamatuvar ilaçlar siklo-oksijenaz enzimini inhibe ederek özellikle atopi öyküsü olanlarda bronkospazm yapabilir. Bu reaksiyon IgE ile ilişkili değildir. Siklo-oksijenazın inhibisyonuyla bronkokonstriktif etkili lipoksijenaz ürünlerinin artmasına bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Nonasetile salisilatlar nisbeten güvenle kullanılabilir.

Terapötik abortuslar için kullanılan PGF2 alfa 'nın da bronkokonstriktör etkili olduğu bilinmektedir. Koroner vazodilatör olarak kullanılan dipridamol bronkokonstriktif etkili adenozinin konsantrasyonunu arttırarak bronkospazm yapabilir. Bu ilacı alanların % 1 'inden azında görülmektedir. Ancak bu hastaların çoğu bronşiyal hiperreaktivitesi olanlardır.

Koroner by pass operasyonlarında kullanılan antikoagülanların etkisini antagonize etmek için verilen protamin de bronkospazma neden olabilir. Operasyon sırasında havayolu direncinde artış görülen hastalarda bu olasılık akla gelmelidir.

Pneumocystis carinii pnömonisinde kullanılan nebülize pentamidin, ilacı alan hastaların % 26-34 'nde FEV1 'de anlamlı bir azalmaya neden olmaktadır. Bunun irritasyona bağlı olduğu düşünülmektedir.

Beklametazon, kromolin sodyum gibi astma tedavisinde kullanılan ilaçlar da bronşlardaki irritasyona bağlı olarak küçük bir hasta grubunda bronkospazm yapabilirler. Bronkodilatatörler de bronkospazm yapabilirler. Atropin, postgangliyonik M2 reseptörlerini bloke ederek veya ipratropium içindeki brom 'a bağlı bronkospazm meydana gelebilir.

Bronkospazma neden olduğu bilinen ilaçlar: Asetilsalisilik asit, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (indometasin, ibuprofen, naproksen, fenoprofen, fenilbutazon, meklofenamat), kemoterapötikler (L-asparaginaz, sisplatin, Vinblastin+Mitomisin), beta adrenerjik antagonistler (propranolol, nadolol, timolol, pindolol), kolinerjikler (karbakol, betanekol, metakolin, pilokarpin), nöromusküler blokerler (Tübokürarin, süksinilkolin, atrakuryum), antikolinesterazlar (Edrofonyum, neostigmin, pridostigmin), inhale aerosoller (Metaproterenol, kromolin, beklametazon, pentamidin), PGF2 alfa, IL-2, anaflaksiye yol açan tüm ilaçlar (IgE ile ilişkili olarak)

*** BRONŞ & ADENOM:**

Tüm akciğer tümörlerinin % 3-10 'nu teşkil eder. Maliy ve beniy hudutta bulunurlar. Karsinoid tümör ve silendroma diye başlıca 2 tipi vardır. Yaklaşık % 90 'ı karsinoid tiptir. 30-40 yaşta sıktır. (% 80) büyük bronşlardan köken alır. (% 55-70) olguda distal kısımda bronşektazi vardır. Vaskülarize tümörlerdir. Histolojik yapısı ne olursa olsun, metastaz bulunsun veya bulunmasın maliy potansiyelli tümörler olarak kabul edilmelidir. Bu olgularda tümör yaygınlığı operasyon için kontrendikasyon teşkil etmemeli, hemen her olguda operasyon denenmelidir. Bronş adenomları radyorezistandır. Karaciğer ve kemik metastazlarında kemoterapi yapılabilir. Postoperatuvar 5 yıllık yaşam % 90-95 'dir.

*** BRONŞ & ANATOMİ:**

Sol ana bronş 5 cm, sağ ana bronş ise 1-2.5 cm. uzunluğundadır. Sol ana bronşun daha uzun olmasının nedeni akciğere ulaşabilmesi için arkus aortanın altından geçmesi zorunluluğudur. Sağ ana bronş trakea düzleminden 20-30 derece daha sağa doğru kaymış iken sol ana bronş bu düzlemin 45-55 derece solundadır. Sağ ana bronşun çapı 1.5 cm iken sol ana bronşun çapı 1.3 cm 'dir. Sol atriyumun üst duvarı alt ve mediyalde sol ana bronşa bağlanmıştır. İntermediyer bronş 2-3 cm. uzunluğundadır ve sağ pulmoner arterin arkasına lokalizedir. Sağ pulmoner arterin tam altından orta lob bronşu öne ve birazda

laterale doğru ilerler. Orta lob bronşunun boyu ortalama 18 mm (12-26 mm) ve çapı 4-8 mm 'dir. Karina şişman, tıknazlarda geniş olma eğilimindeyken asteniklerde çok daha keskin seyredir. Karinal açısı 50-100 derece arasında değişir.

Bronşlar inspirasyonda uzayıp genişledikleri ve ekspiryumda daraldıkları için hava akımı dışarı doğru daha fazladır. Bronşlar periferde doğru ilerledikçe halka biçimlerini kaybederler ve yaprak halini alırlar.

Bronşlara verilen ilacın havayolları yüzeyindeki konsantrasyonun akciğer periferine doğru azalmasının nedeni, yüzey alanının artmasıdır. Trakeal bifurkasyondan sonra en küçük bronşa kadar 8-13 bölünme vardır. Terminal bronşiyollere ulaşmak için alt lob süperior segmentte 15, ligulada 25 bronş jenerasyonunu geçmek gerekir. Alveole ulaşmak için ortalama 20-23 bronş jenerasyonunun geçilmesi icab eder. Kabaca ilk 16 dallanma iletilici hava yollarını, sonraki 6-7 dallanma ise solunumsal bölgeyi oluşturmaktadır. Bu son 6-7 jenerasyon alveoler keseler ile sıkıca bağlantılıdır.

Trakea'nın kesit alanı = 2 cm²

Terminal bronşiyol düzeyinde kesit alanı = 80 cm²

Alveoler duktuslar " " " = 700.000 cm²

- Primer Lobül → 1 duktus alveolaris 'in havalandırdığı alan
- Sekonder Lobül → 4-5 terminal bronşiyolün havalandırdığı alandır. Sekonder lobül, fibröz bir septayla bölünmüş en küçük akciğer birimidir.
- Asinus → 1 terminal bronşiyolün havalandırdığı alandır. Bir asinusun çapı 10-12 mm.'dir.
- Terminal bronşiyol → Kartilajsız, düzkastan zengin, çapları 1 mm. 'den küçük, duvarlarında alveol bulunmayan tüplerdir. 1 terminal bronşiyol 2, 3 respiratuvar bronşiyole ayrılır.
- Respiratuvar bronşiyol → Mukus bezi ve goblet hücreleri içermezler. Epitel küboiddir. Duvarlarında alveol içerirler. 1 respiratuvar bronşiyol 2, 11 duktus alveolaris 'e ayrılır.
- Duktus alveolaris → Çeperinde düzkas bulunan en distal havayoludur. Duktus alveolaris 'ler 2-5 atria 'ya, her bir atria ise 2-4 sacculus alveolaris 'e ayrılır. Sakkulus alveolaris 'lerin çeperleri alveollerden ibarettir.

* BRONŞ & ANOMALİ:

Bronş anomalilerinin başında trakea divertikülleri gelir. Divertiküller daha fazla geliştiğinde üst lob segmentlerine giden aksesuar bir bronş halini alabilirler. En sık görülen ilave bronş sağ üst lobtadır. Sağ üst lobun diğer bir anomalisi segment bronşlarının üçünün birden ayrılması yerine evvela ikiye ayrılma sonra bunlardan bir tanesinin tekrar ikiye ayrılmasıdır. Sol üst lobta en sık görülen anomali lingulanın ayrı olarak sol ana bronştan ayrılmasıdır. En sık görülen bronş anomalileri şunlardır:

- 1) Alt lobların subapikal bronşu olması
- 2) Sağ üst lob apikal segmente giden, trakeadan ayrılan bir bronş dalı

Spiral bilgisayarlı tomografi akciğer agenezisi, aplazisi, hipoplazisi, bronş atrezisini ve trakeobronşiyal anatomik varyasyonları gösterebilir.

* BRONŞ & ATREZİ & KLİNİK:

Bronşiyal ağacın nadir bir anomalisidir. Genellikle konjenital nadiren edinsel etiyolojilidir. Tutulan bronş atreziktir ve santral havayolları ile bağlantısı kesilmiştir. Ancak distalindeki akciğer gelişimi normaldir. Erkeklerde daha sık görülen bu anomali çoğunlukla segmenter bronşları etkilemektedir. Ancak bazan lobar veya subsegmenter lokalizasyon da gösterebilmektedir. En sık sol üst lob apikoposterior segment, sonra sırasıyla sol alt ve sağ üst lob tutulur. Olguların çoğu asemptomatiktir. Ayırıcı tanıda vasküler lezyonlar, tromboze vasküler malformasyonlar, karsinoid tümör gibi endobronşiyal lezyonlar, bronkopulmoner aspergillozisteki mukus tıkaçları unutulmamalıdır.

Proksimal bronş ağacı ile bağlantı genellikle yoktur. Ancak bazan fibröz bir bant glenenebilir.

* BRONŞ & ATREZİ & PATOGENEZ:

Bronş ağacı gelişimini tamamladıktan sonra (16. hafta) bronşiyal arterin bir dalında tıkanma sonucu, bu damarın beslediği segmentte nekroz ve daha sonra fibrozis gelişir. Etkilenen segment atreziye uğrar ve proksimal ile bağlantısı kesilir. Distal bronşiyal ağaç normaldir ve mukus sekresyonu devam eder. Sekresyonun dışarıyla bağlantısı olmadığı için 20-30 yaşa kadar bronş içinde mukus birikir: Mukosel, bronkosel.

Atrezinin distalinde kalan akciğer ise Lambert kanalları ve Kohn porları aracılığıyla havalanmaya devam eder. Buraya giren hava dışarı çıkamayınca lokalize hiperinflasyona neden olabilir.

* BRONŞ & ATREZİ & RADYOLOJİ:

Radyografik olarak 3 temel bulgu vardır:

- 1-Genellikle perihiler lokalizasyonda (mukosel/bronkosel 'i temsil eden) yuvarlak yada oval kitle. Bu opasite bazan bronşun yan dallarını da içine alarak eldiven parmağı görünümünü verir.
- 2-Etkilenen akciğer segmentinde havalanma fazlalığı
- 3-Etkilenen akciğer segmentinde perfüzyon azalması

* BRONŞ & BİYOPSİ:

Biyopsi yapılırken tümörün 3-4 yerinden biyopsi alınmalıdır. Transbronşiyal parankim biyopsisi yapılırken lezyonların en yoğun olduğu yer tercih edilir. Lezyon yoğunluğunda fark yoksa sağ alt lob lateral segment seçilebilir. Çünkü forseps bu segmentten akciğer periferine daha kolay itilebilir.

Sarkoidozda tanı için çoğunlukla transbronşiyal biyopsi yeterliyken intersisyal akciğer hastalığında tanı konulabilmesi için akciğer arşitektürünü yansıtabilen yeterli miktarda doku almak gerekir. Bu nedenle intersisyal akciğer hastalığında ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilmemektedir. Diğer yandan transbronşiyal biyopsinin bu hastalarda önemli bir komplikasyon riski vardır.

Bronş biyopsisi sonrası problem kan kaybından değil, her iki akciğer içerisine kanın aspirasyonundan doğacak hipoksidir. 50 cc. 'nin üzerindeki kanamanın sıklığı % 1.3 'dür. Kanama olduğunda hastanın başı aşağı doğru meyillendirilir ve kanın diğer akciğere dolmasını önlemek için hasta kanayan taraf üzerine yatırılır. Eğer rijit bronkoskop uygulama imkanı varsa içerisinden geçirilecek bronş blokörü veya fogarty kateterle kanayan akciğer diğerinden izole edilir ve 1/20.000 'lik adrenalinden 5 cc. kanayan segment veya lobun içine bolus tarzında verilir. Transbronşiyal akciğer biyopsisi en az 4-6 yerden yapılmalıdır.

* BRONŞ & DÜZKAS:

Trakea ve ana bronşlarda yerleşmiş olan düzkaslar kıkırdakların arka uçlarını bağlayacak şekilde transvers bantlar oluşturmuşlardır. Bu transvers bantların bazıları kıkırdağın ön tarafından da geçerek tam bir ring oluştururlar. Bazı lifler ise oblik seyrederek spiraller oluştururlar ve sağ-sol ana bronşlar arasında tam bir coğrafik ağ meydana getirirler. Respiratuvar bronşiyollerin altındaki infrapulmoner hava yollarındaki düzkasların kontraksiyonu havayolunun çapını daraltıp kısaltır. Kas lifleri alveoler duktus düzeyine kadar uzanır.

Terminal bronşiyol düzeyinde kas tabakası kalınlığının bronş duvarı kalınlığına oranı en fazladır. Perifere doğru bu oran gittikçe azalır.

* BRONŞ & DÜZKAS & TONÜS:

Başlıca 3 sistem tarafından düzenlenir. Ancak vasküler düzkasların sempatik innervasyonu gösterilmiş olmakla beraber bronşiyal düzkasların sempatik innervasyonu ya yoktur yada anlamlı bir fonksiyonu yoktur. Bu üç sistem:

- 1) Kolinerjik sistem → Afferent ve efferent yolları vagus içindedir. Gangliyonları bronş duvarındadır. Kolinerjik reseptörlerin uyarılmasıyla cGMP artar ve kasılma meydana gelir.
- 2) Adrenerjik Sistem → Alfa reseptörleri kasılmaya beta reseptörleri ise gevşemeye neden olur.
- 3) Non-adrenerjik non-kolinerjik sistem → Mediyatörü ATP 'dir. Normal bronş tonüsüne hakim olan vagal etkiyi regüle eden pürinerjik sistemdir. İnsan akciğerinde direkt bronkodilatasyon sağlayan temel aktivite non-adrenerjiktir.

* BRONŞ & EMBRYOLOJİ:

Bronş ağacı fekondasyondan sonraki 24. günde akciğer dokusunun tomurcukları primitif barsağın ventral yüzünden çıkar. 28. günde sağ ve sol ana bronş, 30. günde lob bronşları ve 40. günde segment bronşları oluşur.

* BRONŞ & EPİTEL & ENFLAMASYON:

Respiratuvar epitelden salınan başlıca sitokinler IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, LCF, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, TNF-alfa 'dır.

IL-1, akut faz proteinlerinin sentezi, nöronal diferansiyasyon, lökosit, makrofaj ve B lenfositlerin aktivasyon ve diferansiyasyonundan sorumlu bir sitokindir. Solübl IL-1 reseptörü ile insanda kutanöz geç faz allerjik reaksiyon önlenebilmiştir. Toksik ve immünolojik etkileri olmayan bu reseptör astma tedavisine yeni yaklaşımlar getirebilir. IL-6 akut faz proteinlerinin sentezi, mukozal IgA cevapları, T lenfosit proliferasyonu, sitotoksik T lenfosit, makrofaj ve nöronların farklılaşmasında görevli olup B hücrelerinden IgE üretimini indükleyebilir. IL-8 ise havayolu epitelinden salınan, nötrofil, eozinofil ve T lenfosit kemotaksisine yol açan bir kemokindir. Bazofillerden histamin salınımını regüle etmekte ve IL-4 aracılı B lenfosit IgE üretimini inhibe etmektedir.

İnsan bronşiyal epitel hücreleri aynı zamanda monosit, bazofil, T lenfosit kemotaksis ve aktivasyonuna yol açtığı bilinen RANTES adlı C-C kemokini de ekspresse etmektedir. Epitel hücreleri TNF-alfa'nın etkisiyle RANTES'i ortama serbestlemektedir.

Yapılan çalışmalar astmalıların "primer" bronş epitel kültürlerinde hücrelerin artmış miktarlarda IL-6, IL-8, GM-CSF ve LCF sentezlediğini ortaya çıkarmıştır. Bu sitokinlerle epitel pekçok enflamatuvar hücreyi sensitize ve stimüle edebilmekte, bronşiyal epitel hücrelerin spontan (?) aktivasyonu ile havayolu enflamasyonu tetiklenebilmektedir.

Bronşiyal epitelde indüklenabilir NO sentaz'ın saptanması, epitelin sitotoksiste ve hiperemiden de sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Epitel ayrıca konstitüsyonel NO sentaz ile havayolu düz kas tonüsünü de regüle edebilir.

İnsan bronş epitelinin bir arasıdonik asid ürünü olan PGE2 kaynağı olduğu eskiden beri bilinmekle beraber 15-HETE ve endotelinleri salgılayabileceği de gösterilmiştir. 15-HETE mukus prodüksiyonunu stimüle ettiği gibi mast hücrelerindeki lökotrien sentezini de arttırmaktadır. 15-lipooksijenaz aktivitesini arttırarak enflamatuvar süreci potansiyalize eden endotelinlerin ise vazokonstriktör, bronkokonstriktör ve büyümeyi stimüle edici etkileri vardır. İn situ hibridizasyon yöntemiyle semptomatik astmatiklerin bronşiyal epitel hücrelerinde preproendotelin mRNA idantifiye edilmiştir. Endotelin sentezinin kontrolü yine sitokinlerce gerçekleştirilmektedir.

*** BRONŞ & EPİTEL & FİZYOLOJİ:**

Her kolumnar hücrenin yüzeyinde 200-300 kadar titrete tüy bulunur. Bu titrete tüyler dakikada 1000-1500 defa titreşirler. Silin içinde dışta 9 çift, içte 1 çift fibril vardır. Mukusun yukarı doğru hareket hızı 5-10 mm/dak. 'dır. Periferik hava yollarına doğru silli epitellerin yoğunluğu azalır.

Havayolu epitel hücrelerinin nötrofil fagositozu ve bakterisidal etkiyi potansiyalize ettiği gösterilmiştir.

*** BRONŞ & EPİTEL & PATOLOJİ:**

Sağlam olduğunda "epitel kökenli relakse edici faktör" salgılayarak bronş genişlemesine neden olduğu halde, döküldüğü zaman hem bu özelliğini kaybeder hem de kemotaktik mediyatörlerle bronş duvarında nötrofil gibi enflamatuvar hücrelerin birikmesine neden olur. Epitel, dışarıdan içeriye giren partikül, gaz buharı, bakteri ve antijenik maddeler için bir duvar görevi görür. Bronşlar, silyalı pseudostratifiye kolumnar epitle döşelidir. Burundan bronşlara kadar solunum epitelinin irritasyonu hemen daima bronkokonstriktör bir cevap meydana getirir ve nazobronşiyal, laringobronşiyal ve bronkobronşiyal refleks akımını oluşturur.

*** BRONŞ & EPİTEL & REJENERASYON:**

Nötrofil defansinleri düşük konsantrasyonda havayolu epitelindeki yaraların kapanmasını sağlarken yüksek konsantrasyonda epitel hasarı oluştururlar.

Nötrofil kökenli oksidanlar ve elastaz ile eozinofil kökenli TGF-alfa bazal epitelyal hücreleri Goblet hücrelerine dönüştürür.

*** BRONŞ & GLAND:**

Submukozal bezler yüzey epiteli ile kıkırdak arasında yer alırlar. Her bezin lümene açılan bir kanalı olup tübüloasiner yapıdadır. Kanal silli hücrelerce döşenmiş olup doğumda submukozal bezlerin dallanması tamamlanmıştır. Submukozal bezler 13. gestasyon haftasında ortaya çıkarlar. İlk önce santral havayollarında oluşup periferde doğru yayılırlar. Dördüncü ayda trakeada en yüksek yoğunluğa ulaşırlar, periferde doğru azalırlar fakat bifurkasyonlarda konsantre olmuşlardır. Fötal hayatın 14-16. haftaları arasında gland formasyonu maksimum hıza ulaşır 25. haftanın ortalarında sonlanır. Bu esnada insan

trakeasında 4000 bez vardır. Çocuklukta da az da olsa yeni bez oluşumu vardır. Yalnız bezler 13 yaşına kadar olgununki gibi olamaz. Bezlerin büyümesi 28 yaşına kadar devam eder ve bez alanındaki büyüme bezin olgunlaşmasına paraleldir.

Submukozal bezlerde önce müköz hücreler daha sonra seröz hücreler oluşur. Seröz hücreler 16. gestasyon haftasında trakea, ana bronş ve lobar bronşlarda saptanabilir. Düşük molekül ağırlıklı antilökoproteaz bu hücrelerin matürasyonunda bir markır olarak kullanılabilir. Seröz asinuslar müköz olanlara göre daha az karbonhidrat salgırlar. Siyalik asid salınımı ise ya azdır yada hiç yoktur. Seröz hücreler IgA, lizozim, laktoferrin, glikozaminoglikan ve albümin benzeri bir takım moleküller salgırlar. Nötral glikoprotein içeren seröz hücreler asidik glikoprotein içerenlerden daha sonra oluşur. Seröz hücrelerin salgıladığı proteinlerin bakterilerin havayolu kolonizasyonunu engellediği düşünülmektedir. Doğumdan sonra ilk 2 yılda seröz hücrelerin oranı göreceli olarak artar. Buna karşın hayatın ilk yıllarında seröz hücre salgısının bozuk olması nedeniyle bakteriyel kolonizasyon eğilimi ortaya çıkmaktadır.

*** BRONŞ & GLAND & TÜMÖR:**

Trakeobronşiyal gland tümörleri, tüm akciğer neoplazmlarının % 0.5 'nden daha azını kapsayan nadir patolojilerdir. Bu gruba giren tümörlerin büyük çoğunluğu adenokistik karsinom (silendroma) ve mukoeipidermoid karsinomlardır. Daha seyrek rastlanan diğer subgruplar ise pleomorfik adenom, asinik hücreli tümör, onkositoma, myoeipityoma ve bronşiyal kistadenomlardır.

*** BRONŞ & HAVA AKIMI:**

Hava akımının düşük hızlarında gaz laminer bir şekilde hareket eder ve basınç ile akım arasında doğrusal bir ilişki vardır. Akımın yüksek hızlarında ise türbülansın başlaması ve bu sebeple direncin artmasıyla akım-basınç ilişkisi doğrusallığını kaybetmektedir. Hava akımının laminer komponenti akım hızı ile, türbülans komponenti ise akım hızının karesiyle orantılıdır.

*** BRONŞ & HİSTOLOJİ:**

Bronş duvarı üç tabakadan oluşur: mukoza, submukoza, fibrokartilajinöz tabaka. Mukoza epiteli ile kıkırdak yapraklar arasında yer alan kas lifleri, spiral biçimde iki ayrı yön izleyen bir tabaka halinde seyrederek. Submukozadaki elastik lifler longitudinal bantlar şeklinde müköz membranla ve fibrokartilajinöz tabakanın sirküler lifleriyle bağlantı halindedir. Submukozada ayrıca düz kaslar, müköz bezler, sinir ve lenfatikler vardır. Kıkırdak halkalar, ana bronşların ve alt lob bronşlarının etrafını tam olarak sarar. Üst ve orta lob bronşları ve segment bronşlarında ise kıkırdaklar, intizamsız heliks şeklinde plaklar halini alırlar.

Goblet hücre dansitesi de periferde doğru azalır.

*** BRONŞ & KANSER:**

Kendine özgü fizik muayene bulguları ve semptomları olmayan, bronş mukozasının bazal hücrelerinden kaynaklanan ve daima fatal sonuçlanan bronş hastalığıdır.

*** BRONŞ & KANSER & ASBEST:**

Asbestin karsinojen etkisi sigara ile birleştiğinde 90 kez artmaktadır. Bir çalışmada sigara içmeyen asbest işçilerinde mortalite oranı 5.2, sigara içen fakat asbest teması olmayanlarda 10.8, sigara içen ve asbest teması olanlarda ise 53.2 bulunmuştur. Yine yapılan bir meta-analiz çalışmasında, asbeste bağlı plevral plakları olan kişilerde parankimal asbestozis yoksa akciğer kanseri riskinin artmadığı sonucuna varılmıştır (Ann Occup Hyg 1994; 38: 525-32).

*** BRONŞ & KANSER & BİYOLOJİ:**

Gastrin releasing peptid antikorları bronş karsinomu hücrelerinin üremesini durdurmuştur.

*** BRONŞ & KANSER & CERRAHİ:**

Farklı histolojik tipler için rezeksiyonu izleyen 5 yıllık sağkalım epidermoid karsinom için % 33, adenokarsinom için % 26, büyük hücreli akciğer kanseri için % 28, bronkoalveoler cell karsinom için % 51 ve küçük hücreli akciğer karsinomunda % 1 'den azdır. Cerrahi yapılan hastaların çoğu sonunda metastazdan ölmektedir.

* BRONŞ & KANSER & ENDOKRİNOLOJİ:

Bronş karsinomluların % 12 'sinde endokrin sendromlar görülür. ACTH, ADH, PTH gibi hormonlar salgılanabilir.

* BRONŞ & KANSER & EPİDEMİYOLOJİ:

Akciğer kanseri 1920 yıllarında her iki cinsten de nadir bir malignite iken 1940 'lı yıllarda erkeklerde tehlikeli bir artış göstermiş ve 1950 'li yıllarda kansere bağlı ölümlerin en sık nedeni durumuna gelmiştir. 1950 'li yıllarda yapılan postmortem çalışmalarda bu olgularda tüm trakeobronşiyal sistemde prekanseröz lezyonların var olduğunu ve bu bulgunun özellikle yoğun sigara içicilerinde daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Akciğer kanserinde önceleri erkek/kadın oranı 7/1 iken 1980 'lerde oran 2/1 'e kadar düşmüştür. Akciğer kanseri erkekte 4-10 defa daha fazla görülmektedir. Sigaranın kadınlarda sık kullanılmaya başlanmasından önce meme, uterus ve gastrointestinal kanserlerden sonra 4. sırayı akciğer kanserleri almaktaydı. Ancak 1986'dan beri ABD'de kadınlar arasında akciğer kanseri ilk sırayı almıştır. ABD'de 1994 yılında toplam 170.000 yeni akciğer kanseri olgusu saptanmış olup bunun 100.000 'i erkek 70.000'i kadındır. Aynı yıl 153.000 akciğer kanseri ölümü görülmüştür. Son 15 yıl içinde ABD'de akciğer kanseri insidansı % 51, mortalitesi % 57 artış göstermiştir. Aynı dönemde kadınlarda ölüm hızı % 144 artmıştır. ABD 'de tüm kanser olgularının % 31'i akciğer kanseridir. Genel ölüm nedenleri arasında ikinci sıraya kadar yükselmiştir. Erkekte görülen tüm kanserlerin % 22 'si bronş karsinomudur. Akciğer kanserinin 40 yaştan sonra görülme sıklığı artar ve 60-70 yaşta pik yapar. 2000 yılında 2 milyon yeni akciğer kanseri olgusu beklenmektedir.

Türkiye genelinde kanser olgularının ilk sırasını solunum sistemi kanserleri almaktadır. Erkeklerde solunum sistemi kanserleri % 38.4 ile birinci sırayı işgal ederken, kadınlarda % 27 ile meme kanseri ilk sırayı almaktadır.

* BRONŞ & KANSER & ETİYOLOJİ:

1) Tütün: Sigara içenlerin % 90 'nda prekanseröz değişiklikler meydana gelir. Sigara tek başına bronş karsinomu oluşma riskini 10-20 kat artırır. Sigaraya başlama yaşı, içilen miktar, tütünün cinsi önemlidir. Yanan tütünden açığa çıkan aromatik hidrokarbonların (en etkili 3-4 benzopyren) karsinojenik olduğu gösterilmiştir. Diğer maddelerin iritan etkisi de hastalığa muhtemelen katkıda bulunmaktadır. Uzun süre günde 10 adet sigara içenlerde 5 kat, 40 sigara içenlerde risk 25 kat artmaktadır. Sigarayı bıraktıktan (10 yıl gibi) sonra kansere yakalanma oranı içenlerin yarısına düşmektedir.

2) Hava kirliliği

3) Mesleki faktörler: Radyoaktif elementlerle çalışılan yerlerde, asbest işçilerinde, radon gazı, nikel, krom, demir maden işçilerinde bronş karsinomu daha sıktır.

4) Skar: Bronş karsinomluların % 5-25 'i skar zemininde gelişir. Kronik intersisyal fibrozis ve skleroderma sonucu oluşan skar alanlarında gelişen bronkojenik kanserler genellikle adenokanser tipindedir.

5) Diyetel faktörler: A, C, E vitaminlerinin az alınımı (tartışmalı)

6) Hereditör faktörler: Bronş kanseriyle ilişkili kromozomlar: 1p, 3q, 5q, 9p, 11p, 13q ve 17p 'dir. Debrisoquin (antihipertansif) metabolizması hızlı olanların prokarsinojenleri karsinojenlere çevirme kapasitesinin daha fazla olabileceği söylenmiştir. Bu olay sitokrom P450 enzim familyası aracılığıyla düzenlenmektedir. Birinci dereceden akraba olan birinde bronş karsinomu saptanmışsa hastalığa yakalanma riski 4 kat artar. Önceden larinks kanseri nedeniyle tedavi gören hastalarda primer bronş karsinomu gelişme oranı % 1.5-7 arasındadır.

* BRONŞ & KANSER & EVRELEME & KÜÇÜK HÜCRELİ:

Küçük hücreli akciğer karsinomu Veterans Administration Lung Group tarafından "sınırlı hastalık" ve "yaygın hastalık" olarak iki gruba ayrılmış, bu şekil bir evreleme genel kabul görmüştür. Buna göre aynı taraf supraklavikular lenf nodu tutulumu da dahil bir hemitoraksta lokalize olduğundan sınırlı hastalık, bunun ötesindeki yayılımda ise yaygın hastalık söz konusudur. Bununla beraber sınırlı hastalık heterojen bir grup olup soliter pulmoner nodülden ciddi mediastinal tutulumu kadar geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. Bu nedenle Toronto Lung Oncology Group, mediasten lenf nodu tutulumu olmayan (N0, N1) küçük hücreli akciğer karsinomu olgularına "çok sınırlı hastalık" denilmesini önermiştir. Bu çok sınırlı olgulara cerrahik yaklaşımı savunanlar da vardır. Ancak mediastinoskopi dahil

gerekli invazif tetkikler yapıldığında postoperatuvar patolojik evrenin genellikle preoperatif klinik evreden daha ileride olduğu saptanır. Küçük hücreli akciğer karsinomlu olguların % 30 'unda klinik ve mediastinoskopik olarak tesbit edilemeyen N2 pozitifliği saptanmıştır.

*** BRONŞ & KANSER & EVRELEME & LENF BEZİ:**

Lenf bezi tutulması, akciğer kanserinin tedavi seçiminde ve prognoz tahmininde çok önemli rol oynamaktadır. Toraks BT'de 10 mm'nin üzerindeki lenf bezlerinin anlamlı olduğu ancak mediastinoskopi yapılarak patolojik evrelemenin yapılması gerektiği bildirilmektedir. Sol üst lob tümörleri anterior mediasten, paraaortik ve subaortik lenf bezlerini tuttuğundan bu tür olgularda mediastinoskopi yetersiz kalırsa sol anterior mediastinotomi yapılması uygun olacaktır.

*** BRONŞ & KANSER & EVRELEME & NON-SMALL CELL:**

Tx: Radyolojik ve bronkoskopik olarak tümör saptanamayan ancak bronkopulmoner sekresyonlarda maliy hücrelerin bulunduğu olgular

T0: Primer tümörün saptanamaması

Tis: İn situ karsinom

T1:

- Çapı 3 cm 'den küçük, visseral plevraya yayılmamış, bir lob bronşunun proksimaline ulaşmamış tümör
- Ana bronşlarda lokalize olan fakat sadece bronş duvarını tutan ve çevre dokuya yayılmamış tümör

T2:

- Çapı 3 cm 'den büyük veya visseral plevrayı istila etmiş tümörler
- Lob bronşu içinde veya lobar atelektaziye yol açmış tümörler.
- Karinadan 2 cm 'den uzakta olup plevral efüzyon olmayan olgular.

T3:

- Parietal plevra, göğüs duvarı, diyafragmayı tutan tümörler.
- Ana karinaya 2 cm. 'den yakın tümörler.
- Perikardın parietal yaprağını tutmuş tümörler
- Pulmoner arter ve venin perikard dışındaki invazyonu
- Frenik sinir invazyonu
- Diyafragma invazyonu
- Mediastinal organlar tutulmadan sınırlı düzeyde sadece mediastinal yağ dokusu invazyonu
- Azigos ven invazyonu

T4:

- Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus ve vertebraya invaze olmuş tümörler
- Maliy plevral efüzyonu
- Ana karina infiltrasyonu
- Tümörle aynı lob içinde satellit tümör nodül veya nodülleri
- Tümörün diyafragmayı geçerek batın organlarını direkt invaze etmesi
- Pulmoner arter ve venin perikard içindeki invazyonu
- Rekürren larinjeal sinir invazyonu

Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi

N0: Bölgesel lenf bezlerinde metastaz yoktur.

N1: İpsilateral peribronşiyal veya hiler lenf bezi tutuluşu

N2: İpsilateral subkarinal veya mediastinal lenf bezi tutuluşu

N3:

- Kontralateral hiler veya mediastinal lenf bezi metastazı
- (İpsilateral veya kontralateral) skalen veya supraklavikular lenf bezi metastazı

Mx: Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz olması. Tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır.

EVRE Ia: T1N0M0

EVRE Ib: T2N0M0

EVRE IIa: T1N1M0

EVRE IIb: T2N1M0

EVRE IIIa: T3N0M0, T3N1M0, T1-3N2M0

EVRE IIIb: T4 veya N3 olması

EVRE IV: M1 olması

Evrelemede özel durumlar:

- 1- Multisentrik dağılım gösteren bronşiyoloalveoler karsinomun evrelendirilmesinde lezyonlar bir loba sınırlı ise T4, birden fazla loba dağılmış ise M1 olarak değerlendirilirler.
- 2- Rekürren larinjeal sinir invazyonu T4 kabul edilirken rekürren larinjeal sinir ayrıldıktan sonra vagus invazyonu T3 olarak tanımlanır. Nadir olan bu durum genellikle semptom vermez.
- 3- Süperior sulkus tümörleri (sempatik gangliyonların invazyonundan kaynaklanan Horner sendromu dahil) T3 kapsamında değerlendirilirken brakial pleksusun geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan gerçek “Pancoast” sendromu (Horner sendromu, C8-T1 düzeyinde ağrı, kol-el ve parmak kaslarında atrofi) T4 olarak değerlendirilir.
- 4- Senkron tümör olarak değerlendirilen lezyonlar birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı evrelendirilir.
- 5- Vertebraya komşu tümörlerde korteks yada kostotransvers formane invazyonu T4 olarak değerlendirilir. Radyolojik olarak vertebrada tümöre bağlı erezyon gösterilmediğinde, invazyon sadece çevre yumuşak dokuya (plevra, paravertebral fasya veya periost) olabilir. Bu durumda tümör T3 kapsamında ele alınmalıdır. Ancak cerrahi ile periost invazyonu kanıtlanırsa lezyon patolojik olarak T4 olarak değerlendirilir.
- 6- T3N0 tümörlerin evre IIIa kategorisinden çok evre Iıb ‘ye alınması önerilmektedir.

* BRONŞ & KANSER & EVRELEME & TARİHÇE:

Kanserli hastaların prognozları hakkında sağlıklı bir yaklaşımda bulunmak, benzer hastalık grupları arasında en etkin tedavi yöntemini saptayabilmek ve yeni tedavi önerilerinden alınan sonuçların bilimsel kıyaslamasını yapabilmek için, hastalığın evrelendirilmesi fikri, ilk kez 1946 ‘da Pierre Denoix tarafından ileri sürülmüştür. Daha sonraları International Union Against Cancer (UICC) 1966 yılında akciğer kanserinin sınıflandırılmasında TNM sisteminin kullanılmasını önermiştir. 1973 yılında ise American Joint Committee on Cancer (AJCC) yeni bir TNM evreleme sistemi geliştirmiş ve UICC de bunu kabul etmiştir. Yalnız bu evrelemede T4 ve N3 yoktu. Ancak 1986 yılında 3753 hastanın verilerine göre yeni bir revizyon yapılarak sisteme T4 ve N3 eklenmiştir. Son olarak 1997 ‘de Mountain, AJCC ve UICC tarafından 5319 hastanın veri tabanına göre yapılan son evreleme sistemini yayınlamıştır.

* BRONŞ & KANSER & EVRELEME & TETKİK:

Klinik değerlendirmede (semptom, fizik muayene, laboratuvar) anormallik saptanan hastalar ekstratorasik metastaz açısından araştırılmalıdır. Ancak evre I veya II olan olgularda söz konusu klinik değerlendirmede anormallik bulunmadıysa uzak metastaz taraması gerekmez (Kanıt düzeyi A). Evre III olgularda ekstratorasik metastaz taraması rutindir (Kraniyal BT, batin BT, kemik sintigrafisi) (Kanıt düzeyi C). Akciğer bilgisayarlı tomografisi sürenal bezleri kapsayacak şekilde uygulanmalıdır (Kanıt düzeyi B). Tomografide 1 cm ‘den büyük lenf bezi olan olgularda cerrahi rezeksiyondan önce mediyaisten diğer tekniklerle değerlendirilmelidir. Toraks BT ‘nin yanlış pozitif ve yanlış negatifliği yüksek olduğundan operasyona verilecek hastalara mediastinoskopi veya bronkoskop ile transbronşiyal biyopsi veya torakoskopi yapılmalıdır (Kanıt düzeyi B). Operasyona aday olgular içinde (seçilmiş olgularda) PET ile mediyaisten değerlendirmesi yapılabilir. Toraks BT negatif ve PET negatif olgular doğrudan cerrahiye verilebilirken, iki tahlilden biri pozitif gelenlere mediastinoskopi yapılmalıdır (Kanıt düzeyi B). Rutin evrelemede PET önerilmez (Kanıt düzeyi D). Manyetik rezonans görüntüleme, mediyaisten değerlendirilmesi için kullanılmamalıdır. Ancak süperior sulkus tümörlerinde brakial pleksus tutulumu, vertebra invazyonu ve damar invazyonlarında kullanılabilir (Kanıt düzeyi B). (Gazi Üniversitesi Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Konsepti, 2005). Bazı araştırmacılar BT ‘de en küçük çapı 1 cm’in üzerindeki lenf bezleri için mediastinoskopi önerirlerken (Pearson FG. Chest 1994; 106: 337s-339s)(Suzuki K et al.

J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 593-8), bazıları ise BT 'de mediastinal lenfadenopati olmasa da rutin yapılmasını önermektedirler (Daly BD et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 904-10).

*** BRONŞ & KANSER & GENETİK:**

1960 yılında Philadelphia kromozomunun keşfedilmesi ile dikkatler sitogenetiğe yönelmiştir. Mesela küçük hücreli akciğer kanserinde sıklıkla gözlenen 3. kromozomun kısa kolunun kaybı burada (3p21-25) bir tümör süpresör genin varlığını düşündürmektedir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde ise sıklıkla 1 (1q11, 1q21), 3 (3p14, 3p21, 3p23, 3q21), 7 (7q11) ve 11. (11p15) kromozomlarda anormallikler saptanmıştır.

Akciğer kanserinde ailesel eğilimi ilk kez Tokuhata ve arkadaşları 1963 yılında bildirmişlerdir. Uzun yaşayabilen hereditör retinoblastom 'luların erişkin yaşta normale göre küçük hücreli akciğer kanseri olma ihtimalleri yüksektir. Kromozom 13q 'da yerleşmiş ve hücre siklusunun düzenlenmesine katılan bir nükleer fosfoproteini kodlayan Rb genini taşıyanlarda kontrollere göre akciğer kanseri riskinin 15 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Yine 17. kromozomun uzun kolunda (17q13) da P53 adlı diğer bir tümör süpresör gen vardır.

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ:**

En sık görülen histolojik tipler epidermoid karsinom, adenokarsinom, küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur. Tüm akciğer karsinomlarının % 30-40 'ı epidermoid karsinom, % 20-40 'ı adenokarsinom, % 10-25 'i küçük hücreli akciğer karsinomu ve % 5-30 'u büyük hücreli akciğer karsinomudur. Avrupa ülkelerinde epidermoid karsinom en fazla görülürken ABD ve Japonya 'da adenokarsinom daha sıktır.

Yeterli örneklenen kanserlerde % 45 'e varan oranda farklı histolojik tiplerin kombine olduğu gösterilmiştir. Bu gözlem bronkojenik karsinomların farklı hücre tiplerine ayrılaşma kapasitesinde tek bir hücreden kaynaklandıkları konsepti ile uyumludur.

WHO sınıflamasında belirtilen histopatolojik kriterler ile 4 ana tipin tanısı konusunda patoloğlar arasında % 30-40 'a varan farklılık bildirilmektedir. Bunların alt tiplerinin belirlenmesinde ise tanısall farklılıklar çok daha büyük boyutlara ulaşmaktadır. İğsi ve berrak hücreler hemen her tür karsinomda görülebilmektedir. Adenokarsinomlarda değişik paternler bir arada bulunmaktadır.

Küçük hücreli karsinom hücrelerini küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerinden ayırtan özellik boyut değil, nükleus kromatin yapısıdır. Küçük hücreli karsinom hücrelerinin bir özelliği de frajil yapıları nedeniyle oluşan ezilme artefaktıdır. Benzer artefakt kronik enflamasyon ve lenfoma infiltrasyonunda lenfositlerin ezilmeleri sonucunda da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle hücrelerin tamamının ezildiği küçük biyopsi örneklerinde az da olsa iyi korunmuş tümör hücresi görmedikçe küçük hücreli karsinom tanısı konulması sakıncalı olacaktır. Bu gibi durumlarda lenfositleri ezilmiş de olsalar "Leucocyte Common Antigen" ile yapılan immünohistokimyasal boyama şüpheli hücrelerin doğru değerlendirilmesine yardımcı olacaktır.

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & ADENOKARSİNOM:**

Akciğer kanserlerinin % 20-40 'ıdır. Havayolu epitelinin müsin yapan hücrelerinden veya bronşiyal bezlerinden kaynaklanır. Kadın ve erkekte eşit oranda görüldüğü söylendiği gibi bazı kaynaklarda kadında sık olduğu bildirilmiştir. Sigarayla ilişkisi azdır. Sigara içmeyenlerdeki akciğer kanserlerinin % 64 'ünü oluşturur. Bronş ağacının çeşitli bölgelerinde yerleşme sıklığında anlamlı fark bulunamamış olsa da sıklıkla periferik yerleşirler ve plevraya metastaz yaparlar. Akciğerde hasar, fibrozis ve/veya tip 2 pnömosit hiperplazisi yapan olaylara sekonder gelişmeleri ile tanınmışlardır. Adenokarsinom intraluminal lenfatiklerle yayılmayı ve santral sinir sistemine metastaz yapmayı sever. Küçük hücreli akciğer kanserinden sonra en çok metastaz yapmayı seven histolojik tiptir (Tunca M. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1992; 6: 61-3). Hipertrofik pulmoner osteoartropati, ektopik östrojen üretimi ve tromboflebitle beraberliği sıktır. Adenokarsinom submukozal yerleştiği için bronş lavajı, fırçalama ve biyopsi materyali tanıda yeterli olmayabilir. cErb B-2 onkogeni izlenebilir. Doubling-time süresi 187 gündür.

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & ADENOSKUAMÖZ:**

Daha çok periferik yerleşimlidir. Minör salgı bezi içermeyen terminal bronşiyollerden kaynaklanır.

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & BÜYÜK HÜCRELİ & PROGNOZ:**

Hilsenbeck SG ve arkadaşları (Am J Clin Oncol 1993; 16: 301-9) 1336 primer akciğer kanserinin % 10.4 'ünün büyük hücreli olduğunu ve bu histolojik tipin prognozunun en kötü olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada da büyük hücreli akciğer kanseri olgularının hiçbirinin 5 yıl yaşamadığı ifade edilmiştir (Downey RS et al. Ann Thorac Surg 1989; 47: 806-8). Buna karşın Matsumura K ve arkadaşları (Gan No Rinsho 1985; 31: 381-6) 5 yıllık sağkalımı % 33.6 bulmuş ve sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerin lenf nodu metastazı ile küratif rezeksiyon olduğunu yayınlamıştır. Ginsberg SS ve arkadaşları (Cancer 1992; 70: 381-6) ise büyük hücreli akciğer karsinomunun prognozunu diğer non-small cell akciğer karsinomlarından farklı olmadığını bildirmiştir.

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & EPİDERMOİD:**

En sık görülen (% 30-50) bronş karsinomu tipidir. Erkeklerde daha sıktır. Sigarayla ilişkisi kesindir. Genellikle büyük bronşlardan kaynaklanır ve (2/3) santral lokalizasyon gösterir. Her iki üst lob bronşlarında diğer bölgelere göre kıyasla dah sık yerleşir. Toraks içinde kalmaya ve nekroze olmaya meyillidir. Maliyn apseler oluşturabilir. Parat hormon benzeri madde salgılayarak hiperkalsemi yapabilir. Metastaz olmaksızın hiperkalseminin en sık görüldüğü bronş karsinomu tipidir. Doubling-time süresi 100 gündür. Histolojik tanı için maliyn epitelyal tümör hücrelerinde keratinizasyon ve/veya intersellüler iplikimsi bağlantıların gösterilmesi gerekir.

Hücreler arası köprüler, keratinizasyon ve stromada izlenen lenfositler infiltrasyon oranlarına göre iyi-orta-az diferansiyasyon dereceleri vardır. İyi diferansiye olmuş epidermoid karsinomda heparan sülfat proteoglikanlarının ekspresyonu (syndecan-1, syndecan-4 ve heparan sülfat yan zincirleri) saptanabilmiş iken kötü diferansiye olanlarda bu gösterilememiştir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 247s).

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & KÜÇÜK HÜCRELİ & KEMİK İLİĞİ:**

403 küçük hücreli akciğer karsinomundan 7 'sinde (% 1.7) kemik iliği tutulumu saptanmıştır.

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & KÜÇÜK HÜCRELİ & KLİNİK:**

Küçük hücreli akciğer karsinomları % 6-14 oranında büyük hücreli karsinom ile beraberdir.

Nöroendokrin bir tümör olduğu için tümör hücrelerinden salınan nöron spesifik enolaz 'a bakılabilir. Olguların % 70-80 'nde yüksek bulunur.

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & KÜÇÜK HÜCRELİ & NÖROENDOKRİN:**

Küçük hücreli akciğer karsinomu, en yaygın nöroendokrin tümördür. Küçük hücreli akciğer karsinomu ADH ve ACTH gibi hormonların en fazla yapıldığı akciğer karsinomu tipidir. Hücreleri APUD hücrelerine benzerlik gösterir. Bu benzerlikler şunlardır:

- 1) Yüksek miktarda L-DOPA dekarboksilaz içermesi
- 2) Nörosekretuar granüller içermesi
- 3) Çeşitli hormon ve polipeptidlerin sentezi

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & KÜÇÜK HÜCRELİ & PATOGENEZ:**

Whang-Pheng adlı araştırmacı 3. kromozomun kısa kolunda defekt olduğunu göstermiştir.

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & KÜÇÜK HÜCRELİ & PROGNOZ:**

Küçük hücreli akciğer karsinomu çok erken dönemde hematogen yayılım yapma özelliğinde olduğundan tanı konulduğunda olguların 2/3 'ü yaygın hastalık, 1/3 'ü ise sınırlı hastalık evresindedir. Tedavi edilmemiş sınırlı hastalık olguları 4-6 ay, yaygın hastalık olguları ise 1-2 ay yaşar. Kemoterapi ile sınırlı hastalıkta sağkalım 10-20 ay iken yaygın hastalıkta bu oran 7-13 aya düşer (Türken O ve ark. Akciğer Arşivi 2002; 3: 121-4). Hastaların ancak % 20-40 'ı 2 yıldan uzun süre yaşar. Kemoterapiyle 5 yıllık sağkalım % 5 gibidir (Giaccone G et al. J Clin Oncol 1993; 11: 1230-40). Kemik iliği ve santral sinir sistemi tutuluşu kötü prognoz belirtisidir. Antikoagülan tedavinin sağkalımı arttırdığı iddia edilmiştir.

Küçük hücreli akciğer karsinomunda uzun süreli yaşam sınırı net değildir. Bazı araştırmacılar 3 yılı sınır almakta bazıları ise 18 ay ile 5 yıl arasında değişen rakamlar vermektedir (Stephens RJ et al. Lung Cancer 1996; 15: 297-309). Uzun yaşayanlarda ikinci primer tümörler (küçük hücreli dışı akciğer

kanseri, üst solunum yolu veya gastrointestinal kanserler) gelişmektedir (Tucker MA et al. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1782). Yine 5 yıldan uzun yaşayan olgularda kanser dışı hastalıklardan ölüm oranı 6 kat daha fazla görülmektedir (Osterlind K et al. J Clin Oncol 1986; 4: 1307).

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & KÜÇÜK HÜCRELİ & TEDAVİ:**

1970 'li yıllardan beri küçük hücreli akciğer kanserinin tedavisinde temel seçenek kemoterapidir. Kombinasyon kemoterapisinde objektif cevap oranı % 80-90 'dır. Tam cevap alınma oranı yaygın hastalıkta % 20-25, sınırlı hastalıkta % 50-60 dolayındadır. Sınırlı hastalığı olanlarda radyoterapi + kemoterapi kombinasyonu yalnız kemoterapiye göre daha başarılıdır. Kemoradyoterapi sonrası tam yanıt elde edilenlere profilaktik kraniyal radyoterapi yapılır.

Kemoterapi ile hastaların % 5-10 kadarı uzunca bir süre hayatta kalabilmektedir. Bu olguların 1/3 'ünde nüks nedeniyle hastalar ölmektedir.

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & MUKOEPİDERMOİD:**

Skuamöz hücre, mukus sekrete eden hücreler ve intermediyer tip hücrelerle karakterize olup tükrük bezi ve müköz bezlerin salgı kanalı rezerv hücrelerinden köken alır. Lezyon karakteristik olarak ana bronşları, sıklıkla sol ana bronşu seçer. Olguların % 40 'ı beşinci dekattadır. Kadın/erkek oranı 3/2 'dir. Bronkojenik karsinomların % 0.2-0.5 'dir. İlk kez 1945 yılında Steward ve arkadaşları tarafından tükrük bezlerinde tanımlanmıştır.

High grade mukoepidermoid karsinom proksimal bronşiyal ağaçta lokalizedir ve eksofitik bronşiyal komponenti vardır. Heterojen sellüler oluşumlar ve glandüler yapıların rastgele karışımından meydana gelir. Fakat keratinizasyon ve skuamöz formasyon mevcut değildir. High grade mukoepidermoid karsinomda low grade 'e geçiş bölgeleri bulunur. High grade formunun adenoskuamöz bronş karsinomundan ayırımı güçtür.

Mukoepidermoid karsinomun cerrahik olarak çıkarılması tedaviyi sağlar. Düşük grade 'li mukoepidermoid karsinom ise kadında sık ve olguların yarısı 30 yaşın altındadır. High grade 'de morfolojik olarak kistik doku, solid dokuya göre daha azdır. Pulmoner parankime invazyon sık ve lenfatik kanala metastaz daha fazladır. Sadece high grade 'de nekroz görülür. En kötü prognostik işaret hiler lenfadenopatidir.

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & NON-SMALL CELL & PROGNOZ:**

Olguların % 20 'sinde kemoterapiye yanıt alınır. Bronş karsinomlarının % 75 'ni oluşturan küçük hücreli-dışı akciğer kanserlerinin % 75 'i tanı konduğunda inoperabldır. Evre I, II, IIIa 'da primer tedavi şekli cerrahidir. Olguların % 45 'nde mediastinal lenf bezi metastazı (N2) vardır. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalım evrelere göre: Evre I 'de % 66.7, evre II 'de % 43.6, evre IIIa 'da % 22.4, evre IIIB 'de % 5.4 evre IV 'de % 5.8 olarak bildirilmiştir.

Özellikle epidermoid karsinom olgularında soliter beyin ve sürrenal metastazı varsa ve primer akciğer tümörü rezektabl ise tümörün çıkarılması ile sağkalımın uzadığı bildirilmiştir.

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & NON-SMALL CELL & TEDAVİ:**

Tıbbi kontrendikasyon yoksa evre IA ve IB 'de tedavi cerrahidir (Kanıt düzeyi A). Evre I olgularda cerrahi yapılacaksa wedge yada bronkopulmoner rezeksiyon yerine lobektomi tercih edilmelidir (Kanıt düzeyi A). Operasyona alınan olgularda sistemik mediastinal lenf nodu disseksiyonu yapılmalıdır. Olgunun N0 olarak kabul edilebilmesi için en az 15 adet lenf nodunun disseksiyon veya örnekleme sonrası histopatolojik incelemeyle negatif bulunması gereklidir (Kanıt düzeyi B). Bu tür olgularda postoperatif radyoterapi uygulanmasının sağkalım üzerine olumlu etkisi yoktur (Kanıt düzeyi A). Bu tür olgulara neoadjuvan kemoterapi önerilmez (Kanıt düzeyi D). Ancak evre IA olan yüksek riskli kişiler ile evre IB 'de adjuvan kemoterapi önerilebilir (Kanıt düzeyi D).

Evre I veya evre II olduğu halde cerrahi yapılamayan ve pulmoner rezervi yeterli olan olgularda küratif amaçlı radyoterapi düşünülmelidir (Kanıt düzeyi B).

Evre II olgularda (T1N1, T2N1, T3N0) tedavi cerrahidir. Göğüs duvarı invazyonu olan olgularda anblok rezeksiyon yapılmalıdır (Kanıt Düzeyi C). Göğüs duvarı invazyonu olup tam rezeksiyon yapılmış olgularda postoperatif radyoterapi sağkalım avantajı sağlamaz (Kanıt Düzeyi D). Ancak inkomplet rezeksiyon yapılmış göğüs duvarı invazyonlu olgularda postoperatif radyoterapi yapılması hem lokal kontrol hem de sağkalım avantajı sağlamaktadır (Kanıt Düzeyi C). Yine mediastinal sebepli T3 'lerde

(mediyastinal plevra invazyonu, frenik sinir invazyonu) komplet rezeksiyon yapılmışsa postoperatif radyoterapiye gerek yoktur (Kanıt Düzeyi D) ancak inkomplet rezeksiyon yapılmışsa postoperatif radyoterapi önerilir (Kanıt Düzeyi C). N1 olgularda sleeve lobektomi, pnömonektomiye tercih edilir (Kanıt Düzeyi C). N1 olgulara neoadjuvan kemoterapi veya postoperatif radyoterapi önerilmez (Kanıt Düzeyi D). Böyle olgularda adjuvan radyoterapi lokal kontrolü arttırabilir ancak sağkalım avantajı sağlamaz (Kanıt Düzeyi C). N1 olgulara postoperatif kemoterapi önerilir (Kanıt Düzeyi D). Olgunun N0 olarak kabul edilebilmesi için en az 15 adet lenf nodunun diseksiyon veya örnekleme sonrası histopatolojik incelemeyle negatif bulunması gereklidir (Kanıt düzeyi B). Mediyastinal yetersiz örnekleme yapılmışsa (dört lenf bezinden az) radyoterapi önerilir. Yine 10 numaralı lenf bezi istasyonunun kapsül dışı invazyonunda postoperatif radyoterapi yapılmalıdır.

Toraks BT 'de çapı 1 cm 'den büyük lenf nodları saptanmışsa mediyastinoskopi gibi invazif evreleme yapılmalıdır. "Bulky" N2 (BT 'de 2 cm 'den büyük lenf nodu varlığı, birden fazla lenf nodu tutulduğunda veya ektranodal tutuluş olduğunda, çok sayıda küçük pozitif lenf bezleri varsa) varlığında olgu irrezektabl kabul edilmeli ve kemoradyoterapi yapılmalıdır (Kanıt Düzeyi B). Operasyon öncesi yapılan mediyastinoskopide N2 saptanan hastalara neoadjuvan tedavi (kemoterapi ve/veya radyoterapi) yapıp daha sonra yeniden cerrahi açıdan değerlendirilmeleri uygundur. Neoadjuvan tedavi sonrası PET veya re-mediastinoskopi negatif çıkmışsa o zaman cerrahi yapılabilir. Torakotomi esnasında tek bir istasyonda rastlantısal olarak N2 çıkmışsa cerrah mümkün olduğunca tam rezeksiyon yapılmalıdır (Kanıt Düzeyi C). Tek istasyon N2 'sinde ipsilateral lenf nodu diseksiyonu sağkalımı arttırmaktadır.

Tam rezeksiyon yapılmış Evre IIIa olgulara adjuvan kemoterapi önerilebilir (Kanıt Düzeyi D). Ancak böyle olgularda adjuvan radyoterapinin veya adjuvan kemoradyoterapinin sağkalımı arttırdığı gösterilememiştir.

Tam olmayan rezeksiyonlardan sonra tümör yükünü azaltıcı cerrahiden kaçınılmalıdır (Kanıt Düzeyi D). Tam olmayan rezeksiyonlarda postoperatif radyoterapi uygulanmalıdır (Kanıt Düzeyi B). Rezeke edilemeyen N2 olgulardan performansı iyi olanlarda eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanır (Kanıt Düzeyi D). Rezeke edilemeyen lokal ileri evre olgularda platin bazlı kemoradyoterapi tek başına radyoterapiye göre sağkalım avantajı sağlamaktadır (Kanıt Düzeyi A). Anrezektabl kabul edilen tüm evre olgularda standart tedavi kemoradyoterapidir. Kemoterapinin uygulanmadığı olgular tek başına radikal radyoterapi açısından değerlendirilmelidir (Kanıt Düzeyi A). Radikal dozlarda uygulanan radyoterapi yaşam kalitesini bozmamaktadır (Kanıt Düzeyi C). Radikal radyoterapi 1.8-2 Gray 'lik konvansiyonel fraksiyonla en az 60 Gray eşdeğeri dozda uygulanır.

T4 (Pancoast tümörü hariç) veya N3 olgularda neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi, klinik çalışmalarla sınırlı tutulmalı ve standart tedavi olarak kullanılmamalıdır (Kanıt Düzeyi D). Malign plevral efüzyonun eşlik etmediği, performans durumu iyi olan ve % 5 'in üzerinde kilo kaybı bulunmayan tüm evre IIIB olgularda kombine kemoradyoterapi uygulanmalıdır (Kanıt Düzeyi A). Kombine kemoradyoterapi sağkalım avantajı sağlar ancak ardışık tedavi modalitesine göre daha fazla özefagus toksisitesine neden olur (Kanıt Düzeyi B). Performansı iyi olmayan evre IIIB olgularda pulmoner semptomların palyasyonu açısından radyoterapiye adaydırlar (Kanıt Düzeyi C). T4N0M0 veya T4N1M0 olan olgularda cerrahi düşünülüyorsa mutlaka cerrahi öncesi mediyastinoskopi yapılmalı ve uzak metastaz açısından dikkatle araştırılmalıdırlar (Kanıt Düzeyi B). Bu hastalarda rezeksiyon tek başına kemoradyoterapiden daha iyi sağkalım sonuçları verir (Kanıt Düzeyi C). Aynı lobda satellit nodülü olanlara da lobektomi yapılır (Kanıt Düzeyi B).

Malign plevral efüzyonu olan olgulara radyoterapi uygulanmaz, kemoterapi açısından değerlendirilir. Bu olgular evre IV gibi tedavi edilirler. Evre IV olgular performansları iyiye platin bazlı bir kemoterapi ile tedavi edilirler (Kanıt Düzeyi A). Diğerlerine üstün olduğu kanıtlanmış bir kombinasyon yoktur (Kanıt Düzeyi A). Bu olgularda kemoterapi süresi 4 kür ile sınırlandırılmalıdır (Kanıt Düzeyi A). Performansı iyi olan birinci aşama kemoterapiye yanıt vermeyenlerde second-line kemoterapi denenebilir (Kanıt Düzeyi B). Hastalıkla ilgili semptomları palyasyonunda ve yaşam kalitesinin artırılmasında kemoterapi, destek tedavisine üstündür (Kanıt Düzeyi B) (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Konsepti, 2005).

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & NON-SMALL CELL & TEDAVİ & CERRAHİ:**

Küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde cerrahi yaklaşım için en önemli belirleyici faktör tümörün evresidir. Diğer yandan rezeke edilen küçük hücreli-dışı akciğer karsinomlu hastalarda cerrahi tedavi

sonrası sağkalımı belirleyen en önemli faktör de hastalığın evresidir (Turna A ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2002; 8: 7-11).

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & OAT CELL KARSİNOM:**

ACTH, MSH, ADH, STH, serotonin ve östrojen salgılayabilir. Karsinoid tümörle arasında gerek histolojik görünimleri gerekse nörosekretuvar granüller içermesi nedeniyle benzerlik vardır. ACTH, serotonin salgısı her ikisinde de olmaktadır.

*** BRONŞ & KANSER & HİSTOLOJİ & SINIFLAMA:**

WHO 1981 'de bronkojenik karsinomları şu şekilde sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma tümörlerin rutin hematoksilin-eozin ile boyanmış kesitlerinde ışık mikroskopisi ile saptanabilen morfolojik özelliklerine göre yapılmıştır:

- 1) Skuamöz hücreli karsinom (varyantı: İğsi hücreli skuamöz karsinom)
- 2) Küçük hücreli karsinom
 - a) Yulaf hücreli karsinom
 - b) İntermediate hücreli tip
 - c) Kombine yulaf hücreli karsinom
- 3) Bronkojenik adenokarsinom
 - a) Asiner adenokarsinom
 - b) Papiller adenokarsinom
 - c) Bronşiyoloalveoler karsinom
 - d) Mukus formasyonu olan solid karsinom
- 4) Büyük hücreli akciğer karsinomu
 - a) Dev hücreli karsinom
 - b) Berrak hücreli karsinom
- 5) Adenoskuamöz karsinom
- 6) Karsinoid
- 7) Bronş bez karsinomları
 - a) Adenoid kistik karsinom
 - b) Mukoepidermoid karsinom
 - c) Diğer
- 8) Diğer

*** BRONŞ & KANSER & İMMÜNOLOJİ:**

Kanserde tedavisiz spontan regresyon görülmesi, aynı histolojik tipteki kanserlerde değişik progresyon oranları, ortalama yaşam süresinin uzaması ve kanserin immünojenik olarak aktif hücrelerce infiltrasyonu, akciğer kanserinin gelişme ve büyümesinde immünojenik mekanizmaların etkili olduğunu düşündürmektedir.

İleri evredeki bronş karsinomlu hastaların serumlarında yüksek derecede immünosupresif etkili bir alfa protein saptanmıştır.

*** BRONŞ & KANSER & İNVAZYON & MEKANİZMA:**

ets1 adlı transkripsiyon faktörü 2 matriks yıkıcı proteazın (kollajenaz 1, ürokinaz-plazminojen aktivatör) genlerini aktive etmektedir. Bu 2 proteazın tümör invazyonunda önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Bolon 'un çalışmasında 32 invazif akciğer karsinomunun 32 'sinde de stromal hücrelerde ets1 ekspresyonu saptanmıştır. Kollajenaz 1 ve ets1 ekspresyonu hem fibroblast gibi stromal hücrelerde hem de kanser hücrelerinde meydana gelmektedir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: S245).

*** BRONŞ & KANSER & KLİNİK:**

Olguların % 10-15 'i asemptomatiktir. Başlıca semptomlar:

- 1) Öksürük: Maliyn olay bronşta ortaya çıktığında yabancı cisim muvammelesi görür. Öksürüğe yol açar. Öksürük tonalitesi değişir. Öksürük en sık görülen (% 75) semptomdur.
- 2) Dispne: (% 60) oranında görülür. Tümörün yaptığı bronş tıkanıklığı, plevral efüzyon veya diyafragma paralizisine bağlıdır. Lob ve segment bronşlarında kanser yerleşimi ana bronşlara kıyasla daha siktir.

Kanser başlangıcı çoğunlukla segmenter bronşlarda meydana gelir. Periferik neoplazmlar dışlandığında, akciğer tümörlerinin % 60-80 'i segmenter bronşlar çevresinden gelişir ve dolayısıyla en erken bulgu küçük havayolu obstrüksiyonudur. Endobronşiyal olarak yerleşip de havayolu obstrüksiyonu yapan en sık tümör tipi epidermoid kanserdir.

3) Göğüs ağrısı: (% 45) oranında görülür. Tümörün toraks duvarı yada plevraya yayılması en sık nedendir. Bronş karsinomunda toraks duvarı tutulumu % 3-5 gibidir.

4) Hemoptizi: (% 35) oranında görülür. Bronş karsinomu, ülserleşirse hemoptiziye neden olur.

5) Ses kısıklığı

6) Paraneoplastik sendrom bulguları en sık indifferansiye küçük hücreli karsinom ve adenokarsinomda görülür. Bronş karsinomlarının % 5 'nde nöromüsküler belirtiler (kortikal serebellar dejenerasyon, periferik nöropati, subakut spinoserebellar dejenerasyon) meydana gelir. Bronş karsinomları ACTH, FSH, ADH, seretonin, parat benzeri hormon salgılayabilirler. Paraneoplastik sendrom hastaların en az % 10 'nda görülmektedir. Bazan tümörün çıkarılmasıyla paraneoplastik sendrom kaybolur.

7) İştahsızlık, kilo kaybı ve kaşeksi gibi sistemik semptomlar % 20 oranında ortaya çıkmaktadır.

* BRONŞ & KANSER & KOAH:

Kurishima K ve arkadaşları (Oncol Rep 2001; 8: 63-5) 966 akciğer kanseri olgusunun 73 'ünde (% 7.6) KOAH saptamışlar, bunun normal popülasyona göre daha sık görüldüğünü, KOAH varlığının cerrahi tedaviye engel oluşturduğu için kötü prognostik kriter olduğunu bildirmişlerdir. 3864 akciğer kanseri olgusunu içeren başka bir çalışmada ise olguların % 22 'sinde KOAH bulunmuştur (Janssen-Heijnen MLG et al. Lung Cancer 1998; 21: 105-13). Bu çalışmada da KOAH varlığının cerrahi rezeksiyon oranını düşürdüğü için kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.

Akciğer kanserlilerde KOAH sık olduğu gibi KOAH 'lılarda da akciğer kanseri gelişme riski fazladır. 10 yıl takip edilmiş KOAH hastalarının % 8.8 'nde akciğer kanseri geliştiği bildirilmiştir (Skillrud DM et al. Ann Intern Med 1986; 105: 503-7). Diğer yandan 95 büllöz amfizem olgusundan büll eksizyonu yapılmış ve 4 'ünde (% 4.2) histolojik kesitlerde akciğer kanseri saptanmıştır (Venuta F et al. Rev Clin Esp 1993; 193: 239-46).

* BRONŞ & KANSER & LABORATUVAR:

Akciğer kanserlerine bağlı kemik metastazında hiperkalsemi gibi hipokalsemi de gelişebilir.

* BRONŞ & KANSER & MARKIR:

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde ilk seçilecek markır Cyfra 21-1, normal bulunduğu vakalarda ise CEA olmalıdır. Bilindiği üzere Cyfra 21-1 sitokeratin-19 'a yönelik monoklonal antikordur.

Beta-HCG (Human Koryonik Gonadotropin) her ne kadar trofoblastik tümörlerde yüksek çıksa da küçük hücreli akciğer karsinomlarının % 14 'ü ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının % 12 'sinde (özellikle adenokarsinom) yüksek çıkabilmektedir (Slodkowska J et al. Eur J Cancer Prev 1998; 7: 51-60).

* BRONŞ & KANSER & MEDİYASTEN:

Bronkojenik kanserin lokalizasyonuna bağlı olmaksızın mediyastenin yoğun lenfatik anastomozları nedeniyle sıçrama metastazlar meydana gelebilir. Bazı çalışmalarda lobar veya hiler lenfadenopati olmaksızın mediyastene sıçrama oranı % 23-27 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle akciğer kanseri cerrahisinde torakotomi yapılan tüm hastalara, lobektomi de yapılırsa mediyastinal küretajın şart olduğu öne sürülmektedir.

Sağ orta ve alt lob tümörleri 7. istasyonu sık tutarlar. Eğer 7. istasyon tutulmuş ise bilateral yayılım olasılığı fazladır.

* BRONŞ & KANSER & MESLEK:

Akciğer solunabilir bir çok karsinojen için hem giriş kapısı hem de hedef organdır. ABD 'de akciğer kanserlerinin % 15 'inin meslek ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunlardan özellikle uranyum madeni ve tersane işçiliği en sık ifade edilendir. Arsenik ile adenokarsinom, klorometil eter ve uranyum ile küçük hücreli akciğer karsinomu, vinil klorid ile büyük hücreli akciğer karsinomu arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. İnorganik arseniğe mesleki maruziyet, solunum sistemi kanser riskini 2-14 kat

arttırmaktadır. Fransa 'da biraltın madeninde arseniğe maruz kalan işçiler arasında akciğer kanseri oranı genel popülasyondan 2 kat fazla bulunmuştur.

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ:**

Akciğer kanseri ön tanısı olan hastalarda eğer soliter ekstrapulmoner metastatik lezyon mevcut ise bu bölgeden biyopsi ile tanı konulmalıdır (Kanıt düzeyi B). Rezektabl görünen bir hastada şüpheli uzak metastaz görüntülenmesi eğer çok kesin değilse, doku tanısıyla doğrulanmadıkça operasyon şansını yok etmemelidir (Kanıt düzeyi A). Multipl ekstratorasik metastazı olan hastada bu metastatik lezyonlardan biyopsi yapmak teknik olarak mümkün değilse, primer lezyondan en kolay ve en güvenilir metot ile tanı koymak gereklidir (Kanıt düzeyi C).

Başvuru esnasında akciğer kanserlilerin yarıya yakınında uzak metastaz olduğu bildirilmektedir (Jemal et al. Cancer J Clin 2002; 52: 23-47). Bronş karsinomunda metastaza bağlı semptom oranı % 27-32 'dir. Metastaz potansiyeli açısından akciğer kanserleri şöyle sıralanırlar: 1) Küçük hücreli karsinom 2) Adenokarsinom 3) Epidermoid karsinom 4) Büyük hücreli karsinom

Küratif amaçlı rezeksiyon uygulanan akciğer kanserli olguların otopsi serilerinde, relapsın ilk yeri olguların % 75 'inde ekstratorasiktir (Yılmaz U ve ark. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 443-51). Metastazların sıklık oranı şöyledir: (% 39) karaciğer, (% 26) sürrenal, (% 18) beyin, (% 16) kemik, (% 14) böbrek, (% 5) dalak, (% 2) akciğer. Ekstratorasik metastaz epidermoid karsinomların % 50 'sinde, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomun % 80 'nde, küçük hücreli akciğer karsinomlarının % 95 'nde otopside gösterilmiştir.

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ & AKCİĞER:**

İzole soliter akciğer metastazları cerrahi değerlendirmeye tabi tutulmalıdır.

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ & BEYİN:**

Akciğer kanserinden ölen hastalarda yapılan nekropsi çalışmalarında beyin metastazı insidansı % 30-50 arasında değişmektedir. Beyin metastazının, akciğer kanserli hastalarda, ilk tanı sırasında % 10 civarında saptanabildiği belirtilmektedir (Yılmaz U ve ark. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 443-51). Beyin metastazları için MR, BT'den daha duyarlıdır. Beyin metastazı oranı en yüksek adenokarsinomlardadır (% 16-59). Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlilerin % 7 'sinde beyin metastazı ilk manifestasyon bulgusu olabileceği gibi opere edilen erken evre olguların % 7 'sinde ilk 1 yıl içinde beyin metastazı gelişmektedir (Tigin C ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 16-8). Evre Ia yakalanan tümörlerde en çok gözlenen uzak metastaz beyindedir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlilerde asemptomatik beyin metastazının % 6 oranında yakalanabileceği bildirilmiştir. Diğer yandan tüm küçük hücreli akciğer karsinomlu olgularda beyin tomografisinin rutin olarak yapılması önerilmektedir. Akciğer kanserinin N0 olması ve beyin metastazının 14 aydan geç ortaya çıkması iyi prognostik faktörlerdendir.

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ & BEYİN & KLİNİK:**

Jacobs L ve arkadaşları (Arch Neurol 1997; 34:690-3) nörolojik olarak asemptomatik 50 hastada, beyin BT ile sessiz metastaz oranını % 6 olarak açıkladılar. Sessiz beyin metastazı oranı 55 hastalık bir seride % 5.5 (Butler AR et al. Radiology 1979; 131: 399-401), 79 hastalık başka bir seride ise % 26.7 olarak bulunmuştur (Jennings EC et al. NY State J Med 1980; 80: 1096-8). Hooper RG ve arkadaşları (Chest 1994; 85: 774-7) 89 bronş kanserli olgunun % 18 'inde beyin metastazı olduğunu ancak bunların % 9.5 'unun asemptomatik olduğunu bildirmişlerdir. Adenokarsinomlar ve büyük hücreli karsinomlar epidermoid karsinoma göre beyin metastazını daha çok severler (Salbeck R et al. Cancer 1990; 1: 2007-71).

Sonuç olarak nörolojik semptomlar beyin metastazı varlığı-yokluğu konusunda kesin hüküm koyduramaz ancak semptomlar varsa metastaz olasılığı artar.Evre I veya evre II non-small cell akciğer kanseri olgularında eğer semptom yoksa beyin BT rutin yapmaya gerek yoktur (Yılmaz U ve ark. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 443-51).

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ & BEYİN & TEDAVİ:**

Performansı iyi olan olgularda ekstrakraniyal yayılımı olmayan primer tümörün rezeksiyonunu takiben gelişen soliter beyin metastazlı hastalarda metastazın cerrahi olarak çıkarılması ve ardından tüm beyin ışınlanması hastalıksız sağkalımı arttırmaktadır. Rezeke edilemeyen beyin metastazlarında acil

rad्यoterapi yapılmalıdır. Bu tür olgularda yaşam beklentisi uzun ise ve 4 'den az beyin metastazı varsa radyocerrahi kullanılabilir. Rezeke edilen ve ardından kraniyal radyoterapi yapılan hastaların beyinlerinde tekrar nüks olduğunda iyi performanslı ve beyin dışında hastalığı olmayanlara reoperasyon veya stereotaktik radyocerrahi uygulanabilir. Postoperatif kemoterapi ile ilgili veriler yetersizdir. Hasta tedavi görmüyorsa 1 ay, sadece antiödem tedavi alıyorsa (kortikosteroid) 2 ay, kraniyal radyoterapi görüyorsa ortalama yaşam süresi 6-9 aydır.

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ & CİLT:**

Cilt metastazlarının en sık nedeni akciğer kanseridir. Bununla beraber akciğer kanserlilerin % 1-12 'sinde cilt metastazı saptanmaktadır. Akciğer kanserinde cilt metastazlarının çoğu soliter ve toraksa lokalize olma eğilimindedir. Cilt metastazları % 80 küçük hücreli-dışı akciğer kanserine bağlı olmaktadır (Gönlügür U ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2003; 17: 59-63). Kanserli hastalarda cilt metastazı ilk bulgu olarak % 20 oranında saptanabilmektedir. Cilt metastazları genellikle yuvarlak, birbirinden ayrı, ağrısız nodüller şeklinde saptanırlar. Yalnız cilt metastazı hastalığın yaygınlığını ve dolayısıyla yaşam beklentisinin (1-4 ay gibi) azaldığını göstermektedir (Ediboğlu Ö ve ark. İzmit Göğüs Hastanesi Dergisi 2003; 17: 65-8).

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ & KALP:**

Otopsi serilerinde akciğer kanserinin % 20-30 oranında kalbe lenfatik yada hematojen yolla metastaz yaptığı gösterilmiştir. Sol atriya metastaz sıklıkla subkarinal lenf bezinden nadiren de direkt invazyon şeklinde olmaktadır.

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ & KARACİĞER:**

Karaciğer metastazlarında ağır geç bir bulgu olup; ilgili laboratuvar bulgusu olabilecek karaciğer enzimlerinde yükselme gösteren ve fizik muayenede metastaz kaygısı verebilecek hepatomegali saptanan olgu sayısı düşüktür. Küçük hücreli akciğer karsinomunda bu oranın 1/6 olduğu sanılmaktadır. Karaciğere en sık küçük hücreli akciğer kanserinin metastaz yaptığı bildirilmektedir (Gönlügür U ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2003; 17: 59-63). Küçük hücreli akciğer karsinomlu hastaların otopsilerinde % 62-78 oranında karaciğer metastazı görülmektedir (Özsöz A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1995; 9: 1-4).

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ & KEMİK:**

Kemik metastazı, çoğunlukla vertebra, pelvis kemikleri ve femurda olmak üzere ilk tanıda % 10-30 oranında görülebilmektedir. Kemik metastazlarında semptom görülme oranının yüksek olduğu, olguların % 20 'sinden fazlasında ağrı yakınmasının olabileceği bildirilmektedir. Cerrahi gerektiren kemik metastazlarında (femur boyun kırığı, medulla spinalis basısı) 6 haftadan fazla yaşam beklentisi olanlarda cerrahiye gidilmeli ve ardından radyoterapi uygulanmalıdır. Ağırılık taşıyan ve kırılma riski yüksek kemiklere yaşam beklentisi uzun ise cerrahi stabilizasyon yapılmalıdır. Ağırılık taşıyan metastazlı kemiğe radyoterapi yapılmalıdır.

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ & KEMİK İLİĞİ:**

Kemik iliği tutuluşu küçük hücreli akciğer karsinomu için % 17-63 arasında değişebilmektedir. Ancak bu tutulum, çoğunlukla kemik iliği materyali ile demonstre edilebileceğinden periferik kan tablosundaki trombositopeni ve lökoeritroblastik aneminin dolaylı olarak kemik iliği tutuluşunu gösterebileceğine dikkat çekilmektedir.

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ & PROGNOZ:**

Rezeke non-small cell akciğer kanserli hastalarda rekürrens ve ölüm büyük oranda metastaza bağlıdır.

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ & SÜRRENAL:**

Sürrenal metastazı küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde % 12, küçük hücreli akciğer karsinomunda ise % 35-36 oranında görülebilmektedir. Bununla beraber metastazın adenomdan ayrımının yapılması gerekmektedir. Sürrenal metastazı genellikle subklinik seyretmektedir. Eş zamanlı sürrenal metastazı ve rezektabl akciğer kanseri olan olgularda her iki tümör bölgesi de rezeke edilmelidir

(Kanıt Düzeyi C). İzole sürrenal metastazı olan olgularda rezeksiyon ile 2 yıla yakın sağkalım oranları bildirilmektedir. Ancak bu olgularda N2 olmadığından ve başka bir metastaz olmadığından emin olunmalıdır. Metastazın adenomdan ayrımında altın standart biyopsi olsa da bazı araştırmacılar Doppler ultrasonografi ile lezyonun kanlanması bakılmasının da ayırıcı tanıya yardımcı olabileceğini söylemektedirler.

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ & TANI:**

İyi diferansiye epidermoid karsinomda sessiz metastazı aramak için rutin beyin BT ve tüm vücut kemik sintigrafisi çok gerekli değildir. Ancak kötü diferansiye epidermoid karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomda mutlaka yapılmalıdır. Beyin metastazlarının saptanmasında manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografiye göre daha sensitiftir.

Sürrenalde kitle saptanan olgularda manyetik rezonans beniyin-maliyn ayrımına katkıda bulunabilir. Sürrenalde adenom olasılığı oldukça fazla olduğu için, soliter metastaz şüphesinde BT veya ultrason eşliğinde iğne biyopsi ile doku tanısı gerekmektedir.

*** BRONŞ & KANSER & METASTAZ & TEDAVİ:**

Primer tümör kontrol altındaysa ikincil primer tümör olarak verdiğince rezeke edilmelidir. Bu yapılamıyorsa metastatik tümörün lokal semptomları eksternal radyoterapinin çeşitli doz ve fraksiyonlarıyla kontrol altına alınabilir. Diğer yandan nüks hastalık gösteren akciğer kanserlilerde kemoterapi ile objektif yanıt sağlanabilir.

Rezektibl akciğer kanseri olan olgularda soliter beyin veya sürrenal metastazı varsa çıkarılmalıdır. Soliter beyin metastazı uygun ise cerrahi olarak çıkarılır ve daha sonra kraniyal radyoterapi uygulanır. Akciğerdeki primer tümör T2N1'e kadar ise ona da cerrahi uygulanabilir. Primer tümörün T2N1'e kadar olduğu bir olguda 1 adet rezektibl sürrenal metastazı varsa her iki bölgeye de cerrahi uygulanabilir. Farklı akciğer lobundaki metastaza ve tümör bölgesindeki lokal kosta metastazlarında cerrahi rezeksiyon uygulanabilir.

*** BRONŞ & KANSER & MULTIPL PRİMER:**

Senkron multipl akciğer karsinomu aynı anda iki veya daha fazla tümör varlığıdır. Metakron tümör ise ilk rezeksiyondan bazı kaynaklara göre bir bazılarına göre iki sene sonra gelişen ikinci primer akciğer karsinomu ifade eder. Akciğer kanserli hastalarda, özellikle baş ve boyun bölgesi olmak üzere başka bir organ sisteminde de malinyite gelişme riski yüksektir. Aynı kişide baş-boyun ve akciğerde primer tümör gelişme sıklığı % 5 bulunmuştur (Cancer 1978; 42: 2887).

Martini N ve Melamed MR (J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 70: 606) multipl primer akciğer karsinomu tanısı için 2 kriter getirmişlerdir: Lezyonlar fiziksel olarak veya histolojik olarak ayrı olmalıdır. Histolojik olarak aynılar ise farklı lob ve segmentlerde yerleşmiş olmalı, ekstrapulmoner metastaz olmamalı, kanserin in situ komponenti gösterilmeli ve ortak bölgesel lenf bezlerinde tutulum olmamalıdır.

Multipl primer akciğer kanseri ilk defa 1924 'de Beureuther 'in postmortem incelemeleriyle ortaya konmuştur. 1935 'de Lindburg rezeke edilmiş akciğer dokusunda iki farklı tümör olgusu yayınlamıştır. 1967 'de Auerbach postmortem incelemelerinde multipl primer akciğer kanseri insidansını % 3.5-14 arasında bulmuştur. Shanghai Göğüs Hastanesinde 1957-1984 arasında rezeke edilen 3815 olgunun 30 'nda (% 0.8) multipl primer akciğer karsinomu saptanmıştır. Genel sıklığın % 1.5 olduğu düşünülmektedir. Senkron akciğer karsinomu insidansı ise rezeksiyon materyallerinde % 2 civarındadır. Bu oran 3 seneden fazla yaşayanlarda % 10-25 'lere yükselmektedir. İkinci primer akciğer tümörü en sık epidermoid karsinomdur. Bunu sıklıkla adenokarsinom izler (Adebonojo SA et al. Chest 1997; 112: 693-701).

Birden fazla ve aynı hücre tipi olan tümör varlığında metastaz/senkron multipl primer tümör ayrımında DNA akım sitometrisinin yeri olduğu bildirilmiştir. DNA ploidi özelliği, DNA indeksleri ve histogram eğrileri incelenerek iki tümörün aynı yada farklı orjini gösterilebilir. Yine aynı yöntemle metakron akciğer kanserleri ile rekürrens gösteren tümörler birbirinden ayrılabilir.

Multipl senkron primer akciğer kanserleri multipl primer akciğer kanserlerinin % 40 'nı oluşturur. Senkron akciğer kanserlerinin % 40 'dan fazlası operasyon öncesi dönemde atlanmaktadır. Saito ve arkadaşları diğer segmentlerden rutin fırçalama yaptıklarında senkron akciğer kanseri oranını % 9.4 olarak bulmuşlardır. Broghamer ve arkadaşları ise özellikle rezeksiyon sonrası metakron tümör

gelişiminin erken saptanmasında rutin balgam sitolojisinin önemini vurgulamıştır. Mc Elvaney ve arkadaşları operasyon esnasında multisentrik adenokarsinom saptadıkları olguların çoğunun radyolojilerinin normal olduğunu, retrospektif olarak tekrar değerlendirilen tomografilerinde 1 cm ‘den küçük ve özellikle damar komşuluğunda lokalize olan lezyonların atlanabileceğini göstermişlerdir.

Metastaz olmadığı gösterilen bir multipl primer akciğer kanserinin operasyon şansı vardır ve sonuna kadar da bu şans kullanılmalıdır. Rosengart ve arkadaşları tam rezeke edilen ikinci primer akciğer kanserinde 5 yıllık yaşamı % 38, tam rezeke edilemeyenlerde ise % 9 olarak saptamışlardır. Tek taraflı senkron tümörlerde pnömonektomi tercih edilmelidir. Dechamps ve arkadaşları 13 sene içinde tanı konulan 80 multipl primer akciğer kanserlide agresif cerrahinin güvenilir olduğunu göstermişlerdir. Tümör küçük ve periferik olsa bile lobektomi tercih edilen ameliyat olmalıdır.

Senkron tümörlerde prognoz metakron tümörlerden daha kötüdür. Rosengart ve arkadaşları 5 yıllık yaşamın metakron tümörlerde % 70 ‘e vardığını, senkron tümörlerde ise % 44 olduğunu ifade etmiştir. Bununla beraber bazı araştırmacılar metakron tümörlerin daha kötü prognoz sergilediğini belirtmektedirler. Senkron tümörlerin prognozunu belirleyen en önemli faktör tümörün evresidir. Metakron tümörlerde en kötü prognozun başlangıçta sleeve lobektomi yapılanlarda, en iyi prognozun ise başlangıçta lobektomi ve segmentektomi yapılanlarda olduğu saptanmıştır. Operasyondan sonra 1-3 yıl içinde ortaya çıkan ikinci primer akciğer kanserlerinde ortalama sağkalım 24.5 ay, 3 yıldan sonra ortaya çıkanlarda ise 43.3 ay bulunmuştur.

*** BRONŞ & KANSER & MUTASYON:**

Bronkojenik adenokarsinom hastalarında K-ras onkogen mutasyonu ile glutatyon S-transferaz Mü ‘nün yokluğu arasında ilişki saptanmıştır (Matsuzoe D et al. Carcinogenesis 2001; 22: 1327-30).

*** BRONŞ & KANSER & NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYON:**

Bazı akciğer karsinomları ışık mikroskopik olarak nöroendokrin morfoloji göstermemesine karşılık, immünohistokimyasal olarak veya elektron mikroskopik incelemelerde nöroendokrin diferansiyasyon gösterirler. Bir tümörde izlenen, organoid yuvalanmalar, palizat, trabeküler patern ve rozet benzeri yapılar nöroendokrin morfolojiyi oluşturur. Nöroendokrin diferansiyasyon skuamöz karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli akciğer karsinomlarının % 10-20 ‘sinde immünohistokimyasal olarak gösterilebilir. Özellikle adenokarsinomlar bu yönden zengindir. Küçük hücreli akciğer karsinomu zaten nöroendokrin bir tümör olarak kabul edilmektedir.

*** BRONŞ & KANSER & OPERABİLİTE:**

Geniş serilerde, akciğer kanserli hastaların yaklaşık % 50’si klasik tanı metodları ile ameliyata uygun bulunmamışlardır. Geriye kalan hastaların % 40 ‘ının ise eksploratris torakotomi sonrası inoperabl olduğu görülmüştür. Bilgisayarlı tomografinin mediastinoskopiye göre preoperatif değerlendirme aşamasında daha düşük güvenilirlik oranına sahip olduğunu bildiren yazarlar vardır (J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:413-20).

*** BRONŞ & KANSER & PANCOAST: Süperior sulkus tümörü**

Akciğer apeksine yerleşmiş (1. kotun üstü) tümörlerdir. Tüm akciğer kanserlerinin % 5’ini oluşturan superior sulkus tümörleri, superior torasik inlete uzanan sekizinci servikal, birinci ve ikinci torasik sinir köklerinin sinir dağılımında sabit ağrı ve “stellate” gangliyonun invazyonuyla ortaya çıkan, Horner sendromuyla kendini gösteren primer akciğer kanseridir. Sıklıkla epidermoid tiptedirler. Önce omuz ve kolun mediyal kısmında ağrı vardır. Ağrı daha sonra kolun ulnar kısmına ve göğsün ön bölümüne yayılır. Bu yayılım brakiyal plexus, vertebra ve kosta tutulmasını gösterir. Supraklavikular fossa dolgundur. Cıvardaki vertebra, klavikula ve 1. kostada destrüksiyon yapabilir. Stellar gangliyonu tutarak Claude-Bernard-Horner Sendromu ‘na, brakiyal plexusu tutarak ulnar sinire yayılan ağrıya yol açabilir.

*** BRONŞ & KANSER & PANCOAST & PROGNOZ:**

Pancoast tümöründe komplet rezeksiyon yapılması, N2 hastalık ve preoperatif radyoterapi verilmesi, en önemli prognostik faktörler olarak belirtilmiştir (Demir A ve ark. Toraks Dergisi 2005; 6: 189-96). Anderson TM ve arkadaşları (J Clin Oncol 1986; 4: 1598-603) pozitif cerrahi sınır, N2 ve vertebra korpus tutulumunu; Ginsberg RJ ve arkadaşları (Ann Thorac Surg 1994; 57: 1440-5) Horner

sendromu, N2, N3, T4 ve inkomplet rezeksiyonu; Moscolino G ve arkadaşları (Thorax 1997; 52: 284-6) birinci kot, vertebra korpus tutulumu, büyük damar invazyonu ve N2 'yi; Okubo K ve arkadaşları (J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 43: 284-6) inkomplet rezeksiyon ve pleksus brakialis invazyonunu; Hagan ve arkadaşları (J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 1086-94) ise, tam rezeke olmayan primer tümör, düşük performans skoru, T4 evre ve pozitif lenf nodunu bildirmişlerdir. Shaw ve arkadaşları radyoterapi sonrası yapılan radikal rezeksiyonun uzun dönemde sağlığı etkilediğini bildirmişlerdir. Tedavi sonrası en sık görülen (% 20-34) metastaz beyin metastazıdır (Aytemur Z ve ark. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 318-24).

*** BRONŞ & KANSER & PANCOAST & TANI:**

Çeşitli yayınlarda Pancoast tümörlü olgularda balgamın sitolojik analizinin tanı başarısı % 11-18 arasında kalmıştır (Ann Thorac Surg 1985; 39: 586-7). Cerrahiye aday hasta, torasik giriş ve brakial pleksus tutulumu açısından servikal ve torakal BT/MR ile değerlendirilmelidir (Kanıt Düzeyi B). Subklavyen ven ve vertebra invazyonu olan olgularda rezeksiyon rutin olarak düşünülmez ancak bu konuda özelleşmiş merkezlerde uygun olgularda multidisipliner bir yaklaşım uygulanabilir (Kanıt Düzeyi D).

*** BRONŞ & KANSER & PANCOAST & TEDAVİ:**

Radikal tedavi cerrahidir. Öncelikle lobektomi düşünülmeli ancak tam rezeksiyon için tüm gayret gösterilmelidir. Tutulan göğüs duvarı tümüyle çıkartılmalıdır (Kanıt Düzeyi A). Küratif cerrahi düşünülen olgulara önce mediastinoskopi uygulanır. Yalnız mediastinal lenf nodu tutulumu varsa operasyon kontrendikedir (Kanıt Düzeyi A). Rezektabl olgular neoadjuvan kemoradyoterapi, alternatif olarak da radyoterapi alabilirler (Kanıt Düzeyi B). Klinik değerlendirmede rezektabl olmadığı saptanan olgular eşzamanlı kemoradyoterapi sonrası down-staging olmuşlarsa cerrahi ile tedavi edilirler. Cerrahi prosedür bazı olgularda radyoterapi sonrası (40-45 Gy) iki veya dört hafta sonra yapılabilir (Kanıt Düzeyi B). Radyoterapi sonrası cerrahi yapılması tam cevabı ispatlama ve nekrotik doku rezeksiyonuna yardımcı olabilir ancak sağkalım avantajı sağlamaz. Minimal lokal invazyon gösteren süperior sulkus tümörlü olgular direkt cerrahiye alınabilir. Ancak bu olgulara postoperatif radyoterapi uygulanmalıdır. Cerrahi yapılamayacak olgular ise evre IIIB gibi tedavi edilirler. Palyasyon gerektiren semptomu olan ileri evre pancoast tümörleri, palyatif radyoterapi ile tedavi edilirler (Kanıt Düzeyi B) (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Konsepti, 2005).

İlk olarak 1961 yılında Shaw RR ve arkadaşları (Ann Surg 1961; 154: 29-40) preoperatif radyoterapinin ardından cerrahi rezeksiyonun mümkün olduğunu ve bu yöntemle daha iyi sağkalım süresi sağlandığını bildirdi. Pancoast tümörlerinde uygulanan radyasyon dozu 30-45 Gray civarındadır. Preoperatif radyoterapi ve ardından cerrahiyle tedavi edilmiş hastalarda bildirilen 5 yıllık sağkalım oranları % 21-64'tür. Preoperatif radyoterapi uygulamadan doğrudan cerrahi yapılmış serilerde bildirilen 5 yıllık sağkalım oranları % 13-50'dir. Sadece radyoterapi uygulanan serilerde bu oranlar % 0-10 'dur (Demir A ve ark. Toraks Dergisi 2005; 6: 189-96). Buna karşın Ginsberg RJ ve arkadaşları (Ann Thorac Surg 1994; 57: 1440-5) preoperatif radyoterapinin postoperatif radyoterapiden daha iyi sonuç vermediğini bildirmişlerdir.

Mediastinoskopide N2 saptanan olgulara tedavi olarak yalnızca radyoterapi yapılmasının mı, yoksa neoadjuvan sonrası tekrar değerlendirilerek cerrahi tedavi yapılmasının mı gerektiği, halen tartışılmaktadır. Lobektomiden daha sınırlı rezeksiyonlar sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle, daha geniş akciğer rezeksiyonu gerektirmeyen olgularda yapılması gereken en sınırlı rezeksiyon lobektomi olmalıdır (Demir A ve ark. Toraks Dergisi 2005; 6: 189-96).

İndüksiyon kemoradyoterapinin verilmesiyle ilgili az çalışma vardır. Wright CD ve ark. (Ann Thorac Surg 2002; 73: 1541-4) 15 Pancoast tümörlü hastaya preoperatif kemoradyoterapi verilmesiyle 4 yıllık sağkalımı % 84 olarak bildirmişlerdir. Martinez-Monge R ve arkadaşları ise (Am J Clin Oncol 1994; 17: 317-22) 4 yıllık sağkalımı % 56.2 olarak bildirmişlerdir. Rusch VW ve arkadaşları (J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121: 472-83) 111 Pancoast tümörlü hastada 2 yıllık sağkalımı % 55 olarak bildirmişler ve indüksiyon tedavi esnasında hastaların % 2.7'sini kaybetmişlerdir. İndüksiyon kemoradyoterapinin cerrahisi yüksek riskli olsa da, komplet rezeksiyon oranını artırdığı için, özellikle T4 vakalarda uygulanması önerilmektedir.

*** BRONŞ & KANSER & PARANEOPLASTİK SENDROM:**

Neoplastik hastalıklarda görülen uygunsuz ADH salınımı tablolarının neredeyse hemen hepsi küçük hücreli akciğer karsinomuna bağlıdır.

*** BRONŞ & KANSER & PERFORMANS:**

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) sınıflamasına göre hasta performansı

Evre 0: Kişi hastalık öncesi olan tüm aktivitelerini sürdürmektedir.

Evre 1: Fiziksel efor gerektiren aktivitelerde sınırlı ancak aktif olmakla beraber hafif veya yavaş hızda iş yapabilir.

Evre 2: Kendi bakımını yerine getirir, ancak iş yapamaz. Uyanık kaldığı saatlerin % 50 'sinden fazlasında ayaktadır.

Evre 3: Sadece sınırlı düzeyde kendi bakımını yapabilir. Uyanık kaldığı saatlerin % 50 'sinden fazlasında yatak veya sandalyeye bağımlıdır.

Evre 4: Kendi bakımını yapamaz. Tamamen yatak veya sandalyeye bağımlıdır.

*** BRONŞ & KANSER & PLEVRA:**

Ulaşılabilir plevral efüzyonu olan hastalarda, plevra sıvı sitolojisi en az 2 kez negatif gelmişse bir sonraki girişim torakoskopi olmalıdır (Kanıt düzeyi B). Akciğer kanserlerine eşlik eden plevral efüzyonların % 5'i paramaliyandır.

*** BRONŞ & KANSER & PROGNOZ:**

Tüm kanser ölümlerinin % 25-30 'u bronş karsinomlarına bağlıdır. 1930 yılında akciğer kanserinden ölüm oranı erkeklerde yüzbinde 5 kadınlarda yüzbinde 2.2 idi. 1973 'de bronş karsinomundan ölüm oranı milyonda 6 civarlarındaydı. Ancak 1987 'de erkeklerde ölüm oranı yüzbinde 75'e kadınlarda ise yüzbinde 25 'e çıkmıştır. Akciğer kanserinde 5 yıllık sağkalım oranı % 10-13 civarındadır.

Akciğer kanseri tanısı konan hastaların yaklaşık yarısında torakotomi endikasyonu vardır ve torakotomi yapılanların % 60 'nda rezeksiyon uygulanabilmektedir. Bronş karsinomu olgularının sadece % 25 'i operabl olarak yakalanmakta, bunların da ancak % 40 'ı tam olarak rezeke edilebilmektedir. Hastaların ancak % 5-10 'nda cerrahi kür şansı vardır. Teknik olarak rezektabl olan akciğer kanserlilerin 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık % 20-28 'dir.

Akciğer kanseri tanısı konanların % 25-33 'ünde uzak metastazlar vardır. Metastazla gelmiş akciğer kanserinde sağkalım 9 ay kadardır.

Mediyastinal invazyon göğüs duvarı invazyonundan daha kötü sonuçlarla beraberdir.

Bazı araştırmacılar santral T3 bronş karsinomlarının periferik lokalizasyonlu T3 tümörlere göre 2.5 kat daha uzun süre yaşadıklarını iddia etmektedirler. Karınaya yakınlığından dolayı T3 olarak sınıflanan ana bronş kanserlerinin yaşam süresi % 12-46 arasında değişmektedir.

*** BRONŞ & KANSER & PROGNOZ & FAKTÖR:**

- 1- Kaviteye yol açmış bir kanserin vasküler invazyon gösterme ihtimali fazla olduğu için prognoz kötüdür.
- 2- Kan haptogloblin ve alfa-1 glikoprotein asid düzeyinin yüksekliğiyle prognoz arasında ters ilişki olduğu bildirilmiştir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 389s).
- 3- Prognozu etkileyen bir faktör de tümör evresi, yaş ve malinyite ile ilişkili semptomlardır. Erken yaşı olan popülasyonda sağkalım daha uzundur (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 389s).

*** BRONŞ & KANSER & PROGNOZ & LENF BEZİ:**

Mountain (Chest 1997; 111: 1710), AJCC sınıflandırmasının revizyonuna temel olan çalışmada, N faktörünü prognozu belirleyen en önemli parametre olarak bildirmiştir. N2 hastalıkta cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım % 0-27 arasında değişmektedir (Turna A ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2002; 8: 7-11). N2 pozitif olgulara neoadjuvan kemoterapi yapıldığında rezeksiyon cerrahisi 5 kata kadar daha iyi sağkalımlar sağlamaktadır (Roth JA et al. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 673-8).

Lenf bezi tutuluşu açısından prognoz iyiden kötüye doğru şöyledir: Trakeobronşiyal, subkarinal, pretrakeal lenf bezleri. Mediyastinal lenfadenopatileri bulunan olgularda postoperatuvar radyoterapi sağkalımı artırır.

- 1- Normal büyüklükteki lenf bezlerine metastazda sağkalım, büyümüş lenf bezlerine oranla daha iyidir.
- 2- Mediastinoskopide saptanmayıp torakotomide saptanan bezlerin sağkalımı, mediastinoskopide pozitif olanlara nazaran daha iyidir.
- 3- Lenf bezi kapsülüne invazyon gösteren tümörlerde prognoz daha kötüdür.
- 4- N2 'si torakotomi ile saptanan hastalarda 5 yıllık sağkalım % 15-30 iken, radyolojik ve mediastinoskopi ile N2 saptananlarda sağkalım % 2 olarak bildirilmiştir. Pearson (1982), Daly (1993) ile Miller (1994) ve arkadaşları yaptıkları araştırmalarda torakotomi öncesi N2 pozitifliği tesbit edilenlerde prognoz daha kötü olduğunu göstermişlerdir.
- 5- Sağ akciğerde lezyonu olup üst mediastende N2 'si bulunanların prognozu, alt mediastene metastaz yapmış olanlardan belirgin şekilde kötüdür. Buna karşın sol akciğer tümörlerinde alt mediastene metastaz mevcudiyeti, üst mediastene göre daha kötü prognozu yansıtır.

*** BRONŞ & KANSER & PROGNOZ & SÜRVİ:**

Non-small cell akciğer kanseri evre 1 'de 5 yıllık sağkalım % 70, evre IIa 'da 5 yıllık sağkalım % 34-57 gibidir ve bu olguların nerdeyse hepsi de cerrahi rezeksiyona maruz kalmıştır. 5 yıllık sağkalım, T1N0 olgularda % 67, T2N0 olgularda % 57 olarak bildirilmiştir (Mountain CF. Chest 1997; 111: 1710). Evre IIb tümörlerde 5 yıllık sağkalım % 22-48 olarak bildirilirken Evre IIIa 'da bu oran % 9-39'a, evre IIIb 'de % 0-20 'ye düşmektedir. Evre IV olguların 5 yıllık sağkalımı % 0-3 arasındadır.

Toraks duvarına invaze T3N0M0 bir evre IIIa tümörde göğüs duvarının an-block rezeksiyonu ve radyoterapi ile 5 yıllık yaşam % 42-60'dır. Yine primer tümör ve mediastinal metastazların bütünüyle çıkarılmasının mümkün olduğu hastalarda % 30 'a yaklaşan sağkalım oranları bildirilmiştir. Pancoast tümöründe preoperatuvar radyoterapi ve radikal cerrahi ile 5 yıllık yaşam % 30 'un üzerine çıkabilmektedir.

Bronkojenik karsinomlu olgunun yaşam süresinde hücre tipi kadar diferansiyasyonun da önemli rolü olduğu bildirilmektedir. İyi diferansiye epidermoid karsinomlarda 5 yıllık sağkalım % 39 iken kötü diferansiye epidermoid karsinomlarda bu oran % 20 'ye düşmektedir. Buna karşın orta ve az diferansiye adenokarsinomlar arasında sağkalım bakımından bir fark bulunmamıştır.

Semptomatik N2 olanlar (vena kava süperior sendromu, disfaji, disfoni) 1 yıl içinde ölürlür.

İnoperabl küçük hücreli-dışı akciğer kanseri olgularında toraksa yönelik radyoterapi sonrası ortalama sağkalım 10 ay, 5 yıllık sürvi ise % 5 gibidir.

Evre IIIa olgularda ortalama sağkalım 10 aydır.

*** BRONŞ & KANSER & RADYOLOJİ:**

Bronş karsinomlarında genel olarak en sık görülen radyolojik bulgu 4 cm. 'den büyük parankim lezyonlarıdır. Bronş karsinomlarının %75 'i santral yerleşimlidir. Küçük hücreli akciğer karsinomunda hiler ve perihiler bulgular daha sık, apikal lezyonlar ise oldukça nadirdir. Küçük hücreli karsinomda hiler-perihiler tutuluş % 40 iken epidermoid karsinomda % 30 gibidir. Bir çalışmada malinyitenin sağ akciğerde sola göre 2/3 kat daha fazla olduğu söylenmiştir. En sık tutuluş sağ akciğer üst lob anterior segment olarak bildirilmiştir.

Epidermoid bronş karsinomu % 20-30 olguda kaviteleşir.

*** BRONŞ & KANSER & SİGARA:**

Sigara içenlerde bronş karsinomu 10-30 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde ise risk % 3.5 gibidir. Cutler ve Loveland günde 1 paket sigaradan fazla içen 1000 erkeğin 60 yaşına geldiklerinde 53 'ünün, 80 yaşına geldikleri zaman 80 'inin bronş karsinomu olacağını saptamıştır. İsrail 'de bronş karsinomu oranı düşüktür. Bu ülkelerde daha çok nargile içilmektedir. Bu da dumanın ısını düşürdüğü gibi karsinojenik maddelerin tutulmasına yol açmaktadır.

*** BRONŞ & KANSER & SİTOGENETİK: BAKINIZ BRONŞ & KANSER & GENETİK**

*** BRONŞ & KANSER & SKAR:**

Akciğer kanserinin etiyojisinde skar kanserlerinin oranı % 5-40 arasında değişmektedir. Yalnız bu oranlar birçok çalışmada otopsi materyalinden elde edilmiştir. Bunun nedeni skar kanseri tanısının diğer akciğer kanserlerine göre daha zor olmasıdır. Skar kanserleri içinde tüberküloza bağlı skar kanseri % 25 oranında görülmektedir. Bazan kanser içindeki skar dokusunda kazeifikasyon nekrozu ve

tüberküloz granülasyon dokusu gösterilebilir. Skar kanserlerinin % 72 'si adenokarsinom, % 18 'i epidermoid karsinom olarak bulunmuştur.

Raeburn ve Spencer ilk önceleri nedbenin oluştuğunu, daha sonra da onun periferinde tümörün büyüdüğünü göstermişlerdir (Br J Tuberculo Dis Chest 1957;51:237). Shimosato ve arkadaşları ise nedbenin kanser öncesinde olmaktan çok tümörün büyümesinin bir sonucu olarak görüldüğü bir seri olgu bildirmişlerdir (Am J Surg Pathol 1980;4:365).

*** BRONŞ & KANSER & SPONTAN REMİSYON:**

Kanserin spontan remisyonu ile tedavisiz veya etkisiz bir tedavinin sonucunda maliyn hastalığın tamamen ortadan kaybolması ifade edilmektedir. Literatür incelendiğinde 1960-2000 yılları arasında 1000 kadar spontan remisyon gösteren kanser olgusu olduğu görülmektedir. Bu olguların 2/3 'ü ise özellikle bazı histolojik tipleri ilgilendirmektedir. Bunlar maliyn melanom, böbrek kanseri, düşük grade'li non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve çocuklukta nöroblastomdur. Yılda yaklaşık 20 kanser olgusunda spontan remisyon olduğu ve akciğer kanseri gibi solid tümörlerde spontan remisyon ihtimalinin 1/60.000-1/100.000 arasında gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Ancak akciğer kanserinde diğer solid tümörlere göre spontan remisyon son derece nadirdir. 1900 ile 1965 yılları arasında bildirilen 173 olgunun sadece birisi akciğer kanseri olup 20. yüzyılda spontan remisyon gösteren sadece 6 akciğer kanseri olgusu bildirilmiştir. Spontan remisyon süreci primer tümörü regrese etse bile metastatik hastalık ortaya çıkabilir. Bazen de tersine ana kitleyi etkilemez ama metastazların temizlenmesine neden olur. İlginç olarak bazı metastatik odaklar spontan remisyona uğrarken bazıları progresyon gösterebilmektedir. Literatürde osteosarkomlu bir olguda sol akciğerdeki metastazların spontan remisyon gösterirken sağ akciğerdekilerin büyümeye devam ettiği bildirilmiştir (Gönlügür U ve ark. Tüberk Toraks 2004; 52: 95-7).

*** BRONŞ & KANSER & SPONTAN REMİSYON & PATOGENEZ:**

1960-70 'li yıllarda kanserin spontan remisyon sürecinden eşzamanlı enfeksiyonların yarattığı immünolojik uyarı ve ateş sorumlu tutuluyordu. Bu dönemde Coley adlı araştırmacı ölü bakterileri enjekte ettiği kanser olgularının % 22 'sinde remisyon olduğunu bildirmişti. 1970 'li yıllarda kanser immünoterapisinde BCG kullanılmış ama klinik başarısızlıklardan sonra yerini sitokin (IL-2, interferon) immünoterapisine bırakmıştır. Spontan remisyon sürecinde diyetin rolü olabilir. Literatürde alkol-sigaryayı kesip diyet değişikliği yapan bir sarkomatö mezotelyoma olgusunda spontan remisyon gözlemlendi ancak 5 sene sonra böbrek metastazından öldüğü bildirilmiştir. Burada belirtilmesi gereken bir önemli nokta da spontan remisyon 'nin geçici olduğu bu olguların da er geç hastalık progresyonu ile daha sonra öleceğidir. İnkomplet cerrahi rezeksiyon tümörün kanlanması bozarak spontan remisyon 'ye neden olabilir. Ancak bugün için spontan remisyon sürecinden temel olarak 2 mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan biri tümöre verilen immün yanıt diğeri ise hormonal faktörlerdir.

İnsanda kanserlere karşı spontan immün yanıtın oluştuğu melanom ve böbrek kanseri başta olmak üzere akciğer, meme ve mesane kanserlerinde gösterilmiştir. Tümöral antijenlere karşı hücrel veya humoral yanıt verilebilir. Akciğer kanserine verilen immün yanıt klasik olarak hücrel tipte olup T lenfositlerin kontrolünde gerçekleşir. Genel olarak spontan remisyon gösteren kanserlerde CD4/CD8 oranı artmaktadır. Tümör hücrelerinin sitotoksik T lenfositlerince parçalanabileceği ilk kez maliyn melanomda gösterilmiştir. Ancak CD4(+) T lenfositler sitotoksik T lenfositleri aktive edebileceği gibi antitümöral antikorların oluşumunu da tetikleyebilirler. Spontan remisyon gösteren 3 küçük hücreli akciğer kanseri olgusunda Purkinje antijenleri gibi nöronal antijenlere karşı antikorların varlığı saptanmıştır. Nöroektodermal orjinli olan küçük hücreli akciğer karsinomunda bu antijenler hem tümöre hem de nöronlara bağlanabilmekte; primer tümör spontan remisyon 'ye uğrasa bile nörolojik paraneoplastik sendromun şiddetlenmesine ve hastanın bu nedenden ölümüne yol açabilmektedir. P53 geni mutasyona uğrayınca oluşan farklı proteine karşı antikor yanıtı meydana gelebilir. Bu süreç meme, akciğer ve gastrointestinal kanserlerinde gösterilmiştir. İlginç olarak ailesinde meme kanseri anamnezi olan kadınlarda anti-P53 antikorları % 11 olarak bulunmuş iken bu oran kontrollerde % 1 'de kalmıştır. Anti-P53 antikorlarının daha çok IgG tipinde olması nedeniyle bu antijene de CD4(+) T lenfositlerinin yanıt verdiği düşünülmektedir. Yalnız anti-P53 antikorlarının tümör regresyonundaki rolü şüphelidir. Çünkü tümör hücrelerinin yüzeyinde P53 ekspresse edip etmedikleri halen net değildir.

Meme ve serviks kanserlerinin gelişiminde hormonların ne kadar önemli olduğu bilinmektedir. Hormonlar tümör hücre onkogenlerinin aktivasyon düzeyini değiştirerek tümörün klinik davranışlarını

değiştirebilirler. Mesela androjenlerin bloke edilmesi prostat kanserinde regresyona neden olabilmektedir. Apoptozis adını verdiğimiz proglanmış hücre ölümü spontan olarak ortaya çıkabileceği gibi ekstrasik (iyonizan radyasyon, sitotoksik ilaçlar) veya intrinsik (hormon veya büyüme faktörlerinin eksikliği) streslerle de indüklenebilmektedir. Apoptozis sürecinde ilgi tiroid hormonları üzerindedir. Çünkü tiroid bezi vücutta otokrin ve parakrin büyüme faktörlerinin tek endokrin modülatörüdür. T3 hormonu mitokondri ve hücre metabolizmasını düzenlediği gibi mitozu da modüle etmektedir. Konjenital hipotiroidisi olan farelerde beyincikteki granüler tabaka hücrelerinde apoptozis meydana gelmektedir. T3 hormonu bu hücrelerde bcl-2 ekspresyonunu artırarak apoptozisi önlemektedir. Tiroid hormonları normal hücreler gibi maliyn hücrelerde de apoptotik eşiği düşürebilmektedir. Spontan remisyon gösteren ilk metastatik küçük hücreli-dışı akciğer kanserinin miksödem komasından sonra ortaya çıkması araştırmalarda hipotiroidinin kanser hücrelerinde apoptozisi indükleyebileceğini düşündürmüştür.

109 ötiroid metastatik renal hücreli karsinom olgusunun ortalama sağ kalım süresi 7 ay iken 9 hipotiroid metastatik böbrek hücreli karsinom olgusunda bu süre 28 ay bulunmuştur. Yeni tanı konmuş meme kanserlilerde tiroid disfonksiyonu insidansı % 15 iken 5 yıldan uzun yaşayan metastatik meme kanserli 12 kadının 9 'da (% 75) tiroid hormon düzeyleri normalin altında bulunmuştur. Bu gözlemler hipotiroidinin tümör progresyonuna olumsuz etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bazı araştırmacılar IL-2 immünoterapisinin anti-tiroid antikorlar oluşturduğu için anti-tümör etkinliğinin fazla olduğunu bildirmişlerdir. Tiroid hormonlarının tümör teşvik edici etkinlikleri bir ölçüde dokuda EGF (Epidermal growth factor) ve IGF (Insulin-like growth factor) gibi büyüme faktörlerinin üretimini arttırmasından kaynaklanabilir. Anti-EGF antikorları böbrek karsinom hücrelerinde anti-IGF antikorları ise Ewing sarkomu hücrelerinde apoptozise neden olmaktadır.

Sonuç olarak spontan remisyon raporlarının bir kısmında yanlış tanıların yattığı unutulmamalıdır. Bir çalışmada maliyn gliyoma tanısı konan ama 4 yıldan fazla yaşayan 48 olgunun ancak % 17 'sinde ikinci patolojik konsültasyonda tanı doğrulanabilmiştir. Kanser spontan remisyon 'u halen tam bilinmeyen bir süreçtir. Ancak bunu bilmiş olsaydık zaten o zaman kanseri tedavi etmeyi de öğrenmiş ve kansere yol açan şeyleri de anlamış olurduk (Gönlügür U ve ark. Tüberk Toraks 2004; 52: 95-7).

*** BRONŞ & KANSER & TANI:**

Santral lezyonlarda balgam sitolojisi ilk istenecek en uygun non-invazif incelemedir. Ancak en duyarlı yöntem bronkoskopik biyopsilerdir (Kanıt düzeyi B). 2 cm 'den küçük periferik lezyonu olan olgularda bronkoskopinin duyarlılığı az olduğu için, negatif sonuç geldiğinde akciğer kanserini dışlamak için ileri tetkiklerin yapılması gerekir (Kanıt düzeyi A). Erken evre olduğu düşünülen soliter pulmoner nodüllerde, cerrahi egsizyonel biyopsi, frozen inceleme ve ardından lobektomi uygulanmalıdır (Kanıt düzeyi C). Cerrahi girişimin uygun olmadığı veya yüksek riskli periferik kiteli olgularda transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sitolojik ve histolojik materyal elde edilebilir (Kanıt düzeyi A). (Gazi Üniversitesi Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Konsepti, 2005).

1) Balgam sitolojisi: Uranyum madeninde çalışanlarda akciğer kanseri tanısı konmadan birkaç sene önce balgamlarında kanser hücrelerinin gözlenmesi nedeniyle balgamın sitolojik incelemesi güncellik kazanmıştır. Bunun ardında "National Cancer Institute" üç geniş çalışma başlatmış ve insanlarda balgam sitolojisi araştırmaları yapılmıştır. Ancak bu epidemiyolojik çalışmalara akciğer kanseri mortalitesini değiştirememişlerdir. Balgam sitolojisinde yanlış pozitiflik oranı % 5-10 'dur.

2) Fiberoptik bronkoskopinin akciğer kanserindeki tanı değeri % 60-70 'dir. Ancak bu oran adenokarsinomda % 30 'lara düşmektedir. Yalnız balgamın sitolojik incelemesiyle tanı oranı % 60-75 'dir. Balgam sitolojisinde atipik hücre gözlenip de toraks BT 'de kitle lezyonu saptanamayan olgularda hematoporfirinlerden yararlanan fluoresan teknikler aracılığıyla yapılan fiberoptik bronkoskopi bazan hekimi sonuca ulaştırabilir. Ancak bu hastalarda yılda % 5 gibi yüksek oranlarda ikinci bir akciğer kanseri gelişme riski vardır.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ:**

Mikst komponentli akciğer kanserinde küçük hücreli komponenti varsa diğer komponentlere bakılmaksızın klinik olarak küçük hücreli karsinom gibi tedavi edilmelidir.

Cerrahiye aday olmayan erken yüzeyel lezyonlarda "fotodinamik tedavi" yapılabilir (Kanıt düzeyi B). Kriyoterapi, elektrokoterizasyon, brakiterapi ise fotodinamik tedaviye alternatiftir (Kanıt düzeyi C).

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & CERRAHİ:**

Bronş kanserinin major ve ideal tedavisi cerrahidir. Bütün akciğer kanseri operasyonlarının üç bölümü vardır: Tanının doğrulanması, tümörün tam rezeksiyonu, lenf nodlarının komplet disseksiyon veya sistematik örneklemedir. Tam rezeksiyon tanımı ile kastedilen mikroskopik ve makroskopik tümör kalmaması, çıkarılan lenf bezlerinde metastaz saptanmamasıdır. Cerrahi rezeksiyonun uygulandığı olguların yaklaşık % 30 'nun 5 yılın üzerinde yaşama şansı vardır. Göğüs duvarı tutulumu olan T3N0 olgular cerrahi ile tedavi edilmelidir. Histolojik olarak N2 olan olgular neoadjuvan kemoterapi sonrası opere edilebilirler. Ancak uzak metastazı olmayan operabl küçük hücreli-dışı bronş kanserlerinde sağkalımı belirleyen en önemli faktör mediastinal lenf bezi tutulumudur. Operasyon öncesi histolojik N2 pozitifliği saptananların ancak % 10-15 'inde uzun dönem yaşam sağlanabilmektedir (Mitsudomi T, et al. J Cardiovasc Surg 1997; 114: 354-60).

Küçük hücreli akciğer kanseri ise sadece evre I 'de operabl iken küçük hücreli olmayan akciğer kanseri evre IIIa dönemi de dahil cerrahi tedaviye alınabilmektedir.

2 cm 'den küçük soliter nodüllerde mediastinal yayım veya uzak metastaz oranı % 0-25 arasında değişmektedir. Bu nedenle bazı cerrahlar 2 cm 'den küçük soliter nodüllerde doğrudan torakotomi yapılmasını önermektedirler.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & CERRAHİ & KOMPLİKASYON:**

Akciğer kanserli hastaların çoğunun ihtiyar ve sigara içiminden dolayı koroner arter problemleri olmalarına rağmen torakotomiye giden hastalarda kardiyak mortalite nadirdir. Bununla beraber son 3 ay içinde myokard enfarktüsü geçirmiş olmak akciğer rezeksiyonu açısından anlamlı risk oluşturmaktadır. Rao ve arkadaşları bu riski % 5.7 olarak bildirmişlerdir. Önemli bir koroner arter hastalığı olanlara anjiyoplasti sonrası veya koroner arter by-pass eşliğinde akciğer rezeksiyonu yapılabilir.

Non-rezektif torakotomi insidansı eski senelerde % 20 'lerde iken şu an % 5 gibi kabul edilmektedir. Torakotomi sırasında tam olarak çıkartılamayacak bir lezyon saptanırsa, hasta için düşük riskli olmak ve gelecekteki komplikasyonları önleyecekse o zaman rezeksiyon yapılmalıdır. İnkomplet rezeksiyon yapılan hastaların yaşam kalitesi diğer olgulara göre daha kötüdür.

Cerrahi sınırda tümör pozitifliği saptanan olgularda lokal tedaviler (cerrahi, radyoterapi) gündeme gelmelidir (Kanıt düzeyi B).

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & CERRAHİ & KONTRENDİKASYON:**

Bir hastada koroner arter hastalığı ve rezektabl akciğer kanseri beraber olabilir. Eğer akciğer kanseri mediyan sternotomi ile rezekte edilecekse prosedür cerrahın tercihi ve hastaya özgü faktörlerce belirlenir. Danton adlı araştırmacı simültane operasyonun güvenli olduğunu bildirmiştir. Yalnız bu durumda kardiyak operasyon ilk önce yapılmalıdır. Pulmoner rezeksiyon antikoagülasyon tersine çevrilince ve hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra yapılmalıdır. Çünkü transsternal sol alt lobektomi hemodinamik problemlere yol açabilmektedir.

Lokal ileri evre küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde cerrahi uygulamasının amacı lokal kontrolün sağlanmasıdır. Radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi yapılmış olgulardalokal rekürrens oranı % 50 'nin altındadır. Cerrahi uygulanmamış olgularda ise bu oran % 80-90 'lardadır. Lokal kontrolün iyi sağlandığı olgularda yaşam süresinin daha uzun olabileceği bildirilmiştir (J Clin Oncol 1995; 13: 452-8).

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & CERRAHİ & LOBEKTOMİ:**

Akciğer kanserinin tek bir lobdaki formu için lobektomi idealdir. Lobektomi genelde iyi tolere edilir ve geriye yeterli akciğer hacmi kalır. Kısa ve geç dönem komplikasyonlar açısından pnömonektomiden iyidir. Mortalite riski pnömonektomide % 4 iken lobektomide % 2 civarındadır. Yaşlı hastalarda risk artar. Pagni ve arkadaşları 70 yaşın üzerindeki 293 olgunun mortalitesini % 2.4 bulmuştur.

Bilobektomi ise ya sağ üst + orta lobu yada sağ alt + orta lobun rezeksiyonunu kasteder. Sağ üst lobdaki tümörün anterior segmente yayılması, orta lobdaki tümörün minör fissüre invazyonu, alt lobdaki tümör alt lobun süperior segmentine yakınsa düşünülür. Diğer endikasyonlar interlober vasküler ve nodal yayımlardır. Ancak bu durumda pnömonektomi daha öncelikli olarak düşünülmelidir.

Sleeve lobektomi bir lobun etrafındaki ana bronş ile çıkartılmasıdır. Pnömonektomiye alternatif bir prosedürdür.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & CERRAHİ & PERİKARD:**

Sol akciğerde total rezeksiyon rekonstrüksiyon yapılmadan uygulanabilirken sağda bütünperikardiyal defektlerin tamir edilmesi gerekir. Geniş defektler perikardiyal yağ tabakası, plevral flep veya nonotolog materyal ile kaplanır. Çoğu cerrah intraperikardiyalsıvı akımını ve kalp tamponadını önlemek için küçük bir açıklık bırakılması taraftarıdır. Perikard sağ pnömonektomi sonrası açık kalırsa kalp vena kava akışı boyunca göğüste birikebilir ve venöz akım tamamen tıkanabilir.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & CERRAHİ & PNÖMONEKTOMİ:**

Guinsberg 2220 olguda % 6.2 ve Wada 7099 olguda % 3.2 'lik operatif mortalite bildirmişlerdir. Operatif mortalite lobektominin 2 katıdır. Sağ pnömonektomi sola göre daha risklidir. Bu nedenle olguları pnömonektomiden korumak için artık lokal invazif tümörler ve N2 hastalıkta neoadjuvan kemoterapi yapılır olmuştur. Genişlemiş pnömonektomi 3 grupta incelenebilir:

- 1- İntraperikardiyal pnömonektomi: En sık uygulanan prosedürdür. Postoperatif aritmi insidansı fazladır ancak operatif risk standart pnömonektomiden azdır.
- 2- Supraaortik pnömonektomi: Standartsol pnömonektomiye nazaran sol ana bronşun proksimalde trakeaya yakın aortun üstünde olacak şekilde rezeksiyonudur.
- 3- Karinal yada sleeve pnömonektomiSantral lezyonlar yada karina invazyonunda bu yöneme başvurulur. Alt trakea, karina ve genelde sağolmak üzere kalan akciğerin trakeobronşiyal anastomozu ile ana bronşun kesilmesini içerir. Sol karinal pnömonektomide risk sağa göre daha fazladır. Darteville % 7 ve Mitchell % 16 'lık operatif mortalite bildirmişlerdir.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & CERRAHİ & PREOPERATİF DEĞERLENDİRME:**

Cerrahi tedavi öncesi preoperatif kardiyolojik değerlendirme şarttır (Kanıt düzeyi B). Sadece yaş, cerrahi şansını azaltmaz (Kanıt düzeyi B). FEV1 > % 80 veya 2 litre ise pnömonektomi yapılabilir. FEV1 > 1.5 litre ise başka bir inceleme gerekmeden lobektomi yapılabilir (Kanıt düzeyi B). Ancak akciğer kanserli bir hastada interstisyel akciğer hastalığı bulgusu varsa FEV1 yeterli olsa bile DLCO yapılmalıdır (Kanıt düzeyi B). FEV1 yada DLCO % 80 'nin altında çıkmışsa postoperatif akciğer fonksiyonları hesap edilmelidir (Kanıt düzeyi B). FEV1 yada DLCO beklenenin % 40 'ından az ise çok ciddi perioperatif mortalite ve kardiyopulmoner morbidite riski vardır. Bu hastalara egzersiz testi yapılmalıdır (Kanıt düzeyi B). VO2max < 10 ml/kg/dak olanlarda yüksek perioperatif mortalite ve morbidite nedeniyle cerrahi dışı tedaviler düşünülmelidir (Kanıt düzeyi C). PaCO2 > 45 mm.Hg olması tek başına bağımsız bir risk faktörü değildir. Ancak diğer testlerle birlikte değerlendirilmelidir (Kanıt düzeyi C). Akciğer fonksiyonları kötü olan akciğer kanserli olgularda volüm azaltıcı cerrahi ve tümöre yönelik rezeksiyon ister birlikte isterse ardışık uygulanabilir (Kanıt düzeyi B). (Gazi Üniversitesi Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Konsepti, 2005).

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & CERRAHİ & REKÜRRENS:**

Cerrahi rezeksiyon sonrası lokal rekürrens gösteren hastalarda, şartlar uygunsa rezeksiyon pnömonektomiye tamamlanır. Cerrahi yapılamıyor ise ve Karnofsky performans skalası % 60 'nın üzerinde ise olgulara sistemik kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanır. Karnofsky performans skalası % 60 'ın altında olanlara ise destek tedavisi verilir. Kemoterapi ile hastalık kontrol altına alınamıyorsa değişik bir protokol ile ikinci seri kemoterapi uygulanabilir.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & CERRAHİ & SEGMENTEKTOMİ:**

Anatomik segmentle sınırlanmış küçük periferik tümör yada sınırlı pulmoner rezervi olanlarda tercih edilmektedir. Lensik segmentektomi yaptıkları 123 hastada % 56 'lık 5 yıllık ve % 27 'lik 10 yıllık sağkalım oranları bildirmişlerdir. Yalnız bu araştırmacılar lobektomi ve segmentektomi gören bronkojenik kanserli olgular arasında sağkalım açısından anlamlı bir farklılık gözlememişlerdir. Bununla beraber Warm ve Faber lokal nüks açısından segmentektomide % 23 lobektomide ise % 5 gibi oranlar bildirmişlerdir.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & CERRAHİ & TARİHÇE:**

Akciğer kanserlerinde ilk başarılı rezeksiyon1933 'de Graham ve Singer tarafından yapılan pnömonektomidir. Teknikteki gelişmeler daha küçük rezeksiyonların yapılabilirliğini arttırırken mortaliteyi de azaltmıştır. Bronkoplastik işlemler 1940 'larda geliştirilmiş ardından 1952 'de Allison ile

bu operasyonlar zirveye ulaşmıştır. Allison 1960'da segmentektomi ve lobektomi gibi ameliyatların öncülüğünü yapmıştır. Jensik, Shields ve Higgins bu teknikleri geliştirmişlerdir. Cerrahi stapler'lerin kullanıma girmesi ile akciğer rezeksiyonları daha hızlı, güvenli ve daha az travmatik olarak yapılmaya başlanmıştır.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & CERRAHİ & WEDGE REZEKSİYON:**

Sadece yüksek riskli hastalarda uygulanabilen nonanotomik bir rezeksiyondur.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & KEMORADYOTERAPİ:**

14 randomize çalışmayı kapsayan bir meta-analiz radyoterapiye kemoterapinin kombine edilmesinin hayat süresini 2 ay arttırdığını göstermiştir (Ann Intern Med 1996; 125: 723-9). Son araştırmalar eşzamanlı kemoterapi ve radyoterapinin evre III küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde ardışık uygulamadan üstün olduğunu kanıtlamıştır. Ardışık kemoradyoterapide 2-3 siklus kemoterapiden sonra torakal radyoterapiye geçilir. Kemoterapiye yanıt veren (tümörü % 30 'dan fazla küçüklen) hastalarda radyoterapi sonrası kemoterapiye devam edilir ve toplam 6 siklus kemoterapi verilir. Evre IIb olgularda radyoterapiye kemoterapinin eklenmesi sağkalımı ve yaşam kalitesini arttırmaktadır. Yalnız eşzamanlı kemoradyoterapinin en sık görülen ve korkulan yan etkisi özefajittir. Günümüzde bu yan etkiden korunmak için etiyol gibi radyoprotektörler kullanılmaktadır.

Günlük 6 mg/m² sisplatinin toraksa yönelik radyoterapi ile kombine edilmesi küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde sadece radyoterapi alanlara göre sağkalım zamanını arttırmış ve lokal kontrolü kolaylaştırmıştır (N Engl J Med 1992; 326: 524-30).

Kemoradyoterapinin sadece radyoterapiye göre sağkalımı artırıcı etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen optimal indüksiyon kemoterapötiklerinin ne olması gerektiği, kemoterapi sonrası ne zaman radyoterapi yapılması gerektiği ve hiperfraksiyone radyoterapinin rolünün ne olduğu netleşmemiştir.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & KEMOTERAPİ:**

Bilindiği üzere küçük hücreli-dışı akciğer kanserinin radikal tedavisi cerrahidir. Fakat lokalize hastalık olarak yakalanan T1N0 olgularda bile takip eden yıllar içerisinde metastaz veya nüksler ortaya çıkma ihtimali çok kuvvetlidir. Evre I hastalık olanların % 20 'si ilk 5 yılda ölmekte evre II hastalık olanların ise ancak yarısından azı 5 yıl yaşayabilmektedir. Bu gözlemler küçük hücreli-dışı akciğer kanseri tedavisinde cerrahiye ek bir şeyler yapılması gerektiğini göstermektedir. Günümüzde küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde mikrometastazların temizlenmesi için sistemik bir tedavinin önemi iyice netleşmiştir. Kaldı ki en iyi şartlarda bile küçük hücreli-dışı akciğer kanseri olgularının ancak % 40 'ı lokalize hastalık olarak gelmektedir.

Schiller ve arkadaşları (N Engl J Med 2002; 346: 126-8) platin içeren farklı kemoterapi protokollerinin birbiri üzerine bir üstünlüğü olmadığını göstermişlerdir. Fosella ve arkadaşlarının çalışmasında ise (J Clin Oncol 2003; 21: 3016-24) vinorelbin ile kıyaslandığında docetaxel kullananlarda komplikasyonların daha az olduğu, docetaxel kullananlarda yaşam kalitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & KEMOTERAPİ & ADJUVAN:**

Stewart ve arkadaşlarının 4357 hastayı kapsayan meta-analizinde postoperatif dönemde platin bazlı kemoterapi alanlarda 5 yılda % 5 'lik hayatta kalma avantajı gösterilmiş ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı bildirilmiştir. Daha sonra Adjuvant Lung Cancer Trial çalışması başlatılmış 1995-2000 yılları arasında otuzu aşkın ülkeden 1867 evre I-IIIa hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre adjuvan sisplatin alanların 5 yıl hayatta kalma oranlarında % 4.4 'lük bir iyileşme saptansa da bu fark istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir (N Engl J Med 2004; 350: 351-60). Bu sonuçlara paralel olarak 1206 hastanın dahil edildiği Adjuvant Lung Project Italy çalışmasında da adjuvan kemoterapinin istatistiksel düzeye ulaşan bir faydası olmamıştır. Bu İtalyan çalışmasında adjuvan kemoterapi olarak mitomisin+vinorelbin+cisplatin kullanıldığından toksisite fazla olmuş ve olguların ancak % 35 'i tedaviyi tamamlayabilmiştir. Yine başka bir Avrupa kökenli Big Lung Trial çalışmasında da adjuvan kemoterapinin sağkalım avantajı sağlamadığı ifade edilmiştir. Adjuvan kemoterapi konusunda 2004 'e kadar çıkan olumsuz raporlardan sonra 2004 yılında American Society of Clinical Oncology kongresinde sunulan 2 randomize prospektif çalışma adjuvan kemoterapiye bakış açısını 180 derece değiştirmiştir. Bunlardan ilki "National Cancer Institute of Canada" kökenli bir

çalışma olup 7 yılda evre Ib, IIa ve IIb (T3N0 dahil edilmemiş) 482 olguya radyoterapi verilmeksizin sadece adjuvan kemoterapi yapılmış ve olguların % 85 'i tedaviyi tamamlamıştır. Bu çalışmaya göre cisplatin+vinorelbin alanların 5 yıllık sağkalım oranı % 69 iken sadece cerrahi grubunda % 54 çıkmıştır. Operasyon sonrası yaşam süresi cerrahi grubunda 73 ay, adjuvan kemoterapi alanlarda 94 ay olarak çıkmıştır (p: 0.012). 344 hastayı kapsayan CALGB çalışması da benzer sonuçları bulmuştur (Ercan S. Heybeliada Tıp Bülteni 2005; 12: 74-7).

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & KEMOTERAPİ & ENDİKASYON:**

Kanada 'da yapılan multisentrik bir çalışma küçük hücreli-dışı akciğer kanseri olgularında vindesin-sisplatin kombinasyonunun sağkalımı arttırdığını göstermiştir. Yine Cellerino ve arkadaşları da lokal ileri evre küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde kemoterapinin sağkalımı arttırdığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada kemoterapi alanlar 23.6 hafta, almayanlar ise 12.4 hafta yaşamıştır. Çalışmalara göre kemoterapi alan küçük hücreli-dışı akciğer kanseri olgularının sağkalım süresi 20.4-36.5 hafta arasında değişirken semptomatik tedavi alanlarda bu süre 8.5-21.4 hafta gibidir. Bu çalışmalar lokal ileri evre ve dissemine hastalık olanlarda kemoterapi uygulamasının doğruluğunu göstermektedir. Ancak bir meta-analiz küçük hücreli-dışı akciğer kanseri olgularında kemoterapinin sağkalıma sadece 2 aylık (6 aydan 8 aya) bir katkı sağladığını göstermiştir. Bu oldukça ılımlı bir etki olsa da kemoterapi prosedürü cevap veren olgularda anlamlı bir semptom kontrolünü sağlamakta ve kemoterapiye cevap vermeyen evre III olgularda uzak metastaz gelişimi anlamlı olarak daha fazla bulunmaktadır.

Evre IIIa olgulara neoadjuvan, evre IIIb ve evre IV olgulara ise palyatif kemoterapi yapılmalıdır. Kemoterapi sadece performansı iyi olup da etkili bir tedavi seçeneği olmayan olgulara uygulanmalıdır. İki veya üç kürden sonra yanıt alınmayan olgularda kemoterapi durdurulmalıdır. Adjuvan kemoterapi konusunda ise geniş, randomize prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & KEMOTERAPİ & ADJUVAN:**

Literatür bilgileri evre IIIa olgularda neoadjuvan kemoterapinin kullanılabilirliğini desteklemekle beraber adjuvan kemoterapinin rutin uygulamaya girmesi konusunda çekimser kalmaktadır. 6 yıldan fazla takip edilen T1N1 ve T2N0 olgularda adjuvan kemoterapinin sağkalıma anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bilindiği üzere N1 olduğu histolojik olarak gösterilen olguların çoğuna lokal nüks oranını azaltmak için radyoterapi yapılmaktadır. Ancak radyoterapi prosedürü sağkalımı arttıramadığı için bu olgulara adjuvan kemoterapinin yapılması önerilmiştir. Yine evre IIIa olguların 2/3 'nde postoperatif 3-5 yıl içinde uzak metastazlar ortaya çıktığı için bu olgulara da adjuvan kemoterapi yapılması önerilmiştir. Ne yazık ki çalışmalar adjuvan kemoterapinin evre II ve IIIa olguların sağkalımını arttıramadığını göstermiştir. Bu olgularda lenf nodu pozitif çıkanlara yapılan kemoterapi protokolleri içinde sadece Kimura adlı araştırmacı sağkalımın anlamlı derecede arttığını iddia etmiştir. Erken evre non-small cell akciğer karsinomunda sisplatin temelli kemoterapi rejimleri kullanılarak yapılmış ve yayınlanmış çalışmalar adjuvan tedavide kullanımlarını destekleyecek nitelikte değildir. Ancak daha yeni kemoterapötiklerin dahil edildiği modern sisplatin temelli rejimlerin sağkalım avantajı göstermesi muhtemeldir.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & KEMOTERAPİ & KONTRENDİKASYON:**

Kontrol edilemeyen ağır mukozit durumunda doz indirimi yapılması, ileri derecede nörotoksisite durumunda tedavinin durdurulması veya değiştirilmesi gereklidir. 65 yaşını geçen hastalarda kemoterapi ilaçlarının dozlarında % 25 azaltma yapılmalıdır.

Nötrofil sayısı < 2000/mm³ olanlarda ve trombosit sayısı < 100.000/mm³ olanlarda kemoterapi kürünün 1 hafta ertelenmesi gerekir. Hemoglobün < 10 gr/dl ise kan transfüzyonu ile hemoglobün düzeyinin 10 gr/dl 'ye çıkarılması önerilmektedir.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & KEMOTERAPİ & NEOADJUVAN:**

Goldie-Coldman hipotezine göre tümör büyüdükçe, tümörün içinde sitostatiklere dirençli hücrelerin oranı da artacaktır. Dolayısıyla kemoterapinin erken dönemde uygulanması daha sonra somatik mutasyona uğrayacak dirençli hücreleri doğmadan yok edebilir. Bu da evre IIIa olgularda neoadjuvan kemoterapinin önemini ortaya koymaktadır. İki randomize çalışma evre IIIa olgularda neoadjuvan kemoterapinin sağkalımı anlamlı derecede arttırdığını göstermiştir. Rosell ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama sağkalım 8 aydan 26 aya, Roth ve arkadaşlarının çalışmasında ise 11 aydan 64 aya

çıkıştır. Belani ve Ramanathan N2 hastalıkta tek başına rezeksiyona göre neoadjuvan kemoterapi + rezeksiyonun daha üstün olduğunu göstermişlerdir. Diğer yandan evre III olguların sisplatinli kemoterapiye verdiği yanıt oranının evre IV olguların nerdeyse 2 katı düzeyinde olduğu unutulmamalıdır. Bunun nedeni muhtemelen evre III olguların daha iyi bir performansa veya daha az bir tümör kitlesine sahip olmaları olabileceği gibi metastazların sitostatiklere primer tümöre göre daha dirençli olmaları da olabilir.

Neoadjuvan kemoterapiye yanıt % 39-77 arasında değişmekte ve tedavi sonrası rezektabilite % 50 'yi aşmaktadır. En yüksek cevap oranı eşzamanlı ve hiperfraksiyone radyoterapinin kullanıldığı çalışmalarda (% 93) elde edilmiştir (Chest 1999; 116: 509s). Neoadjuvan kemoterapi ile % 10-20 olguda patolojik olarak tam yanıt elde edilmektedir.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & KEMOTERAPİ & PROTOKOL:**

Küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde kullanılabilecek optimum kombinasyon kemoterapisinin hangi ilaçlardan oluşması gereği konusunda da yoğun araştırmalar yapılmıştır. Bu konuda en çok öne çıkan ilaç sisplatin'dir. Tek ajan olarak değerlendirildiğinde en yüksek cevap oranının % 21 ile sisplatine olduğu bildirilmiştir. Sisplatin içeren kemoterapi protokollerinin ileri evre küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde destek tedavisine göre sağkalımı 1.5-2 ay arttırdığı, 1 yıllık sağkalım oranını % 10 arttırdığı ve ölüm riskini % 27 azalttığı gösterilmiştir. Sisplatinli kombinasyon rejimlerinde objektif yanıt oranları % 20-50 arasında değişmekte olup ortalama sağkalım 20-30 haftadır. SWOG ve ECOG çalışmaları da hayat süresi açısından sisplatin içeren bir rejimin daha uygun olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber bir kısım araştırmacılar sisplatinli kombinasyon alanlar ile almayanlar arasında sağkalım açısından anlamlı bir farklılık bulmamışlardır.

Küçük hücreli dışı bir akciğer kanserinde kemoterapi platinli bir rejimi içermelidir. Diğer ilaç etoposid veya vinka alkaloidi olabilir. Kemoterapi sayısı en az 2, yanıt veren olgularda en fazla 6 kür olmalıdır. Evre IIIB olgularda histolojik tip önemli bir prognostik faktör değildir.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & KEMOTERAPİ & SAĞKALIM:**

Longeval ve Klastersky adlı araştırmacılar etoposid-sisplatin kemoterapisi ile küçük hücreli-dışı akciğer kanseri olgularında % 38 'lik yanıt oranı ve 36.7 haftalık ortalama sağkalım elde etmişlerdir (Cancer 1982; 50:2751-6). Bonomi ve arkadaşlarının çalışmasında etoposid-sisplatin alanlar 7.6 ay, paklitaksel-sisplatin alanlar ise 9.9 ay yaşamışlar. Ancak aradaki süre istatistiki olarak anlamlı çıkmamıştır (J Clin Oncol 2000; 18: 623-31).

LeChevalier 'nin çalışmasında vinorelbin-sisplatin kombinasyonunda yanıt oranı % 30 'larda iken vindesin-sisplatin grubunda % 19 'da kalmıştır. Bu çalışmada vinorelbin+sisplatin alanlar (40 hafta) vindesin+sisplatin alanlardan (32 hafta) daha fazla yaşamışlardır (J Clin Oncol 1994; 12: 360-4).

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & KEMOTERAPİ & TARİHÇE:**

Küçük hücreli-dışı akciğer kanseri kemoterapisinde 1980 'lerin başından beri denenen 50 'den fazla sitostatik ajan içinden sadece 5 'inin anlamlı antitümör aktivite gösterdiği fark edilmiştir. Bu 5 ajanın (sisplatin, ifosfamid, mitomisin C, vindesin ve vinblastin) hastalarda % 15 'den fazla bir yanıt oranı elde edebildiği anlaşılmıştır. Etoposid % 11 'lik (% 3-21) cevap oranı ile daha sonra bu listeye eklenmiştir. Etoposidin nispeten daha az etkili gözükmesine rağmen uzun süreli oral etoposid ile önceden tedavi almamış olgularda % 23 'e ulaşan yanıt oranları bildirilmiştir. Görüldüğü üzere ilaç dozları, tedavi planlarındaki farklılık ve hasta popülasyonlarının farklılığı yanıt oranlarını etkileyen en önemli faktörlerdir. Mesela sisplatinin yüksek doz (100 mg/m²) kullanılması yanıt oranını arttırmakta ancak sağkalım süresini etkileyememektedir.

Yukarıda belirtilen 6 aktif sitostatik ilacı tek rejim olarak kullanan protokollerin ne performansı iyileştirebildiği ne de sağkalımı uzatmadığı anlaşıldığından araştırmacılar kombinasyon kemoterapisine yönelmişlerdir. Üçlü kombinasyonun ikili kombinasyona anlamlı bir üstünlüğü olmadığı düşünüldüğünden çalışmalar ikili rejimlerde yoğunlaşmıştır. Tek başına vinorelbine göre vinorelbin-sisplatin kombinasyonunda veya tek başına vindesine göre vindesin-sisplatin kombinasyonunda daha fazla bir sağkalım elde edildiği bildirilmiştir. Bununla beraber bu konuda da tartışmalar vardır. Randomize çalışmalar etoposid-sisplatin kombinasyonunun tek başına sisplatine veya tek başına etoposide göre anlamlı bir sağkalım üstünlüğü yaratmadığını düşündürmektedir.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & KEMOTERAPİ & YANIT:**

Kemoterapi sonrası en az 4 hafta süre ile tümöre ait semptom ve belirti kalmayan hastalar “tam remisyon”, tümör boyutlarında en az 4 hafta süre ile diğer bölgelerde progresyon veya yeni lezyon olmadan % 50 veya daha fazla azalma bulunması “kısmi remisyon”, tümör boyutlarında % 50 ‘nin altında küçülme veya % 25 ‘lik artış “stabil”, % 25 veya daha fazla artış ise “progresyon” olarak değerlendirilebilir.

İdeal bir kemoterapi protokolü yaşam süresini uzatmalı, pahalı olmamalı ve yaşam kalitesini bozmamalıdır. Kemoterapinin etkinliğini göstermede klasik olarak 2 parametreye bakılmaktadır: yanıt oranı ve sağkalım zamanı. Tümörün kemoterapiye verdiği cevap tümör çapındaki değişiklikler ile standardize edilmiş ve buna yanıt oranı adı verilmiştir. Yanıt ya tam yada kısmi olabilir. Ne yazık ki küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde yanıt hemen daima kısımıdır. Bir sitostatik ajana verilen yanıt oranı bildirildiğinde eğer standart bir protokol ile kıyaslanmadıysa bu orana şüpheyle bakmak gerekir. Çünkü hastaların performansı, hastalığın yaygınlığı ve semptomlar (kilo kaybı) gibi pek çok faktör yanıt oranını etkileyebilmektedir. Bu nedenle kemoterapinin aktivitesini değerlendirmede en önemli parametrenin sağkalım zamanı olduğu bildirilmektedir. Bu sürede 10 haftalık artış bile istatistiki, biyolojik ve klinik anlamlılık yaratacaktır.

Kemoterapi gören evre III küçük hücreli-dışı akciğer kanserliler incelendiğinde tedaviye en kötü yanıt veren histolojik tipin adenokarsinom olduğu bildirilmiştir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 410s).

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & NON-SMALL CELL:**

Evre I (T1N0M0,T2N0M0) non-small cell karsinomlu hastalarda standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi rezeksiyonun komplet olup olmamasına göre belirlenir. Rezeksiyonun inkomplet olduğu olgularda postoperatif dönemde radyoterapi uygulanır. Bu evrede adjuvan kemoterapi uygulanması standart değildir. Ancak klinik çalışma amaçlı kullanılabilir.

Evre II (T1N1M0,T2N1M0) olgularda da standart tedavi cerrahidir. Adjuvan radyoterapinin sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Ancak hastalısız yaşam süresini arttırması ve lokal nüksü önlemedeki başarısı nedeniyle tedaviye eklenebilir. Bu evrede adjuvan kemoterapi uygulaması standart değildir. Ancak klinik çalışma amaçlı kullanılabilir.

Evre IIIa (T3N1M0) evre II gibi tedavi edilir.

Evre IIIa (T1N2M0, T2N2M0, T3N2M0) olan olgularda neoadjuvan kemoterapi ve/veya neoadjuvan radyoterapi uygulanması ile alınan sonuçlar yalnız cerrahi tedavi veya radyoterapiden daha iyi sonuçlar vermiştir. Neoadjuvan tedavi cerrahi rezektabiliteyi arttırmakta ve mikrometastazların ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. 2001 yılına kadar neoadjuvan kemoradyoterapinin neoadjuvan kemoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir. Bu grup olgularda 2 veya 3 kür neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi tedavi uygulanır. Cerrahi sonrası kemoterapiye yanıt veren olgulara 2 veya 3 kür daha kemoterapi yapılır. Neoadjuvan kemoterapiye rağmen progresyon gösteren olgular radikal radyoterapi programına alınır.

T4N0 veya T4N1 olgularda mediasten organlarına minimal invazyon düşünülüyorsa neoadjuvan kemoterapi veya neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası hasta yeniden evrelendirilir. Operabl sınırlara çekilmişse ameliyat edilir yoksa eksternal radyoterapi (yanıt alınan olgularda kemoterapi de) uygulanır. Bazı seçilmiş olgularda (minimal karinal invazyon gibi) neoadjuvan tedavi olmaksızın doğrudan cerrahi uygulanabilir. Aynı lobda satellit lezyon nedeniyle T4 kapsamına giren olgularda önce cerrahi ve arkasından kemoterapi uygulanır. Postoperatif dönemde N1 yada N2 çıkan olgulara da tedaviye radyoterapi eklenir.

T4N2 olgularda standart tedavi yaklaşımı radyoterapi iken, son yıllarda radyoterapiye neoadjuvan kemoterapi eklenmesi veya eşzamanlı kemoradyoterapinin sağkalımı arttırdığının gösterilmesi tedavi şeklinin değişmesine neden olmuştur.

N3 olgular T4N2 olgular gibi tedavi edilirler.

M1 olguların Karnofsky performans skalası % 60 ‘ın altındaysa destek tedavisi verilir. Performans durumu % 60 ‘ın üzerinde olanlara kemoterapi eklenebilir. Uzak metastazı olan hastalarda kemoterapinin sağkalıma katkısı sınırlıdır. Ancak hastaların bir kısmında semptomatik palyasyon ve yaşam kalitesinde artışa neden olmaktadır. Soliter beyin metastazı uygun ise cerrahi olarak çıkarılır ve daha sonra kraniyal radyoterapi uygulanır. Akciğerdeki primer tümör T2N1’e kadar ise ona da cerrahi uygulanabilir. Primer tümörün T2N1 ‘e kadar olduğu bir olguda 1 adet rezektabl sürrenal metastazı varsa her iki bölgeye de cerrahi uygulanabilir.

Özel durumlar:

- 1- Evre I veya evre II olarak opere edilip postoperatif dönemde T4 veya N2 çıkan olgularda lokal nüks oranının yüksek olması nedeniyle radyoterapi uygulanır. Radyoterapiye kemoterapinin eklenmiş olması sağkalıma önemli bir etki yapmadığından önerilmemektedir.
- 2- Göğüs duvarı, mediastinal plevra ve ana bronş invazyonu gösteren tümörler doğrudan cerrahiye verilir ve ardından tümör yatağına radyoterapi uygulanır.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & RADYOTERAPİ:**

Radyoterapi gören bronş karsinomluların % 35 'nde kanser kitlesi tam olarak tahrip olur. Küratif amaçlı radyoterapi, performans statusu iyi olan, yeterli pulmoner rezervi bulunan ve hastalığı toraks ile sınırlı olan olgularda uygulanmalıdır. Küratif amaçlı radyoterapi 60 Gy'den az olmamalıdır. Eksternal radyoterapi kür amacıyla kullanılabileceği gibi primer tümörün lokal semptomlarını kontrol altına almak amacıyla da kullanılabilir.

Tam olarak rezeke edilmiş evre II ve IIIa hastalıkta postoperatif radyoterapi önerilmez. Yine tam olarak rezeke edilmiş N0 ve N1 hastalıkta postoperatif radyoterapi tersine sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Ancak tam rezeke edilmiş N2 hastalıkta postoperatif radyoterapi uygulanabilir. Diğer yandan postoperatif lenf nodu kapsül invazyonu saptanan olgularda radyoterapi endikasyonunu gösteren yeterli veri yoktur. Cerrahi girişim ile tümörü tam rezeke edilemeyenlere toraksa yönelik radyoterapi yapılmalıdır.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & RADYOTERAPİ & ENDİKASYON:**

- 1) AJR sınıflamasına göre evre III olup uzak metastaz olmayanlarda ve tekrar eden hastalığı olanlarda solunum fonksiyonları kısıtlıysa radyoterapi düşünülmelidir.
- 2) Hiler ve periferik yerleşimde yayılma durumuna göre cerrahi girişim yapılamazsa, pancoast tümöründe ise cerrahi girişimin kısıtlı olması nedeniyle radyoterapi uygundur.
- 3) Olgu N2 ve üzerindeyse pekçok merkezde cerrahi sonrası torakal radyoterapi verilmektedir. Bunun tek istisnası pancoast tümörüdür. Bu durumda preoperatuvar 3000 Rad verilip ardından operasyon şansı denenir.
- 4) Uzak metastazlı, supraklavikular lenfadenopatili, plevral efüzyonlu veya kardiyak tutuluğu olan olgular küratif torakal radyoterapi açısından değerlendirilmelidir.
- 5) Bronkojenik kanser metastazlarının tedavisinde ya bölgesel radyoterapi yada sistemik kemoterapi yapılmaktadır. İstatistiki çalışmalar tek başına radyoterapinin, tek başına cerrahiden daha iyi bir sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir.

*** BRONŞ & KANSER & TEDAVİ & RADYOTERAPİ & UYGULAMA:**

Radyoterapide paralel, karşılıklı sahalar kullanılır. Saha primer tümörü 2 cm. geçecek şekilde hesaplanır. Üst-orta ve hiler yerleşimli tümörlerin tedavisinde mediastinal sahanın alt kenarının, karınayı 5-6 cm. geçmesi yeterlidir. Alt lob yerleşimli tümörlerde alt kenar diyafragmanın vertebra hizasına kadar uzanır.

Kaviteli tümörler, enfekte olmadıkları takdirde tedaviye aynen solid tümörler gibi cevap verirler. Genellikle büyüklükleri ne olursa olsun mediasten gangliyonlarındaki metastazlar primer lezyona oranla radyoterapiye daha duyarlıdır. Buna karşılık supraklavikular bölgedeki metastazlar mediastinal kitlelere göre daha güç kontrol altına alınabilir. Küçük hücreli akciğer kanserinde ve supraklavikular lenfadenomegali yapan diğer bronş karsinomlarında supraklavikular alan ışınlanmaya dahil edilir. Ancak bu saha sadece önden ışınlanır. Medulla spinalise 4000-5000 Rad 'dan fazla verilmemelidir. Toraksa yönelik radikal ışınlamada 5500-6000 Rad verilir.

*** BRONŞ & KİST:**

Çeperlerinde düz kaslar, kıkırdak parçaları, mukus bezleri ve elastik doku bulunan, içi mukuslu, kanlı veya pürülan bir sıvı ile dolu, silendirik veya küboid epitel ile döşeli kistlerdir. Çoğunlukla trakea, karina ve ana bronşların etrafında lokalize olmuşlardır.

*** BRONŞ & KİSTADENOM:**

Trakeobronşiyal ağacın müköz sekresyon yapan yapılarıyla benzerlik gösteren beniy ve nadir görülen bir tümördür. Karakteristik olarak santral havayollarında intraluminal yerleşim gösterir. Bugüne

kadar bildirilen vakalar 7-67 yaş arasında olup cins ayrımı yoktur. Sigara ile ilişkisi gösterilememiştir. Olgular santral havayolu obstrüksiyonu ve tedaviye yanıt alınamayan astım kliniği ile başvururlar. Endoskopik ve radyolojik bulgular nonspesifiktir. Tümör çoğu kez kısa bir pedikül ile bronş duvarına bağlanmıştır. Genellikle 1-7 cm boyutlarındadır. Mukoid görünümdeki kesit yüzeyi multipl kistik yapılar gösterebilir. Cerrahi rezeksiyon sonrası rekürrens ve metastaz bugüne kadar bildirilmemiştir.

*** BRONŞ & KİST & KONJENİTAL:**

Konjenital bronşiyal kist respiratuvar traktusu döşeyen epitelle döşeli olup içinde kısmen veya tamamen mukus içermektedir. Histolojik olarak bronşektaziye andırır. İki formu vardır: Santral, periferik.

Santral olan konjenital kistler genelde tek olup ne komşu bronş ne de komşu akciğer dokusu ile ilişki göstermez. Duvarında mukus bezleri, kıkırdak, elastik doku ve kas vardır. Santral kist enfekte olursa içinde püy meydana gelir ve komşu bronşa fistülize olabilir. Bu durumda çek-valf mekanizması nedeniyle kist hacmi artabilir.

Periferik konjenital bronşiyal kistler ise genellikle multipl olup fetal gelişimin son aşamalarında bronş matürasyonunda bir bozukluk meydana geldiğini gösterirler. Genellikle silli olmayan silendirik epitelle döşelidir. Duvarlarında daha fazla elastik daha az kıkırdak doku taşımakla beraber genellikle mukus bezi içermezler. Enfekte olurlarsa konjenital natürleri anlaşılamayabilir.

*** BRONŞ & KOLLAPS:**

Amfizemin ve akciğer dokularında kompiyansın azalması neticesinde bronşların gerilme gücünün kaybolmasıyla oluşur. Hasta öksürdüğünde trakea ve büyük bronşların arka duvarlarının bazan total stenoza varan yükselmesi şeklinde kendini gösterir. Ciddi vakalarda trakea kesiti üçgen veya oval şeklini alır.

*** BRONŞ & LAVAJ:**

Oda ısısındaki serum fizyolojik ile yapılan bronş lavajı, surfaktanı uzaklaştırır, elastik direnç düşer ve havayolu direnci artar. Bronkoalveolar lavajdan sonra küçük ve büyük hava yollarında 3 saate kadar süren obstrüksiyon olur.

*** BRONŞ & METASTAZ:**

Endobronşiyal metastatik karsinomlar en sık meme, kolorektal, renal tümörler ve maliyın melanom olgularında görülür.

*** BRONŞ & MUKOZA & BEZ:**

Özellikle orta çaplı bronşlarda yoğunlaşmışlardır. Büyük bronşlardaki müköz bezler mukoza ve kıkırdak arasında yerleşmişlerdir. Müköz bezler, bronş sekresyonunun ana kaynağıdır. Hem müköz hem seröz hücreler içerirler. Seröz hücreler nötral glikoprotein, lizozim ve laktoferrin sekrete ederler. Müköz hücreler ise asid glikoprotein salgırlar. Normalde bronş salgı bezlerinde müköz ve seröz bezler karışık olarak bulunur.

İçinde bulunan lenfosit ve plazmositlerin IgA sentezlediği, kontraktıl fonksiyonu olan myoepitelyal hücrelerin ise sekresyonların transportuna yardımcı olduğu düşünülmektedir. Myoepitelyal hücreler ve bezin tüm diğer kısımları myelinsiz sinirlerce innerve edilir. Toplayıcı kanalların çevresinde kapillerler bulunur. Bu bezler sadece kıkırdaklı hava yollarında bulunurlar. Kıkırdakların çok daha fazla olduğu büyük bronşlarda sayıları en fazladır. Bu bezler otonom sinir sisteminin kolinerjik bölümüyle innerve olurlar.

Kronik sigara içimi bronşiyal mukoza bezlerini sayı ve hacim olarak arttırır. Bu artış hipertrofiden çok hiperplazi şeklindedir. Artmış sekresyonlar nedeniyle asinus lümenleri de genişler.

*** BRONŞ MUKOZA & HÜCRE:**

Lamina elastikanın üzerinde oturmuş pseudostratifiye kolumnar epitel ile arada non-silli poligonal hücreler vardır. Bronş mukozasında 8 tip hücre vardır:

- 1- Silli epitel
- 2- Goblet hücreleri
- 3- Clara hücreleri
- 4- Seröz hücreler

- 5- Bazal hücreler
- 6- İntermediyer hücreler
- 7- Kulchitsky hücreleri
- 8- Brush cell

*** BRONŞ & ÖDEM:**

Metakolin, PGF2-alfa, beta-agonistler, PGE1, VIP, histamin, substans P, bradikinin, bronşiyal kan akımını arttırarak ödem formasyonuna katkıda bulunabilirler. PAF, substans P, lökotrienler makromoleküllerin kandan havayoluna geçmesine neden olurlar. Makromoleküllerin havayoluna geçişi lateral intersellüler kanallardaki genişlemeyle oluşabilir. Yine tight junction 'larda aktin içeren epitel hücreleri mediyatörlerin etkisiyle kasılabilirler. Plazmayla sızan proteinler akciğer surfaktant fonksiyonunu anlamlı derecede bozdukları için hava yollarında yüzey gerilimi artar. Bu da ödem formasyonuna ve hava yollarının daralma eğilimine katkıda bulunur.

Endojen prostaglandinler, aslında havayolu iyon göçünü düzenleyen maddelerdir. İndometasin ile siklo-oksijenaz inhibisyonu yapılmca hava yollarındaki bazal (Cl⁻) sekresyonu azalır. Egzojen verilen PGD2, PGH2, PGE2, LTC4, LTD4 ve PGF2-alfa hava lümenine klorür sekresyonunu azaltır. Yine substans P, nörokinin-A, nörokinin-B de lümen (Cl⁻) sekresyonunu arttırırlar.

Solunum mukozası akut ödemde şiş, süngerimsi ve nemlidir. Bununla birlikte ödem uzun sürer veya tekrarlırsa endüryasyon oluşur. Doku devamlı kalınlaşır ve kıvamı sert hale gelir. Bu değişiklikler özellikle sillerin harap olması ve normal mukus örtüsünün kaybolmasıyla beraberdir.

*** BRONŞ & PAPİLLOM:**

Bronşiyal papillomların ilk kez tanımlandığı 1927 yılından bugüne kadar 100 'den az vaka bildirilmiştir. Papillomlar larinkste daha sık rastlanmalarına karşılık trakea ve bronş sisteminde nadir görülen tümörlerdir. Soliter olabilecekleri gibi multipl trakeobronşiyal papillomatozis şeklinde de görülebilir. Tüm trakeobronşiyal papillomaların skuamöz hücreli karsinoma değişme potansiyelleri olduğu kabul edilmektedir. Multipl papillomatozisin aksine soliter papillomlar genellikle sigara içen erkek yetişkinlerde görülür. Maliyn dejenerasyon riski fazladır. Özellikle 40 yaşın üzerindeki kişilerde soliter papillomların % 50 'sinde karsinomatöz değişim olabileceği ve radyoterapinin de bu riski arttırdığı bilinmektedir. Tümör multifokal gelişim gösterebileceğinden uyanık olunmalıdır.

Multipl papillomatozisin etiyolojisinde Human Papilloma Virus subtip 6 'nın rolünü öne çıkaran yayınlar vardır. Trakeostomi alanlarında siktir. Trakeobronşiyal papillomatozis adult yaşta rekürrens yapma eğilimi taşısa da maliyn dejenerasyon eğilimi soliter papillomlar kadar fazla değildir. Bir olguda larinksteki papillomun tesbitinden sonra bronkoalveoler hastalığın arasında 10 yıl geçtiği ve bu sürenin bazan 37 yıla kadar uzayabildiği tesbit edilmiştir. Trakeobronşiyal papillomatozis nadiren larinkste hastalık olmadan da ortaya çıkabilir. Semptomlar diğer obstrüktif hastalıklarda olduğu gibi wheesing, dispne, öksürük, hemoptizi bazan ateş ve göğüs ağrısıyla kendini gösterebilir. Radyolojik olarak ateletazi ve obstrüktif pnömoni bulguları gözlenebilir. Distal havayolları ve parankimin etkilenmesiyle kistik bronşektaziyi hatırlatan kaviteli multipl nodüler opasiteler izlenebilir. Bu kaviteler genellikle keratinöz debrisin bronşa ekspulsiyonu sonucu gelişir. Lezyonlar makroskobik olarak pembe-gri, intraluminal verrüköz çıkıntılar şeklinde görülür ve genellikle proksimal havayollarında yoğunlaşmışlardır. Akciğerlere yayılma özelliği nedeniyle laringotrakeal papillomatozisli hastaların % 1-2 'sinde prognoz kötüdür.

Tedavi genellikle cerrahidir. Lokal egsizyon yeterli olabileceği gibi bazı vakalarda lobektomi hatta pnömonektomi gerekebilir. Ancak hastalık sıklıkla nüks eder. Tedavide mikrocerrahi teknikler (kriyoterapi, koterizasyon, lazer vb.) uygulanabilir. Son yıllarda multipl papillomatozisde interferon ile immünoterapiyi deneyenler vardır. İlk 6 aydan sonra ,interferona verilen yanıt azalır. Spontan iyileşmeler görülebilir. Çocukluk döneminde hastalığın prognozu kötüdür ve % 90 mortalite ile seyredir (Dereli MŞ ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1997; 11: 91-6).

*** BRONŞ & PROVOKASYON TESTİ:**

Bronşiyal hiperreaktivitenin değerlendirilmesi için en iyi testtir. Bronş provokasyon testi ya nonspesifik ajanlarla (metakolin, histamin-soğuk-egzersiz...) veya spesifik ajanlarla (allerjenler, kimyasallar) yapılabilir. Genelde nonspesifik provokasyon testi uygulanmaktadır. Bu amaçla en sık olarak metakolin, histamin inhalasyonu ve egzersiz testi kullanılmaktadır. Test öncesi oral teofilin,

ketotifen ve diğer antihistaminikler en az 48 saat ,oral beta-2 mimetikler ve inhaler antikolinerjikler 12 saat, inhaler beta-2 mimetikler ise 8 saat önce kesilmiş olmalıdır. Testin amacı FEV1 ‘de % 20 azalma yapan dozun kantitatif olarak saptanmasıdır. FEV1 % 70 ‘in üzerinde ise provokasyon testleri yapılabilir. Solüsyonların 2-8 mikron çapındaki aerosol partiküller haline getirilmeleri gerekir.

Metakolin testinde dilüent salin solüsyonu iken histamin testindeki dilüent fosfat tamponlu salin solüsyonudur. Asetilkolin çok hızlı inaktive olduğu için kullanılmaz. Histaminin flaşing ve baş ağrısı gibi sistemik yan etkileri vardır. Metakolin 10 mg/ml ‘nin üzerinde normal kişilerde de obstrüksiyon oluşturur. Dolayısıyla kullanılacak dozlar bu düzeyin altındadır.

Tidal volüm manevrasıyla partiküller santralde, maksimal inspirasyonla periferde depozisyon gösterirler. Test maddesi serum fizyolojiktan başlayarak artan konsantrasyonlarda kullanılır. 10 dakikalık bir inhalasyondan sonra FEV1 ‘de % 20 ‘lik düşüş antijene duyarlılık için yeterli kabul edilir. Bundan sonra hastaya 2 nefes beta-2 agonist verilir. 10 dakika sonra FEV1 ve FVC değerlerine bakılır.

Adenozin 5’-monofosfat (AMP) bronkokonstriktör etkisini mast hücrelerinden histamin ve diğer hazır mediyatörlerin salınımına yol açarak gerçekleştirdiği, düz kaslar üzerine direkt etkisinin ise önemsiz olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Astımlı hastalarda AMP bronkoprovokasyon testinin havayolu enflamasyonu ile ilişkisinin metakolinden daha iyi olduğu saptanmıştır. Bronş aşırı duyarlılığını belirlemede yaygın olarak kullanılan ve eşik değeri belli olan metakolin, halen astım tanısında en duyarlı testtir. Ancak indirekt uyaranların astım tanısını doğrulamak için daha özgül olması, yakın gelecekte AMP ‘yi ön plana çıkaracaktır (Karaağaç ve ark. Toraks Dergisi 2003; 4: 161-167).

*** BRONŞ & RESEPTÖR:**

Bronş genişlemesiyle aktive olan strech reseptörler düzkaslarla temas halindedir. Hering-Breuer refleksinin reseptörü strech reseptörlerdir. Bronş epiteli arasında irritasyon reseptörleri bulunur. Bu iki reseptörün afferent ve efferent yolları vagus içindedir. Bu reseptörler mekanik ve şimik etkenlerle uyarıldıkları gibi histamin gibi mediyatörlerle de uyarılabilirler.

*** BRONŞ & RÜPTÜR:**

Künt travmaya bağlı bronş rüptürü % 0.3-3 oranında görülür. Fakat mortalite % 30 ‘a ulaşabilir. Dispne, hemoptizi, subkutan amfizem ortaya çıkabilir. Travmatik bronş rüptürü daha çok distal trakea ve ana bronşlarda meydana gelmektedir. Ana bronş rüptürü solda sıktır. Rüptürler transvers, longitudinal veya kompleks olabilir. Parsiyel rüptürler çoğu zaman spontan iyileşir. Plevral drenaaja rağmen akciğerin ekspansiyon olmaması, bol miktarda hava kaçağı, açılmayan veya ilerleyen lobar veya total atelektazi bronş rüptürünü akla getirmelidir. Grafide kollabe akciğerin üst sınırının rüptüre bronş seviyesinin altında görülmesi “Fallen lung sign” oldukça spesifik bir görünümdür. Kesinin distalindeki bronş ağzının retraksiyonu, dessenden sekonder pulmoner enfeksiyonları engelleyerek rüptür gelişiminden uzun zaman sonra bile reanastomoza olanak verir (Çımrın AH ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1994; 8: 91-6).

Üç oluş mekanizması söz konusudur:

- 1) Travma esnasında göğüs ön-arka çapı azalırken transvers çapı artmaktadır. Akciğer laterale doğru hareket ederken karina gerilir ve bu gerilime dayanamayan bronşiyal sistemin elastik yapısı rüptüre olur.
- 2) Glottis kapalıyken bronşiyal sistem sternum ile vertebralar arasında sıkıştığından intrabronşiyal basınç çok artarak rüptür oluşturur.
- 3) Karina ve krikoid kıkırdak, peribronşiyal dokulara fikse iken bunlara yakın dokuların ani ve aşırı hareketi rüptüre neden olur.

Bronş rüptürleri kural olarak acil cerrahi (ilk 48 saat içinde) gerektirirler (Solak O ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 54-6). Bronş rüptürünün tedavisi, rüptüre uçların tek tek absorban dikiş materyaliyle anastomozudur. Tamirde tercihan 3/0 veya 4/0 vicryl suture kullanılır. Anastomoz esnasında bronş olabildiğince çevre dokudan serbestleştirilmeli, gerginliği azaltmak için pulmoner ligaman kesilmelidir. Bu esnada sağlam taraf çift lümenli tüple havalandırılır (Başoğlu A ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2005; 12: 93-6).

*** BRONŞ & SEKESTRASYON: BAKINIZ BRONKOPULMONER SEKESTRASYON**

*** BRONŞ & SEKRESYON:**

Bronş sekresyonu birçok maddeden oluşur: Mukus, DNA, RNA, plazma sıvısı ve proteinleri. Bunların içinde DNA, sekresyonlara pürülan özellik verir ve mukoid balgamin renksiz, berrak ve köpüklü özelliğinin aksine, yapışkan, iplikimsi ve sarıdan yeşile kadar değişen renklerde olmasından sorumludur.

Bronş sekresyonlarında yağ damlacıklarının bulunması lipid pnömonisi veya yağ embolisini gösterir. Yağ damlacıkları ya makrofajın sitoplazmasında yada ekstrasellüler aralıkta serbest olarak bulunur. Yağlar sudan III gibi kırmızı bir boyayı absorbe ettiklerinde kolayca tanınırlar.

Cerahatli materyalde elastik lifler rutin olarak araştırılmalıdır. Elastik liflerin varlığı akciğer dokusunda aktif harabiyet olduğunu gösterir. Elastik lifleri araştırmak için balgam potasyum hidroksit maruz bırakılır. KOH (potasyum hidroksit) karşısında balgamda bulunan bütün hücresel elemanlar eridiğinden elastik lifler mikroskopta ince, uzun, dalgalı, ışığı yoğun bir şekilde yansıtan, değişik uzunlukta, uçları çatallaşmış veya kıvrılmış iplikçikler olarak görülürler.

*** BRONŞ & SİNİR:**

Parasempatik sistem gangliyonları bronş duvarında, sempatik sistem gangliyonları ise paravertebral gangliyon zincirindedir. Bronş epitelinin altındaki C lifli sinir uçlarının uyarılması vagus üzerinden afferent ve efferentlerle bronkospazma yol açar. Epiteli dökülen bronшта C lifleri direkt dış uyarılarla temasa gelir. Sonuçta bronş mukozası, uyarılara aşırı cevap verir hale gelir (Hiperreaktivite). Çeşitli enflamatuvar hücreler tarafından salgılanmış mediyatörler (örneğin bradikinin) açıkta kalmış olan sensoriyal sinir uçlarını uyararak, akson refleksini devreye sokarlar. Yani, ileti afferent liflerle santral sinir sistemine yerine kısa devre yaparak, substans P, neurokinin-A, calcitonin gene-related protein gibi nöropeptidlerin salıverilmesine neden olur. Buna non-adrenerjik non-kolinerjik mekanizma da denir. Her türlü tedaviyle astma krizi düzelmeyen hastalarda halothan, eter, ketamin gibi genel anesteziklerin etkili olması; hastada akson refleksinin rol oynadığını telkin etmektedir.

Adrenerjik ajanlar, havayolu parasempatik sinirlerinden asetil kolin salgısını alfa 2 reseptörler üzerinden baskımlarken beta 2 reseptörler üzerinden arttırmaktadırlar. Dolayısıyla uzun süre beta 2 agonist inhaler kullanımının havayolu vagal tonüsünü arttırabileceği unutulmamalıdır. Kronik beta 2 agonist maruziyetinde asetil koline verilen havayolu cevaplarının artmasında belki bu mekanizmanın rolü vardır.

*** BRONŞ & SİNİR & KOLİNERJİK:**

Kolinerjik sistem innervasyonu en çok trakea ve büyük hava yolları düzeyinde bulunurken periferde doğru gidildikçe azalır ve küçük hava yollarında ise hemen hiç yoktur. Havayolunda kolinerjik nöronlar lamina propria ve submukozada bulunmaktadır. Asetil kolin havayollarında sadece parasempatik sinirlerden salınmaz, epitel ve iltihap hücreleri de asetil kolin salgılayabilir. İnsanda asetil kolini sentezleyen enzim olan “kolin asetil transferaz” havayolu, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistemi döşeyen epitel hücrelerinde, plevra ve perikardda bulunan mezotel hücrelerinde, endotel, myosit, mast hücreleri, lökositler seri elemanlar ve alveoler makrofajlarda bulunmaktadır.

Bronşiyal epitel hücreleri $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 7$, $\beta 2$, $\beta 4$; alveoler epitel ise $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ nikotinik reseptör alt ünitelerini taşımaktadırlar. Submukozal bezler, havayolu ve damar düz kaslarında sadece $\alpha 7$ alt ünitesi vardır. Muskarinik reseptörler 5 tip (M1,M2,M3,M4,M5) olup membranla bağlantılı G proteinleriyle ilişkilidirler. M1 reseptörleri, nöronlarda potasyum kanallarını kapatarak depolarizasyonu tetiklerler ve çapı 2 mm'den küçük havayollarında yoğunlaşmışlardır.

Havayolunda kolinerjik nöronlar lamina propria ve submukozada bulunmaktadır. Havayolundaki otonom gangliyona gelen parasempatik sinirden asetil kolin salgısı presinaptik aralıkta bulunan M2 reseptörlerinin kontrolündedir. M2 reseptörleri aynı zamanda gangliyondan çıkan sinirin terminal ucunda da bulunmaktadır. Asetil kolin salgısı fazla olursa bu otoreseptörler aktive olmakta ve nörondan asetil kolin salgısı azaltılmaktadır. M2 reseptörleri nöronun asetil kolin salgısını negatif feed-back mekanizmayla kontrol etmektedirler. Otonom gangliyondan çıkan efferent kolinerjik sinirler havayolu düz kas tonüsünün kontrolünde ana mekanizmayı oluştururlar. M2 reseptörler sadece asetil kolin salgısını baskılamaz havayolu sempatik sinirlerinden noradrenalin salgısını da önlemektedir (Gönlügür TE, Gönlügür U. Cholinergic mechanisms in the airways. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 610-4).

Akciğer fibroblastları hem muskarinik hem de nikotinik reseptörler taşımaktadır. İnsan akciğer fibroblastları muskarinik reseptör uyarısına proliferasyon ile yanıt vermektedir. Diğer yandan annenin nikotin maruziyeti fetüs akciğerinde kollagen gen ekspresyonunu arttırmaktadır.

Bronş semptomatikleri siliyer aktiviteyi arttırıp mast hücrelerinden mediyatör salınımını inhibe ederler. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) havayolu obstrüksiyonunun tek geriye dönebilir bileşeninin vagal tonüs olduğu gösterilmiştir. Ancak histamin ile oluşturulan bronş hiperreaktivitesinde kolinerjik refleks mekanizmalarının rolü yoktur. Normal fizyolojik şartlarda her gün bronş epitel hücrelerinin % 1 'den azı değişime uğrarken bu oran havayolu inflamasyonu gibi patolojik durumlarda % 17 düzeylerine çıkabilir. Astım ve KOAH gibi havayolu inflamasyonu yapan durumlarda bronşlarda parasempatik aktivitenin arttığı bilinmektedir. Bu tür durumlarda asetil kolinin havayolu epitelinin yenilenme sürecinde rol aldığı zannedilmektedir.

*** BRONŞ & SİNİR & C LİFLERİ:**

Larinksten akciğer parankimine kadar dağılmış olan afferent C liflerinin uyarılması refleks bronkokonstriksiyon, öksürük ve mukus salgısına neden olmaktadır. Soğuk, sıcak gibi fiziksel veya histamin, seretonin, bradikinin, taşikininler, prostanooidler veya tromboksan A2 gibi inflamatuvar etkenler C liflerini uyarabilmektedir. Bu mekanizma da astım veya KOAH 'daki havayolu hiperreaktivitesine ve KOAH 'daki artmış vagal tonusa katkıda bulunabilir (Gönlügür TE, Gönlügür U. Cholinergic mechanisms in the airways. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 610-4). Bradikinin ile spesifik olarak uyarılırlar. Bronşiyal C lifleri otakoidlere (histamin, prostaglandin) büyük duyarlılık gösterirler. Bradikinin 'in köpekte düşük dozda sağ bronşiyal artere enjekte edilmesi bronşiyal C liflerini uyarır ve trakea segmentinde gerilimi arttırarak bradikardiye yol açmaktadır.

*** BRONŞ & STENOZ:**

Endobronşiyal tüberkülozun veya anastomoz yapılmış bronş rüptürünün bir komplikasyonu olarak oluşabilir. Tedavide balon dilatasyon ve metalik stentler kullanılabilir. Genişletici kuvvetin bronş duvarına radyal olarak uygulanması, annüler darlıklarda yöntemin başarılı olmasını sağlayan en önemli faktördür (Çımrın AH ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1994; 8: 91-6). Bronş stenozunda darlık gerisindeki havayolu konfigürasyonunun değerlendirilmesinde (bronkoscopi kontrendike veya inefektif olabileceğinden) koroner bilgisayarlı tomografi kullanılabilir.

*** BRONŞ & VAGUS:**

Bronşlardaki kolinerjik reseptörler guvanil siklaz üzerinden cGMP 'yi arttırarak bronş ödemi ve bronkokonstriksiyona yol açar. Bronşlarda parasempatik lifler, bronş bölünmesindeki ilk 9 jenerasyonda bulunur.

*** BRONŞ & VARYASYON:**

Bronş ağacı varyasyonları bronkoscopi veya torakoskopide % 0.7-1.4 oranında görülebilmektedir. Bronş ağacındaki morfolojik varyasyonlar özünde segmenter ve subsegmenter bronşların yerlerini değiştirmelerinden kaynaklanır. Bir diğer neden ise embriyolojik gelişim esnasında uygunsuz sayıda akciğer tomurcuklarının oluşumudur. Bronşun bazan kökeni bazan da gidiş seyri anormaldir. Anomali bazan tek bazan de diğer anomaliler ile beraberdir. Bronş varyasyonları akciğer rezeksiyonunda önemlidirler.

Sağ üst lob bronşu sağ pulmoner arterin (eparteriyel) üzerinde lokalize olmuştur. Orta lob ve alt lob bronşları ise sağ pulmoner arterin altındadırlar (hyperteriyel). Diğer yandan sol akciğerde hem üst lob hem alt lob bronşu hyperteriyeldir.

Atwell 1200 bronkografide sağ tarafı tutan 24 major anomali saptamıştır. Bunlardan 23 'ünden aksesuar bronş varken 1 'nde tersine eksiklik saptanmıştır. Aksesuar bronşların çoğunun sağ ana bronş veya trakeanın sağ yan duvarından kaynaklandığı bildirilmiştir.

Situs inversusta bronşiyal ağaç da ters dönebilir. Diğer yandan bronşiyal situs inversus durumunda eparteriyel üst lob sağda değil soldadır. Bunun tersine sağda hyperteriyel bronkus vardır.

*** BRONŞ & VARYASYON & AKSİLLER:**

Aksiller bronş genellikle subsegmental bir bronştur fakat bazan segmenter lokalizasyon sergileyebilir. Bu bronş sağ üst lobun lateral yüzlerine dallar verir. Aksiller bronş segmenter lokalizasyonlu ise genellikle sağ üst lob posterior segment bronşunun yakınından köken alır.

*** BRONŞ & VARYASYON & ALT LOB:**

Aksesuar superior segmental bronş, alt lob superior segment bronşunun ayrıldığı yeri köprüleyen birbirine yakın mesafeli iki bronştan ibarettir. Subsüperior segmental bronş ise alt lob bazal segmentleri havalandıran trunkusdan, alt lob superior segmentin distalinden çıkmaktadır.

*** BRONŞ & VARYASYON & ALT LOB & SOL:**

Alt lob bronşuna girildiğinde ilk göze çarpan superior segment bronşudur. Alt lobar bronşun 1 cm altından köken alan superior segment bronşu mediyal, lateral ve superior olmak üzere 3 subsegment bronşunu vermektedir. Bununla beraber bronkoskopist çoğu zaman alt lob superior segment içinde 2 subsegment girişi görmektedir. Bunun nedeni sağda % 86 mediyal ve superior subsegmentin, solda ise % 43 lateral ve superior subsegmentlerin aynı kökten çıkmalarıdır. Yine solda % 10 mediyal + superior, % 27 mediyal +lateral subsegmentler aynı köke sahiptir. Alt lob superior segmentin trifurkasyonu sağda % 6 solda % 15 oranında görülmektedir.

Gerek sol sistem gerekse sağ sistemde gözlenebilen bir varyasyon da subsüperior bronştur. Bu bronş alt lob superior segment bronşu ile altlob lateral segment bronşu arasından köken almaktadır. Subsüperior bronş sağda alt lob posterior ve superior solda ise posterior ve lateral segmentlere dallar vermektedir. Subsüperior bronşun solda laterale yönelmesinin nedeni superior segmentin derin bir posterior dal taşıması olabilir. Berg ve arkadaşları disseke ettikleri materyallerin % 45 'de bu dalın varlığını göstermişlerdir. Superior segmentin altında ve bazal segmentlerin üstünde kalan bölgeye subsüperior zon adı verilmektedir. Subsüperior bronşun dal verdiği bölgeleri normal şartlarda posterior bazal, diğer adıyla aksiller bazal segment bronşu havalandırmaktadır. Ancak bazan lateral bazal segment bronşlarından da bu alana dallar gitmektedir. Subsüperior bronş sağda daha fazla görülmektedir. Berg ve arkadaşları inceledikleri 60 materyalin % 62 'sinde sağda % 29 'nda ise solda subsüperior bronşu gözlemişlerdir. Subsüperior bronşa benzer lokalizasyon ve trase gösteren bir bronş daha mevcuttur: Subsüperior bronş muadili. Bu bronş en sık lateral ve posterior bazal segmentlerin kökünden daha az sıklıkla anteromediyal segment bronşunun üstünden çıkmaktadır. Bu haliyle subsüperior bronş muadili en sık olarak anterior bazal bronşun lateral dalı ile karışmaktadır.

Solda mediyal bazal segment bronşu sağa göre daha anterolateral pozisyonda olup çoğunlukla (% 87) anterior bazal segment ile ortak bir kökten çıkmaktadır. Bu yüzden pek çok yazar bu ikisini tek bir bronş olarak kabul ederler. Bununla beraber Boyden % 7 olguda sol mediyal bazal segment girişinin bağımsız olarak daha üst seviyeden ayrıldığını göstermiştir. Anteromediyal segment bronşunun altında lateral ve posterior segment bronşları vardır. Ancak Berg ve arkadaşlarının çalışmasında incelenen materyallerin sadece % 13 'nde trifurkasyon görülmüş diğerlerinde lateral ve posterior segmentlerin de tıpkı anteromediyal segment bronşu gibi ortak bir köke sahip oldukları izlenmiştir. Mediyal bazal segment bronşu % 10 oranında doğrudan alt lobar bronştan çıkarken % 3 oranında lateral segment bronşunun içinden köken alabilir. Mediyal segment bronşu sanıldığı gibi aksine alt lobun mediyal kısımlarını değil major fissüre komşu ön kısımları havalandırmaktadır. Sağda alt lobun mediyal segment bronşu paravertebral yüzeylere kadar uzanırken solda pulmoner ligamanın mediyaline bile geçememektedir. İşte burada paravertebral alanları havalandıran çoğu zaman altlob superior segment bronşunun mediyal dalıdır. Solda altlob-üst lob arasındaki füzyonlar nedeniyle mediyal segment komşu segmentlerce hatta doğrudan linguladan çıkan bir bronş ile de havalandırılabilir. Bilindiği üzere sol akciğerde alt lob ile üst lob arasında sıklıkla ancak değişen derecelerde füzyonlara rastlanmaktadır. Bunun bir nedeni insanların % 30 'nda solda major fissürün tam olmamasıdır.

Anterior bazal segment bronşu en karışık anatomiye sahip olup incelenen akciğer materyallerinin % 27 'sinde defektif bulunmuştur. Anterior bazal segment bronşunun lateral dalı subsüperior bronş muadilini verebilirken bazal dalının yerinde mediyal veya lateral segment bronşlarından gelen aksesuar dallar yer alabilir. Sol alt lobda anterior segmentin posterior ramusu % 35 oranında gözlenmeyebilir. Sol alt lobda lateral ve posterior bazal segment bronşları % 80 aynı düzlemde yer almışlardır. Lateral bazal segment bronşu önde yerleşmiştir. Berg ve arkadaşlarının serisinde materyallerin % 10 'da lateral segment bronşunun alt lobun mediyal segmentinden ayrıldığı gözlenmiştir. Posterior bazal segment bronşu diğer bazal segment bronşlarından daha geniş olduğundan bazı yazarlarca alt lobar bronşun devamı olarak kabul edilmektedir.

*** BRONŞ & VARYASYON & BRİDGING:**

İntermediyer bronşun sol ana bronştan ayrılması durumudur. Bu durum rekürren pnömoniler ile beraberlik gösterebilir. İlk kez 1976 yılında Gonzales-Crussi ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Sol

ana bronştan köken alan bronkus alt mediyaeni geçerek sağ alt lobu havalandırmaktadır. Bu olgu anus imperperatus gibi multipl konjenital anomaliler nedeniyle erken çocukluk döneminde ölmüştür.

*** BRONŞ & VARYASYON & EPARTERİYAL:**

Eparteriyal veya pre-eparteriyal bronkus, trakea distalinde sağ lateral duvardan veya sağ ana bronş lateral duvarından kaynaklanıp sağ üst lob apikal segmentin tamamını veya bir kısmını havalandıran bir bronştur. Sağ eparteriyal bronşun ilk kez 1880 yılında Aeby tarafından bulunmasıyla akciğerin asimetrik bir organ olduğu anlaşılmıştır. Bir kısım yazarlar eparteriyal bronşa trakeal bronkus demektedir. Bronkografi çalışmaları bu bronşun aslında aksesuar olmayıp bronş dallarının yer değiştirmesi sonucu oluştuğunu düşündürmektedir. Eparteriyal bronş dallanmadan tek bir sütun halinde sağ üst loba gidiyorsa varyasyon olarak düşünmek daha doğru olacaktır. Ancak eparteriyal bronş lümeni trifurkasyon gösteriyorsa o zaman bunu aksesuar bir bronş olarak kabul etmek gerekir. Eparteriyal bronşun nadiren solda yer alabileceği Boyden tarafından ifade edilmiştir. Soldaki eparteriyal bronş cerrahi rezeksiyon düşünülecekse önemlidir.

*** BRONŞ & VARYASYON & KARDİYAK:**

Aksesuar kardiyak bronş orta lob ayrimından ve alt lob süperior segment orifisinden önce intermediyer bronş mediyal duvarından köken alır ve ilk kez 1947 yılında Brock tarafından tarif edilmiştir. Sılığı % 0.09 ile % 0.5 arasında değişmektedir. Bu anomalide anlamlı erkek predominansı vardır. Kardiyak bronkusun derinliği değişkendir. Nadiren olgu hemoptizi ve enfeksiyon ile gelebilir.

*** BRONŞ & VARYASYON & ORTA LOB:**

Boyden adlı araştırmacı orta lob varyasyonlarını üç ana tipe ayırmıştır:

- 1) Yayın görülen lateral-mediyal tip (% 68)
- 2) Modifiye lateral-mediyal tip (% 14)
- 3) Süperior-inferior tip (% 18)

Orta lobun lateral segment bronşu anterior ve posterior olmak üzere 2 dala ayrılmaktadır. Anterior dal, lobun alt açısına doğru oblik olarak seyrederek. Posterior dal ise lateral yüzeye yönelmekle beraber lateral horizontal yüzeyleri de havalandırmaktadır. Lateral segment bronşu orta lob lateral segmentin ancak yarısını havalandırdığı için dominant havalanma mediyal segmentce sağlanır.

Orta lob mediyal segment bronşu süperior ve inferior olmak üzere iki dal vermektedir. İnférieur dal frenuma komşu olan oblik yüzeyi havalandırırken süperior dal öne yönelerek mediastinal ve horizontal yüzeylere dallar verir. Olguların bir kısmında orta lob mediyal segmentin inferior dalı segment bronşunun lateralinden değil de mediyalinden çıkmaktadır. Melnikoff adlı araştırmacı, orta lob mediyal segment bronşunun inferior dalına, frenum ile ilişkisinden dolayı, marginal ramus adını vermiştir.

Modifiye lateral-mediyal tip varyasyonda orta lob bronşu iki eşit parçaya ayrılmaz. Subsegment dalların orijin noktaları değişmiştir. Bir subsegment bronşu lobar bronkustan ayrılırken diğer 3 subsegment bir kökten beraberce dallanırlar. Olguların çoğunda tek olan subsegment lateral segmentin posterior dalıdır. Modifiye tip varyasyon bronkoskopik olarak mediyal dalın geniş lateral dalın küçük gözlenmesiyle kendini gösterir. Bu anomalide lateral segmentin anterior dalı, mediyal segmentten veya mediyal segmentin inferior dalından köken alabilir, mediyal segment aksesuar bir bronş tarafından havalandırılabilir. Orta lob segmentleri içinde en komplike olan mediyal segment bronşunun süperior dalıdır. Bu dal mediastinal yüz geniş olduğunda üç dala ayrılabilir.

Süperior-inferior tip varyasyon segment bronşlarının rotasyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır. İlk kez Brock orta lobda süperior-inferior yerleşimi tarif etmiş, Liard 50 olgulu analizinde % 8 oranında bu varyasyonu gözlemiştir. Bu anomalide mediyal segment bronşu sıklıkla üstte, lateral segment ise alttadır. Bazan mediyal segmentin süperior dalı aşağı doğru kaydığından inferior dalı lateral segmentin aksesuar bir bronşu gibi zannedilebilir. Bunun tersine inferior dal aşağı doğru kayarak süperior dalı lateral segmentin aksesuar bir bronşu gibi de gösterebilir. Bir diğer anomalide mediyal segmentin süperior dalının inferior dal + lateral segmentin üzerine süperpoze olmasıdır. Bu durumda gözlemci orta lob lateral segmenti, lateral segmentin posterior dalı zannedebilir.

Orta lobda yukarıda tarif edilen varyasyonların dışında bir varyasyon daha vardır. Buna trifurcate pattern denilmektedir. Anatomik piyeslerin % 2-3 'nde bu anomalie rastlanmaktadır. Bu varyasyonda

orta lob bronşu üçe ayrılmaktadır. Bu 3 dal: lateral segmentin anterior ve posterior dalları ile mediyal segment veya mediyal segmentin süperior ve inferior dalları ile lateral segmenttir.

*** BRONŞ & VARYASYON & TRAKEAL:**

Trakeal bronkus tüm bronkoskopik incelemelerin % 0.1-2 'sinde saptanır ve nerdeyse olguların hepsinde sağ lokalizasyonludur. Domuz bronkusu da denilmektedir. Çünkü domuzlarda yapısal olarak bulunmaktadır. Domuzlar dışında koyun, keçi, sığır, deve ve zürafalarda da mevcut bir anatomik oluşumdur. Trakeal bronş bazan kendi fissürü ile çevrelenmiş küçük bir akciğer dokusunu havalandırır. O zaman trakeal lobdan bahsedilir. Trakeal bronkus genellikle karinanın 2-6 cm. yukarisındadır.

Sağ trakeal bronş birkaç değişik patern sergileyebilir. Sağ üst lob bronşu yer değiştirerek buradan ayrılabilir. Bu durumda klasik trakeal bronkustan bahsedilir. Bazan de sağ üst lob apikal segment bronşu trakea distalinden ayrılır. O zaman da klasik eparteriyel bronştan söz edilir. Bunların dışında apikal segmenti havalandıran aksesuar bir bronş veya sağ üst lobu havalandıran aksesuar bir lob bronşu olma ihtimali de vardır. Sağ üst lobun içinde apikal segment görülemiyorsa trakeal bronşa prearteriyel demek gerekecektir. Şayet apikal segment izlenebilmiş ise bu durumda aksesuar adını alacaktır.

Sağ trakeal bronşun soldaki karşılığı olabilecek bir bronş orifisi ise genellikle trakeadan değil sol ana bronştan köken alır. Bu anomali ilgili akciğerde hava hapsine sebep olabilir. Sağda lokalize trakeal bronkusun çoğu zaman klinik bir anlamlılığı yoktur. Ancak bazı yayınlarda trakeal bronkusun çocuklarda rekürren pnömoni, stridor veya respiratuvar distres yaratabileceği bildirilmektedir. Bronşektazi veya bronşiyal stenoz da tabloya eşlik ediyorsa cerrahi girişim düşünülebilir. Mc Laughlin ve arkadaşları 412 bronkoskopiden 18 'nde bu anomaliye rastlamışlardır. Yalnız bu 18 olgunun 5 'nde sağ üst lobda pnömoni olduğu gözlenmiştir.

Bremer trakeal bronkusların oluşumunu embriyolojik hayatta gelişmiş olan trakeal tomurcukların regrese olamamasına bağlamıştır. Bu araştırmacı incelediği 80 insan embryosunun % 5 'nde trakeal tomurcuk saptamıştır. Bremer bu trakeal tomurcukların genellikle regrese olduğunu bazan bu regresyon sürecinin trakeal divertikül veya trakeal bronkus ile sonuçlandığını iddia etmiştir. Trakeal bronkus oluşumundaki diğer teori ise normal embriyogenezis sürecindeki yer değiştirmelerdir. Alescio ve Cassini bronşiyal mezenşimi trakeal epitelyuma implante ederek trakeal tomurcuğun oluşumunu indükleyebilmişlerdir.

*** BRONŞ & VARYASYON & ÜST LOB & SAĞ:**

LeRoux yaptığı 1000 bronkografiden % 3 'nde sağ üst lobda bronşiyal varyasyon saptamıştır. Bunların içinde en bilineni olarak apikal segment bronşunun trakea veya sağ ana bronştan ayrılması gösterilmiştir. Olguların yarısından fazlasında bu ektopik bronşun aksesuar olduğu ifade edilmiştir.

Sağ üst lob bronşunun bazan orta lob bronşunun hemen üstünden köken alabileceği görülmüştür. Sağ üst ve orta lob bronşları bazan orta lobun bulunduğu yerden beraberce ayrılabilirler. Bunun tersine orta lob bronşu sağ üst lob bronşunun olduğu yerden veya sağ üst lob anterior segment bronşunun proksimalinden de kaynaklanabilir. Sağ üst lob bronşu bazan trakea sağ yan duvarından çıkabilmektedir. Sağ üst lob anterior bronşu, orta lob girişinden köken alabilir. Boyden buna postarteriyel bronkus demiştir.

*** BRONŞ & VARYASYON & ÜST LOB & SOL:**

Sol üst lob bronşu içinde en sık gözlenen varyasyon linguladan sonra trifurkasyon yani 3 orifisin varlığıdır. Buna neden olan kabaca 4 anomali vardır:

- 1- Sol üst lob içinde aksesuar anterior bronş vardır. Boyden ve Hartmann inceledikleri 50 akciğerde sol üst lobda en sık gözlenen varyasyon bu anomali olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumda sol üst lobun anterior segment bronşu bir miktar aşağıya doğru yer değiştirecek ve bronkoskopist linguladan sonra 3 segment girişi izleyecektir. Bu anomali bazen apikoposterior segmentin apikal subsegmentinin anterior dalının yokluğu ile beraber olabilir. Aksesuar anterior bronş apekten itibaren önde geniş bir alanı havalandırırken gerçek anterior segmental bronş daha aşağılara dallar verir. Bu durum lingular segmentlerde göreceli bir küçüklüğe neden olabilir. Hatta lingula süperior subsegment bronşunun posterior dalı görülmeyebilir, anterior dalı da rudimenter kalmış olabilir. Bu da aksesuar anterior bronşun aslında lingula süperior segment bronşunun yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir.
- 2- Apikoposterior segment ile anterior segment arasında ek bir bronş vardır.

- 3- Anterior segmentin posterior subsegment bronşu doğrudan sol üst lobdan köken alabilir. Bu durumda ilgili bronş anterior segment içindeki yerinden daha santral bir lokalizasyona kaymıştır. Doğal olarak bu durumda anterior segmentin iki subsegmenti birbirinden bağımsız olarak sol üst lobdan köken almaktadır.
- 4- Apikoposterior segmentin posterior subsegmentinin posterior dalı doğrudan sol üstlob bronşu içinden çıkabilir. Scannell incelediği 13 akciğerin 12 'sinde bu anomaliye rastlamıştır.

Sol üst lobu ilgilendiren diğer bir anomali ise anterior segmentin posterior subsegmentinin lingulanın içinden köken almasıdır. Tabii bu durumda lingulektomi yapılması tahmin edilemeyen cerrahi riskleri gündeme getirecektir. Boyden ve Hartmann inceledikleri 50 otopsi materyalinin % 40 'da anterior segmentin posterior subsegmentinin olmadığını fark etmişlerdir. Yalnız bu durumda ilgili subsegmentin havalandırması gereken akciğer alanlarının apikoposterior segment veya lingula süperior segment bronşunca havalandırıldığı gözlenmiştir (J Thoracic Surg 1947; 31: 530-7).

*** BRONŞEKTAZİ:**

Proksimal subsegmental hava yollarını oluşturan bronşlardaki anormal ve kalıcı genişlemedir. Bronşektazi ilk kez 1819 'da Leannec tarafından tanımlandı Bayram AS ve ark. Akciğer Arşivi 2004; 2: 95-7).

*** BRONŞEKTAZİ & EPİDEMİYOLOJİ:**

Son 30 yılda gelişmekte olan ülkelerde bronşektazi daha nadir gözükür olmuştur. Bunun nedeni antibiyotiklerin daha kolay temini, hayat şartlarının iyileşmesi ve çocukluk döneminde boğmaca-kızamık immünizasyonlarının daha özenle yapılması olabilir. Massachusetts General Hospital 'deki bronşektazi olgularının sıklığı 1947 'de 10.000'de 45 iken 1984 'de 10.000'de 9 'a düşmüştür. İngiltere'de 1952 'de hastaneye başvuranların binde 5 'i bronşektazi iken 1960'da bu oran binde 1 'e düşmüştür. Bununla beraber genel prevalansın binde 2-5 gibi olduğu düşünülmektedir.

İskoçya 'daki 10.000 çocuktan birinde bronşektazi gözlenirken bu oran Alaska yerlilerinde 10.000 'de 6-7 gibidir. Bu gözlem bazı etnik grupların genetik olarak bronşektaziye eğilimli olduğunu göstermektedir.

*** BRONŞEKTAZİ & ETİYOLOJİ & ENFEKSİYON:**

Bronkopulmoner enfeksiyonlar bronşektazideki etiyolojik faktörlerin % 70 'ni oluşturmaktadır. 1960'lı ve 1970 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde çocukluk bronşektazilerinin % 14 'ü geçirilmiş kızamık ile ilişkili gibi görünüyordu. Kızamık, boğmaca ve İnfluenza pnömonisi sonrası folliküler bronşektazi geliştiği düşünülmektedir.

Reaktivasyon tüberkülozu bronkojen yolla implantasyon odakları oluşturduğundan bronş duvarında kazeifikasyon nekrozuna neden olmaktadır. Bronşektazi bazan inisiyal tüberküloz bronşiti sonrası da ortaya çıkabilmektedir. Primer tüberküloz sürecindeki lenfadenopatiler santral havayollarına basarak obstrüktif bronşektazilere zemin hazırlar. Obstrüktif süreç bazan tüberküloz bronkostenozuna nadiren de bronkolitiazise bağlı olabilir. Üst loblardaki bazı sakküler bronşektaziler iyileşmekte olan veya iyileşmiş tüberküloz kaviteleri olabilirler. Son yıllarda Mycobacterium avium-intracellulare 'nin de Mycobacterium tuberculosis gibi bronşektazi ile beraberlik sergileyebileceği bildirilmiştir.

Pulmoner histoplazmozis hiler lenfadenopati, bronş obstrüksiyonu ve sekonder bakteriyel invazyona neden olarak bronşektaziye predispozisyon yaratır.

*** BRONŞEKTAZİ & ETİYOLOJİ & OBSTRÜKSİYON:**

Bronş obstrüksiyonu doğrudan bronşektaziye sebep olmaz ancak mukosiliyer transportu bozduğundan bakteriyel enfeksiyonlara eğilim kazandırır. Deney hayvanlarında bronşların bağlanması distalde sekresyonların birikimine neden olmuş ancak enfeksiyon gelişmedikçe bronşektazi oluşmamıştır. Hidrotoraks ve artifisyal pnömotoraksta bronşektazi ortaya çıkmamasının nedeni de muhtemelen enfeksiyon gelişmemesidir.

Yabancı cisim aspirasyonları zamanında farkedilmezse yıllar sonra bronşektazi oluşumuna sebebiyet verebilir. Deney hayvanlarında bronşiyal ağaca steril yabancı cisim girmesinden 2-8 hafta sonra bronşektazinin oluşabileceği gözlenmiştir. Yabancı cisim aspirasyonunda önce obstrüktif amfizem, ateletazi, pnömoni daha sonra bronşektazi gelişir. Yabancı cisim olarak fındık, fıstık, leblebi, nohut gibi

organik materyaller aspire edilince bunları radyolojik olarak fark etmek zordur. Diğer yandan bu materyaller gidip bir segmentin içine girerler ve bronkoskopide zorlukla saptanırlar. Aylar sonrakronik öksürük, rekürren pnömoni ve hemoptizi olmuşsa bronşektazi gelişmiş demektir.

* BRONŞEKTAZİ & ETİYOLOJİ & SINIFLAMA:

1) Bronkopulmoner enfeksiyonlar (%70)

- a) Çocuklukta: Boğmaca, Kızamık
- b) Bakteriyel: Staph.aureus, Tüberküloz, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa
- c) Viral: Adenovirus (özellikle tip 7, 21), İnfluenza, Herpes simplex, HIV
- d) Fungus ve mikoplazmalar

2) Bronş obstrüksiyonu → Yabancı cisim, tümör, hiler adenopati, mukoid tıkaçlardır. Allerjik bronkopulmoner aspergilloz, postoperatuvar dönem ve bronkosentrik granülomda mukoid tıkaçlar görülebilir. Kronik bronşit, astma, relapsing polikondrit ve amiloidoz diğer bronş obstrüksiyonu nedenleridir.

3) Konjenital anatomik defektler → Bronkomalasi, trakeobronkomegali, bronşiyal kist, endobronşiyal teratom, pulmoner intralober sekestrasyon, pulmoner arter anevrizması, trakeo-özefajiyal fistül, sarı tırnak sendromu (yellow nail sendrom), ektopik bronş

4) İmmün yetmezlik durumları → IgA veya IgG yetmezliği, kronik granülomatoz hastalıklar

5) Hereditör anomaliler → İmmotil silya sendromu, alfa-1 antitripsin eksikliği, kistik fibrozis

6) Kronik aspirasyon pnömonileri → alkol, nörolojik hastalık, lipoid pnömoni

7) Diğer durumlar → Young's sendromu, rekürren aspirasyon pnömonileri, total kalp-akciğer transplantasyonu, iritanların (NH₃, N₂O, talk, silikat) inhalasyonu, bağ doku hastalıkları (romatoid artrit, Sjögren sendromu), primer lenfödem

* BRONŞEKTAZİ & FOLLİKÜLER:

Foliküler bronşektazi tanımı histolojik olarak bronş/bronşiyol duvarı veya komşu akciğer parankiminde lenfoid folikül ve lenf nodları formasyonunun olmasıdır. Genellikle hiler lenf bezlerinde büyüme vardır. Hastalık bazan tek bir bronkopulmoner segmenti bazan bir lobu tutabilir, bazen de multilober tutuluş sergileyebilir. Subepitelyal lenf folikülleri bronş lümeninin kısmi obstrüksiyonuna ve kompresyonuna yol açarak bronşektaziye neden olurlar. Lenfoid folikül formasyonu elastik doku kaybı ile beraberdir. Bazı olgularda elastik doku dışında düz kas ve kıkırdak dokuda da kayıp meydana gelmektedir. İlk lezyonlar bronşiyollerde ve komşu alveollerde ortaya çıkar. Hastalık ilerledikçe proksimal ve distal havayolları da tutulur. Bronşları çevreleyen nekrotik süreç mukus salgılayan bez kanallarını da dilate eder. Yer yer intersisyel pnömoni odakları gözlenebilir.

Foliküler bronşektazi viral (Adenovirus, kızamık, Herpes simplex) veya bakteriyel (boğmaca) enfeksiyonlar sonrası gelişebilir. Folliküler bronşektazi, kollajen vasküler hastalıklar (romatoid artrit, Sjögren sendromu), immünosupresyon, lenfoid bronşiyolektazi veya periferik kan eozinofilisi ile seyreden hipersensitivite reaksiyonları ile beraber olabilir. Hastalık silendirik, variköz veya sakküler bronşektazi ile seyredebilir.

* BRONŞEKTAZİ & FONKSİYON:

Bronşektazi alanında mukosilyer klirens bozulmuştur. Prekapiller düzeydeki anastomozlar nedeniyle soldan sağa şant vardır. Bronşlarda sekresyon birikmesi ve bronş ağacının distorsiyonları hava akımına karşı direnci artırır.

* BRONŞEKTAZİ & KLİNİK:

Bronşektazi klinik olarak kronik veya rekürren akciğer enfeksiyonlarıyla karakterizedir. Dolayısıyla olgular öksürük, bol mukopürülan balgam hatta bazan de halitozis ile gelirler. En sık görülen belirti öksürüktür. Öksürük genellikle kroniktir ve mukopürülan balgam vardır. Balgam bol miktarda olup sabah uyanınca çokca ekspektore edilir. Olguların % 50 'sinde hemoptizi, % 5-20 'sinde hipokrat parmağı vardır. Hasta taraf solunum hareketlerine tam katılamadığı için göğüs asimetrisi olabilir. Erken devre bronşektazide ince raller duyulabilir. Bununla beraber bronşektazide hakim olan dinleme bulgusu kaba rallerdir. İnspirasyonun 1/3 ilk kısmında duyulan kaba rallerin büyük bronşlarda biriken sekresyondan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Dik durma pozisyonunda üst lobların etkin drenaj

yapmalarından bu vakalarda relatif olarak semptom olmayabilir. Bronşektazi nazal polip, perenniyal rinit, pürülan sinüzit, kolitis ülseroza, infertilite ile beraber olabilir.

Bronşektazi esas olarak orta boy bronşları (subsegment) tutmakla beraber zamanla daha distal alanlara ve bronşiyollere doğru ilerler. Bronşlardaki irreversibl genişleme bazan normal bronş çapının 4 katını bulabilir.

*** BRONŞEKTAZİ & KOMPLİKASYON:**

Bronşektazik süreç kronikleştikçe hasarlanan kas, kıkırdak vb. yapıların yerini fibrotik doku alacaktır (peribronşiyal fibrozis). Bronşiyal arterlerdeki kan anastomozlardan pulmoner arterlere akınca sağ kalbin iş yükü artar ve kor pulmonale 'nin temelleri atılır. Kronik pnömoni, atelektazi ve amfizeme neden olur. Çok yavaş rezorbe olan bronkopnömoni odakları bronşektaziye düşündürmelidir. Hastalık pnömotoraks, ampiyem, solunum yetmezliği, kor pulmonale ve nadiren metastatik apseler ile hastalık komplike olabilir. Rekürren enfeksiyonlar sebebiyle amiloidoza yol açabilir. Amiloidozun erken bulgularından birisi de diyaredir. Amiloid birikimi karaciğer, dalak, böbrekte sıktır. Bronşektazide % 10-28 ANA (+) 'dir. (% 5-20) oranında çomak parmak görülür. Silindirik bronşektaziler allerjik bronkopulmoner asperjillozis ile komplike olabilir. Bronş duvarlarını tutan nekrotik süreç fokal akciğer apselerine neden olabilir. Bronşiyal keselerin kademe kademe enfekte sekresyonla dolması gaz değişimini imkansız kılacaktır.

*** BRONŞEKTAZİ & PATOGENEZ:**

Bronş tıkalı olduğu zaman dışarı drene olamayan sekresyon ve enflamasyon ürünleri bronş çeperinde genişleme ve harabiyete neden olur. Herhangi bir nedenle oluşan bronş tıkanması geride enfeksiyona yol açar. Enfeksiyon ise bronş duvarında harabiyet meydana getirir. Her enflamasyonun fibrozis ile iyileştiğini düşünürsek bronşlarda retraksiyon ve distorsiyonlar meydana geleceği bellidir. Sonuç bronşektazidir.

Boğmaca ve kızamığı takiben gelişen nekrotizan pnömoniler bronşiyal hasara yol açarlar. İlk 20 yılda saptanan bronşektazi olgularının yarısından kistik fibrozis sorumludur. Fibrozis traksiyon bronşektazisine yol açar.

*** BRONŞEKTAZİ & PATOLOJİ:**

Anatomik incelemede bronşlardaki genişleme plevral yüzeyden bile fark edilebilir. Oysa normal bir akciğerde bronşların gözlenebilmesi için plevra yüzeyinden 2-3 cm içeriye kadar girilmesi gerekir. Ektatik bronşlarda mukoza ödemli, iltihaplı ve ülseredir. Bronşektazik segment genellikle pürülan sekresyonlarla dolu olup epitelin altındaki belirgin granülasyon dokusu nedeniyle mukozal yüzey polipoid bir görünüm almış olabilir. Olay ilerledikçe elastik doku, düzkas, mukus bezleri hatta kıkırdak dokusu tahrip olur. Elastik lif ve kasların yerini fibrozis almıştır. Silli silindirik epitelin yerinde ise yassı ve küboid epitel vardır. Bronşektazi vakalarının çoğunda bronş arterleri genişleme eğilimindedirler ve sonunda bronkopulmoner arter sistemleri arasında anastomozlar gelişir. Bronşiyal arterlerin çapı normalde 1.5 mm iken 3 kattan fazla artmış olabilir. Submukozal granülasyon dokusunun yoğunluğu nedeniyle bronşiyal arterler kıvrımlı hal almışlardır.

Bronşiyal-pulmoner damarlar arasındaki anastomozlar çok artar. Bronş arterleri düzenlerini kaybetmiş ve yer yer ufak anevrizmalar şekli alacak kadar genişlemişlerdir.

*** BRONŞEKTAZİ & PREDİSPOZİSYON:**

Tüberküloz, tekrarlayan pnömoni, çocukluk çağı bronşitleri, sinobronşiyal sendrom, orta lob sendromu ve bronş tümörleri başlıca predispozan nedenlerdir. KOAH-Kor pulmonale 'li olguların % 27 'sinde bronşektazi vardır. Bronşların dilatasyonu kronik bronşit seyrinde de ortaya çıkabilmektedir.

Bronşektazi erkekte daha sık görülür. Bronşektazi altlarda sık ve (% 30) bilateralidir. Sol ana bronşun drenajının daha zor olması, sol ana bronşun daha dar olması ve sol ana bronşun pulmoner arterle çaprazlaştığı yerde hafifçe basıya uğraması nedeniyle sol alt lobta bronşektazi sağa göre 3 kat daha fazladır. Sol alt lobda posterior segment hemen her zaman tutulmuştur. Alt lob süperior segment ise olguların % 75 'nde salimdir. Üst lobların bronşektazisi çoğu kez geçirilmiş akciğer tüberkülozuna bağlıdır. Tüberküloz geçirenlerin % 15-20 'sinde sekel olarak bronşektazi ortaya çıkmaktadır. Allerjik bronkopulmoner asperjillozis ve kistik fibrozis de tüberküloz gibi üst loblarda bronşektazi yapma

eğilimindedir. Yabancı cisimlere bağlı bronşektazi ise sağda alt lob veya üst lobun posterior segmentine lokalizedir.

*** BRONŞEKTAZİ & RADYOLOJİ:**

Tübüler gölgeler, mukoid tıkaçların oluşturduğu eldiven parmağı görüntüsü, alt loblarda volüm kaybı, çok yavaş rezorbe olan bronkopnömoni odakları ve bal peteği görünümü bronşektaziyi düşündürmelidir.

*** BRONŞEKTAZİ & TANI:**

Kesin tanı bronkografi ile konur. Bronkografik olarak (silindirik, fusiform, sakküler) bronşektaziler vardır. Silendrik tip sıklıkla geri dönüşümlüdür. Bu tanımlama ilk kez 1950 yılında Reid tarafından yapılmıştır. Pnömoni ve trakeobronşitler pseudobronşektaziye yol açabildiklerinden bu enfeksiyonlardan 3 ay sonra bronkografi yapılmalıdır.

*** BRONŞEKTAZİ & TEDAVİ:**

Tıbbi tedavi ekspektorasyon ve antibiyotikten ibarettir. Bronşektazi olgularında karışık bakteri florası olduğu için antibiyogram değerlendirilmesi inefektif olacaktır. Yaygın hastalık olup antibiyoterapi uygulanmayanlarda sağkalım 10-15 yıldır.

Bronşektazinin cerrahi tedavisinde öncülüğü 1929 yılında Brunn ve Nissen yapmış, daha sonra 1943 yılında Jackson ve Huber, bronşektazi cerrahisinin prensiplerini tanımlamışlardır (Prieto D et al. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20: 19-24). Cerrahi girişim, mutlaka kuru dönemde yapılmalı, hastalıklı olabilecek bölgeler tekrarlama riskini engellemek için çıkarılmalıdır. Ancak mümkün olduğunca geride kalan akciğer dokusu korunmalıdır. Cerrahinin morbiditesi % 3-5, mortalitesi % 1 'den azdır. Tekrarlayan hemoptiziler cerrahi için kuvvetli bir endikasyondur. Diğer cerrahi endikasyonları:

- 1) Belli bir bölgeden masif hemoptizi
- 2) Tıbbi tedaviye dirençli lokal bronşektazi
- 3) Lokalize hastalığı olup sık sık tıbbi tedavi almak istemeyen hastalardır.

*** BRONŞEKTAZİ & TRAKSİYON:**

İleri derecede akciğer fibrozisi sonucu havayollarında dilatasyonlar gelişir. Yaygın akciğer fibrozisli olgular inspirasyonda daha fazla efor harcadıklarından transpulmoner basınç artar. Sonuçta bronşlarda boncuk dizisi gibi tortiyöz genişlemeler oluşur. Santral havayollarında duvarda kıkırdak desteği olduğu için buralar traksiyon bronşektazisinden korunur, ancak segmenter ve subsegmenter düzeylerde anlamlı dilatasyonlar oluşur. Bunun nedeni fibrotik dokunun retraksiyonu olduğu gibi son derece yükselmiş negatif plevral basınçtır. Patogenezi klasik bronşektaziden farklı olduğu için

*** BRONŞİT: BAKINIZ AKUT BRONŞİT VE KRONİK BRONŞİT.**

*** BRONŞİYAL ARTER:**

Bronşiyal arter genellikle torasik aortanın proksimalinde; subklavyen arterin çıktığı yerin hemen altında descendan aortadan köken alır. Bazan internal mammariyan arter veya ilk 2 interkostal arterin birinden de çıkabilir. İlginç bir durum da bronşiyal arterlerin anterior spinal arterle kollateraller içermesidir.

Her akciğerin en az 1 bronşiyal arteri vardır. Bronşiyal arterler, trakeobronşiyal ağacı izlerler ve submukozada pleksuslar oluştururlar. Bronş arterleri akciğere gelen toplam kanın % 1 'ni taşırlar. Başlıca trakeanın aşağı kısmını, respiratuvar bronşiyollere kadar uzanan bronşları ve visseral plevrayı beslerler. Bronş arterleri ayrıca anastomozlar aracılığıyla diğer birçok damarları, pulmoner arter ve venlerin vaza vazorumlarını, vagus sinirlerini, mediasten dokularını (perikard, trakeobronşiyal lenf bezleri) da beslerler. Büyük bronşların proksimal kısmında kanın bir kısmı bronş venleri aracılığıyla azygos-hemiazygos sistemine akarken bir kısmı da pulmoner venlere geçer.

Bronşiyal arterler özefagus, mediasten lenf bezlerine dal verdikten sonra ana bronş düzeyinde mediastinal visseral plevraya dallar verir ve bronş ağacı boyunca yayılır. Bronşiyal arteriyel kan submukozada kapillerleri oluşturduktan sonra adventisya daki venöz pleksusa geçer. Bronşiyal arterler, bronşun çevresini spiral biçimde sararlar. Bu esnada peribronşiyal sinirlere, pulmoner damar duvarları ve

intrapulmoner lenf nodlarına da kollateraller gönderir. Visseral plevra damarlarının arteriyolleri interlobüler septalar boyunca ilerleyip akciğer asinuslarının intersisyal dokusunda sonlanırlar.

*** BRONŞİYAL BAZAL HÜCRELER:**

Bazal membrana oturmuş, küçük, konik hücrelerdir. Diferansiye olmamışlardır. Başlıca büyük bronşlarda bulunurlar.

*** BRONŞİYAL BRUSH CELL:**

Tüm havayolları boyunca dağılmıştır. Yüzeylerindeki mikrovilluslar nedeniyle tıpkı intestinal hücreler gibi sıvı absorpsiyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

*** BRONŞİYAL EPİTEL:**

Bronşiyal epitel hücreleri havayoluna giren nosiseptif uyarılara karşı ilk savunma hattını oluşturmaktan başka sahip olduğu konstitüsyonel NO sentaz enzimi ile havayolu düz kas tonüsünü de regüle etmektedirler. Çeşitli kemokin ve sitokinleri ekspres edebilen bronşiyal epitel hücreleri allerjik havayolu enflamasyonunu modüle edebilmektedirler. Bronşiyal epitel hücreleri IL-1 beta, IL-3, IL-6, IL-8, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, TNF-alfa, LCF gibi sitokinleri; RANTES, MCP-1, MCP-4, MIP-1 alfa, eotaksin gibi kemokinleri; TGF-beta, PDGF, bFGF ve IGF gibi fibrojenik büyüme faktörlerini sentezleyip salgılayabilmektedirler. Havayolunun tamirine katılan bronşiyal epitel hücreleri bronkokonstriktör etkili PGF2 alfa ve bronkodilatatör etkili PGE2 'yi sentezleyebildiklerinden havayolu çapının kontrolünde nitrik oksid dışı alternatif mekanizmalara da sahiptirler. Bronşiyal epitel hücreleri siklo-oksijenaz enzimi dışında 15-lipoksijenaz enzimini de taşımaktadırlar. Astımlıların balgamında solübl ICAM-1 düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Diğer yandan insan bronşiyal epitel hücreleri solübl ICAM-1 sentezleyip salgılayabilmektedir

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE:**

Bronkokonstriktör ajanlara normalden daha çabuk ve güçlü yanıt verilmesi durumudur. Bronşiyal hiperreaktivite ölçümünde AMP, metakolin, histamin, propranolol, SO₂, substans P, bradikinin kullanılabilir. Solunum fonksiyon testleri normal iken belirgin bronş hiperreaktivitesinin varlığı astmanın temel özelliğidir.

$$PC20 = \frac{(C2-C1) (20-R1)}{(R2-R1)}$$

C2 = Son kullanılan konsantrasyon

C1 = Sondan bir önceki konsantrasyon

R1 = C1 'den sonra FEV1 'deki % azalma

R2 = C2 'den sonra FEV1 'deki % azalma

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Bir kısım araştırmacılar astıma eşlik eden bronşiyal hiperreaktivite sürecinde eozinofil infiltrasyonunun esansiyel bir faktör olduğunu öne sürmüşler ve allerjenin indüklediği havayolu aşırıcevaplılığının oluşabilmesi için bronş mukozasında aktive eozinofillerin bulunması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu grup araştırmacılar antijenin indüklediği bronşiyal hiperreaktivite sürecinin akciğer dokusuna eozinofillerin akümüülasyonu ile birliktelik sergilediğinden yola çıkarak astımlı olgularda havayolu eozinofili ile bronşiyal reaktivite arasında anlamlı korelasyon olduğunu iddia etmişlerdir.

Wheesing ve rinokonjektivit anamnezi veren, polen allerjisi bulunan ve bronşiyal hiperreaktiviteye immünoterapinin etkinliğini araştıran bir çalışmada havayolu aşırıcevaplılığı ile serum ECP arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada immünoterapi alan olgularda polen sezonunda serum ECP artmazken tedavi almayan olgularda artmıştır. Gerçi son yapılan çalışmalarda bronşiyal hiperreaktivite oluşturan inhaler allerjen dozlarının periferik kan eozinofil ve lenfosit aktivasyon markırlarında anlamlı bir değişikliğe yol açmak zorunda olmadığı da bildirilmektedir.

Eozinofiller aslında bronşiyal reaktiviteyi etkileyebilecek hücrelerdir. Deneysel çalışmalar O₂⁻ ve H₂O₂ gibi serbest oksijen radikallerinin bronkokonstriksiyon ve havayolu aşırıcevaplılığına yol açabileceklerini göstermiştir. Antijen maruziyetinin ise eozinofilleri havayoluna çekip oksidatif

metabolizmalarını tetiklediği bilinmektedir. Eozinofiller de nötrofil lökosit ve alveoler makrofajlar gibi serbest oksijen radikalleri üretebilen hücrelerdir. Eozinofil lökositler reaktif oksijen metabolitleri ile olduğu gibi salgıladıkları lökotrienler veya katyonik proteinleriyle de bronşiyal hiperreaktiviteye neden olabilirler. MBP dozla ilişkili bir şekilde havayolu aşırıcevaplılığına neden olmaktadır. MBP ve EPO trakea içine verildiğinde 1 saat süren geçici bir bronkokonstriksiyona yol açmaktadırlar. MBP ‘nin respiratuvar düz kaslarda meydana getirdiği hiperreaktivite epitel bağımlı bir reaksiyondur. Yani bronş epitelini olmazsa MBP havayolu aşırıcevaplılığı meydana getiremez. Bununla beraber diğer bir deneysel astım modelinde trakeal epitelin ortamdan alınması aktive eozinofillerin neden olduğu bronşiyal hiperreaktiviteyi engelleyememiştir. Bu da eozinofillerin alternatif hiperreaktivite yapıcı güçleri olduğunu göstermektedir. Bu alternatif mekanizmalardan biri de MBP ‘nin M2 muskarinik reseptör antagonisti etkinlik göstermesidir. MBP kallikreini aktive ederek bradikinin gibi kininlerin sentezine yol açarak da bronşiyal hiperreaktiviteye neden olabilir.

Nitrojen mustard ile granülositopenik hale getirilen hayvanlarda antijene verilen geç faz astmatik yanıtın oluşmadığı ve bronşiyal hiperreaktivitenin gelişmediği saptanmıştır. Bu hayvanlara homolog lökosit transfüzyonu yapılmış antijene verilen bronşiyal hiperreaktivite yanıtı tekrar ortaya çıkmıştır. Bu gözlem granülositer seri elemanlarının bronşiyal hiperreaktivite gelişimi için mutlak gerekli bir faktör olduğunu düşündürse de havayolundaki enflamatuvar hücre sayısı ile bronşiyal hiperreaktivite arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Antijen inhalasyonunun tetiklediği bronşiyal eozinofili ve bronşiyal hiperreaktivitenin birbirinden ayrı süreçler olduğu; bronşiyal eozinofiliyi inhibe eden ajanların bronşiyal hiperreaktiviteyi her zaman bozmayacakları ifade edilmiştir. Hafif astımlılarda yapılan bir çalışmada indükte balgam eozinofil lökosit düzeyleri ile bronşiyal hiperreaktivite arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Toluen diizosiyanat-albümin konjugatları ile oluşturulan bronşiyal hiperreaktivite sürecinde ise havayollarında eozinofil lökosit infiltrasyonu yoktur.

IL-5 gen overekspresyonu olan farelerde ve intratrakeal IL-5 verilen kobaylarda havayolu eozinofil akümüasyonu oluşmuş ancak bronşiyal hiperreaktivite meydana gelmemiştir. Diğer yandan *Toxocara canis* enfeksiyonu nedeniyle bronşiyal eozinofili yaratılmış deney hayvanlarında paradoks olarak trakeal “hiporeaktivite“ oluşmuştur. Bu gözlemler bronşiyal eozinofili ile bronşiyal hiperreaktivitenin ayrı süreçler olduğunu ve aralarında neden-sonuç ilişkisi kurulmaması gerektiğini göstermektedir. Eozinofiller gerekli potansiyeli taşıyıcılar da tek başlarına bronşiyal hiperreaktivite oluşturabilecek hücreler değildirler.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & EPİDEMİYOLOJİ:**

Bronş hiperreaktivitesi çocuklarda % 20 ‘nin üzerinde, erişkinlerde ise % 40 civarında bulunmaktadır. Hiperreaktif bulunanların % 8-37 ‘si asemptomatiktir. Bu kişilerin 2 yıllık izleminde ancak % 20 ‘sinin astma olduğu, % 50 ‘sinin tamamen normale döndüğü, kalan % 30 ‘nda ise zaman zaman devam eden nonspesifik yakınmalar kaldığı tesbit edilmiştir. Bronşiyal hiperreaktivite astımdaki primer fizyolojik anomali olup geniş toplum kesimlerini ilgilendiren prospektif çalışmalar artmış metakolin cevaplılığının gelecekte kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & EPİTEL:**

Allerjen maruziyeti bronş epitelinde konstitüsyonel nitrik oksit sentaz ekspresyonunu azaltmaktadır. Bu mekanizma nedeniyle belki bronşiyal hiperreaktivite meydana gelmektedir. Bronkoprotektif nitrik oksit muhtemelen kalsiyum-bağımlı konstitüsyonel nitrik oksit sentaz tarafından üretilmektedir.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & ETİYOLOJİ:**

Astma bronşiyal hiperreaktivite ile karakterize bir hastalıktır ve tüm semptomatik astmalılarda vardır. Astma, genellikle geç başladığı için kazanılmış bir anomali olarak kabul edilebilir. Bronşlar bir kez hiperreaktif hale gelirlerse değişik nonspesifik stimuluslarla astma benzeri yaygın havayolu obstrüksiyonu kolayca ortaya çıkar. Bronşiyal hiperreaktivite astma dışında; kistik fibrozis, kronik bronşit, bronşiyolit, viral üst solunum yolu enfeksiyonu, allerjik rinit, duman inhalasyonu, sarkoidozis, kimyasal iritanlara maruziyet, hipersensitivite pnömonitisi, Kartagener Sendromu, konjestif kalp yetmezliği gibi durumlara eşlik edebilir. Sprey, buhar dumanları, zemin temizleyicileri, kaynak buharları da bronşiyal hiperreaktiviteye neden olabilir. Atopik kişilerde bronşiyal hiperreaktivite prevalansı sıktır.

Astması olmayan allerjik rinitli hastaların yarısından fazlasında sıklıkla astmatik düzeyde metakoline karşı reaksiyon görülmektedir.

Viral enfeksiyon geçirenlerde gelip geçici bronşiyal hiperreaktivite görülebilir. Sigara dumanı 2 saat, üst ve alt solunum yolları enfeksiyonu 6 hafta, canlı aşılar 3-6 hafta süreyle bronşiyal hiperreaktiviteye yol açarlar. Bir çalışmada sigara bırakıldıktan 2 ay sonra kronik öksürüğün tam olarak geçtiği ancak bronşiyal hiperreaktivitenin 6 ay sonra bile değişmediği saptanmıştır.

Bronşiyal hiperreaktivite günlük sodyum tüketiminden etkilenir.

Bronşiyal epitel deskuvamasyonun bronşiyal hiperreaktiviteye neden olabileceği öne sürülmüş olmakla beraber Lozewicz ve arkadaşları hafif atopik astımlılarda bronşiyal epitel yapısında bariz bir değişiklik olmadan bile havayolu hiperreaktivitesinin mevcut olabileceğini göstermişlerdir.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & HAVAYOLU:**

Bronşiyal hiperreaktivite 'de havayolu çapı önemli bir faktördür. Havayolu çapı ise havayolu düz kas hücrelerinin tonüsüne ve subepitelyal bölgenin kalınlığına bağlı olarak değişir. Ödem ve enflamasyon, subepitelyal bölgeyi kalınlaştırıp düz kas aktivitesini etkileyebilir.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & IL-16:**

Bronşiyal hiperreaktivite sürecinde rol alabilecek bir diğer sitokin ise IL-16 'dır. Atopik astımlılarda akciğere antijen maruziyetini takiben en erken ortama serbestlenen lenfosit kemotaktik maddelerin IL-16 ve MIP-1 alfa olduğu tesbit edilmiştir. Deney hayvanlarında IL-16 'ya yönelik monoklonal antikolarla antijen inhalasyonuna verilen havayolu aşırıcevaplılığı inhibe edilebilmiş ancak havayolu eozinofil lökosit akümülyasyonunda anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir. IL-16 sentezi CD4(+), CD8(+) T lenfositler ve eozinofil lökositler dışında bronşiyal epitelce de gerçekleştirilebilmektedir. Havayolu epitelinin IL-16 dışında IL-8 'i de sentezleyebileceği düşünüldüğünde antijenin indüklediği bronşiyal hiperreaktivite sürecinin epitel hücrelerince de tetiklenebileceği anlaşılmaktadır. Allerjen inhalasyonu esnasında anti-IL-16 monoklonal antikolarının kullanılması deney hayvanlarında antijen-spesifik IgE sentezini de anlamlı derecede baskılamaktadır. Bu da antijen (ovalbümin) inhalasyonu esnasında açığa çıkan IL-16 'nın bronşiyal hiperreaktivite dışında IgE sentezine de karıştığını göstermektedir.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & IL-4:**

Bilindiği üzere atopi, bronşiyal hiperreaktivite için önemli bir predispozan nedendir. Atopi, kalıtsal olarak aşırı IgE sentezleme özelliği olarak tanımlandığından ve IgE sentezinde major stimulusu IL-4 'ün yaptığından anlaşılmıştıktan sonra gözler bronşiyal hiperreaktivite ile IL-4 ilişkisi üzerine çevrilmiştir. Antijene verilen bronşiyal hiperreaktivite sürecinde IL-4 'ün de rol oynadığı sanılmaktadır. Deney hayvanlarında antijene bronşiyal hiperreaktivite yanıtının verilebilmesi için ortamda IL-4 'ün bulunması gerektiği bildirilmiştir. Astımlılarda IL-4 inhalasyonunun bronşiyal reaktiviteyi arttırdığı, anti-IL-4 monoklonal antikolarıyla T lenfositlerin tetiklediği bronşiyal hiperreaktivitenin engellenebileceği belirtilmiştir. Buna karşın anti-IL-4 monoklonal antikolarının antijene verilen bronşiyal hiperreaktiviteyi engelleyemediğini, bir hafta boyunca IL-4 verilen deney hayvanlarında havayolu reaktivitesinde artış görülmediğini ifade eden araştırmalar da mevcuttur. Diğer yandan IL-4 sentezleme yeteneği olmayan farelerin de aeroallerjenlere bronşiyal hiperreaktivite ve havayolu eozinofilisi ile yanıt verebilecekleri gösterilmiştir.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & IL-5:**

Allerjik havayolu enflamasyonu eozinofillerin akümülyasyonu ile karakterize olduğundan IL-5 'in bronşiyal hiperreaktivite üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bilindiği üzere IL-5 eozinofillerin terminal matürasyonundan sorumlu olan sitokin olup IL-5 overekspresyonunun kan ve doku eozinofil düzeylerini arttırabileceği gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda, IL-5 inhalasyonu yapılan astmatiklerde bronşiyal eozinofili ve bronşiyal hiperreaktivitenin artabileceği bildirilmiştir. Anti-IL-5 antikolarının viral solunum yolu enfeksiyonlarına eşlik eden bronşiyal hiperreaktiviteyi ve antijene verilen havayolu aşırıcevaplılığını önleyebildiğine dair literatür bilgileri mevcuttur. Buna karşın anti-IL-5 antikolarının antijene verilen bronşiyal eozinofiliyi inhibe edebildiği ancak bronşiyal hiperreaktivite üzerine etkili olmadığını söyleyenler de bulunmaktadır. Bazıları ise antijenin tetiklediği bronşiyal hiperreaktivitenin

anamlı derecede baskılanması için anti-IL-4 ve anti-IL-5 monoklonal antikorlarının beraberce kullanılması gerektiğini öne sürmüşlerdir.

IL-5 'in havayollarında nörojenik enflamasyonu tetikleyerek bronşiyal hiperreaktiviteye neden olması mümkündür. Deneyisel çalışmalarda IL-5 'in indüklediği havayolu aşırıcevaplılığının NK2 reseptör antagonistleri ile inhibe edilebileceği gösterilmiştir. NK2 reseptörleri başlıca nörokinin A tarafından stimüle edilmekte ve bronkokonstriksiyon yanıtında önemli rol oynamaktadır. NK1 reseptörleri ise esas olarak substans P tarafından tercih edilmekte ve enflamatuvar aksiyondan sorumlu en önemli taşıyıcının reseptör subgrubu gibi görünmektedir. Substans P buruna verince NK1 reseptörleri üzerinden lokal vazodilatasyona neden olmakta ve nazal hiperreaktiviteyi tetiklemektedir. Diğer yandan substans P 'nin havayollarına verilmesi, eozinofil migrasyonuna neden olmaksızın bronşiyal hiperreaktivite yaratmaktadır. Bununla beraber bir grup araştırmacı substans P 'nin eozinofil kemotaktik aktivite taşıdığını veya bronşiyal epitelden LTB4 gibi eozinofil kemoaktik faktörler salgılabileceğini belirtmektedir.

IL-5 belki de havayollarında VLA-4(+) hücrelerin akümülyasyonunu tetikleyerek bronşiyal reaktiviteyi arttırmaktadır. Kobayda intranazal yolla verilen IL-5 'in bronşiyal aşırıcevaplılığa neden olabileceği ancak bu etkinin anti-VLA-4 monoklonal antikorlarıyla önlenebileceği bildirilmiştir. Anti-VLA-4 antikorları antijene verilen bronşiyal eozinofili yanıtını bozamamış ancak antijene verilen bronşiyal hiperreaktiviteyi önlemiştir. Havayolu aşırıcevaplılığında VLA-4(+) hücrelerin (lenfosit, eozinofil, monosit) en önemli rolü oynadığı sanılmaktadır. VLA-4 inhibitörü verilen hayvanlarda antijen maruziyetinden 24 saat sonra bronşiyal hiperreaktivite kalmadığı bildirilmiştir. Anti-VLA-4 gibi anti-ICAM-1 monoklonal antikorlarının da bronşiyal aşırıcevaplılığı azaltılabileceği öne sürülmüştür.

Bu potansiyel etkilerine rağmen IL-5 'in farede antijene verilen havayolu aşırıcevaplılığında önemli bir rol oynamadığı gözlenmiştir. Nippostrongylus brasiliensis enfeksiyonunda parazitin akciğerden geçişi esnasında akciğer hasarı ve bronşiyal hiperreaktivite meydana gelmektedir. IL-5 sentezleyemeyen mutant deney hayvanlarında eozinofil infiltrasyonu ve akciğer hasarının gelişmediği fakat bronşiyal hiperreaktivitenin yine de olduğu izlenmiştir.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & IL-8:**

Bronşiyal hiperreaktivite her ne kadar değişik etiyolojiler ile beraberlik sergilese de bu sürece neden olabilecek sitokinler üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Üzerinde çalışılan sitokinlerden biri IL-8 'dir. Tekrarlayan intranazal IL-8 maruziyetlerinin bronşiyal hiperreaktiviteye neden olabileceği gösterilmiştir. Havayoluna IL-8 ekilmesi, tıpkı IL-5 gibi, havayolu eozinofil akümülyasyonuna neden olmaktadır. Nötrofillerin transendotelyal migrasyonunu tetikleyen IL-8 aynı zamanda duyarlaşmış eozinofil ve bazofillerin de dokuda yoğunlaşmasına neden olabilmektedir. Gerek astmatiklerde gerek kronik bronşitli olgularda normallere göre bronş lavaj sıvısında IL-8 'in arttığı gösterilmiştir. Bu gözlemler IL-8 aracılı reaksiyonların bronşiyal nötrofili, bronşiyal eozinofili ve bronşiyal hiperreaktiviteye neden olabileceklerini göstermektedir.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & İNTERFERON:**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda antijenin indüklediği havayolu eozinofil akümülyasyonunun inhibisyonunda en önemli faktörün endojen gamma-interferon sinyali olduğu öne sürülmüştür. Ancak bu bilgiye paradoks olarak, gamma-interferona karşı oluşturulmuş monoklonal antikorların antijene verilen bronşiyal hiperreaktiviteyi tamamen önleyebileceği iddia edilmektedir

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & LENFOSİT:**

Pasif sensitizasyona maruz kalan fareler içinde sadece atimik olanlar antijen inhalasyonuna bronşiyal hiperreaktivite yanıtı verememişlerdir. T ve B lenfositleri olmayan deney hayvanlarında allerjenin indüklediği bronşiyal hiperreaktivite sürecinin gelişebilmesi için tek başına T lenfositlerin varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir. Duyarlı hayvanlardan elde edilen CD4(+) ve CD8(+) T lenfositlerin kontrol hayvanına transfüzyonu ile havayolu aşırıcevaplılığı nakledilebilmiştir. Bu gözlemler antijenin tetiklediği bronşiyal hiperreaktivite sürecinde T lenfositleri "yönetici" konumuna getirmektedir. Önceden steroid tedavisi uygulanması antijene verilen bronşiyal eozinofili ve bronşiyal hiperreaktiviteyi tamamen inhibe etmektedir. Steroid yerine T lenfositlere selektif bir immünosupresif olan siklosporin A kullanılıncaya havayoluna enflamatuvar hücre göçü engellenmiş ancak bronşiyal hiperreaktivite yine de ortaya çıkabilmiştir. Bu gözlem yukarıdaki bilgilere paradoks olarak antijene

verilen bronşiyal hiperreaktivite sürecinde T lenfosit dışı mekanizmaların da var olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber allerjen maruziyetinden sonra ortaya çıkan havayolu aşırıcevaplılığında T lenfositlerin primer rolü oynadığı sanılmaktadır.

T lenfositler bilindiği üzere heterojen bir hücre grubudur. Alfa-beta reseptörü taşıyanlar CD4/CD8 ekspresyonlarına göre T helper/T sitotoksik olarak isimlendirilmektedir. CD4 (+) ve CD8 (+) T hücreler ise sentezledikleri sitokinlere göre T helper-1/T helper-2 veya T sitotoksik-1/T sitotoksik-2 diye farklı efektör hücre gruplarına ayrılmaktadırlar.

Deney hayvanlarında allerjenlerin bronşiyal hiperreaktivite geliştirilebilmeleri için CD4 (+) T lenfositlerine gereksinim duydukları bildirilmiştir. Antijen maruziyetinden sonra akciğerden elde edilen T lenfositlerin çoğu CD4(+) olup % 90 'ı alfa-beta T hücre reseptörü taşımaktadır. Diğer yandan astımlıların CD4 (+) T lenfosit popülasyonu incelendiğinde hem T helper-1 hem T helper-2 hücrelerin havayollarında var olduğu izlenmektedir. BCG aşılması ile T helper-1 fenotipinin indüklendiği, dolayısıyla T helper-2 lenfositlerin gelişiminin baskılandığı deney hayvanlarında havayolu allerjen maruziyetine bağlı gelişen bronşiyal hiperreaktivite süreci engellenebilmiştir. Bu da T helper-2 fenotipindeki immün yanıtların sanki bronşiyal hiperreaktivite ile daha yakın bir ilişki içinde olduğunu düşündürmektedir.

CD4(+) T lenfositleri allerjik enflamasyonların başlatıcısı ve yöneticisi gibi dururlarken CD8(+) T lenfositleri araştırmacılar için halen çokdeğişkenli bilinmeyen bir denklem gibi durmaktadır. Antijen inhalasyonuna sadece erken faz astmatik reaksiyon verenlerin bronş lavajı sıvısında CD8(+) lenfositlerin yüksek CD4(+) lenfositlerin ise düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu gözlem CD8(+) T lenfositlerin geç faz astmatik reaksiyonun gelişimini baskılayabileceklerini düşündürmektedir. Bununla beraber CD8(+) T lenfositlerin astımdaki spesifik supressor rolleri tartışmalıdır. Çünkü atopik olgularda da CD8(+) hücrelerin disfonksiyonu veya eksikliği olduğu bildirilmiştir. CD8(+) T lenfositlerin antiserum ile ortadan kaldırılmasının antijene verilen havayolu enflamasyonunu arttırdığı ancak bronşiyal hiperreaktiviteyi etkilemediği öne sürülmüştür. Bu da CD8(+) T lenfositlerin bronşiyal hiperreaktivite sürecine doğrudan katılmadıklarını düşündürmektedir. Bazı araştırmacılar ise diğerlerinin tersine CD8(+) T hücrelerinin astımda olumsuz bir role sahip olduklarına inanmaktadırlar. Stabil astımdan farklı olarak fatal astım olgularının histopatolojisinde CD8(+) T lenfosit dominansı olması da bu düşüncüyü desteklemektedir. Timektomi ve anti-CD8 antikoruyla dalak ve lenfoid dokuda CD8(+) T lenfositlerinin % 1 'in altına düşürüldüğü hayvanlarda antijen inhalasyonuna verilen lokal lenf nodu IL-5 sentezi, pulmoner eozinofili ve bronşiyal hiperreaktivite yanıtının oluşmadığı görülmüştür. Daha sonra CD8(+) T lenfositlerinin transferiyle bu yanıtlar tekrar fonksiyonel hal almışlardır. Bu gözlem CD8(+) T lenfositlerin de CD4(+) T hücreleri gibi allerjik astmatik enflamasyonu inşaa edebileceklerini düşündürmektedir.

İnsan organizmasında alfa-beta reseptörü ekspresse eden T lenfositleri dışında gamma-delta reseptörü taşıyan T hücreleri de bulunmaktadır. Ekstremsk astımlılarda gamma-delta respptörü taşıyan T hücrelerin periferik kanda azaldığı havayolunda ise arttıkları bildirilmiştir. Gamma-delta T hücreleri IL-5 mRNA ekspresse edebildikleri gibi; peptidik antijenlere verilen T helper-2 tip havayolu enflamasyonunda primer IL-4 kaynağının gamma-delta T hücreleri olduğu bildirilmiştir. Astımlılarda yapılan histopatolojik çalışmalarda allerjen-spesifik CD30(+) T helper-2 tip sitokinleri sentezleyen gamma-delta T lenfositlerinin lokal ekspansiyonu göze çarpmıştır.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & MESLEK:**

Astmatik hastalarda bulunan nonspesifik bronş hiperreaktivitesinin çalışma ortamındaki spesifik irritanlara (izosiyanatlar, formaldehid, sülfür dioksit, nitrojen dioksit, tahıl ve odun tozları) maruz kalan kişilerde de ortaya çıktığı gösterilmiştir. Mesleksel olarak ortamdaki toz, gaz, duman ve buharlara maruz kalan işçilerden sigara içenlerde görülen zararlı etki içmeyenlere göre daha fazladır. Tahıl tozuna maruz kalan işçilerde yapılan çalışmalar bronşiyal hiperreaktivitedeki artışın hafif olduğu ve kantitatif olarak sigara içenlerdekine benzer bulunduğunu göstermiştir.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & NÖRON:**

Antijenin indüklediği havayolu aşırıcevaplılığında kapsaisine duyarlı sinir liflerinin de rolü olduğu bildirilmiştir. Kapsaisin, duysal sinir liflerini desensitize eden bir ajandır. Kapsaisin ile havayolu nörokinin içeriği boşaltılan hayvanlarda bronş duvarı CD4(+) T hücre sayısının, peribronşiyoler ödemin ve kıkırdak taşımayan havayolu obstrüksiyonunun daha az olduğu gözlenmiştir.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & PAF:**

PAF astmatik havayollarının pekçok klinik ve patolojik görünümünü oluşturabilen bir bileşiktir. PAF ile havayolu ödemi, havayolu eozinofil akümüasyonu ve bronşiyal hiperreaktivite meydana getirilebilmektedir. PAF, trakeal epitel hücrelerinden GM-CSF gibi nötrofil ve eozinofil lökositler üzerine etkinlik gösteren birtakım moleküllerin salınımını tetiklemektedir. PAF ile aktive edilen eozinofiller insan bronşiyal düz kaslarını kasabilmektedir. Buna karşın PAF antagonistlerinin havayolu eozinofil akümüasyonunu engelleyemedikleri ancak antijenin indüklediği bronşiyal hiperreaktiviteyi inhibe edebildikleri gözlenmiştir. Bu da PAF 'ın daha çok bronşiyal hiperreaktivite patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir.

PAF 'ın uzun süreli nonspesifik bronşiyal hiperreaktivite yaratabileceği bilinmektedir. PAF, adından da anlaşılacağı üzere, trombositleri aktive ederek bronşiyal hiperreaktiviteye neden olmaktadır. Deneyisel çalışmalarda trombositlerin eliminasyonu ile PAF 'a verilen bronşiyal eozinofili ve bronşiyal hiperreaktivitenin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Diğer yandan klinik astım atağında trombositlerin de aktiflendiği bir gerçektir. Dolayısıyla astımda bronşiyal hiperreaktivite sürecinde trombositlerin önemli rol alması hiç de gözden uzak tutulabilecek bir fenomen değildir.

Antitrombositler serum ile trombositopenik hale getirilen hayvanlarda antijen inhalasyonuna verilen geç faz obstrüktif yanıtın, bronşiyal eozinofilinin ve bronşiyal hiperreaktivitenin anlamlı derecede azalması trombositlerin astma patogenezinde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Trombosit granül ürünleri olan trombosit faktör-4 ve beta-tromboglobulin düzeyi antijen maruziyetinden sonra astımlılarda artmaktadır ve bu artış eozinofil granül ürünlerindeki artışa paralellik sergilemektedir. Deneyisel şartlarda yaratılmış bir astma modelinde antijen inhalasyonu ile periferik kan trombositlerinde aktivasyon meydana geldiği gösterilmiştir. Bunun nedeni muhtemelen eozinofil granül proteinlerinin trombositleri aktive etmesidir. MBP ve EPO, trombositlerin alfa granül içeriğini ve lizozomlarını boşaltmaktadır. Trombosit aktivasyonu, PAF veya eozinofil aracılı olabileceği gibi doğrudan doğruya meydana gelebilir. Çünkü trombositler de IgE reseptörü taşıdığından antijene doğrudan yanıt verebilirler. Aktive edilmiş trombositler p-selektin aracılı bir mekanizmayla nötrofil, eozinofil, bazofil ve monositlere bağlanabilmektedir. Bu adezyon Ca^{++} gibi ikideğerlikli katyonlarca düzenlenmektedir. Aktive trombositler, histamin, 12-HETE, RANTES ve PDGF gibi bileşikler salgılayarak eozinofil kemotaksis ve aktivasyonuna neden olabilirler. Dolayısıyla eozinofiller trombositleri aktifleyebileceği gibi trombositler de eozinofilleri aktifleyebilirler. Aspirin-sensitif astımlılarda nonsteroid antienflamatuvar ilaçların trombositleri IgE bağımsız bir mekanizmayla aktive ettiği gösterilmiştir. Bu mekanizma aynı zamanda nonsteroid antienflamatuvar ajanlarca tetiklenen pseudoallerjik reaksiyonlarda da önemli olabilir.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & PATOGENEZ:**

Pekçok hastalıkta görülebilen bronşiyal hiperreaktivite, granülosit-bağımlı ve granülosit-bağımsız mekanizmalarca meydana getirilebilmekle beraber astıma eşlik eden bronşiyal hiperreaktivite süreci daima havayolu enflamasyonu ile beraberdir. Bu enflamasyon ise bronşiyal hiperreaktivite ve hastalığın ciddiyeti ile korelasyon göstermektedir. Normal kişilerde metakoline verilen yanıt hafiftir ve maksimum cevap platosu oluşur. Bu maksimum havayolu daralmasının sınırlanması astmatiklerde görülmez ve progressif daralma ortaya çıkar. Astmalılarda normalde bronş hiperreaktivitesini önleyen çok potent bir inhibitör mekanizmanın eksikliği düşünülmüş ancak ispatlanamamıştır.

Astıma eşlik eden bronşiyal hiperreaktivite sürecinden eozinofil lökositler, makrofajlar ve mononükleer hücreler sorumlu tutulmuşlardır. Aslında nötrofil lökositler de bronşiyal reaktiviteyi etkileyebilecek hücrelerdendir. Nötrofiller gerek birtakım siklo-oksijenaz ürünleriyle veya salgıladıkları reaktif oksijen metabolitleriyle bronşiyal hiperreaktiviteye neden olabilmektedirler. Allerjik havayolu enflamasyonuna eşlik eden bronşiyal hiperreaktivite sürecinin bronşiyal eozinofil akümüasyonu ile değil ancak bronşiyal nötrofili ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Buna karşın multipl polimiksin-B inhalasyonları ile oluşturulmuş kronik bronşiyal nötrofiliye havayolu aşırıcevaplılığının eşlik etmediği görülmüştür. Mast hücrelerinin bronşiyal hiperreaktivite sürecinin başlatılması aşamasında önemli rolleri olduğu öne sürülmüş ancak konjenital mast hücreleri olmayan deney hayvanlarında allerjen inhalasyonu ile hem bronşiyal eozinofili hem de bronşiyal hiperreaktivite oluşturulabilmiştir.

Solunum yollarındaki mastosit, eozinofil ve alveolar makrofajlardan salgılanan PAF eozinofillerin bronş mukozasında akümüasyonuna neden olur. Açığa çıkan PAF, trombositlerden faktör 10 'nun salgılanmasına yol açar. Faktör 10 'nun kendisi de eozinofillerin bronşlara kemotaksisine neden

olur. Eozinofiller ise bronş epitelini için toksik olan "major bazik protein" ve "eozinofilik katyonik proteini" salgırlar. Bronş epitelinin hasarı " epitel kökenli relakse edici faktör" ün salgısının ortadan kalkmasına ve tersine hasarlı epitelden kemotaksik lökotrienlerin salınmasına neden olur. Bunların önde gelenleri dihidrokşi eikozatetraenoik asid ve 15-lipooksigenaz inhibitörleridir. Epiteli dökülen bronşta C lifleri direkt dış uyaranlarla temasa gelir. Bronş epitelinin altındaki C lifi sinir uçlarının uyarılması vagus üzerinden afferent ve efferentlerle bronkospazma yol açar. Dış faktörlerin epitel altına sızması bir yandan mukozadaki afferent sinir uçlarını uyarırken diğer yandan mastosit degranülasyonunu tetikler. Mukozadaki kolinerjik yolların uyarılması bronkospazma neden olurken lokal akson refleksi ile duysal sinir uçlarından nöropeptidler meydana getirilir. Mastosit mediyatörleri bir yandan ödem, bronkokonstriksiyon ve siliyer toksik etkiye neden olurken diğer yandan eozinofil, nötrofil ve trombosit kemotaksisine yol açarlar. Sonuçta bronş mukozası, uyaranlara aşırı cevap verir hale gelir.

Allerjen maruziyetinin havayollarında eozinofil akümülayonu ve bronşiyal hiperreaktivite yarattığı bilinmektedir. Duyarlı hayvana yapılan antijen inhalasyonu en az 48 saat süreyle nonspesifik bronşiyal hiperreaktiviteye neden olmaktadır. Antijenin neden olduğu bronşiyal hiperreaktivitenin havayolu enflamasyonu ile beraber olduğu bilinmektedir. Üst ve alt solunum yollarına antijen maruziyeti benzer bir mukozal enflamasyona neden olmaktadır. Aslında hem alt hem üst solunum yolları benzer postür, egzersiz ve siklik varyasyonların ve aynı lokal nöronal refleksi etkisi altındadır. Bununla beraber antijenin tetiklediği nonspesifik bronşiyal hiperreaktivite normal bir bireyin bronş reaktivitesinin 50 katı iken, antijenin tetiklediği nazal reaktivite normal bir bireyin nazal reaktivitesinin ancak 2-8 katıdır. Bronşiyal hiperreaktivite etiyolojisi konusunda değişik yaklaşımlar vardır. Bronşiyal epitel hücreleri arasındaki mesafenin genişlemesi bronşiyal hiperreaktiviteye neden olabilmektedir. Bir çalışmada havayolunda eotaksin mRNA (+) hücrelerle, diğer bir çalışmada ise subepitelyal kollajen birikimi ile bronşiyal hiperreaktivite arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. CD23 ekspresyonunun bronşiyal hiperreaktivite üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada deney hayvanları intraperitoneal yolla ovalbümün enjekte edilerek 'aktif' veya ovalbümün-spesifik IgE 'nin intravenöz verilmesiyle 'pasif' sensitizasyona uğratılmışlardır. Deney hayvanlarına ovalbümün inhalasyonu yapıldığında CD23 ekspresse etmeyenlerin de bronşiyal eozinofili ve bronşiyal hiperreaktivite geliştirebildikleri gözlenmiştir. Bu nedenle CD23 'ün her iki süreçte de dominant rol oynamadığı düşünülmektedir.

Bronş hiperreaktivitesiyle dokudaki nötrofil konsantrasyonu yakından ilişkilidir.

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & PEDİYATRİ:**

Bronşiyal hiperreaktivitesi olan çocukların % 25 'i astıma gider. Diğer yandan astımlı ailelerin asemptomatik çocuklarında % 45 oranında bronşiyal hiperreaktivite saptanmıştır. Anne sütü ile beslenme bronşiyal hiperreaktivite riskini azaltmaktadır (Pamukçu A ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 1997; 3:55-8).

*** BRONŞİYAL HİPERREAKTİVİTE & TEDAVİ:**

İndometasin köpeklerde ozon aracılığıyla indüklenen bronşiyal hiperreaktiviteyi önlemekte fakat bronşiyal nötrofiliyi engelleyememektedir.

*** BRONŞİYAL İMMÜN SİSTEM:**

Bronkopulmoner ağacı çevreleyen mukoprotein jel matriks içinde lenfosit, plazmosit, doku makrofajları bulunur. Bunlar beraberce subepitelyal savunma sistemini oluştururlar. T hücre aktivasyonu olabilmesi için T hücre reseptörü/CD3 kompleksi ve antijen sunucu hücre gereklidir. Mukozalardaki M (microfold) hücreleri submukozal immün sisteme antijene sunan başlıca hücrelerdir. Bunun dışında plevra, alveoler septa, peribronşiyal bağ dokusu, pulmoner kapillerler ve bronşların çevresini döşeyen lenfatiklerde bulunan dendritik hücreler de antijen sunumundan sorumlu olabilirler.

*** BRONŞİYAL İNTERMEDİYER HÜCRELER:**

Mikrovillusları vardır ama sil veya sekretuvar granülleri yoktur. Diferansiye olmamışlardır. Santral ve periferik havayollarında bulunurlar.

*** BRONŞİYAL SERÖZ HÜCRELER:**

Sekretuvar hücrelerdir. Düzensiz bir nükleusları vardır. Küçük, elektron-dense granüller içerirler. Granüler endoplazmik retikulum gelişmiştir. Yüzeyinde mikrovilluslar vardır. Fetal hava yollarında daha fazla görülürler.

* BRONŞİYAL SİRKÜLASYON:

Pulmoner sirkülasyon gaz değiş-tokuşundan sorumluyken bronşiyal sirkülasyon akciğerin yapısal elemanlarına kan getirir. İnsanların pekçoğunda aorttan bir veya iki bronşiyal arter ayrılır. Yine pekçok insanda seyrek olmayarak interkostal arterlerden de akciğere bir dal gelir. Küçük bir grup olguda ise anterior spinal arter bronşiyal arterlerden orijin alır. Bronşiyal arterler trakea, özefagus, perikard, visseral plevra ve hiler lenf düğümlerine dallar gönderir. Akciğer hilusundan girdikten sonra bronşiyal ağacın dalları boyunca bronşiyal arterler dallanırlar ve peribronşiyal aralıktaki pleksuslarla anastomoz yaparlar. Aynı zamanda bronşiyal duvarları da penetre ederek ekstansif bir submukozal pleksus oluşmasına da neden olurlar. Terminal bronşiyollerin ötesinde bronşiyal mikrovasküler anastomozlar prekapiller pulmoner arteriyoller ve pulmoner venlerle birlikte geniş bir ağ oluştururlar. Bronşiyal venler üst hava yollarını sistemik venler aracılığıyla drene edip sağ kalbe getirirlerken intrapulmoner hava yollarındaki bronşiyal kan akımı ise pulmoner venlerle sol atriya drene olur.

* BRONŞİYAL VEN:

Derin bronşiyal venler pulmoner venlerle birleşerek sol atriya girerler. Yüzeysel bronşiyal venler de ekstrapulmoner bronşları, visseral plevrayı ve hilus lenf bezlerini drene ederler. Bunlar da pulmoner venlerle anastomoz yaparak sağda azygos, solda ise hemiazygos ile üst interkostal venlere dökülürler.

* BRONŞİYOL & RESPIRATUVAR:

Mukus bezi ve goblet hücresi içermeyen, çeperinde alveol bulunan küçük hava yoludur. Duvarlarında düz kas demetleri içerir. Respiratuvar bronşiyol epiteli alveolize kısımdan sonra küboidal hal alır. Her bir respiratuvar bronşiyolün bir yanında müsküler pulmoner arter vardır. Bu damar alveoler kapillerleri besleyen dallar verir. Alveoler kapillerler, respiratuvar bronşiyoller boyunca uzanan pulmoner venülleri oluştururlar.

* BRONŞİYOL & TERMİNAL:

Çapı 1 mm 'den küçük, duvarlarında kıvrımdak bulunmayan, duvarları düz kastan zengin ve duvarında alveol bulundurmayan en distal hava yollarıdır. 4-5 terminal bronşiyolün havalandırdığı akciğer sahasına sekonder lobül denilir. Sekonder lobüller fibröz bir septa ile bölünmüş en küçük akciğer birimleridir. Bir terminal bronşiyolün havalandırdığı sahaya asinus denilir. Akciğerde ortalama 25.000 terminal bronşiyol vardır.

* BRONŞİYOLİT & AKUT:

İki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, hızlı solunum, göğüste retraksiyonlar ve wheezing ile karakterize Küçük çaplı bronşların ve bronşiyollerin enflamasyonu ile seyreden klinik bir sendromdur.

* BRONŞİYOLİT & AKUT & EPİDEMİYOLOJİ:

Bronşiyolit ülkemizde kış aylarında epidemilere yol açar. Daha çok 1 yaşın altında, özellikle sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan ailelerde, kalabalık ortamda yaşayan, sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü almayan bebeklerde daha sık görülür. Sıklıkla 2 yaşından küçük çocuklarda özellikle RSV, daha az sıklıkla parainfluenza, influenza veya adenoviral enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişmektedir. Mycoplasma, Chlamydia, Ureaplasma ve Pneumocystis türleri de bronşiyolite yol açan etkenlerdir.

* BRONŞİYOLİT & AKUT & KLİNİK:

Önce nezle şeklinde başlar. Bir-iki gün içerisinde hastayı yoran, durmak bilmeyen kuru öksürük, dispne, wheezing ve siyanoz ortaya çıkar. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü, kusma, apne ve göğüste retraksiyonlar görülebilir. Konjunktivit, otit veya farinjit tabloya eşlik edebilir.

Viral enfeksiyon süreci bronş ağacında epitelde yaygın tahribat yaptıkça mukosiliyer transport bozulacak, atelektaziler veya hava hapsi meydana gelecektir. Akiğerden hava atımı zorlaştığı için göğüs çapı genişler. Akciğer oskültasyonunda sibilan ronküsler, belki kaba raller duyulabilir.

Periferik kanda lökosit sayısı genellikle normal olup lenfosit hakimiyeti göze çarpar. Radyolojik olarak hiperinflasyon gösterilebilir.

Hastalık semptomları 2-3 günde doruğa çıktıktan sonra 7-10 gün içinde kendiliğinden geriler. Hastanede ortalama yatış süresi 3-4 gündür. Ancak hastanede yatan çocukların % 7 'sinde klinik tablo kötüleşmektedir. Özellikle 4-6 haftalıktan küçük bebeklerde tablo daha ağır seyretmektedir. Altta yatan kardiyopulmoner hastalığı olanlarda, bağışıklık sistemi baskılananlarda, kistik fibrozis veya bronkopulmoner displazisi olanlarda mortalite % 1 'den % 30 'a çıkar.

Başlıca komplikasyonlar solunum yetmezliği, uygunsuz ADH salınımı, myokardit, bronşiyolit obliterans 'tır. Bronşiyolitler sonrası yineleyen hisiltı atakları görülebilir. Akut bronşiyolit sonrası bronşiyal hiperreaktivitenin % 60 'lara varan oranda görüldüğü bildirilmektedir. Üçten fazla bronşiyolit atağı, çocukta ve ailede atopi ve alerji öyküsü varsa hasta astım yönünden değerlendirilmelidir.

Tedavide bronkodilatörlerin yeri tartışmalı olmakla beraber antibiyotiklerin yeri yoktur. Tedavide amaç destek tedavi ve oksijen tedavisinden ibarettir.

* BRONŞİYOLİT & ETİYOLOJİ:

1. Viruslar → RSV, Parainfluenza, Paramyxovirus, Varicella zooster, CMV, HIV
2. Bakteriler → Mycoplasma, Legionella pneumophila, Serratia, Bordatella pertussis, B grubu beta-hemolitik streptokoklar, Nocardia, Hemofilus influenza
3. Parazitler → Pneumocystis jiroveci
4. İlaçlar → Hexametonium, penisilamin, busulfan, kokain, altın, sefalosporinler, sulfasalazin, amiodaron, asebutalol, L-triptofan
5. İrritan gazlar → Tezek yanması
6. Kollajenozlar → Skleroderma, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, ankilozan spondilit, Sjögren sendromu, Poli/dermatomyozit
7. Mineral tozlar → Demir oksit, alüminyum oksit, asbest, talk, mika, kömür, silika

* BRONŞİYOLİT & KLİNİK:

Daha çok sigara içenlerde ve asbest gibi inorganik toz soluyanlarda görülür. Genelde irritan gazlara bağlıdır. Suda eriyirliği fazla olan SO₂ ve NH₃, üst hava yollarında, NO₂ ve fosgen gibi sudaki eriyirliği düşük olanlar ise küçük hava yolları ve alveollerde enflamasyona neden olurlar. Enfeksiyöz bronşiyolit genellikle spontan düzelir ama bir takım sekeller yaratabilir: Bronşektazi, lokalize ampiyem, bronşiyolit obliterans gibi.

Hafif bir öksürükten ciddi dispne, siyanoz, taşikardi, solunum seslerinde azalmaya kadar değişen bir tabloya yol açabilir. Grafide genellikle hiperinflasyon, nodüler gölgeler, fokal atelektazi ve pnömonik infiltrasyonlar vardır.

* BRONŞİYOLİT & KRONİK:

Bu terim daha çok KOAH 'daki küçük havayolu hastalığını yansıtmaktadır. 30 yaşından önce bu olgularda küçük havayollarında enflamasyon olduğu gösterilebilir. Söz konusu enflamatuvar hücreler Clara hücrelerinin tahribine neden olur ve yerini müköz hücrelere bırakır. Clara hücreleri bronşiyoler surfaktanın hipofaz komponentini yapmaktadır. Dolayısıyla bu hücrelerin olmaması bronşiyoler instabilite ve kollaps eğilimi yaratmaktadır. Clara hücreleri aynı zamanda düşük molekül ağırlıklı anti-proteaz da salgılamaktadır. Bunun eksikliği ise periferik havayollarını proteazlara hassas kılacaktır. Bronşiyollerin çevresinde ışınsal tarzda dağılan liflerin tahribi ise ileride santrasiner amfizem ve peribronşiyoler fibrozise neden olacaktır.

* BRONŞİYOLİT & PATOLOJİ:

Akut viral bronşiyolitın erken histopatolojik bulgusu proliferasyonu izleyen respiratuvar epitel nekrozudur. Respiratuvar bronşiyoller içinde pigmente alveoler makrofajlar gözlenir. Histolojik olarak 2 tip bronşiyolit vardır:

- 1) Proliferatif bronşiyolit (daha sıktır)
- 2) Konstriktif bronşiyolit

Bu iki tip dışında küçük havayolları boyunca lenfoid hiperplazi ve reaktif germinal merkezlerin bulunduğu, "folliküler bronşiyolit" adı verilen bir tip daha ortaya çıkmıştır.

* BRONŞİYOLİT & PREDİSPOZİSYON:

Bronşiyolit ile beraber olan hastalıklar şunlardır:

- 1) Transplantasyon
- 2) İlaç reaksiyonları
- 3) İdiyopatik pulmoner fibrozis
- 4) Hipersensitivite pnömonitisi
- 5) Maliyn histiyositoz
- 6) Kronik eozinofilik pnömoni
- 7) ARDS
- 8) Vaskülitler (Wegener)
- 9) Kronik tiroidit
- 10) Radyasyon pnömonitisi
- 11) Ülseratif kolit

*** BRONŞİYOLİT & RESPIRATUVAR:**

Respiratuar bronşiyolit (RB) ilk kez 1974 'de Niewoehner ve arkadaşları tarafından genç sigara içicilerinde tanımlanmıştır. Respiratuar bronşiyolit, sigara içicilerinde gözlenen klasik bir patolojik bulgu olup RB tanısı için açık akciğer biyopsisi yapılması gerekmektedir. Açık akciğer biyopsisinde RB saptanan 109 olgunun 107 'sinden sigara öyküsü alınmıştır. Sorgulama derinleştirildiğinde içmediğini ifade eden bir olgunun 54 yıl önce 3 yıl süreyle sigara kullandığını, diğer olgunun (kadın) ise "hiç içmedim" demesine rağmen kızının "annem arada bir içer" dediği saptanmıştır. Sigara kullanımının son derece iyi bir histolojik belirteci olan RB, kişi sigarayı bıraktıktan yıllar sonra bile saptanabilmektedir. Aktif sigara içicilerinin % 100 'ünde, 3 yıl önce sigarayı bırakan 36 olgunun 15 'inde (% 42), 5 yıl önce sigarayı bırakan 30 hastanın 10 'unda (% 33) RB gözlenmiştir. Aktif veya geçmişte sigara içmiş popülasyonda RB oranı % 49-89 arasında değişmektedir. Bununla beraber açık akciğer biyopsisi ile sigara içicilerinin % 24 'ünde RB saptadığını bildiren araştırmacılar da vardır. Ancak bu araştırmacılar sigara içiminin diğer bir histolojik kriteri olan pigmente makrofajları olguların sadece % 69 'unda görebilmişlerdir.

Sigaraya bağlı RB 'de alveoler makrofajların sitoplazmasında sarı-kahverengi bir pigment birikmektedir. Sigara içen bir insanın akciğeri sağlam bir bireye nakledildiğinde pigmente makrofajların oranı önceden % 98 iken iki yıl sonra % 59 'a ve üç yıl sonra % 3 'e düşmüştür. Makrofajlar Prusya mavisi ile boyandıklarında bu inklüzyonların boyayı tuttukları ancak boyanma paterninin hemosiderine bağlı kaba-granüle boyanmadan farklı olarak ince-diffüz olduğu izlenmiştir. Makrofaj sitoplazmasındaki bu granüller Prusya mavisi dışında diastazlı peryodik asid-Schiff boyasıyla da kuvvetle boyanırlar. Ultrastrüktürel çalışmalar bu çok sayıda kompleks fagolizozomun kaolinit (bir alüminyum silikat) içerdiğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla akciğer dokusunda kaolinit varlığının da kişinin sigara içip içmediğinin bir kriteri olarak kullanılması mümkündür.

Respiratuar bronşiyolitteki patolojik değişiklikler, sigara dışında, başta asbest ve non-asbestiform lifler olmak üzere diğer inhaler hasarlayıcılara da bağlı olabilir. Sigaraya bağlı RB 'de respiratuar bronşiyol lümeninde pigmente makrofaj kümelenmesine ek olarak hafif peribronşiyoler enflamasyon ve minimal fibrozis görülürken asbest veya asbestiform mineral lif maruziyetlerinde belirgin mural fibrozis ve karbon, demir gibi pigmentlerin birikimi göze çarpar. Kişi asbeste maruz kalmışsa "asbest body" görülebilir. Toksik gazların inhalasyonu, hipersensitivite reaksiyonları, enfeksiyonlar, ilaçlar, bağdoku hastalıkları, transplant rejeksiyonu dışında kanserlerin seyri sırasında da RB ortaya çıkabilmektedir.

RB olguları çoğunlukla asemptomatiktir. Her sigara içicisinde az çok bir RB gelişse de bunun klinik bir önemi yoktur. Bu olgularda akciğer grafisi hatta yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çoğunlukla normal çıkmaktadır. Solunum fonksiyon testlerinde hafif restriktif etkilenme, akciğer grafisinde interstisyel izlerin arttığı bir sigara içicisinde akla RB gelmelidir. Radyolojik bulgu veren RB olgularında en sık YRBT bulguları: 3-5 mm. çaplı, düzensiz sınırlı sentrilobüler mikronodüller, buzlu-cam görünümü ve santrasiner amfizemdir. Respiratuar bronşiyollerdeki enflamatuar süreç bazı olgularda, interstisyel akciğer hastalığının klinik, fizyolojik ve radyolojik bulgularına yol açacak kadar şiddetli olabilmektedir.

*** BRONŞİYOLİT & RESPIRATUVAR & İNTERSİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI:**

Hastalık genellikle 30-40 'ılı yaşlarda ortaya çıkar ve daha çok erkekleri tutar. Olguların hemen hepsi sigara içicisi olup klinik bulgular deskumatif interstisyel pnömoni (DIP) 'ten farklı değildir. Nefes

darlığı, öksürük, balgam en sık görülen semptomlardır (11). Çomak parmak beklenen bir bulgu değildir. Bir çalışmada çomak parmak, 36 DIP olgusunun % 42 'sinde gözlenmiş iken 18 RBIAH olgusunun hiçbirisinde gözlenmemiştir. Akciğer oskültasyonunda hastaların yarısında raller duyulabilir. Solunum fonksiyon testleri normal çıkabilirse de genellikle hafif-orta dereceli kombine defekt göze çarpar. Difüzyon kapasitesi % 80 'in altındadır. Arter kan gazında hafif-orta dereceli hipoksemi vardır. Akciğer grafisi olguların % 20-30 'unda normal iken % 65-75 'inde daha çok alt zonları tutan bilateral retiküler veya retikülonodüler opasiteler vardır.

RBIAH 'da en sık görülen YRBT bulguları: Bronşiyal duvar kalınlaşmaları (% 90), sentrilobüler mikronodüller (% 38-71), buzlu-cam görünümü (% 50-67) ve sentrilobüler amfizemdir (% 57). Her ne kadar bazı araştırmacılar RBIAH 'de patolojik bulgularla solunum fonksiyon testleri arasında korelasyon bulmasa da başka araştırmacılar sentrilobüler nodüllerin respiratuar bronşiyoldeki enflamatuar süreç ve respiratuar bronşiyol lümenindeki makrofaj yoğunluğu ile ilişkili olduğunu, alveoler boşluktaki makrofaj yoğunluğu ile buzlu-cam görünümü ve bronşiyal duvar kalınlaşmaları arasında bir ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir. Bronşiyal duvar kalınlaşmaları aynı zamanda içilen (paket yılı) sigara miktarı ile pozitif korelasyon göstermiş iken buzlu-cam görünümleri arteriyel oksijen satürasyonu ile negatif korelasyon göstermiştir. Tüm bunlara karşın RBIAH 'de normal YRBT ile karşılaşılabılır. Bilindiği üzere sarkoidozis, asbestozis hatta lenfanjitis karsinomatozda bile nadiren normal YRBT gözlenebilmektedir.

RBIAH 'de temel histopatolojik bulgu respiratuar bronşiyol merkezi ve komşu alveollerin interstisyumunda lenfosit ve histiyositlerden ibaret ılımlı bir enflamatuar reaksiyon ve intraluminal pigment makrofajlardır. Alveolü döşeyen hücrelerde hiperplazi, peribronşiyoler alveoler septalarda hafif bir kalınlaşma ve minimal fibrozis sıklıkla vardır. Hastalık asinusun merkezinde yoğunlaşmakla beraber havayollarından uzak akciğer parankiması çoğunlukla normaldir.

Sigara ile ilişkili bir interstisyel akciğer hastalığı olan birisinde tedavide ilk yapılması gereken sigaranın kesilmesidir. Kortikoterapi ile hem radyolojik bulgularda hem de akciğer fonksiyonlarında iyileşmeler olduğu gösterilmiş olsa da RBIAH 'in prognozu gayet iyi olduğundan kortikoterapinin gerekliliği tartışmalıdır. Tıbbi tedavi almaksızın sigaranın kesilmesiyle 4.5 sene asemptomatik kalan olgular vardır. Ortalama 67 ay boyunca takip edilen 16 RBIAH olgusunun hiçbirisi kötüleşmez iken ortalama 108 ay takip edilen 25 DIP olgusunun % 32 'si ölmüştür. Diğer yandan bugüne dek RBIAH 'den ölüm bildirilmemiştir.

RBIAH patolojik olarak en sık DIP ile karışmaktadır. Literatürde transbronşiyal biyopsi ile DIP tanısı alanlara açık akciğer biyopsisi yapıldığında tanısı RBIAH olarak değişen olgular tanımlanmıştır. DIP ilk kez 1965 'de Liebow ve arkadaşları tarafından alveoler boşluklarda makrofaj kümeleşmesi, tip II pnömosit hiperplazisi ve diffüz alveoler septal kalınlaşmalar ile karakterize bir tablo olarak tarif edilmiştir. DIP olgularının % 85 'inden fazlası sigara içicisi olup hastalık seyrinde buzlu-cam görünümü ve difüzyon kapasitesinde düşüklük görülebilmektedir. Bazı araştırmacılar DIP ile RBIAH 'yi aynı hastalığın farklı fenotipleri olabileceğini öne sürse de DIP genellikle daha yaşlı bireyleri tutmakta, semptomlar ve akciğer fonksiyonlarındaki kısıtlanma daha belirgin olmaktadır. RBIAH hemen her zaman sigara içicilerinde görülmekle beraber DIP sigara içmeyenlerde de ortaya çıkabilmekte, hatta pnömokonyoz ve ilaç reaksiyonlarına eşlik edebilmektedir. Tüm RBIAH olgularında sigaranın kesilmesiyle hastalık progresyonu durdurulabilmekte, oysa DIP kortikoterapiye rağmen akciğer fibrozisine gidebilmektedir. DIP 'de gerek fibrozis gerekse buzlu-cam görünümleri subplevral alana afinite göstermektedir. RB 'yi RBIAH 'den veya RBIAH 'yi DIP 'den ayran spesifik bir patolojik bulgu olmamasına rağmen ayırıcı tanıda esas olan interstisyel tutuluşun lokalizasyonu (RBIAH 'de santrasiner, DIP 'de panasiner) ve yaygınlığıdır (RBIAH 'de yamalı, DIP 'de diffüz). RBIAH 'de fibrotik reaksiyon hafif olup peribronşiyoler alanlarda bulunmaktadır. Oysa DIP 'de fibrozis daha diffüz bir özellik sergilemekte ve alveoler septalara uzanmaktadır.

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS:**

Bronşiyollerde obstrüksiyon ve destrüksiyonla karakterize, tedaviye yanıtı düşük, mortalitesi yüksek bir küçük havayolu hastalığıdır. İlk kez 1901 yılında Alman patolog Dr. Lange tarafından tanımlanmıştır. Küçük hava yollarındaki intraluminal granülasyon dokusu alveollerin içine doğru ilerlemiş ise o zaman tablonun ismi BOOP (Bronşiyolititis obliterans organizing pneumoniae) olur.

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS & EPİDEMİYOLOJİ:**

Sık görülmemekle beraber, çocuk yaş grubunda yapılan bir çalışmada 25 yıl içinde 2987 otopsi örneğinin sekizinde BO saptanmıştır (Hardy KA, et al. Chest 1988; 93: 460-6).

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS & ETİYOLOJİ:**

- 1) Kırsal kesimde yakılan tezekten açığa çıkan toksik gazlar, NO₂, HF, H₂S, NH₃, SO₂, Cl₂, fosgen, kadmium oksit, ozon, kloropikrin, metil sülfat, trikloretilen en önemli volatil toksinlerdir.
- 2) Mineral toz inhalasyonu, baz kokain ve hiperoksi
- 3) Bronşiyolitisi obliterans yapan enfeksiyöz hastalıklar genellikle üst solunum yollarının viral enfeksiyonlarıdır: HIV, RSV, Adenovirus, Rhinovirus, Influenza, Parainfluenza, Kızamık, Kabakulak, CMV, Varicella. Bunların dışında Mycoplasma pneumonia, Legionella pneumophila, Chlamydia pneumoniae, Serratia marcescens de obliteratif bronşiyolit nedenidir. Adenovirüslerle bronşiyolit geçiren hastaların % 1'inde BO gelişebileceği gösterilmiştir (Penn CC, Liu C. Clin Chest Med 1993; 14: 645-54).
- 4) Kollajen doku hastalıklarından romatoid artrit, bronşiyolitisi obliteransın en sık görüldüğü hastalıktır. Sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit, dermato-polimiyozit ise diğer vaskülitik nedenlerdir.
- 5) Yine romatoid artrit tedavisinde kullanılan penisilamin 'in de bronşiyolitisi obliteransa yol açabileceği iddia edilmiştir. Sefalosporinler, amiodaron, bleomisin, kokain bronşiyolitisi obliterans yapabilecek diğer ilaçlardır (Yıldız F ve ark. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 427-33).
- 6) Organ nakilleri içinde bronşiyolitisi obliterans en sık olarak kemik iliği ve akciğer transplantasyonlarından sonra görülür. Kemik iliği transplantasyonunu izleyen 6 ayda % 13 oranında görülür. Başlıca predispozan nedenler: rejeksiyon atakları, CMV pnömonisi ve akciğer transplantasyonunda bronşiyal sirkülasyonunun olmamasıdır.
- 7) Kronik eozinofilik pnömonili hastaların bazılarında bronşiyolitisi obliterans görülebilir.
- 8) Hipersensitivite pnömonitisi
- 9) Radyoterapi

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS & İLAÇ:**

Altın, Penisilamin, Sulfasalazin, Bleomisin, Radyasyon, Amiodaron, Metotreksat, Mitomisin-C, Siklofosfamid, Sefalosporinler, Sulfametopirazin, Amfoterisin-B ve Kokain bronşiyolitisi obliteransa neden olabilir.

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS & KLİNİK:**

Akut alt solunum yolu enfeksiyonunu izleyen persistan öksürük, radyografik bulguların azalmasıyla orantısız solunumsal semptomlar, akut pulmoner hasarı izleyen uzamış egzersiz toleransı, gastrik içeriğin tekrarlayan aspirasyonları, akut alt solunum yolu enfeksiyonundan sonra 6 hafta içinde oluşan hiperlüksensi ve ventilasyon bozuklukları, akut solunum yetmezliğinden sonra uzamış lokalize raller veya ronküsler durumunda bronşiyolitisi obliteranstan şüphelenilmelidir. Hastalık kendini dispne, öksürük, balgam, wheezing, göğüste sıkışma hissiyle gösterebilir. Hastaların çoğu bir enfeksiyonunun ardından altı haftadan uzun süren "wheezing" ve ronkus bulgularıyla klinisyene başvurmaktadır (Hardy KA, et al. Chest 1988; 93: 460-6). Presipitan faktör toksik gaz inhalasyonu ise 2-6 hafta sonra nonproduktif öksürük ve progresif dispne ortaya çıkar.

Kemik iliği transplantasyonu yapılan birinde bronşiyolitisi obliterans gelişmişse bu irreversibl graft versus host reaksiyonunu gösterir. Dolayısıyla tablo gelişmeden önce deride döküntü, mukozit, anjiitis gibi transplantasyon sonrası 3 ay içinde gelişen bulgular göze çarpabilir. Öksürük ve progressif dispneye rağmen hastaların % 80 'inde akciğer grafisi normaldir. Bronkodilatatöre cevap vermeyen bir FEV1 düşüklüğü vardır (Yousem SA. Hum Pathol 1995; 26: 668-75).

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS & KOLLAJENOZ:**

En sık romatoid artrit (özellikle Sjögren Sendromu gelişen orta yaşta kadınlarda) görülmektedir. Skleroderma, sistemik lupus eritematozus, hepatit-B, dermatomyozit/polimiyozit, polimyaljica rheumatica veya Behçet hastalığı olaya eşlik edebilir. Kollajenoz zemininde ortaya çıkan bronşiyolitisi obliterans 'da küçük havayollarının duvarlarında lenfoplazmositik infiltrasyon vardır. Alveolar septumlar boyunca granüler IgM veya lineer IgG depozisyonu gösterilebilir.

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS & LABORATUVAR:**

Bronşiyolitıs obliterans 'lı hastaların solunum fonksiyon testlerinde geri dönüşsüz obstrüktif bozukluk görülmekte ve difüzyon kapasitesi azalmaktadır. Zorlu ekspiratuar akımın orta dönemine işaret eden FEF25-75% değerleri küçük hava yolu hastalığını göstermektedir ve % 30'dan fazla düşüş olması BO için duyarlı bir belirteçtir (Kim CK, et al. Chest 2001; 120: 1101-06). Hipoksemi ve hipokapni zamanla yerini hiperkapniye bırakır. Akciğer grafisi normal olabileceği gibi hiperinflasyon bulguları veya nodüler infiltrasyonlar da saptanabilir.

Bronşiyolitıs obliterans organize pnömoni olgularında % 80-95 'lere varan bir lenfosit oranı ve CD4/CD8 oranında azalma saptanmıştır (Yamamoto M et al. Chest 1992; 102: 21-5).

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS & PATOGENEZ:**

Bronşiyollerdeki akut enflamasyon spontan olarak rezorbe olmadığı takdirde parsiyel veya total obstrüksiyon yapacak şekilde intraluminal granülasyon dokusu ve peribronşiyoler fibrozis gelişmektedir.

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS & PATOLOJİ:**

Erken fazda terminal ve respiratuvar bronşiyollerde submukozal granülasyon dokusu; geç fazda ise yoğun fibrozis ve bronşiyollerde distorsiyon, terminal fazda ise yoğun skar dokusu ile obliterasyon saptanır. Histopatolojik olarak BOOP 'tan alveol tutuluşu olmaması ve bronşiyol lümeninde plak ve poliplerin bulunmamasıyla ayrılır. Bronşiyolitıs obliterans 'da küçük havayolları içindeki granülasyon dokusu tıkaçlarına Masson cisimcikleri (Bourgeons conjunctifs) adı verilir. Hastalıkta obliteratif skarlaşma ile küçük havayollarında destrüksiyon vardır.

Otopsi çalışmalarında küçük bronş ve bronşiyollerde lümenal masif skar dokusuyla obliterasyon, bronşiyol sayısında belirgin azalma, tüm havayollarında daralma, distorsiyon ve ağır amfizem saptanmıştır.

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS & PROGNOZ:**

Bronşiyolitıs obliteransta bronkodilatör ilaçlara yanıt vermeyen ileri obstrüktif bozukluk vardır. Prognoz değişkendir. Graft-versus-host hastalığı ilerleyici seyredebilirken, toksik gazların inhalasyonuna bağlı BO ilerleyici değildir. İnfeksiyona bağlı bronşiyolitıs obliterans olan çoğu hastada zamanla düzelme görülebilmektedir. Tedavi genellikle destekleyici olarak, oksijen tedavisi, bronkodilatör tedavisi, antibiyotikler ve fizyoterapi şeklinde uygulanmaktadır. "Wheezing"i olan hastalar bronkodilatörlere yanıt açısından araştırılmalıdır. Ancak yakın zamanda yayımlanan bir seride bu ajanlara yanıt alınmasa dahi klinik fayda görülebileceği savunulmuştur (Kim CK, et al. Chest 2001; 120: 1101-06). Özellikle infeksiyon sonrası BO gelişen hastalarda steroidle yanıt iyi olabilmektedir.

Bir çalışmada hastaların ortalama 3.5 yıllık bir izleme dönemi sonrasında % 22.6'sında remisyon görüldüğü, % 67.9'unda semptomların devam ettiği, % 9.7'sinin ise yaşamını yitirdiği bildirilmiştir (Zhang L, et al. Pediatr Pulmonol 2000; 29: 341-50). Bu çalışmada steroidlerin bronşiyolitıs obliterans üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Yalçın ve arkadaşlarının (Respiration 2003; 70: 371-5) yayımladıkları seride ise hastaların % 75'inde ilk bir yılda solunum sıkıntısı ile tekrarlayan hastaneye yatışların gerektiği, 1-84 aylık izlem (ortanca 23 ay) sonrasında hastaların % 40'ında semptomların devam ettiği, % 55'inin kısmi düzelme gösterdiği, % 5'inin ise yaşamını yitirdiği bildirilmiştir.

Lokalize infeksiyona bağlı bronşiyolitıs obliterans olgularında etkilenmiş bölgenin rezeksiyonu gerekebilmektedir. Kronik solunum yetmezliği gelişen hastalarda noninvazif mekanik ventilasyon kullanımı da tedavi seçenekleri arasında yer alabilmektedir. Yaşam beklentisi bir yıldan az olan hastalarda ise gelişmiş merkezlerde akciğer transplantasyonu seçeneği düşünülmelidir (Karadağ B, Dağlı E. Toraks Dergisi 2004; 5: E19-E24).

Bronşiyolitıs obliterans akciğer transplantasyonu sonrası geç dönemde (% 50) ortaya çıkar ve immünosupressif tedaviye rağmen % 50-55 mortaliteyle sonuçlanır. Bazı olgularda erken yüksek dozda immünosupressif tedaviyle mortalite % 25 düzeyine iner. Bazı olgularda ise hastanın tek şansı retransplantasyondur.

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS & RADYOLOJİ:**

Akciğer grafisi nadiren normal olabilmekle beraber genellikle anormaldir. En sık radyolojik bulgu, her iki akciğere uniform olarak dağılmış değişik boyutlarda birbirine yakın multipl nodüler opasitelerdir. Akciğer grafisinde sıklıkla izole veya yama tarzında ve akciğer enfeksiyonu yada

maliniyiteyi taklit eden bir görünüm vardır. Bugün için hiperlüsensinin en yaygın nedeni bronşiyolit is obliteran stır (Yalcin E, et al. Respiration 2003; 70: 371-5).

15 hastalık bir seride radyolojik infiltratların 1'3 'ü göç edici olarak tanımlanmıştır (Boots RJ et al. Aust NZ J Med 1995; 25: 140-5). Kriptojenik organize pnömonide akciğer tomografisinde genellikle periferik yerleşim gösteren konsolidasyon vardır. Tabanı plevraya yerleşim gösteren üçgen şeklindeki yamalı görünümün karakteristik bir tomografik görünüm olduğu öne sürülmüştür (Costabel U et al. Chest 1992; 102: 14-20). Bazen yüzük şeklinde opasiteler görülebilir.

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS & TANI:**

Bronşiyolit is obliteransla birlikte organize pnömoni nadir görülen bir hastalıktır ve tanısı ancak akciğer dokusunun incelenmesiyle konur. Transbronşiyal biyopsi ile % 60-100 oranında tanı konulur.

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS & TEDAVİ:**

Tedavide steroidler kullanılır. Bunun tek istisnası lokalize bronşiyolit is obliteran stır. Bu durumda tedavi rezeksiyonla mümkündür ve prognoz da iyidir. Kortikosteroid tedavisi 2-12 ay sürebilir. Zaten hastaların 1/3 'ü akut olarak ölür.

*** BRONŞİYOLİTİS OBLİTERANS & TRANSPLANTASYON:**

Bu popülasyonda bronşiyolit is obliterans insidansı % 2-11 gibi yüksek bir düzeydedir. Bunun nedeni:

- 1- Tekrarlayan veya persistan bakteriyel veya viral enfeksiyonlar
- 2- İmmün reaksiyonlar
- 3- Siliyer fonksiyon bozukluğu
- 4- Hasar gören bronş ve bronşiyollerdeki tamir proçesi
- 5- İmmüno suppressif ilaçlara karşı reaksiyon
- 6- Öksürük refleksinin azalması

*** BROWN DEJENERASYON:**

İntervertebral diskteki hücre ve liflerde harabiyet oluşur. Bunlar yumuşak bir kitleye dönüşür. Jelatinöz yapı kaybolur. Anulus fibrozus progressif olarak zayıflar ve incelir. Arka lifler, nukleusun itmesiyle gerilir ve disk spinal kanalın tabanına doğru şişme yapar. Anulusda kahverengi bir pigment biriktiği için Brown dejenerasyon denilmiştir. Dejeneratif olay, anulusun arka bölümünün yavaş yavaş çatlama ve yırtılmasına yol açar. Anulus tam olarak yırtıldığında nükleer materyal dışarı kaçar. Sıvı haldeyse absorbe edilir. Pıhtılaşmış durumdaysa ve hyalin-fibrokartilajinöz fragmanlar içeriyorsa sinir köküne bası yapabilir.

*** BROWN HAREKETİ:**

Karbon veya metal tuzları gibi erimeyen maddelerin çok ince tanecikleri suda süspansiyon haline getirildiğinde bunların tamamı ile düzensiz bir biçimde ve her yönde hareket ettikleri görülür. Bu harekete Brown hareketi denir ve süspansiyon halindeki taneciklere çarpan su moleküllerinin kinetik aktivitesi tarafından meydana getirilir.

*** BROWN-SEQUARD SENDROMU:**

Karşı tarafta ağrı, dokunma ve temperatur duyularında değişiklik olur.

*** BROWN TÜMÖRÜ: (Osteitis fibrosa)**

Parat hormonun aşırı salgılanmasından oluşur. Sekonder hiperparatiroidide % 1.5-1.7 oranında görülür. Genellikle uzun kemiklerin ucunda simetrik olmayarak yerleşir ve en sık olarak femur alt ucu, tibia üst bölümü ve radius distalini tutar. İskelet demineralizasyonu, lamina dura kaybı, subperiostal kemik rezorbsiyonu, kemik korteksin incilmesiyle karakterizedir. Kemiğin dev hücreli tümöründen ayırımı zordur. Osteoklastlardan zengin tümörler genellikle kahverengidir. Bu renk hemosiderin yüklü pigmentlerle birlikte zengin vaskülarizasyonun oluşturduğu bir komponenttir.

*** BRUSELLOZİS:**

Ondülan ateş 1-2 günde artar. Ateş bol terle düşer. Bacaklı ateş, artrit, artralji, endokardit ve orşite yol açabilir. Bazan bir tek myalji vardır. En sık sakroiliak eklemi tutar. Harekette kısıtlılık yapabilir.

Brusella, karaciğer ekstresi içeren buyyona ekilir. Brusellozis tedavisi 1-3 ay sürmelidir.

*** BRUTON HASTALIĞI:**

Diğer adı " X 'e bağlı konjenital agammaglobulinemi " dir. Lenf bezi biyopsisinde sadece birkaç lenfoid folikül ve plazmosit vardır. Bu olgulara her ay 100 mg/kg 'dan immünoglobulin replasmanı yapılmalıdır.

*** BT: BAKINIZ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ**

*** BUDESONİD:**

Temel yapısı 16 alfa-hidroksi prednisolon 'dur. Beklometazon'dan 1.5-3 kat daha etkilidir. Halojen içermez. 16 ve 17. pozisyona asetonid substitüsyonuyla elde edilir. Sistemik aktivitesi düşükken yüksek topikal aktivitesi vardır. Doz: 2 x 200 mikrogram, 2 x 300 mikrogram

*** BUERGER HASTALIĞI: Tromboanjitis obliterans**

45 yaşın altındaki erkeklerde görülür. Kadında Buerger hastalığı olmaz. Buerger hastalığı küçük ve orta boy arterleri tutar. Hastalığın etiolojisinde sigara içimi vardır. Buerger hastalığında yüzeysel tromboflebitler sıktır. Flebitis migrans, Buerger hastalığında yeni bir atağı haber verir. Tromboanjitis obliterans için patognomonik olan flebitis migrans, hastaların sigarayı bırakmasıyla azalır ve yinelenmez.

Buerger ülseri ıslak, çok ağrılı derin bir gangren şeklindedir. Oysa ateroskleroz ülseri kuru ve yüzeyledir. Buerger ülseri üst ekstremitayı tutar. Buerger ülseri arada iyileşip nüks ederken ateroskleroz ülseri progressif ilerler. Buerger hastalığı ekstremitelerde ödem yapar. Oysa ateroskleroz ödem yapmaz, büyük arterleri tutar ve üst ekstremitelerde görülmez. Buerger hastalığında plasma lipidleri genelde normaldir.

*** BUHAR BASINCI:**

Bir maddenin buhar basıncı kaynama noktası ile ters, sıcaklıkla doğru orantılı olarak artar. Kaynama noktası basınca göre değişmektedir. Mesela İstanbul 'da atmosfer basıncı 760 mm.Hg 'dır ve su 100 santigrat derecede kaynar. Oysa Ankara 'da atmosfer basıncı 680 mHg 'dır ve su 97 santigrat derecede kaynamaktadır.

*** BUHARLAŞMA:**

Deri, akciğer ve mukozalardan perspiratio insensibilis yolu ile günde 600 ml. su kaybı oluşur. Vücut yüzeyinden su buharlaşırken her gram su için 0.58 kalorilik ısı kaybı meydana geldiğini düşünürsek buharlaşmayla saatte 12-18 kalorilik ısı kaybedilir.

*** BULANTI:**

Her zaman kusma refleksinin düşük düzeyli stimülasyonu anlamına gelmemelidir.

*** BUPİVAKAİN:**

Nöron membranını stabilize ederek aksiyon potansiyallerinin oluşumunu inhibe eden amid grubu bir lokal anesteziktir. Yan etkileri: sinirlilik, baş dönmesi, görme bulanıklığı, tinnitus, bulantı, kusma ve konvülsiyondur.

*** BUPROPİON: (ZYBAN)**

1997 'den beri ABD, Kanada ve Meksika 'da sigarayı bıraktırmak amacıyla kullanılmaktadır. İlaç hem sigara içme isteğini hem de nikotin yoksunluk semptomlarını azaltmaktadır. Antidepressif etkisinden çok noradrenerjik ve dopaminerjik aktivitesi ile etki göstermektedir. Dolayısıyla Zyban ile tedavi edilenlerde sigaranın bırakılmasına sekonder kilo alma sorunu yaşanmamaktadır. Sigarayı bırakma gününden yaklaşık 10 gün önce Zyban başlanır. Doz ilk birkaç gün 1x1 tablet iken daha sonra 2x1 'e çıkılır ve 3-4 ay bu dozda devam edilir. Uykusuzluk ve ağızda kuruma en sık görülen yan etkilerdir.

Konvülsiyon öyküsü bulunan, merkezi sinir sistemi travması veya cerrahisi geçirenler, anoreksiya nervoza bulunan kişilere uygulanmamalıdır.

*** BURKİT LENFOMA:**

Yaş ortalaması 2-16 'dır. Doubling-time: 24 saattir. Erkeklerde 2 kat sıklıdır. Hücre kaybı/yenilenme oranı % 70 'dir. Histolojik kesitte Starry sky görüntüsü vardır. Hücreler monoklonal B hücreleri olup yüzeylerinde basit bir IgM hafif zinciri taşırlar. Özellikle ileocaecal bölge tutulmasını beklemekle beraber nazofarinkste yerleşen tümörlerden biri de Burkitt lenfomadır. Tümör nodüllerini değerlendirmek için en hassas yöntem galyum-67 sintigrafisidir.

*** BURSA FABRİCİUS:**

Tavuklarda kuyruk tüylerinin hemen altında, kloakaya bitişik bir lenfoepitelyal organdır.

*** BURUN:**

Allerjik hallerde burun mukozası soluk ve ıslak görünümündedir. Akıntı ince ve suludur. Enfeksiyon olduğunda burun mukozası hiperemik ve akıntı da genellikle cerahatlıdır.

*** BUSULFAN:**

Busulfan kemik iliği transplantasyonları ve kronik myeloproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

*** BUSULFAN & AKCİĞER:**

Busulfan kullanımına bağlı akciğer toksisitesinin insidansı yaklaşık % 6 'dır. Busulfan kullanımıyla pulmoner fibrozis meydana gelmekte ve bunların % 84 'ü ölümle sonuçlanmaktadır. Semptomların ortaya çıkışı tedavinin başlangıcından itibaren ortalama 3.5 yıldır. (8ay-10 yıl arasında değişir). Hasarın tesbit edilmesinden sonra ilaç kesilse bile süreç subklinik olarak ilerler ve ölümle sonuçlanır. Busulfan kullanımına bağlı akciğer fibrozisine radyoterapinin aditif etki yaptığı bildirilmiştir.

Busulfan alan hastalarda alveoler proteinozis gelişebileceği ve bunun terapötik lavaja cevabının spontan başlangıçlı alveoler proteinozise göre daha düşük olduğu bildirilmektedir.

*** BUZLU CAM GÖRÜNÜMÜ:**

Pulmoner ödem, ARDS, akut allerjik alveolit, virus, mycoplasma ve diğer atipik pnömonilerde, pneumocystis carinii pnömonisinde, pulmoner arterit, pulmoner hemosideroz ve Goodpasture sendromunda görülebilir.

*** BÜTİRİK ASİD & EOZİNOFİLOPOEZİS:**

Onkolojik çalışmalarda HL-60 promyelositik lösemi hücrelerinin bütirik asidin varlığında, ortam pH 'ı 7.2 olunca nötrofil yönünde, pH 7.6 olunca eozinofil lökosit yönünde farklılaştıkları gözlenmiştir. Bu da kemik iliği Ph 'sını yükselten faktörlerin progenitör hücreleri eozinofilopoezise doğru yönlendirebileceğini düşündürmektedir. Bütirik asid ile spontan ECP ve EDN sentezleyen HL-60 insan promyelositik lösemi hücrelerinde IL-5 reseptör ekspresyonunu ve EDN sentezini arttırmak mümkündür. Bütirik asid aynı zamanda eozinofil lökositlerde Charcot-Leyden kristal protein ekspresyonunu da düzenleyebilir.

*** BÜYÜK HAVAYOLLARI:**

FEV1, FEV3, FEV1/FVC, maksimum solunum kapasitesi, maksimum tepe akım hızı parametreleri büyük havayolu obstrüksiyonunu gösterir. Maksimum solunum ortası akım hızı hesaplanırken zamanlı vital kapasite eğrisinin 1/3 orta bölümündeki akım hızı ml/sn. olarak alınır. İç çapı 2 mm. 'den büyük havayollarına santral havayolları denir. Büyük havayollarında akım türbülanslı ve gazların dansitesiyle ilişkilidir.

*** BÜYÜK HÜCRELİ AKCİĞER KARSİNOMU:**

Pleomorfizm, büyük nükleus, belirgin nükleolus ve hücre sınırları iyi seçilen epitelyal tümörlerdir. Muhtemelen epidermoid kanserin anaplastik formudur. Tüm bronş karsinomlarının % 1-5 'idir. Erken dönemde metastaz yaparlar. Doubling-time süresi 100 gündür. 2 varyantı vardır:

1) Multinükleer dev hücreler içeren DEV HÜCRELİ AKCİĞER KARSİNOMU

2) Müsin (-) hücrelerden ibaret olan CLEAR CELL AKCİĞER KARSİNOMU. Bu karsinomda glikojen pozitifliği gözlenebilir.

*** BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA:**

Gastrointestinal traktüste en sık mide ve ince barsakta lokalize olur. Nasal kavite ve sinuslarda en sık büyük hücreli lenfoma görülür. Büyük hücreli lenfomanın cilt tutuluşu mycozis fungoides ile karışır. Tedavide VP-60 kullanılır.

*** BÜYÜME FAKTÖRLERİ:**

1- Kompetans faktörleri

a- Fibronektin

b-Trombosit kökenli büyüme faktörü

2- Progresyon faktörleri

a- IL-1

b- Alveolar makrofaj kökenli büyüme faktörü

*** C3a:**

C3a düzkas kontraksiyonu, mastosit ve trombosit aktivasyonuna neden olur.

*** C3b:**

Monosit ve fagositik hücreler ile opsonizasyonu uyarır.

*** C4a:**

Nötrofil-makrofaj kemotaksisi

*** C5a:**

Nötrofil-makrofaj kemotaksisi ve pulmoner vasküler yatakta granülosit agregasyonuna neden olur. Potent bir eozinofil kemotaktik faktördür. Nötrofil ve eozinofilleri enflamasyon bölgesine çeken en önemli kompleman komponentidir.

Bir zamanlar C5a reseptör ekspresyonunun sadece myeloid seri kan elemanlarına has bir özellik olduğu sanılmıştı. Oysa bugün C5a reseptörünün karaciğerde hepatositler, akciğerde bronşiyal ve alveoler epitel hücrelerinde, akciğer damarlarındaki endotel hücreleri ve vasküler düzkasta da ekspresse edildiği gösterilmiştir. C5a 'nın lökosit kemotaksisi, degranülasyon ve süperoksit anyon sentezi dışında vasküler düzkas kontraksiyonu ve vasküler permeabilite artışında da görev aldığı bilinmektedir.

*** CA-125:**

Tümör markıdır. İnsan over kistadenokarsinomu ile immünize edilmiş splenositlerle kobayın multipl myelom hücrelerinin hibridizasyonu sonucu ortaya çıkan OC-125 antikorunun bağlandığı bir kanser antijeni olan CA-125, 220 kDa ağırlığında, henüz tam fonksiyonu bilinmeyen bir glikoproteindir (Tellioğlu E ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2000; 14: 34-42).

CA-125 esas olarak embryoner hayatta sölomik epitelde ekspresse olur. Müllerian duktus, amniyon gibi fetal dokularda bulunur ve dolayısıyla buralardan gelişen dokularda da (endometriyum, fallop tüpleri, endoserviks, plevra, periton, perikarddaki mezotel hücreleri) gözlenir. Serumun yanı sıra amniyotik sıvı, süt, seminal sıvıda da saptanmıştır (Duffy MJ. Ann Clin Biochem 1989; 26: 379-87). Endometriyum bezleri, meme bezleri, bronkoalveoler bezler ve apokrin ter bezleri CA-125 salgırlar (Hardardottir H, Parmley T. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1925-31).

Serum CA-125 düzeyi maliyn ve beniyen hastalıklar seyrinde artabilir. Over kanseri, endometriyum kanseri, serviks veya vajin kanseri, meme kanseri, kolorektal kanser, pankreas kanseri, akciğer kanseri, maliyn mezotelyoma, böbrek ve karaciğer kanseri maliyn hastalık örnekleridir. Gebeliğin ilk trimestrinde, endometriyoz, uterus myomu, menstrüasyon, hepatit, siroz, asit, KOAH, pnömoni, tüberküloz, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, böbrek yetmezliği, abdominal cerrahi, pankreatit ve perikarditte yüksek düzeylere ulaşabilir (Tellioğlu E ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2000; 14: 34-42).

Aktif akciğer tüberkülozlu olgularda inaktif tüberkülozlu veya sağlıklılara göre anlamlı derecede yüksek CA-125 düzeyleri saptanmıştır. Kaviteli ve yaygın hastalığı olanlarda daha yüksek CA-125 düzeyleri vardır. Tedavi ile bu olgularda CA-125 düzeyleri de normale dönmektedir.

*** CA-19.9:**

Yüksek ağırlıklı bir müstindir. Bir karbonhidrat antijendir. Normalde 37 U/ml. 'nin altında olmalıdır. Pankreas kanserinde % 94, safra kanalı kanserinde % 94 oranında pozitif çıkar. Kolorektal ve mide kanserlerinde de pozitifdir. Klinik takipte 1. yılda ayda bir, 2. yılda 2 ayda bir, sonra her 6 ayda bir defa bakılır. Tedavi altındaki hastada % 90 erken nüksü gösterir. Klinik tanı konmadan 4-6 ay önce haber verir. Kistik akciğer fibrozisi, kolesistit, pankreatitte nonspesifik olarak yükselebilir.

*** CA 72-4:**

Normalde 6 U/ml 'nin altında olmalıdır. Klinik evre yükseldikçe düzeyi artar. Mide kanserinde % 50, kolon kanserinde % 55, pankreas-safra kanalı kanserinde % 45, müsinöz over kanserinde % 63 oranında pozitifdir. Tam rezeksiyon olursa markır negatifleşir; nüks ve metastazlarda erken dönemde tekrar yükselme görülür.

*** CADHERİN:**

Cadherinler kalsiyum bağımlı hücre-hücre adezyonunda rol oynarlar. Yapısal olarak tek polipeptid zincirinden oluşurlar. Sitoplazmik bölgeye uzantıları kısadır. İntegrinlerin aksine sadece hücreler arası adezyonu sağlarlar. Epitelyal, vasküler ve plasental cadherinler tanımlanmıştır.

*** CAMPYLOBACTER:**

Ateş ve diyareye yol açar. Periferik yaymada % 20 'ye varan çomak hakimiyeti vardır (bandemi). Nükseden form sıkça görülür. Kramp vardır. Tedavide minimum 5 gün boyunca 5 mg/kg. eritromisin kullanılır. Campylobacter pylori 'ye artık Helicobacter pylori denilmektedir.

*** C-ANCA:**

Sitoplazmik ANCA. "PR3" antijeniyle ilişkilidir. Wegener granülomatozu, Churg-Straus sendromu, mikroskopik poliartritte görülür. C-ANCA 'nın nötrofillerden oksijen radikalleri ve proteaz salgılatıcı özelliği bulunmaktadır.

*** CANDİDA:**

Tomurcuklanarak üreyen maya mantarlarıdır. Ağız, gastrointestinal ve üriner sistem florasında vardır. Pseudohifleriyle dokuya invaze olurlar. En sık saptanan ajanlar C. albicans ve C. Tropicalis 'tır. Candida enfeksiyonlarının çoğu oral kavite, gastrointestinal sistem yada deriye lokalizedir yada fungemi ile seyreder.

Candida albicans 'ın salgıladığı gliotoksin, mikotoksinler sınıfından bir maddedir.

*** CANDİDA & PNÖMONİ:**

Ancak candidemi seyrinde yada yoğun oral kandidiyazisi olan bir olguda aspirasyonla gelişir. Candida albicans pnömonisi olan hastaların çoğunluğu geç dönem lösemi yada lenfoma olgularıdır. Hastalık genellikle dissemine olmuştur. Olguların yarısında diffüz, bilateral, nonsegmenter yama tarzı alveoler yada mikst (alveoler + intersisyel) özellikte radyografik değişiklikler vardır.

Normal sağlıklı kişilerin % 20-55 'nde balgam kültüründe Candida saptanmaktadır. Bu nedenle Candida pnömonisi tanısı için organizmanın pseudohif formlarının dokularda gösterilmesi gerekir.

*** CANDİDEMİ:**

Şiddetli ve uzun süreli nötropeni, antibiyotik tedavisine dirençli ateş, hepatomegali, müköz membranlarda, özellikle ağız mukozası ve özefagusta aşıkır Candida albicans kolonileri ve akciğer grafisinde opasiteler vardır.

*** CANDİDEMİ & TEDAVİ:**

3 gün intravenöz 800 mg/gün flukonazol daha sonra 400 mg/gün Per oral flukonazol verilir. Tedavide temel ilaç amfoterisin-B 'dir. Amfoterisin-B ise 0.5-0.7 mg/kg 'dan kullanılabilir. Tedavi, candidemi belirti ve bulgularının kaybolmasından 10-14 gün sonrasına kadar devam ettirilmelidir.

*** CANDİDİAZİS:**

Üç formu vardır:

- 1) Kutanöz
- 2) Mukokutanöz
- 3) Sistemik

Uzamış granülositopeni, graft-versus host reaksiyonu olan ve uzun süredir antibiyotik kullanan bir olguda ateş geliştiğinde kandidiyazisten şüphelenilmelidir.

*** CAPLAN SENDROMU:**

İlk kez 1953 yılında Anthony Caplan (Thorax 1953; 8: 29-37) akciğerinde nodüler opasiteleri olan kömür işçileri pnömokonyozu ve romatoid artritli olguları tanımlamıştır. Nodüller 0.5-5 cm çaplı, bilateral ve periferik lokalizasyonlu idi. Caplan sendromlu olgularda nodüller haftalar içinde gelişirler, kalsifikasyon ve kavitasyon gösterebilirler. Eklem yakınmaları genelde akciğer opasitelerinden sonra gelişir. Günümüzde kömür işçileri pnömokonyozu dışında diğer pnömokonyozların (silikozis ve asbestozisli) da romatoid artrit ile beraberliğine de Caplan sendromu denilmektedir.

Kömür işçileri pnömokonyozu olanlarda otoantikör prevalansı artmaktadır. Romatoid faktör pozitifliği % 9-10, ANA pozitifliği % 17-34 'lere çıkmaktadır. Basit kömür işçileri pnömokonyozu olanların % 13 'ünde, komplike kömür işçileri pnömokonyozu olanların % 45 'inde otoantikör pozitifliği ortaya çıkmaktadır (Soutar CA et al. BMJ 1974; 3: 145-7). Bu olgularda kollagen ve retiküline karşı IgA tipinde otoantikörler saptanmıştır (Burrell R. Ann N Y Acad Sci 1972; 200: 94-105).

*** CAPUT MEDUSA:**

Vena porta tıkanıklığında göbek etrafında görülen venöz kollateral ağdır.

*** CARNEY'S TRİYADI:**

Pulmoner hamartom, gastrik leiomyosarkom, ekstraadrenal paragangliyonoma

*** CASONİ TESTİ:**

İlk kez 1912 yılında Casoni tarafından kullanılan Casoni cilt testinde derinin içine insan veya hayvan orijinli steril kist sıvısı verilmektedir. Casoni antijeni, komplikasyonsuz hidatik kist sıvısından hazırlanır ve sterilizasyon için Berkfeld veya Seitz filtresinden geçirilir. Hidatik kistin sıvısından elde edilen allerjenin cilt içine enjeksiyonundan sonra erken (15-20 dakika sonra) ve geç (24 saat sonra) reaksiyonun çapı ölçülür. 10 mm'nin üstündeki endürasyon pozitif kabul edilir. Her ne kadar bazı araştırmacılar kist hidatik olgularının % 85-95 'inde Casoni testini pozitif bulduklarını bildirseler de bu intradermal test olguların % 56-65 'inde pozitif çıkmaktadır. Akciğer kistlerinde ise Casoni pozitifliği % 50 civarındadır. Bununla beraber Casoni test sonuçlarının değeri düşüktür. Çünkü testte kullanılan antijenin yüksek azot ve protein konsantrasyonuna sahip oluşu ve kan grubu maddelerinden zenginliği nedeniyle % 30-40 'a varan yalancı pozitiflikler ile karşılaşmaktadır. Her ne kadar erken cilt reaksiyonunun geç reaksiyondan daha duyarlı olduğu söylenmiş olsa da erken reaksiyonun mu yoksa geç reaksiyonun mu mevcut enfeksiyonu gösterdiği net değildir. Bunlara ek olarak kistin lokalizasyonuna göre Casoni testinin duyarlılığı değişmektedir. Mesela periton hidatidozunda duyarsız olduğu ifade edilmektedir. Diğer yandan Casoni testinde enjekte edilen antijen kişiyi duyarlı hale getirebilir ve bu kişi sonraki serolojik testlere yalancı pozitif yanıt verebilir. Casoni pozitifliği ömür boyu sürer (Gönlüğü U ve ark. Kist hidatik tanısında serolojik testlerin değeri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 158-61).

*** CASTLEMAN HASTALIĞI:**

İlk kez 1956 yılında, lokalize mediastinal kiteli bir hastada tanımlanan Castleman hastalığı anjiyofoliküler lenf nodu hiperplazisi, dev lenf nodu hiperplazisi, lenf nodu hamartoması, mediastinal lenfoid hamartoma, benign giant lenfoma adlarıyla da bilinmektedir. Patogenezinde IL-6 'nın aşırı yapımının önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür.

*** CASTLEMAN HASTALIĞI & KLİNİK:**

Hastalığın lokalize ve multisentrik olmak üzere iki formu vardır. Lokalize formda ortalama yaş 23 olup premalign potansiyel nadirdir. Cerrahi ile kalıcı kür sağlanır ve 5 yıllık yaşam süresi % 100 'dür. Multisentrik form genellikle 55 yaş civarında gözlenir. Bu hastalarda multipl myeloma, B hücreli neoplazmlar, kaposi sarkomu riski yüksektir. Ortalama yaşam 26 aydır. Kemoterapi ve/veya steroid tedavisi ile semptomların azaltılması sağlanır. Cerrahi endike değildir. Multisentrik hastalıkta kemoterapi ve steroid ile tam remisyon sağlandığını söyleyen bildiriler vardır (Herrada J et al. Ann Intern Med 1998; 128: 657-62).

Hastalığın hyalen vasküler ve plazmasellüler olmak üzere 2 histolojik alt tip tanımlanmıştır. Hyalen vasküler tip plazmasellüler tipe göre 10 kat daha sık görülür. Hyalen vasküler tip genellikle asemptomatik seyreder ve genellikle (% 52) mediastende lokalizedir. Boyun, aksilla, mezenter, retroperitoneal bölge veya pelvisde de yerleşebilir. Hyalen vasküler tip iyi kanlandığı için operasyon esnasında aşırı kanamalara neden olabilir. Plazmasellüler tip ise abdominal bölgede daha sık yerleşir ve multisentrik olma eğilimindedir. Anemi, lökopeni, hipoalbuminemi, poliklonal hipergammaglobulinemi ile seyredebilir (Nadir A ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2001; 7: 49-51). Lenfomaya dönüşen, sistemik lupus eritematozus, otoimmün pemfigus, mezenşimal proliferatif glomerulonefrit gibi otoimmün hastalıklar ile beraberlik sergileyen olgular bildirilmiştir.

Lokalize hastalığı olanlarda lezyon 5 cm 'in üzerindeyse radyolojik olarak heterojen, 5 cm 'in altındaysa homojen kontrastlanma gösterir. Olguların % 31 'inde kalsifikasyon saptanmıştır (Meador TL, MacLarney JK. Am J Roentgenol 2000; 175: 115-8).

*** CAUDA EQUINA SENDROMU:**

Cerrahiye başvuran bütün lomber disk hernilerinin sadece % 1-2 'sinde görülür. En tutarlı bulgu üriner retansiyondur. Tek veya iki taraflı siyatik, duyu bozukluğu, motor güçsüzlük görülebilir. Duyu bozukluğu en çok gluteuslarda, uylukların üst-arka bölümlerinde ve perianal bölgededir: EYER ANESTEZİSİ. Anal sfinkter tonüsü vakaların % 60-80 'nde azalır.

*** CC-16:**

Klara hücre proteini olup membran fosfolipaz A2 'yi inhibe eder. En önemli etkisi fibroblast kemotaksisini önlemesidir.

*** CD1a:**

Kortikal timosit ve Langerhans hücrelerinde bulunur.

*** CD2:**

Bütün T lenfositlerinde bulunur.

*** CD3:**

T hücre antijen reseptörü ile ilişkili birçok molekül kompleksidir. T hücre reseptörü için destek sağlar ve transmembran uyarılmasında rol oynar.

*** CD4:**

T hücre reseptörüyle ilişkilidir. Antijen sunucu hücrelerdeki MHC class II moleküllerini tanır. CD4(+) hücrelerin başlıca ürünü gamma-interferondur. Gamma-interferon makrofaj aktivasyonuna neden olan bir maddedir. CD4 hücre düşüklüğü Tüberküloz eğilimi ve ciddiyetini artırır.

*** CD4 & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Eozinofiller hücre yüzey glikoproteini olan CD4 'ü ekspresse etmektedirler. Fibroblastların bulunduğu ortamda GM-CSF ile enkübe edilen eozinofil lökositler yeni CD4 protein sentezini harekete geçirmektedirler. TNF-alfa eozinofillerde CD4 ekspresyonunu artırırken gamma-interferon TNF-alfa 'nın bu etkisini inhibe etmektedir. Eozinofil lökositlerin üzerindeki CD4 reseptörünün uyarılmasıyla hücre migrasyona geçirilebilmekte fakat degranülasyon ve süperoksit anyon sentezi uyarılamamaktadır.

*** CD5:**

T hücre markıdır. Hiary cell lösemi hücrelerinde CD-5 negatif, kronik lenfoblastik lösemide ise pozitif beklenir.

*** CD8:**

T hücre reseptörüyle ilişkilidir. MHC Class I moleküllerini tanır.

*** CD11:**

Bütün insan T hücrelerinde bulunur. Koyun eritrositlerini bağlar.

*** CD13:**

Lenfositlerde ekspresse edilmez. Myelositer seri için geçerlidir.

*** CD18:**

Önemli bir lökosit integrinidir. CD18 'e yönelik antikorlar, lökositlerin endotele tutunmalarını, dolayısıyla dokuya geçişlerini önleyebilmektedir.

*** CD25:**

IL-2 reseptörüdür.

*** CD31: PECAM-1**

*** CD35:**

CR1 (CD35) yani kompleman reseptör 1 tek polipeptid zincirinden ibaret polimorfik bir glikoproteindir. CR1 nötrofil, eozinofil, monosit, makrofaj, B lenfosit ve eritrositlerde bulunmaktadır. Myelomonositik hücrelerdeki CR1 fagositoz gibi endositik reaksiyonlarda görevli olup CR1 reseptör yoğunluğu birtakım kemotaktik faktörlerce düzenlenmektedir.

*** CD40:**

İlk kez B lenfosit yüzeyinde tanımlanan ve TNF-alfa reseptör süperfamilyasının üyesi olan bir moleküldür. CD40 'ın ligandı CD154 'tür. CD40 antijen sunucu hücreler (makrofaj, dendritik hücreler), fibroblastlar, endotel ve epitel hücrelerinde ekspresse edilmektedir. CD40-CD154 etkileşiminin aterosklerotik lezyonlarda, romatoid artirt, nefrit, polimyoit ve dermatomyozitte aktif olduğu gösterilmiştir.

*** CD44:**

Hyalüronik asid reseptörüdür. Düzkas, bronş epiteli ve alveoler epitelde gösterilmiş olmakla beraber endotelde saptanamamıştır.

*** CD45: Leucocyt common antigen.**

Eozinofil lökosit ve mastositlerde bulunmaktadır.

*** CD64: Fc gamma RI**

Monosit, makrofaj ve nötrofillerde varken mast hücreleri ve lenfositlerde bulunmamaktadır. Fc gamma RI ekspresyonu gamma-interferon ve IL-10 ile regüle edilmektedir.

*** CD154:**

Klasik olarak aktive T lenfositlerinde tanımlanmış olmakla beraber mast hücreleri, ezinofillerde ve aktive trombositlerde de bulunmaktadır. Anti-CD154 monoklonal antikorları hiperoksik akciğer hasarı veya radyasyonun indüklediği pnömonitis ve fibrozisde koruyucu olabilir.

*** CEA: Karsinoembryonik antijen**

Beta-2 globulin fraksiyonunda bulunan, molekül ağırlığı 200.000 Dalton olan bir hücre yüzey glikoproteinidir. İlk kez 1965 'de Gold ve Freedman tarafından gebeliğin ilk 6 ayında fetal kolonda, karaciğer ve pankreasta tanımlanmıştır. Normal yetişkin kolon mukozası 100 ng/gr, akciğer 400 ng/gr ve karaciğer 10 ng/gr CEA içerir.Tüm tümör markırları içinde en sık kullanılan serum markırlarıdır.

Erkeklerde, yaşlılarda ve sigara içenlerde CEA yüksek olma eğilimindedir. Tümörün yaygınlığıyla serum CEA düzeyi arasında anlamlı ilişki vardır. Bir çalışmada akciğer kanserlilerin % 45 'nde CEA yüksek bulunmuştur. CEA, özellikle küçük hücreli olmayan akciğer kanserler (adenokarsinom) için en iyi markırlardan biridir. Akciğer, kolon, karaciğer, mide, pankreas, safra kesesi, meme, genital organ, mesane kanserleri, lösemi, lenfoma ve sarkomlarda peptik ülser, siroz, hepatit, Crohn hastalığı, kolitis ülseroza, böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalıklarında da kan düzeyleri yükselmektedir (Karakaş Y ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1992; 6: 10-3).

*** CERRAHİ & KALP & AÇIK:**

Açık kalp cerrahisi esnasında radyal arterdeki sistolik arter basıncı, aortadakinden 30-40 mm.Hg daha fazladır. Bypass sonrasında radyal ve aort sistolik basınçları arasındaki farkın önkol damar direnci veya arteriyovenöz şantların etkisiyle ortaya çıktığı gösterilmiştir.

*** CGRP: Calcitonin gene related peptid**

Makrofaj fonksiyonunu baskılar. Kuvvetli bir substans P degradasyon inhibitörüdür. İnsan havayolu düzkaslarının kuvvetli bir konstriktörüdür ve bu etkisi substans P 'den fazladır. CGRP vasküler permeabiliteyi etkilemez ama substans P ile nörokinin A 'nın permeabiliteyi artırıcı etkisini potansiyalize eder.

*** CHARCOT-LEYDEN KRİSTALİ:**

20-40 mikron uzunluğunda 8 yüzlü iğnelerdir. Charcot-Leyden kristalleri ilk kez 1853 yılında lösemili bir olguda, daha sonra 1872 yılında astımlı bir hastanın balgamında saptanmıştır. Hegzagonal bipiramidal morfolojideki bu kristallere ilk zamanlar eozinofillerin bir markırı gözüyle bakılmıştır. Eozinofil dejenerasyon alanlarında bulunan Charcot-Leyden kristallerinin o zaman için granül çekirdeğinde bulunan bazik proteinler ve diğer substansların füzyonuyla oluştuğu öne sürülmüştür. Ardından Charcot-Leyden kristalleriyle yapılan ilk çalışmalar bu proteinin önemli bir lizofosfolipaz aktivitesi taşıdığını göstermiştir. Bunu takiben eozinofil lizofosfolipaz enzimi saflaştırılmış, doku ve vücut sıvılarında spontan Charcot-Leyden kristallerine dönüştüğü gözlenmiştir. Charcot-Leyden kristal proteinin alışılmadık hidrofobik özellikleri kristalizasyon sürecini kolaylaştırmakta ve lizofosfolipaz aktivitesine de katkıda bulunmaktadır. Eozinofil lizofosfolipazı ve Charcot-Leyden kristal protein, jel elektroforezinde beraber hareket etmekte ve benzer antijenik yapı göstermektedirler. Aynı Michaelis sabitine sahiptirler ve aminoasit bileşimleri benzerdir. Charcot-Leyden kristal proteini molekül ağırlığı 17.000 Dalton olan, laktoz ve fukoz gibi beta-galaktozid bağı taşıyan şekerleri bağlama özelliği gösteren bir protein olup genellikle aktif eozinofil lökosit proliferasyonuna eşlik etmektedir. Eozinofil lökositler molekül ağırlığı 17.000 Dalton olan Charcot-Leyden kristal proteini dışında molekül ağırlığı 74.000 Dalton olan ve lizofosfolipaz aktivitesi taşıyan başka bir protein de taşımaktadırlar. Eozinofil lökositte muhtemelen başka lizofosfolipazlar da vardır.

Charcot-Leyden kristal (CLC) protein eozinofil lökosit total protein içeriğinin % 7-10 kadarını oluşturmaktadır. CLC proteini eozinofil granüllerinin % 5'i gibi minör bir granül subgrubu içinde, membrana bağlı olarak saklanmaktadır. Bu granüller muhtemelen primer granüllerdir. Spesifik granüllerde ise CLC protein bulunmamaktadır. Eozinofillerin lizofosfolipaz (lizolesitin açıl hidrolaz) aktivitesi nötrofillerin 8 katıdır. CLC proteini kodlayan gen insanda 19 no'lu kromozomda bulunurken EDN ve ECP'yi kodlayan genler 14. kromozomda lokalize olmuşlardır. Son yıllarda yapılan ultrastrüktürel çalışmalarda CLC proteinin primer granüller ve membran dışında sitozol ve nukleusta da bulunduğunu göstermiştir. Bu da molekülün, biyosentezi sırasında nonsekretuar hücre fonksiyonlarına da katıldığını düşündürmektedir. Buna ek olarak CLC proteinin IgE bağlayıcı bir aktivite göstermesi de olasıdır.

CLC proteini eozinofil lökositler dışında bazofiller ve makrofajlarda bulunabilir ancak nötrofillerde yoktur. Tıpkı makrofajlar gibi bazofiller de CLC proteini internalize edebilmektedir. Bazofiller CLC protein dışında MBP ve EPO'yu da yapılarına dahil edebilmektedir. İnsan bazofillerindeki minimum MBP içeriği internalizasyon ile açıklanabilirken yüksek CLC protein içeriği en azından bir ölçüde bazofil içi sentezin olduğunu düşündürmektedir. Eozinofiller 1 milyon hücre için 9-14 mikrogram CLC proteini içerirken bu miktar bazofillerde 3-32 mikrogram arasında değişmektedir.

*** CHARLES YASASI:**

Bir gazın basınç ve kitlesi sabit kalmak kaydıyla hacim ve ısı arasında doğru orantı vardır.

*** CHEDIAK-HIGASHİ SENDROMU:**

Chediak-Higashi sendromu nadir görülen otozomal resesif bir hastalık olup nötrofil, eozinofil, monositlerde, mast hücreleri, hepatosit, fibroblast, tip 2 pnömosit ve proksimal renal tübül hücrelerinde dev lizozomlarla karakterizedir. Chediak-Higashi sendromu eozinofil lökositlerde selektif olarak spesifik granülleri tutmaktadır. Kemik iliğindeki eozinofil öncülerinde de dev granüllerin gözlenmesi nedeniyle patolojik sürecin granül oluşum evresinden itibaren aktif olduğu düşünülmektedir. Fatal seyreden bu sendrom fotofobi, nistagmus, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, ciddi deri enfeksiyonları ve hepatosplenomegali ile karakterizedir.

*** CHEYNE-STOCKES SOLUNUMU:**

Gitgide artan derinlikte hiperventilasyon dönemlerini solunum amplitüdünün yavaş yavaş azalmasıyla ortaya çıkan apne dönemleri izler. Her bir hiperventilasyon ve apne dönemi 20 sn. 'ye kadar uzayabilir. Burada hiperpne ve apne dönemlerinin birbirini izlemesi kardiyak debinin ve kan basıncının düşmesi ve kemoreseptörlerde dolaşım zamanının uzamasına bağlıdır. Temel patoloji, respiratuvar stimulusa regüle edici sistem tarafından geç ama şiddetli bir yanıt verilmesidir. Hipopne döneminde bile PCO₂ düşüktür. Bu da CO₂ 'ye verilen ventilatuvar yanıtın arttığını gösterir. Kalp yetmezliği dışında, bilateral piramidal traktus hasarı, travmaya bağlı beyin hasarlanması, sedatif aşırı dozu, ilaç zehirlenmeleri ve kafa içi basınç artışında da Cheyne-Stokes solunumu görülebilir.

Bu tip solunum non-REM uykusu gibi ventilasyonun kimyasal olarak kontrol edildiği durumlarda sıkça görülür. Non-REM uykusunun evre 1 ve 2 'sinde peryodik solunum olması olağandır. Bununla birlikte REM uykusu başlayınca peryodik solunum da ortadan kalkar. Peryodik solunum yeni doğanda olağandır ve başlıca non-REM uykusunda meydana gelir.

*** CHİLAİDİTİ SENDROMU: SUBFRENİK İNTERPOZİSYON SENDROMU**

Karaciğer ile diyafragma arasına (ince veya kalın) barsakların girmesidir. 1865 yılından beri bilinen bu antiteyi ilk kez 1899 yılında Becleve 'nin tanıttığı yazılmakta ise de 1910 ve 1911 yıllarında birer olgu yayınlayan Viyanalı radyolog Demetrius Chilaidditi 'nin adıyla literatürde yerini almıştır. Etiyolojide küçük yada atrofik karaciğer, karaciğerin asıcı ligamanının gevşemesi, hepatoptoz, küçük karaciğer, perigastrit sonucu oluşan yapışıklıklar ve gastrohepatik ligamanların sebep olduğu traksiyonla karaciğerin fiksasyonu, göğüs kafesinin genişliği, kolonun anormal mobilitesi, aerokoli, diyafragmanın yükselmesi, diyafragma evantrasyonu, diyafragma paralizisi, diyafragmatik müskülaturün incilmesi, çekal fiksasyon yetersizliği, meteorizm ve abdominotorasik basınç gradiyentinin artması sorumlu tutulmuştur. Renal agenezi, karaciğerin falsiform ligamanındaki gelişme kusuru ile beraberliği tanımlanmıştır.

Erkek/kadın oranı 4/1 gibidir. Popülasyonda görülme sıklığı 50.000 'de 1 kadardır. 65 yaşın üzerinde insidans artmaktadır. Tedavi konservatiftir. Dekompresyon, yatak istirahati uygulanır. Nadiren de cerrahi yapılabilir (Koşar A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 133-5).

*** CHLAMYDİA:**

Chlamydia 'lar zorunlu hücre içi patojenleri olup genelde kokkoid morfolojidedirler. Chlamydia suşları nongonokoksik üretrit, servisit, endometrit, inklüzyonlu konjunktivit ve lenfogranüloma venereum gibi hastalıklar yapabilir. Üreme evrimlerine göre 3 biçimde görülürler:

- 1- Elementer cisimcikler: Chlamydia 'nın hücreye ilk girdiği andaki halidir. Yuvarlak şekilde ve 0.2-0.4 mikron çaptadır.
- 2- İnisiyal cisimcikler: Bakterinin evrimi sırasındaki şekli olup bakterinin çoğalması sonucu oluşurlar. Yuvarlak formda ve 0.8-1.5 mikron çaptadırlar.
- 3- Ara cisimcikler: Elementer 'den inisiyal cisimciğe geçiş şeklidir.

*** CHLAMYDİA PNEUMONİAE:**

Çocukluk çağı pnömonilerinin % 6-10 'ndan sorumludur. İlk kez 1965 yılında Taiwan 'da bir çocuğun gözünden TW-183, daha sonra 1983 'de Washington Üniversitesinde okuyan bir öğrencinin boğazından AR-39 suşları izole edilmiş ve bunların ilk hafleri alınarak, yeni suşa TWAR adı verilmiştir. Elektron mikroskopik çalışmalar TWAR 'da elementer cisimciklerin armut şeklinde olduğunu, büyük bir

periplazmik aralığın bulunduğunun gösterilmesiyle *C. psittaci* ve *C. trachomatis* 'den farklı olduğu anlaşılmıştır. Hücre kültürü ve embriyolu yumurtada geç üremesi nedeniyle geç tanınmıştır (Dereli D ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1992; 6: 100-5). İnsan solunum yollarıyla ilişkisi ilk kez 1978 'de Finlandiya 'daki bir epidemi ile gösterilmiştir (Saikku P et al. J Infect Dis 1985; 151: 832-9). Çocuklarda antikor olmayışı ve erkeklerde antikor oranının kadınlardan % 10-25 daha fazla olması, mikroorganizmanın yayılmasında aileden çok okul ve askeri birliklerin rol oynadığını düşündürmektedir. Başlangıç belirtileri sıklıkla ciddi bir boğaz ağrısı ve ses kısıklığıdır. Ancak her 10 enfeksiyonun 7 'si hafif semptomlu veya asemptomatik geçer. Nadiren myokardit, eritema nodozum yapabilir.

*** CHLAMYDIA PSITTACI & ENFEKSİYON:**

Mikroorganizmanın iki evreli gelişimsel siklusu vardır. Respiratuvar traktustan grip replike olmadan kan yoluyla retiküloendotelial sistem, karaciğer ve dalağa ulaşır. Ajanın asıl multiplikasyon yeri burasıdır. Burada üredikten sonra kanla tüm organlara yayılır.

Chlamydia psittaci enfeksiyonu tipik olarak adultleri tutar, çocuklarda ise daha az görülür. Enküasyon periyodu 1-2 haftadır. Bazı bireylerde enfeksiyon subklinik seyrederken bazılarında multipl organ yetmezliğiyle ölüme götürür.

Hastalık başlangıcı aniden üşüme-titrelemeyle yükselen ateş şeklinde başlayabilir. Sistemik semptomlar (artralji, myalji, baş ağrısı) genellikle vardır. Bazan boğaz ağrısı da olur. Hastalığın başlangıcında veya birkaç gün sonrasında öksürük görülebilir. Plöritik ağrı hissedilebilir. Bazı olgularda bulantı, kusma, karın ağrısı ve epistaksis mevcut olabilir. Eritema nodozum gibi diğer vaskülitik döküntüler tarif edilmiştir.

*** CHLAMYDIA PSITTACI & EPİDEMİYOLOJİ:**

Chlamydia psittaci pek çok kuş türünde yerleşen bir mikroorganizmadır. Psittakozis olgularının 1/3 'nden azında kuşlarla temas anamnezi verilmektedir. Hastalık, veterinerler, hayvanat bahçesi işçileri, kümes hayvanları yetiştirenlerde siktir. Hayvanların kurumuş dışkılarındaki ajanın küçük partiküllerle inhale edilir. Enfeksiyonun yayılmasında kuşların dışında sığır, koyun ve kediler de sorumlu tutulmaktadır. Hastalığın insandan insana yayılımı nadirdir.

*** CHLAMYDIA TRACHOMATIS:**

Tüm *Chlamydia* olgularının % 25-50 'si belirtisizdir. Akut mukopürülan konjunktivit nedenidir. Gebe kadınlarda % 2-30 oranında *Chlamydia trachomatis* izole edilmiştir. *Chlamydia trachomatis* 'e bağlı önemli bir komplikasyon da perihepatittir. *Chlamydia trachomatis* tanısında en duyarlı yöntem: İmmün fluoresan antikor testi.

*** CHLAMYDIA TRACHOMATIS & PNÖMONİ:**

Chlamydia trachomatis pnömonisi daha çok yeni doğanlarda görülürken *Mycoplasma* büyük çocuklarda ve genç adultlerde görülür. Mikroorganizma yenidoğan döneminde enfekte annenin doğum kanalından alınır, 3-13 hafta sonra klinik bulgu verir. Pnömoni gelişme riski % 5-20 'dir. Pnömoniye sıklıkla (% 50) konjunktivit eşlik eder. Bebeğin genel durumu iyidir, pek ateş görülmez. Tekrarlayıcı boğulur tarzda öksürük, taşipne ve nazal konjesyon tipiktir. Akciğer grafisinde havalanma artışı ve intersisyal infiltratlar görülebilir. Hastaların % 75 'nde periferik kan eozinofilisi vardır.

*** CHLAMYDIA TRACHOMATIS & VENERAL ENFEKSİYON:**

ABD'de veneral hastalık en sık nedenidir. Dünyada cinsel temasla bulaşan hastalıkların en önemli etkenidir. Endüstrileşmiş ülkelerde bu grup hastalıklar içerisindeki insidansı, seksüel aktiviteye başlama yaşı, seksüel eş ve temas sayısına göre riskli gruplarda % 80 'lere çıkmaktadır. Olguların % 60-80 'i asemptomatiktir yada minör semptomları vardır. Bu da hastalığın tedavi edilmemesine ve sıklıkla olguların enflamatuvar pelvik hastalık komplikasyonlarıyla (akut salpinjit, oklüzif infertilite, ektopik gebelik) gelmesine neden olmaktadır. Her 7 kadından birinin üretkenlik döneminde en az bir defa pelvik enflamatuvar hastalık geçirdiği ve bu enflamatuvar süreçlerin 2/3 'nden klamidyaların sorumlu olduğu rapor edilmektedir. *Chlamydia trachomatis* serviks ektropiyonu, hipertrofisi ve kanamasından akut endometrit ve salpinjite kadar değişen klinikler sergileyebilir. *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonu olanların % 60 'nda akut salpenjit meydana gelir. *Chlamydia trachomatis* 'e bağlı salpenjit, tüm salpenjitlerin % 20 'sidir. Salpenjitte alt abdominal bölgede adneksial hassasiyet olur. *Chlamydia*

trachomatis 'in en sık adneksit nedeni olduğu öne sürülmüştür. Gonore, Chlamydia trachomatis ile iyi anlaşılır ve onun subklinik formunu aşkar klinik forma çevirir.

Örnek alınırken egzoserviksteki mukus eküvyonla temizlenir. Yalnız eküvyon, vajen duvarına değmemelidir. Erkeklerde örnek alınacaksa posterior üretraya kadar gidilmeli (2-4 cm). Chlamydia trachomatis 'e bağlı genital enfeksiyon olanların % 10 'nda rektumdan Chlamydia trachomatis saptanmıştır. Chlamydia trachomatis (gentamicin, vancomycin ve amfotericin-B içeren) sukroz fosfat buffer 'a ekilir.

Korunma yöntemleri tek eşlilik, kondom kullanımı veya vajen içerisine uygulanan spermid jeller ile yapılmaktadır. Spermidler sperm hücrelerine yapışık klamidyal cisimciklerin hareketini durdurmaktadır. Ayrıca maymunlarda % 0.25 'lik klorheksidin içeren jellerin vajende floraya zarar vermeden ve hücrelerde agregasyona yol açmadan klamidyal hücrelere yapışmasını engellediği bildirilmiştir. Klamidyal konak hücreye bağlanırken 8-9 mannozdan oluşan bir reseptörü kullanmaktadır. Bu şeker zincirlerini içeren jeller ile enfeksiyon engellenebilmiştir.

C. trachomatis tedavisinde tetrasiklinler, makrolidler, üçüncü yada dördüncü kuşak kinolon grubu antibiyotikler kullanılabilir.

* CHLAMYDIA PNEUMONIAE:

Zorunlu hücre içi paraziti olan bir mikroorganizmadır.

* CHLAMYDIA PNEUMONIAE & EPİDEMİYOLOJİ:

Bugün TWAR için bilinen bir hayvansal kaynak yoktur. Serolojik olarak Finlandiya toplumunda % 5, askerler arasında % 30 gibi yüksek sıklıkta görülür. Kalp hastalığı olanlar için TWAR-IgG oranı % 50 iken normal şahslarda % 10 gibidir. Bazı çalışmalarda TWAR antikorlu erişkin nüfusun % 50 'sinde gösterilmiştir. Bu oran tüm diğer Chlamydia türlerinden fazladır. Antikor prevalansı çocuklarda düşüktür; adolesanlarda artar ve 30-40 yaşları civarında platoya ulaşır. Akut Chlamydia pneumoniae enfeksiyonunun prevalansı % 15 gibidir.

* CHLAMYDIA PNEUMONIAE & KLİNİK:

Toplum kökenli pnömonilerin % 6-35 'i olarak tahmin edilmektedir. 1000 adütlün 2-4 'ü Chlamydia ile enfektir. Chlamydia pneumoniae 'ya yönelik antikorlar toplumun % 25-77 'sinde yüksek titredir.

Temel bulaşma yolu insandan insandır. Bulaşmanın aerosol inhalasyonu yoluyla olduğu sanılmaktadır. Söz konusu ajan farinjit, sinüzit, bronşit veya pnömoni yapabilir. Sinsi şekilde yükselen ateş, boğaz ağrısı ve larynjit şeklinde bir tablo sergileyebilir. Olguların 1/3 'ünde farinjeal eritem ve sinuslarda hassasiyet bildirilmiştir. Chlamydia pnömonilerinde boğaz ağrısı ve ses kısıklığı belirgindir. Bu hastalarda kuru öksürük, pnömoninin düzelmesinden sonra bile uzun bir süre devam eder. Fizik muayenede hafif olgularda bile hemen her zaman raller duyulur. Akciğer grafisinde sıklıkla tek taraflı subsegmenter infiltrasyon vardır. Chlamydia pnömonisi KOAH 'lılarda sıktır ve KOAH egzersizasyonlarının en az % 4 kadarından Chlamydia sorumludur.

Chlamydia enfeksiyonunda eritema nodosum görülebilir.

* CHLAMYDIA PNEUMONIAE & TANI:

Tanı kültürle konabilir ancak zordur. Bununla beraber son yıllarda TWAR-spesifik fluoresein ile konjuge edilmiş monoklonal antikor tekniğiyle kültürde tanı konulması kolaylaşmıştır. Ayrıca RSV izolasyonunda kullanılan HL insan hücrelerinin TWAR izolasyonunda da kullanılmaya başlanması tanı için kolaylık sağlamıştır.

TWAR enfeksiyonu tanısında kompleman birleşmesi ve mikroiimmünofluoresans gibi serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Chlamydia 'ya karşı IgM cevabının gelişmesi altıncı, IgG cevabının gelişmesi ise sekizinci haftada olur. Kompleman birleşmesi testi türe özgü olmadığı için Chlamydia trachomatis-Chlamydia psittaci ve Chlamydia pneumoniae açısından ayırım yapamaz. Mikroiimmünofluoresans türe özgü olabileceği gibi IgM veya IgG 'yi de ayırabilir.

* CHLAMYDIA PNEUMONIAE & TARİHÇE:

İlk suş 1965 'de Tayvanlı bir çocuğun gözünden (TW-183) izole edilmiş, bunu 1983 'de Washington Üniversitesi 'nde bir öğrencinin boğaz sürüntüsünden izole edilen ikinci suş (AR-39) izlemiştir. Bu iki ismin eklenmesiyle TWAR ismi ortaya çıkmıştır.

*** CHLAMYDIA PNEUMONIAE & TEDAVİ:**

Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis 'in tersine sülfonamidlere duyarlı değildir. Tedavi en az 14 gün süreyle 2 gr/gün eritromisin veya tetrasiklidir. İlk seçenek klaritromisin veya azitromisindir. Son yıllarda siprofloksasinin de etkili olduğu söylenmektedir.

*** CHLAMYDIA PSITTACI:**

Zorunlu hücre içi parazittir. Tüm dünyada yaygın bir zoonozdur. Temel kaynak papağandır, ancak tüm kuşlar konakçı olabilir. Enfekte kuşların kan, karaciğer, dalak, böbrek gibi dokularında, salgı ve tüylerinde bulunur.

*** CHLAMYDIA PSITTACI & KLİNİK:**

İnsana kurumuş salgıların inhalasyonu, enfekte dokular veya tüyle temasla, nadiren de ısırma ile bulaşır. Akciğere ulaşan mikro-organizma buradan kan yoluyla karaciğer, dalak ve diğer organlara yayılır. Akciğerde alveoler ve intersisyal alanlarda lenfositik enflamasyon oluşturur. Enfekte alanlarda ödem ve nekroz hakimdir. Büyük damar embolisine yol açabilir.

Deliryum, letarji, geçici fokal nörolojik veya meninjeal belirtiler ve koma saptanabilir. Kalp tutulumu sık değildir. Nadiren myokardit, perikardit, endokardit ortaya çıkabilir. Tifo veya kızamık benzeri döküntüler, eritema nodozum ve vaskülitik lezyonlar saptanabilir. Diğer ekstrapulmoner belirtiler anemi, hepatit, pankreatit, artrit ve akut böbrek yetmezliğidir.

Hastaların çoğunda karaciğer ve kas enzimlerinde yükselme saptanır. En sık hiler bölgeden alt loblara yayılan yamalı infiltrasyon gözlenir. Konsolidasyon ve nadiren plevral efüzyon oluşabilir.

Tanı serolojiktir. (1/32) 'lik tek bir titre klinik uygun olduğu zaman tanıyı koydurabilir. Antikorların saptanmasında en çok kompleman birleşmesi testi kullanılır. Yalnız Brusella, Legionella ve Coxiella burnetti ile çapraz reaksiyon gözlenebilir.

Tedavide ilk seçenek tetrasiklidir. Doz 2-3 gram/gün 'dür. Relaps olasılığı fazla olduğundan tedaviye, klinik iyileşmeden sonra 10-14 gün daha devam edilmelidir.

*** CHOP: Cyclofosfamid, adriamisin, vinkristin, prednison**

*** CHURG-STRAUSS SENDROMU: ALLERJİK GRANÜLOMATOZ**

*** CHURG-STRAUSS SENDROMU & ETİYOLOJİ:**

Etiyolojisi tam bilinmemektedir. Ancak geniş serilerle yapılan çalışmalar Churg-Strauss sendromu gelişen olguların % 25 'nde bir ilaç kullanımı (sülfonamid gibi) olduğunu göstermiştir. Churg-Strauss sendromu, D-penisilamin tedavisi sırasında ortaya çıkabilir veya amiloidozis ile beraberlik sergileyebilir.

*** CHURG-STRAUSS SENDROMU & KLİNİK:**

Churg-Strauss sendromu her yaşta görülebilirse de en sık 38-50 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Hastalıkta hafif bir kadın hakimiyeti vardır. Serilerde olguların % 52-75 'i kadındır. Churg-Strauss sendromu kadında hamilelik esnasında ortaya çıkabilir. Hastalık subakut bir seyir izleyerek klinik tabloyu aylar-yıllar içinde oluşturmaktadır.

Churg-Strauss sendromu esas olarak 3 fazda incelenebilir:

- 1) Prodromal faz
- 2) Eozinofilik faz
- 3) Vaskülitik faz

Prodromal faz tipik olarak aile öyküsü vermeyen veya atopi anamnezi alınmayan bir olguda geç başlangıçlı (genellikle 21 yaşın üstü) bir allerjik hastalığın ortaya çıkmasıyla başlar. Churg-Strauss sendromu tanısı konmadan 8-10 sene önce hastaların ciddi allerjik rinit, sinüzit, ilaç duyarlılığı veya astım vardır. Bazan bu süre tanıdan önceki 30 seneyi ilgilendirmektedir. Churg-Strauss sendromunun

prodromal döneminde en bilinen tablo astımdır. Bir çalışmada olguların % 80 'nde önceden astma olduğu saptanmış ve astım süresi ortalama 8 yıl olarak bulunmuştur. Bu söz konusu üst havayolu allerjik hastalığı veya astım nedeniyle hastalar sıklıkla steroid kullanmaktadır.

İkinci faz olan **eozinofilik faz** ise kendini periferik kan eozinofilisi ve eozinofilik doku infiltratlarıyla göstermektedir. Bu dönem klinikte Loeffler sendromu, kronik eozinofilik pnömoni veya eozinofilik gastroenterit olarak tanınabilir. Eozinofilik fazda en sık akciğer, gastrointestinal sistem ve deri tutulmaktadır. Olguların % 38-40 'nda akciğer parankiminde eozinofilik infiltrasyon meydana gelmektedir. Bu olgularda nefes darlığı, öksürük, wheesing ortaya çıkabilir. Olguların % 70 'nde deri bulguları gözlenebilir. Bunlar nontrombositopenik purpura, kutanöz veya subkutan nodüllerdir. Bu nodüller ülser olabirler. Ürtiker, makülopapüler döküntü veya livedo retikularis şeklinde manifestasyonlar izlenebilir. Churg-Strauss sendromunda gastrointestinal tutuluş olguların % 60 'ndan fazlasında görülür.

Gastrointestinal sistem bulguları muhtemelen visseral eozinofilik infiltrasyona veya vaskülitte bağlıdır. Başlıca gastrointestinal sistem bulguları karın ağrısı, diyare, intestinal obstrüksiyon, kolesistit, gastrointestinal kanama, karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu ve barsak perforasyonudur.

Üçüncü dönem yani **vaskülitik faz** daha çok deri, gastrointestinal sistem, böbrek, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemini tutan sistemik vaskülit ile kendini göstermektedir. Ateş, halsizlik, kilo kaybı, allerjik ve astmatik semptomlarda artış gözlenmesi vaskülitik fazın geleceğini haber veren bulgulardır. Artık bu dönemden sonra astım ve allerjik rinit tablosu sıklıkla oturmuş olur. Vaskülitik fazda astmatik semptomlar persiste edebilir veya kötüleşebilir. Bazı kaynaklarda da vaskülit semptomları ortaya çıktığında astım semptomlarının karakteristik olarak gerilediği ifade edilmektedir. Churg-Strauss sendromunda vaskülitik fazın ortaya çıkması aslında allerjik manifestasyonların başlamasından yıllar sonra ortaya çıkma eğilimindedir. Fakat bu süre bazan birkaç ay gibi kısa bir zaman da alabilmektedir. Sürenin kısa olması vaskülitik komponentin şiddetli olacağını düşündürmelidir. Churg-Strauss sendromunun başlangıç döneminde kardiyak bulgular genellikle yoktur. Kardiyak tutuluş tipik olarak vaskülitik fazda meydana gelmekte ve Churg-Strauss sendromunda major morbidite ve mortalite nedenini oluşturmaktadır. Olguların % 3-48'inde ölüm nedeni kalp tutuluşudur. Churg-Strauss sendromunda myokardiyumda eozinofilik infiltrasyon veya koroner arterlerde meydana gelen nekrotizan vaskülit nedeniyle progressif konjestif kalp yetmezliği ortaya çıkmaktadır. Kalp yetmezliği olguların % 47 'sinde meydana gelmektedir. Koroner vaskülit % 60 'dan fazla olguda fatal sonuçlanmaktadır. Hastaların 1/3'nde ise perikardit gelişmekte, bazan kardiyak tamponad ile komplike olabilmektedir.

Churg-Strauss sendromunda olguların % 69-75 'nde mononöropati veya polinöropati vardır. Hastaların 2/3 'nde santral sinir sistemi tutuluşunu düşündüren bulgulara rastlanılabilir. Hastalık seyrinde daha çok optik nörit şeklinde olan kraniyal sinir tutuluşu, serebral enfarktüs, subaraknoid veya intraventriküler kanama ortaya çıkabilir. Bazan dört ekstremitayı tutan ağrılı parestezi ve pareziler vardır. Churg-Strauss sendromundaki böbrek tutuluşu kendini intersisyel nefrit, fokal glomerülonefrit, hematüri veya albüminüri ile gösterebilir. Wegener granüloatozisinin tersine, Churg-Strauss sendromunda böbrek yetmezliği alışılmış değildir. Ancak bazı araştırmacılar olguların yarısından fazlasında böbrek yetmezliği saptamışlardır. Bununla beraber ciddi, kontrolü zor olan bir hipertansiyon olguların % 25-75 'nde görülmektedir ve muhtemelen nedeni tekrarlayan böbrek enfarktüsleridir. Anjiyografide hepatik ve renal arter anevrizması gösterilebilir. Diğer klinik bulgular lenfadenopati (olguların % 30-40 'nda), romatolojik bulgular (migratuvar poliartralji, myalji, temporal arterit) ve oküler bulgulardır.

*** CHURG-STRAUSS SENDROMU & LABORATUVAR:**

Churg-Strauss sendromunda yüksek ancak dalgalanma gösteren periferik kan eozinofilisi tüm olgularda vardır. Periferik yaymada lökositlerin % 20-90 'ı eozinofillerden oluşmaktadır. Yalnız hasta (astım vb. nedeniyle) kortikosteroid alıyorsa bu eozinofili yanıtı baskılanmış olabilir. Serum total IgE düzeyleri bir grup hastada yükselmektedir. Total IgE genellikle 500-1000 U/ml arasındadır ve hastalığın ciddiyetiyle paralellik göstermektedir. Pekçok olguda normokrom normositer anemi vardır ve eritrosit sedimentasyon hızı genellikle orta derecede artmıştır. Sirküle eden immün kompleksler, hipergammaglobulinemi, idrarda artmış EDN düzeylerine rastlanılabilir. Olguların yarısında RF düşük titrede pozitif reaksiyon vermektedir. Olguların % 50-70 'nde p-ANCA (perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor, antimyeloperoksidaz antikor) saptanabilir. Belki p-ANCA hastalık aktivitesini yansıtabilir (Mutlu Z ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1998; 12: 36-42). Solunum fonksiyon testlerinde restriktif veya obstrüktif patern görülebilir. BAL incelemesinde genellikle kronik eozinofilik

pnömoni ve idiyopatik hipereozinofilik sendromdan daha az oranda bir bronşiyal eozinofili vardır. Ancak bazan % 81 düzeyine ulaşan bir BAL sıvısı eozinofilisiyle de karşılaşılabilir.

*** CHURG-STRAUSS SENDROMU & PATOGENEZ:**

Churg-Strauss sendromunun patogenezi tam bilinmemekle beraber bir çeşit hipersensitivite reaksiyonu olduğu sanılmaktadır. Hastalık endojen ve egzojen antijenlere karşı verilen bir tip III immün yanıtın sonucunda oluşan immün kompleks vaskülit olarak kabul edilmektedir. Deneysel çalışmalarda *Ascaris suum* antijeni ile sensitize edilen farelerde eozinofil lökosit infiltrasyonunun eşlik ettiği granümatöz vaskülit meydana gelmiştir. Churg-Strauss sendromunda sensitize lenfositlerden salınan lenfokinlerin makrofajları damar duvarına çektiği, bu makrofajların bir yandan damar duvarını hasarlarken epitelioid hücrelere dönüşerek granüloma oluşumunu tetikledikleri sanılmaktadır. Churg-Strauss sendromunda vasküler bazal membrana çöken immün komplekslerin komplemanı aktive ederek polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine neden oldukları, açığa çıkan lizozomal enzimlerin ise damarda hasar ve nekroza yol açtıkları düşünülmektedir.

*** CHURG-STRAUSS SENDROMU & PATOLOJİ:**

Churg-Strauss sendromu sistemik ve pulmoner olmak üzere her boydaki arter ve venleri tutabilmektedir. Bununla beraber nekrotizan vaskülit özellikle küçük arterler ve arteriyollerde, kısmen de kapillerler, venül ve küçük venlerde yoğunlaşmıştır. Churg-Strauss sendromunun tanısında 3 histolojik kriter vardır:

- 1-Küçük damarlarda yoğunlaşan nekrotizan vaskülit
- 2-Perivasküler eozinofil infiltrasyonu
- 3-Ekstravasküler ve intersisyal granülomlar

Churg-Strauss sendromu tanısında altın standartın açık akciğer biyopsisi olduğu belirtilmektedir. Akciğerde nekrotik lezyonlar, enfarktüsler ve bronşektazi saptanabilir. Bronşektazinin nedeni muhtemelen rekürren respiratuvar enfeksiyonlardır. Vasküler histopatolojik değişiklikler lezyonun yaşına bağlıdır. Erken lezyonlarda perivasküler eozinofilik infiltrasyon varken ileri dönem lezyonlarda nekrotizan arterit, damar obliterasyonu ve fibrosis ortaya çıkmaktadır. Nekrotik alanların çevresinde ayrıca dev hücreleri, lenfosit, nötrofil ve plazmositler vardır. Pulmoner arter ve venlerde eozinofil-nötrofil infiltrasyonu ile intimal bağdokusu proliferasyonu, arterlerin media tabakasında sıklıkla fibrinoid değişiklikler gözlenebilmektedir.

*** CHURG-STRAUSS SENDROMU & RADYOLOJİ:**

Churg-Strauss sendromunda akciğer grafisinde tipik olarak geçici, migratuvar, daha çok periferik akciğer alanlarını tutan, lobar veya segmenter patern göstermeyen infiltratlar vardır. Bununla beraber intersisyal patern, hiler lenfadenopati, diffüz nodüller veya plevral efüzyon da görülebilir. Churg-Strauss sendromu olgularının % 30 'ndan fazlasında plevral efüzyon gelişmektedir. Plevral efüzyonun pH 'ı ve şeker düzeyleri düşüktür. Sitolojik incelemede hemen eozinofil lökositlere rastlanır. Plevra biyopsisinde eozinofil infiltrasyonu ile karakterize bir kronik plörit saptanır.

Hasta nadiren normal akciğer grafisiyle gelebilir. Wegener granülomatosisin tersine Churg-Strauss sendromunda nodüller nadiren kaviteye göstermektedir. Ancak histolojik çalışmalar, radyolojik olarak gözüken nodüllerin kaviteye gidip intraalveolar hemorajilere neden olabileceğini göstermiştir. Bu olgulara yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi çekilecek olursa yama tarzı peribronşiyal kalınlaşma, tutulan bronşlara komşu pulmoner arterlerde genişleme, bazı damarlarda düzensiz yıldızimsı yapılar, septal kalınlaşmalar gözlenebilir.

*** CHURG-STRAUSS SENDROMU & TANI:**

1984 'de Churg-Strauss sendromu için 3 tanı kriteri önerilmiştir: Astım, hipereozinofili ve ikiden fazla organı tutan ekstrapulmoner sistemik vaskülit. Bununla beraber bu sınıflamanın yetersizliği anlaşıncı, 1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği tarafından Churg-Strauss sendromu tanı kriterleri ilan edilmiştir:

- 1) Astım
- 2) Paranazal sinus anomalisi
- 3) Total lökosit sayısının % 10 'nu geçen periferik kan eozinofilisi

- 4) Yer değiştiren akciğer infiltrasyonları
- 5) Biyopsi materyalinde ekstrasvasküler eozinofil lökositlerin gözlenmesi
- 6) Mononöropati veya polinöropati

Amerikan Romatoloji Derneği yukarıdaki 6 kriterden 4 ‘ünün varlığının Churg-Strauss sendromu tanısında % 85 sensitivite ve % 99.7 spesifiteye sahip olduğunu belirtmiştir. Churg-Strauss sendromu ayırıcı tanısında poliarteritis nodoza, Wegener granülo-matozisi, kronik eozinofilik pnömoni, Loeffler sendromu, idiyopatik hipereozinofilik sendrom, astım ve dissemine mantar enfeksiyonları unutulmamalıdır.

*** CHURG-STRAUSS SENDROMU & TARİHÇE:**

1939 yılında Rackemann ve Greene adlı araştırmacılar Poliarteritis nodoza tanısı almış hastalarda yandaş bir allerjik hastalık olanları ayrı bir subgrup olarak tanımlamışlardır. Ardından 1951 yılında Churg ve Strauss bu olguları klinik ve histopatolojik özellikleriyle ilk kez literatüre kazandırmışlardır. Churg ve Strauss astımlılarda ateş ve periferik kan eozinofilisi ile beraber olan, pekçok organda eozinofilik doku enflamasyonu ve ekstrasvasküler granülo-malarla karakterize olan bir nekrotizan vaskülit formu saptamışlardır. Allerjik granülo-matöz anjiitis olarak da anılan Churg-Strauss sendromunun etiyo-lojisi ve insidansı tam olarak bilinmemektedir.

*** CHURG-STRAUSS SENDROMU & TEDAVİ:**

Churg-Strauss sendromunda kortikoterapi ile dramatik klinik düzelme gözlenmektedir. Birkaç hafta boyunca 40-60 mg/gün prednison verilmesi konstitüsyonel semptomları düzeltmekte; renal, nörolojik veya diğer vaskülitik manifestasyonları ortadan kaldırmaktadır. Vaskülitik faz kontrol altına alındığında kortikosteroid dozu azaltılabilir. Hastalara 1 sene boyunca düşük doz kortikosteroid verilmesi önerilmektedir. Bununla beraber relaps çok nadirdir. Tedavide bazan yüksek kortikosteroid dozlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Maliyn hipertansiyon ve mononöritis multipleks durumlarında sıklıkla uzun süreli kortikoterapi gerekmektedir. Maliyn hipertansiyon oluşmuşsa, konjestif kalp yetmezliği ve bronkospazm riskini arttıracığından beta-blokerler kullanılmamalıdır. Churg-Strauss sendromu olgularında kortikoterapi yetersiz kalmışsa azatiyoprin, siklofosfamid veya klorambusil tedaviye eklenebilir. Olgular 1 yıl boyunca peryodik aralarla eritrosit sedimantasyon hızı, total IgE, lökosit düzeyi ve periferik yaymada eozinofil yüzdesi açısından takip edilmelidirler.

Churg-Strauss sendromu tipik olarak multipl organ tutuluşu yapsa da nisbeten sınırlı formlar da meydana getirebilmektedir. Bu durumda prognoz iyidir. Churg-Strauss sendromu bazan dev hücreli olmayan arterit ile komplike olabilir. Bu halde baş ağrısına çift görme eşlik edebilir. 1950-1974 yılları arasında takip edilen 30 Churg-Strauss sendromu vakasının analizinde 1 yıllık sağkalım % 90, 3 yıllık sağkalım % 76, 5 yıllık sağkalım ise % 62 olarak bulunmuştur. Tedavi edilmeyen Churg-Strauss sendromu olgularının prognozu kötüdür. Tedavi edilmeyenlerin yarısı 3 ay içinde ölürken tedavi edilenler ortalama 9 yıl yaşar. Hastalık egzersizasyon ve remisyonlarla progressif bir seyir izlemektedir. Olguların yarısı vaskülitik fazın başlamasından sonra 3 ay içinde, % 70 ‘i ise 1 yıl içinde ölmektedirler. Bu yüzden hastalıkta erken tanı ve tedavi önemlidir. Ölüm nedenleri sırasıyla kalp, santral sinir sistemi, böbrek ve gastrointestinal sistem tutuluşudur. Hastalık nadir görüldüğünden tedavi şemalarını karşılaştıran büyük, kontrollü, randomize çalışmalar yapılamamıştır.

*** CİNSEL ARZU:**

Erkeklerde seksüel aktivite, medulla spinalisin sakral ve lumbal bölgelerinde entegre edilen kalıtsal refleks mekanizmalarla ortaya çıkar. Yani cinsel aktivitenin olması için beyinin varlığı şart değildir.

Cinsel duysal sinyaller pudendal sinir ve sakral pleksusla iletilir. Sakral pleksustan gelen nervus erigentes içindeki parasempatikler erektil dokuyu uyarırlar. Erektile dokudaki arterleri genişleterek penis, intraoitus ‘ta sıkıştırırlar. Parasempatik lifler aynı zamanda Bartholin bezlerini de uyarırlar.

Cinsel isteğin seks hormonlarının salgı düzeyiyle orantılı olarak arttığı öne sürülmüştür. Seksüel organların sekresyonla aşırı dolması cinsel güdüyü uyarabilir. Kantarid gibi “afrodizyak” ilaçlar, idrar torbası ve üretra mukozasını irrite ederek cinsel isteği arttırırlar. Ereksiyonun derecesi, ister psişik ister organik olsun cinsel uyarının derecesine bağlıdır.

*** CİNSELLİK & EVRE:**

Oral devre: Doğumdan 18-24 aya kadar sürer. Emme en büyük hazdır. Zevk alma, tanıma, dikkat ve emosyonların teksif ve ifadesi ağız ve dudak yoluyla olur.

Anal devre: 1.5-3 yaş arasındır. En büyük zevk defekasyondur. Bu dönemde konstipasyon sıkça görülür.

Oedipal devre: Erkek çocuğun anneye ilgi duyduğu devredir. Erkek çocuk, babasının kendisinin penisini kopartıp cezalandıracağını düşünüp korkar. Buna kastrasyon kompleksi denir. Kız çocuğun babaya ilgi duyduğu devreye ise Elektra devresi denir.

Ruhi travma kişiyi geriletip regresse edebilir ve kişi anal veya oral döneme dönebilir

* CİSPLATİN:

DNA sentezini inhibe eder. Faza nonspesifiktir. Guanin 'e bifonksiyonel bağlanma özelliği vardır. Aynı zamanda DNA, protein, enzim ve nükleer membrana da bağlanır. DNA halkaları arasında bağlar oluşturur. Mutajenik, teratojenik ve karsinojenik etkilidir. Doz: 80-120 mg/m² olup intravenöz infüzyonla verilir. Başlıca endikasyonları: Testis kanseri, over kanseri, baş-boyun kanserleri, mesane kanseri, osteojenik sarkom, serviks kanseri, akciğer kanseridir.

Cisplatin, gastrointestinal sistemden emilmez. Plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır. Cisplatin dekstroz içinde verilmez; inaktive olur. İzotonik NaCl içinde verilmelidir. Işıktan inaktive olacağı için ışıktan da korunmalıdır. Eliminasyon yarı ömrü 60 saattir. Cisplatin böbrekle atılmaktadır. Verilişinden sonra 4 ay süreyle böbrek dokusunda saptanır.

Başlıca yan etkileri: Bulantı, kusma, kemik iliği depresyonu, ototoksisite, periferik nöropatidir. Kemik iliği supresyonu orta derecededir. Nefrotoksik olduğu için böbrek yetmezliğine neden olabilir. Renal tübüler nekroz yapabilir. İşitme kaybına yol açabilir. Kullanımı sırasında hipomagnezemi meydana getirebilir. Her kürden önce mutlaka üre ve kreatinin klirensine bakılmalıdır. Kan kreatinin değeri 1.5 mg/dl 'nin üzerindeyse kullanılmaz. Aminoglikozid ilaçlarla nefrotoksisite ve ototoksisite artar. Cisplatin, sitotoksikler içinde en emetogen olandır. Vagatomi ve/veya splanknik sinir ablasyonu, cisplatine karşı gelişen kusma refleksini ortadan kaldırmasa da azaltır. Cisplatinin intravenöz uygulanmasından 1 saat sonra kusmanın ortaya çıkması cisplatine bağlı kusma refleksinin periferden başladığını düşündürmektedir. Hipomagnezemi ve buna bağlı hipokalsemi yapar. Hipomagnezemi düzeltilirse hipokalsemi de düzelir.

* CLAUDE-BERNARD-HORNER SENDROMU: BAKINIZ HORNER SENDROMU

* CLİTORİS:

Eretil bir organdır. Erkekteki karşılığı corpus cavernosum penis ve glans penistir. Corpus cavernosumlar crus kitoris 'lerle homologtur. Crus clitoridis kadının cinsi olgunluk yaşıyla artar. Yaşlılıkta geriler. Crus clitoridis normalde 4 cm. iken ereksiyon sonucu 5 cm. 'e ulaşır. Corpus clitoridis ise normalde 2.5 cm. iken ereksiyonda 3-4 cm. 'e ulaşır. Daha fazla büyüyorsa o zaman hermafroditizm araştırılmalıdır.

* CLARA HÜCREŞİ:

Periferik bronşiyollerin duvarlarında bulunan silya içermeyen granüllü hücrelerdir. Clara hücreleri insanda ovoid diğer bazı türlerde ise irregüler bir morfoloji sergilemektedir. Bronşiyol ve distal bronşlarda en bol bulunan hücredir. Yetişkin bir insanda esas yerleşim yerleri terminal bronşiyollerdir. İrregüler nukleus, bol agranüler endoplazmik retikulum ve luminal yüzde hareketli sekretuar granüller içerirler. Granüller 500-600 nm çapında olup elektron-dens özellik gösterirler. Bu hücreler tipik olarak lümene doğru taşarlar. Gestasyonel hayatın ikinci devresinden itibaren terminal havayollarındaki sil içermeyen glikojen-pozitif hücrelerden köken alırlar. Hücre olgunlaştıkça sitoplazmik glikojen azalır, ribozomal içeriği artar ve 26. gestasyonel haftadan sonra elektron-dens sekretuar granülleri ortaya çıkar.

Glikojen, glikoprotein, lipid içeren bu küboidal hücrelerin surfaktant üretiminde rolü olduğu sanılmaktadır. Bugün için Clara hücrelerinin bronşiyoler surfaktantın hipofaz (karbonhidrat) komponentini ve düşük molekül ağırlıklı proteaz inhibitörünü oluşturduğu kabul edilmektedir. Gestasyonel hayatın 38. haftasında bronşiyoler epitelde antiproteaz gösterilebilir. Clara hücrelerinin iyon absorbe ve sekrete edici özellikleri vardır. Aynı zamanda küçük havayolunun kök hücresi gibi de görev görebilirler.

Sigara içenlerde Clara hücreleri yerlerini müköz hücrelere bırakırlar. Dolayısıyla sigara içenlerde küçük havayollarında anormal yüksek yüzey gerilimi ve küçük havayolu instabilitesi gelişir. Bu nedenle küçük havayolları ekspirasyonda erken kapanırlar. Clara hücrelerinin yerlerini müköz hücrelere bırakması aynı zamanda küçük havayollarını proteolitik sindirilmeye de eğilimli kılar.

*** CLAUDİCATİO İNTERMITTENT:**

Aralıklı topallama. **BAKINIZ KRONİK ARTER TIKANIKLIĞI**

*** CLOSTRİDİUM TETANİ:**

Kirpiklerle hareketli, uçları yuvarlak Gram(+) çomaklardır. Terminal sporu yüzünden "davul tokmağı" görünümü verir. Zorunlu anaeroptur. Tetanospazmin (M.A: 68.000 Dalton) postsinaptik membrana etkir. Tetanospazmine kuş ve soğukkanlı hayvanlar dirençlidir. Clostridium tetani 'nin "Tetanolisin" adında oksijene duyarlı hemolizini de vardır.

*** CMV: Sitomegalovirus**

*** CMV & ENFEKSİYON:**

Sitomegalik inklüzyon hastalığı etkenidir. Dokuda intranükleer ve intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri oluşturur. Bu sitopatik etki nedeniyle olguların % 8-29 'nda tanı konulabilmektedir. Tüm canlı doğumların % 0.5-2 'sinde konjenital CMV enfeksiyonu vardır. Son trimesterde serviks CMV enfeksiyonu artar. CMV, erişkin popülasyonun % 90 'na varan bir kısmını sessizce enfekte eder. Major rezervuar asemptomatik enfekte kişilerdir. Sağlıklı kişilerin yarısı, homoseksüellerin % 99 'nda CMV (+) 'dir. 40 yaşın üstünde kemik iliği nakli yapılmış olgularda en sık görülen enfeksiyon CMV 'dir.

CMV nükleozu 20 yaşın üstünde sıktır. Enfeksiyöz mononükleozdan farkı lenfadenopati genellikle yoktur, splenomegali daha belirgindir ve heterofil antikorlar yoktur.

*** CMV & İMMÜNOLOJİ:**

CMV hastalığı ile graft versus host reaksiyonu sıklıkla birlikte görülmektedir. Graft versus host reaksiyonunda dokularda sınıf I ve II MHC. antijenleri ekspresyonunda artış olmaktadır. Sınıf I MHC. molekülleri CMV için reseptör görevi görebilmektedir. Dolayısıyla bu durumda hücrelerin CMV enfeksiyonuna duyarlılığı artmaktadır. Diğer yandan, CMV proteinlerine bağlı olarak ta HLA antijen ekspresyonu artmakta ve sonuçta yoğun bir T hücre yanıtı oluşabilmektedir. Graft versus host reaksiyonuna bağlı olarak T ve B lenfositlerde poliklonal aktivasyon meydana gelebilmektedir.

CMV, alveoler makrofajları inhibe eder. Lenfosit, natural killer ve monosit fonksiyonlarını baskılar. Nötropeniye yol açar. Dolaşımda CD4 (+) hücreleri azaltırken CD8 (+) hücreleri arttırır. CMV enfeksiyonu, başka fırsatçı enfeksiyonların eklenmesine zemin hazırlamaktadır.

CMV enfeksiyonuna bağlı olarak, CD8(+) hücrelerde hücre yüzey antijenlerinin ve MHC sınıf II antijenlerinin, transplante organ hücreleri üzerinde de sınıf I ve II antijenlerinin ekspresyonunun artması rejeksiyona yol açabilmektedir. Bu olgularda CMV viremi sırasında söz konusu organda akut vasküler rejeksiyon bulguları gözlenebilmektedir.

*** CMV & PNÖMONİ:**

İmmünosupressif hastalarda en sık pnömoni oluşturan viral ajandır. Kemik iliği transplantasyonu yapılanların yaklaşık yarısında akciğerde diffüz intersisyal pnömoni gelişir ve bu pnömonilerin yarısı CMV enfeksiyonuna bağlıdır. Böbrek transplantasyonu yapılanların % 30 'nda CMV enfeksiyonu vardır ve bu olguların % 40 'nda pnömoni gelişir.

*** CMV & PNÖMONİ & KLİNİK:**

Pnömoni genel olarak renal transplantasyonu takiben 1-6 ay sonra ortaya çıkar. CMV pnömonisi genellikle sistemik enfeksiyonun bir parçası olarak kendini gösterir. CMV, Kaposi sarkomlu olgularda da pnömoni yapabilir. Bazan ani başlangıç göstermekle birlikte, sıklıkla subakut, sinsi bir seyir izler. Dispne, ateş ve belli belirsiz infiltrasyonlar birkaç günde ağır hipoksemiye dönüşebilir. CMV pnömonili olguların yaklaşık yarısında eşzamanlı olarak başka bir fırsatçı patojen vardır. Tablo çok ağırdır. Olguların yarısı ölür.

*** CMV & PNÖMONİ & RADYOLOJİ:**

En sık olarak 2 tip radyolojik görünüm saptanır.

- 1) Diffüz intersisyal görünüm
- 2) Miliyer patern (Prognoz kötüdür)

Hakim radyolojik bulgu bazal ağırlıklı intersisyal infiltratlardır. Diffüz, yama tarzında, nodüler konfigürasyonda opasiteler oluşabilir.

*** CMV & PNÖMONİ & TANI:**

AIDS olgularının % 43 'ünde inisiyal bronkoskopi sırasında CMV saptanmıştır. Unutulmamalıdır ki CMV bazan invazyon yapmaz, sadece bir kolonist olabilir.

CMV pnömonisi olan hastalarda viremi oluşmaktadır. Hastaların büyük bir kısmında transplantasyon sırasında CMV antikörlerinin negatif olması nedeniyle enfeksiyonun "primer enfeksiyon" olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir. CMV enfeksiyonunu takiben antikör düzeyleri yıllarca yüksek düzeyde kalmaktadır. Dolayısıyla antikörlerin tanıdaki değeri düşüktür. Bunun yerine kanda veya sekresyonlarda ajanın antijenlerini (pp65 gibi) göstermek daha anlamlıdır.

CMV enfeksiyonu monoklonal antikörleri kullanan immünofluoresan testlerle gösterilebilir. CMV pnömositte intranükleer, santral, büyük, bazofilik, çevresi berrak inklüzyonlar yapar.

*** CMV & PROFİLAKSİ:**

Ülkemizde CMV seropozitivite oranı % 95 dolayındadır. CMV bulaşmasında risk taze kan transfüzyonunda en yüksek olmakla birlikte, lökosit içermeyen tüm transfüzyonlarda tehlike potansiyali vardır. CMV için halen aktif immünizasyon sağlayan bir aşı olmadığı için pasif immünizasyon daha ön plandadır. Anti-CMV immün globulin uygulaması, seropozitif vericilerden organ alan seronegatif alıcıların korunmasında, hastalık oranını % 65 azaltmıştır.

Yüksek doz asiklovir (800-3200 mg/gün) 12 hafta kullanılınca enfeksiyon insidansını % 60 'dan % 35 'e düşürmüştür. Gansiklovir seronegatif alıcılarda kullanıldığında (2 x 5 mg/kg) enfeksiyon insidansını etkilememiş, ancak hastalık insidansını anlamlı derecede azaltmıştır.

*** CMV & RETİNİT:**

AIDS vakalarında en sık rastlanan fırsatçı enfeksiyon CMV retinitidir. Tedavi edilmeyen CMV retiniti körlükle sonuçlanır. CMV retiniti tedavisinde gansiklovir ve foskarnet kullanılır. Her iki ilaç da, başlangıçta indüksiyon amacıyla yüksek doz kullanılır. Gansiklovir 'in başlıca yan etkisi myelosupresyon iken foskarnet olguların % 30 'nda önemli renal toksisite yapmaktadır. Foskarnetin gansiklovirden 4 ay daha fazla sağkalım sağladığını söyleyen yayınlar vardır.

*** CMV & TANI:**

- 1) HİSTOLOJİK TANI → Dokuda virusun oluşturduğu tipik intranükleer ve/veya intrastoplazmik inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesini gerektirir. Bu tanı yöntemi, CMV enfeksiyonunda doku invazyonu oluştuğunun tek göstergesidir. Histolojik tanı olguların ancak % 9-29 'nda konulabilir.
- 2) HÜCRE KÜLTÜRÜ → En önemli dezavantajı, enfeksiyon tanısını koydurabilmesi ve sonucun alınabilmesi için 10-14 günlük bir süreye gereksinim olmasıdır. Konvansiyonel kültürün çok geç sonuç vermesi nedeniyle, "Shell vial" adı verilen, sitosantrifüj ve monoklonal antikörler ile immünofluoresan teknik kullanılarak çok kısa sürede virusu saptama olanağı veren hızlı bir kültür yöntemi geliştirilmiştir. Ortalama 16 saatlik enkübasyon ve 24-48 saatte sonuç alınabilmektedir. Burada virusun besiyerindeki fibroblastlarda sitopatik etki oluşturması beklenmemekte, bir antijene yönelik monoklonal antikörlerle erken evrede virusun varlığı ortaya çıkartılabilmektedir. Yalnız bu yöntem, standart kültüre göre daha duyarlıdır ve % 20-50 oranında yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir.
- 3) SEROLOJİK YÖNTEMLER → İmmün sistemi baskılanmış olgularda önemli bir antikör yanıtı olmadığı için tanı değeri düşüktür. Kaldı ki bu olgulara sıklıkla uygulanan CMV hiperimmünooglobulin sağaltımının serolojik testlere etkisi de belli değildir.
- 4) CMV ANTİJENİNİN ARANMASI → Arama işlemi kan veya bronkoalveoler lavaj sıvısında yapılabilir. CMV hastalığının ortaya çıkmasından 1 hafta öncesinde antijen kanda saptanabilir. Bu amaçla polimeraz zincir reaksiyonu, bronkoalveoler lavaj sıvısında kullanılmış ve duyarlılığının % 100 'e

yakın olduğu belirtilmiştir. Ancak, latent virüsleri de saptayabildiği için özgüllüğü çok düşüktür: (% 50-60)

Kanda polimeraz zincir reaksiyonu ile CMV antijeninin 2 hafta süreyle negatifleşmemesi hastalık habercisi olabileceği gibi sağaltım tamamlandıktan sonra negatifleşmemesinin de erken nüks habercisi olabileceği söylenmiştir. CMV antijenemi düzeyinin dolaşımdaki virus yükünü yansıttığının düşünülmesi ve bu düzey ile hastalık gelişme riskinin ilişkili bulunması nedeniyle, düzeyin yüksek saptandığı olgularda erken ve daha başarılı sağaltımın mümkün olabileceği ileri sürülmektedir. Bu gözleme paralel olarak, bazı araştırmacılar pnömoni öncesi olasılıkla bir subklinik enfeksiyon dönemi olduğunu savunmaktadırlar. Bu nedenle CMV antijenemi testinin özellikle transplant olgularında ilk 2-3 ay boyunca haftada bir izlenmesi önerilmektedir.

*** CMV & TEDAVİ:**

CMV hastalığı ortaya çıkan transplantasyon olgularında immünosupressif tedavi (özellikle anti-lenfosit globulin, OKT3) azaltılır veya kesilir. Benzer şekilde lökopenili hastalarda azotiyopürin de azaltılır veya kesilir. CMV hastalığı sıklıkla Pneumocystis carinii pnömonisi ile birlikte geliştiğinden, bu açıdan profilaksi uygulanmalıdır.

CMV tedavisinde temel ilaç, gansiklovir sodyumdur. 12 saat arayla 5-10 mg/kg. dozda uygulanır. Böbrek fonksiyon testleri bozursa doz azaltılır. İnfüzyon süresi 1 saattir. Tedavi süresi 14-28 gündür. Ateş düşmesi veya hemokültürün negatifleşmesinden sonra en az 1 hafta daha kullanılmalıdır. Mekanik ventilasyon gereği doğmadan tedavi başlananlarda sağkalım % 60, nüks % 20 civarındadır. Gansiklovir myelosupressif ve santral sinir sistemine toksik etkili bir ilaçtır. Gansiklovire ek olarak yüksek doz anti-CMV globulin kullanılabilir.

Tedavide ikinci seçenek foskarnettir. Foskarnet nefrotoksik olduğu için renal transplant olgularında pek kullanılmamaktadır.

*** C-MYC:**

C-myc ekspresyonu sadece neoplastik değil reaktif pnömosit proliferasyonunda da ortaya çıkabilmektedir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 135s).

*** COCCIDIOİDES İMMİTİS:**

ABD 'nin güneybatısında, Orta ve Güney Amerika 'da endemiktir. İnhalasyon yolu ile alınır. San Joaquin Valley Fever denilen akut bir ateşli hastalığa neden olur. Kronik kaviter ve süpüratif pulmoner hastalık yapar.

*** COCCIDIOİDOMİKÖZİS:**

Güney Kaliforniya, Arizona, Kuzey Meksika 'nın kıraç bölgelerinde bulunur. HIV enfeksiyonunun geç döneminde (CD4 < 150/mm³) hastalık yapar. En sık görülen formu dissemine formdur ve genellikle fulminan seyir gösterir. Klasik patern retikülonodüler infiltratlardır.

*** COGAN SENDROMU:**

İntersiyel keratit ve iç kulak enfeksiyonu ile başlar.

*** COİTUS:**

Deflorasyon kanaması uzun sürerse clitoris veya vajin yırtığı olabilir. İkinci olasılık hymen 'de bir arter açılmıştır.

*** COLCHİCİNE:**

Colchicine ile eozinofil lökosit degranülasyonunun inhibe edilebildiği fakat stafilokok fagositozunun bozulmadığı öne sürülmüştür. Colchicine aynı zamanda eozinofillerin transendotelial migrasyonunu da inhibe ederek östrojenin indüklediği uterin eozinofil akümüülasyonunu ve ödemi önlemektedir.

*** COMMOTİO ARTERİA:**

Travmatik arter spazmı.

*** CONDYLOMA ACCUMINATA:**

Anogenital bölgenin en sık görülen selim tümörüdür. Etken: Human Papova Virus.

*** COOMBS TESTİ:**

Rh uyumsuzluğu ve bazı hemolitik anemilerin seyrinde blokan antikorlar oluşur. Antijene karşı oluşan antikor onunla birleşir. Ama antijenin çevresindeki negatif elektrik yükünü (zeta potansiyeli) yenemediği için bu immün kompleksler çökmez. Bunları çöktürmek için yoğun tuz çözeltileri (% 5 NaCl), bol albümin veya bol proteinli ortam veya santrifüj yapılabilir. Bu çöktürme işleminde anti-human globulin kullanılmışsa buna Coombs testleri denir.

Direkt Coombs testi eritrositlere bağlanan otoantikorları tesbit etmek için kullanılır. Sitratlı kana anti-human globulin eklendiğinde aglutinasyon olursa direkt Coombs testi pozitifdir. Direkt Coombs testi çocuğun, indirekt Coombs testi ise annenin kanıyla yapılır. Ancak 8 haftanın üzerindeki gebeliklerde indirekt Coombs (+) olabilir.

*** COPP: Cyclofosamid, vinkristin, prednison, prokarbazin**

*** CORONAVİRUS:**

4 serotipten ikisi solunum yolu hastalığı yapmaktadır. Çocuklarda nadir, erişkinlerde % 10-30 solunum yolu enfeksiyonu nedenidir. Kışın sıktır.

*** CORPUS LUTEUM:**

Corpus luteumdaki hücrelerin % 20 'si Teka hücresidir. LH varlığında corpus luteum 'un büyüme derecesi artar, sekresyonu ve ömrü daha fazla olur. Östrojen Corpus luteumda PGF2 alfa sentezlettirir. Östrojen ve PGF2-alfa luteolitikdir. PGF2-alfa belki de corpus luteumun nihai akibetinin nedenidir.

Folikül sıvısındaki "luteinizasyonu inhibe eden faktör" denilen bir lokal hormonun luteinizasyon sürecini ovulasyonun sonuna kadar denetlediği kabul edilmektedir.

*** CORYNEBACTERIUM DIPHTERIAE:**

Hareketsiz, sporsuz, fakültatif anaerop, katalaz(+) bir basildir. Gelişmemiş ülkelerde endemiktir. Yolculuk edenlerin ve mültecilerin yanı sıra sağlıklı taşıyıcılar yada semptomatik hastalar da mikroorganizmayı yayabilir. Batı ülkelerinde difteriye bağlı mortalite % 7-20 arasında değişir. Ajan muhtemelen eritromisine dirençlidir.

*** COUNTER İMMÜNOELEKTROFOREZ:**

Alkali pH 'daki jel içerisinde doğru akım geçerken negatif yüklü antijen molekülleri anoda, antikor molekülleri katoda göç eder.

*** COURVOISIER-TERRIER BELİRTİSİ:**

Sarılıklı hastada hidrops kese olmasıdır. Eğer patoloji taşsa en az 2 tane olmalıdır. Biri duktus cysticus, öteki duktus koledokusu tıkamalıdır. Courvoisier-Terrier (+) ise periampüller bölge tümörü düşünülür: Pankreas başı, papilla wateri, duodenum veya distal koledok tümörü. Kolesistitlilerde hidrops olmaz. Çünkü kolesistit atakları nedeniyle safra kesesinde fibrozis meydana gelmiştir. Kolelitiaz nedeniyle ilk defa kolesistit atağı olduysa o zaman hidrops ve sarılık beraberce vardır. Sarılık olmadan hidrops olmuşsa duktus cysticus tıkanıklığına bağlı mukus birikimi vardır.

*** COXIELLA BURNETTI:**

Zorunlu hücre içi paraziti olan küçük bir bakteridir. İki taraflı tomurcuklanma yoluyla çoğalır. Tüm dünyada memelilerde yaygındır. Doğada başlıca rezervuar koyun ve sığırlardır. İnsan, bu organizmanın evriminde rastlantısal bir konaktır. İnsana muhtemelen sporlarının inhalasyonu bulaşır. Sığır ve koyunlarda subklinik enfeksiyon yapan bu mikroorganizmaya ticari açıdan bakıldığında çiftçilerin ajanı eradike etmek gibi bir nedenleri yoktur. Organizmayı ilk kez Burnet, Q ateşli hastaların kanından izole etmiştir.

Diğer riketsiyalardan farkı hücre dışında da yaşayabilmesi ve insana inhalasyonla bulaşmasıdır. Diğer riketsiyalar ise daha çok bir insekt vektörün ısırganıyla bulaşır.

Coxiella burneti 'ye karşı gelişen enflamatuvar cevap başlıca mononükleer hücrelerle meydana gelir.

*** COXIELLA BURNETTI & AKCİĞER:**

Toplum kökenli pnömonilerin % 1 'i Coxiella burneti 'ye bağlıdır. Lober konsolidasyon olguların % 25 'nde görülür. Alt loblarda sıktır. Akciğer grafisinde soliter nodül, lineer atelektazi, plevral efüzyon, enflamatuvar pseudotümör görünümü saptanabilir.

*** COXIELLA BURNETTI & BULAŞMA:**

Enfekte hayvan süt, idrar ve feçesiyle bol miktarda mikroorganizmayı ortama saçar. Enfeksiyon inhalasyonla olabileceği gibi içilen sütlerle de meydana gelebilir. Sütlerin pastörize edilmeleri enfeksiyonu önler. Kişiden kişiye damlacık yoluyla yayılım, cilt yarıklarından vücuda giriş ve kan transfüzyonu diğer bulaşma yollarıdır.

Vücuda giren organizma akciğer veya diğer giriş yerlerinde çoğalıp hematojen yayılım gösterir.

*** COXIELLA BURNETTI & KLİNİK:**

Enküasyon süresi yaklaşık 20 gündür. Hastalık çoğunlukla aniden başlar. En sık; yüksek ateş, şiddetli baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı ile grip benzeri bir tablo ortaya çıkar. Asemptomatik pnömoniden atipik pnömoniye, ateşli progressif pnömoniye kadar değişen tablolara yol açabilir. Olguların yarısında kuru öksürük vardır. Baş ağrısı sıktır. Nabız-ateş diskordansı görülebilir. Hepatomegali, optik nörit, hemolitik anemi, üveitis, iritis, osteomyelit, nadiren ansefalit, nöropati gibi komplikasyonlara neden olabilir. Kronik olgularda endokardit görülebilir ve sıklıkla fataldır.

Tanı kültürle veya serolojik olarak konur. Tedavide tetrasiklin, doksisisiklin, eritromisin, kloramfenikol ile 2 haftalık kür uygulanır.

*** COXSACKİE:**

Genellikle yaz aylarında epidemi yaparlar.

Grup A virusları → Yumuşak damakta vezikül ve ülserler, nadiren aseptik menenjit ve nezle yaparlar.

Grup B virusları → Aseptik menenjit, myokardit, perikardit, orşit, Bornholm hastalığı, meningoansefalit, konstriktif perikardit

*** CPAP: Continous positive airway pressure**

Spontan solunumda PEEP uygulanmasıdır. CPAP cihazı 1981 yılında Sullivan tarafından obstrüktif uyku apne sendromunun tedavisi için geliştirilmiştir (Çiftçi TU ve ark. Solunum 2004; 6: 45-52). Genellikle 2-10 cm.H₂O 'luk bir pozitif basınç uygulanır. Uygulamada non-rebreathing valv veya T parçası kullanılır. Diğer taraftan nazal maske, nazofaringeal çift yollu tüp veya endotrakeal entübasyon yapılabilir. Taze gaz akımıyla beraber valv sisteminde akım hastanın dakika volümünden 1-2 litre fazla olmalıdır. T parçası uygulandığı durumlarda ise "rebreathing" ve inspirasyon sırasında havayolu basıncında düşmeyi önlemek üzere taze gaz akımı en az hastanın dakika volümünün 3 katı olmalıdır.

CPAP ile FRC artar, kapanma volümü azalır. Buna karşın içindeki ventilatör valvüller nedeniyle akıma karşı direnç artmıştır. Solunum işini azaltır ve akciğer kompliyansını artırır. KOAH 'lı hastalarda intrensek PEEP 'i azaltır. CPAP 'ın monitorizasyonu zordur. CO₂ retansiyonuna yol açabileceği için BİPAP ortaya çıkmıştır. Bu tür cihazlar hem zaman ayarlı hem de basınç ayarlı olabilir. BİPAP ilk kez 1990 'da Sanders MH ve Kern N (Chest 1990; 98: 317-24) tarafından obstrüktif uyku-apne sendromunun tedavisinde CPAP 'a alternatif olarak geliştirilmiştir

% 1 'den az olguda hipoksemi görülür. Bu yan etki özellikle KOAH 'lı ve santral uyku-apne sendromlularda sıktır. Bu hastalara BİPAP önerilmelidir. CPAP tedavisiyle gevşek epiglottu olan hastalarda dispne atağı gelişebilir.

CPAP uygulanınca kan torakstan perifere itilir. Bu kalp debisinde ani bir düşmeye sebep olunca, 15-30 saniye içinde refleks sempatik aktivite nedeniyle venomotor tonus artar. Venöz damarlar kasılır ve venöz dönüş restore edilir. Bu durumda hem CPAP 'ın mekanik etkisiyle hem de refleks venomotor tonüsün getirdiği fazlalık kan volümü ile atriyum basıncı artar. Çünkü kalbin kan pompalayabilmesi refleks venomotor aktivitenin santral venöz basıncı arttırabilmesine bağlıdır (Mannix ET, J Appl Physiol 1991; 71: 1340-5).

*** C-PEPTİD:**

Sekretagog etkenlerin beta hücrelerini uyarmasının ardından portal vene 1:1 oranında insülin ve C-peptid salgılanır. Endojen insülinin büyük bölümü karaciğerden atılır. Öncelikle böbrek yoluyla atılan ve metabolik klirens hızı insülininden daha düşük olan C-peptid ise hepatositlerce hemen hemen hiç dolaşımdan uzaklaştırılmadan karaciğeri geçer. Bu yüzden periferde molar insülin/C-peptid oranı, sistemik dolaşıma dışarıdan insülin verilmedikçe gerek açlık gerekse tokluk durumunda 1 'den düşük olmalıdır.

*** CPPV: Continous positive pressure ventilation**

IPPV ile PEEP 'in bir kombinasyonudur. FRC 'yi artırır. Ventilasyon/perfüzyon dengesini düzeltir. Statik total solunumsal ve akciğer kompliyansı artar. Ventilasyonun distrübisyonu değişir. Ventilasyonun büyük kısmı, ventilasyon/perfüzyon oranının yüksek olduğu bölgelere gider. Kalp dakika hacmi genelde azalır. CPPV uygulamasında PEEP 'in belirli bir düzeyine kadar oksijen transportu artar ve sonra düşer. Çünkü çok yüksek basınçta kalp dakika hacmi düşer.

*** CR1: BAKINIZ CD35**

*** CREOLA BODY:**

Havayolundaki epitel hücre demetleridir. Klasik olarak astmada görülür.

*** CREST SENDROMU:**

Calcinosis, Reynaud fenomeni, Özefagus motilite bozukluğu, sklerodaktili ve telenjektaziyle karakterizedir.

*** CROHN HASTALIĞI:**

Kronik sklerozlu, granülomlu bir hastalıktır. İnsidansı yüzbinde 3-5 civarındadır. % 85 terminal ileumda yerleşmiştir. Zaman zaman hafif ateş, karın ağrısı, mikroorganizma ürerse ishal, hastalık yaygınlığına göre beslenme bozukluğu oluşabilir. Crohn hastalığında ağrı daha ön plandayken, kolitis ülserozada tenezm daha belirgindir. Kronik absorbsiyon bozukluğu nedeniyle A, D, E, K vitamin emilimi bozulabilir. Hipokalsemik tetaniler görülebilir. Crohn hastalığı apandisit taklit edebilir. Yanlışlıkla opere edilirse oluşan fistül ya deriye yada mezoya akar. Artrit, kolanjit ve ankilozan spondilit ile beraberlik sergileyebilir. Mezoda kalınlaşma, perianal fissür ve fistül yapabilir. Lastik kıvamında büyük mezanterik lenfadenopatilere yol açabilir. Direkt grafide "Kantor 'un sicim bulgusu" veya "çakıltaşı" görünümü gözlelenebilir. Crohn hastalığında emilmeyen sulfonamidler verilir. Azotiyopürin 'in etkili olduğu söylenmektedir. Hastalık % 50 nüks ediyor.

*** CRH: Kortikotropin releasing-hormon**

Başlıca hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde bulunur. Orta dozda uyarılmayı artırırken beslenme-üreme gibi vejetatif işlevleri inhibe eder. Yüksek dozda ise anksiyete yaratıcı etki, duyuşsal uyarılara aşırı tepki, korku, araştırmanın azalması gibi etkilere yol açar. CRH, dinorfin salınımını uyarırken dinorfin CRH salınımını durdurur. Paraventriküler nukleustaki CRH nöronunun harekete geçmesi, nukleus arkuvatus 'daki pro-opiomelanokortin nöronlarını etkinleştirir. Böylece strese karşı analjezi ve duygusal tonus ayarlanmış olur. Noradrenerjik sistem ve CRH sistemleri birbirlerini potansiyalize ederler. Arjinin vazopressin CRH 'nin ön hipofiz ve hipotalamusdan ACTH ve beta-endorfin salgılatma özelliğine sinerjistik etki yaparken locus cerulus 'taki sempatik sinir sistemini de uyarır. CRH ya doğrudan yada beta-endorfin aracılığıyla hipotalamusun nukleus arcuvatus 'undaki LH salgılatıcı hormon nöronlarını baskılar: (Strese bağlı üremenin inhibisyonu). Nikotin yoksunluğunun erken devresinde CRH salgılanmasının azalması, bu olgularda sıkça görülen hiperfaji ve kilo kaybını açıklayabilir. IL-1, IL-6, TNF-alfa ve PAF gibi kimyasallar hipotalamustan CRH salgısını uyarırlar.

*** CRP: C reaktif protein**

Pnömonokların C polisakkaritine karşı oluşmuş bir madde olduğu için bu isim verilmiştir. Molekül ağırlığı 110.000 Dalton olan, karaciğerde sentezlenen, protein yapıda pozitif akut faz reaktanıdır. Birbirine nonkovalan bağlanmış 5 subünitten meydana gelen ve beta globulin yapısında olan CRP, komplemanı bağlar ve opsonizasyonu kolaylaştırır. Enflamatuvar stimulus sonucu CRP düzeyi

1000 kat artabilir. CRP, spesifik olarak fosfokolin ile birleşir. Fosfokolin hasarlı veya nekrotik hücrelerin fosfolipid bileşiminde ve bazı yabancı proteinlerde bulunur. Enflamatuvar stimulusdan 8 saat sonra CRP artmaya başlar. 48-72 saatte pik yapar. Myokard enfarktüsü, enfeksiyon, nekroz, malinyitelerde CRP artar. Kalp yetmezliğinde CRP(+) ise bir komplikasyon (tromboz ?) düşünülür. CRP ‘nin antikollajenaz aktivitesi vardır.

*** CRYOGLOBULİNEMİ:**

Purpurik deri lezyonları ve poliartritle karakterizedir. İmmün kompleksler mikst tiptedir. Düşük komplemanlı sekonder nefritik sendrom olmasına karşın olguların % 25 ‘nde nefrotik sendrom vardır.

*** CRYPTOCCUS NEOFORMANS:**

Dünyanın her yanında bulunabilen kapsüllü bir maya mantarıdır. Güvercin ve diğer kuşların pislikleri ve döküntülerinden sıklıkla izole edilir. En önemli özelliği kalın bir kapsülü olmasıdır. Kapsül karbonhidratlardan oluşmuştur. Mantar doğada uzun süre kaldığında kapsülü incelmekte ve havada aerosol halinde bulunma olasılığı artmaktadır.

Başlıca solunum yollarıyla bulaşmakla birlikte en sık olarak menenjitte neden olmaktadır. Akciğerler, deri, eklem ve kemikleri de tutabilir. **BAKINIZ KRIPTOKOKKOZİS**

*** CSF: Koloni stimulan faktör**

IL-3 ve IL-7 immatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmasından sorumludur. IL-1 ve IL-6 koloni stimulan etkiyi potansiyalize ederken TNF-alfa ve beta, gamma-interferon, TGF-beta ise bu etkiyi azaltırlar.

*** CURLİNG ÜLSERİ:**

Yanıkta gastrointestinal traktüste oluşan ülserler.

*** CURRARIÑO-SİLVERMAN SENDROMU: TİP 2 PECTUS CARINATUS**

*** CURSCHMANN SİRALLERİ:**

Küçük bronşiyollerin distalinde toplanan sekresyonun koyulaşmasıyla gelişirler. Mukus ve hücrel artıkların koyulaşarak bronşiyollerin şeklini almasıdır. Müsinöz ve spiral görünümde olan bu yapıların içinde glikoprotein, Charcot-Leyden kristalleri, hücreler ve bazı doku artıkları vardır. Astma dışında kronik bronşit, pnömoni ve tüberkülozda da görülebilir.

*** CUSHİNG HASTALIĞI:**

Patoloji beyindedir. Adrenal Cushing sendromundan farkı budur. Kadında erkeğe göre 10 kat fazla görülür. Buffalo ensesi, aydede yüzü, mor strialar, şişmanlık, diyabet, hipertansiyon saptanabilir. Tedavide metirapon ve aminoglutetimid kullanılabilir.

Cushing hastalığında transsfenoidal hipofizektomiye Gazi Yaşargil bulmuştur. Gazi Yaşargil mikrocerrahinin babasıdır.

*** CUSHİNG SENDROMU:**

Aydede yüzü, buffalo hörgücü, santrpedal obezite, deride incelme ve atrofi, proksimal myopati, karında strialar, hiperglisemi, osteoporoz, hirsutizm, nefrolitiaz, psikiyatrik bozukluklar görülebilir.

*** C VİTAMİNİ: ASKORBİK ASİD ‘E BAKINIZ.**

*** CYFRA 21-1:**

Tümör markıdır. Sitokeratin 19 ‘daki farklı epitoplara geliştirilmiş spesifik monoklonal antikorlardır.

*** ÇATIŞMA:**

Çatışmalar ruhsal bunalım yaratır.

*** ÇAY: Camella sinensis.**

* ÇİÇEK HASTALIĞI:

Variola virusuna bağlı papül-vezikül-püstül ile karakterize bir hastalıktır. Variola virusu Pox viruslar familyasında yer alan Orthopoxvirus cinsinden tuğla biçiminde bir virustur. Sitoplazmada “Guvvarneri cisimcikleri” oluşturur.

Çiçek aşısı canlı atenüe Variola viruslarını içerir. Tek doz yapılır ve 3 yıl korur. Çiçek aşısı döküntü, enjeksiyon yerinde apse yapabilir. Hatta atopik kişilerde ansefalomyelite neden olabilir.

* ÇİFTÇİ AKCİĞERİ:

Küçük boyuttaki (5 mikrondan küçük) organik tozlara bağlı bir çeşit ekstresek allerjik alveolittir. Microspora faeni veya Thermoactinomyces vulgaris gibi termofilik aktinomiçes ihtiva eden mantarlı otlara maruz kalma sonucu oluşur.

Yağmurlu günlerde kesilen çayırın ot yığını ve balya haline getirilmesi sonunda, nemli ortamda kolaylıkla çoğalan Micropolyspora ve Thermoactinomyces türü fungusların sporlarının inhalasyonu klinik tabloyu başlatır. İnhal edilen antijen miktarı ahırda çalışan birinde 750.000/mm³ ‘dür. Antijenle karşılaşır karşılaşmaz tip I immün yanıt ortaya çıkar ve 1-3 saatte geçer. Ardından tip III immün yanıt devreye girer, 4-8 . saatte başlar, 24-48. saatte durur. Sporların inhalasyonundan 4-8 saat sonra kırınlık, öksürük, myalji, ateş ve göğüste daralma hissedilir. Mukopürülan balgam görülebilir. Subakut dönem 3-4 hafta sonra ortaya çıkar. Halsizlik, iştahsızlık, öksürük gibi semptomlarla karakterizedir. Oskültasyonda özellikle alt loblarda yaygın ince raller alınabilir. Akciğer grafisinde özellikle alt ve orta zonlara serpilmiş ince benek şeklinde intersisyel opasiteler saptanabilir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında CD8(+) hücrelerin hakimiyeti vardır. Ayırıcı tanıda bissinosis, kuşçu akciğeri, silo işçileri hastalığı vardır.

Çiftçi akciğerini oluşturan antijenlere karşı vücutta presipitinler oluşur. Tekrarlayan antijen maruziyetleri vaskülit, obliteratif bronşit ve presipitin antikorlar nedeniyle granülomların oluşumuna neden olur. Histolojik görünüm granümatöz bir intersisyel pnömonitistir. Santral nekroz içerebilen ve peribronşiyoler yerleşimli granülomlar, epiteloid histiyositler, lenfosit ve Langhans dev hücrelerinden yapılmışlardır. Kronik dönemde akciğerde fibrozis ve bronşiolektazi meydana gelir.

* ÇİNKO:

Yetişkin bir insanda toplam 2 gram çinko vardır. Karboksipeptidaz, alkol dehidrogenaz, karbonik anhidraz ve alkalin fosfataz enzimlerinin fonksiyonu ile yakından ilişkilidir. İnsülin hormonunun yapısında çinko vardır. Parotis bezi tarafından tükürük içine salgılanan ve tat alma duygusunun gelişmesine yardımcı olan GUSTİN adlı proteinin yapısında çinko vardır. Çinkonun vücut dengesi barsaklardan emilimiyle düzenlenir. Serum çinko ‘sunun büyük kısmı dolaşımdaki proteinlere bağlıdır.

Çinko eksikliğinde depresyon, alopesi ve dermatoz görülebilir. Çinko eksikliğinde DNA sentezinde görevli "timidin kinaz" görev yapamaz. Çinko metabolizmasının en önemli bozukluğu post-alkolik siroz (Laennec sirozu) ‘dur. Bu siroz formunda idrarla çinko atılımı artmış ve plazma çinko düzeyi çok azalmıştır. Otozomal ressesif taşınan "Akrodermatitis enterohepatika" hastalığında saçlar dökülmekte ve deride önemli değişiklikler meydana gelmektedir.

* ÇİNKONİZM:

Kinin düzeylerinin yükselmesi sonucu bulantı, kusma, tinnitus ve işitme kaybı olur.

* ÇOCUK KALP SESLERİ:

En erken 18-20. haftada duyulur. Çocuk sırtının olduğu tarafta en şiddetlidir. Gebe, çocuk hareketlerini yine 18-20. haftada hissedebilir. Çocuk hareketleriyle kalp sesleri artar. Su kesesi yırtılınca çocuk kalp sesleri azalır.

* ÇOMAK PARMAK:

Parmak çomaklaşması İlk Çağda Hipokrat ve Areitus tarafından tanımlanmıştır. Parmak ucu dokusunda artma, tırnak kökü derisiyle tırnak kökü arasındaki açının 180 dereceden daha fazla oluşu, tırnak köküne basınç yapıldığı zaman süngerimsi bir esnekliğin fark edilişi ve tırnak kavsinin artmasıdır.

Başlangıçta tırnak kökünü kaplayan yumuşak doku hipertrofiye olur. Bu nedenle tırnak yatağıyla tırnak kökü arasındaki açı normalde yaklaşık 160 derece iken 180 derece veya daha yüksek olur.

Çomaklaşma ilerledikçe deri gerilir ve parlaklaşır. Tırnak giderek kalınlaşır, kubbeleşir ve uzunluğuna çizgiler gelişir. Uç falanksın pulpası genişleyerek soğanımsı bir görünüm alır.

* ÇOMAK PARMAK & ETİYOLOJİ:

- Bronş, mediasten, plevra tümörleri (mezotelyoma), Kronik myelositer lösemi, Hodgkin hastalığı, nazofarinks kanseri, özefagus kanseri, pankreas kanseri, tiroid kanseri, karsinoid tümör, plevral fibroma, timoma
- Bronşektazi, akciğer apsesi, asbestozis, ampiyem, idiyopatik pulmoner fibrozis, amfizem
- Konjenital siyanotik kalp hastalıkları, subakut bakteriyel endokardit, atriyal miksoma
- Enflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı ve kolitis ülseroza), protein kaybettiren gastroenteropatiler, biliyer veya portal siroz, Çöliak hastalığı
- Hipertiroidi, hipotiroidi, hiperparatiroidi
- Amiloidoz, akalazya, kistik fibrozis, arteriyovenöz fistül, esrar-eroin kullanımı, gebelik, çok doğum yapma, aort anevrizması, peptik özefajit
- Akciğer metastazi

Erişkinlerde çomaklaşmanın ;

- % 75-85 'i akciğer hastalıkları (kanser, bronşektazi, ampiyem)
- % 10-15 'i kalp hastalıkları (subakut bakteriyel endokardit, sağ-sol şant)
- % 10 'u karaciğer ve gastrointestinal hastalıklar
- % 5 'i diğer nedenlere (heredite vs.) bağlı gelişir.

Çocuklarda çomaklaşma en fazla kistik fibrozis, bronşektazi, ampiyem ve konjenital kalp hastalığında tesbit edilir. Çomaklaşma, bir akciğer kanserinin radyolojik olarak belirlenmesinden 48 ay gibi uzun bir süre önce görülebilir. Çomaklaşma, bronş kanserleri içinde en sık epidermoid karsinomda görülür. Akciğer tüberkülozu ancak, beslenme yetmezliği ile birlikte kronik ve kaviter ise parmaklarda çomaklaşma yapar. Tek taraflı çomaklaşma aort, subklavyen, innominat, ulnar arter anevrizmalarında görülebilir veya familyaldır.

* ÇOMAK PARMAK & KLİNİK:

Çomaklaşma, el ve ayak parmaklarının son falankslarının balonumsu bir şişliğiyle kendini gösterir ve bu bölümler geniş, yuvarlak bir hal alır. Çoğunlukla da siyanotiktir. Ekstremitelerin uçlarında her boyutta artma vardır. Bu durum parmağa "trampet çomağı" görünümü verir. Parmakların çomaklaşması çoğu kez yavaş ilerler, çoğunlukla aylar veya yıllar alır. Bununla birlikte göğsün akut septik süreçlerinde olduğu gibi bazan akut olarak bir veya birkaç hafta içinde gelişebilir. Çomaklaşmanın yakın zaman içinde gelişmiş olması malinyiteyi düşündürür. Tıbbi yada cerrahi tedaviyle temeldeki lezyon kaldırılırsa çomaklaşma geriler, hatta tamamen kaybolabilir.

Parmakların çomaklaşması hipertrofik pulmoner osteoartropatiye kadar ilerleyebilir. Bu durumda çomak parmağa ek olarak el ve ayak bileklerinde, önkol ve bacakların uzun kemiklerinde ağrı ve dokunmayla hassasiyet bulunur. Tedavide antienflamatuvar ajanlar kullanılabilir ama zeminde yatan primer hastalık düzeltilince çomak parmak spontan geriler. **BAKINIZ PULMONER OSTEOARTROPATİ**

* ÇOMAK PARMAK & PATOLOJİ:

Patolojik incelemede falanksların pulpasındaki arteriovenöz anastomozların genişlediği, kan akımının arttığı, fibroelastik doku elemanlarının fazlaştığı ve intersisyal ödem olduğu gözlenir. Çomaklaşmanın patogenezinde periferik damarlarda (özellikle arteriovenöz anastomozlarda) genişleme yapan ajanlar: ferritin, prostaglandin, bradikinin, serotonin, ATP üzerinde durulmaktadır.

* DADI DİRSEĞİ:

Dirsekte, radius başında yarı-çıkık olmasıdır. 1.5-4 yaşta sıktır. 4 yaşta radius başındaki çentiklenme belirginleşir. Böylece annüler ligaman radiusu korur. Ön kol pronasyon, dirsek ekstansiyonda iken traksiyonel güçler sonucunda dadı dirseği oluşur. Çocuk ağlayarak gelir ve o kolunu fikse eder. Grafide anlamlı birşey görülmez ama kırıktan ayırmak için film çekilir. Tedavisinde tokalaşır tarzda, bir elimizin baş parmağını üstte, diğer 3 parmağımızı dirsek altından tutup çocuğun eline supinasyon yaptırıp elini hastaya doğru iteriz.

*** DAKARBAZİN: DTIC, imidazole carboxamide**

Pürin, RNA ve protein sentezini inhibe eder. Faza nonspesifiktir. İntravenöz yolla 250 mg/m², 5 gün, 400 mg/gün, 5 gün, 4 haftada bir kullanılır. Endikasyonları: Maliyn melanom, sarkomlar, Hodgkin hastalığıdır. Yan etkileri: Gastrointestinal, hematolojik, influenzaya benzer tablo, dermatolojik.

*** DAKRİYOSİSTOGRAFİ:**

Punktumlarda Bochdalek, lakrimal kanalların keseye açıldığı yerde Rosenmüller, keseye duktus nazolakrimalis arasında Krauss ve inferior meatus nasii ile duktus nazolakrimalis arasında Hasner valvülleri vardır. Kapakların pompa etkisiyle gözyaşı kanaliküllere sevk edilir. İstirahat halindeyken kollabe olan kese, çevresindeki adale kasıldığında genişleyerek negatif bir basınç oluşturur. Buradan yerçekimi etkisiyle kemik bir kanal olan duktus nazolakrimalise geçer. Opak madde, 1 saat sonra çekilen grafide normalde gözlenmemelidir.

*** DAL BLOĞU:**

% 70 sol dal bloğu, % 15 mikst dal bloğu vardır.

*** DALAK:**

En dışta kapsül içeren 100-200 gram ağırlıkta bir organdır. Kırmızı pulpa, arteriyovenöz bir sistemden oluşan sinüzoidlerinde bol eritrosit, lenfosit ve makrofaj bulunan bölümdür. Ak pulpa ise arteria lienalis 'in arteria centralis dalının çevresini oluşturan bir lenfoid doku olup tüm lenfoid dokunun % 25 'ni oluşturur. Dakikada dolaşan kanın % 4 'nü parçacıklı antijenlerden temizler. Dalaktan 500-700 ml/dak. kan akımı geçer ki bu böbrek kan akımına eşit, karaciğer kan akımının 3 katıdır. Dalak yaşlanmış eritrositlerin yıkım yeridir. Hematolojik bozuklukları önlemek için % 10 'luk, immünolojik bozuklukları önlemek için % 25 'lik dalak kitlesi kan akımıyla karşılaşmış olmalıdır. Künt abdominal travmalarında en sık yaralanan organ dalaktır. Splenorenal, splenokolik, splenofrenik bağlarla sıkıca tesbit edilmiş olduğu için travmada kolayca esneyemez.

*** DALAK & RÜPTÜR:**

Dalak rüptüründe iç kanama belirtileri (huzursuzluk, hava açlığı, kan basıncı düşüklüğü, nabızda artış) gözlenebilir. Dalağın yırtılmasında şok hali vardır. Ama hasta bunu atlattır ve 1-2 saat stabil kalır (Latent peryod). Dalak rüptüründe diyafragma kubbesi altında toplanan kan, nervus frenicus 'u tahriş edip sol omuza yansıyan ağrıya yol açar. Buna KEHR BELİRTİSİ denir. Dalak rüptürlerinin % 90 'nda Kehr belirtisi pozitifdir. Hastanın ayak ucu yukarı kaldırılırsa sol omuzdaki ağrı şiddetlidir.

Dalak rüptüründe traube alanı kapalıdır. Grafide mide gazı sağa itilmiş, diyafragma kubbesi yükselmiştir.

Dalak travmadan hemen sonra olabileceği gibi 2-3 gün sonra da yırtılabilir. Bunun nedeni travmanın pulpayı yırtması fakat kapsülü yırtamamasıdır. Pulpada toplanan kan 10-15 gün sonra sıvıyı çekerek kapsülü yırtar. Eğer dalak kapsülündeki yırtık ufaksa omentum burayı kapamıştır. O zaman travmadan 2-3 gün sonra belirtiler yeniden başlar.

*** DALIŞ:**

Herodot M.Ö. 460 yıllarında Pers Kralı Xerxes 'in batmış gemilerden hazine çıkarmak için dalgıç kullandığını yazar. Büyük İskender M.Ö. 322 'de Tyre kuşatmasında savunma engellerini ortadan kaldırmak için dalgıç kullanmıştır.

Vücutu oluşturan komponentlerin çoğunluğunu sıvılar meydana getirir. Bunlar sıkıştırılamayan maddeler oldukları için dış basıncın bütün dokulara yayılmasını sağlarlar. Doğal hava boşlukları, iç ve dış basınçları dengeleyen kanallara sahiptirler. Kulak veya sinus sıkışmasını önlemek için nazal konjesyon belirtileri olduğunda veya nezleli iken dalmamak gerekir. Okyanusta 680 metre derine çıplak vücutla dalmabilmiştir. Deneysel şartlarda fare, keçi, maymun gibi hayvanlar 1700 metreye uyan basınca dayanabilmişlerdir.

İnsan toraks volümünü arttırarak inspiyum yaptığından derinlere inildikçe artan su basıncı toraksın ekspansiyonunu zorlaştırır. Bir metrenin altındaki derinliklerde 3-4 dakikadan daha fazla kalabilmek için dalgıca bulunduğu derinlikte su basıncının üstünde bir basınçla hava sağlanması gerekir.

Su altına her 10 metre inişte vücut üzerine inen basınç 1 atmosfer artar. 10 metre derinlikte total akciğer kapasitesi 6 litre olan dalgıç yüzeyde kendi normal total akciğer kapasitesi olan 6 litreye ulaşabilmek için çıkış esnasında 6 litre gazı ekshale etmesi gerekir. Dalgıcın yüzeye çıkarken akciğerde barotravma meydana getirebilmesi için çevre basıncının intrapulmoner basınçtan 80 mm.Hg veya daha fazla azalması gerekir. Yani 1 metrenin biraz üzerindeki bir derinlikten yüzeye çıkarken dahi pulmoner barotravma oluşabilir.

Total akciğer kapasitesi (TLC) 6 litre olan biri teorik olarak nefesini tutarak 30 metreden derine inemez. Çünkü bu seviyede akciğerlerdeki hava hacmi rezidüel volüm olan 1500 cc 'ye düşer. 30 metreden derin dalışlarda pulmoner venöz yatağın genişleyerek toraks içindeki havayı daha da sıkıştırdığı ve rezidüel volümü düşürdüğü saptanmıştır. Rezidüel volümün düşmesi ise vital kapasite lehine bir bulgudur.

Dalgıcın yüzeye çıkış hızı hava kullanılırsa 2 m/dak, oksijen kullanılırsa 8 m/dak 'dır. Süratli dalışlarda hiperbarik artralji ve yüksek basınçlı nörolojik sendrom gelişebilir. Bu sendromda bulantı, kusma, baş dönmesi, tremor, motor ve entellektüel zayıflık vardır.

Dalmadan önce sigara içmek çok tehlikelidir. Kandaki CO, ortam basıncı çok arttığı için yüksek düzeylere ulaşabilir.

*** DAMAR:**

İnsan vücudunda 950 km kan damarı vardır. Sayısal miktar vermek gerekirse 160 milyon arteriyol, 500 milyon venül ve 5 milyar kapiller vardır. Egzersizde damar % 50 'ye kadar tıkalı olsa bile işlevini görebilir. İstirahatte % 90 tıkanınca kadar damar fonksiyonlarını idare eder. Yalnız karotis arteri % 75 tıkanınca semptom vermeye başlar. Kan damarlarının normal tonüsü adrenal korteks aktivitesine bağlıdır.

*** DAMAR & HETEROJENİTE:**

Bir damar, özünde aynı hücresel komponentleri içeren ama damar yatağına göre bu hücrelerde fonksiyonel ve morfolojik farklılıkların mevcut olduğu mozaik bir yapı sergilemektedir. Bu farklılık sitoskeletal veya kontraktıl proteinleri olduğu kadar membran iyon kanallarını da ilgilendirmektedir. Kimi hücrelerde potasyum kanalları kimisinde kalsiyum kanalları daha fazla bulunur. Diğer yandan bazı hücrelerde voltaj bağımlı potasyum kanalları, bazılarında ATP bağımlı potasyum kanalları, bazılarında ise kalsiyum bağımlı potasyum kanalları boldur. Bu çeşitlilik nedeniyle hipoksi, vazoaktif ilaçlar ve vasküler hasara verilen damar yanıtı organlar arasında olduğu kadar aynı organın değişik segmentlerinde de farklılık göstermektedir. Mesela böbrek ve akciğerin aynı kan ile perfüze edildiği deneysel bir modelde hipoksemi yaratıldığında pulmoner arterde vazokonstriksiyon ama renal arterde vazodilatasyon meydana gelmektedir. Bu modelde kanda siklo-oksijenaz ve nitrik oksit inhibitörleri olduğu için lokal prostanoidler ve nöral reflekslerin bir etkisi yoktur. Tıpkı bunun gibi dihidropiridin grubu vazodilatatörler (nifedipin, amlodipin) böbrekte afferent arteriyolde, anjiyotensin II 'ye bağlı vazokonstriksiyonu önleyebilirken efferent arteriyolde bu etkiyi gösterememektedirler.

Vasküler fonksiyon farklılığını açıklamak için gözler damar düz kaslarının morfolojik farklılığına yönelmiştir. Bir çalışmada aorttaki düz kasların kalsiyum kanallarına göre 4 tip oldukları (L-tip kanal taşıyanlar, D-tip kanal taşıyanlar, ikisini de taşıyanlar, hiçbirini taşımayanlar) bildirilmiştir. Hücre kültürünün ilk 5 gününde, yani hücreler daha kontraktıl fazda iken hücrelerin çoğunun L Tipte kanal taşıdıkları, kültür süresi uzadıkça D tip kanal taşıyanların hızla arttığı görülmüştür. Bu gözlem düz kasların proliferatif yetenek kazanırken kontraktıl yeteneklerini kaybettiklerini düşündürmektedir. Diğer yandan membran kanal ekspresyonu, düz kas hücresinin fonksiyonel ve fizyolojik kimlik kartını ifade edebilir. Bugün artık pek çok düz kas fonksiyonunun (tonüs, hücre proliferasyonu) membran iyon kanallarınca ve özellikle de potasyum kanallarınca kontrol edildiği bilinmektedir.

*** DAMAR GREFTİ:**

Venöz greftler, arteriyel greftlere göre daha düşük oranda EDRF salgırlar.

*** DAMPING SENDROMU:**

Gastrektomi sonrası meydana gelir. Postprandiyal rahavet çökenler damping sendromuna adaydırlar.

*** DANAOL: Etinil testosteron.**

*** DANYSZ FENOMENİ:**

Bir antitoksine toksini birden eklersek toksik etki yok olur. Oysa toksini yavaş yavaş ve belli zaman aralıklarında eklemek istersek daha çok antitoksine ihtiyaç duyarız.

*** DAPON:**

Gastrointestinal sistemden tama yakın emilir. Atılımı ise yavaştır. Allerjik dermatit, bulantı, kusma, doza bağlı hemolitik anemi, lökopeni, agranülositoz, hepatit, methemoglobinemi, psikoz şeklinde yan etkileri vardır. Pneumocystis carinii profilaksisinde 50-100 mg. doz (1x1) veya (2x1) kullanılır. AIDS 'li olgularda % 10-55 oranında yan etkiler görülür.

*** DAUNORUBİSİN:**

Adriamycin gibi siklusa nonspesifik bir anti-kanser antibiyotiktir. İntravenöz yolla 30-60 mg/m²/gün dozda 3 gün kullanılır. Akut granülositik lösemi, akut lenfositik lösemi, nöroblastomda kullanılır. Gastrointestinal, hematolojik, kardiyak ve dermatolojik yan etkileri vardır.

*** DAWSEN SENDROMU:**

Hiatus hernisi ile özefagus kanserinin beraberliğidir.

*** D-DİMER:**

Fibrinin plazmin aracılı proteoliziyle fibrin yıkım ürünleri açığa çıkar. X oligomerleri ile D-D ve Y-D dimerik fragmanları da bu ürünlerdendir. Yani D-dimer aslında fibrinin spesifik bir yıkım ürünüdür. D-dimer, plazmada fragman E ile nonkovalan bir kompleks oluşturarak dolaşır. D-dimer akut ve kronik karaciğer hastalıklarında, akut myeloid ve lenfoblastik lösemide, bazı karsinomlarda ve dissemine intravasküler koagülasyonda artar. Yine gebeliğin 3. trimestrinde D-dimer düzeylerinde hafif artışlar olmaktadır. Çok yüksek düzeylerin saptanması bir gebelik komplikasyonunu düşündürülebilir.

Testin negatif prediktif değeri çok yüksektir: (% 95-98); yani test negatif gelmişse teorik olarak "emboli yoktur" dedirtir. Bununla birlikte pozitif prediktif değeri % 38-56 arasındadır.

*** D-DİMER & ÖLÇÜM:**

D-dimer düzeyi başlıca 3 yöntemle hesaplanmaktadır:

- 1- Lateks aglütinasyon (sensitivitesi düşük, spesifitesi yüksek)
- 2- ELİSA (sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşük)
- 3- Kan aglütinasyon assay

ELİSA 'nın D-dimer tesbitinde yüksek sensitivitesi olduğu için öncelikle bu işlemin yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte ELİSA 'nın spesifitesi düşük (% 13-15) olduğu için aynı kan örneğine lateks aglütinasyonla da muvamele edilmesi önerilmektedir. Bu işlemin spesifitesi (% 55-60) daha fazladır. Yalnız D-dimer 'e lateks aglütinasyon yöntemiyle bakılacaksa kullanılan kitin romatoid faktör ile yanlış pozitiflik verebileceği unutulmamalıdır.

Kan aglütinasyon assay yönteminde 2 değerlikli antikorlarla, D-dimer ve eritrositlere yönelik epitoplara kullanılır. Hastanın kanında D-dimer düzeyi artmışsa epitoplara bir yandan D-dimer 'i bağlarken diğer yandan eritrositlere bağlanacaklardır. Bispesifik antikorlar da hastanın eritrositlerinde aglütinasyona neden olacaklardır. Bu test hasta yatağında 5 dakikada sonuç veren pratik bir testtir.

*** DDT:**

1874 yılında bir Alman kimyacı olan Othmar Zeidler tarafından sentezlenen bu maddenin önemi ancak 1939 yılında İsviçreli kimyacı Paul Müller tarafından anlaşılmıştır.

*** DE BROGLİE HİPOTEZİ:**

Hareket eden her cisim bir dalga boyu yayınlar.

*** DEBYE-HÜCKEL KURAMI:**

Debye, Bragg 'ın çalışmalarını daha da geliştirerek, X ışınları analizinin yalnız doğal kristaller değil, toz haline getirilmiş katılar için de kullanılabileceğini gösterdi. Bu katıların kristallerinin her yöne yönelik çok küçük kristallerden oluşması yöntemin önemini arttırıyordu.

Debye 'nin bundan daha önemli bir çalışması, Arrhenius 'un eriyiklerde iyonlaşma araştırmalarını geliştirmesiydi. Arrhenius 'a göre inorganik tuzların çoğu da dahil elektrolitler, suda pozitif ve negatif yüklü iyonlara ayrıışmaktadır. Buna karşın iyonların içinde bulundukları eriyik tam ayrıışmamış olabilir. Ancak Debye yaptığı çalışmalar sonunda gördü ki pek çok tuz (örneğin sodyum klorür) tamamen iyonlaşmalıydı. Çünkü X-ışınları analizi, bunların kristalde iyon biçiminde bulunduklarını gösteriyordu. Debye 'ye göre her pozitif iyonun çevresinde çoğu negatif yüklü bir iyonlar bulutu ve her negatif yüklü iyonun çevresinde pozitif yüklü iyonlar bulutu vardı. Bu durum hem pozitif hem negatif yüklü iyonların tam hareketlerini engelliyordu. Bu nedenle eriyik tam iyonize olmamış gibi görünüyordu. Matematiksel olarak da açıklanan bu teze Debye-Hückel kuramı adı verilmiştir.

*** DE LANCHE SENDROMU:**

Hipertelorizm, kaşların birleşmesi, gelişme geriliği, mental retardasyon, hirsutizm, aşağı bakan dudaklar, mikromeli, küçük burunla karakterizedir.

*** DEFİBRİLATÖR:**

Yüksek risk altındaki hastalarda, emplante edilmiş defibrilatörler, ani kardiyak ölümü önlemede en yüksek etkinliğe sahip ve yüksek risk taşıyan hastaların çoğunluğunda antiaritmik ilaç tedavisinin yerine geçebilir gibi görünmektedir.

*** DE QUERVAIN HASTALIĞI:**

Radyalden ulnara doğru 6 kanal vardır. Birinci radyal kanal "De quervain kanalı" olarak adlandırılmıştır. İçinden baş parmağın kısa ekstensörü ile uzun abdüktörü geçer. Baş parmak hareketleriyle tendon synoviaya sürtünce ağrı meydana gelir. Radyal styloidde ağrı ve lokal hassasiyet vardır. Finkelstein testine bakılır. Yani bileği ulnara bükerken baş parmağı da avuç içinden ulnara doğru çeviririz ve ağrı ortaya çıkar. Tedavide baş parmağı da içine alacak bir atel kullanılır. Nonsteroid antienflamatuarlar kullanılır. 3 hafta arayıla 2 kez dorsal kanala lokal anestezi ve kortikosteroid verilir. Başarılı olmazsa hasta operasyona verilir.

*** DEHİDRATASYON:**

Sıvı kaybı olguların % 60 'nda ekstrasellüler volümü ilgilendirdiği için (Na⁺) düzeylerine bakmak gerekir.

*** DEKOMPRESYON SENDROMU & KLİNİK:**

Suya dalış gibi yükseklerde uçuşlarda da dekompresyon sendromu meydana gelebilir. Dekompresyona toleransta kişisel farklılık vardır. Yaşlılar ve şişmanlar hastalığa daha duyarlıdır. 30 metredeki (4 atmosfer basınç) dalgıç yüzeye çıkınca akciğerlerindeki hava 4 misli genişlemek ister. Kaçış yolu bulamazsa alveol ve kapillerleri yırtar. Sonuçta hava embolisi, subkutan ve mediasten amfizemi, pnömotoraks, kulak ve sinus sıkışması görülür. Semptomlar ilk 24 saat içinde ortaya çıkar. Vakaların 1/3 'nde bulgular yüzeye çıkmadan başlar. (% 60-90) olguda semptomlar ilk bir saatte görülür. Omuz, dirsek, bilek gibi eklemlerin çevresinde, kas ve kemiklerin derin planında duyulan ağrı birkaç saat, bazan günlerce sürebilir. Ekstremitte ağrıları en sık saptanan belirtilerdendir. Ağrıyı yanma ve kaşıntı izler. Paresteziler görülebilir. Belirgin vazodilatasyon ve lenf blokajı sonucu deride portakal kabuğu manzarası ortaya çıkar. Vakaların % 25 'nde nörolojik yakınmalar vardır. Şuur kaybı, göğüs ağrısı, kuvvet azlığı ve felç, dezorientasyon, öksürük, görme bozukluğu, konvulsiyonlar, dispne, siyanoz, dizatri, anizokori görülebilir. Paraliziler flask tiptedir. Hemipleji tipiktir.

Dekompresyondan korunmak için gerekli yöntem, uçuştan başlamak üzere saf oksijen solunmasıdır. İlk saatte kan, kas gibi iyi perfüze olan dokulardan azotun 2/3 'ü çıkarılır. Tekrar dalışlarda ilk dalışın en derin, sonraki dalışların ise daha az derine olması planlanmalıdır.

*** DEKOMPRESYON SENDROMU & PATOGENEZ:**

Damar içindeki gaz kabarcıkları trombosit agregasyonu ve mikrotrombüslere neden olur. Dekompresyon sendromunda arteriyel embolilerin tekrar tekrar oluşmasını engelleyen akciğer kapiller

filtresidir. Damar dışındaki gaz kabarcıkları ciltaltı amfizemine neden olur. Gaz kabarcıkları myelin tabakasında kısmi destrüksiyon yarattığı için sinirsel irritasyon ve ağrılara neden olur. Kandaki baloncuklar plazma proteinlerini denatüre eder. Bu da onkotik basıncın azalmasına ve damar dışına sıvı kaçışına neden olur. Sonuçta hemokonsantrasyon ve intersisyonel ödem meydana gelir.

Yağ dokusunun kan dolaşımı az olduğu için dekompresyon işleminde zaman faktörü önem kazanmaktadır. Gazların difüzyonu için belirli bir süre gerektiğinden derinde kalış süresi ne kadar uzun olursa o kadar fazla doymuşluk gerçekleşir. Bunun tersine yüksek basınçtan düşük basınca geçiş süresi ne kadar kısa olursa gaz baloncuklarının oluşması o kadar fazla olacaktır. Gaz kabarcıklarının büyüklüğü gazın "genişleme katsayısı" ile ilişkilidir. İlk ve ikinci basınçlar arasındaki oran 2.3 'den küçükse süratli çıkış yapılabilir. Yani 12 metre derinlikten hızla yüze çıkmakla dekompresyon olmaz. Egzersiz, O₂ tüketimi ve CO₂ üretimi yaparak hem de kan dolaşımını artırarak dekompresyon sendromu olasılığını fazlalaştırır.

*** DEKSAMETAZON:**

C9 'da florid, C16 'da metil grubu içerir. Betametazonun 16. pozisyonundaki metil grubu beta pozisyonunda değil alfa pozisyonundadır. Absorbsiyon ve maksimum etkisi prednisolona benzer. Yarılanma ömrü 3 saattir. Dokuzuncu karbonda fluor içerdiği için hepatik metabolizması yavaşlamıştır. Glukokortikoid etkisi prednisolon 'un 5 katı iken mineralokortikoid etkinliği ihmal edilebilir düzeydedir. Pek çok akut faz proteinini indükleyen sitokinlerin etkilerini potansiyalize eder.

*** DEKSON:**

Poliglikolik asid. Absorban sütür materyalidir.

*** DEKSTRAN:**

Plazma volüm genişleticisidir. Molekül ağırlığı 40.000 Daltondur. Hemodilüsyon yapıcı etkisi yüzünden antitrombotik etkilidir. Trombosit adezyonu ve fibrin formasyonunu inhibe eder. Fibrin 'in stabilitesini bozar. Hemorajik komplikasyonlar daha az ama allerjik reaksiyon ve volüm yüklenmesi gibi etkiler söz konusudur. Dekstran, böbrek yetmezliğine yol açabilir. Kan cross-matching ve bazı biyokimyasal tetkikleri bozar.

Hyskon, düşük molekül ağırlıklı dekstrandır. Histeroskopide endometrial kavitenin şişirilmesinde kullanılır ve yaklaşık 500 cc. intrakaviter verilir. Dekstran volüm genişletici bir ajandır ve intravasküler 100 cc. 'si yaklaşık 860 cc. lik volüm artışına neden olur. 500 cc 'den fazla ve 45 dk 'dan uzun süre endometrial kavitede tutulursa genel dolaşıma geçerek volüm yüklenmesine ve pulmoner ödeme neden olur.

*** DEKSTROFENFLURAMİN:**

Fenfluramine 'nin dekstro izomeridir. Rasemik forma (dl-F) göre iki kat daha etkilidir. Hatta fenfluraminin etkisinin de içeriğindeki dekstro izomerinden kaynaklandığı saptanmıştır. Etkisi hipotalamusdaki açlık ve doyumluk merkezleri üzerinedir. Serotonin re-uptake 'ini seçici olarak inhibe eder, salınımını artırır. Psikostimülan, hipertansif ve taşikardik etkisi yoktur. Bağımlılık yapma potansiyeli neredeyse sıfırdır. Bu açıdan amfetaminerejik anorektiklerden belirgin olarak ayrılır. Son zamanlarda yapılan çok geniş bir çift kör çalışmada hipokalerik diyet alan hastalara dekstrofenfluramin ve plasebo verilmiş, 6 ayın sonunda 2x15 mg/gün dekstrofenfluramin alan hastalarda diğer grubun iki katı kadar kilo kaybı sağlanmıştır (en az inisyal kilonun % 10 u kadar). Ve bu sürenin sonunda her iki grupta da kilo kaybı durmuş ve plasebo grubunda kilo alma eğilimi başlamıştır. Dekstrofenfluramin 'in de 6 aydan sonra etkisi daha çok kilo almayı önlemek şeklinde olmuştur.

Kullanım şekli 2x15 mg/gün, 8-12 haftadır. Geçmişinde depresyon öyküsü olan kişilere verilmemelidir. Alkol ve ilaç bağımlılarında, glokomlularda, gebeler, süt verenlerde ve çocuklarda da kullanılmamalıdır. En önemli yan etkileri: ağız kuruluğu, bulantı, konstipasyon veya ishal, daha nadiren de uyku hali, sersemlik, baş ağrısı, pollaküri, sinirlilik, uykusuzluktur. Deksfenfluramin şu an kullanımda olan anorektik ilaçlar içinde en uygun etki ve yan etki profiline sahiptir. Ciddi yan etkilerinden dolayı diğer anorektikler artık tercih edilmemektedir.

*** DEMİR & BİYOLÖJİ:**

Demir, bakteri üremesi için gerekli bir elementtir. Bu yüzden enfekte çocuğa kullanılmaz, ishal yapar ve gaitayı boyar.

Demir atomları yüksek redoks potansiyaline sahip elementler oldukları için özellikle lipid peroksidasyonunun arttığı koşullarda redoks olayları hızlanır. Organizma, hücrelerini demirin bu zararlı etkisinden korumak için demir bağlayıcı proteinler geliştirmiştir.

*** DEMİR & FİZYOLOJİ:**

Demir insan vücudunda HEM proteinlerinin, oksidoredüksiyon enzimlerinin, katalaz ve peroksidaz enzimlerinin ve myoglobinin yapısında bulunur. 75 Kg ağırlığındaki bir erkekte toplam 4 gram demir vardır. Vücuttaki demirin % 75 'i HEM proteinlerinin enzimlerindedir. Kalan % 25 'i ise apoferritin adlı proteinlerle birleşerek ferritini oluşturur. Tüm hücrelerde özellikle retiküloendotelial sistemde hemosiderin şeklinde demir bulunur. Çocuklarda demir miktarı daha düşüktür. Vücuttaki demir miktarı serum demirinin 8 katına eşittir. Orak hücreli anemide hemolize olan eritrositlerden demir açığa çıkar ve bu oran bozulur.

Demir emilimi duodenum ve midede en fazladır. Nohut ve fasulye demirden zengindir. Demir emilimi aktif transportla olmaktadır. Demir mide asidinde ferro haline geçer. Ksantin oksidaz enzimi de ferri (Fe^{+++}) demiri ferro (Fe^{++}) demir haline dönüştürür. Ferro demir daha kolay çözülür ve emilir. Diyetle fazla fosfat bulunması yada tahıllarda bulunan fitik asid ve okzalik asid çözünmeyen demir bileşiklerini oluşturur. Plazmaya geçen demir beta-globulin olan transferrin veya siderofilin ile kompleks oluşturur.

*** DEMİR & EKSİKLİK:**

Diyetle demir eksikliği oluşturulan sıçanlarda karaciğer ve böbrekte kurşun ve kadmiyum gibi elementlerin biriktiği gözlenmiştir. Demir azlığında transferrin molekülünün Zn, Cr, Co, Mn, Cu gibi metalleri taşıdığı bildirilmiştir.

*** DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ:**

En sık nütrisyonel anemi nedeni demir eksikliği anemisidir. Kronik ishal, bakır veya C vitamini eksikliği, aklorhidri demir eksikliği anemisine yol açar. Giardia ve Necator americanus duodenumda yerleşerek demir eksikliği anemisine neden olabilir. Disfaji, dilde yanma ile hastalar başvurabilir. % 10-15 olguda splenomegali olur. Ragad, papilla atrofi, kalpte mid-sistolik 1. dereceden fonksiyonel üfürüm duyulabilir.

Sideremi: (% 50-80 mg), transferrin: (% 250-300 mg), transferrin saturasyonu: % 25-28 civarındadır. Demir eksikliği diyebilmek için % 16 'nın altında olmalıdır. Kronik hastalıklarda protein düşüğü için hem total demir bağlama kapasitesi hem sideremi düzeyi düşer.

Demir bir mukoza irritanı olduğu için ağızdan alındığında cıvık, koyu gaita oluşumuna neden olur.

*** DENDRİTİK HÜCRELER:**

Dendritik hücreler akciğer parankiminden pulmoner kapillerlere ve oradan da bronşiyal epitele ulaşır Langerhans hücrelerine farklılaşırlar. Dendritik hücreler ve Langerhans hücreleri, alveoler intersisyumdaki tüm hücrelerin % 10-15 'ni teşkil ederler. Langerhans hücreleri intraepitelial yerleşmişlerdir ve yakaladıkları antijenleri pulmoner lenfatiklerle lenf bezlerine götürürler.

*** DENİZ SUYU:**

Deniz suyuunda $[Na^+] = 600 \text{ mEq/L}$, $[Cl^-] = 560 \text{ mEq/L}$, $[K^+] = 10.7 \text{ mEq/L}$

*** DEPRENİL:**

Monoamin oksidaz-B inhibitörüdür.

*** DEPRESYON & KLİNİK:**

Major depresyon, bipolar bozukluktan daha sık görülür.

Depresyon gelişme riski % 2-25 'tir.

*** DEPRESYON & PATOGENEZ:**

Depresyonda seretonin salınımından çok seretonin sentezi azalır. Sonuçta kanda seretonin düzeyi düşer. Depresyonlularda seretonine artmış kortizol yanıtı varken triptofana verilen LTH cevabı azalır.

Depresyonda santral sinir sisteminde alfa-2 adrenerjik reseptörlerin azaldığı sanılmaktadır. Metil-DOPA, propranolol ve rezerpin gibi noradrenalin düzeyini azaltan ilaçlar depresyona yol açabilirken noradrenalin 'in sinaptik kavşakta artmasına yol açan amfetamin 'in öfori doğurması depresyon ile noradrenerjik sistem arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Depresyonluda kortizol salınımı bozulmuştur: Depresyonlu hastaların yaklaşık % 50 'sinde aşırı miktarda salınan kortizol öğleden sonra ve akşam vakitlerine doğru zirveye ulaşır. Deksametazonla oluşturulan ACTH supresyonu bozulmuştur. Kronik ACTH hipersekresyonu nedeniyle adrenokortikal hipertrofi gelişebilir.

Depresyonda akut faz reaktanlarında artma olduğu söylenmiştir.

*** DEPRESYON & PROGNOZ:**

Depresyon geçirenlerin % 15 'i intihar ediyor.

*** DEPRESYON & UYKU:**

Depresyonda REM uykusu erken saatlere kayar ve ilk REM dönemleri uzar. Yani uykuya daldıktan hemen sonra rüyalar görülmeye başlanır ve rüya uzun sürer. Depresyonlularda uykunun süresi kısalmır, derinliği azalır, uykuya dalmak daha uzun zaman alır, uyku sık sık bölünür, uyanma erken olur.

*** DERİ & DUYU:**

Vücudun derisi basınç, dokunma, vibrasyon, temperatur ve ağrıyı kaydeder. Vibrasyonların yazdırılması Paccini cisimcikleri, dokunma duyusunun yazdırılması ise Meissner cisimcikleri tarafından yaptırılır.

*** DERİ & GREFT:**

15 gün-1 ay sonra atar. Eğer olgunun 1. derecedeki akrabalarından alınırsa 2-3 ay dayanabilir.

*** DERİ & KANSER:**

Egzofitik, invazif, ülserle formları vardır. Güneşin 3700 angström dalga boylu ışınları en tehlikelidir.

*** DERİ & METASTAZ:**

Erkekteki cilt metastazlarının büyük çoğunluğundan bronş kanseri sorumludur. Bronş kanserinde % 1 oranında cilt metastazı görülür.

*** DERİ & PATOLOJİ:**

Soluk, kahverengi renkli deri lezyonu ben, melanom, pigmentli bazal veya yassı hücreli karsinom olabilir. Yine tromboflebit sonrası pigment kalabilir.

Gri-kahverengi siğil ya seboreik keratoz yada keratoakantomdur.

Sarı-beyaz renkli deri lezyonu ksantom, lenfanjiyom, fronküloz, hidrozadenittir.

Bazı nevuslar ve pyojenik granülomlar mavi-kırmızı renkte olabilir.

Erken dönemdeki bazal hücreli karsinom, keloid ve papillom deri rengindedir.

*** DERİ & TÜBERKÜLOZ:**

En sık görülen deri tüberkülozu:

1) Lupus vulgaris

2) Scrofuloderma 'dır. Diğer formlar:

3) Tuberculosis verrucosa cutis

4) Liken scrofulosum → Hipersensitibilenin çok yüksek olduğu çocuk ve gençlerde görülür. En sık olarak gövdenin ön ve yan yüzlerinde 1-2 mm. çaplı ufak, ağrısız, çok sayıda papül vardır. Birkaç ayda spontan kaybolurlar.

5) Tuberculosis papülonekrotika → Hematojen yayımlarda ortaya çıkar. Makroskopik görünümü su çiçeği döküntüsüne benzer. En sık bacak ve kolların arka yüzündedir.

- 6) Eritema endüratum (Basin hastalığı) Bacakların alt kısımlarında endürasyon ile çevrili 2-3 cm. çaplı derin ülserlerdir.
- 7) Tuberculosis cutis miliaris acut generalisata → Çok ağır tüberkülozlu hastalarda ölümden evvelki dönemlerde görülür. Gövde ve ekstremitelerde simetrik papüller vardır.

* DERİN VEN TROMBOZU & EPİDEMİYOLOJİ:

ABD 'de derin ven trombozu insidansı için 5 milyon/yıl gibi bir değer bildirilmektedir. Diğer yandan derin ven trombüslerinin ancak % 1-10 'unun saptanabileceği düşünülürse bu rakamın çok daha fazla olduğu anlaşılabılır. Genel popülasyonda derin ven trombozu sıklığı yüzbinde 160 olarak bildirilmektedir ((Kummer F. Respiration 1998; 65: 171-2).

Yüksek riskli olgularda proksimal derin ven trombozu insidansı % 10-30 iken distal derin ven trombozu insidansı % 40-80 gibidir.

* DERİN VEN TROMBOZU & ETİYOLOJİ:

Derin ven trombozu olgularının % 10-15 'nden hiperkoagülabilitate sorumludur. Temel venöz trombüs kaynağı alt ekstremité iken daha ender olarak prostat, uterus, renal ven, kraniyum venleri ve ya sağ kalpten de trombüs kaynaklanabilir.

* DERİN VEN TROMBOZU & KLİNİK:

Derin ven trombozu, % 60 sol bacakta, % 30 sağ bacakta, % 10 bilateralidir. Bacağı aniden ve uniform olarak şişen ve aşağıdan yukarıya kadar gerginleşmiş bir hastada "derin ven trombozu" vardır, diye düşünmek gerekir. Venöz obstrüksiyon ödem formasyonuna neden olurken ven duvarı yangısı ağrı, sıcaklık ve kızarıklığa yol açar. Derin ven trombozu kliniğinde saptanabilecek diğer bulgular: Tek taraflı ağırlık-gerilme hissi, efora bağlı ayak tabanında ağrı, ven boyunca uzanan ağrı ve rahatsızlık hissi, eklem konturlarında silinme, ayak bileği veya bacak ödemi, deride parlaklıktır. İlerideki dönemde perforator valvüllerin bozulması nedeniyle kan devamlı olarak derin venlerden yüzeysel venlere akacak bu da ödem ve ülser formasyonuna neden olacaktır (postflebitik sendrom).

Perthes testinde hasta yürütülür, bacak şişer ve ağrılıdır. (% 45) olguda Homans belirtisinin (+) olacağı belirtilmiştir. Yani ayağın dorsofleksiyonuyla bacak venleri gerilince ağrı meydana gelir. (% 65) olguda Lisker bulgusu (+) olabilir. Tibia ön-iç yüzünün perküsyonla ağrılı olması Lisker bulgusudur. Yine baldırın derin venleri trasesi boyunca yapılan palpasyon ağrılı olabilir. Öksürmekle baldırda ağrı duyulmasına "Louvel bulgusu" denir.

* DERİN VEN TROMBOZU & KOMPLİKASYON:

Kaba bir oran verirse pulmoner emboliler % 90-95 alt ekstremitelerin derin venöz trombüslerinden kaynaklanır. Baldır venlerinde sınırlı olan trombüsler, nadiren pulmoner emboli yaparlarken popliteal ven ve proksimalindeki venlerin trombüslerinde emboli riski oldukça yüksektir. Bunun nedeni diz_altı trombüslerinin duvar bağlantılarının daha dayanıklı olması veya baldırdaki trombüslerin çok hızlı bir şekilde fibrinolyze maruz kalmaları olabilir. Başka bir açıklama ise diz_altı trombüslerinin daha küçük olduğudur. Belki bunlar da pulmoner emboliye yol açıyorlar ama ufak oldukları için önemli bir semptom ortaya çıkarmıyorlar.

Elimizdeki veri uylukta başlayan trombüslerin daha sonra bacağın altına doğru yayılım gösterdiğini belirtiyor. Zaten diz üstünde trombüs bulunan olguların çoğunda diz altında da trombüs vardır. Diz altındaki derin ven trombüslerinin % 6-23 'ü proksimale ilerler. Proksimale ilerleyenlerin yaklaşık yarısında pulmoner emboli gelişir. Trombüsün proksimale yayılımı dakikalardan saatlere kadar süren bir zamanda ortaya çıkar. Trombüs oluşumundan 10 gün sonra diz üstüne yayılımın varlığını ortaya koymak zordur. Çünkü trombüs 7-10 günde damar duvarına sıkıca yapışır. Yüksek riskli olgulardaki prospektif çalışmalar göstermiş ki proksimal derin ven trombozu olanların % 40 'ndan fazlasında asemptomatik pulmoner emboli gelişmektedir. Bir başka çalışmada postmortem derin ven trombozu olanların % 60 'nda pulmoner tromboemboli saptanmıştır.

* DERİN VEN TROMBOZU & TANI:

Başlıca tanı yöntemleri:

- 1) İmpedans pletismografisi
- 2) Doppler ultrason

- 3) Radyoaktif Fibrinojen
- 4) Kontrast venografi
- 5) Radyoizotop venografi
- 6) Termografi
- 7) Fleboreografi
- 8) Real time B-mode ultrasound scanning
- 9) Anjiyoskopi
- 10) Fibrin yıkım ürünleri
- 11) İliyak venler ve vena kava inferior içindeki trombüsler BT ile gösterilebilir.

Derin ven trombozu ayırıcı tanısında erizipel, lenfödem, Baker kisti, kas yırtığı, akrodermatitis atroficans unutulmamalıdır.

*** DERİN VEN TROMBOZU & TEDAVİ:**

Derin ven trombozunun tedavisi antikoagülanlardır. Yalnız hospitalizasyon süresi cerrahi tedaviye göre daha uzun olup, hastayı 30-45 gün yatağa bağlar. Postflebitik sendrom gelişme şansı ve derecesi cerrahi tedaviye göre daha fazla olduğu iddia edilmiştir. Gastrointestinal, üriner veya serebrovasküler kanama riski mevcuttur.

Trombosit sayısı $100.000/mm^3$ 'nin altında olan olgularda heparin uygulanması ile arteryel ve/veya venöz sistemde inatçı ve ekstremitayı tehdit eden beyaz trombüsler gelişebilir: White clot syndrome. Bir çalışmada yalnız trombolitik tedavi yapılan derin ven trombozuların % 100 'nde ilk 6 ayın sonunda postflebitik sendrom oluşmuştur.

Fibrinolitik tedavi derin ven trombozu rezolüsyonunu hızlandırır, yatış süresini kısaltır, rekürren derin ven trombozu frekansını ve postflebitik sendrom insidansını düşürebilir. İspatlanmış iliofemoral trombozu olanlara fibrinolitik tedavi denenebilir. Aslında sadece heparin alan derin ven trombozlarında postflebitik rezidülerin frekansı o kadar fazladır ki fibrinolitik tedavi kullanılabilirliğini haklı çıkarabilir.

Vena cava veya pelvis damarlarındaki yaygın trombozlarda, flegmatia cerula dolens 'te venöz trombektomi düşünülebilir. Alt ekstremitelerde derin ven trombozlarında operasyon için kollateral oluşumu (6 ay-1 yıl) beklenir. 3-6 ay elastik bandaj kullanılır. Derin ven trombozuna sekonder olarak artmış lenfatik basınç sebebiyle venöz trombektomi sonrası bazı olgularda gözlenen lenfore önemli bir sorun oluşturmamakta ve yaklaşık 10 günlük yara bakımı ile tam şifa bulmaktadır.

Perforator valvüllerin bozulması derin venlerden yüzeysel venlere devamlı kan akımına bu da ödem ve ülser formasyonuna yardımcı olur. Derin ven trombozu geçiren hastaların önemli bir kısmında 2-10 yıl içinde, ödem, yüzeysel varisler, dolaşım bozukluğu, ağrı ve bacak ülserleriyle seyreden postflebitik sendrom gelişmektedir.

*** DERİN VEN TROMBOZU & TROMBEKTOMİ:**

Derin ven trombozunda cerrahi tedavi için endikasyonlar şunlardır: Vena poplitea 'nın proksimalini ilgilendiren massif iliofemoral derin ven trombozları, derin ven trombozunun başlamasından itibaren 14 günden az bir zaman geçmiş olması, ultrasonografide özellikle iliak venlerde, ven duvarına fiks olmayan yaygın trombüslerin izlenmesi, phlegmasia cerula dolens, trombolitik veya fibrinolitik tedaviye rağmen tekrarlayan pulmoner emboli atakları, trombolitik veya fibrinolitik tedavinin kontrendike olduğu durumlar.

Derin ven trombozunu takiben 15. günden sonra venöz trombektomi yapılan olgularda venöz kollaterallerin açık tutulması ve rekanalizasyon gelişiminin stimüle edilmesi için arteriyovenöz fistül açılmasını önerenler de vardır. Venöz trombektomi ne kadar erken yapılırsa prognoz ve postflebitik sendrom ihtimali o kadar iyidir. İlk 48 saat içinde venöz trombektomi yapılanlarda postflebitik sendrom gelişme ihtimali % 0-1 iken 72 saatten sonra yapılan trombektomide bu ihtimal % 50 civarındadır. Kaldı ki ilk 72 saatten sonra venöz trombektomi yapılan olgularda retromboz oranı % 20-70 arasında değişmektedir.

*** DERİN VEN TROMBOZU & VENOGRAFİ:**

Rabinov ve Paulin tarafından tanımlanan assenden kontrast venografi derin ven trombozu tanısında standart referans olarak kabul edilir. Genellikle fluoroskopik bakış esnasında dorsum pedisten radyo-opak kontrast madde intravenöz olarak verilir. Ven içindeki trombüsü vizüalize edebilen bir test

olmak gibi önemli bir avantajı vardır. Dezavantajları ise invazif, ağrılı, tekrarı zor bir işlem olmasıdır. Venografi esnasındaki endotelyal hasarlanma süperfisiyel hatta derin ven trombozuna neden olabilir. Kontrast maddeye karşı sistemik reaksiyonlar oluşabilir. Lokal reaksiyonlar, kontrast maddenin subkutan dokuya ekstrasvazasyonu ile meydana gelir. Venografi yapılan hastalardaki bir risk de bu hastaların antikoagülan tedavi almalarıdır. Derin ven trombozunda venografinin yüksek sensitivite ve spesifitesi vardır. Anatomik konfirmasyon gerektiği durumlarda kontrast venografi endikedir. Farklı projeksiyonlarda sabit kalan ve valsalva manevrasıyla yer değiştirmeyen bir intraluminal dolma defekti trombüs için oldukça güçlü pozitif bir delildir. Derin venöz sistemin bir segmentinin doldurulamaması öncelikle trombüsü düşündürürse de artefakt olabilir. Assenden venografi, valvüler sistemi sağlam olan vena femoralis profundayı pek dolduramaz. Tecrübeli biri, küçük bir venden gelen non-opak kan akımının büyük venede meydana getirdiği akım artefaktını trombüs ile karıştırmaz. Daha önceden derin ven trombozu geçiren bir olgu tekrar aynı bacakta ağrı ve şişlikle gelirse, önceki trombüsün organizasyonu ve parsiyel kanalizasyonu nedeniyle venografi değerlendirilmesi uygunsuz olacaktır. Derin flebografi için os calcaneus 'un pars spongiosa 'sına opak madde verilir. Vena femoralis için femurun lateral kondiline opak madde verilir. Kontrast venografide vena kava inferior görüntülenmesi suboptimaldir. Radyonüklid venografi, kontrast venografiye göre daha az sensitif ve spesifik olmasına rağmen morbiditesinin daha düşük olması, eksternal pelvik venler ve vena kava inferiorun daha iyi görüntülenmesi gibi avantajlara sahiptir.

*** DERMAL MELANOSİTOZ:**

Mongol lekeleri, sellüler mavi nevus, Levene sendromu, Charleton Biggs sendromunda dermal melanositoz görülür.

*** DERMATİTİS HERPETİFORMİS:**

Vezikül kümeleri vardır. Fakat bül ve plak yoktur. Oysa herpes gestasyonalisteki lezyonlar ise pleomorfiktir. Dermatitis herpetiformis tedavisinde sulfonamid kullanılır.

*** DERMATOMYOZİT:**

Milyonda 2-10 görülür. 10-15 ve 45-54 yaşlarında pik yapar. Kadında 2 kat daha sık görülür. Japonlarda nadir, ABD. siyahlarında yüksek oranda görülür. Başlangıcı yaz ve ilkbahar aylarında sıktır. HLA B8 ve DR-3 'ün dah sık gözlendiği söylenmiştir. Yoğun fiziksel egzersiz hastalığın başlangıcına öncülük eder. Malinyite riski 5-7 kez fazladır. 40 yaşın üstünde bu risk % 40 'dır. Mide, akciğer, over, prostat kanseri en sık gözlenenlerdir.

Deri ve adalelerle ilgili belirtileri, baş ve boyun bölgesinde sıktır ve 40 yaşın üstündeki hastalarda görülebilir. Proksimal kas güçsüzlüğü vardır. Proksimal kas güçsüzlüğü önce alt, daha sonra üst ekstremitayı tutar. Akut olgularda güçsüzlüğe ağrı da eşlik edebilir. Merdiven çıkmak, arabaya binmek veya inmek, paket taşımak, saç taramak, başını yastıktan kaldırmak güçtür.

Dermatomyozitte % 56, polimiyozitte % 21 tırnak yataklarında hiperemi, telenjektazi ve kapiller damar genişlemesine bağlı tırnak yatağı destrüksiyonu görülür. İnterfalanjeal eklemlerin üzerinde deriden kabarık, kırmızı ve bazan pullu lezyonlar (Gotttron belirtisi), yüz ve göğsün yada sırtın üst kısımlarında diffüz ve yassı kırmızı döküntüler görülebilir. Ekstremitelerin ekstensor yüz ve çıkıntılarında, göz kapağı çevresinde bazan nekroze olabilen menekşe renkli heliotropik raş gözlenebilir.

Kas biyopsisinde ölü ve rejenere myositlerin arasında lenfositlerden oluşan kronik enflamatuvar bir yanıt vardır. Anti Jo-1 ve anti Mi-2 otoantikörleri tanımlanmıştır. CPK, aldolaz, LDH, SGOT artar ve tipik EMG değişiklikleri vardır. Tutulmuş damarda IgG, IgM, C3 varlığı, kasta lenfoplazmositer infiltrasyon vardır.

*** DERMOGRAFİZM:**

Deri reaktivitesinin artmasıdır.

*** DERMOİD KİST:**

Konjenital veya akkiz olabilir. Travma epitel hücrelerini derialtına ekerse dermoid kist oluşur. Boyun, yüzde sıktır. Özellikle göz kapağı civarında lokalizedir. Dermoid kist 1-2 cm. çapında yumuşak flüktüasyon veren bir lezyondur. İçinde yağ, ter, dökülmüş epitel hücreleri vardır. Dermoid kist periosta yapışırsa fikse olur.

Dermoid kist aynı zamanda matür teratomu ifade etmek için de kullanılır. Bu manadaki dermoid kistlerin % 1-2 'si habaset kazanır ve % 80 epidermoid karsinom gelişir. BAKINIZ TERATOM.

*** DESFLURAN:**

Keskin kokuludur.

*** DESİDUVA:**

Servikal desiduo, ektopik desiduva 'nın bir şeklidir.

*** DESMOPRESSİN: OKSİTOSİN 'E BAKINIZ.**

*** DESTROYED LUNG:**

Bronşektazi veya tüberküloz gibi enflamatuvar akciğer hastalıklarında pulmoner parankimde oluşan irreversibl değişiklikleri ifade eden bir tanımdır.

*** DETERJAN:**

Bu bileşikler apolar hidrofobik bir hidrokarbon zinciriyle, polar ve hidrofilik olan bir baz kısımdan oluşurlar. Sabunlar sert sularda kalsiyum, magnezyum ve demir ile çözünmeyen kompleksler yaparken deterjanlar sert sularda da çözünebilirler. Tüm yapay deterjanlar (ABS gibi) genelde benzen halkas taşırlar.

*** DEUTERİUM:**

Okyanus suyunun her litresi 1/40 gram Deuterium içerir. Dünyanın Deuterium stokları ise 10-üzeri 12 tondan daha fazladır.

*** DEV HÜCRELİ ARTERİT:**

Diğer adıyla temporal arterit sıklığı 50 yaşından sonra artar ve 70-80 'li yaşlarda pik yapar. Polimyaljia romatika aynı hastalığın başka bir varyantıdır. Ateş, baş ağrısı, görme bozukluğu, kas ve eklem ağrılarıyla karakterize granüloamatöz bir hastalıktır. Lokma çiğnerken claudicatio bulunabilir. Fizik muayenede birden fazla proksimal kas demetini içeren kuvvetsizlik veya bilateral ağırlı sertlik gözlelenebilir. Eritrosit sedimantasyon hızı 40 mm/sa 'in üzerindedir. Tanıyı koyduktan sonra görme kaybını önlemek için yüksek doz kortikoterapi derhal yapılmalıdır.

*** DIŞ GEBELİK:**

Genç bir kadın uzun süredir adet görmüyorsa, dışkılama, idrar yapma veya bir çabadan sonra başlayan ve durmayan karnın alt kısmındaki ağrı ve hemen sonrasında bayılma olduysa; geldiğinde şok veya iç kanama belirtileri oluyorsa, deri bol terle kaplıysa, susuzluktan şikayet ediyorsa dış gebelik düşünülür. Bazı hastalar bu durumdan önce karında hafif ağrılar (tuba uterina kasılması, çatlaması) duyduğunu söyleyebilir.

*** DİAMİCRON:**

Serbest oksijen radikallerini giderme özelliği olan tek oral antidiyabetiktir.

*** DİANOSİL:**

Yağlı propil-iodin 'dir. Bronkografide kullanılan dionosil 'e karşı reaksiyonlar (ateş, dispne, prodüktif öksürük) görülebilir. Bilateral yamalı infiltrasyonlar ve raller ortaya çıkabilir. Tedavide 20-60 mg. prednisolon kullanılır.

*** DİATOMİT:**

Kabuklarında silika ihtiva eden diatomların göl veya deniz dibinde milyonlarca yıl boyunca birikmesiyle meydana gelmiştir. Bu birikintiler ham olarak veya 1800 derecede kalsine edilerek yapı filtre, izolasyon veya cila malzemesi olarak kullanılmaktadır. Ham birikintiye diatomitli toprak denir. Diatomitli toprağın pnömokonyoz yapıcı etkisi azdır. Kalsine diatomit ise diatomit pnömokonyozunu meydana getirir. Diatomitli toprağın yüksek derecelere kadar ısıtılmasıyla içinde amorf durumda bulunan silikanın bir kısmı kristal halinde ve submikronik çapta kristobalit haline geçmektedir. Kalsine diatomit

tozuna maruz kalmış işçilerin akciğer grafisinde ekseriya mikronodülasyon ve lineer fibrozis meydana gelmektedir.

*** DİAZEPAM:**

Premedikasyon, sedasyon ve anksiyoliz amacıyla kullanılan diazepamın eliminasyon yarıömrü 24-57 saattir. Ancak etki süresi, aktif metaboliti desmetildiazepam 'a bağlı olarak uzamaktadır. Klirensi erkeklerde kadınlara göre daha yavaş olmakta, yaş ve sigara içimi ile artmaktadır. Diazepam karbondioksite verilen solunumsal yanıtı koruyarak solunum depresyonu yapmaktadır. Diazepam intravenöz uygulandığında ağrı ve tromboflebite neden olabilir. Bunun nedeni içerdiği propilen glikolün ven duvarında irritasyona yol açmasıdır. Diğer yandan paranteral ilacın taşıyıcısı olan propilen glikol ve etil alkol nedeniyle diazepam infüzyonları metabolik asidoz ile ilişkili olabilir. Diğer yan etkileri dolgunluk, ataksi, bulantı, tremor, kabızlık, görme bozukluğudur (Brok AD, et al. Crit Care Med 1999; 27: 2609-15).

*** DİCKINSON BELİRTİSİ:**

Gebelik belirtilerindendir. (% 96) görülür. Uterus yuvarlaklaşır. Düzkas hipertrofisi, kas liflerinin yeniden teşekkülü, bağ doku hipertrofisinin sonucudur.

*** DİETİLSTİLBESTROL:**

Östrojenik bir preparattır. İntravenöz veya Per oral kullanılır. Per oral doz: 1-15 mg/gün 'dür. Meme kanseri ve prostat kanserinde kullanılır. Yan etkisi: jinekomasti ve su tutulmasıdır. Bu nedenle diüretikle birlikte kullanılabilir.

*** DİFENHİDRAMİN:**

Etanolamin türevi 1. kuşak antihistaminiktir. Yarılanma ömrü 4 saattir. Antiemetik, antimuskarinik ve lokal anestezi etkileri vardır.

*** DİFENİL HİDANTOİN:**

Grand-mal epilepsi tedavisinde kullanılan difenil hidantoin, petit mal tipte tersine nöbetleri arttırır. Difenil hidantoin ile karbamazepin arasında negatif etkileşme vardır. Difenil hidantoin lenfadenomegali yapabilir, pseudolenfoma sendromuna yol açabilir.

*** DİFFÜZ NÖROENDOKRİN SİSTEM & AKCİĞER:**

Akcığer parankimi ve havayollarında diğer epitel tiplerinde olduğu gibi amin ve peptid sekrete eden nöroendokrin hücreler vardır. Bu hücreler diffüz nöroendokrin sistemin pulmoner komponentini oluştururlar. Akciğerde yerleşen nöroendokrin hücreler larinksten alveollere kadar her seviyede, ancak en çok intrapulmoner bronş ve bronşiyollerde bulunurlar. Havayollarında her 2500 non-endokrin hücreye bir nöroendokrin hücre denk gelmektedir. Bu hücrelerin çoğu soliter olmasına rağmen bazan birleşerek nöroepitelyal cisimcik denen organize innerve hücre topluluklarını oluştururlar. Nöroepitelyal cisimcikte kalsitonin, CGRP, serotonin, gastrin-releasing peptid vb. salgılanmaktadır.

*** DİFFÜZ PANBRONŞİYOLİT:**

1960 'lı yıllarda Japonya 'da tanımlanan bu antite kronik paranazal sinüzit ve kronik bronşiyolitten oluşmaktadır. Hastalık 20-30 yaşlarında başlar. Sıklıkla sinus ameliyatı gerekmekte; sinus patolojisinden birkaç yıl sonra öksürük ve balgam ortaya çıkmaktadır. Olguların 2/3 'ü sigara içmemiş olup seks ayrımı da yoktur.

Solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif bozukluk, radyografide küçük nodüler infiltratlar izlenir. Respiratuvar bronşiyol duvarlarında kalınlaşma ve peribronşiyal yaygın enflamatuvar değişiklikler vardır. En kesin bulgu, enflame havayolu çevresinde köpüksü hücrelerin intersisyal birikimidir.

Testlerde lökositoz, CRP, sedim, serum IgA/IgG artmıştır. En karakteristik bulgu soğuk aglütininlerdeki kalıcı yüksekliktir. Periferik kan lenfositlerinde CD4/CD8 oranı artmıştır. Olguların 1/3 'ünde serum IgG subgruplarında eksiklik saptanmaktadır. Bu olgularda HLA-B54 sıklıdır.

Kötü prognoza sahip ilerleyici bir hastalıktır. 5 yıllık sağkalım % 42 'dir. 10 yıllık sağkalım ise % 25 civarındadır. Tedavide uzun süre düşük doz 600 mg/gün eritromisin önerilmektedir.

* DİFÜZYON KAPASİTESİ:

İlk kez 1915 yılında Marie Krogh tarafından ölçülmüştür. 1952 yılında ise Ogilvie ve Forster, Krogh metodunu modifiye ederek günümüzde kullanılan testlerin esasını belirtmişlerdir.

Kandaki karbon monoksit düzeyi teorik olarak sıfır kabul edilirse alveolokapiller membranın iki tarafında aynı gazın parsiyel basınçları arasındaki fark bu gazın alveoler konsantrasyonuna eşit olacaktır. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), inspire edilmiş havada bulunan karbon monoksit gazının akciğer kapiller kanına geçişinin ölçülmesidir. Bu süreç basit bir difüzyondan daha kompleks faktörleri (ventilasyon-perfüzyon dengesi, kapiller kan hacmi, hemoglobin konsantrasyonu, hemoglobin ile karbon monoksit arasındaki tepkime) içerdiğinden Avrupa kökenli kaynaklarda difüzyon kapasitesi (DLCO) yerine transfer faktör (TLCO) ifadesi kullanılmaktadır. Kuzey Amerika'da dakikadaki difüzyon için ml/mm.Hg birimi, Avrupa'da transfer faktör için mmol/kPa birimi kullanılmakta olup $DLCO = 2.986 \times TLCO$ 'dur (Gönlügür TE, Gönlügür U. Akciğer difüzyon kapasitesinde standartlar. Solunum Hastalıkları 2007; 18: 41-6).

Difüzyonu etkileyen 3 faktör vardır: alveolokapiller membranın kalınlığı, alanı, alveoloarteriyel gaz gradiyenti. Kişinin hemoglobin-hematokrit seviyesi, vücut pozisyonu, sigara içimi, alveoler PCO₂, akciğer kan akımı, atmosfer basıncı gibi parametreler difüzyon kapasitesini etkilerler.

Difüzyon kapasitesi, gazın her 1 mm.Hg basınç farkı için 1 dakikada alveolden kana geçen miktarıdır. DLCO normalde 15-25 ml/dk/mm.Hg 'dır. Karbonmonoksit konsantrasyonu infraruj analizörlerle tayin edilebilir. DLCO ölçümünde "single breath" ve "steady state" yöntemleri kullanılır.

Hipoventilasyon, alveolokapiller blok ve ventilasyon/perfüzyon bozukluğunda difüzyon kapasitesi düşer. Alveolokapiller bloğun ilk belirtisi DLCO 'nun düşmesidir. Amfizem, akciğer rezeksiyonu, multipl pulmoner emboli, anemi ve gebelik DLCO 'nun düşebileceği diğer durumlardır.

Normalde sağlıklı kimselerde egzersiz difüzyon kapasitesinde artışa neden olur. Bunun nedeni kapasitans damarları olarak da isimlendirilen kapalı durumda bulunan akciğer kapillerlerinin açılmasıdır. Sırtüstü pozisyonda ölçüm yapılması, polisitemi, şişmanlık, astım, soldan sağa şant durumlarında difüzyon kapasitesi artabilir.

* DİFÜZYON KAPASİTESİ & DLCO/VA:

Normal bir akciğerde bile yerçekiminin yarattığı kan akımı ve kan hacim farklılığı nedeniyle bazaller ve apekslerde karbon monoksit emilme hızı farklıdır. Günümüzde her bir alveolün difüzyon kapasitesini ölçebilecek bir teknoloji olmadığından her iki akciğerin toplamına denk gelen difüzyonu (DLCO) ölçüp değerlendirmekteyiz. DLCO parametresi anemi gibi sistemik olaylardan etkilendiği için akciğerden gaz geçişini göstermede alveoler hacim başına difüze olan karbon monoksit hacmine (DLCO/VA) bakılmasının daha doğru olacağı öne sürülmüştür. Oturur pozisyonundaki olgularda apeksten bazallere doğru DLCO/VA artmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen kapiller kan hacminin artışıdır. İlk kez M. Krogh difüzyon kapasitesini ölçerken difüzyonun alveoler volüm artışı ile orantılı olarak arttığını, bu nedenle DLCO/VA 'nın sabit kaldığını, bu indeksin akciğerin difüzyon özelliğini gösteren kullanışlı bir indeks olduğunu ifade etmiştir. Bu oranın Krogh sabitine bağlı olduğunu belirtmiştir. 1960 'lardan sonra yapılan çalışmalarda ise DLCO 'nun VA artışı ile arttığı, fakat bu artışın çok da orantılı olmadığı, bu nedenle DLCO/VA 'nın sabit kalmadığı gösterilmiştir (Thorax 1983; 38: 1-5). İdiyopatik akciğer fibrozisinde DLCO/VA 'nın DLCO 'dan daha iyi bir parametre olduğu bildirilmiştir. Ancak total akciğer kapasitesi ile fonksiyonel rezidüel kapasite arasındaki hacimlerde DLCO/VA 'nın sabit kalmadığı, VA ile negatif korelasyon gösterdiği ortaya çıkınca akciğer difüzyon kapasitesinin standardize edilmesinde DLCO/VA 'nın güvenilirliği şüpheye düşmüştür. European Respiratory Society 'nin 1993 'deki raporunda DLCO/VA ne bir sabittir ne de DLCO ile orantılı olarak değişmektedir (Eur Respir J 1993; 4 (suppl 16): 41-52). Burrows ve arkadaşları intersisyel akciğer hastalıklarında DLCO 'nun yanı sıra DLCO/VA 'nın da azaldığını göstermişlerdir (Am Rev Respir Dis 1961; 84: 789-806).

DLCO ile VA arasında doğrusal bir ilişki vardır. Bilindiği gibi "single-breath" testinin uygulanışı esnasında hastanın olabildiğince vital kapasitenin % 90'ını aşan bir inspirasyon yapması gerekmektedir. Bu yapılmamışsa, akciğer hacmindeki azalma gazın difüzyona uğrayacağı yüzey alanını azaltarak DLCO 'nun düşük çıkmasına neden olacaktır. Akciğer volümlerindeki değişikliklerin DLCO üzerine yaptığı etki nispeten ılımlı bir düzeydedir. Alveoler volümdeki % 24 'lük düşüş DLCO 'da % 10'luk bir düşmeye ancak DLCO/VA 'da % 20'lik bir artışa neden olmaktadır. Bunun nedeni hacim değişikliklerinin DLCO 'yu farkın karesi oranında ama VA 'yı farkın küpü oranında etkilemesidir. Mesela "single-breath"

yöntemi ile “rebreathing” yöntemi sonucu bulunan DLCO sonuçları aynı olmaz. Çünkü “single-breath” yöntemi total akciğer kapasitesi seviyesinde yapılırken “rebreathing” yöntemi daha küçük akciğer hacimlerinde (fonksiyonel rezidüel kapasite + tidal volümün yarısı) yapılmaktadır (Gönlügür TE, Gönlügür U. Akciğer difüzyon kapasitesinde standartlar. Solunum Hastalıkları 2007; 18: 41-6).

Kişide toraks deformitesi gibi restriksiyon yaratan bir hastalık olduğunu farz edelim. Bu olgularda total akciğer kapasitesi düşük olduğu için DLCO ‘da genellikle % 80 ‘nin altındadır ama DLCO/VA ise genellikle % 120 ‘nin üstündedir. Restriksiyon yaratan durumlarda akciğer hacimlerini total akciğer kapasitesi düzeyine getirecek şekilde bir düzeltme yapılması gerekir. Bir örnek vermek gerekirse total akciğer kapasitesi % 50 çıkmış bir kifoskolyozlu hastada bulunan DLCO % 60 ise bu hastada total akciğer kapasitesinin % 100 olmuş olsaydı DLCO kaç çıkardı, diye düşünmemiz gerekir. Deney hayvanlarında akciğer volümünün 2 kat artışı alveoler yüzeyi % 70 arttırmaktadır (9). Bulunan DLCO ‘yu % 70 oranında arttırsak ($\% 60 + [\% 60 \times \% 70] = \% 60 + \% 42$) hastanın gerçek DLCO değerinin % 102 olduğu, aslında akciğerlerinde gaz değişimini etkileyen bir hastalığın olmadığı anlaşılabacaktır. Toraks deformiteli hastalarda bu tür düzeltmeler yapıldığında bulunan değerlerine göre gerçek DLCO değerleri ortalama % 15 daha fazla, DLCO/VA değerleri ortalama % 36 daha düşük çıkmaktadır. Aynı şey interstisyel akciğer hastalıkları için de geçerlidir.

Amfizemde DLCO ve DLCO/VA parametreleri benzer oranlarda düşerken interstisyel akciğer hastalığında DLCO genelde düşük DLCO/VA ise yüksek bulunur. İnterstisyel akciğer hastalığının takibinde hangi parametreyi kullanmak daha doğrudur? Hastanın alveoler volüm değişiklikleri DLCO ile DLCO/VA parametrelerini ters yönlü etkilemekte, birini arttırırken ötekini azaltmaktadır. Bir çalışmada 2313 olgunun çoğunda DLCO/VA parametresi ile DLCO arasındaki fark % 10 ‘dan fazla, olguların üçte birinde % 20 ‘den fazla, olguların altıda birinde ise % 30 ‘dan fazla çıkmıştır. Ancak bu olgularda DLCO ve DLCO/VA parametrelerinde total akciğer kapasitesine göre düzeltme yapılırken her iki parametrenin beklenen değerleri birbirine yakın çıkmıştır.

*** DİFÜZYON KAPASİTESİ & STANDART:**

Olgular test öncesi en az 5 dakika oturmalı, test esnasında da oturmalıdırlar. Çünkü pulmoner kan akımını etkileyecek faktörler (egzersiz, ağır öğün) test sonucunu etkilemektedir. Benzer şekilde test, hafif bir yemekten en az 2 saat sonra yapılmalı, testten 4 saat önce alkol, 24 saat önce sigara bırakılmalıdır. Alkol içildikten 1.5 saat sonra DLCO % 15 oranında azalmaktadır. Alkolün kimyasal özelliği ile analizörü etkilediği sanılmaktadır. Çünkü benzer bir bulguya ketozis esnasında da rastlanmıştır. Aynı hastaya en az 2 kere DLCO testi yapılmalıdır. Aynı hastada önceki DLCO ölçümü ile % 10 ‘dan fazla veya mutlak değer olarak 3 ml/min/mm.Hg aşan bir fark çıkmışsa test bir kere daha tekrarlanmalıdır. Testler arasında karbon monoksit gazının atılabilmesi için en az 4-5 dakika beklenmelidir. Beklerken oturur pozisyonda durulmalıdır. Her bir test karboksihemoglobinin düzeyini % 0.7 arttırmaktadır. Diğer yandan kişinin karboksihemoglobinin düzeyindeki her % 1 ‘lık artış DLCO ‘yu % 1 azaltmaktadır. Difüzyon kapasitesi ölçümünde pulmoner kapillerlerdeki karbon monoksit parsiyel basıncı sıfır kabul edilmektedir. Oysa hemoglobinin katabolizması sonucu karbon monoksit üretilmektedir. Sigara ve egzoz gibi kaynaklar sonucu karboksihemoglobinin düzeyi % 1-2 civarındadır (Gönlügür TE, Gönlügür U. Akciğer difüzyon kapasitesinde standartlar. Solunum Hastalıkları 2007; 18: 41-6).

Difüzyon kapasitesini ölçen düzenek 1. test gazını toplayan örnek balonu, 2. zaman içinde alınan veya verilen hava hacmini ölçen kimografli spirometre veya pnömotakometre, 3. hastadan gelen ekspiriyum havasını toplayan torba, 4. gaz analizöründen oluşmaktadır. Örnek balonunun içindeki oksijen konsantrasyonu Kuzey Amerika ‘da % 21 iken Avrupa ‘da % 17’dir. Kaynak gazda farklı oksijen konsantrasyonları olması önemlidir. Çünkü alveolde parsiyel oksijen basıncını arttıran durumlar doğal olarak karbon monoksitin parsiyel basıncını düşürecek ve DLCO ‘nun da düşük çıkmasına neden olacaktır. Alveoler PO₂ ‘deki her 1 mm.Hg ‘lık azalma DLCO ‘da % 0.35 ‘lık artış yapmaktadır. Yine bu yüzden aynı hastanın İzmir ‘de yapılmış bir DLCO sonucu yüksek rakım nedeniyle Sivas ‘ta yapılmış bir DLCO sonucundan daha düşük çıkacaktır. Çünkü yüksek rakımda FiO₂ azalmaktadır. Aynı mantık nedeniyle nazal oksijen tedavisi alanlarda da DLCO düşük çıkacaktır. DLCO testi nazal oksijen tedavisi kesildikten en erken 5 dakika sonra yapılmalıdır.

Bazı pnömotakometreler farklı gaz konsantrasyonlarında değişik sonuçlar verebilmektedir. Mesela difüzyon kapasitesi öncesi basit spirometri ile vital kapasite ölçülürken oda havası ile bulduğu hacim değeri ile helyum-karbon monoksit gazı ile bulduğu hacim değeri farklı olabilmektedir. Testin güvenilirliği için şu işlemin yapılmasında fayda vardır. Ağızlığı hasta yerine 3 litrelik enjektör yerleştirilir.

Gaz kalibrasyonu sonunda enjektöre hava çekilir ve 10 saniyelik nefes tutma dönemi sonunda enjektördeki hava cihaza basılır. Bu deney sırasında ölçülen inspiratuar hacim 3 litre gözükmeli ve DLCO ise sıfır çıkmalıdır. Volüm hataları varsa, mesela inspiratuar volüm yanlış ölçülmüşse alveoler volüm de hatalı çıkacaktır. Bu nedenle cihazın volüm kalibrasyonu günlük yapılmalı, DLCO öncesi yapılan spirometrik ölçümlerde FVC ve FEV1 değerleri arasında 200 ml ‘den fazla bir fark olmamalıdır. Amerikan Toraks Cemiyeti DLCO ölçüm cihazının her gün (yoğun laboratuvarlarda günde 2 kez) kalibre edilmesini önermektedir. Neyse ki pek çok ticari sistemde her DLCO ölçümü öncesi gaz kalibrasyonu yapılmaktadır. Bazı gaz analizörleri CO₂ ve su buharını emebilmektedir. Bu durumda karbon monoksit parsiyel basıncında göreceli bir artış meydana geleceği için DLCO sonucu etkilenir. Bunu önlemenin en güzel yolu test gazı içine CO₂ ve su buharı koymaktır. Gaz analizöründeki hatalar nedeniyle 11 laboratuvarla DLCO sonucunun % 53 ile % 125 arasında değişebileceği gözlenmiştir. Bununla beraber DLCO ölçümü esnasında gaz analiz hatalarının azaltılabileceği ancak tamamen ortadan kaldırılamayacağı da gösterilmiştir. Difüzyon kapasitesi ölçüm cihazını yapan firmalar analizörün özelliğine göre uygun düzeltmeleri yapmak zorundadır.

Amerikan Toraks Cemiyeti hemoglobin değerlerine göre düzeltme yapılmasını önermektedir. Çünkü anemide DLCO azalırken intrapulmoner kanamalarda DLCO artmaktadır. Bununla beraber hemoglobin düzeyine göre düzeltme için kabul görmüş ve ispatlanmış bir formül yoktur. Difüzyon kapasitesi sonucunu etkileyebilecek diğer faktörler şunlardır:

1. Gündüz saatleri içinde DLCO düşerken akşamları artar. Gündüz düşme oranı 09.30 ile 17.30 arasında saatte % 1.2 iken 17.30 ile 21.30 arasında saatte % 2.2 hızındadır. Difüzyon kapasitesindeki diurnal varyasyonun nedeni bilinmemektedir.
2. Akciğerler supin pozisyonda daha dengeli kanlanmaktadır. Oturur pozisyonundan supin pozisyona gelmekle DLCO % 5-30 artarken oturur pozisyonundan ayağa kalkınca DLCO düşmektedir.
3. Sıcaklığın 1°C yanlış hesaplanması DLCO sonucunda % 0.67’lik bir hata yaratmaktadır. Bir laboratuvarla günlük sıcaklık farkları 10°C ‘yi bulabilir ve bu durumda DLCO % 7 hatalı çıkabilir.
4. Egzersiz pulmoner kan akımını arttırarak DLCO ‘yu arttırır. Astımlılarda görülebilen yüksek DLCO değerleri apikal perfüzyonun artışına bağlanmaktadır.
5. Mens öncesi yükselmiş DLCO mensin üçüncü gününde % 13 oranında düşmektedir.

Beklenen DLCO değerleri ırk, cinsiyet, yaş ve boy parametreleri üzerinden hesaplanmaktadır. Erkeklerin kadınlara göre daha yüksek DLCO değerleri vardır. Yıllar içinde FEV1 kayıplarına paralel olarak DLCO da düşmekte, kayıp oranları erkek ve kadında benzer olmaktadır. Sigara içilmesi ise yıllık DLCO kayıplarını arttırmaktadır. DLCO için beklenen değerlerin hesaplanmasında kadınlarda boy parametresinin bir rolü yok iken erkeklerde, cinsiyet boy parametresinin % 40 ‘ı oranında beklenen değerleri etkilemiştir. Tıpkı DLCO gibi DLCO/VA parametresinin de beklenen değeri cinsiyetler arasında farklıdır. DLCO beklenen değerlerinde kullanılan ölçekler arasında geniş varyasyonlar vardır. Bunun temel sebebi alveoler volümdeki varyasyonlardır. Amerikan Toraks Cemiyeti, beklenen DLCO değerlerinin ne olması gerektiği konusunda her laboratuvarın her iki cinsiyetten en az 15 sağlıklı, obez olmayan, sigara içmeyen kişiye test yapılmasını önermektedir (Gönlügür TE, Gönlügür U. Akciğer difüzyon kapasitesinde standartlar. Solunum Hastalıkları 2007; 18: 41-6).

*** DİFÜZYON KAPASİTESİ & TEKNİK:**

Karbon monoksit difüzyon kapasitesinin hesaplanmasında “single-breath”, “intra-breath” ve “multi-breath” teknikleri kullanılmaktadır. Bu teknikler içinde en sık kullanılan “single-breath” yöntemi olup bu yöntem difüzyon kapasitesi ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir. Difüzyon kapasitesi testinin standardize edilmesi hem testin güvenilirliği açısından hem ölçümleri hem de laboratuvarları birbiri ile kıyaslamak açısından önemlidir. Amerikan Toraks Cemiyeti tekniğin standardize edilmesi için 1987 ‘de bir kılavuz hazırlamış ve 1995 ‘de bu kılavuzu güncellemiştir. Avrupa Solunum Cemiyeti de 1993 ‘de bir kılavuz hazırlamıştır (Gönlügür TE, Gönlügür U. Akciğer difüzyon kapasitesinde standartlar. Solunum Hastalıkları 2007; 18: 41-6).

Difüzyon kapasitesi için standart değerler dik durumdaki olgulardan elde edildiği için test sırasında hasta dik pozisyonda oturmalıdır. Test için denek önce rezidüel volüm düzeyine kadar zorlu bir ekspirasyon yapar. Ekspirasyonun sonunda, karbon monoksit (% 0.3) ve izleme gazı (% 0.3 metan veya % 5 Neon veya % 1-10 Helyum) ile dolmuş örnek balonunun kapağı açılır. Balonun kapağı açıldıktan sonra kişi zorlu bir inspirasyon ile vital kapasitenin % 90’ını aşan bir hacmi 2.5 saniyeden kısa bir zamanda içine

çekmelidir. Çünkü difüzyon kapasitesi olabildiğince total akciğer kapasitesi seviyesinde ölçülmelidir. Burada kişi söz konusu hacmi 2 saniye değil de 5 saniyede çekecek olursa difüzyon kapasitesi % 13 oranında düşük çıkacaktır. Bununla beraber havayolu obstrüksiyonu olanlarda vital kapasitenin % 90'nın üstüne çıkma zamanı 4 saniyeye kadar kabul edilebilir. İnspire edilmiş örnek balonundaki gaz 9-11 saniye süreyle tutulmalıdır. Kişi nefesini tutarken intratorasik basıncını arttırıp azaltmamalıdır. Kapalı bir havayoluna karşı inspiratuar efor sarf edilmesine Müller manevrası, ekspiratuar efor sarf edilmesine ise Valsalva manevrası adı verilmektedir. Valsalva manevrası DLCO'yu azaltırken Müller manevrası arttırmaktadır. Yaklaşık 10 saniye süren nefes tutma peryodundan sonra ekspirum manevrası zorlamadan yapılmalı ama 4 saniyeden uzun sürmemelidir. Ekspirum havasındaki ilk 750 ml anatomik ve mekanik ölü boşluktan geldiği için atılır. Sonraki 750 ml. hava toplama balonuna alınır. Toplama balonuna alınan havanın 1 litre olması önerilmekle beraber vital kapasitesi 2 litrenin altında olanlarda ilk 500 ml atıldıktan sonraki 500 ml örnek olarak alınabilir. Ancak bu özel durum rapora not edilmelidir. Toplama balonuna gazın alınma süresinin 4 saniyeden kısa olması önerilmektedir. Süre uzayacak olursa "Ogilvie" difüzyon hesaplama yöntemine göre DLCO artabilmekte ancak "Jones-Meade" difüzyon hesaplama yöntemine göre değişmeyebilmektedir. Ogilvie yöntemi, inspirasyonun başlangıcından örnek toplama sürecinin başına kadar olan zaman üzerinden hesaplama yaparken "Jones-Meade" yöntemi, inspirasyon zamanının 0.7 'si ile örnek toplama sürecinin yarısı arasındaki zamanı dikkate almaktadır. Bu yöntem "single-breath" metodu için ideal hesaplama yöntemidir. Hesaplama yönteminin değiştirilmesiyle DLCO sonucu % 41 oranında değişebilmektedir. Yukarıda tanımlanan aşamalarda hasta gerek inspirasyon gerek nefes tutma ve gerekse ekspirasyon fazlarında basmaklar oluşturacak şekilde nefes alıp vermemelidir.

Karbon monoksit difüzyon kapasitesi, alveoler gazdan karbon monoksit emilmesini ifade ettiği için test sırasında alveoler hacminin de hesaplanması gerekir. Kapalı bir sistemde gaz dilüsyon yöntemi ile sistemin toplam hacmi bulunup bundan rezidüel volüm ve ölü boşluk hacimleri çıkartılarak alveoler volüm (VA) hesaplanabilir. Bu esnada sadece anatomik ölü boşluk değil mekanik ölü boşluk da (örnek torbası, toplama torbası gibi aletin içindeki ve dışındaki ölü boşluklar) hesaba katılmalıdır. Anatomik ölü boşluk her 1 kg vücut ağırlığı için 2.2 ml. olarak veya ortalama 150 ml olarak kabul edilebilir.

Alveoler volüm ölçümünde kullanılacak gaz suda kolay çözünmeyen, kimyasal ve biyolojik olarak tepkisiz, alveolde bulunmayan bir gaz olmalıdır. Karbon monoksit konsantrasyon ölçümünü bozmaması için karbon monoksit benzer viskozite ve dansite özellikleri göstermelidir. Dilüsyon amacıyla kullanılacak izleme gazı neon, argon veya metan olabilirse de rutinde en çok helyum kullanılmaktadır. Testin sonunda toplama balonuna dolan ekspirasyon gazında CO₂ ve su buharı da vardır. Bunlar bazı gaz analizörleri tarafından emilebilmektedir. Bu durumda total gaz volümü azalacağından helyumun parsiyel basıncında göreceli bir artış meydana gelecek ve alveoler volüm ölçümü olduğundan az çıkacaktır. Yine obstrüktif havayolu hastalığı olanlarda helyumun distal akciğer alanlarına ulaşması tam olmadığından bu olgularda VA olduğundan daha düşük çıkmaktadır. Bazı araştırmacılar havayolu obstrüksiyonu olanlara bronkodilatör verildikten sonra DLCO testinin yapılmasını önermektedir.

* DİFOSFO GLİSERAT:

Olgun eritrositte oksijen kullanımı ve CO₂ üretimi çok yavaştır ve süregelen başlıca metabolik olay glikoliz veya glukoz metabolizmasıdır. Karbonhidrat metabolizmasının başlıca yolları Embden-Meyerhoff yolu ile buna bağlı pentoz fosfat yoludur. Embden-Meyerhoff yolunda ATP ve 2-3 difosfo gliserat oluşur. NAD → NADH 'ye indirgenir.

1-3 difosfogliserat { MUTAZ } → 2-3 difosfo gliserat { FOSFATAZ } → 3 fosfo gliserat 'a dönüşür. Bu iki enzim siklusuna "rapoport-luebering" siklusu denir. Bu reaksiyonlar sonucunda 2-3 difosfo gliserat yüksek düzeylere ulaşır. Öyle ki insan eritrositlerinde 2-3 difosfo gliserat ATP 'den 4 kat fazla bulunur.

Eritrosit içinde oluşan 2-3 difosfo gliserat indirgenmiş (deoksi) hemoglobine bağlanır. 2-3 difosfo gliserat her bir hemoglobin tetrameriyle 1 mol oranında reaksiyona girer. Her iki beta zincirinin (1)-valin, (82)-lizin, (143)-histidin gibi temel aminoasitleriyle etkileşir. 2-3 difosfo gliserat oksihemoglobine bağlanamaz ama hemoglobin moleküllerini deoksi konformasyona zorlar ve O₂ açığa çıkartır. Hem CO₂ hem de 2-3 difosfo gliserat hemoglobinin beta zincirinin N-terminal valin 'lerine bağlandığından ikisi arasında yerleşme bakımından rekabet vardır. PH 'ın artmasıyla 2-3 difosfo gliserat sentezi artar. Dolayısıyla pH için de bir negatif feed-back olur. Yükseklerle çıkıldıkça hipoksi ve

hiperventilasyonun bir sonucu olarak eritrositte 2-3 difosfo gliserat birikir. Bu, dokulara oksijen verilmesini kolaylaştıran bir adaptasyon mekanizmasıdır. Difosfo gliserat düzeyi öğleden sonra 12-17 civarlarında maksimum düzeydedir. Kronik böbrek yetmezliğinde eritrositlerde 2-3 difosfo gliserat azalır. Deoksi hemoglobinde beta zincirleri arasındaki 7 angströmlük açıklığa 2-3 difosfo gliserat molekülü girerek aminoasit kalıntılarıyla tuz köprüleri kurar. Eritrosit sayısında azalma olursa difosfo gliserat konsantrasyonu artar ve sonuçta anemiye rağmen doku oksijenasyonu sağlamaya çalışılır. Polisitemide ise difosfo gliserat konsantrasyonu azalır.

Bekleyen kanda eritrositler 2-3 difosfo gliserat 'ı kullandıkları için hemoglobinin oksijen afinitesi artar. Bunu engellemek için kana 2-3 difosfo gliserat eklenmesi düşünülebilir. Ancak eritrosit zarı bu yüksek şarjlı molekülü geçirmez. Bunun yerine inozin verilebilir. İnozin yüksüz olduğu için hücre zarından kolayca geçer ve eritrosit içinde 2-3 difosfo gliserat 'a dönüşür. Difosfo gliserat düzeyini korumak için kana antikoagülan olarak sitrat-fosfat dekstroz çözeltisi eklenebilir.

*** DİFTERİ:**

Tonsilla, farinks ve larinkste membran oluşturan, ateşli, toksik seyirli akut obstrüktif laryngittir. Odinofaji, boyunda ödem, ateş, servikal lenfadenopati, wheesing ve stridor ile seyreder.

*** DİGEORGE SENDROMU:**

Timik hipoplazi.

*** DİGOKSİN:**

Kardiyotonik glikozidler grubunda, strophantin ile digitoksin arasında yer alan bir kardiyotoniktir. Digoksin, kalp ve iskelet kasında (Na⁺)-(K⁺) ATPaz inhibisyonu yapar. Sindirim yoluyla emilimi % 70-80 'dir. Günlük inaktivasyonu süratlidir (% 20). Antiasitler, neomisin, kolestimamin, kaolin-pectin, digoksinin emilimini azaltır. Digoksin diyafragma kasılmasını arttırırken sartorius kası üzerine bir etkisi yoktur.

*** DİJİTAL ENTOKSİKASYONU:**

Dijital entoksikasyonuna bağlı ventriküler aritmiler magnezyum tedavisine çok duyarlıdır. Dijital entoksikasyonunda hipomagnezemi hipokalemiden sıktır. Magnezyum eksikliğinde Na-K ATPaz aktivitesi azaldığı için böbrek potasyumu koruyamaz ve hipokalemi gelişir.

*** DİKKAT:**

İnsanda kesici sistem denen mekanizma çevreyi devamlı gözler ve düzenler. Yürümeye verilen dikkat konuşmayı geriletir. Dikkat doğuştandır. Hipnotizmada dikkat daralır ve yoğunlaşır. Algılar sürekli değişir. Bu yüzden hiçbir şeye tam olarak uzun süre dikkat yoğunlaştırılmaz.

*** DİKLORFENAMİD:**

Karbonik anhidraz enzim inhibitörüdür.

*** DİKUMAROL:**

K vitamini antagonistidir. Bozulmuş yonca yaprağında bol bulunur.

*** DİLTİAZEM:**

Kalsiyum kanal blokeridir. Ama aynı zamanda bir benzodiazepin türevidir. Lityumla beraber kullanılırsa akut psikoz riski vardır.

Diltiazemin elektrofizyolojik etkileri, atriyoventriküler nodun ileti hızını yavaşlatması ve refrakter periyodu uzatması şeklindedir. Diltiazeme bağlı PQ ve QRS süresinde uzama olur. Atriyoventriküler nodda her iki (hızlı ve yavaş) yolun ileti hızını yavaşlatmakla birlikte özellikle yavaş iletili yol üzerinden etkili olduğu bildirilmektedir.

Diltiazemin supraventriküler taşikardilerdeki başarısı % 60-100 arasında değişmektedir. İntravenöz diltiazem ile genellikle ilk 5 dakika içinde sonuç alınmaktadır. Yalnız WPW sendromunda diltiazemin aksesuar yol üzerinde etkili olamadığı gösterilmiştir. Diltiazem WPW sendromunda paradoks olarak hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon ve fluttera neden olabilmektedir.

Diltiazemin HDL-kolesterolü arttırdığı, kolesterol/HDL oranını azalttığı söylenmektedir. Sitokrom P450 'ye bağlı aminopirin N-demetilasyonu verapamil gibi kompetitif biçimde inhibe eder.

Yan etkisi baş dönmesi, yüz kızarması, baş ağrısı, ödem, ürtiker, konstipasyon, dispepsi, anksiyetedir.

*** DİNAMİK İŞ:**

Pozitif ve negatif olmak üzere ikiye ayrılır. Bir tepeye tırmanmada veya bir yükü kaldırmada, ilgili kaslar kasılır, boyları kısalır. Böyle bir karşı kuvveti yenme durumunda pozitif iş yapılmış olur. Buna karşın, tepeden aşağı inerken veya yükü indirirken, kaslar bir direnç göstermelerine rağmen, karşı kuvvete uyulur ve kasların boyunda bir uzama görülür. Buna da negatif iş denir.

*** DİNORFİN:**

Hipotalamik nukleus arkuvatus nöronlarınca yapılır.

*** DİPİRİDAMOL:**

Perfüzyon basıncını düşürerek, koroner vazodilatasyona ve poststenotik bölgelerde paradoks iskekiye yol açar. Sistemik vazodilatasyonun kalp hızını hafifçe artırması ve kalp debisindeki artmanın oksijen gereksinimini yükseltmesi bu iskemik etkinin büyümesine yol açar. Bu yüzden dipiridamol, myokard supresyon testi olarak kullanılır. Dipiridamol, fosfodiesteraz inhibitörüdür.

*** DİPİRON: BAKINIZ METAMİZOL.**

*** DİPOL MOMENTİ:**

Yapısının bir bölümünde pozitif ve diğer bölümünde negatif yük taşıyan moleküller üzerindeki alan etkisinin ölçüsüdür. Elektrik veya manyetik bir yük miktarı ile bu yük ve karşıtı arasındaki mesafeden elde edilir. Mesafenin karesi ile potansiyel ters olarak orantılıdır.

*** DİREKT FLUORESAN ANTİKOR TESTİ:**

Fluoresan izotiyosiyanat veya diğer floresanlı boyalar, özel yöntemlerle antikorlara bağlanabilirler. Bu bağlanma, antikoron özgül antijeniyle bağlanmasını pek etkilemez. Lamların üzerine konulmuş antijenler üzerine, floresanlı antikor konulduğunda antijen uygun ise floresanlı antikoruyla birleşir ve floresan mikroskopunda incelenirse floresans verir.

Corynebacterium diphtheria, Bordetella pertussis, Legionella pneumophila, Chlamydia trachomatis, Hemofilus influenza, Neisseria meningitidis, RSV, CMV ve pnömokok tanısında bu yöntem kullanılabilir.

*** DİRENÇ:**

Basınç farkıyla akım arasındaki orandır. Havayolu direnci = Alveoloatmosfer basınç farkı/akım

*** DİRİTROMİSİN:**

14 karbonlu lakton halkasına sahip makrolidlerin yeni üyesidir. Non-enzimatik yolla in vivo olarak hızla aktif metaboliti olan eritromisilamin 'e dönüştür. Bakteriyel ribozomların 50s altünitesinin 23s bileşiğine bağlanarak etkisini gösterir. Bakteriyel büyümenin uzama safhasında peptidil-tRNA 'nın translokasyonunu engelleyerek mRNA 'ya bağlı protein sentezini inhibe eder. Nötrofillerin azurofilik granüllerinde birikir. Nötrofil lökositlerden lizozim, laktoferrin ve beta glukuronidaz salınımını artırır. Hemofilus influenza 'ya etkisinin eritromisinden 2 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Eritromisilamin insan vücudunda özellikle akciğer, burun mukozası ve tonsil dokusunda birirmektedir. Atılım % 81-97 hepatik-fekal yollardır. Eliminasyon yarıömrü 44 saat civarındadır. Tek dozluk uygulamadan 96 saat sonra akciğerde bulunabileceği gösterilmiştir. Sitokrom P450 sistemini inaktive etmez.

*** DİRSEK NODÜLÜ:**

İlk planda romatoid artrit veya gut düşünülmelidir.

*** DİSFAJİ:**

Özefagus kanseri, özefagus divertikülü, Plummer-Wilson Sendromu, akalazyada görülebilir. Yine özefagusun şimik yanık ve darlıkları da disfaji nedenidir. Normalde yutma süresi 6-7 saniyedir.

*** DİSGERMİNOM: BAKINIZ SEMİNOM**

En sık görülen habis germ hücreli tümördür. En sık 20-40 yaş civarında görülür. Testisin seminomuna benzer. Germinal epitelden türeyen disgerminom, over kanserlerinin % 4 'nü teşkil eder. Disgerminom daha çok gonadlarda yerşese de, ekstragonadal olarak pineal gland, mediyasten ve retroperitona kadar orta hatta bulunabilir. Embryogenezisin erken dönemlerinde vitellus kesesi çeperindeki ilk belirledikleri yerden ovaryuma göç etmekte olan primordiyal germ hücrelerinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Sağ overde daha sıktır. Çünkü sağ over daha geç diferansiye olmaktadır.

Gri-beyaz, düz, hafifçe parlak bir kapsüle sahiptir. Tümör hücrelerini çeviren stroma hyalinleşmiş olan bağ dokusundan yapıldır ve hemen her zaman lenfosit içerir. Plazmosit, eozinofil hatta germinal merkezlere sahip lenfoid foliküller görülebilir. Tümör hücrelerinin stoplazmasında glikojen ve lipoid vardır. Hemen her zaman mitoz bölünme halindeki hücrelere rastlanmaktadır. Disgerminom, genellikle gonadal yetersizlik sonucunda amenore geçirmiş kadınlarda ortaya çıkar. Özellikle dişi hermafroditlerde sıktır.

HCG salgılayan bu tümör lenfatiklerle overde lokalize ise A. iliaca communis 'ler ve para-aortik alana yayılır. 5 yıl içinde rekürrens oranı % 70-75 gibidir. Bununla birlikte unilateral, kapsül dışına çıkmamış disgerminomlarda 5 yıllık sağkalım % 90 gibidir. Söz konusu nüksler radyoterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmişlerdir. Disgerminomda en uygun tedavi histerektomi + bilateral salpingo-ooferektomi ve lokal yada lenfatik yayılımının olduğu durumlarda ilave radyoterapidir. Radyoterapiye en duyarlı solid tümördür.

*** DİSK HERNİSİ:**

Nukleus pulposus 20-30 yaşlarında şişer, granüler hal alır. Sertliğini ve parlaklığını kaybeder, ezilebilir, donuk ve gri renk alır. Brown dejenerasyon gelişir. Disk hernisi 30-55 yaşta sıktır. Diskin fıtıklaşmasından sonra instabilite gelişir. Zamanla disk aralığı daralır ve vertebra daha çok sublukse olur. Daha sonra diskin bitişiğindeki kemikte reaktif skleroz gelişir. En çok L4-L5, L5-S1 düzeylerinde görülür. Normal kişilerde yapılan görüntüleme testlerinin (MR, BT, myelografi) % 20-30 'nda semptomsuz disk hernisi saptanmaktadır.

*** DİSK HERNİSİ & KLİNİK:**

L5 basısı → ayak bileğinin ve ayak baş parmağının dorsal fleksiyonunda güçsüzlük yaparken S1 basısı → aşıl reflekslerinde azalma yaratır. L5 ve S1 basısı ayaklarda duyu kaybı yapar. Ayak bileğinin plantar fleksiyonu S1'in bir fonksiyonudur. Ancak sadece ileri derecedeki bozukluklarda klinik bulgu saptanabilir ve disk hernisi için duyarlılığı düşüktür. Sinir kökü kompresyonuna bağlı duyu bozukluğu, dermatomların distal uçlarında en belirgindir. Bu nedenle L4, L5, S1 basılarında ayak parmaklarının mediyal, dorsal ve lateral bölümlerine iğne batırılması en uygundur. Lumbal disk hernilerinin sadece % 2 'si L5 'in üstündedir. Uyuşma yada ağrının, baldırdan çok uyluğun ön bölümünde görüldüğü durumlarda, bu köklerin tutulumundan şüphelenilir. Kuvadriceps güçsüzlüğü, aşağı yukarı her zaman patella refleksinin bozulmasıyla beraberdir.

*** DİSMENORE:**

Ağrılı mens görme halidir. Progesteronun sentezlettirdiği prostaglandinler myometriyumda şiddetli kontraksiyon yapıp dismenoreye neden olabilir. Başlıca dismenore nedeni endometriyozdur.

*** DİSOPYRAMİD:**

Wellens 'in antiaritmik sınıflamasında sınıf 1A 'da yer alan, antikolinerjik, negatif inotropik, periferik vazokonstriktör etkili bir ilaçtır. Proaritmojen olduğu için kullanımı sınırlıdır.

*** DİSPLAZİK BEN:**

Olağan melanositik benlerden daha büyük ve asimetric olma eğilimindedir. Sınırları belirsiz ve farklı renklerdedir.

*** DİSPNE:**

Kişinin solunumunu zorlukla, sıkıntıyla yürüttüğü ve solunumu yürütmede zahmet çektiğinin bilincinde olmasıdır. Normal bir insanın solunum kaslarının tükettiği enerji, tüm vücudun tükettiği enerjinin % 5 'inden azdır. Solunum faaliyeti normalde bilinçaltı bir olaydır. Aşırı eforda kişi solunumun bilincine varır. Dispne solunum kaslarının tükettiği enerji % 25 'in üstündedir.

Ventilasyon volümü, maksimal solunum kapasitesine yaklaşıp kadar arttığı zaman dispne hissi meydana gelir. Akciğer elastik dirençlerinin arttığı yaygın akciğer fibrozisi ve granülomatozisinde ve akciğer parankimasının pnömonik konsolidasyonunda dispne solunum sayısının artması şeklindedir. Nonelastik dirençlerin arttığı astma ve KOAH 'ta solunum derinliği artar, frekansı azalır ve ekspiryum süresinde inspiryumla göre belirgin bir uzama görülür. Vital kapasite normalin 1/3 'ne indiği zaman dispne ortaya çıkar.

* DİSPNE & ETİYOLOJİ:

- 1) Kardiyak: Sol kalp yetmezliği, mitral kapak hastalığı, kardiyomyopati, perikardiyal efüzyon veya konstriktif perikardit
- 2) Non-kardiyak: Psikojenik, anemi, metabolik asidoz, hemoraji, hipotalamik lezyonlar
- 3) Havayolu hastalığı: KOAH, astma, bronşektazi, kistik fibrozis, larinks veya farinks kanseri, bilateral kord vokal paralizi, trakeal obstrüksiyon, trakeomalasi, havayolu amiloidozu, krikaritenoid eklemin romatoid artrit tarafından tutulmuş, endobronşiyal tümör, trakeolarynjal stenoz
- 4) Akciğer parankim hastalığı: Sarkoidozis, fibrozis, diffüz enfeksiyonlar, ARDS, allerjik veya diffüz alveolit, pnömoni, obliteratif bronşiyolit, infiltratif veya metastatik tümörler
- 5) Pulmoner sirkülasyon hastalığı: Pulmoner emboli, hipertansiyon, arterit, tromboz
- 6) Toraks ve plevra hastalığı: Plevral efüzyon, pnömotoraks, plevra tümörü, kosta kırığı, ankilozan spondilit, kifoskolyoz, nöromusküler hastalık, bilateral diyafragma paralizi

* DİSPNE FORMLARI:

- 1) Hızlı ve derin solunum = Kalp yetmezliği
- 2) Tam olmayan ekspirasyon = Astma, KOAH
- 3) Yüzeysel solunum = Nöromusküler hastalık, astma
- 4) Boğulma hissi = Kalp yetmezliği, KOAH
- 5) Hava açlığı = Kalp yetmezliği, astım, KOAH, gebelik
- 6) Göğüs sıkışması = Astma (irritan reseptörler)
- 7) Zor solunum = Astma
- 8) Artmış effort = KOAH, Astma, nöromusküler hastalık, intersisyel akciğer hastalığı

İnspirasyonun zor olması ve aşırı şişmiş akciğerlere bağlı sıkıntı hissi astma, kalp yetmezliği ve psikojenik dispne de görülür.

Kalp yetmezliğindeki dispne sıklıkla progressiftir. Başlıca egzersizde farkedilir. Sıklıkla ortopne ile bazen de paroksizmal nokturnal dispne ile beraberdir.

Paroksizmal dispne özellikle bronş astması, paraziter akciğer hastalıkları, karsinoid sendrom ve allerjik bronkopulmoner aspergilloziste görülür.

* DİSPNE & ÖLÇEK:

Dispne ağırlığını değerlendirmede Visual Analog Scale, Oxygen Cost Diagram, Baseline Dispne Index, Borg Category Scale kullanılmaktadır. Dispne skalaları genel olarak tedaviye verilen yanıtı belirlemede yetersizdir.

Nefes darlığının olmadığı ve en fazla olduğu iki noktayı birleştiren 100 mm 'lik bir çizgide, hasta kendi nefes darlığına uyan noktayı bulur. Buna "Visual Analog Scale" denir. Hastanın işaretlediği noktanın nefes darlığının olmadığı noktaya uzaklığı nefes darlığı şiddetinin indeksi olarak değerlendirilir. Şayet 100 mm 'lik vertikal çizgi boyunca hastanın oksijen tüketimi ile orantılı günlük aktiviteler saptanırsa "Oxygen Cost Diagram" elde edilmiş olur. "British Medical Research Council" in skalası dispneye bağlı aktivite kısıtlamasını değerlendiren indirekt ölçeklerden biridir. Sadece ağır egzersizde nefes darlığı hissedilmişse derece 1, hızlı yürüyünce veya hafif bir yokuşu çıkarken nefes darlığı oluyorsa derece 2, yaşlılarına göre kişi daha yavaş yürüyor veya duraklamak zorunda kalıyorsa derece 3, yaklaşık 100 metre yürüdükten sonra nefes almak için duruyorsa derece 4, evden dışarı çıkamayacak kadar nefes

darlığı varsa derece 5 olarak kategorize edilmektedir (Gülbay BE, Acıcan T. Dispne ve dispneli hastaya klinik yaklaşım. Göğüs Hastalıkları Serisi 2004; 1: 3-11).

Hastanın nefes darlığının derecesi fonksiyonel bozukluk, iş kapasitesi ve efor kapasitesi gibi nefes darlığı oluşmasında etkili 3 önemli faktör göz önüne alınarak değerlendirilirse “Baseline Dispne Index” saptanmış olur.

Borg Category Scale ise egzersiz testi sırasında nefes darlığını değerlendirmede kullanılır.

*** DİSPNE & SINIFLAMA:**

1) Psikolojik → Normal bir solunumun aşırı farkedilmesidir (anksiyete)

2) Solunum işinin artışı →

a) Ventilasyonun artması: Efor, hiperkapni, hipoksik hipoksi, metabolik asidoz (böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği), intrapulmoner reseptörlerin stimülasyonu (infiltratif akciğer hastalıkları, pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödem)

b) Fiziksel özelliklerin değişmesi:

b-1) Akciğer elastik direncinde artma: Pnömoni, pnömotoraks, atelektazi, konjesyon, plevral efüzyon, kalp yetmezliği, intersisyal fibrozis, lenfanjitik tümör

b-2) Göğüs duvarı elastik direncinde artma: Kifoskolyoz, obezite, plevral kalınlaşma, abdomen tümörü

b-3) Bronşların non-elastik direncinde artma: KOAH, astma

3) Solunum kasları anomalisi →

a) Kas hastalıkları:

a-1) Kas zayıflığı: Myastenia gravis, tireotoksikoz, lupus eritematozus

a-2) Kas paralizisi: Polio, Guillan-Barre sendromu

a-3) Kas erimesi: Kas distrofisi

b) Kaslardan mekanik yararlanmada azalma:

b-1) Belli bir inspiriyum durumu: Amfizem, hiperinflasyon

b-2) Belli bir ekspiriyum durumu: Obezite

4) Kapiller destrüksiyon → Amfizem, intersisyal akciğer hastalıkları

5) Büyük damar obstrüksiyonu → Pulmoner emboli, pulmoner vaskülit

*** DİSSEKAN AORT ANEVİZMASI:**

Ani ve çok şiddetli bir ağrı substernal bölge veya epigastriyumda duyulur. Boyuna, skapulalara yansıyabilir. İlk ağrıyla hasta bayılabilir. Kusar, rengi solar. Yüzünde ter damlacıkları oluşur. Dissekan aort anevrizması olan kişilerin tansiyon arteriyeli genelde yüksektir. Nabız dolgun ve düzenlidir. Hasta huzursuzdur, yerinde duramaz. Aort duvarı ayrılıp aort dallarını obstrükte edebilir. Dissekan aort anevrizmalılarının % 90 ‘ı ilk atakta ölür.

*** DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON & KLİNİK:**

Dissemine intravasküler koagülasyon esnasında oluşan trombüsler organ disfonksiyonuna neden olurlar. Purpura, kanama, şok, tromboemboli, hemorajiler veya myokard enfarktüsüyle kendini gösterebilir. Kanama zamanı pıhtılaşma zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzamıştır. Trombosit sayısı ve fibrinojen miktarı azalmıştır.

*** DİSSEMİNE İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON & PATOGENEZ:**

Endotoksinler monositler IL-1, IL-8 ve TNF-alfa salgısına neden olarak endotel aktivasyonu ve prokoagülan durum oluşmasına yol açarlar. Fulminan meningokoksik sepsis dışında, dolaşımda endotoksin ve sitokinlerin ortaya çıkmasıyla koagülasyon ve fibrinoliz sistemlerinin aktivasyonu arasında nedensel ilişki gösterilmesi zordur. Subendotelyal alanlarda önemli miktarda doku faktörü bulunur. Bu depolar, endotoksin ve/veya sitokinazlar varlığında damar geçirgenliğinin arttığı durumlarda intravasküler alana girebilirler. Doku faktörü ekstremsel yolla faktör 7 ‘ye bağlanıp onu aktive eder. Faktör 7 ise faktör 10 ‘u aktifleyerek pıhtılaşma sürecini tetikler. Endotoksinle indüklenen trombin üretimi ekstremsel yolun monoklonal antikorlarla bloke edilmesiyle tam olarak inhibe edilmiştir.

TNF-alfa monositlerde ekstremsel yolu aktive eden doku faktörünün ekspresyonunu indükler. TNF-alfa, endotelde trombomodulin ekspresyonunu azaltarak protein-C aktivitesini düşürür. Böylece prokoagülan bir durumun oluşmasına yardımcı olur. Aktif protein-C infüzyonu, E.coli ile indüklenen

dissemine intravasküler koagülasyonu ve organ yetmezliğini engellemiştir. Endotoksin infüzyonundan 60-90 dakika sonra TNF-alfa artar ve paralel olarak plazminojen aktive edici eylemde bir artış görülür. 3-4 saat sonra tersine fibrinolitik aktivite tamamen inhibe olur. Fibrinolitik sistemin endotoksine yanıtı TNF-alfa aracılığıyla oluşmakta ve koagülasyon aktivasyonunun dengesi bozulmaktadır. Bu, sepsiste damar içi fibrin birikiminin ortadan kaldırılmasındaki yetersizliği açıklayabilir.

Dissemine intravasküler koagülasyonda eritrositler, trombüse çarpıp parçalanır. Kanda 10, idrarda 5 Mg. 'ın üzerinde fibrin yıkım ürünleri olur. Fibrin yıkım ürünleri trombosit disfonksiyonu yapar.

*** DİSTİLASYON:**

Buharlaşan bir sıvıyı kaynama noktasına getirerek gaz haline geçirip ardından soğutarak yoğunlaştırmaktır. Normal ve fraksiyonlu distilasyon kaynama noktaları çok yüksek olmayan ve kolay bozunmayan maddeler içindir. Vakum ve su buharı distilasyonu kaynama noktaları çok yüksek ve çabuk bozulan maddeler içindir.

*** DİSTONİ:**

Krampa benzer bir kas kasılmasıdır. En çok baş-boyun ve yüzde görülür. Akut distoni, nöroleptik dozuna bağlıdır.

*** DİSTORSİYON:**

İntersisyumda hücre, sıvı ve diğer moleküllerin birikimidir. Kural olarak reversibldir. Fibrozis ile beraberliği sıktır.

*** DİTRİCH TİKAÇLARI:**

Sarı-beyaz renkteki bu kitleler, yağ asitleri ve yağ taneciklerinden oluşan kurumuş, parçalanmış pürülan materyalden yapılmışlardır. Çok pis kokarlar. Hacimleri toplu iğne başı büyüklüğünden nohut büyüklüğüne kadar değişebilir. Dittrich tıkaçları bronşektazi ve akciğer apsesi gibi kronik süpüratif akciğer hastalığı olan kişilerin cerahatli balgamlarında bulunabilirler.

*** DİÜRETİK:**

Kardiyak debinin düşmesi böbrek kan akımını azaltır. Bu da makula densa düzeyinde distal nefrona Na⁺ gelişinde azalmaya yol açar. Buysa renin salınımı için çok güçlü bir uyarıdır. Sodyum atılımı 3 faktöre bağlıdır:

1) Glomerüler filtrasyon oranı

2) Aldosteron

3) Atrial natriüretik peptid

Uzun süreli diüretik kullanımında distal tubulus hücrelerinde hipertrofi gelişir. Dolayısıyla loop diüretiğe karşı tolerans oluşur. Bu durumda tiyazidli bir diüretiği eklemek distal tüpte blokaj yaratarak additif hatta sinerjistik etkiye yol açar.

Diüretik kullanan bir hastada myalji ve bacaklarda kramplar varsa hipopotasemi veya hipomagnezemi düşünülür. Bazı diüretiklerin kemik iliği supresyonu yaptığı belirtilmektedir. Hipokalemi alkaloz yapan diüretiklerle (tiyazidler, loop diüretikler) ile hiperkloremik hiperkalemi yapanlar (triamteren, spironolakton) beraberce kullanılabilir.

*** DİÜRETİK & HİPERPOTASEMİ:**

Spironolakton, triamteren, amilorid hastaların % 2-10 'nda hiperpotasemi yaparlar. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleriyle kombine edilmeleri bu yan etkinin sıklığını artırır.

*** DİÜRETİK & LOOP:**

Loop diüretikler proksimal tubulusa sekrete edilip henle kulpunun çıkan kolunda etki gösteren organik asitlerdir. İlaç lümene eriştikten sonra, henle kulpunun hem medüller hem kortikal bölümünde klorür emilimini engeller. Klorür genelde sodyumla emildiği için sodyum emilimi de azalır. Etakrinik asid, bumetanid, furosemid, torsemid loop diüretiklerdir. Furosemidin Per oral biyoyararlanımı % 40 iken bumetanid 'in % 80 'dir. Loop diüretiklerin yan etkileri hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hiperürisemi, glukoz intoleransı, hiperkolesterolemi, hiponatremi, hipokloremik alkalozdur. % 18-40 hiperürisemi yaparlar. Etakrinik asidde ototoksik etkiler furosemidden daha sık ortaya çıkar ancak

hastaların % 5 'nden azında gözlenir. Loop diüretiklerin sürekli infüzyonu, aralıklı uygulanan boluslardan daha etkilidir.

*** DİVERTİKÜL:**

Çocuktaki hematokezya veya melenanın en sık sebebidir. Divertikülozis koli en sık soldadır. İnvajinasyona yol açabilir. Torsiyone olup gangrene neden olabilir, fıtık kesesi içine girip boğulabilir (Litre fıtığı). Divertikül genelde mezoya girer. Semptom da vermez. Semptom vermedikçe tedavi de gerekmez. Miksiyonda hava kabarcıkları oluyorsa divertikülit komplikasyonu olarak vesica urinaria 'ya fistül oluşmuş olabilir.

*** DİVERTİKÜLİT:**

Seroza boyunca ödem olması ve omentumun ters bir açıyla barsağa yapışması yüzünden barsak obstrüksiyonu oluşur.

*** DİVİNG REFLEKS:**

Bebekler, çocuklar ve erişkinlerde görülen bir memeli refleksidir. Patogenezinde ağız-burun su altında bir süre kaldığında apne, bradikardi ve periferik vazokonstriksiyon ortaya çıkar, metabolizma yavaşlar. Yüzde nervus trigeminus, burunda nervi olfactorii dallarının uyarılmasıyla gelişir. Burun mukozasının ekspirasyon sırasında uyarılması apneye yol açar.

Suya dalan memeliler suyun altında nefeslerini tutarlar ve istemli hipoksi meydana gelir. Akciğerlerde genişleme olmadığı zaman hipoksemi, trigeminus sinir uyarımı ile bradikardi ve vazokonstriksiyona yol açar. Bu olay hipoksiye duyarlı karotis cisimcikleri ve gerilme refleksi yoluyla gerçekleşir. Oluşan vazokonstriksiyon kan akımının çoğunun beyne gitmesini sağlarken bradikardi de kan basıncının yükselmesini önler.

Diving reflekte uyarın kalktıktan sonra taşikardi, hiperventilasyon ve trakeadan mukus sekresyonu artışı meydana gelir. Dalak konstrikşiyonu, bronkokonstriksiyon veya dilatasyon olur. Kan basıncı periferik vazokonstriksiyon ve bradikardi dengesine bağlı olarak artar veya azalır.

*** DİYABETES MELLİTÜS:**

İnsanlarda en sık görülen metabolik hastalıktır ve tanım olarak glukoz homeostazisinde bir dengesizlikten meydana gelir. İnsülin salgısı azalmış, insüline rezistansın olduğu, kas dokusunun azaldığı ama adipoz dokunun arttığı bir hastalıktır. **BAKINIZ IDDM, NIDDM.**

*** DİYABETES MELLİTÜS & ENZİM:**

Diyabette galaktozil transferaz ve hidroksilaz aktivitesi artar. Sonuçta glikoproteinler ve glikozile proteinler artar.

*** DİYABETES MELLİTÜS & EPİDEMİYOLOJİ:**

Diyabetin 70 'li yaşlarda prevalansı % 10, 80 'li yaşlarda % 12 ve 80 yaşın üzerinde % 17 'dir. Diyabetlilerin % 80 'i 45 yaşın üstündedir.

*** DİYABETES MELLİTÜS & ETİYOLOJİ:**

Tek yumurta ikizlerinden birinde tip 1 diyabet varsa ötekinin riski % 40-60 civarındadır. Tip 1 diyabet 6. kromozom, tip 2 diyabet ise 11. kromozomla ilişkilidir.

*** DİYABETES MELLİTÜS & GÖZ:**

Juvenil diyabette optik sinir atrofi oluşabilir. Diyabet olgularının % 15 'nde anizokori vardır.

*** DİYABETES MELLİTÜS & KALP:**

Diyabetik erkeklerde koroner arter hastalığı diyabetik olmayanlara göre 2 misli, diyabetik kadınlarda ise diyabetik olmayanlara göre 3 mislidir. Diyabetik hastalarda ölümlerin % 60 'ndan kardiyovasküler komplikasyonlar sorumludur. 1/3 olguda ölüm koroner arter hastalığındandır. Myokard enfarktüsü sonrası iyileşme şansı diyabetik olmayan bir hastaya göre yarı yarıya daha azdır. Diyabette myokard enfarktüsü sıklığı 2-4 kat fazladır.

*** DİYABETES MELLİTÜS & KLİNİK:**

Popülasyonun % 25 'nde hiperglisemi var ama % 4 'nde diyabet kliniği ortaya çıkmaktadır. Tüm diyabetiklerin ancak % 19 'nda polifaji + polidipsi + poliüri triyadı vardır.

Bazı diyabetli çocuklarda enürezis nokturna olabiliyor.

*** DİYABETES MELLİTÜS & KOMPLİKASYON:**

Tip 2 diyabetli orta yaşlı deneklerde artmış total kolesterol ve azalmış HDL düzeyinin koroner kalp hastalığı açısından çok önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Yaşlı diyabetlilerde nonketotik hiperosmolar koma, ketoasidozdan daha sıktır.

Diyabet, beklenen yaşam süresinde % 30 kısalma yapar.

*** DİYABETES MELLİTÜS & KOMA:**

Başlıca 5 çeşittir:

- 1) Ketoasidoz koması
- 2) Hiperglisemik hiperosmolar koma
- 3) Laktik asidoz
- 4) Diyabetik üremik koma
- 5) Hipoglisemik koma

Tip 1 diyabetlilerin % 10-15 'i komayla gelir. İnsülin yetmezliği sürerken dehidratasyon oluşursa hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik koma ortaya çıkar. Hipertermi vardır. Tablo iki günde ortaya çıkar.

Ketoasidoz koması 1 gün içinde ortaya çıkabilir. Deri sıcaktır ama vücut ısısı düşmüştür. Göz küreleri yumuşaktır.

*** DİYABETES MELLİTÜS & LABORATUVAR:**

Açlık durumundaki hipertrigliseridemi tip 2 diyabette en sık gözlenen bulgudur.

*** DİYABETES MELLİTÜS & LİPİD:**

İnsüline karşı yüksek derecede dirençli kişilerin total kolesterol ve VLDL-trigliserid düzeyleri yüksek olma, HDL-C düzeyleri düşük olma eğilimindedir. Yine hiperinsülinemik olanlarda trigliseridler yüksek, HDL-C düşük olma eğilimindedir. Lipid metabolizma bozukluğu mikroanjyopatiye eşlik eder. Göz dibindeki damarlar adeta süt gibi görünür.

*** DİYABETES MELLİTÜS & TROMBOSİT:**

Trombositlerin adezyon ve agregasyonu artmıştır.

*** DİYABETİK AMİYOTROFİ:**

Beyin-omurilik sıvısında alfa-2 globulinler artmıştır. Medulla spinalis ön kök hücrelerinde de tutulmuş olabilir. Genelde uylukta ağrı, parezi, duyu kusuru, aşıl refleksi kaybı, bazan da Babinski (+) 'liği vardır

*** DİYABETİK AYAK:**

Arteriyel obstrüksiyonun yol açtığı iskemi, nöropati ve enfeksiyon diyabetik ayağın sonunu hazırlar. Ağrısız trofik bozukluklar oluşur. Perforan ülser, diyabetik ayağın en tipik lezyonudur. Basınç noktaları ayağın ön kısmındaki hiperkeratotik alanlara kayar, yarılır, enfekte olur. Ağrısız olan atonik ülserler ayağın derinlerine doğru gelişir ve subkutan dokunun enfekte olmasına yol açarlar. Perforan ülserler aponöroz ve kas enfeksiyonu sonucu oluşan derin doku sellülitisiyle derinleşip osteomyelite neden olabilir.

*** DİYABETİK KETOASİDOZİS:**

Yağların eksik yanması sonucu beta-hidroksi bütirik asid ve asetoasetik asid oluşmaktadır.

*** DİYABETİK MAKROANJİYOPATİ:**

NIDDM 'in klasik komplikasyonu makrovasküler hastalıktır. Diyabetlilerde anjiyopati sıklığı % 50'dir. Her 5 diyabetliden biri serebrovasküler olay sonucunda ölür. Diyabette damar duvarındaki fibrinolitik aktivite azalır. Diyabetik hastada en sık cerrahi girişim gerektiren komplikasyon arter tıkanmasıdır. Amputasyonların yarısından fazlasının nedeni diyabettir. Diyabet, alt ekstremitelerde amputasyon riskini % 40 arttırır. Arterlerin media tabakaları sıklıkla kalsifiye olur: Arterioskleroz. Kalsifikasyonlar en sık bacak damarlarında bulunmakla birlikte femoral arterler ve ayak arterleri de tutulabilir. Diyabetiklerde ateroskleroz diyabetik olmayanlara göre daha erken yaşta ortaya çıkar, daha hızlı gelişir ve daha yaygın tutulum gösterir.

*** DİYABETİK MİKROANJİYOPATİ:**

Kan glukoz düzeyinin sıkı bir denetim altına alınması diyabetik mikroanjiyopatinin ortaya çıkışını önler. Diyabetik nöropati, nefropati ve retinopatinin nedeni "mikroanjiyopati" dir. Kapiller duvar kalınlaşmasıyla birlikte mikroanevrizma görülmesi tipiktir. Mikroanjiyopatik lezyonların oluşumunu belirleyen hipergliseminin süresi ve şiddetidir. Hipergliseminin mikrovasküler hastalığa katkıda bulunma mekanizmaları bazal membran ve kollajenin glikozillenmesi, poliol döngüsü yoluyla artan sorbitol ve fruktoz yapımı ve de laktat fazlalığıdır.

*** DİYABETİK NEFROPATİ:**

Diyabeti genç yaşta başlayan hastalarda böbrek hastalığı tüm ölümlerin % 31 nedenidir. Tip 1 diyabetlilerin % 33 'ünde diyabetik nefropati gelişmektedir. Diyabetik nefropatinin gelişmesi ve ilerlemesinden glomerül içi basınç ve akışlar sorumludur. Diyabette sistemik kan basıncı normalken bile glomerül akışı ve basıncı yüksektir. Yani mikrodolaşımı denetim altında tutan afferent ve efferent vasküler dirençler, glomerüler kapiller ultrafiltrasyon katsayısı gibi hemodinamik belirleyicilerde dengesizlik vardır. Diyabette preglomerüler dirençlerdeki relatif düşüklük, sistemik hipertansiyonda küçük bir artışla bile glomerül basınçlarında oransız derecede yükselmeleri olanaklı kılar. Afferent ve efferent arteriyol bazal membranı kalınlaşır.

*** DİYABETİK NÖROPATİ:**

Diyabetik nöropatide asıl patojenik mekanizma intranöronal hipoksidir. Endonöral kapiller tıkanmasına bağlı iskemi ve poliol yolunun aktivasyonu sonucu sinir liflerinde sorbitol birikimi ile giden metabolik mekanizma patogeneze sorumlu tutulmuştur. Diyabet sinir liflerinde demyelinizasyona yol açar. Periferik nöropatiye bağlı lezyonların özelliği aynı sinir üzerinde segmental demyelinizasyon gösteren liflerle Wallerian dejenerasyon gösteren liflerin birlikte bulunmasıdır. Ek olarak, aynı sinir içinde, aksonal azalma ve rejenere olan liflerin gruplaşması izlenebilir.

*** DİYABETİK NÖROPATİ & KLİNİK:**

Ekstremitelerde uçlarında eldiven, çorap tarzında duyu bozukluğu, parestezi, soğukluk, uyuşukluk oluşabilir. Başka bir tablo da ekstremitenin bir bölgesi anestetik, bir bölgesi analjezik, başka bir bölgesi ise hiperestetik olabilir. Parestezi ve atrofiler spontan iyileşme eğilimindedir. En sık olarak duysal nöropati izlenmesine karşın motor nöropati ve mikst formlar da görülebilir. Akut-subakut başlangıçlı motor nöropati daha çok latent diyabetli veya akut diyabetlilerde gözlenir. Mononöropati ve multinöropatiler daha çok alt ekstremitelerde sinirleri ve kranial sinirlerde izlenirler. 3-6-7. kafa çiftleri en sık tutulur. Daha sık görülen simetrik polinöropatiler sinir liflerinin distal kısımlarının tutulumuyla ilişkilidir.

Aşıl refleksinin kaybı, ağrısız ülserler, pupilla bozukluğu, idrar retansiyonu, pseudotabes, nörojenik osteoartropati başlıca nöropatik komplikasyonlardır.

Nöropatik ayak uyuşuk, sıcak, kuru ve nabızları alınabilirdir. Periferik nabızların çok güçlü olarak alınması belirgin derecede otonomik nöropati varlığını ve periferde arteriyovenöz şantların oluştuğunu gösterir. Komplikasyonları nöropatik ülserler, Charcot artropatisi ve nadiren nöropatik ödemdir. Nöropatik ülserler basınç uygulanan noktalarda, özellikle de ayak tabanında ortaya çıkarlar ve sekonder enfeksiyon sıkıdır.

*** DİYABETİK OTONOM NÖROPATİ:**

Başlıca empotans ve sudomotor bozuklukla kendini gösterir. Ağrısız myokard enfarktüsü ve ağrısız akut abdomen tablolarına yol açar. Testisin sıkılması ve inkontinans hallerinde ağrı hissedilmez.

Faraday akımıyla uyarılan terleme salgısı olmaz. Kardiyak denervasyona bağlı istirahatte taşikardi vardır. Valsalva manevrasının kalp frekansı üzerine etkisi olmaz. Atropin kalbi hızlandırmaz, beta-blokerler kalbi yavaşlatmaz. Ortostatik hipotansiyon vardır. Retrograd ejaculation, nörojenik mesane gözlenebilir. Asid ve pepsin sekresyonu azalır. Megakolon ve kolesistomegali oluşabilir.

*** DİYABETİK RETİNOPATİ & ANJİYOGRAFI:**

Retina iskemisi anjiyografik olarak kolaylıkla tanınabilir. Kapiller ağın ortadan kalkmasına bağlı olarak oluşan iskemik plaklar, florescein ile boyanmadıkları için siyah görünürler. Çevrelerinde ise "ölü ağaç dalları" biçiminde kesintiye uğramış kapillerler ve floresan difüzyonuna olanak veren öbeklenmiş yada sıralanmış mikroanevrizmalar izlenebilir. Boya maddesinin, duvarlarına hızla penetre olup damar kümesini maskeleyen yoğun beyaz bir halo oluşturmamasından dolayı yeni damarlar ancak erken dönemlerde görüntülenebilir.

*** DİYABETİK RETİNOPATİ & GÖZ DİBİ:**

Fundus muayenesiyle saptanması güç olan retinal iskemiden; küçük kanamalar, retina yüzeyinde yerleşmiş pamuksu yapıda dizeoik nodüller ve kümelenmiş yada sıra halinde dizilmiş mikroanevrizmalar görüldüğünde şüphelenilir. Yama tarzındaki iskemik alanlar oksijenasyon eksikliğine yumaklar şeklindeki neovaskülarizasyon ile yanıt verirler. Yeni damarların ortaya çıkması proliferatif retinopatiyi gösterir. Papilladan yada retinadan kaynaklanan fragil duvarlı yeni damarlar, kökenleri ne olursa olsun vitreus içine uzanırlar ve daha kolay kanarlar. Sonuçta ortaya çıkan vitreus içi kanama görme keskinliğinde ani azalmaya neden olur. Yeni damar oluşumları fibröz doku gelişimiyle birlikte retinaya traksiyon uygulayarak retina dekolmanına ve yırtılmasına yol açar. Mikroanevrizmalar, diyabetik retinopatinin en erken anjiyografik bulgusudur. Retinal kapiller duvarların geçirgenlik kazanması, sıvı ve lipoproteinlerin difüzyonu sonucunda mikroanevrizmaların çevresinde sert eksudalar oluşur. Kapiller tıkanma sonucu perfüzyonu bozuk alanlar ortaya çıkar. Gözün arka kısmında, sarı renkli ve sınırları belirgin olan eksudalar anjiyografide floresan özellik göstermezler. Mikroanevrizmalar ve lipid eksudalar nonproliferatif diyabetik retinopatinin bulgularıdır. Artmış kapiller geçirgenlik, sıvının perivasküler mesafelere sızmasına neden olur. Bunun sonucunda oluşan makula ödemi, diyabetik hastalarda izlenen görme keskinliğindeki azalmanın en sık nedenidir.

*** DİYABETİK RETİNOPATİ & KLİNİK:**

Her iki diyabetik hastadan birinde, 10 yılın sonunda retina lezyonları oluşur. Diyabetik retinopati tip 1 diyabette tanı esnasında saptanması güç iken tip 2 diyabetlilerin % 30 'nda tanı konulduğunda retinopati vardır. Retina kapillerleri fragildir ve fokal dilatasyonlarla mikroanevrizmalar oluşur. Yaşlılarda retinopatinin önlenmesinde en önemli faktör HbA1c ölçümleridir. Amaç HbA1c 'yi % 7 'nin altında tutmaktır. Bununla beraber tedavi yakından izlenmelidir. Çünkü hipoglisemi de retinopatinin ilerlemesine katkıda bulunabilir.

*** DİYAFRAGMA & ANATOMİ:**

Diyafragma, bel vertebraları, kosta kenarı ve ksifoid eklem olmak üzere 3 değişik yerde sonlanmaktadır. Lifleri birbirleriyle birleşerek ortada, santral tendon denilen geniş bir bağ dokusu yaprağına yapışır. Diyafragma tek bir anatomik yapı olmakla beraber santral tendonunun fibröz perikard ile yapışıklığı kasın kubbesini 2 yaprağa ayırır. Diyafragmalar, o taraftaki ksifoid çıkıntının iç yüzünden yukarı lomber vertebraların korpuslarına doğru uzanır. Plevra ve periton boşlukları arasında bağlantı kuran çok zengin bir lenfatik plexus diyafragmadan geçer.

Solunum havasının % 60 'ı diyafragma hareketleriyle sağlanır. Maksimum ekspirasyonda 6. kosta hizasına kadar yükselip derin inspiryumda 11. interkostal aralığa kadar inebilir. Diyafragmanın total yüzeyi 270 cm² 'dür. Diyafragma, servikal plexusun dalı olan frenik sinirce innerve edilir. Diyafragma frenik sinir yoluyla C3-C4-C5 'den lifler alır. Frenik sinir diyafragmaya motor ve duyu lifleri getirir. Bazı duyu dalları da 5-6. interkostal sinirlerden gelir. Diyafragma kubbesindeki irritasyonlar klavikula üst çukurunda, periferik kısımdaki irritasyonlar ise göğsün alt kısmında ağrı meydana getirir. Diyafragma santral bölgesinden kaynaklanan ağrılar, bu bölge sensoriyel sinirlerinin frenik sinir içinde ilerleyerek C3-C4 'e girmeleri nedeniyle boyunda ve skapulada hissedilir. Diyafragmanın periferik ve 1/3 arka kısmının ağrı lifleri 5. ve 6. interkostal sinirlerle taşınır.

Hiatus aortikus 'tan abdominal aorta, duktus torasikus ve azigos veni geçer. Hiatus özefagus 'tan özefagus dışında nervus vagus geçer. Foramen vena cavae 'dan vena kava inferior dışında frenik sinir geçmektedir.

*** DİYAFRAGMA & EVANTRASYON:**

Diyafragma evantrasyonunda diyafragma, kas dokusu bulunmayan, ince, atrofik bir fibröz doku tabakası halindedir. Diyafragma aşırı derecede yüksek pozisyonundadır. Evantrasyonun edinsel şekli frenik sinir felcinin sonunda görülür. Evantrasyon, doğum sonrasında brakiyal pleksusun yaralanması sonucu bebekte gelişebilir.

*** DİYAFRAGMA & FİZYOLOJİ:**

Diyaframadaki lifler $\frac{3}{4}$ oranında tip I, $\frac{1}{4}$ oranında tip II liflerdir.

Diyafragma, reseptör açısından diğer kaslara göre daha fakir yapıdadır.

*** DİYAFRAGMA & HAREKET:**

Diyafragmanın başlıca fonksiyonu toraksı dikey doğrultuda genişletmek ise de aşağı kostaları yukarı kaldırarak toraksı yatay düzlemde de genişletir. Diyafragmanın kontraksiyonu göğüs kafesini sadece vertikal yönde genişletmekle kalmaz, göğüs kafesinin alt çapını da artırır. Transvers çaptaki bu genişlemenin sebebi diyafragma kas liflerinin kostalara yapıştıkları bölgelerde vertikal bir yönde bulunmalarıdır. Diyafragma normalde kubbe şeklinde bulunduğundan bu liflerin kontraksiyonu toraksın alt bölümündeki kostaları yukarı ve laterale doğru çeker. Böylece göğsün transvers çapı genişler. Havayolu obstrüksiyonunda diyafragma düzleştiği için diyafragmanın kontraksiyonu toraksın uzunlamasına çapını pek az arttırılabildiği gibi transvers çapını da arttıracak yerde daraltır.

Ekspirasyon sonunda diyafragma kubbesinin üst kenarı 5. kosta düzeyindedir. Sağlam bir insan, dik pozisyonundan sırtüstü pozisyona geçerse diyafragmanın istirahat düzeyinden 6 cm. kadar bir değişiklik meydana gelir.

Diyafragmanın karın kaslarıyla beraber kontraksiyonu intra-abdominal basıncı artırır. Böylece karından toraksa venöz kan dönüşü artar. Diyafragma hareketleri senkron olmakla beraber, her yaprak kendi frenik sinirine sahip olduğundan diğer yapraktan bağımsız hareket eder.

Motor nöron hastalığı, myopati, myastenia gravis, polinörit, travma ve lupus eritematozus 'ta bilateral diyafragma zayıflığı meydana gelir.

*** DİYAFRAGMA & HERNİ:**

Diyafragmada konjenital olarak bazı delikler bulunmaktadır. Bunlar aort, vena kava inferior ve özefagusun geçtiği deliklerdir. Ancak bunların dışında posterolateralde Bochdalek ve anterolateralde Morgagni deliği de bulunmaktadır.

*** DİYAFRAGMA & HERNİ & KOMPLİKASYON:**

Mide ve kolonun herniasyonu, strongülasyon ve intratorasik perforasyona kadar ilerleyebilir. Bu durum geç dönemde mortalite ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır. Mide yada kolonun intratorasik perforasyonuna bağlı olarak pnömotoraks, pyopnömotoraks, fekopnömotoraks ve ampiyem gibi komplikasyonlar bildirilmiştir.

*** DİYAFRAGMA & HERNİ & KONJENİTAL:**

Diyafram gelişimindeki defektler değişik büyüklükte ve pozisyonda olabilir. Klinik bulguları asemptomatik olacak kadar hafif yada hayatı tehdit edecek kadar ağır olabilir. Konjenital diyafragma hernilerinin 4 majör alt tipi vardır: Bochdalek hernisi (posterolateral defekt), Morgagni hernisi (retrosternal defekt), diyafram evantrasyonu ve hiatus hernisi. Bunların arasında en sık görülen (% 85), 3000 canlı doğumda bir ortaya çıkan sol posterolateral forameniden gelişen Bochdalek hernisidir. Bochdalek hernisi ilk kez 1848 'de Vincent Alexander Bochdalek tarafından tanımlanmıştır (Yuncu G ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2001; 7: 54-8). Hastaların % 80'inde defekt solda olup erkeklerde 2 kat daha fazla görülmektedir. Hastaların üçte birinde diğer sistemleri içeren başka konjenital anomaliler (trizomi 13, trizomi 18, pulmoner sekestrasyon, konjenital kalp hastalığı, nöral tip defekti vb.) de eşlik eder. Bochdalek forameni gestasyonun 45-50. günlerinde kapanır. Barsak ansları ise fetal abdominal kaviteye 60-63. günlerde geçerler. Konjenital diyafragmatik herni ya foramenin geç kapanmasına veya intestinal

ansların fetal abdomene erkenden dönüşüne bağlı olabilir. Konjenital diyafragmatik herniler varyasyon, stenoz ve hipoplazi gibi havayolu anomalileri ile beraber olabilirler.

Bochdalek hernisi olan hastaların çoğunda doğumdan hemen sonra ağır kardiyopulmoner distres olur. Semptomlar, neonatal peryodda plevra boşluğuna geçen organ miktarına bağlı olarak oluşturmaktadır. Hastaların prognozunu belirleyen en önemli faktör, aynı taraftaki akciğer hipoplazisinin derecesidir. Herni daha küçükse daha hafif bulgular ortaya çıkar ve tanı konulması daha uzun sürebilir. Bu tür hastalarda büyüme geriliği, beslenme bozukluğu ve karın ağrısı gibi semptomlar olabilir. Morgagni hernileri ise Bochdalek hernilerinden daha az sıklıkta görülür ve genellikle daha geç yaşta bulgu verir. Bu hastalar çoğu zaman asemptomatiktir ve başka bir nedenle çekilen akciğer grafilerinde tesadüfen tanı konulur. Bazı hastalarda özgül olmayan karın ağrıları, akut intestinal obstrüksiyon bulguları, daha nadiren de öksürük, dispne ve göğüs ağrısı olabilir (Doğru D. Toraks Dergisi 2004; 5: 1-7).

Konjenital diyafragma hernisinin tedavisi cerrahidir. Günümüzde yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonunun kullanılmasıyla birlikte hastaların prognozu düzelmiş ve yaşam süreleri uzatılabilmiştir. Bebeklikten erişkinliğe doğru yaş arttıkça mortalite % 1-5 arasında değişmektedir. Konjenital diyafragmatik herni in utero şartlarda opere ve tamir edilebilir. Bütün bu gelişmelerle birlikte halen hastaların sağkalım oranları % 60 civarındadır. Opere olan vakalarda uzun dönemli takipte akciğer grafisi normal olabilir, amfizematöz değişiklikler, diyafragma distorsiyonu veya ipsilateral pulmoner vaskülaritede azalmalar görülebilir. Cerrahi tedavi sonrası, hastaların çoğu sütçocukluğu yada erken çocukluk döneminde ağır viral enfeksiyon geçirebilmektedir. Fakat bu dönemden sonra, yine hastaların çoğu belirgin respiratuar morbidite olmadan yaşayabilmekte ve spor gibi günlük fiziksel aktivitelerini yapabilmektedirler. Nadiren, uzun dönemde büyüme geriliği ve tekrarlayan bronşiyolit gibi bulgular ortaya çıkabilmekte, daha nadir olarak da hastalar uzun süreli trakeostomi ve mekanik ventilatöre ihtiyaç duyabilmektedir. Konjenital diyafragma hernisi nedeniyle cerrahi uygulanmış hastaların uzun dönemde solunum fonksiyon testleri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Hastaların çoğunda hafif-orta derecede obstrüktif bozukluk saptanmıştır. Bunun yanı sıra bazı hastaların normal olduğu, bazılarında ise restriktif değişiklikler olduğu görülmüştür. Birçok hastada ise bronkoprovokasyon testlerine karşı hiperreaktivite saptanmıştır Konjenital diyafragma hernisindeki kalıcı defektler sadece solunum sistemine sınırlı değildir. Hastalarda, gastroözofageal reflü, hiatus hernisi, intestinal obstrüksiyona yatkınlık ve diyafram hernisinin tekrar etmesi ameliyat sonrası görülebilecek diğer bozukluklardır (Doğru D. Toraks Dergisi 2004; 5: 1-7).

*** DİYAFRAGMA & HERNİ & MORGAGNİ:**

Anterior diyafragmatik herniler ise Morgagni hernisi olarak bilinmekle beraber subkostasternal herni, retrosternal herni, parasternal herni veya basit anterior herni olarak da adlandırılırlar. Morgagni hernisi Larrey aralığından diyafragmatik krusların sternal ve kostal elementlerinin gelişmemesi nedeniyle oluşan konjenital bir defektir ve geniş serilerde sıklığı % 3-5 olarak bildirilmektedir. Morgagni hernileri % 90 sağda, % 8 solda ve % 2 bilateralidir. Olguların % 95 'nde herni kesesi bulunur, omentum ve transvers kolon kese içindedir. Bu hastalar genellikle asemptomatiktir ve yetişkin döneme kadar da tanı konamayabilir. Semptomatik hastalarda hafif-orta derecede substernal ağrı tarif edilebilir. Morgagni hernilerinde inkarserasyon ve strangülasyon gelişme riski fazla olduğundan tanı konulduğu zaman hasta asemptomatik olsa bile opere edilmelidir. Preoperatif tanı konulmuş hastalarda redükte edilen abdominal organların beslenmesi ve fonksiyonel durumlarının değerlendirilmesi açısından transabdominal yol avantajlıdır. Buna ek olarak transabdominal yaklaşımın morbiditesinin az olması, ameliyat sonrası ağrı ve hastanede kalış süresinin daha kısa olması diğer tercih nedenleridir. Abdominal içerik nadiren perikarda dökülerek kardiyak tamponad ve ölüme neden olabilir.

*** DİYAFRAGMA & HERNİ & TANI:**

PA Akciğer grafisi tanısal yöntemlerin başında gelir. Toraks içinde mide ve/veya barsak gazları, tanı amacıyla takılan nazogastrik tüpün toraks içinde görülmesi, baryumlu kontrast grafiler kesin tanı kriterlerini oluşturur. Diyafragma sınırının düzensizliği, yüksek diyafragma görüntüsü, pulmoner veya plevral sebeplere bağlı olmayan mediastinal şift, alt lobun kompresyon ateletazisi, plevral efüzyon, pnömotoraks ve hidropnömotoraks diğer radyolojik bulgulardır.

Valsalva manevrası sırasında, normalde 2-10 mm.Hg olan karın ve toraks içi basınç farkı 100 mm.Hg 'ya kadar çıkmaktadır.

*** DİYAFRAGMA & HERNİ & TEDAVİ:**

Akut olgularda seçilecek cerrahi yöntem laparotomidir. Şayet sağ diyafragmadaki rüptürün batın yolu ile tamiri zorluk gösteriyor ise torako-abdominal insizyon yada ayrı bir torakal insizyon gerekebilir. Toraks içine geçen organların 7-10 günden sonra intratorasik yapışıklıklara yol açabilmesi nedeniyle kronik yada gecikmiş olgularda torakotomi tercih edilmelidir.

*** DİYAFRAGMA & PARALİZİ:**

Tek taraflı diyafragma paralizisi genellikle semptomla yol açmaz. İki taraflı diyafragma paralizisi C3-C5 seviyesindeki servikal travmalar veya myopatiler (müsküler distrofi, polimyozit, hipotiroidi) sonucu gelişir. Hastalarda özellikle sırt üstü yatınca artan nefes darlığı vardır. Tanı için transdiyafragmatik basıncın ölçülmesi gerekir. Tedavide diyafragmatik pacing kullanılabilir. Bu yöntemde içeride frenik siniri uyaran bir anot vardır.

*** DİYAFRAGMA & RÜPTÜR & TRAVMATİK & EPİDEMİYOLOJİ:**

Otopsi serilerinde diyafragmatik rüptür insidansı % 5.2-17 arasındadır (Reber PU et al. J Trauma 1998; 44: 183-8).

*** DİYAFRAGMA & RÜPTÜR & TRAVMATİK & KLİNİK:**

Diyafragma rüptürlerinin % 75 'i künt, % 25 'i ise penetran yaralanmalar sonucu oluşmaktadır. İntratorasik ve intraperitoneal alanlar arasında 7-20 cm.su bir basınç farkı vardır. Bu fark zorlu solunum eforu sırasında 100 cm.su 'ya kadar çıkabilir. Bu basınç farkı batın içi organların toraksa geçmesine katkıda bulunur. Shah ve arkadaşlarının 980 olguluk derlemesinde, diyafragma rüptürlerinin % 68.5 'u solda, % 24.2 'si sağda ve % 1.5 'u bilateral bulunmuştur. Sağda karaciğer diyafragmayı koruduğu için rüptür solda daha sıktır. Sağda rüptür olmuşsa en sık karaciğer, solda rüptür olmuşsa en sık kolon, mide, dalak, ince barsak ve omentum herniye olur (Shah R et al. Ann Thorac Surg 1995; 60: 1444-9).

*** DİYAFRAGMA & RÜPTÜR & TRAVMATİK & TANI:**

Operasyon gerektirmeyen torakoabdominal travmalı olguların % 12-60 'ında akut dönemde tanı konamamaktadır (Gutt AA et al. Am J Surg 1995; 170: 5). Akut dönem travmadan sonraki ilk 2 haftayı kapsamaktadır. Laparoskopi ve torakoskopi tanıda altın standarttır. Akut dönemde saptanan olgularda eşlik eden batın içi travmatik patoloji nedeniyle laparoskopi, gecikmiş olgularda ise herniye olan organ ile plevra arasındaki muhtemel yapışıklıklar nedeniyle torakotomi önerilmektedir (Ursavaş A ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 103-6).

*** DİYAFRAGMA & TRAVMA:**

Travmatik diyafragma yaralanmaları direkt grafilerde ancak % 20-50 oranında saptanabilmektedir. Tanı konulduğunda tedavi derhal cerrahidir.

*** DİYALİZ:**

Kristaloidlerin zarlardan geçerek ayrılmasına diyaliz denir. Bu işlem sayesinde kristaloidler ile kolloidler birbirinden ayrılırlar. **BAKINIZ HEMODİYALİZ.**

*** DİYALİZ & PERİTON:**

Albumin peritona geçemez. Aminoasid, NH₃, iyonlar, kreatin, kısa zincirli yağ asitleri geçebilir. Komplikasyonları: Peritonit, perforasyon, hipopotasemi, desequilibrium sendromudur. Glukoz, periton boşluğuna geçmez. 37 °C 'de ısıtılmış 1000 cc. periton sıvısı 35-40 dakika kalır. Her sette 0.5 mEq/L. potasyum kandan azalır.

*** DİYARE:**

Üç haftanın üzerinde sürüyorsa kronik diyaredir. Amip, Campylobacter, Yersinia 'da kronik diyare görülebilir. Amip öncelikle kolonu, Giardia ise ince barsağı tutar. Giardiyazda 30 mg/kg, amebiyazda 50 mg/kg 'dan metronidazol kullanılır. Kronik enfeksiyonlar, malnütrisyon, laktaz yetmezliği, immünosupresyon, Çöliak hastalığı, otonom nöropatilerde kronik diyare görülebilir.

*** DİYET:**

Yağsız büyük balıkların kan kolesterol düzeyini düşürdükleri iddia edilmektedir. Egzojen kalsiyumun hipokolesterolemik etkisi doymuş yağ asitleriyle sabun oluşturmaya bağlanmıştır.

Ülserli hastaya süt verilecekse 1 haftanın üzerinde kullanılmamalıdır. Çünkü tampon etkisi kayboluyor. Ülserliye et suyu verilmez, çünkü asitten zengindir. Et verilebilir ama et suyu değil.

1 bardak süt 70-80 Kcal. 'dır.

İshal olana posalı, yağlı ve şekerli şeyler verilmemelidir. Çünkü şekerler barsak fermentasyonunu bozar. Bunun istisnası elma ve muzdur. Bu ikisi pektin içerdiği için ishalde yenilebilir. Yine baklagiller ishaliye verilmemelidir. İshalliye tuzlu ayran verilmelidir.

En az posa bırakan grup proteinlerdir.

Kepekli ekmeğin randımanı düşüktür. Suyu uçurulduğu için B grubu vitaminler kaybediliyor.

Ne kadar karbonhidrat tüketiliyorsa o kadar B vitamini alınmalı.

Diyeter yüksek kalsiyum alımı oksalatın idrarla atılışını azaltabilir. Dolayısıyla sanılanın aksine nefrolitiazis riskini düşürebilir. Hayvansal protein alımı ile nefrolitiazis oluşma riski arasında doğrusal ilişki vardır.

Besinlerle alınan yüksek miktarda potasyum antihipertansif ilaç gereksinimini azaltıyor.

Preoperatuvar yağsız hafif sulu yiyecekler verilirken postoperatuvar çay, maden suyu gibi sulu yiyecekler verilir. Karbonhidratlar hızlı emildikleri için postoperatuvar sindirimi kolay besinler verilmelidir.

Kızartma işlemi esnasında kanserojen maddeler oluşmaktadır.

*** DİYET & İLKE:**

Eşit kalori içeren gıdaların tek öğünde verilmesinin kilo aldıracağı hayvan deneyleri ile kanıtlanmıştır. Bu nedenle belirli bir yiyecek miktarının sık öğünler halinde alınması doğrudur. Öğünlerin saatle belirlenmesi ve buna uyulması da yararlıdır. Bu tip beslenmede sindirim kanalının fonksiyonunun azaldığı hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Yeterli bir süre bu diyetle beslenme sonrasında bir öğünde çok gıda yüklendiğinde bunun sindirimi güçleşmiştir.

*** DİYET & KANSER:**

Kemirgenlerde alınan kalori miktarını kısıtlamanın güçlü antikarsinojenik etkisi vardır. Kadında postmenapozal dönemde aşırı yağ dokusu varlığı östrojen üretimini arttırarak jinekolojik malinyite gelişimine katkıda bulunur. Süt ürünlerinde, geviş getiren hayvanların eti ve hindi etinde bol miktarda bulunan konjuge dienoik linoleik asid (bir çeşit lif) türevleri ise antikarsinojen etkilidir. Linoleik asid ise kemirgenlerde karsinojenlere bağlı meme, pankreas ve olasılıkla kolon kanseri gelişimini kolaylaştırır. Yiyeceklerdeki doğal karsinojenler yüksek dozda karsinojen, düşük dozda antikarsinojendir. Karabiberdeki safrol, lahanaya ve karnabahardaki alil izotiyosiyanat, kereviz ve maydanozdaki 5/8 metoksi-psöralen bunlara örnektir. Mantarda ise p-hidrazino benzoat ve glutamil p-hidrazino benzoat vardır. Kahvedeki doğal karsinojenler benzil asetat, klorojenik asid ve neoklorojenik asid 'dir. Elma, armut, kayısı, şeftali, kiraz, erik, üzüm, havuç, maydanoz, patlıcan, marul, patates, karnabahar, dereotu, adaçayında kafeik asid ve türevleri vardır. Turpgillerde yüksek oranda bulunan izotiyosiyanatlar DNA metilasyonunu inhibe ederler. Tahıl, sebze, meyva, lahanaya ve karnabaharın anti-kanserojen olduğu sylenmektedir.

*** DİYET & TİP:**

Zayıflatıcı diyetler kalori içeriğine göre 3 gruba ayrılabilirler:

I. Açlık: < 200 Kcal

II. Çok düşük kalorili diyetler: 200-800 Kcal

III. Düşük kalorili diyetler: 800-1200 Kcal

A. Dengeli:

1- Tabii gıdalar

2- Formüller

B. Dengesiz:

1- Düşük karbonhidrat içerikli

2- Düşük yağ içerikli

3- Düşük yağ ve karbonhidrat içerikli

4- Tek gıda

► **AÇLIK DİYETİ:** Risk oranı yüksek olduğu için uygulanmamalıdır.

► **ÇOK DÜŞÜK KALORİLİ DİYET:** İki kademeli olarak düşünülebilir: 200-400 Kcal ve 400-800 Kcal
Bu diyetle de önemli kabul edilebilecek şekilde ölüm riski vardır ve doğal olarak 200 Kcal 'e yaklaştıkça risk artar. Özellikle aritmiler tehlikeli olabilir. Kardiyovasküler sistem, kan basıncı, sıvı-elektrolit dengesi yakından izlenmeli, bu nedenle mutlaka hastanede uygulanmalıdır. Bu diyetlerle kilo kaybı çok fazla olabilmekle birlikte başarı genelde kısa vadelidir. Tam bir medikal kontrol sağlanmaz, basamaklı bir şekilde çok düşük kalorili diyetten birkaç haftada düşük kalorili bir diyetle geçiş yapılmaz ve yoğun bir davranış modifikasyonu programı ile birlikte götürülmezse bu diyetler periyodik bir sıvı ve elektrolit kaybından başka pek etki göstermezler.

► DENGESİZ DİYETLER:

- **Karbonhidrat içeriği kısıtlı diyetler:** Karbonhidratlar tam olarak kısıtlandığında hastalar çoğunlukla başka bazı gıdaları (örnek: peynir) aşırı tüketerek zayıflayamamaktadır. Tam karbonhidratsız diyetlerde ketozis oluşur. Hatta ketozis oluşmuyorsa hastanın diyetle uymadığı düşünülmelidir. Bu diyetle vücudun glikojen deposu hızla azalır ve glikojene bağlı su süratle kaybedilir. Başlangıça görülen hızlı kilo kaybı çoğu kez bu su kaybına bağlıdır.
- **Yağ içeriği kısıtlı diyetler:** Yağın kalorisi eşdeğer ağırlıktaki karbonhidrat ve proteinin yaklaşık iki katıdır. Bu nedenle kısıtlanması önemli ölçüde kilo kaybı sağlar. Ayrıca yağ yemeklerin lezzetini de arttırarak fazla tüketilmelerine neden olur. Genelde yağ kısıtlamadan zayıflamak ve zayıf kalabilmek olanaksızdır.

- **Yüksek proteinli diyetler:** Bu diyetlerde sonuç başarısız olmuştur.
- **F-Diyeti:** Lif içeriği yüksek olan diyetdir. Sindirim kanalında dolgunluk yaratarak ve emilimi azaltarak etkili olur. Gerçekte de bol lif içeren günlük menü diyetle uyumu arttırır ve kilo vermeye katkıda bulunur.
- **Düşük yağ-düşük karbonhidratlı diyetler:** Yağsız, rafine şeker içermeyen, unlu gıdalar en aza indirilmiş, fazla değil yeterli protein içeren, buna karşılık bol meyve, sebze, lif ve sellüloz içeren bir diyetdir. Bu diyet yeterli protein, elektrolit ve vitamin sağlar. Yeterli karbonhidratı verdiğinden ketozis oluşmaz. Böyle bir diyet rahatlıkla yıllarca uygulanabilir.

► DENGELİ DİYETLER:

Sadece kalori kısıtlaması vardır. Ayrıca rafine şeker yasağı gibi küçük sınırlamalar vardır. En sağlıklı diyet şekli olmakla birlikte şişman kişi çoğu zaman sevdiği yemekleri az yemeyi başaramamaktadır. Hastanın son iki diyeti uygulamasına yardımcı olmak için 4 ana besin grubu tanıtılmalı ve bunlardan değişik kombinasyonlar yapması ve kalori kısıtlamasının derecesine göre miktarlarını ayarlaması öğretilmelidir. 4 temel besin grubu:

- 1) Et, balık, kümes hayvanları ve et eşdeğerleri (Örneğin: Yer fıstığı, soya)
- 2) Süt ve süt ürünleri
- 3) Tahıllar, kuru baklagiller ve benzerleri
- 4) Meyve ve sebzeler

Bu gruplardan elde edilecek besinler:

1. grup: protein, yağ, niyasin, riboflavin, demir, fosfor ve tiamin
2. grup: protein, yağ, vitamin A ve D, Mg, Ca, P, çinko
3. grup: karbonhidrat, protein, tiamin, niyasin, vitamin E, demir, fosfor, Mg, çinko ve bakır
4. grup: karbonhidrat, vitamin A ve C, demir ve Mg

Monotonluğu ve sıkılmayı önlemek için hastaların bu dört gruptan çok sayıda seçenek oluşturmaları önerilmeli, miktarları ise hastanın kalorik kısıtlamasına göre ayarlanmalıdır. Porsiyonlar da bilinen ölçülerle tarif edilmeli (fincan, meyve modelleri)

- **Formül Diyetler:** Belli formüller esas alınarak üretilmiş hazır diyetlerdir. Amino asit, vitamin ve eser elementler eklenmiştir. Süratle kilo kaybettirirler ancak zayıf kalmada yeterince başarılı değildirler.

*** DİZANTERİ & ETİYOLOJİ:**

Kanlı ishale gelen ve kramp tarzında karın ağrısıyla gelen hastalarda Shigella, Campylobacter ve enteroinvazif E. coli gibi barsak duvarını invaze eden patojenler akla elmelidir.

*** DLCO: BAKINIZ DİFÜZYON KAPASİTESİ**

*** DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN:**

Fraksiyone edilmemiş heparinin depolimerizasyonu ile elde edilirler. Molekül ağırlıkları 1000-10.000 arasında, 4000-5000 Dalton civarındadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin plazma proteinlerine ve endotelial reseptörlere afiniteleri çok düşüktür. Dolayısıyla klirensi uzun sürer. Bu da daha homojen etkiyle birleşince günde 1-2 defa uygulama olanağını sağlar. Kullanımı kolay, efektif ve standart heparinler kadar güvenli ama pahalıdır. Venöz trombüslerin erimesinde düşük molekül ağırlıklı heparinler standart heparine göre daha etkilidir. Tromboemboli rekürrensini azaltırlar ve major kanama komplikasyonları daha azdır. Subkutan kullanımda biyoyararlanımı fazladır. Bununla birlikte standart heparin trombosit agregasyonunu daha güçlü inhibe eder. Standart heparin ise trombosit agregasyonunu daha güçlü bir şekilde inhibe eder ve vasküler permeabilite ve mikrovasküler kanama daha sıktır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler trombosit yüzeyindeki faktör 10a 'yı daha güçlü inhibe ederken standart heparin 'in trombin üzerine etkisi daha fazladır. bozmazlar. Bununla beraber aktive parsiyel tromboplastin zamanının terapötik aralıkta tutulması, kanama komplikasyonlarının gelişmesini ne yazık ki garanti etmemektedir.

Protamin sülfat heparinin çok düşük molekül ağırlıklı komponentlerine iyi bağlanamaz. Bu yüzden yarılanma ömürleri yüksek olan bu grup heparinlere bağlı kanamalarındaki etkinliği bilinmektedir.

*** DÜŞÜNME:**

Düşünme, kelimelerin de uyarıcı etkisiyle daha çok sözeldir.

*** DNA:**

Heliksinin her dönüşünde 10 nükleotid çifti bulunur. DNA iki zinciri zayıf hidrojen bağlarıyla birbirine bağlı olduğu için hücre fonksiyon süreci içinde çoğu kez kolaylıkla ayrılır.

*** DOBUTAMİN:**

Alfa-1, beta-1, beta-2 reseptörleri uyarak kalbin oksijen gereksinimini artırır. Pozitif inotropik ve kronotropik etkisi vardır. Periferik vazodilatasyon ve vazopressör etkileri dengeli olduğundan, çoğunlukla kan basıncı üzerinde bir etkiye yol açmaz.

*** DOĞA:**

Vis medicatrix naturae (doğanın iyileştirici gücü)

*** DOĞUM:**

Doğumu neyin başlattığı konusunda östrojen/progesteron oranı gibi değişik tezler vardır. Diğeryandan serviksin gerilmesi hem fundus kasılmalarını artırır hem de oksitosin salgısına neden olur. Yine fetal membranların doğum esnasında yüksek prostaglandin salgıladığı düşünülmektedir. Hipofizektomili hayvanların zamanında yavrularını dünyaya getirebilmeleri hormonal faktörlerin doğum eyleminin başlamasında pek önemli rolleri olmadığını düşündürmektedir. İkizlerin tek çocuktan 19 gün önce doğmaları ise bu eylemi başlatan sürecin çocuğun cüssesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Doğumda uterus kasılmaları bir kere kuvvetlendi mi hem uterus hem de doğum kanalından ağrı sinyalleri gönderilir. Bu ağrı sinyalleri medulla spinalis 'ten kaynaklanan nörojenik refleksler ile karın kaslarında kasılmalara neden olur. Doğumun ilk fazında ağrı başlıca kan damarlarına yapılan basınç nedeniyle uterus hipoksisinden kaynaklanır. Uterustan visseral duyuları ileten hipogastrik sinirler kesilirse ağrı da gider. Doğumun ikinci fazındaki çok daha şiddetli ağrı, serviks-perine-vajinanın gerilmesi veya yırtılmasından kaynaklanır. Bu ağrı hipogastrik sinirlerin visseral dallarıyla değil somatik sinirler ile iletilir.

Doğumda yapılan hiperventilasyonda maternal PCO₂ 17 mm.Hg 'nın altına düşünce fetal hipoksi ve metabolik asidoz oluşmaktadır.

*** DOĞUŞTAN KALÇA ÇIKIĞI:**

Klinikte ekstremitte kısalığı, topallama ile kendini gösterir. Asetabulum 18. aya doğru gelişir. Hemen tedavi edilmelidir. Aksi takdirde kalça yapısı bozuk kalır. Normalde bacadaki pliler karşılıklı gelir. Doğuştan kalça çıkığına pli asimetrisi olur. Abdüksiyon sınırlıdır (Heart bulgusu). Çıkık baş yerine konulunca "klik" sesi verir. Buna "ortaloni bulgusu" denir. Ortaloni bulgusu ilk 3 ay pozitifdir. Ortaloni (+) ise % 99 doğuştan kalça çıkığı vardır. Femur başını addüksiyon ile yuvasından çıkartırsak "klik" sesi duyulur. Buna da Barlow bulgusu denir.

*** DOKSAZOSİN:**

Alfa-1 adrenoseptör blokeridir. Sistemik arterioler rezistans damarları ve venöz kapasitansı genişletir.

*** DOKSAPRAM:**

Genel anestezi sonrası oluşan solunum depresyonunu ortadan kaldırmak, ventilasyonu stimüle etmek için kullanılan bir ilaçtır. Glomus karotikustaki kemoreseptörleri uyarır. Diğer antiepileptiklerin tersine başlıca karaciğerde metabolize olup safrayla atılır. İnisiyal doz 5 mg/dak ve idame doz 1-3 mg/dk 'dır. Total doz 600 mg 'ı geçmemelidir.

*** DOKSİSİKLİN:**

Oksitetrasiklinden sentetik olarak elde edilmiştir.

*** DOKSORUBİSİN: BAKINIZ ADRIAMİSİN**

*** DOKU ESNEKLİĞİ:**

Büyüme çağındaki genç hayvanlarda doku esnekliği, beslenme faktörlerinin etkisi altındadır. Doku retraksiyon kuvvetleri akciğer fibrozisinde kollajen liflerin fazlalığına bağlı olarak artmış, amfizemde ise elastik liflerin azalmasına bağlı olarak düşmüştür.

*** DOKU HASARI:**

Doku hasarı sonrasında TGF-beta, LTB₄, PGDF, fibrin ve kollajen fragmanları kompleman komponentlerinin etkisiyle ortama gelmektedir.

*** DOKU KÜLTÜRÜ:**

Actinomyces, Brucella, Legionella, Listeria, Mycobacterium tuberculosis, mycoplasma, sistemik mantarlar ve bazı viruslar için yapılagelmektedir. Doku örnekleri HSV, CMV, Legionella, Pneumocystis carinii açısından direkt fluoresan antikor testiyle incelenebilir.

*** DOKU TUTKALI:**

Plastik doku yapıştırıcıları ile non-sütür anastomoz çalışmaları arteriyel ve gastrointestinal cerrahide hayvan deneyleri ile 1960 'lı yıllarda yapılmaya başlanmıştır. Bu amaçla siyanoakrilat grubu doku tutkalları serebral anevrizma kanamalarının önlenmesinde, kalp ve büyük damarların hemostazında, pankreatik kanal obstrüksiyonlarında ve pankreatik rezeksiyonlarda kullanılmışlardır. Bu tutkallar özefagobronşiyal ve bronkoplevral fistüllerin tedavisinde başarıyla kullanılmış, bakteriyostatik ve bakterisidal özellikleri de ortaya konmuştur.

Doku tutkalları küçük miktarda ve ince tabakalar halinde kullanıldığında güçlü bir koruma sağlarlar ve doku reaksiyonuna yol açmazlar. Basınç ve nem kimyasal maddenin polimerizasyonunda önemlidir. Basınç deliksiz bir yapışma ve güçlü bir tabakalanma sağlarken nem, tek başına daha delikli ve daha zayıf bir tabakalanma oluşturur. Bu sebeple tatbikat yüzeylerinin kuru olması önem taşır. Fagositozla ortadan kaldırılması 3-4 haftada başlayıp 2-3 ayda tamamlanır. Kalp ve büyük damar hemostazı, pankreatik kanal obstrüksiyonu pankreatik rezeksiyonlarda, özefagobronşiyal ve bronkoplevral fistüllerin tedavisinde kullanılmışlardır. Bakteriostatik ve bakterisitik etkileri de ortaya konmuştur. Örnek bir ajan olarak N-butyl 2-cyanoacrylat verilebilir.

*** DOLANTİN: BAKINIZ MEPERİDİN.**

*** DOLAŞIM:**

Kapillerlerden 25-50 mikrondan daha uzak hemen hemen hiç bir hücre olmadığı için gerekli maddelerin difüzyonu 1-2 saniye sürer.

*** DOLAŞIM HIZI:**

Dolaşım süratini ölçmek için elektromanyetik flowmetre, izotop arteriyografisi, ultrasonik flowmetre kullanılabilir. Dolaşımdaki tüm kan dolaşım evresini dakikada 1 kere geçer. Aşırı aktivitede ise 6 kez geçer.

*** DOLAŞIM & OTONOM REFLEKS:**

Dolaşımın ve hücre solunumunun dolayısıyla yaşamın devamlılığından sorumlu 3 otonomik refleks bulunmaktadır. Bunlardan birincisi kan hacmi ile vasküler tonus arasındaki dengeyi düzenleyen kardiyovasküler gerilim reseptörleridir. Büyük intratorasik venlerde, atriyum ve ventriküllerde bulunan kardiyovasküler gerilim reseptörleri bir yandan damarların kompliyans düzeyini diğer yandan da sodyum dengesini kontrol ederler. İkinci otonomik refleks sistemik arter basıncını doku oksijen ihtiyacını sağlayacak bir perfüzyon düzeyinde tutan baroreseptörlerdir. Üçüncüsü ise anlık parsiyel oksijen basıncı değişikliklerini algılayan tek duyu organı olan periferik kemoreseptörlerdir. Arteriyel kemoreseptörler bir yandan beyine uygun sinyalleri göndererek hiperventilasyona yol açarken diğer yandan su metabolizmasını etkileyerek hemoglobin konsantrasyonunu değiştirirler. Kemoreseptörler bu haliyle, kanın yeterli düzeyde oksijen ve karbondioksit bağlama kapasitesini de kontrol etmektedirler.

*** DOPAMİN:**

En çok locus ceruleus ve serebral kortekste bulunmaktadır. Dopamin glomus caroticus ve aorticus ‘taki baroreseptörleri etkileyerek kan basıncını arttırırken santral sinir sistemi üzerindeki depressif etkisi yüzünden kan basıncını azaltır. Şiddetli hipoksiyle periferik kemoreseptörlerden gelen impulslar nukleus traktus solitarius ‘ta dopamin salgısını arttırmalar.

Metaboliti homovanilik asittir.

*** DOPAMİN & SOLUNUM:**

Periferik kemoreseptörlerdeki glomus tip 1 hücrelerinden salgılanan dopamin, solunumun periferik bir modülatörüdür. Bu düzenlemeyi sinus karotikustaki reseptörler üzerinde inhibitör etkiyle gösterir. Egzojen olarak verilen dopamin, solunumu yavaşlatır.

*** DOPPLER ULTRASONOGRAFİ:**

Doppler ultrasonografi ilk kez 1972 ‘de Strandness ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (Lensing AWA et al. Ann Intern Med 1990; 113: 9-13). Doppler etkisi denen fizik prensibi kullanır: Sabit gözlemciye yaklaşan ses kaynağının frekansı artarken uzaklaşan kaynağın frekansı azalır. Pratikte kullandığımız ultrasound gibi bir ses kaynağı aslında elektriki bir osilatördür. Hareket eden obje ise bir sütun halinde akan eritrositlerdir. Sabit gözlemci ise yansıyan ses dalgaları demetini toplayan ve bir piezoelektrik kristali içeren bir probdur. Eritrosit sütunu hareketsiz ise yansıyan dalgaların frekansı, giden dalgaların frekansına eşit olacağı için sinyal kaydedilmez. Eritrosit sütunu hareketliyse yansıyan ultrasound dalgaları kesinlikle farklı bir frekansta olacaktır. Frekanstaki değişiklik, kan akımının miktarıyla doğru orantılıdır. Hareket eden eritrosit kitlesiyle frekansta meydana gelen değişiklik işitilebilir bir sinyal üretilerek güçlendirilir. Doppler ultrasonografi, B-mod ultrasonografi ile görülmeyen anekoik trombüslerin gösterilebilmesi, kan akımının yönü ve hızının değerlendirilebilmesi açısından B-mod ultrasonografiyi tamamlayan bir tekniktir.

Test, yarı-yatar pozisyonda, korse gibi şeylerin basısı kaldırıldıktan sonra yapılır. Prob, femoral arter üzerine yerleştirilip mediyale doğru götürülünce tipik düşük perdeli bir ses, femoral venin içindeki kan tarafından oluşturulur. Normalde sesin frekansı respirasyonla sıklık olarak değişirken bu düzeyin üstündeki venöz obstrüksiyonda bu sıklık varyasyonlar ortadan kalkar. Probun proksimalindeki venin manuel kompresyonu yine sinyali zayıflatır. Normal şahıslarda kompresyon kaldırıldığında sinyal aniden

artar ve sonra restore edilir. Oysa proksimal venöz obstrüksiyonda bu artış ya azalır yada ortadan kalkar. Bu şekilde süperfisiyel femoral ven, popliteal ven ve posterior tibial ven incelenebilir. Doppler ultrasound, kalp yetmezliği ve periferik arter yetmezliğinde kullanılabilir. Ultrasound ile venlerin kompressibilitesi ve ekojenik dansiteleri araştırılabilir. Bu, özellikle femoral ve popliteal venler için geçerlidir. Kompresse edilebilen bir ven trombüs içermez. Diğer yandan venin komprese edilememesi trombüsün varlığını gösterir. İlginç olan bir nokta da intraluminal ekojenik bir strüktürün saptanmasının taze trombüs için güvenilir bir bulgu olmadığıdır. Hatta taze trombüsler sıklıkla ekojenik değildir.

Doppler ultrasound incelemesi rakamlardan çok sesin değerlendirilmesine dayandığından kısmen sübjektif bir incelemedir. Doppler ultrasound, vena cava inferior ve iliyak venlerdeki trombüslerin saptanması amacıyla kullanılmaz. Sensitivitesi % 80, spesifitesi % 99 olarak bildirilmiştir. Doppler ultrasound ve impedans pletismografisi, baldır venlerindeki trombüslerin keşfedilmesinde sensitivitelerini kaybederler. Tıpkı impedans pletismografisi gibi doppler ultrasound'da da negatif bir sonuç, kontrol incelemelerini gerektirir. Çünkü baldırda saptanmamış bir trombüs sonradan büyük bacak venlerine geçebilir. Baldırdaki trombüsler için en iyi yöntem radyofibrinojen incelemesidir.

*** DORMAN BASİL:**

Tüberküloz enfeksiyonunda, çoğu kez basiller vücudun savunma güçlerinin etkisi altında lenf bezlerinde canlı fakat izole bir durumda ve metabolizmaları çok yavaşlamış olarak kalırlar.

*** DOSETAKSEL:**

Taksan grubu antimikrotübüler bir ajandır. Başlıca yan etkileri myelosupresyon, tırnak değişiklikleri, hipersensitivite reaksiyonları ve periferik ödemdir.

*** DOUGLAS BOŞLUĞU:**

En iyi litotomi pozisyonunda incelenir. Forniks posterior veya "coule de sac" ile komşudur. Douglas ponksiyonunda defibrine kan gelirse laparotomi endikasyonu vardır.

*** DOWNEY HÜCRELERİ:**

Lobüle nukleuslu, sitoplazmasında vaküol içeren atipik lenfositlerdir. Toksoplazma 'da atipik lenfositler % 10 'u pek geçmezken enfeksiyöz mononukleozda % 10 'nun üzerindedir. CMV, viral hepatit, kızamıkçık, mumps ve ilaç reaksiyonlarında atipik lenfositler görülebilir.

*** DOWN SENDROMU:**

Trizomi 21. Mongolizm de denir. Hipotoni, yuvarlak yüz, oblik palpebral yarıklar, epikantus, Brushfield lekeleri, kısa ve geniş boyun, gelişme geriliği, boy kısalığı, brakisefali, fontanel ve sütürlerin geç kapanması, skrotal dil, hipertelorizm, avuç içinde simian çizgi, serçe parmakta iki yerine tek fleksiyon çizgisi olması ve mental retardasyon ile karakterizedir. 500-700 'de 1 oranında görülür. Anne yaşı arttıkça trizomi 21 sıklığı artar. Birinci mayozda kromozomların ayrılamaması veya "anafaz lag" nedeniyle trizomi 21 olguları oluşmaktadır.

*** DÖKÜNTÜ & PAPÜLOVEZİKÜLER:**

Çiçek, suçiçeği, Herpes, Echo ve Coxachie virusları, Riketsia, impetigo, egzema vaccinatunda papüloveziküler döküntüler olabilir.

*** D-PENİSİLAMİN:**

Gerçek anlamda myoziti indükler.

*** DRAGSTEDT OPERASYONU:**

Mide askıya alınıp kardiyo-özefajeal sfinkter vizüalize edilir. Truncal vagatomi yapılır. Retrokolik, anizoperistaltik olarak mide arka yüzüyle Treitz ligamanında 20 cm. jejunum ansı arasında 2 planda gastroenterostomi planlanır. Duodenum deliği "0" atravmatik ipekle kapatılıp üzerine omentum örtülür. "0" ipekle gastrotomi yapılır.

*** DRUM STICK:**

Dişi nötrofillerinin % 2-3 'ünde gözlenen ve bir sapla nukleusa bağlı oluşum.

*** DUBİN-JOHNSON SENDROMU:**

Karaciğerde sentrilobüler bölgedeki hepatositlerde kaba bir pigmentasyon mevcuttur. Kanda östrojen ve bilirubin konsantrasyonları yükselmiştir. Karaciğer biyopsi materyali siyah renklidir. Oysa Rotor sendromunda karaciğer biyopsisi ve kolesistografi normaldir. Dubin-Johnson sendromunda konjuge bilirubinin atılımı bozulmakla beraber safra asitlerinin atılımı normaldir. Dolayısıyla bu hastaların pruritus yakınmaları yoktur.

*** DUKTUS ALVEOLARİS:**

Duvarında düzkaslar bulunan en distal havayoludur. Bir duktus alveolarisin havalandırdığı alana primer lobül denir. Elastin, retikülin, kolagen lif ve kaslar alveoler duktusa desteklik sağlayan yapılardır.

*** DUKTUS THORASİCUS:**

Valvüllü olması lenf sıvısının geriye kaçmasını önler. Ekspirasyonda intratorasik lenf kanallarının sıkıştırılması lenf sıvısının subklavyen venlere akmasına yardımcı olur.

*** DUMAN İNHALASYONU:**

İçindeki asid aerosoller nedeniyle dumanın pH 'ı 1 'den azdır. Boyutları 0.5-3 mikron çaplı partiküller distal havayolları ve alveollerde çöküp mukosiliyer transportu bozarlar. Bronş epiteli, alveol ve makrofaj hasarı sonucunda histamin, serotonin ve kallikrein gibi kemotaktik maddeler salgılanır. Havayolu ve parankimde lökositler birikir. Havayolunun direkt irritasyonu veya nöronal reflekslerle bronkospazm ortaya çıkabilir. Mukozal ve kapiller hasar bulguları yanıktan sonraki 4. saat içinde gözlenir. Bronşiyal ağaca sızıntının 12. günden sonra olmadığı gösterilmiştir. İnhalasyon hasarı sonunda trakeobronşiyal dokulara olan kan akımı 10 kat artar. Akciğer kompliyansı belirgin derecede düşer. Bu değişiklik ilk 24 saatte lenf akımı ve ekstrasvasküler akciğer sıvısında artmayla ilişkilidir. Bu olaylara surfaktan aktivitesindeki yetersizlik de eşlik eder.

İnhalasyon hasarı olanların % 70 'nde yüz yanığı vardır. İlk 24 saatte akut solunum yetmezliği, 48. saatten sonra bronkopnömoni meydana gelebilir. Bronkopnömoni daha çok 1 hafta sonunda ortaya çıkar. Hastaların ilk 2-5 gün içinde ARDS riskleri vardır.

*** DUMAN İNHALASYONU & PATOLOJİ:**

Duman inhalasyonu konjesyon ve ödemden solunum epitelinin tam nekrozuna ve dökülmesine kadar değişen üst ve alt solunum yolu hasarı yapabilir. Peribronşiyal, perivasküler ve septal dokularda görülen intersisyal ödeme belirgin nötrofil infiltrasyonu eşlik eder. Bunu intraalveoler ödem ve hemoraji izler. Tip 1 pnömositler nekroza uğrar ve sellüler debris, fibrinle karışmış proteinli materyal ve nötrofiller tarafından pseudomembranöz bir materyal (hyalin membran) oluşturulur.

*** DUODENAL ÜLSER & TEDAVİ:**

Histamin-H2 reseptör antagonistleri uyarılmamış asid sekresyonu karşısında etkili gibi durmakla beraber bunlar yemekle uyarılan sekresyonu kolayca baskılayamamaktadırlar. H2 reseptör antagonistleri gastrin veya asetilkolin ile uyarılan asid sekresyonunu ancak kısmen inhibe etmektedir. Bunun nedeni muhtemelen eşzamanlı histamin, gastrin ve asetilkolin uyarısına yanıt olarak sekresyon artışındaki azalmadır. Proton pompa inhibitörleri ise bütün stimulan ajanlara verilen asid sekresyonunu inhibe ederler. Omeprazol ile karşılaştırıldığında lansoprazol ile asid inhibisyonu biraz daha hızlıdır. Bu nedenle 2 haftalık iyileşme oranlarında lansoprazol önde giderken 4 haftalık iyileşme oranlarında omeprazol ile aralarında fark yoktur.

Duodenal ülserin iyileşmesi, hergün mide pH > 3 olduğu saatlerin sayısı ile orantılıdır.

*** DUPUYTREN KONTRAKTÜRÜ:**

Palmar aponöroz kasıdır.

*** DUYU RESEPTÖRÜ:**

Uyaranlar vücuda değişik enerji formları olarak çarpar. Bu uyaranlar için spesifik reseptörler vardır. Uyaran, reseptörlerde hücre membranının özelliklerini değiştirir. Burada reseptör potansiyeli ve sonunda "lokal cevap" doğar. Uyaran ne kadar şiddetli ise reseptör potansiyeli o kadar yüksektir. Bu belli

bir eşiğe ulaşırsa reseptörün bağlı bulunduğu nöronda aksiyon potansiyeli meydana gelir. Uyarın ne kadar şiddetli ve reseptör potansiyel ne kadar yüksekse o kadar çok sayıda aksiyon potansiyeli oluşturulur ve iletilir. Şu halde gerçek enformasyon santral sinir sistemine iletilirken frekans biçiminde aksiyon potansiyelinde kodlanır.

*** DUYUM:**

Duyu organlarımızla çevreden birçok enformasyon alırız. Bit enformasyon içeriğinin ölçüsüdür. Bit/sn ise enformasyon akışının ölçüsünü gösterir. İnsan konuşma ve hareket sırasında 10 milyon bit/sn kadar enformasyonu çevreye verirken periferden alınan enformasyonun ancak 10-100 bit/sn 'si bilinçli olarak işlenir. Bir harf 4.5 bit, bir kitap sayfası 1000 bit taşır. Bir televizyon resmi 1 milyon bit/sn taşır.

*** DÜNYA:**

Dünyanın % 90 'nı silisyum, oksijen, demir, alüminyum, oksijen ve kalsiyumdan oluşmaktadır.

*** DÜRTÜ:**

İnsan dürtülerini bastırmak için bir enerji harcar. Ama ruhsal enerjinin de bir sınırı vardır. Bununla beraber dürtülerin doğrudan davranışa yansımaları engelleyen bir mekanizma da vardır.

*** DÜŞÜNME:**

Düşünme, kelimelerin de uyarıcı etkisiyle daha çok sözeldir.

*** D VİTAMİNİ: KALSİTRİOL 'E BAKINIZ.**

*** EBUBEKİR RAZİ:**

(854-932) yılları arasında yaşamıştır. Deneysel tababet ve farmakolojinin öncülüğünü yapmıştır. Çiçek hastalığı üzerine yazdığı kitap, bulaşıcı hastalıklar hakkındaki ilk kitaptır.

*** EBV:**

Enfeksiyöz mononükleoz, burkit lenfoma ve nazofarinks kanseri etiyolojisinde yer alan bir herpes virusudur. İlk kez Burkitt lenfoma hücreleri içinde saptanmıştır.

*** ECF-A: Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis**

ECF-A, ilk kez IgE veya IgG ile sensitize edilmiş insan ve kobay akciğer dokusunun antijene maruz bırakılmasından sonra izole edilmiştir. ECF-A terimi molekül ağırlıkları 300-1000 Dalton arasında değişen heterojen bir molekül grubunu temsil etmektedir. ECF-A 'lar muhtemelen molekül ağırlığı 300-5000 Dalton arasında değişen ECF-A oligopeptidlerinden türemektedir. Düşük molekül ağırlıklı bu eozinofil kemotaktik faktörler mast hücreleri, eozinofil, bazofil, nötrofil lökosit veya mononükleer fagositlerden salgılanabilmektedir. Kutanöz anafilaktik reaksiyonda 6. saatteki doku eozinofilisinden düşük molekül ağırlıklı eozinofil kemotaktik faktörlerin sorumlu olduğu sanılmaktadır. İn vitro çalışmalarda ECF-A 'nın eozinofil degranülasyonunu tetikleyebileceği, eozinofil yüzeyinde IgE, IgG ve kompleman reseptör ekspresyonunu arttırabileceği öne sürülmüştür. Mast hücreleri molekül ağırlığı 400-600 ile, 1500-3000 Dalton arasında değişen iki peptid familyasında eozinofil kemotaktik faktörler salgılamaktadır. ECF-A tetrapeptidleri de (Val-Gly-Ser-Glu) (Ala-Gly-Ser-Glu) bu gruplara dahildir. Bununla beraber kobayda yapılmış çalışmalar ECF-A içinde peptid yapıda olmayan bileşiklerin de var olabileceğini, LTB4 ve bazı araşidonik asid metabolitlerinin de ECF-A kapsamına girdiğini göstermiştir. ECF-A tetrapeptidlerinin in vivo şartlarda anlamlı bir etkinlik sergileyemediğinin gözlenmesinden sonra ECF-A deyiminin tarihsel bir değeri kalmıştır.

*** ECHINOCOCCUS:**

Echinococcus türleri, larvaları dokuda yerleşen bir cestod türüdür. Dört farklı Echinococcus türü vardır: E. granulosus, E. multilocularis, E. vogeli, E. oligarthus. İnsan Echinococcus türleri için kesin konak değildir, dolayısıyla parazitin erişkin şekli insanda bulunmaz. Kedi, köpek, kurt, çakal, tilki gibi hayvanların ince barsaklarında yaşamaktadır. Echinococcus larvaları insanda hidatidoz denilen hastalığı yapmaktadırlar. Echinococcus granulosus 'un neden olduğu hidatidoza uniloküler hidatidozis,

Echinococcus multilocularis ‘den meydana gelene ise multiloküler hidatidozis adı verilmektedir. Akciğer hidatik kisti *E. granulosus* ‘un larva formlarının (metasestod) neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur.

E. granulosus ‘un değişik coğrafi bölgelerde morfolojisi ve biyolojisi de değişiklikler göstermektedir. Genetik yapıları ve biyolojik ölçütlerine göre 6 farklı *E. granulosus* tiplmesi (koyun, sığır, at, deve, domuz, geyik tipleri) yapılmıştır. İnsanları en sık enfekte eden ve ülkemizde de en sık görülen koyun tipi *E. granulosus* ‘tur. Koyun tipi *E. granulosus* ‘un kesin konağı köpek, kurt, çakal, sırtlan (kedi değil) gibi etçiller iken ara konağı koyun, keçi, sığır gibi otçul memeli ve insanlardır.

*** ECHINOCOCCUS GRANULOSUS:**

Echinococcus granulosus erişkini, bir skoleks ve üç halkadan oluşan, uzunluğu 2-9 mm, eni 0.5 mm. olan küçük bir sestoddur. Son halka yumurtalar ile dolu olan gebe halkadır. Erişkin *E. Granulosus*, köpek, kurt, çakal, tilki gibi etçillerin ince bağırsağında yaşamaktadır. Bu parazitin enfeksiyonu köpekgillerde genellikle hiçbir belirti vermez. Ancak bazen ishal, kabızlık, karın ağrısı, kusma veya iştahsızlık görülebilmektedir. Her dışkılamada milyonlarca parazit yumurtası ortama saçılır ve bunlar soğukta aylarca canlı kalabilirler. Enfekte besini yutan ara konağın (koyun,sığır, keçi, deve,manda, insan) gastrointestinal sisteminde, enzim ve pH ‘in etkisi ile embryo taşıyan yumurtanın kitinöz tabakası erir ve onkosfer açığa çıkar. Barsak mukozasını invaze edip sistemik dolaşıma geçen onkosfer dokuda tutununca çengellerini kaybeder, orta kısmında oluşan boşluğa su çeker ve kist şekline dönüşmüş olur. Kist çeperi; dışta 1 mm kalınlığında opak, beyaz renkli lamellerden oluşmuş kütiküler membran, içte ise germinatif hücreleri içeren 22-25 mikron kalınlığındaki çimlenme zarı olmak üzere iki tabakaya farklılaşır. Bu tabakalara karşı yangısal yanıt gelişince adventisya veya fibröz kapsül adı verilen başka bir tabaka daha oluşur. Kütiküler tabaka histopatolojik olarak avasküler, asellüler ve lamellöz görünümündedir. Onkosferin dokuda tutunmasından yaklaşık 6 ay sonra germinatif tomurcuklanmalar biçiminde, içinde skolekslerin bulunduğu yavru kistler gelişir. Bu kistler zamanla patlayarak içlerindeki skoleksleri ana kist sıvısına boşaltırlar. İçinde saydam-opalesan görünümlü sıvı içeren bu yapıya kist hidatik adı verilir (Gönlügür U ve ark. Hidatidoz epidemiyolojisi. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 76-9).

*** ECHINOCOCCUS GRANULOSUS & ANTİJEN:**

Kist hidatikte serolojik tanı için ekinokok antijenlerinin doğal enfeksiyona maruz kalmış at, fare, domuz, koyun, sığır, deve, insan gibi konakçılardan toplanması gerekmektedir. Ekinokok antijenleri, kist sıvısından, kist membranından veya protoskolekslerden elde edilebilirse de serolojik tanıda kullanıma en uygun olanın kist sıvısı olduğu anlaşılmıştır. İnsan ve koyun kistlerinde sığır ve domuz kistlerine oranla, karaciğer kistlerinde de akciğer kistlerine oranla daha fazla antijen proteini olduğu gözlenmiştir. Koyundan elde edilen antijenler insan ve inek antijenlerine göre daha hassas sonuç vermektedir. Koyun hidatik sıvı antijenleri diğer parazitlerle en az çapraz reaksiyon veren ve *Echinococcus* türüne ait tüm özgün fraksiyonları içeren bir komplekstir (Gönlügür U, Gönlügür TE ve ark. Ekinokok antijenleri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 162-4).

İmmünize tavşan serumunda *E. granulosus* için 23 ve *E. multilocularis* için 27 farklı antijenik komponent olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber dikkatler kist sıvısı ve protoskolekslerde bulunan iki majör lipoproteinde yoğunlaşmıştır. Antijen 5, çimlenme zarında, protoskolekslerin parankiminde ve boşaltım sistemlerinde bulunur. İmmünodifüzyon veya immünoelektroforez testlerinde bir jelin içine optimal konsantrasyonlarda antijen ve antikor molekülleri konulunca, molekül göçü esnasında antijen antikor ile karşılaştığında çökerek presipitasyon bandı meydana getirir. Chordı ve Kagan, kist sıvı antijenlerinin aynı bölgede çok belirgin bir presipitasyon bandı verdiğini gözlemişler ve “Arc5” fenomeninden sorumlu antijenin adı böylece antijen 5 olmuştur. Antijen 5, molekül ağırlıkları 37-38 kDa ve 20-24 kDa olan iki alt üniteden oluşmaktadır. Enfeksiyondan sonra ilk saptanabilir düzeye ulaşan antikorlardan biri de antijen 5 ‘e yönelik antikorlardır. Buna karşın her olguda antijen 5 ‘e yönelik antikor bulunmayabilir. Kist hidatikli olguların % 74 ‘ünde, alveoler ekinokokkozis olanların % 58 ‘inde immünoelektroforezde Arc5 bandı gözlenmiştir. Antijen 5 ‘e yönelik antikorların alveoler ekinokokkozis dışında nörosistiserkozis olgularında da gözlenmesi bu antijenin diğer Ekinokok türleri dışında *Taenia solium* tarafından da üretilebileceğini göstermektedir. Normal insan serumunda veya diğer parazit enfeksiyonu olanların serumunda antijen 5 ‘i bağlayan antikorlar olsa da bunlar immünoelektroforezde Arc5 bandını oluşturmazlar.

Antijen B, termostabil bir lipoprotein olup 100 °C ‘ye 15 dakika dayanabilmektedir. Dış kütikülde, çimlenme kapsülünde ve protoskolekslerin dış örtüsünde bulunur. Antijen B, molekül

ağırlıkları 8-12 kDa, 16 kDa ve 23-24 kDa olan üç alt üniteden oluşmaktadır. Antijen B, antijen 5 'e göre daha az immünoreaktiftir. Önceleri antijen B 'nin E. granulosus için spesifik olduğu sanılmış fakat daha sonra E. multilocularis ve Schistosoma türlerince de ekspresse edilebileceği anlaşılmıştır. Bununla beraber sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi ve immüno blotting gibi ileri teknikler ile yapılan çalışmalar antijen B 'nin en küçük alt ünitesinin (8 kDa) ekinokok türüne özgü olduğunu göstermektedir.

P1 antijeni hem kist sıvısında hem de kanserli hastaların serumunda bulunabilen bir antijendir. Yapılan bir araştırmada 200 sağlıklı bireyin birinde ve 270 kanserli hastanın ise 17 'sinde (% 6.3) kist hidatik serolojisi pozitif çıkmıştır. Hodgkin hastalığı, lenfoma, lösemi, multipl myelom, akciğer kanseri ve hepatosellüler karsinom yanlış pozitifliğin bildirildiği kanser tipleridir. Bununla beraber tüberküloz, siroz ve kollagen doku hastalıkları seyrinde de yanlış pozitiflik görülebilmektedir.

Fosforilkolin surfaktanın yapısında yer alan ve yüzey geriliminin düşmesinden sorumlu en önemli moleküllerden biridir. Ekinokok dış yüzeyine yer yer koyduğu fosforilkolin molekülleri sayesinde kendi antijenik yapısını konakçıdan saklayabilir, modifiye edebilir ve bu sayede parazite yüksek afiniteli yerine düşük afiniteli antikor oluşumuna neden olur. Normal insanlarda anti-fosforilkolin antikorları bulunabilir ve bu da başka bir yanlış pozitiflik nedenidir.

* ECHINOCOCCUS GRANULOSUS & İMMÜNİTE:

Hidatik kiste karşı sıvısal ve hücresele immün yanıt verilebilmekle beraber parazitin immünolojik kontrolünde esas rolü T lenfositler oynamakta; T lenfositler, makrofaj ve nötrofil lökositleri metasestodlara saldırmak için programlamaktadır. T lenfositleri bu koordinatör rolü dışında ekinokok metasestodlarına doğrudan toksik etki de gösterebilmektedir. Kist hidatik aynı zamanda konakçıda poliklonal B hücre aktivasyonuna yol açarak değişik sınıflarda (IgG, IgM, IgA ve IgE) antikorların oluşumuna yol açmaktadır. Bu antikor sınıflarından hangisinin enfeksiyondan sonra ilk belirlediği bilinmese de IgG antikor yanıtı, IgM ve IgA yanıtlarına göre daha sık görülmektedir. Akciğer kist hidatikli hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası anti-ekinokok IgM düzeyleri 4-6 ay içinde, karaciğer kist hidatiklilerde ise 12 ay içinde normale dönerken IgG antikorları serumda daha uzun süre yüksek düzeyde kalmaktadır (Gönlügür U, Gönlügür TE ve ark. Ekinokok antijenleri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 162-4).

Echinococcus granulosus antijenlerine karşı verilen IgG antikor yanıtı özellikle IgG1 ve IgG4 'ü ilgilendirmektedir. IgG1 ve IgE antiparaziter immün yanıtta önemli rol oynayan antikorlardır. Schistosomiasis 'de yumurta çıkaran olgularda spesifik IgG1 ve IgG4 düzeyleri, kronik olgularda ise spesifik IgG4 ve IgE düzeyleri artmaktadır. Hem IgG1 hem IgE 'nin sentezinin IL-4 tarafından tetiklendiği düşünüldüğünde bu parazitlerin kontrolünde T helper 2 fenotipinde bir lenfosit alt tipinin görev aldığı anlaşılabılır. Echinococcus granulosus antijeni periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-5 ve IL-6 sentezini indüklemektedir. IL-5, periferik kan ve doku eozinofilisini tetiklerken IL-6, B hücrelerinin plazmositlere farklılaşmasında görevli bir sitokindir. Ekinokoka duyarlı T lenfositleri oluşturmak için köpeğe oral yol ile 1000-2500 adet, radyasyon ile inaktive edilmiş E. granulosus protoskoleksleri verilmiş ancak zaman içinde bu koruyucu direnç azalmıştır. Koruyucu direncin azalmasında parazitin neden olduğu immünosupresyonun rolü olabilir. Vücudunda üreme gösteren metasestod taşıyan olgularda CD8(+) T lenfositlerin arttığı saptanmıştır. Hidatidoz olgularında bazen açığa çıkan anti-HLA (Human Leukocyte Antigens) antikorları konakçı savunmasının bozulmasına neden olabilir. Yine deneysel çalışmalar kiste komşu akciğer dokularının mikobakteriyel enfeksiyona daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Bir başka çalışmada ise anti-ekinokok antikorlarının tek başına parazitin büyümesini veya dokuya infiltre olmasını engelleyememesinin nedeni olarak metasestoddan salınan ve komplemanı nötralize eden faktörler sorumlu tutulmuştur.

E.granulosus ile enfekte olmuş köpekte 2-3 hafta sonra anti-ekinokok antikorlarının ortaya çıktığı ELISA ile gösterilmiştir. Bununla beraber hidatik kiste verilen antikor yanıtı olgudan olguya çok değişik olabilmektedir. Bazı olgularda antikorlar immün kompleks oluşturup dokuda çökerek amiloidozis, membranöz nefropati gibi hastalıklara yol açabilirken bazı araştırmacılar % 10 olgunun seronegatif olduğunu ifade etmektedirler. Ekinokok antijenlerine verilen antikor yanıtı, ekinokok suşunun tipine, konakçıya ve kistin lokalizasyonuna göre değişmektedir. Karaciğer ve periton hidatik kisti genellikle akciğer, beyin ve göz enfeksiyonlarına göre daha kuvvetli bir antikor reaksiyonu oluşturur.

Kist hidatiğe verilen doku cevabı kistin lokalizasyonuna olduğu kadar büyüklüğüne de bağlıdır. En küçük hidatik kistlere verilen inisiyal sellüler atak eozinofillerden ibaret iken daha büyük kistlerde dominant histolojik yanıt makrofaj invazyonudur. En büyüklerde ise monosit kökenli makrofajların

dominansı dikkati çekmektedir. Histopatolojik çalışmalarda Echinococcus multilocularis kistinin germinal tabakasına bağlanan makrofaj, eozinofil ve nötrofil lökositler salgıladıkları hidrolitik enzimler ve granül proteinleriyle kist membranında cepler oluşturmuşlardır. Makrofajlar ise kistin dezentegre olmuş plazma membranının zemin yapılarını aktif olarak fagosite ederek kistoliz sürecine işlerlik kazandırır.

*** ECHINOCOCCUS MULTILOCULARIS:**

Echinococcus multilocularis yada E. alveolaris, 2-3 mm boyunda bir sesto olup 5 halkadan oluşmuştur. Yaşam siklusu E. granulosus 'a benzer ancak E. granulosus kedilere deneysel yolla bulaştırılamamakta, doğal yolla bulaşa bile olgunlaşmamaktadır. Buna karşın E. multilocularis ile enfekte tarla farelerini yiyen tilki, köpek ve kedilerin vücudunda erişkin şekiller meydana gelebilmektedir. Uygun koşullarda E. multilocularis 'in yaşam zinciri kedi-fare-kedi olabilmektedir. Etrafında kapsül taşımadığı için çevre organ parankiminde tahribat yapabilen E. multilocularis kisti solid olduğundan makroskopik olarak bir kanseri andırır. Kesit yüzeyinde multipl küçük kistik yapılar içinde sarımsı, jelatinöz bir sıvı içerdiğinden bal peteğini veya süngeri andırır. Bu özellikleri nedeniyle hastalığa kolloid karsinoma veya alveoler ekinokokkozis denilmiştir. Mukoid görümlü sıvı içeren multiloküler kistlerin içinde bazen kalsifiye ve dejenere protoskoleksler görölse de kist çoğu zaman sterildir. Kistin inkomplet fibröz kapsülü çevresinde nekroz alanları ve yabancı cisim tipi enflamatuvar yanıt sıklıkla göze çarpar. Bilinen en ölümcül paraziter hastalıklardan biri olan alveoler ekinokokkozis kan ve lenf yoluyla uzak metastazlar yapabilir. Diğer yandan steril E. alveolaris kistlerinin peritoneal kaviteye enjekte edildiğinde canlı alveoler kistlerin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Alveoler ekinokokkozis Dünyada sadece Kuzey Yarımkürede görülürken E. granulosus enfeksiyonlarının çoğu Avustralya, Yeni Zelanda, Güney Afrika ve Güney Amerika 'dan bildirilmektedir. Ülkemizde E. granulosus 'a göre oldukça nadir gözlenmekle beraber 1980-1998 yılları arasında Erzurum 'dan 61, Diyarbakır 'dan 30, Kars 'tan 28, Şanlıurfa 'dan 12, Ağrı 'dan 9 ve Van 'dan 8 olmak üzere toplam 189 E. alveolaris olgusu bildirilmiştir. Bu olguların % 59-60 'ı kadınlarda gözlenmekte, en sık 30-50 yaşlarda ortaya çıkmakta ve % 86 karaciğer tutulmaktadır (Gönlüğü U ve ark. Hidatidoz epidemiyolojisi. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 76-9).

*** ECHO VİRUS: Enteric Cytopathic Human Orphan**

Daha ziyade bebeklerde hastalık yapan 30 suşdan meydana gelir.

*** ECMO: (Veno-venöz) Ekstrakorporel membran oksijenasyon.**

*** ECP: BAKINIZ EOZİNOFİL KATYONİK PROTEİN**

*** EDATREKSAT:**

Bir metotreksat derivativesidir. Edatreksat ile yapılmış geniş randomize çalışmalarküçük hücreli-dışı akciğer kanserinde anlamlı bir faydasının olmadığını göstermiştir.

*** EDN: Eosinophil-Derived Neurotoxin**

İnsan ve hayvan eozinofil lökositleri myelinli sinirlerde ciddi hasar meydana getirebilecek güçlü bir (veya birçok) nörotoksin taşımaktadırlar. Eozinofillere bağlı nörotoksik reaksiyon ilk kez 1932 yılında gösterilmiş ve daha sonra "Gordon Fenomeni" olarak anılır olmuştur. Bunu takiben yapılan deneysel çalışmalarda saflaştırılmış eozinofil granülleriyle Gordon fenomeninin oluşturulabileceği gösterilmiştir. Gordon fenomeni özellikle ekstremitelerin proksimalini tutan katılık, hafif ataksiyi takiben inkoordinasyon ve daha sonra ciddi ataksi nedeniyle hayvanların ayakta durmakta zorluk çektikleri bir sendromdur. Gordon fenomeninin sonunda kas gücü sıfıra yakın bir düzeye inmektedir. Gordon fenomeninde histolojik bulgular serebellum, pons ve medulla spinaliste yoğunlaşmıştır. En önemli bulgu serebellar purkinje hücrelerinin kaybıdır. Serebellum, pons ve spinal kordun beyaz cevherinde nöronal ve aksonal hasarın sonucunda sponjiyoform vaküolizasyonlar meydana gelir. Buna karşın gri cevher pek tutulmamıştır.

EDN ve ECP'nin her ikisi de serebellar purkinje hücrelerine karşı toksik etkili olup sisterna magnaya enjekte edildiklerinde Gordon fenomenine neden olmaktadır. MBP, EPO ve Charcot-Leyden kristal proteininin Gordon fenomeni yapıcı etkisi yoktur. EDN'nin intratekal enjeksiyonundan nörolojik

bulguların ortaya çıkmasına kadar geçen latent periyod 3-11 gün olup tavşanda yapılan karşılaştırmalı nörotoksikite çalışmalarında EDN ile ECP eş güçte bulunmuştur. Oysa kobayda ECP'nin nörotoksik etkisi EDN'nin 100 katı olarak bildirilmiştir. Bunun nedeni muhtemelen türler arasındaki farklılıklardır. Literatürde santral sinir sistemi tutuluğu olan bir hipereozinofilik sendromlu olguda reversibl demans meydana geldiği bildirilmiştir. Bu da eozinofil lökosit kökenli nörotoksinlerin bellek gibi yüksek kortikal fonksiyonları bozabileceğini de göstermektedir.

EDN ilk saptandığında molekül yapısı tam bilinmediğinden EPX (Eosinophil Protein X) olarak adlandırılmıştı. Ardından EDN ve EPX 'in aynı molekül ağırlığına sahip olması, benzer RNAz aktiviteleri taşımaları, iki boyutlu jel elektroforezinde beraberce göç etmeleri ve her iki molekülün ortak izoelektrik noktalara sahip olduğunun gösterilmesinden sonra ikisinin aynı protein olduğu ispatlanmıştır.

EDN molekül ağırlığı 17.400 Dalton ile 18.600 Dalton arasında değişen son derece bazik bir glikoprotein olup 23.000 Dalton ağırlığındaki bir öncü proteinden sentezlenmektedir. Eozinofil lökositlerin EDN içeriği 1 milyon hücre için 10 mikrogram kadardır. EDN 'nin N-terminal ucundan 54 aminoasidin 37'si ECP ile benzerdir. EDN, ECP ve ribonükleaz dışında plasental peroksidaz ile de benzerlik taşımaktadır.

*** EDRF: Endothelium-Derived Relaxing Factor**

EDRF 1980 yılında bulunmuştur. Endotelden kaynaklanan ve vasküler düzkası gevşeten bir mediyatördür. EDRF endotelden düzkasa ya difüzyonla ya da myoendotelyal kanallar yoluyla ulaşıyor, olabilir. Myoendotelyal bağlantılar ikinci mesajcıların geçmesi, aksiyon potansiyelindeki değişikliklerin iletilmesinden başka endotel ve düzka arasında metabolik iletişimünün de bir ifadesidir. Bu kanallar aracılığıyla nükleik asit difüzyonunun olabileceği gösterilmiştir. Venöz greftler, arteryel greftlere göre daha düşük oranda EDRF salgırlar.

EDRF'nin sentezlenmesi için moleküler oksijen gerekir. Yani EDRF sentezi oksidatif fosforilasyona bağımlıdır. Dolayısıyla mitokondriyel inhibitörler EDRF sentezini inhibe ederler. Hipoksi ortaya çıktığında tabiidir ki EDRF sentezi de bloke olacaktır. Yarılanma ömrü 10 saniyenin altında olan bu molekülün bir anda azalması vasküler düzka üzerindeki inhibitör etkinin hızla zayıflamasına yol açar. EDRF vasküler düzka ulaştığında solübl guanilat siklazı aktive ederek GTP 'den cGMP sentezini indükler. cGMP protein kinaz üzerinden "Myosin Light Chain" in defosforilasyonuna ve düzka relaksasyonuna yol açar. Myosinin aktinle birleşebilmesi için "myosin light chain" in fosforilasyonu gerekir.

Ksantini ürik aside çeviren ksantin oksidazın ürettiği H₂O₂ ve serbest oksijen radikalleri EDRF sentezine giderken bunlardan birisi olan süperoksit anyonları ise tersine EDRF 'ye sıkıca bağlanıp onu inaktive eder. Parsiyel oksijen basıncıyla orantılı olarak H₂O₂ sentezlenir. Hipoksi oluşunca süperoksit iyonları da azalacaktır. EDRF 'nin klirensinden sorumlu olan böyle bir ajanın azalması bu kez tersine relatif olarak EDRF aktivitesinde artışa neden olur. Böylece hipoksik pulmoner vazodilatasyon meydana gelir.

Son zamanlarda EDRF-2 'nin aslında NO olduğu ve bir de daha henüz tam natürünü bilmediğimiz bir EDRF-1 olduğu bildirilmektedir. EDRF ile NO 'nun biyokimyasal, farmakolojik aktiviteleri tıpatıp birbirine benzemektedir. Her ikisinin antiagregan etkisi bile birbirine eşittir. Kaldı ki endotelden EDRF aktivitesini açıklayabilecek miktarda NO salınmaktadır. Her ikisinin aktivitesi sitokrom-C ve süperoksit dismutaz ile artarken (Fe⁺⁺⁺) ile inhibe olmaktadır. Hemoglobinin EDRF 'ye olan afinitesi ve antioksidanların EDRF üzerine etkisi en azından EDRF 'de oksijen molekülü olduğunu düşündürmektedir.

*** EFEDRİN:**

Ephedra sinensis ve Ephedra nevadensis adlı bitkilerden elde edilir. Gastrointestinal sistemden kolayca emilir. Sürekli alındığında etkisi zayıflar. Bir kerelik ortalama erişkin dozu: 25-50 mg 'dır. Efedrin, dozla ilişkili bir şekilde metabolik hızı arttırmaktadır ve tiroid hormonlarının aksine protein koruyucu etkisi vardır. Ancak yüksek dozda (150 mg/gün) kan basıncı aniden yükselir, glisemik kontrol bozulur ve titremeler ortaya çıkar. Bu nedenle düşük dozlarda efedrinin (60 mg/gün) zayıflatıcı etkisini arttırmak için yanında kafein verilmiş ve etkide artış saptanmıştır. Bulantı, kusma, terleme, mesanede atoni, çarpıntı, deri döküntüleri, titreme, uykusuzluk, sinirlilik pallor, ciddi santral sinir sistemi stimülasyonu yapılabilir.

*** EGO:**

Benlik algısı kişiliğin çekirdeğini oluşturur. Benlik değeri yüksek olanların başarı güdüsü de fazladır.

*** EGOFONİ: EGOBRONKOFONİ**

Konsolidasyon yada pulmoner ödemin çok yaygın olduğu bazı hastalarda; hasta "Eeee" dediği halde biz onu stetoskopta daha ince örneğin "iiii" şeklinde duyarız. Bu durum keçi melemesine benzediği için egofoni şeklinde isimlendirilir. Plevral sıvılar üzerinde sıkışan akciğer bölgesi sıklıkla egofoni yapar.

*** EGSİZYON & ELİPTİK:**

Deri lezyonlarının egsizyonda en sık kullanılan yöntemdir. Eliptik egsizyonda boy, enin 4 katından daha kısa olursa uçta geniş aç kalacağı için potluk olur. Eliptik egsizyon, göz kapağı, dudak ve nostrilde distorsiyona yol açar.

*** EGSİZYON & SİRKÜLER:**

Egsiz edilecek lezyonun altında kıkırdak varsa sirküler egsizyon yapılır ve oluşan defekte deri aşısı uygulanır. Sirküler egsizyon, özellikle burundaki lezyonlar için kullanılır.

*** EGZANTEM SUBİTUM:**

Ateş düşünce egzantemler ve granülositopeni ortaya çıkar. Roseola infantum veya 6. hastalık da denir.

*** EGZERSİZ:**

Egzersiz yapabilme yeteneği, oksijen taşıyıcı sistemin fonksiyonel kapasitesine bağlıdır. Orta derecedeki bir egzersizde oksijen tüketiminin % 3 'ü solunum kaslarına gider. Belirli bir oksijen tüketiminde, kol hareketlerini gerektiren egzersiz çeşidinde solunum dakika hacmi, bacakla yapılan bir egzersize göre daha fazladır. Egzersiz kapasitesinin ölçümü için 12 dakikalık yürüme testi yapılabilir.

*** EGZERSİZ & AKCİĞER:**

Apekte gerek alveoler gerek arteriyel PO₂, tabandakinden 40 mm.Hg daha yüksektir. Ancak kan akımının çoğu PO₂ 'nin daha düşük olduğu taban bölgelerinden geçer. Egzersizde ise kan akım hızı her iki bölgede az çok uniform olduğundan oksijen alımına apeksin olumlu katkısı artmaktadır. Egzersizde akciğer kan volümü arttığı için DLCO 1.5-2 kat artar. Egzersizde pulmoner kan akımı ve pulmoner kan basıncı artar. Pulmoner kompliyans azalırken pulmoner damar direnci değişmez veya çoğunlukla azalır. Egzersiz sırasında apekslerin perfüzyonu arttığı için fizyolojik ölü boşluk hacmi azalır.

*** EGZERSİZ & ASTMA:**

Egzersizden sonra birkaç dakika içinde başlayan ve 3-15 dakika sonra önemli düzeye çıkan bronkospazm söz konusudur. Başlangıçtaki 1-2 dakikalık egzersizden sonra bronkodilatasyon oluşur. Egzersizin 5. dakikalarına doğru havayolu direnci başlangıç düzeyine ulaşır. Havayolu obstrüksiyonu oluşabilmesi için ağır egzersize enaz 5-10 dakika devam etmek gerekir. Etiyolojide soğuk ve kuru havanın irritan reseptörleri uyarması sorumlu tutulmuştur. Egzersizden 10-20 dakika önce alınan beta-2 adrenerjikler bronkospazmı önlerler. Egzersizi takiben pik ekspiratuvar akımda % 15 'den fazla bir düşüş olması egzersiz-induced astma tanısında kullanılmaktadır.

*** EGZERSİZ & BRONKOSPAZM & KLİNİK:**

Egzersize bağlı bronkospazm prevalansı kronik astımı olmayan sağlıklı toplulukta %3-11 iken, kronik astımı olan kişilerde %40-90 dolaylarındadır. Sporcularda ise yapılan sporun tipine, yapıldığı çevre şartlarına ve kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak, normal sağlıklı topluluktan çok daha yüksektir ve %10 ile %50 arasında değişmektedir.

Klinik olarak egzersizin bitmesinden hemen sonra bronkospazm yakınması başlar ve yaklaşık 8-15. dakikalarda zirveye ulaşır. Bronkokonstriksiyon genelde egzersiz sırasında yoktur. Egzersizden sonra FEV1 'de % 10 'dan fazla bir düşüş olması gerekir. Maksimum kalp hızının % 80 'i veya VO2 max 'ın % 60 'ı düzeyinde 3-8 dakika süren bir egzersiz yapılması gerekir. Bronkospazm 60 dakika içinde kendiliğinden düzelir ve kişi 3 saat süren refrakter bir döneme girer.

Egzersizle indüklenen bronkospazmın şiddetini, kişinin altta yatan bronşiyal reaktivitesi ve kondisyon düzeyi kadar, egzersiz esnasındaki ventilasyonun büyüklüğü ve hava sıcaklığı da etkilemektedir. Tanıda hastaya egzersiz testi yaptırıldığında FEV1 'de % 15 'den fazla bir düşme olduğu gösterilmelidir. Ağır egzersizden önce, refrakter dönemi başlatabileceği için 15-30 dakika süren bir ısınma egzersizinin yapılması önerilir. Çoğu hasta, inhale hızlı etkili β -agonist ile egzersiz öncesi ilaç tedavisine iyi yanıt verir. Bazı hastalar ayrıca, egzersizden önce alınan inhale kromolin, inhale steroid, salmeterol, lökotrien değiştiriciler ya da inhale heparin gibi diğer ajanlar gibi ilave tedaviye ihtiyaç duyar (Şekir U ve ark. Toraks Dergisi 2004; 5: 39-46).

*** EGZERSİZ & BRONKOSPAZM & PATOGENEZ:**

Anderson ve arkadaşlarının (Eur J Respir Dis 1982; 63: 459-71) öne sürdüğü teoriye göre dinlenme anında dakikadaki ventilasyon 5-7 litreden egzersiz sırasında dakikada 200 litreye çıktığında hava alımının çoğu, üst hava yollarını atlayarak ağızdan olur. Periferik hava yollarına ulaşan havanın ısıtılması ve suyla doyurulması için santral hava yolları, solunum epitelinin yüzeyel sıvısından su buharı katkısında bulunmalıdır. Bronşiyal mukoza epitelinden bu su kaybı, ozmolariteyi ve pH'ı değiştirerek hava yolunu kurutur. Hava yollarının hiperozmolaritesinin de, mediatör salınımına ve bronkokonstriksiyona yol açtığı düşünülmüştür. Bronkoaktif mediatörler arasında, mast hücrelerinden ve/veya epitelyal hücrelerden salınan histamin, lökotrienler, platelet aktive eden faktör, lizozomal enzimler, heparin ve prostaglandinler vardır. Ayrıca ozmolaritedeki değişiklikler mast hücrelerinden mediatör salınımı dışında, vagal aferent sinir uçlarını uyararak düz kas kontraksiyonuna, epitelyal iritan reseptörlerin stimülasyonuna ve epitelyal bileşkelerin ayrılmasına da yol açtığı düşünülmektedir.

McFadden (Lancet 1990; 335: 880-883) tarafından ileri sürülmüş olan ikinci bir teori ise hava yolu mikrosirkülasyon hiperemisidir. Egzersiz süresince soğuyan hava yollarını tekrar ısıtabilmek için özellikle de egzersizin sona ermesinden sonra bronşiyal kan dolaşımında bir artış olmaktadır. Bu durumda düz kas kontraksiyonu olmadan hava yolunda duvar ödemi oluşmakta ve bu da bronş daralmasına yol açmaktadır. Deneyisel olarak hastalara hiperventilasyon yaptırıldıktan sonra kan ve sıvı yüklenmesi ile bronşlarda tıkalı yanıtın artması da bu teoriyi desteklemektedir. McFadden, hiperpneden hemen sonraki dönemde soğuma ve ısınma arasındaki sıcaklık farklılıklarının miktarının gelişecek obstrüksiyonunun boyutunu belirlediğini söylemiştir. Az miktardaki sıcaklık değişimleri en az hava yolu daralması ile ilişkili iken büyük değişimler astımın semptomatik epizotlarına yol açabilmektedir. Hava yolu soğumasına eşit derecede yol açacak olan sabit düzeyde ventilasyonun yapıldığı durumda; egzersiz bittikten sonra solunan havanın ısı içeriği değiştirildiğinde oluşacak obstrüksiyonun boyutu da değişebilmektedir. Sıcak ve nemli bir havanın solunması tıkalı yanıtı azaltırken soğuk havanın solunması yanıtı artırmaktadır.

*** EGZERSİZ & BRONKOSPAZM & TARİHÇE:**

Egzersiz ile akut hava yolu daralmasının gelişimi arasındaki ilişki MS 1 yüzyılda Aretaeus tarafından bildirilmiştir. 1698 yılında ventilasyonun artması ile semptomların şiddeti arasındaki ilişkiye ilk dikkati çeken kişi olan Sir John Floyer tarafından tekrar ele alınmıştır. 1864 yılında Salter egzersizin soğuk hava şartlarında uygulanması ile egzersiz sonrası gözlenen bu tıkalı yanıtın artabileceğini vurgulamıştır. Salter'in çalışmalarından yaklaşık 80 yıl sonra Herxheimer egzersiz esnasında hiperventilasyonun anahtar bir faktör olabileceğini düşünmüştür.

*** EGZERSİZ & DOLAŞIM:**

Fiziksel performans başlamadan önce yapılan ısınma hareketlerinin gücü arttırdığı ve kardiyovasküler adaptasyonu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Egzersizde dolaşım cevabı kalp debisinin artışı, çalışan kaslarda vazodilatasyon ve kanın çalışmayan kaslardan çalışan bölümlere doğru aktarılmasıdır. Egzersizin başlangıcında atım volümünün artışı, periferden toraksa daha fazla kan gelmesinin bir sonucudur. Egzersiz devam ettikçe periferik rezistansın azalması ve adrenerjik hiperaktiviteyle atım volümü progressif olarak artmaya devam eder. Egzersizde diyastol süresi kısalmır. Kalbin frekansının artması ise vagus inhibisyonu yoluyla meydana gelir. Egzersizin durmasıyla kalp hızı aniden yavaşladığı için egzersizdeki kalbin hızlanmasında refleks mekanizmaların önemli olduğu düşünülmektedir.

Gençlerde kalp hızı, iş şiddetiyle doğrusal bir ilişki içinde artmakta ve dakikada 200 vuruşluk bir maksimum değere ulaşabilmektedir. 70 yaşında ise bu maksimum değer 160/dk 'ya iner. Kan akımının

egzersize katılmayan alanlardan katılan alanlara kaydırılması, splanknik vazokonstriksiyon ve çalışan kaslarda damar direncinin azalmasıylaadır. Çalışan kaslarda vasküler direncin azalması arteriyoler dilatasyon ve önceden kısmen tıkalı olan kapillerlerin açılmasına bağlıdır. Açık kapiller sayısının 100 misli arttığı belirtilmiştir. Arteriyol dilatasyonu egzersizin başladığı anda ortaya çıktığı için vazomotor tonusun refleks inhibisyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Vazodilatatör metabolitlerin birikmesi, ısı artışı da vazomotor tonüsü düşürür. İstirahatte iskelet kasları kalp debisinin % 15 'ni alırken egzersizde bu oran % 80 'e çıkar. Egzersizdeki ısı artışını kompanse edebilmek için deriye olan kan akımı da artmalıdır. Şiddetli egzersizde ısı artışı deri kan akımını o derece artırır ki çalışan kaslara daha az kan gitmeye başlar ve bu nedenle de iş kapasitesi düşer.

Maratoncularda kardiyakdebi % 40 daha fazladır. Bunun nedeni kalp boşluklarının % 40 genişlemesi ve buna paralel olarak kalp kitlesinin % 40 artmasıdır.

*** EGZERSİZ & KAN BASINCI:**

Egzersizde arter basıncı % 30 artar. Bu kan akımını arttırmakla kalmaz. Arteriyol çeperini gererek damar direncini daha da azaltır. Bu dametabolik vazodilatasyon sürecinin etkisini kuvvetlendirir.

*** EGZERSİZ & METABOLİZMA:**

Olağan bir gündeki vücut aktivitesinde egzersiz genellikle birkaç saniye veya dakika sürer. Bu kısa dönemlerde solunumsal, dolaşımsal ve metabolik değişiklikler hızla ortaya çıkar. Kısa süreli şiddetli egzersiz yeteneği, dokuların oksijen ihtiyacını sağlamak üzere dolaşım ve solunum sistemlerinin ani uyum kabiliyetine değil, sarfedilen enerji açığının egzersizden sonraki dönemde kapatılabilme olasılığına dayanır. Kısa süreli egzersizlerde parola şudur: " Egzersizi şimdi yap, faturayı sonra öde "

Dinlenme durumunda oksijen tüketimi 250 ml iken egzersizde 3000-5000 ml 'ye çıkar.

Birkaç dakikadan fazla süren bir egzersize karşı metabolik cevap yağ ve karbonhidratların kullanılışındaki artmadır. Aç bir insanda uzun süreli egzersizde "respiratuvar exchange oranı" 0.7 'ye kadar düşer. Bunun nedeni plazmada serbest yağ asitleri ve gliserolün artmasıdır. Anaerobik metabolizma ortaya çıktığında respiratuvar exchange oranı 1 'in üzerine çıkar. Bunun nedeni laktik asidi kompanse etmek için bikarbonat depolarından serbest bırakılan CO₂ 'dir.

*** EGZERSİZ & PERFORMANS:**

Mukavemet tipi atletik aktiviteler sırasında atletlerde 1 saatlik bir sürede 2.5-5 kilogramlık ağırlık kaybı kaydedilmiştir. Aslında bütün bu ağırlık kaybı terlemenin sonucudur. Terleme ile % 3 oranında vücut ağırlığının kaybı şahsın performansını önemli ölçüde azaltmaktadır. Ter bezlerinin aklimatizasyonu ile terle kaybedilen NaCl azalır. Bunun nedeni aldosteron düzeyinin artışıdır. Aldosteron ter bezlerinden NaCl emilimini artırırken potasyumun atılmasına neden olmaktadır.

Bir fincan kahve içilerek yapılan koşuda koşu süresi % 7 kısılır.

*** EGZERSİZ & VENTİLASYON & PARAMETRE:**

Egzersizin ventilasyon tarafından kısıtlandığının ortaya konulmasında her ne kadar egzersizde arteriyel CO₂ ölçümü altın standart, istirahat MVV ölçümü gümüş standart ve istirahat SFT parametreleri bronz standart olarak kabul ediliyorsa da kronik havayolu obstrüksiyonlarında egzersiz ventilasyonun bozulduğu bilinmektedir (Chest 1987; 92: 195-6). Gerek pik egzersiz ventilasyonu gerekse MVV ile en iyi korelasyon gösteren parametre FEV1 'dir.

*** EGZERSİZ & VENTİLASYON & PATOGENEZ:**

Burada işin şiddetiyle orantılı olarak ventilasyon, hem frekans hem solunum volümü olarak artar. Egzersize başlarken ilk birkaç saniye içinde, egzersizin şiddetine bağlı olmak üzere ventilasyonda ani bir yükseliş kaydedilir. Bunu müteakip, 20-40 saniye kadar ventilasyon sabit değerini korur ve yavaş yavaş yükselerek sabit, değişmeyen bir faza ulaşır. Dejours teorisi, başlangıçtaki hızlı komponenti oluşturan aktivitenin korteks ve subkortikal yapılardan solunum merkezlerine yayılan impulsların sonucu olduğunu söylemektedir. Yine ekstremitelerden kalkan mekanik ve kemoreseptörler de solunum merkezini uyarırlar. Bunlar kas içcikleri ve golgi tendon organıdır. Ekstremiteler dolaşımının engellendiği durumda yaptırılan pasif egzersizde refleks hiperpne oluşur. Bu da nörojenik mekanizmanın humoral mekanizmaya göre varlığını daha haklı kılmaktadır. Hızlı fazın büyüklüğü, hareketin frekansına ve yapılan egzersizin türüne bağlıdır. Yani hızlı fazın büyüklüğü yapılan işin şiddetiyle orantılıdır. Hızlı

fazın büyüklüğünün ayarlanması, mekanoreseptörlerden kaynağını alan impulslarla sağlanır. Yavaş fazdan humoral faktörler sorumludur: pH, PO₂, PCO₂, ısı ve katekolaminler.

Vertebral arter veya carotis arteri yoluyla katekolaminler verilince nisbeten uzun bir süre sonra hiperventilasyon ortaya çıkmıştır. Bu da solunum merkezlerinin bizzat katekolaminler değil, bunların metabolitleriyle uyarıldıklarını düşündürmektedir. Egzersizin sona ermesiyle beraber ventilasyonda gözlenen ani düşüş, egzersiz başlangıcındaki ani yükselişten daha büyüktür. Egzersiz sırasında vücut ısı 2 °C kadar yükselebilmektedir. Bu ısı artışı egzersizdeki total ventilasyon artışının % 10-15 'nden sorumlu olabilir.

Egzersiz sırasında meydana gelen [H⁺] değişikliklerinin periferik kemoreseptörlerin hassasiyetini yükselterek PO₂ 'nin normal seviyelerinde bile uyarım şiddetini arttırdığı ileri sürülmüştür.

*** EGZERSİZ TESTİ & KONTRENDİKASYON:**

Egzersiz testinin mutlak kontrendikasyonları:

- Akut miyokard enfarktüsü (ilk 3-5 gün), “unstable” angina
- Semptomatik kontrolsüz aritmiler
- Senkop
- Aktif endokardit, akut miyokardit veya perikardit
- Semptomatik şiddetli aort stenozu
- Kontrolsüz kalp yetmezliği
- Akut pulmoner emboli, enfarkt
- Alt ekstremitte trombozu
- Dissekan anevrizma şüphesi
- Kontrolsüz astım
- Pulmoner ödem
- İstirahatte-oda havası solurken PaO₂ <%85
- Solunum yetmezliği
- Aktif enfeksiyonlar, böbrek yetmezliği, tirotoksikoz
- Kooperasyon kuramayacak derecede mental bozukluk

Egzersiz testinin göreceli kontrendikasyonları: sol ana koroner stenozu, orta derecede stenotik kalp kapak hastalığı, şiddetli-kontrolsüz arteriyel hipertansiyon (sistolik > 200 mmHg, diyastolik > 120 mmHg), taşiaritmi veya bradiaritmiler, yüksek dereceli atriyoventriküler bloklar, hipertrofik kardiyomiopati, önemli pulmoner hipertansiyon, ilerlemiş veya komplike gebelik, elektrolit bozuklukları, egzersiz performansını engelleyici ortopedik bozukluklar.

*** EGZERSİZ TESTİ & PROTOKOL:**

Değişik egzersiz test protokolleri vardır. Örneğin, sürekli EKG takibi altında ve bisiklet ergometresinde 20 watt/2 dk'lık artışla maksimum kalp atım sayısının %85'inin üzerine ulaşılması hedeflenebilir. Ekspirasyon havasından her solukta gaz analizleri (VO₂ ve VCO₂) yapılarak 10 saniyelik ortalamalar alınır. Bisiklet pedal hızının test süresince 70 RPM'de sabit tutulabilir. Kan basıncı değerleri iki dakika aralıklarla standart yaylı manometre kullanılarak ölçülebilir.

Maksimum kalp tepe atımı (HR_{max} = 210 – yaş x 0.65) formülüyle hesaplanır. Testin sonlandırılma kriterleri olarak: (1) HR_{max} düzeyinin % 85'ine ulaşılması; (2) solunum değişim oranının (respiratory exchange ratio) 1.10 değerinin üzerine ulaşması ve (3) kişinin testi sonlandırma isteği kabul edilir (Davis AJ, et al. Clin Physiol Funct Imaging 2002; 22: 332-8). Anaerobik eşik düzeyi olarak, O₂ için solunum eşdeğerinin (V_E/VO₂) sistematik artışıyla birlikte CO₂ için solunum eşdeğerinin (V_E/VCO₂) artmadığı nokta kabul edilir.

Egzersiz testini sonlandırmayı gerektiren genel endikasyonlar ise şunlardır:

- EKG'de ST değişikliği olsun veya olmasın, şiddetli göğüs ağrısı, ST'de 2 mm'den fazla elevasyon gözlenmesi
- Şiddetli dispne veya şiddetli desatürasyon SaO₂<%80
- Baş dönmesi, aşırı korku-endişe, siyanoz
- Aşırı yorgunluk, bitkinlik
- Tolere edilemeyen şiddetli bacak ağrıları
- Sık prematüre ventriküler atımlar (multifokal veya üçlü salvo atımlar)

- Atrial fibrilasyon
- Yaş'a göre beklenen maksimum kalp hızının %85'ni geçen taşiaritmiler
- İkinci veya 3. derece kalp bloku veya dal bloku örneğinin gözlenmesi
- Sistolik kan basıncının 300 mmHg veya diyastolik kan basıncının 140 mmHg'nın üzerine çıkması (veya diyastolik kan basıncının bazal değerinden 20 mmHg'dan fazla yükselmesi)
- Egzersizle sistolik veya diyastolik kan basıncının belli yüksekliğe ulaştıktan sonra, tekrar ve aniden en az 20 mmHg düşmesi
- Yeterli egzersiz kapasitesine ulaşıldığı halde, sistolik kan basıncında bazale göre düşme olması veya yeterince artış olmaması
- Kardiyak debi veya periferik dolaşım yetmezliği bulgularının görülmesi: solukluk, siyanoz, nemli cilt, bulantı, kas krampları

* EİKOZANOİD:

Çeşitli faktörlerce hücre membran entegritesinin kaybı kalsiyumun hücre içine akışına neden olur. Bu da hücre içindeki kalsiyum bağımlı fosfolipaz A2 'nin aktivasyonuna neden olur. Fosfolipaz A2, hücre membranının bir komponenti olan araşidonik asidi membrandan ayırır. Araşidonik asid siklo-oksijenaz yolu ile TxA2, PGI2, prostaglandinlere dönüşürken lipo-oksijenaz yoluyla lökotrienleri oluşturur. Tüm bu moleküller eikozanoidler olarak adlandırılırlar. Kortikosteroidler fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederler.

* EİSENMEYER KOMPLEKSİ:

Sağ-sol ventrikül birbirine açıyorsa her ikisinde de basınç eşitlenecektir. Yani Eisenmenger kompleksi oluşmuştur. Bu durumda akciğere giden kan 2-3 misli artmıştır. Tedavide septal defekti kapatıp pulmoner artere bant takılır: Müller operasyonu

* EJAKÜLASYON:

Ejakülasyon esnasında üretral ve bulboüretal bezlerden muköz sekresyon meydana gelmektedir.

* EJEKSİYON FRAKSİYONU:

Kalbin iş yapma gücünü ejeksiyon fraksiyonu ile gösteririz. Sistolik kontraktibilite arttıkça, end-diastolik volüm arttıkça ejeksiyon fraksiyonu yükselir. Afterload arttıkça ve end-sistolik basınç arttıkça ejeksiyon fraksiyonu düşer.

* EKG: Elektrokardiyogram

* EKG & ARTEFAKT:

İzoelektrik hattın kalınlaşmasının nedeni alternatif akım interferansıdır. Adale titreşiminde ise izoelektrik hatta ince osilasyonlar ortaya çıkar.

* EKG & DERİVASYON:

Ventrikül aktivasyonu, interventriküler septumun solundan başlayıp sağa doğru ilerler ve her iki ventrikülün serbest duvarlarında endokarddan epikarda doğru gider. İmpulsler önce sağ ventrikülün serbest duvarına ulaşır.

V1 'den V6 'ya doğru R artışlarının bir nedeni de myokardın kalınlaşmasıdır. Yalnız V6 kalpten uzakta kaldığı için V5 'teki R dalgası daha büyük olabilir. Sol ventrikül serbest duvarının depolarizasyonu R dalgalarını, sağ ventrikül serbest duvarının depolarizasyonu ise S dalgalarını yapmaktadır.

* EKG & HİPOVOLTAJ:

- 1) Myokardda akım oluşmasını engelleyen anomaliler (myokardit)
- 2) Akımların kalpten vücut yüzeyine yayılmasını engelleyen anomaliler
- 3) Kalp apeksinin göğüs çeperinin ön yüzüne dönmesi sonucunda kalbin elektriki aksı vücudun frontal planı yerine anteroposterior olarak yayılırsa
- 4) Myokard kas kitlesinde azalma yapmış enfarktüsler

- 5) Ekstrasellüler sıvılar elektriksel akımları çok kolay ilettiği için, kalpten çıkan akımların büyük bölümü perikarddaki sıvı yoluyla kalbin bir bölgesinden öteki bölgesine iletilir. Ama aynı zamanda kalp tarafından geliştirilen akımlara etkin bir kısa devre yapar.
- 6) Amfizemde akciğerlerdeki fazla hava elektriksel akımın akciğerlerden iletimini önemli ölçüde azaltır. Aynı zamanda toraks genişler ve akciğerler kalbi normalden daha geniş olarak sararlar.

*** EKG & P DALGASI:**

Atriyumların depolarizasyonuna bağlıdır. P dalgası 3 mm 'nin üzerine çıkmamalıdır, çıkarsa P pulmonale'den bahsedilir.

*** EKG & PR ARALIĞI:**

P dalgasının sonundan QRS dalgasının başına kadar olan mesafedir. PR aralığı 0.2 saniyeyi geçmemelidir. Geçerse birinci derece atriyoventriküler blok var, demektir. Akut eklem romatizması ve myokard enfarktüsünde PR aralığı uzar. Dijitalis glikozidleri, beta-blokerler, grup I antiaritmikler, tifo seyrinde myokardit oluştursa PR aralığı uzar.

*** EKG & PR İNTERVALİ:**

P dalgasının başından QRS 'in sonuna kadar olan mesafedir.

*** EKG & Q DALGASI:**

Amplitüdü kendisine eşlik eden R dalgasının 1/3 'nden büyükse patolojiktir.

*** EKG & QRS KOMPLEKSİ & FİZYOLOJİ:**

Depolarizasyon olayı septumla birlikte sol ventrikülün paraseptal küçük bir bölümünde başlar. Septal ve paraseptal aktivasyondan sonra uyarılar subendokardiyal bölgeden purkinje sistemiyle apekse ve her iki ventriküle doğru yayılır. Depolarizasyon kalbin posterobazal bölümünde tamamlanır.

QRS kompleksinin süresi 0.10 saniyeden az olmalıdır. QRS kompleksinin pozitif ve negatif defleksiyonlarının toplamı frontal düzlem derivasyonlarında 5 mm 'den horizontal düzlem derivasyonlarında 7-10 mm 'nin üzerinde olmalıdır.

*** EKG & QRS KOMPLEKSİ & MORFOLOJİ:**

QRS morfolojisini en çok bozan neden kardiyak bloklardır. QRS uzunsa bu impulsun ventriküllere yayılımının uzadığını gösterir. Bu da başlıca kardiyak hipertrofi ve dilatasyonlarda görülür. Diğer yandan yüksek voltajlı QRS 'in en sık nedeni hipertrofidir.

Purkinje sisteminde oluşan bir blok impuls iletimini yavaşlatmaktadır. Bu yüzden dal bloğuna bağlı eksen sapması QRS kompleksinin süresini uzatmaktadır. QRS uzun değil ama eksen sapması varsa hipertrofi, QRS uzunsa dal bloğu düşünülmelidir.

İmpuls, sağ ventriküldeki blok alanına sol ventriküldeki blok alanından daha önce erişirse, sağ ventriküldeki bloke kasın total miktarı soldakinden daha fazla olmak şartıyla şunlar olur:

- a) Kalbin ekseni önce sola kayar.
- b) Sol taraf depolarize olunca, eksen hızla sağ ventriküle kayar.
- c) Sonuçta çift veya üçlü tepeler oluşur.

*** EKG & QT SÜRESİ:**

440 msn 'nin üzerindeyse QT uzamasından bahsedilir. Kinidin, sotalol, N-asetil prokainamid, sematilid gibi antiaritmikler gecikmiş potasyum akımını bloke ederler. QT süresi başlıca bu akımla kontrol edilir.

*** EKG & SAĞ ARKA HEMİBLOK:**

Arka fasikül kalındır ve hem ön hem de arka koroner arterden kan aldığı için sağ arka hemiblok nadirdir. Sağ aks sapması vardır. En büyük R dalgası III nolu derivasyondadır.

*** EKG & SAĞ DAL BLOĞU:**

V1 'de rSR', sol kalbi gören derivasyonlarda (I, aVL, V5, V6) ise terminali geniş S görülür. QRS 0.12 saniyeden geniştir.

*** EKG & SİNOATRİYAL BLOK:**

P dalgaları ortadan kaybolur.

*** EKG & SİNUZAL ARİTMİ:**

Her solunum siklusunda arteriyel basınç artar ve azalır, baroreseptörler stimüle ve deprese olurlar. Bu nedenle solunum faaliyeti kalbin refleksi olarak yavaşlayıp hızlanmasına neden olmaktadır. Solunum sikluslarında intraplevral basınç artar ve azalır. Bu da Bainbridge refleksini aktifleyerek kalp ritmini azaltır ve artırır. Bulbustaki solunum merkezinden çıkan impulslar vazomotor merkeze atlarlar.

*** EKG & SOL AKS SAPMASI:**

En büyük R dalgası aVL 'deyse sol aks sapması vardır.

*** EKG & SOL DAL BLOĞU:**

Sol dal bloğunda sağ ventrikül soldan önce depolarize olur. Bir an için sağ ventrikül depolarize iken sol ventrikül non-polarizedir. Sağdan sol ventriküle güçlü bir vektör uzanır. Neticede EKG 'de ileri derecede sol aks sapması vardır.

V5, V6 'da inisiyal q yoktur. V1 ve V2 'de ST 'ler yüksektir.

*** EKG & SOL ÖN HEMİBLOK:**

Inferior derivasyonlarda (II, III, aVF) rS fakat I, aVL 'de qR vardır.

*** EKG & ST SEGMENTİ:**

Ventrikül repolarizasyonunun başlangıcını simgeler. QRS kompleksinin bitiş noktası (J noktası) ile T dalgasının başlangıcı arasındadır. ST segmenti ventriküler aksiyon potansiyelinin ikinci fazına (plato fazı) uyar. ST segmentinin izoelektrik çizgide olup olmadığının belirlenmesinde TP aralığı temel alınır.

Sağ prekordiyal derivasyonlar kalbe çok yakın olduklarından bu derivasyonlarda ST segmenti 1-2 mm. yükseklik gösterebilir. Akut perikardit, myokard iskemisi, dijital entoksikasyonunda ST yüksekliği görülebilir. ST yükselmesinin bir nedeni de bazı myokard liflerinin aksiyon potansiyellerinin kısalmasına bağlıdır ve eforla geçer.

*** EKG & T DALGASI:**

Kardiyak apeks ventriküllerin endokardiyal yüzlerinden daha önce repolarize olduğu için tüm EKG traselerinde T dalgası pozitifdir. Repolarizasyonun kalpte yayılma yönü depolarizasyona göre ters yöndedir.

Ventriküllerde impuls iletisi çok geri kaldığında T dalgaları menfi olabilir. Açlık, aşırı tokluk, heyecan, alkaloz, perikardit ve myokarditte T dalgası menfileşebilir.

Dijitalis glikozidleri depolarizasyonu uzatır. Normal dozda homojen bir etki oluşurken yüksek dozda heterojen etkiler meydana gelir. T dalga değişiklikleri (bifazik T gibi) dijital entoksikasyonunda ilk bulgudur. Dijital entoksikasyonu kuvvetli lezyon akımları meydana getirerek impulsların kalbin çeşitli bölümlerine iletisini bloke eder.

*** EKG & TRANSİSYON HATTI:**

Normalde V4 'tedir. Kalp saat ibresi yönünde dönmüşse transisyon hattı V5 ve V6 'ya kayar. Saat ibresinin tersi yönde dönmüşse V1, V2 'ye kayar.

*** EKLEM:**

Eklem bütünlüğünden sorumlu ana faktör negatif basınçtır. Kas spazmı, kontraktür veya ağrı nedeniyle eklemde hareket kısıtlılığı oluşabilir. Eklemde mayii toplanması bir yandan kas spazmına yol açarken diğer yandan kapsül ve ligamanlarda gerilmeye yol açar. Kapsülün gerilmesi sinir uçlarını irrite ederken dolaşım bozukluğuna da yol açar. Her eklemde 2-5 mm 'lik bir kıkırdak dokusu vardır. Dejeneratif olaylar eklem kıkırdakını tutar.

*** EKOKARDİYOĞRAFI:**

Hem görüntüleme (2-boyutlu, M-mode) hem de Doppler teknikleri (sürekli dalga, pulse ve renkli akış haritalarının hazırlanması) vardır. Bütün bunlar elektrik akımı geçtiği zaman titreşmeye başlayan bir kristaldeki piezoelektrik etkiye dayanır. Kristalin bu titreşimi, vücuda aktarılan ve küçük bir bölümü gerisin geri yansıyan ultrases dalgaları yaratır.

*** EKOKARDİYOĞRAFI & İKİ BOYUTLU:**

Vücuda giren ultrases dalgalarının çok büyük bölümü dağılır yada absorbe edilir. Bununla birlikte bir kısmı da farklı dansitedeki dokuların (örneğin sol ventriküldeki kanla interventriküler septum endokardının temas yüzeyinden) gerisin geri yansır. Yansıyan ultrases, piezoelektrik kristali etkileyerek, boyutları görüntü ekranındaki bir lekenin yoğunluğunu kontrol eden bir elektrik akımı meydana getirir. Bu lekenin pozisyonu, ultrasesin vücuda girmesiyle geri yansıması arasındaki zaman farkı tarafından belirlenir.

Kalbin en derin bölümünden yansıyan ultrases dalgalarının birikmesi için yeterli bir zaman aralığından sonra, bir sonraki tarama çizgisi boyunca ikinci bir pulsasyon gönderilir. Tipik bir görüntü oluşturabilmek için pulsasyonlar, tarama çizgileri boyunca saniyede 20-30 defa gönderilir. Ultrases dalgası ya mekanik bir başın dönmesiyle, yada elektronik yönlendirmeyle hareket ettirilir. İki boyutlu ekokardiyografi, anormal anatominin veya hareketlerinin ortaya konulması amacıyla kullanılır.

*** EKOKARDİYOĞRAFI & M-MODE:**

M-mode ekokardiyografi kayıtları ultrases dalgalarının yalnızca bir tek tarama çizgisi üzerinden gönderilip yansıtılmasıyla oluşturulur; böylece hareketli oluşumların kayıtları, iki-boyutlu ekokardiyografiye göre daha duyarlı bir şekilde kaydedilir. Geriye dönen ekoların, zaman karşısında derinlik olarak görüntüye getirilmesi, kalpteki olayların zamanlamasını ve kalp boyutlarının ölçülmesini hatasız bir şekilde sağlamaktadır. Ancak kapak stenozunun şiddet derecesinin veya regürjitasyonun ortaya konulmasının dolaylı bir şekilde mümkün olabilmesi nedeniyle, M-mode ekokardiyografi tekniğinin sınırlı bir teşhis tekniği olmasına yol açar.

*** EKOKARDİYOĞRAFI & TRANSÖZEFAJEAL:**

Yapay kapak ve morfoloji ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ancak metalik kısımların ultrasound dalgalarını yansıtması ve bazı hastalarda yeterli prekardiyal görüntü alınamaması nedeniyle transtorasik ekokardiyografinin hassasiyeti sınırlı kalmaktadır. Transözefageal ekokardiyografi özellikle mitral pozisyonunda olmakla birlikte bütün yapay kapakların ve kalbin anatomisinin değerlendirilmesinde daha hassas bir tekniktir. Çünkü ultrasound dalgaları kalbin arka yüzünden ve daha yakın bir mesafeden yüksek frekanslı bir transdüser ile gönderildiğinden görüntü kalitesi çok daha mükemmeldir. Ayrıca özellikle yapay mitral kapak hastalıklarında sol atriyum net olarak gözlemlendiğinden regürjitasyon, trombüs, vejetasyon ve komşu yapıların anatomik tetkiki daha net olarak seçilmektedir. Transözefageal ekokardiyografide valvüler ve paravalvüler regürjitasyonların ayrımı yapılabilmektedir. Ancak obstrüksiyonu gösteren continuous doppler tekniğinin transözefageal ekokardiyografide bulunmayışı metodun hassasiyetini azaltan bir etkendir. Continuous wave doppler modu olmaması nedeniyle yapay kapaklara ait transvalvüler basınç farkı ve kapak alanı hesaplamaları mümkün değildir.

*** EKSPİRASYON:**

Ekspirasyonu gerçekleştiren kuvvet plevra basıncı ile akciğerlerin esnek gerilim basıncıdır. Bu iki basıncın toplamı alveoler basıncı meydana getirir ve alveolden ağız boşluğuna doğru akım yönünde basınç yavaş yavaş azalır. Ağız boşluğunda atmosferik basınca eşit olur. Havayollarının dış duvarındaki basınç sadece plevra basıncıdır. Alveolden ağız yönüne doğru, herhangi bir noktada bronş içi basınç ile bronş dışı basınç (plevra basıncı) birbirine eşittir. İşte bu nokta veya noktalara "eşit basınç noktası" denir. O halde alveolden eşit basınç noktasına kadar olan bölümde itici kuvvet akciğerlerin esnek gerilim basıncı, eşit basınç noktasından ağız boşluğuna kadar olan bölümde ise plevra basıncıdır.

İnspirasyon sırasında biriken elastik enerjinin bir kısmı ekspiryumda ısı halinde dağılmaktadır.

Ekspirasyon esnasında dudakların büzülmüş olarak tutulması hava akımına karşı direnci artırır ve böylelikle havayolları iç basıncı hafifçe artarak bu yolların kollapsa olan eğilimleri azalır.

Ekspiryum havasında % 4-5 CO₂ ve % 16 O₂ vardır.

*** EKSPİRASYON KASLARI:**

- 1) M. rectus abdominis
- 2) Mm. intercostales interni
- 3) M. transversus abdominis
- 4) M. obliquus abdominis externus
- 5) M. quadratus lumborum
- 6) M. obliquus abdominis internus
- 7) M. serratus posterior inferior

*** EKTROPIYON:**

Yenidoğanda östrojene bağlı kanama ve ektropiyon görülebilir. Genelde ektropiyon postnatal gözlenir.

*** ELASTAZ:**

Nötrofil lökositler, alveoler makrofajlar ve monositler endojen elastazın esas kökenidir. Fagositoz sırasında nötrofillerden açığa çıkar. Elastin dışında kollajen ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriksin diğer komponentlerine de etkilidir.

*** ELASTİN:**

Olgun elastinin yarılanma ömrü farede 6 aydır.

*** ELASTİK KUVVET:**

Bir dokunun belirli bir ölçüde distorsiyonundan sonra (sıkıştırma veya gerilme) tekrar eski haline dönmesini sağlayan faktör elastik kuvvettir. İstirahatte toraks duvarının elastik kuvvetleriyle akciğerlerin elastik kuvvetleri denge halindedir. Bu esnada toraks duvarı akciğerleri dışarıya, akciğerler de toraks duvarını içeriye doğru çeker. İnspirasyon kasları toraks duvarını genişlettikçe akciğerlerin elastik kuvveti gerilme nedeniyle artar, toraks duvarı elastik kuvveti ise azalır. Her iki elastik kuvvet arasındaki fark, toraks kaslarının inspiryum için uyguladığı kuvvete eşittir. Derin bir inspiryumla total akciğer kapasitesinin % 70 'ne geldiğinde toraksın elastik kuvveti sıfıra iner. Akciğerin elastik kuvvetinin sıfıra inmesi ancak pnömotoraksta mümkün olabilir. Elastik dirence karşı gelen kuvvetler, tatbikleri sürecinde dokularda tutulduğundan, istirahat seviyesine kadar olan bir ekspiryum için ayrıca bir kuvvet uygulanmasına gerek yoktur. Elastik dirençleri yenen kuvvet ise sürtünme sebebiyle ısıya dönüşür.

*** ELASTİN:**

Akciğer bağ dokusunun % 25-30 'u elastindir. Elastin sürekli sentezlenip yıkılır.

*** ELASTİSİTE:**

Deforme edici bir kuvvetten sonra orjinal biçimine dönmek için gerekli enerjiyi depolama yeteneğidir.

*** ELEKTROKOTERİZASYON:**

Bu işlemle santral havayolundaki polipoid tümörler kanama yapılmaksızın kesilerek çıkartılabilir. Fakat bu tekniğin elektrik çarpması, yanık, bronş perforasyonu gibi riskleri vardır.

*** ELEKTROLİT:**

Sulu bir çözelti içinde elektrik akımı taşıyabilen her maddeye elektrolit ismi verilir. Bütün çözünmüş maddeler suyun kaynama noktasını yükseltirler, donma noktasını alçaltırlar ve ozmotik basınç meydana getirirler. Fakat elektrolitlerin bu etkileri non-elektrolitlere göre çok daha fazladır. Sulu çözeltilerde elektrolit moleküllerinin daha küçük iyonlara parçalanmasına elektrolitik ayrışım veya iyonizasyon denir.

*** ELEKTROMEKANİK DISSOSİYASYON:**

EKG 'de kalp atışı vardır ama gösterilebilir bir nabız ve kan basıncı yoktur. En sık görülen neden kalbin dolmasının mekanik olarak engellenmesidir. Şiddetli hipovolemi, kalp tamponadı, pulmoner emboli, basınçlı pnömotoraksta elektromekanik dissosiasyon meydana gelebilir.

*** ELEKTRON TRANSPORT ZİNCİRİ:**

Beyin ve kalp hücreleri enerji için, başlıca mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu kullanır. Bu sistem nükleer ve mitokondriyal DNA tarafından kodlanan yaklaşık 70 polipeptidten oluşan 5 enzim kompleksini içerir. Yaşla mitokondriyal oksidatif fosforilasyon sisteminin aktivitesi azalır. Mitokondriyal DNA delesyonları ise yaşla artar. Parkinson ve Alzheimer hastalığında elektron transport zincirinde bozukluk ve mitokondriyal DNA 'da delesyonlar gösterilmiştir. Elektron transport zincirindeki bozukluklar son derece reaktif serbest radikallerin ortaya çıkmasına yol açabilir. Açığa çıkan serbest radikaller mitokondriyal DNA 'nın ve hücre zarlarının tahribine neden olabilir. Elektron transport zincir fonksiyonunu inhibe ettiği bilinen Mn, CO, CN zehirlenmesini bazan parkinsoniyen bir tablo izler.

*** ELİSA: Enzyme linked immunosorbent assay**

Antijenin üzerindeki epitoplar denatüre olarak testin sensitivitesini düşürebilirler.

*** EMBOLİ:**

Trombüsün kopup başka bir damarı tıkamasıdır. Emboliler % 99 arter bifurkasyonlarında obstrüksiyon yaparlar.

*** EMBRYOLOJİ:**

Zygot, fekdasyondan 30 saat sonra 2 hücre olur. Bunu takibeden 3-4 gün içinde 16 hücre meydana gelir (Morula safhası). Fakat 16 hücrenin büyüklüğü zygotun büyüklüğüne denktir. Çünkü halen membrana pelucida vardır. Morula dönemindeki hücreler hem vitellini hem de tuba fermentlerinin erittiği korona radyata hücrelerini kullanırlar. Blastocyt oluşunca enzimlerle zona pelucida erir. Blastocytteki "blastosel" altında yerleşmiş trofoblast hücreleri ileride plasentayı oluşturacaklardır. Fekondasyondan 9-12 gün sonra laküner devre başlar: Hemotrofik beslenme. Embryo 8-12 haftalık olunca büyük ölçüde trofoblastik sindirimle beslenir.

*** EMETİN:**

Amip apsesinde kullanılabilir. Kardiyotoksiktir.

*** EMOSYONEL LARYNGEAL WHEESİNG: (MUNCHAUSEN 'S STRİDOR)**

Vokal kordların fonksiyonel olarak addüksiyon durumuna girerek üst solunum yollarını daraltmasıyla astmayı taklit eden bir tablodur. Hastaların çoğunluğu gergin, anksiyeteli veya depressif mizaçtaki bayanlardır. Çizdirilen akım-volüm eğrisinde inspirasyon halkası basık ve inişli-çıkışlıdır yada testere dişi görünümü vardır. İnspiratuvar akım hızları azalmıştır. Hastaya % 80 helyum, % 20 oksijen solutulursa akım-volüm eğrisi normale döner. Varolan stridor, konuşma terapisi, intramüsküler plasebo veya intravenöz diazem ile düzelebilir.

*** EMPOTANS:**

Cinsel ilişkiyi gerçekleştirecek ve sürdürecekt derecede penis ereksiyonu sağlanamamasıdır. Prevalansı 40 yaşın üstünde % 5, 65 yaşın üstünde % 12 'dir. Empotans, KOAH 'ın erken bulgularından biridir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında leydig hücre volümünde azalma olduğu söylenmiştir.

*** ENDOBRONŞİYAL LAZER:**

1976 'dan beri uygulanmaktadır. 1978 'de YAG laseri kullanıma girmiştir. YAG lazerinin keşfi modern endoskopik trakeobronşiyal cerrahinin başlangıcı sayılmaktadır. Ardından 1981 'de Fransa 'da Nd-YAG lazeri de geliştirilmiştir. 3 tipi vardır:

1) CO₂ laseri : CO₂ laserinin en belirgin kesici özelliği vardır. Dokuya 0.1 mm 'den fazla penetre olmaz. Rijid bronkoskop altında uygulanır. Başlıca endikasyonları:

a) Havayolu obstrüksiyonu (tümör, entübasyon sonrası trakeal stenoz)

b) Hayati tehlike yaratan hemoptizi

2) Neodimyum (YAG laser): YAG laser ile en derin penetrasyon (birkaç santimetre) sağlanır. Rigid ve fleksibl bronkoskop ile uygulanabilir. Dokuda fotokoagülasyon ve termal nekroz oluşturur. Fotokoagülasyon, yüzeysel kanamayı kontrol altına alır. Başlıca komplikasyonları hemoraji, hipoksemi, öksürük, mediyastinit, bronkoplevral fistüldür.

3) Fotodinamik tedavi

Nd-YAG lazer 1064 nanometre dalga boyu uzunluğunda olup fleksibl kuartzdan iletilebilir. Nd-YAG lazer ise 1340 nanometre dalga boyunda olup daha iyi bir koagülasyon sağlamaktadır. Major koagülopatisi olanlar, 4-8 haftadan uzun süreli atelektazilerde endobronşiyal lazer yapılmamalıdır.

*** ENDOBRONŞİYAL LAZER & KLİNİK:**

Obstrüksiyon diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermiyorsa, obstrüksiyon gerisinde fonksiyon gösteren akciğer dokusu varsa, lezyon kartilaj altına geçmemişse, tümörün endobronşiyal komponentinin uzunluğu 4 cm 'den kısa ise ve bronş lümeni görülebiliyorsa olgu idealdir. İşlem süresi 30-45 dakikadır. İşlem 2-7 günde bir tekrarlanabilir. Işınlama sırasında 40 watt 'lık gücün üzerine çıkılmamalı ve ışınlama 0.5-1 sn 'lık pulsasyonlar şeklinde olmalıdır. Işınlama sonrası, kalan nekrotik tümöral doku biyopsi pensiyle alınır. Uygulama, lümenin tam veya tama yakın tıkanıdığı olgularda brakiterapiye tercih edilmektedir. Brakiterapi lazer kadar çabuk sonuç vermemektedir. Lazer uygulamasından 48-72 saat sonra brakiterapi başlanabilir.

En korkulan komplikasyonları hemoraji ve hipoksemdir. Hemorajiden ölüm riski % 2 'dir. Bronş perforasyonu, mediastinit, mediasten amfizemi, bronkoözefajeal fistül, pnömotoraks, bronş ödemi, refleks bronkospazm, myokard enfarktüsü, aritmi, nonkardiyojenik pulmoner ödem ve serebral hava embolisi oluşabilir. İşlemin mortalitesi % 0.5-2.5 arasındadır.

*** ENDOBRONŞİYAL SARKOİDOZİS: BAKINIZ SARKOİDOZİS & ENDOBRONŞİYAL**

*** ENDOBRONŞİYAL TÜBERKÜLOZ: BAKINIZ TÜBERKÜLOZ & ENDOBRONŞİYAL**

*** ENDODERMAL SİNUS TÜMÖRÜ:**

Habis germ hücreli tümörlerden ikinci en sık görülenidir. 19 yaşta sıktır. Solid, nekrotik, hemorajik komponentleri vardır. Unilateraldir ve çok süratli büyür. Alfa-feto protein salgılayabilir.

*** ENDOJEN PİROJEN:**

IL-1, IL-6, TNF-alfa, gamma interferon, makrofaj enflamatuvar protein-1 'in pirojenik etkisi vardır.

*** ENDOKARDİT:**

Enfektif endokardit seyrinde; eğer tedaviye geç başlandıysa endokarditle birlikte akut nefritik sendrom görülür. Erken dönemde tedaviye başlanırsa akut nefritik sendrom görülmez. Burada söz konusu olan düşük kompleman düzeyli sekonder nefritik sendromdur.

*** ENDOKRİN TÜMÖRLER:**

Bu tümörlerin çoğu somatostatin tedavisine yanıt verdiğinden ve bu maddeyi bağladığı farzedildiğinden iyot eklenmiş somatostatin türevleriyle endokrin tümörler görüntülenebilir.

*** ENDOMETRİT:**

Postpartum endometritin en sık nedeni Streptococcus agalactiae 'dir.

*** ENDOMETRİYOZİS:**

Endometriyumun ektopik lokalizasyonunu ifade eder. Endometriyozis interna 'ya adenomyozis denir. Clear cell karsinom için predispozan faktör olabilir.

*** ENDOMETRİYUM:**

Fonksiyonel tabaka, compacta ve spongioza diye ikiye ayrılır. Compacta sadece gудde kanalları içerir. Spongiosa 'da bol ve geniş gудdeler vardır. Mens sonrası 5. günde fonksiyonel tabaka epitelize olur.

*** ENDOMYOKARDİYAL BİYOPSİ:**

Kalp transplantasyonu yapılanlarda rejeksiyonun saptanması, açıklanamayan kalp yetmezliğinin değerlendirilmesi, iltihabi kalp hastalıkları (myokardit dahil), restriktif/konstriktif kalp hastalığı

etiyojisinin saptanmasında, adriamisin kardiyotoksitesinin ölçümünde hatta idiyopatik göğüs ağrısının değerlendirilmesinde bile kullanılabilir. Biyopsi genellikle sağ ventrikül septal duvardan gerekiyorsa sol ventrikül serbest duvarından alınır. 1-5 mm. çapları arasında 5-8 doku parçası uygundur.

*** ENDOPLAZMİK RETİKULUM:**

Matriksi, hücre membranıyla bağlantılıdır. Endoplazmik retikulumdan gelen taşıma vezikülleri Golgi cisimciğinde işlem görerek lizozom, sekret vezikülleri vb. haline dönüşür. Endoplazmik retikulum ve Golgi cismi, sekretuar hücrelerde boldur. Her ikisinin de çeperlerinde hücre için gerekli birçok maddelerin sentezini katalize eden protein enzimler vardır. Bu enzimlerin çoğu endoplazmik retikulumda sentezlenir. Ribozom, sentezlediği proteini sitozole değil, endoplazmik retikulumun matriksine gönderir. Matrikste hemen hepsi glikozile olur ve glikoproteinleri oluşturur. Matrikste protein molekülleri bağlanıp daha kompakt bir yapı kazanırlar.

Endoplazmik retikulum (özellikle agranüler) matriksinde fosfolipid ve kolesterol sentezler. Bu fosfolipid ve kolesterolü daha sonra kendi membranına katıp kendini büyütür. Aşırı büyümeyi engellemek için veziküller oluşturur. Endoplazmik retikulumda detoksifikasyon, oksidasyon, hidroliz, glikojenoliz, koagülasyon, sülfat ve glukronatla bağlama işlemleri yapılır. Endoplazmik retikulum membranının bazı bölümleri asid hidrolaz reseptörleri içerir. Reseptörler membranda kayarak lizozomal vezikülleri oluşturur. Yine peroksizomlar da lizozomlar gibi agranüler endoplazmik retikulumda sentezlenir ve golgi cismine uğramazlar. Görüldüğü gibi agranüler endoplazmik retikulum oksidatif enzimler için de reseptör taşıyıcıdır.

*** ENDORFİN:**

Endojen opioidlerdir. Metiyonin-enkefalin, lösin-enkefalin, beta-endorfin ve dinorfin bu gruptadır. Endorfinler 15-60 dakika süren bir analjezi oluştururlar. ACTH ve beta-endorfin 'in prekürsörü ortaktır: propiokortin. Enkefalinler substantia jelotinoza ve omurilik arka boynuzunda yüksek yoğunlukta bulunurlar.

Beta-endorfin 31 aminoasidden oluşur ve hipofiz ve hipotalamusta en yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Morfinden 5-10 kez daha potent olan beta-endorfinin etkisiyle serotonin 'in beyin sapı ve hipotalamustan salınımı artar. İn en rafe sistemindeki rafe nukleuslarından spinal kord arka boynuzuna inen serotoninerjik sinirler, substansiya jelotinozadaki nosiseptif impulsların 1. duysal nörona 2. duysal nörona geçişini inhibe eder. Endorfin ventrikül içine enjekte edilirse kısa süren bir analjezi oluşturur. Santral sinir sistemi dışında plazma, ince barsak ve plasenta da endorfin vardır. Barsakta asetilkolin içeriğini ve barsak kontraksiyonlarını azaltır.

*** ENDOSİTOZ:**

İki çeşittir: 1- Pinositoz 2- Fagositoz

*** ENDOTEL:**

Vasküler endotel hücresi aktive olunca adhesion molekülleri ekspresse eder. Hem ICAM-1 hem ELAM-1 nötrofil ve eozinofilleri bağlarken VCAM-1 eozinofilleri tercihi olarak bağlar.

*** ENDOTEL & AKTİVASYON:**

IL-1 ve PAF endotel hücrelerini aktifler. Aktive endotel, adezyon molekülleri ekspresse eder. PGI2 salınımı azalır, protein C kofaktör salınımı inhibe olur. Aktive endotel TNF-alfa, IL-1, IL-5, IL-6, IL-8, PAF salgılayarak kompleman ve koagülasyon sistemlerini aktifler.

C5a, PAF, TNF ve IL-1 endotel hücresi üzerindeki adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu arttırırken TNF-alfa, IL-1 ve PAF araşidonik asid metabolizmasını aktifler.

*** ENDOTEL & HASAR:**

Endotele toksik olan başlıca maddeler TNF-alfa, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, PAF, LTB4, LTC4, LTD4, TXA2, gamma-interferon, GM-CSF, prostaglandinler 'dir. Bunların içinde en önemlisi TNF-alfa 'dır.

*** ENDOTEL & HİSTOLOJİ:**

Endotel içinde pinositik veziküller vardır.

* ENDOTEL & TİP:

Üç tip endotel hücresi vardır:

- 1- Sürekli endotel: Deri, kas, kalp, akciğer ve beyinde arter, venleri ve aortu döşer.
- 2- Fenestre endotel: Endokrin organları, intestinal sistem ve böbrek glomerüllerindeki damarları döşer.
- 3- Süreksiz endotel: Karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki sinüzoidleri döşer.

* ENDOTELİN:

Enflamatuvar hücreler için bir kemoatraktandır. Endotelin, endotelden başka vasküler düzkas, havayolu epiteli ve nöroepitelyal body 'lerden salınır. Endotelin endotel için otokrin, vasküler düzkas için parakrin, sistemik kan basıncı, lokal kan akımının kontrolü, idrar oluşumu, barsak ve havayolundaki düzkas tonusunun düzenlenmesi, santral sinir sistemi etkileri açısından endokrin rolleri olabilen 21 aminoasitten ibaret bir peptiddir. Endotelinin mitojenik etkilerinin hipokrat parmağına katkısını düşünmemek elde değildir.

Endotelin 'in pozitif inotropik ve pozitif kronotropik etkileri vardır. Yalnız endotelin 'in maksimum etkisi aşağı yukarı isoproterenolün % 30-40 'na ulaşabildiği için solunum yetmezliğinde nabızın 120/dak 'yı geçmesini pek beklememek gerekir. Adrenerjik blokerlerin bunu engelleyememesi endotelin 'in direkt myokard üzerine etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Endotelin-A reseptör antagonistleri sistemik arter basıncını düşürürler. Bu da sistemik arter basıncının kontrolünde endotelin 'in derolü olduğunu göstermektedir (Chen SJ, J Cardiovasc Pharm 1997; 29: 713-25).

* ENDOTELİN-1:

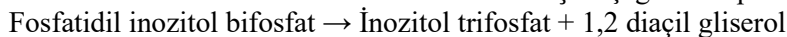
Bronş ve vasküler düzkasta şiddetli kontraksiyona yol açan 21 aminoasitli bir peptiddir. Endotelin-1'in fibroblast ve vasküler düzkas için mitojenik etkili olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla endotelin direkt olarak remodelaj sürecine katılabilir. Endotelin-1 ve endotelin-3 akciğerde bol miktarda ekspresse edilir. Endotelin-1, konsantrasyona bağlı bir şekilde, trakeal düzkas kontraksiyonunun göstergesi olan intraluminal basıncı artırır. Aynı zamanda yine konsantrasyona bağlı olarak lümen içi ve dışı arasındaki potansiyel farkını artırır. Lümen içi ve dışı arasındaki potansiyel farkı, epitelden (Cl⁻) sekresyonu ve (Na⁺) reabsorpsiyonuna bağlıdır.

Akciğerin endotelin-1 açısından zengin bir kaynak olmasının nedeni hem vasküler endotelde hem de pulmoner epitel hücrelerinde üretilip salınmasıdır. Akciğer aynı zamanda endotelin-1 'in yıkıldığı organ da olduğundan akciğer hasarında endotelin-1 düzeyleri yükselebilir. Major cerrahi operasyon, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, septik şok, primer ve sekonder pulmoner hipertansiyonda plazma endotelin-1 düzeyi artar (Mitaka C, Chest 1993; 104: 476-80). Glomus karotikus 120 pmol intravenöz endotelin-1 'e, medulla oblongata 'nın ventral yüzeyi ise 10 fmol gibi çok düşük konsantrasyonlara bile cevap verebildiğinden endotelin-1 'in hipoksemi ve hiperkapniye verilen ventilatuar cevaplarda rolü olduğu sanılmaktadır (Kuwaki T, Am J Physiol 1996; 170: R1279-86).

* ENDOTELİN & DAMAR TONÜSÜ:

Tonüs düşüken endotelin vazokonstriksiyon yapar. Tonus artmışken düşük doz endotelin vazodilatasyon, yüksek doz endotelin ise vazokonstriksiyon yapar.

İntravenöz endotelin verildiğinde önce çok şiddetli ve hızlı bir tonüs artışı olur ki buna "FAZİK KONTRAKSİYON" denir. Ardından 0.5-2 dakika süren bir depressör yanıt meydana gelir. Depressör yanıtın ardından tonüs yavaş yavaş ama etkisi kolayca tersine çevrilemeyecek bir biçimde artmaya başlar ki bu döneme "TONİK KONTRAKSİYON" denir. Hipoksinin endotelin salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Yılan zehirinde bulunan sarafotoksin endotelin 'in akrabasıdır. Bu da sürüngeçenler de bile olan endotelin sisteminin önemli bir evrimsel değeri olduğunu düşündürmektedir. Görüldüğü gibi endotelin aynı zamanda vazodilatatör olabilmektedir. Düşük doz endotelin 'in bronkodilatatör ve vazodilatatör olduğu gösterilmiştir. Endoteline verilen relaksasyon yanıtları büyük ölçüde-tamamen değil-potasyum kanal aktivasyonuna bağlıdır. Endotelin kalsiyum kanal aktivasyonu yaptıktan sonra membranda ve sitozolde bulunan ve aktivitesi kalsiyuma duyarlı olan fosfolipaz C stimüle olur ve bu enzim membrandaki fosfoinozitidleri hidrolizler. Sonuçta aşağıdaki tepkime husule gelir:



İnozitol trifosfat, intrasellüler depolardan kalsiyum açığa çıkışına yol açarak 'Myosin Light Chain Kinaz' aktivasyonuna neden olur. Sonuç endoteline bağlı fazik kontraksiyondur. 1,2 diaçil gliserol ise fosfolipid sensitif protein kinaz-C 'yi aktifler. C-kinaz aktivasyonu bir yandan aktin bağlayıcı proteinlerden vinculin ve flamin 'in fosforilasyonuna yol açarken diğer yandan myosin light chain 'in de fosforilasyonunu tetikler. Sonuç endoteline bağlı tonik kontraksiyondur. Şunu bir kere daha hatırlatalım ki myosinin aktinle birleşebilmesi için myosin light chain 'in fosforilasyonu gerekmektedir.

*** ENDOTELİN & RESEPTÖR:**

ETA reseptörü düzkasta bulunur ve vazokonstriksiyon yapar. ETB reseptörleri hem düzkas hem endotelde vardır. Hem vazokonstriksiyon hem de vazodilatasyon yapabilir. Düzkasla kıyaslandığında endotelde daha düşük yoğunlukta endotelin reseptörü vardır. Vasküler yatağın durumuna göre bu reseptör subtipleri çok değişir. Dolayısıyla endoteline verilen bölgesel hemodinamik cevaplarda önemli farklılık vardır. Literatürde birbiriyle çelişen makaleleri belki bununla açıklayabiliriz. Diğer yandan hipoksiye akciğerdeki endotelin sistemi vazokonstriksiyonla yanıt verirken periferdeki aynı sistem vazodilatasyonla yanıt verebilir.

Hipoksiye kronik maruziyet kalpteki endotelin reseptörlerini arttırmaktadır (Li HB, J Appl Physiol 1994; 77: 1451-9).

*** ENDOTOKSİN:**

Lipopolisakkarit yapısında olup pirojen özelliği yapısındaki lipidlere bağlanmaktadır. Otoklavlama ve kaynatma işlemlerinden etkilenmez. Endotoksinler komplemanın alternatif yolunu aktifler. Endotoksin doku makrofajlarını aktifler.

Çok yüksek endotoksin konsantrasyonları direkt faktör 12 'yi aktive eder. Gram-negatif lipopolisakkaritleri monositlere bağlanarak TNF-alfa ve IL-1 salınımına neden olur. Bunlar da IL-6 ve IL-8 'i indükler. Endotoksin infüzyonundan 90 dakika sonra TNF-alfa, 120 dakika sonra IL-6 ve IL-8 düzeyleri pik yapar. İntravenöz verilen endotoksin 60-90 dakika sonra ateş yapmaktadır. Yalnız belli aralıklarla verilen endotoksine bir süre sonra tolerans gelişir ve ateş oluşmaz.

*** ENDOTRAKEAL EKSTÜBASYON:**

Ekstübasyon sonrası dakika ventilasyonu yaklaşık 2 L/dak artmaktadır. Ekstübasyon sonrası olguların % 22-35 'nde larynjeal yetersizlik, % 80-100 'nde ses kısıklığı, % 3 'nde larynjeal granülom, % 1 'nde larynjeal ödem nedeniyle stridor, % 0.5 'nde ise larynjeal stenoz görülebilmektedir.

*** ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON:**

Havayolunun açık tutulması, yapay solunum için yol bulmak veya bronş sekresyonlarını temizlemek amacıyla yapılır. Endotrakeal tüp 3 haftaya kadar yerinde tutulabilir. Bu sürenin üzerinde mekanik ventilasyona gereksinim duyan hastalarda tüp komplikasyonlarından korunmak için trakeostomi yapılmalıdır. Böylece trakeostomi sonrası oral beslenmeye de başlanılabilir.

Solunum peryodları haricinde epiglottis trakeayı kapatır ve böylece elastik recoil nedeniyle oluşan pasif ekspirasyon engellenmiş olur. Epiglottisin kapanması aynı zamanda alveollerin progressif atelektazisini de engellemektedir. Endotrakeal entübasyon uygulanması epiglottisin bu fonksiyonlarını devre dışı bırakarak alveoller atelektaziye eğilimli kılacaktır.

*** ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON & ÇİFT LÜMENLİ:**

Çift lümenli tüpler esas olarak her bir lümeni ile bir akciğeri ventile etmek için biraraya getirilmiş iki kateterden oluşmuştur. Sol tüplerde sol lümen sol ana bronş içinde, sağ lümen ise trakeadadır. Sağ tüplerde ise sağ lümen sağ ana bronşa yerleştirilir. Günümüzde en yaygın olarak Robertshaw çift lümenli tüpler kullanılmaktadır.

Çift lümenli tüplerle entübasyon sonrası tüpün yerinin kontrolü için en ideal yöntem fiberoptik bronkoskop kullanımıdır. Ancak, oskültasyonla ve toraks açıldıktan sonra inspeksiyonla da her iki lümen sırası ile klemplenerek tüpün yerinin kontrolü yapılabilir.

*** ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON & ÇİFT LÜMENLİ & ENDİKASYON:**

- 1- Sekresyon ve kontaminasyondan sağlam akciğerin korunması (enfeksiyon, hemoraji)
- 2- Tek taraflı bronkoalveoler lavaj alınacak durumlar (pulmoner alveoler proteinozis)

- 3- Ventilasyon dağılımının kontrolü (cerrahi olarak açık durumdaki büyük havayolları, trakeobronşiyal ağaç hasarları, bronkoplöral fistül, bronkokutanöz fistül, unilateral dev kist ve büller)
- 4- Cerrahi görüş alanının artırılması (üst lobektomi, pnömonektomi, torasik aorta anevrizması, özefajiyal rezeksiyon, lobektomi veya subsegmental rezeksiyonlar, torakoskopi, torasik spinal girişimler)

*** ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON & ÇİFT LÜMENLİ & KOMPLİKASYON:**

Çift lümenli endotrakeal tüp uygulaması ve tek akciğer ventilasyonu sırasında çift akciğer ventilasyonunda görülmeyen bir pulmoner şant oluşumu kaçınılmazdır. Bunun sonucunda oluşan hipoksemi ise en ciddi komplikasyonlardandır. Travmatik larinjit, tüp balonlarının yüksek basınçla şişirilmesine bağlı olarak ortaya çıkabilecek trakeobronşiyal rüptür, bronşiyal kısmın operasyon sırasında pulmoner dokulara dikilmesi diğer komplikasyonlardandır.

*** ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON & ÇİFT LÜMENLİ & KONTRENDİKASYON:**

- 1- Çift lümenli tüpün yolu üzerindeki lezyonlar
- 2- Laringoskopi güçlüğü
- 3- Ağır hastalar
- 4- Dolu mide ve yüksek aspirasyon riskinin olduğu durumlar

*** ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON & ENDİKASYON:**

1. Solunumun merkezi kontrolünün bozulduğu durumlar
2. Havayolunun anatomik veya işlevsel tıkanıklığı
3. Solunum işinin artıp solunum yetmezliği ihtimalinin belirmesi
4. Derin sedasyon uygulanması

*** ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON & KOMPLİKASYON:**

- 1- Endotrakeal entübasyon astmalı hastada vagal reseptörleri uyarak bronkospazm ve aritmilere yol açabilir. Atropin premedikasyonu refleks bronkospazmı baskılar. Ancak hava yollarını kurutucu etkisi yüzünden muköz tıkaç riskini artırır.
- 2- Entübe olanların % 25 'nde ilk 24 saat içinde % 95 'nde 1 hafta sonunda alt solunum yollarında mikroorganizma kolonizasyonu oluşmaktadır. Entübe olgularda nozokomiyal pnömoni insidansı % 21 ve mortalitesi % 55 'dir. Entübasyondan 2 gün sonra % 25, 7 gün sonra % 63-87 oranında Gram-negatif bakteri kolonizasyon meydana gelmektedir.
- 3- Subglottik stenoz
- 4- Nazal kıkırdak nekrozu
- 5- Kord vokal hasarı, retrofarinjeal veya hipofarinjeal perforasyon, ses teli hematomu
- 6- Romatoid artrit atlanto-aksiyel eklem subluksasyonu varsa genel anestezi altında entübasyon yapılırken boynun hiperekstansiyonu çok tehlikeli sonuçlar doğurabilir.
- 7- Aspirasyon komplikasyonlarından korunmak için tüp balonu 15 cm.H₂O 'dan düşük olmamalı, trakeal mukozal komplikasyonlardan korunmak için ise 25 cm.H₂O 'dan yüksek olmamalıdır. Olguların % 8-19 'nda akciğere aspirasyon gelişmektedir.
- 8- Acil entübasyonların 1/3 'ünde dişler hasarlanmaktadır.
- 9- Kardiyak aritmi olguların % 30-60 'nda gelişmekte, % 1 olguda kardiyak arrest meydana gelmektedir.
- 10- Büyük çaplı tüp kullanıldığında veya tüp balonu aşırı şişirildiğinde trakeada mukozal ülserler (% 15), trakeal dilatasyon (% 2-5), trakeal rüptür, trakeo-özefajeal fistül v.b. oluşabilir. Bu komplikasyonların temel nedeni aşırı şişmiş balon ile trakeal mukozanın dolaşımının bozulmasıdır.

*** ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON & OROFARİNJEAL KANÜL:**

Orofarinjeal kanül genelde plastikten bazen yumuşak kauçuktan yapılmış olup daha çok bilinci kapalı hastalarda kullanılmaktadır. Çünkü bilinci açık hastalarda öğürme refleksini harekete geçirebilmektedir. En önemli husus kullanırken kişiye uygun boyda kanülün seçilmesidir. Kısa kanül dili arkaya itebilirken uzun kanül larinksi kapatabilir, vagal uyarı ile bradikardiye neden olabilir, Epiglot ve vokal kordlarda travmatik hasara yol açabilir.

*** ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON & PEDİYATRİ:**

Bebeklerin dili ağız boşluğu ile orantılı olarak değerlendirildiğinde, erişkinlerinkinden göreceli olarak daha büyük ve daha kısadır. Bilinci açık olmayan çocukta havayolu tıkanıklığının en sık nedeni dilin arkaya doğru düşmesidir. Epiglot bebeklerde ve küçük çocuklarda uzun, sarkık, U şeklinde ve trakeanın uzun eksenini ile açı oluşturacak şekilde yerleşmiştir. Bu nedenle çocuklarda laringoskopi sırasında epiglotun kontrolü daha zordur. Bu zorluk düz laringoskop bıçağı kullanılarak kaldırılabilir. Larinks çocuklarda huni şeklinde, erişkinlerde silindirik şeklindedir. Çocuklarda larinks, erişkinlere göre daha yüksekte ve öndedir. Çocuklarda havayolunun en dar yeri krikoid kıkırdak seviyesinde ve glottisin hemen altındadır. Bu bölgenin genişleme yeteneği olmadığından vokal kordların arasından geçen tüp krikoid kıkırdak içinden geçemeyebilir. Bu yüzden entübasyon için seçilecek tüpün çapı glottisin açılma derecesine göre değil de krikoid çapına göre ayarlanmalıdır.

*** ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON & TARİHÇE:**

Endotrakeal entübasyon ilk kez 1932 'de Gale ve Waters tarafından tanımlanmış ve aradaki gelişmeleri takiben 1953 'de Carlens çift lümenli endotrakeal tüpü geliştirmiştir. Bugün birçok avantajından dolayı en yaygın olarak kullanılan Robertshaw çift lümenli endotrakeal tüp 1962 yılında kullanım alanına girmiştir.

*** ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON & TEKNİK:**

İdeal pozisyon boynun hafifçe önde ve başın hafifçe ekstansiyonda olduğu durumdur. Laringoskop sol el ile tutulmalı ve laringoskop bıçağı ağza orta hattan sokularak dilin köküne kadar ilerletilmelidir. Bu aşamada epiglotun görülmesi gerekir. Laringoskop bıçağının ucu vallekula epiglottika 'ya yerleştirilir ve hafifçe yukarı kaldırılarak ses tellerinin görülmesi sağlanır. Bundan sonra sağ el ile trakeal tüp ağzın sağ tarafından trakeaya yerleştirilir. Entübasyon için gerekli bütün bu işlemler 30 saniyeden uzun sürmemelidir.

İşlemden önce yüksek yoğunlukta oksijen verilmesi ve işlem esnasında kalp ritmi ve hemoglobin saturasyonunun takibi gerekir.

*** ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON & TRAKEAL TÜP:**

Trakeal tüpler steril, tek kullanımlık ve şeffaf olmalıdır. Üzerlerinde santimetre ve vokal kord işaretleri ile radyopak çizgi bulunmalıdır. Trakeal tüpün iç çapı her noktada aynı olmalı ve alt uca doğru daralmamalıdır. Alt uca yan tarafta bir delik olması (Murphy gözü) sağ üst lob ateletazisi ihtimalini azaltacaktır. 8 yaşın altındakilerde genellikle kafsız tüpler kullanılmakla beraber kafalı tüp kullanıldığında kaf basıncının 20 cm. su düzeyini geçmemesi gerekir.

*** ENDOTRAKEAL TÜP:**

Uzunlukları 12-38 cm, iç çapları 2.5-11 mm. arasında değişir.

*** ENDOTRAKEAL TÜP & ÇİFT LÜMENLİ:**

Çift lümenli tüpler esas olarak her bir lümeni ile bir akciğeri ventile etmek için biraraya getirilmiş iki kateterden oluşmuştur. Sol tüplerde sol lümen sol ana bronş içinde, sağ lümen ise trakeadadır. Sağ tüplerde ise sağ lümen sağ ana bronşa yerleştirilir.

*** ENFEKSİYON:**

Hastalık oluşturabilme yeteneğinde olan bir mikroorganizmanın yada toksik ürününün konak ile ilişkiye geçmesi durumudur. Bir enfeksiyon hastalığının oluşabilmesi için patojen bakterinin konak ile teması, burada çoğalması, dokulara penetrasyonu, toksik ürünlerini salgılaması ve konağın bu olaylara yanıt vermesi gereklidir.

Her enfeksiyon minimum karaciğer hasarı yapar ve dolayısıyla her enfeksiyonda idrarda ürobilinojen pozitifliği görebiliriz.

Viral enfeksiyonlarda lökopeni beklenirken komplikasyon gelişmiş viral enfeksiyonlarda lökositoz olur.

Enfeksiyon olan bölgeye basarsak kırmızılık geçer (Forgue belirtisi). Basma işlemi ağırlıdır.

En sık görülen cerrahik enfeksiyon: sellülit, flebit, lenfanjit, apsedir.

*** ENFEKSİYÖZ MONONUKLEOZ:**

Akut lenfoproliferatif bir hastalıktır. 15-25 yaşta sıktır. 4-5 gün süren prodrom dönemi vardır. Ateş, terleme, halsizlik, iştahsızlık, retroorbital baş ağrısı vardır. Daha sonraki günlerde şiddetli boğaz ağrısı ve ateş yakınmaları ön plana çıkar. Ateş öğleden sonraları yükselir. Faringotonsillit vardır. Tonsil üzerinde gri-beyaz renkte membran görülebilir. Olguların % 30 'nda 1. haftanın sonunda yanak mukozasında peteşiler oluşur ve 3-4 günde kaybolur. Fizik muayenede % 95 lenfadenopati vardır ve en sık servikal bölgeyi tutar. Lenfadenopatiler genelde simetriktr. Splenomegali % 50 olguda vardır ve 2-3. haftada belirginleşir. Dalak çok hızlı büyüdüğü için ağrılı ve gergindir. Olguların % 10-20 'sinde gövde ve ekstremitelerin proksimalinde eritematöz makülopapüler döküntü olur. 25 yaşındaki bir hastaya viral gastroenterit düşünülerek intramüsküler enjeksiyon yapılmış ve burda kocaman bir ekimoz oluşmuştur. Ardından peteşi ve purpuralar gelişmiş, ateşi tedaviye cevap vermemiştir. Lökopeni, lenfomonositoz, periferik yaymada atipik lenfositler gözlenmiştir. Periferik yaymada DOWNEY hücreleri görülebilir. PAUL-BUNNEL testi tanıya yardımcıdır. Kemik iliğinde granülom oluşabilir. Enfeksiyöz mononükleoz % 95 spontan iyileşir.

Hastalığın komplikasyonları: trombositopeni, nötropeni, hemolitik anemi, aseptik menenjit, myelit, polinörit, transvers myelit, Guillan-Barre sendromu, hepatit, pankreatit, dalak rüptürü, perikardit, myokardit, pnömoni, plevral efüzyon.

Enfeksiyöz mononükleoz komplike olursa steroid kullanılır. Ampisilin kullanılması döküntüye yol açar. Aminopenisilin (ampisilin, amoksisilin) tedavisinde % 3-5 oranında deri döküntüsü olurken enfeksiyöz mononükleozda ampisilin verilirse bu oran % 50-95 'e çıkar.

*** ENFEKTİF PANNİKÜLİT:**

Lobüler akut nötrofilik pannikülitir. Parazitozlara eozinofilik pannikülit eşlik edebilir.

*** ENFLAMASYON:**

Canlı dokularda hasara karşı gelişen değişikliklerdir. Organizmanın zararlı etmenlere karşı verdiği doğal bir savunma yanıtıdır. Bu değişiklikler yıllarca sürebilir. Enflamatuvar reaksiyon doku tarafından salınan mediyatörler nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Enflamatuvar süreç zararlı etkeni yok eder veya onu çevre dokulardan ayırır. Enflamasyon iki evreden ibarettir. Birinci evrede destrüktif, ikinci evrede onarım faaliyetleri vardır. Onarım, yangının aktif fazında başlar ve genellikle zararlı etkenin nötralize edilmesinden sonra tamamlanır.

*** ENFLAMASYON & ETİYOLOJİ:**

- A) Canlı etkenler (Bakteri, virus)
- B) Fiziksel etkenler (Sıcak, soğuk, travma, ultraviolet)
- C) Kimyasal etkenler (Toksinler, asit)
- D) İmmünolojik reaksiyonlar

*** ENFLAMASYON & EVRE:**

- 1- Arter ve kapillerlerde lokal dilatasyon
- 2- Vasküler permeabilite artışı sonucu doku ödemi
- 3- Fibrin ağı lenf damarlarını tıkararak mikroorganizmanın yayılmasını önler.
- 4- Açığa çıkan mediyatörler nötrofil kemotaksisine neden olurlar.
- 5- Bölge pH 'ı düşer.
- 6- Bölgeye gelen lökositler enfekte hücreleri proteazlar vb. ile eritirler.
- 7- Makrofajlar parçalanmış nötrofilleri, açığa çıkan toksik atıkları, mikroorganizmaları temizlerler.

*** ENFLAMASYON & MEDİYATÖR:**

Gamma-interferon, lenfotoksin, MIF, IL-5, IL-10 ve IL-12 lökosit bağışıklık aracılığıyla enflamasyonu düzenlerler. Anjiyotensin-konverting enzim, solübl IL-2 reseptörü, kollajenaz, fibronektin, vitronektin ve hyalüronik asid enflamasyon markırı olarak kabul edilebilir.

*** ENFLAMASYON & TARİHÇE:**

MS 1. yüzyılda Cornelius Celsus yangıdaki 4 kardinal belirtiyi tanımlamıştır: Rubor (kızarıklık), Calor (sıcaklık), Tumor (şişlik), Dolor (ağrı)

*** ENFLAMATUAR BARSAN HASTALIĞI:**

Enflamatuar barsak hastalıkları, kolitis ülseroza ve Crohn hastalığı olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Bu hastalıkların sistemik tutuluş yapabileceği ilk kez 1964 'de Edwards ve Truelove tarafından gösterilmiştir (Gut 1964; 5: 1-22).

Enflamatuar barsak hastalıklarının patogeneğinde otoimmün olaylar suçlanmıştır. Kolitis ülseroza olgularının yarısında anti-laktoferrin antikorları saptanmıştır (Peen E et al. Gut 1993; 34: 56-62). Diğer yandan bu hastalarda artrit, perikolanjit gibi bulguların bulunması ve immünoşupressif ajanlara verilen yanıt, otoimmünite hipotezini güçlendirmiştir. Yalnız bu hastalarda kolon hücrelerine karşı otoantikorlar gösterilmiş olsa da antikor varlığı ve titresi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki gösterilememiştir (Cantrell M et al. J Autoimmun 1990; 3: 307-20).

*** ENFLAMATUAR BARSAN HASTALIĞI & AKCİĞER:**

Enflamatuar barsak hastalıklarından kolitis ülseroza, Crohn hastalığına göre daha sık akciğer tutuluşu yapmaktadır. Buna rağmen kolitis ülseroza 'da akciğer tutuluşu nadirdir. 1400 kolitis ülseroza olgusunun 6 'sında bronkopulmoner hastalık tespit edilmiştir (Kraft SC et al. Arch Intern Med 1976; 136: 454-9). Akciğer tutuluşu olan olguların % 65 'i kadındır. Akciğer tutuluşu kendini havayolu hastalığı (subglottik stenoz, trakea obstrüksiyonu, bronkore, kronik bronşit, kronik bronşiyolit, bronşektazi), interstisyel akciğer hastalığı, nekrotik parankimal nodüller, serozit (plöroperikardit, myoperikardit, plörezi) veya ilaca bağlı akciğer hastalığı şeklinde gösterebilir. Solunum sistemi tutuluşu alttak barsak hastalığı tipine göre değişebilir. Mesela kronik bronşiyolit ve nekrobiyotik nodüller sadece kolitis ülseroza olgularında, larinks, trakea ve bronş ödemi ile lenfositik alveolit ise sadece Crohn hastalığında bildirilmiştir (Karadağ F. Heybeliada Tıp Bülteni 1997; 3: 79-83). Solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif bozukluk saptananlarda nötrofilik alveolit tespit edilmiştir. Nekrobiyotik nodüller, sistemik semptomları olan ve antibiyotiklere yanıt vermeyen ateşli olan hastalarda ortaya çıkmış ve yerlerini rezidüel kavitelere bırakmışlardır. Plevral ve perikardiyal sıvı nötrofil lökosit zengin ve ANA negatiftir.

Akciğer tutuluşunun zemindeki enflamatuar barsak hastalığı ile ilişkisini kanıtlamak zordur. Ancak barsak ve solunum sistemi bulgularının eş zamanlı başlaması, bronkoskopide belirgin havayolu enflamasyonu bulguları izlenmesi, havayolu ve kolonun histolojik bulgularının benzer olması, steroidlere çarpıcı ve uzun süreli yanıtlar verilmesi tanıya yardımcı olabilir.

Steroidler, bronşektaziden çok kronik bronşite daha yararlıdır. Hatta steroid alamayan bazı kronik bronşit olgularının bronşektaziye dönüştüğü bildirilmiştir. Kolektomi ise akciğer bulgularının artmasına neden olmaktadır. Bu nedenle havayolu hastalığını kontrol etmek için kolektomi önerilmez. Üst havayolu obstrüksiyonu, inhaler ve sistemik steroidlere yanıt vermezse lazer tedavisi uygulanabilir.

*** ENOLAZ:**

Dimerik bir enzim olup alfa, beta, gamma subünitelerinden oluşan 5 izoenzimi vardır. Enolazın (gamma-gamma) formuna "nöron spesifik enolaz" denir.

*** ENPROFİLİN:**

3 propil ksantin. Adenozin reseptör antagonistidir.

*** ENTAMOEBA HİSTOLYTİKA & MORFOLOJİ:**

Trofozoit ve kist olmak üzere iki formu vardır. Trofozoitler (10-60 mikron) ortalama 20 mikron boyutlarındadır. Taze materyalde trofozoitler hareketli olup pseudopodları vardır. Trofozoitlerin içinde eritrositler görülebilir. Kistler ise 10-20 mikron boyutlarında olup boyanmamış taze materyalde görülebilirler. Olgun kistler nemli ve soğuk ortamda 30 gün yaşayabilirler. Klorlanmış suya dirençlidir, ancak 50 °C 'nin üzerinde ölürlür. 1/500 'lük potasyum permananganat ve 5/1000 'lik formaline 2 saatten fazla dayanırlar.

*** ENTERAL NÜTRİSYON:**

Gastrik ileus, malabsorbsiyon, paralitik ileusa yol açabilir.

*** ENTEROGASTRİK REFLEKS:**

Barsağa geçen maddeler mide asit salgısını arttırır.

*** ENÜREZİS NOKTURNA & ETİYOLOJİ:**

Gelişme geriliği, uyku bozukluğu, genetik faktörler, stres ve psikolojik faktörler, organik üriner sistem hastalığı, allerji ve Enterobius vermicularis etiolojiden sorumlu tutulmuştur.

*** ENÜREZİS NOKTURNA & FİZYOLOJİ:**

Bu olgularda ürodinamik incelemelerde detrüssör instabilitesi, detrüssör sfinkter dissinerjisi ve non-nörojenik nörojen mesane gibi mesane anomalileri saptanabilir.

*** ENÜREZİS NOKTURNA & FREKANS:**

Enürezis nokturna ilkokul çağı öncesinde % 2-25 oranında gözlenmektedir. Bu olgularda genellikle eşlik eden üriner sistem bozukluğu yoktur ve spontan remisyon kuraldır. 10 yaşında enürezis nokturna oranı % 5 'e düşer.

*** ENZİM & AKTİVİTE:**

Miligram protein başına düşen enzim ünitesine "spesifik aktivite", bir enzimin katalitik merkezi tarafından 1 dakikada değişime uğrayan miktarına ise "molar aktivite" adı verilir. Enzim aktivitesini etkileyen temel faktörler enzim konsantrasyonu, ısı, pH ve substrat konsantrasyonudur. Kimyasal tepkime dengeye geldiyse enzim konsantrasyonunun denge sabitine etkisi yoktur.

Enzimler genelde serumda çalışılır. Plazma ideal değildir. Çünkü antikoagülanlar enzimatik aktiviteyi azaltırlar. Okzalot LDH 'ı inaktive ederken EDTA alkalen fosfataz aktivitesi için gereken magnezyum katyonunu yapısına alır. Heparin ise enzim aktivitelerinde % 10 düzeyinde bir inhibisyon yapmaktadır.

*** ENZİM & BİYOFİZİK:**

Katalizörler ve enzimler aktivasyon enerjisini azaltırlar bununla beraber termodinamik yönden olmayacak tepkimelere etkileri yoktur. Bir enzim molekülünün gösterdiği etkide direkt sorumlu olan kısmına o enzimin "aktif merkezi" denir. Aktif merkez Koshland 'ın uyum oluşturma modeline göre fleksibldir. Bu aktif merkez protein olmayan bir koenzim olabilir. Koenzimlerin molekül ağırlığı küçüktür. Proteinlere göre oldukça termostabildirler. Birçok hallerde proteinlerden ayrılabilirler ve genellikle vitamin türevidirler. Apoenzim substrat spesifikliğinden koenzim ise substrata göre tepkime şeklinin saptanmasından sorumludur.

*** ENZİM & BİYOLOJİ:**

Enzimler granüler endoplazmik retikulumda sentezlenir. Enzimler sayesinde tepkime hızı ve enerji kazancı artar. Fakat canlı bir hücrede asla kimyasal tepkimeler dengeye ulaşmazlar. Çünkü oluşan ürünler devamlı olarak transport ve difüzyonla uzaklaştırılır.

*** ENZİM & İNHİBİSYON:**

Enzim temel olarak 3 şekilde inhibe edilebilir:

1-Kompetitif inhibisyon: Kompetitif (yarışmalı) inhibisyonda inhibitör madde enzime bağlanmak için gerekli bazı grupları içermelidir. İnhibitör bir substrat analogu olup substrat ile yarışa girer. İnhibitör madde enzimle birleşince onu bağlar ve ayrılma olmaz. Sülfonamidler de para-amino benzoik asid ile yarışmalı inhibisyona girerek folik asid biyosentezini engellerler.

2-Ankompetitif inhibisyon: Ankompetitif inhibisyonda inhibitör serbest enzim ile birleşmez. Bununla beraber enzim-substrat kompleksi ile birleşebilir. Substrat yoğunluğunun arttırılması inhibisyonu önleyemez.

3-Nonkompetitif inhibisyon: Nonkompetitif inhibisyonda bir yarışma yoktur. Substrat ve inhibitör yapıcı benzer veya değildir. İnhibitörün bağlanma yeri substrattan farklı olup substrat konsantrasyonunun artmasıyla inhibisyon azalmaz. Nonkompetitif inhibisyon reversibl ve irreversibl olmak üzere ikiye ayrılır.

*** ENZİM & KLİNİK:**

Tüm biyokimyasal analizlerin % 15 'i enzimaldir. Enzim çalışmalarında genelde serum tercih edilir. Plazma ideal değildir. Çünkü antikoagülanlar enzimatik aktiviteyi azaltırlar. Okzalot LDH 'ı

inaktive ederken EDTA alkalin fosfataz aktivitesi için gerekli olan magnezyum katyonunu yapısına alarak etkiler. En uygun olan heparindir. Ancak heparin bile enzim aktivitelerini % 10 azaltır. İdrar enzim çalışmaları için elverişli değildir. Çünkü asid pH ve üre gibi inhibitörler vardır.

Glikoliz ve pentoz fosfat yolu enzimleri eritrositler üzerinde, glikojen depo hastalıkları ise lökositlerde çalışılmaktadır. Disakkaridaz yetmezliği için intestinal mukoza biyopsi örneği gereklidir. Mukopolisakkaridoz, lipidoz çalışmaları ise fibroblast kültürlerinde yapılmaktadır.

* ENZİM & KOFAKTÖR:

Enzim kofaktörleri 2 grupta incelenebilir: Birinci grupta metal iyonları, ikinci grupta ise metallo-organik bileşikler ve fosforlanmış vitaminler yer alır.

Peroksidazlar demir, tirozinaz bakır, ptyvat fosfokinaz ise magnezyum iyonlarını koenzim olarak taşır. Pepsin, tripsin ve üreaz gibi bazı hidrolazlar koenzime gerek göstermezler. Bazı enzimler de inaktif olarak bulunurlar. Bu tip enzimlerde ya (pro-) yada (-ojen) takısı bulunur. Tripsin enzimi tripsinojen, kimotripsinojen, proelastaz ve prokarboksipeptidazı aktifler. Hücrede inaktif halde bulunup bir etkenle aktif hale geçen enzimlere "zimogen enzimler" adı verilir.

* ENZİM & LOKALİZASYON:

- A) Sitoplazmadaki enzimler: Glikolitik enzimler, hegzoz monofosfat yolu enzimleri, aminoasid aktifleyen enzimler, asetil koenzim A karboksilaz, izositrat dehidrogenaz, glikojen fosforilaz, glikojen sentetaz
- B) Mitokondrideki enzimler: Ptyvat dehidrogenaz, glutamat dehidrogenaz, malat dehidrogenaz, sitrat sentetaz, açıl-coA dehidrogenaz, sitrat siklusunun diğer enzimleri, yağ asidi oksidasyon enzimleri
- C) Lizozomal enzimler: Asid fosfataz, beta-glukuronidaz, alfa-glukozidaz, beta-glukozidaz, katepsin, asid ribonükleaz, asid DNAz, alfa-galaktozidaz, kollajenaz, beta-galaktozidaz, aril sülfataz, lizozim hyalüronidaz
- D) Mikrozomal enzimler: Glukoz-6-fosfataz, protein sentezindeki ribozomal enzimler
- E) Plazma zarındaki enzimler: Alkalin fosfataz, ATPaz, 5' nukleotidaz, adenil siklaz

* ENZİM & SINIFLANDIRMA:

Kabaca 6 sınıf enzim vardır:

- 1- Oksidoredüktazlar (dehidrogenaz)
- 2- Transferazlar
- 3- Hidrolazlar
- 4- Liyazlar
- 5- İzomerazlar
- 6- Ligazlar

Hidrolazlar bir molekülün hidrolitik parçalanmasını sağlarlarken ligazlar yeni bağ oluşumunu katalizlerler. Yalnız ligazların enerji verici bir kaynağa ihtiyaçları vardır. Liyazlar çifte bağlara ilaveler yapılmasını katalizlerler veya bir bileşikten küçük bir molekül çıkararak çifte bağ kalmasını katalize ederler.

* ENZİM & SPESİFİTE:

Enzimlerin spesifitesi üçe ayrılır:

- 1- Optik spesifiklik
- 2- Grup spesifikliği
- 3- Reaksiyon veya bağ spesifikliği

Kimotripsin aromatik aminoasidlerin oluşturduğu peptid bağına etkili iken karboksipeptidaz karboksil ucundaki aminoasidleri koparır. Lipaz tüm esterleri parçalar. Ama esteri alkol ve aside parçalamada ester cinsine göre farklı etki gösterir. Lipaz özellikle gliserolün yağ asidleriyle yaptığı esterleri parçalamaktadır. Glikoliz enzimleri D-fosfo şekerlere etkiliyken L-fosfo şekerlerle tepkimeye girmezler. Buna benzer olarak aspartaz enzimi de L-aspartat ile reaksiyon verirken D-aspartat'a ilgisizdir.

* EOTAKSİN:

Eotaksin, selektif eozinofil akümülayonuna neden olan bir C-C kemokindir. Eotaksin eozinofiller dışında bazofiller ve CCR3 (+) T lenfositlerinde de migratuvar cevabı uyandırabilmektedir. Eotaksin ekspresyonu normal şartlar altında en çok ince barsakta lokalizedir. Eotaksin ekspresse etmeyen hayvanlarda timustaki eozinofillerin kaybolduğu, jejunumdaki eozinofillerin ise azaldığı izlenmiştir. Bu gözlem eozinofil lökosit doku düzeylerinin belirlenmesinde ve eozinofil lökosit doku distribüsyonunda eotaksin molekülünün de rol oynadığını göstermektedir. Aminoasid dizilimi % 39 oranında eotaksine benzeyen, 78 aminoasiddan oluşan, molekül ağırlığı 8780 Dalton olan bir bileşiğe "eotaksin-2" adı verilmiştir. Bu bileşik de eotaksin gibi CCR3 reseptörleri üzerinden eozinofil ve bazofil lökositlerin kemotaksisini tetiklemektedir. CCR3 reseptörü, eotaksin-1 ve eotaksin-2 'nin bağlanabileceği tek kemokin reseptörüdür. Eotaksin-CCR3 bağlanması lokal pH ve iyonik etkileşimlerden son derece etkilenmektedir. Eotaksin pertussis toksine duyarlı bir heterotrimerik guvanin nükleotid bağlayıcı bir protein sayesinde intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırmakta, aktin filamanlarında reorganizasyona neden olmakta ve eozinofil yüzeyindeki Mac-1 ekspresyonunu upregüle etmektedir. Eotaksin aynı zamanda eozinofillerde protein kinaz C 'yi aktive ederek reaktif oksijen metabolitlerinin sentezini de stimüle etmektedir. Eotaksin eozinofillerde reaktif oksijen metabolitlerinin sentezinde C5a 'ya denk bir aktivite sergilemektedir. Eotaksin eozinofil lökositte bu etkileri oluştururken nazal mikrovasküler endotelde de ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu arttırmaktadır. Yalnız eotaksin 'in endotelde bu etkileri oluşturması için endotelin önceden TNF-alfa ile aktive edilmesi gerekmektedir. Eotaksin 'in eozinofil adezyonunu stimüle edici etkisi anti-VLA-4 ve anti-CD18 monoklonal antikorlarının kombine edilmesi ile ortadan kalkmaktadır.

IL-4 endotel hücrelerinde, fibroblastlarda ve epitel hücrelerinde eotaksin ekspresyonunu indüklemektedir. IL-3 insan dermal fibroblastlarda, IL-13 havayolu epitelinde, gamma-interferon ise endotelde eotaksin sentezini tetiklemektedir.

İnsanda alt ve üst havayolu enflamasyonlarında RANTES, eotaksin, MCP-1 ve MCP-4 ekspresyonlarının en yoğun olarak epitelde bulunduğu izlenmektedir. Duyarlı kobaylara yapılan antijen inhalasyonunu takiben 3. saatte bronkoalveoler lavaj sıvısındaki major eozinofil kemoatraktanının eotaksin olduğu öne sürülmüştür. Eotaksin geninin kaldırılması antijen inhalasyonuna verilen erken eozinofil infiltrasyonunu engellerken geç eozinofil infiltrasyonuna etki gösterememiştir. Allerjik enflamasyonda sadece eozinofillerin yakınlarında lokalize olan T lenfositlerin CCR3 reseptörü taşıdığı saptanmıştır. Bu da CCR3 reseptör aracılı reaksiyonların eozinofil ve T lenfositler arasındaki parakrin etkileşimlere katılabileceğini göstermektedir.

48/80 ile mast hücrelerinin önceden degranüle edildiği hayvanlarda eotaksin 'e verilen eozinofil akümülayonunun % 50 oranında azaldığı tesbit edilmiştir. Bu gözlem eotaksin 'in etkisini kısmen mast hücreleri üzerinden gösterdiğini düşündürmektedir. Eotaksin 'in etkisini IL-5 ve lökotrienler üzerinden de göstermesi olasıdır. Çünkü IL-5 ekspresse etmeyen deney hayvanlarında eotaksin 'in kutanöz enjeksiyonu doku eozinofilisine neden olamamaktadır. Diğer yandan lipoksijenaz inhibitörü Zileuton 'un önceden verilmesi ise eotaksin 'in indüklediği eozinofil akümülayonunu % 63-79 oranında azaltmıştır.

*** EOZİNOFİLİ & BALGAM:**

Balgam eozinofilisi ($\geq$ % 5) olan astımlıların balgam IgA düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Oysa balgam eozinofilisi olmayan astımlıların balgam IgA düzeyleri kontrollerden farklı çıkmamıştır. Bu gözlem astımda havayolu eozinofil akümülayonunda IgA aracılı mekanizmalar gibi alternatif mekanizmaların da var olabileceğini göstermektedir.

*** EOZİNOFİLİ & BEYİN-OMURİLİK SIVISI:**

Serebrospinal sıvıda eozinofil lökositlerin oranı % 4 'ü geçmişse BOS (beyin-omurilik sıvısı) eozinofilisinden bahsedilmektedir. Eozinofillerin beyin-omurilik sıvısında gözlenmesi alışılmadık bir durumdur ve en sık nedeni santral sinir sisteminin helmantik enfeksiyonudur. BOS eozinofilisi ile ilgili ilk rapor bir nörosifilis olgusunda 1907 yılında bildirilmiştir. 1913 yılına kadar BOS eozinofilisi için belli bir neden-sonuç ilişkisi gösterilememişse de bu tarihte serebral sistiserkozis olguları ile ilk yaklaşımlar da ortaya atılmıştır. BOS eozinofilisi, schistosomiasis, paragonimiasis, fasciolosis, toxocariasis, trishinellosis, ascariasis ve ekinokokkozis gibi parazit hastalıklarında görülebilmekle beraber özellikle hayat siklusunun bir kısmını santral sinir sisteminde geçiren parazitlerde (Taenia solium, Angiostrongylus cantonensis) bu etki daha belirgindir. Angiostrongylus cantonensis esasen fare akciğerinin paraziti olup insanda nisbeten beniyen bir eozinofilik menenjit yapmaktadır. Taenia solium 'un neden olduğu Cysticercus cellulosa ise

kendini sıklıkla epilepsi ile göstermektedir. *Taenia solium* bazan bazal araknoiditis bazan intraventriküler obstrüksiyon yaparak kafa içi basınç artış sendromuna neden olabilmektedir.

BOS eozinofilisi parazitler dışında Hodgkin hastalığı, akut lenfoblastik lösemi, lenfositik lenfoma, meninjeal melanoblastozis ve infiltratif medulloblastoma gibi neoplastik hastalıkların seyrinde de ortaya çıkabilmektedir.

BOS eozinofilisi tüberküloz menenjit, Coxsackie B4 veya *coccidioides immitis* 'e bağlı menenjit tablolarına eşlik edebilmektedir. Lenfositik koryomenenjit virüsü kronik eozinofilik menenjit yaparak BOS eozinofilisine neden olabilmektedir. Yine kayalık dağlar humması olan bir olguda eozinofilik menenjit oluşması nedeniyle BOS eozinofilisi yaratabilecek hastalıklar içinde *Rickettsia* 'ları da saymak gerekmektedir. Literatürde ibuprofen tedavisiyle ortaya çıkan ve ilacın kesilmesiyle kaybolan bir eozinofilik menenjit tablosu bildirilmiş olmakla beraber eozinofilik meningoensefalit genellikle idiyopatik bir tablodur.

Serebral enfarktüs, serebral hemoraji, subaraknoid kanama, intraserebral şantlar, myelografi sonrasında, multipl skleroz hastalığında ve kuduz aşısına bağlı hipersensitivite myelitinde de BOS eozinofilisi saptanabilmektedir.

*** EOZİNOFİLİ & DOKU & HELMİNTİK ENFEKSİYON:**

Parazitik enflamasyonlara eozinofillerin göç ettiği bilinmektedir. Doku eozinofilisinin nedeni muhtemelen helmintlere verilen erken ve geç faz immünolojik yanıtlardır. Eozinofil kemotaksisinde mast hücrelerinden salınan bileşikler, kompleman ürünlerinin parçalanmasıyla açığa çıkan faktörler ve lenfositlerden salınan lenfokinlerin önemli rolleri vardır. Her ne kadar parazitlere verilen periferik kan ve doku eozinofilisi yanıtı T lenfosit bağımlı bir reaksiyon olmakla beraber helmintlerin de birtakım eozinofil kemotaktik faktörler salgıladığı bilinmektedir. Bu faktörler ECF-P (Eosinophil Chemotactic Factor of Parasite) adı altında incelenmektedir.

Schistosoma japonicum ve *Schistosoma mansoni* yumurtalarının solübl antijenlerinin eozinofil kemotaktik aktivitesi vardır. İmmünokimyasal çalışmalar *Schistosoma japonicum* yumurtalarından hazırlanan solübl preparasyondaki ECF 'nin molekül ağırlığının 900.000 Dalton'dan fazla olduğunu göstermiştir. Duyarlaştırılmış kobaylara *S. japonicum* yumurta antijeni deriden verince 2. ve 8. saatlerde iki farklı eozinofil akümüasyonu yanıtı ortaya çıkmaktadır. İlk faz muhtemelen parazit antijenlerine organizmanın verdiği yanıt neticesinde diğer faz ise parazit yumurtası kökenli ECF 'lerce meydana getirilmektedir. *Schistosomiasis* olgularında aynı zamanda karaciğerdeki granülomlardan da eozinofil kemotaktik faktörler (Eosinophil Chemotactic Factor of Granuloma: ECF-G) salgılanmaktadır.

Schistosoma japonicum yumurtaları eozinofillere olduğu kadar nötrofillere de kemotaktik aktivite sergileyen bileşikler serbestlemektedir. Benzer nitelikteki bileşikler *Schistosoma japonicum* adult parazitlerince de oluşturulmakta, adult parazitten elde edilen solübl bileşenler kobaya enjekte edilince yoğun bir nötrofil ve eozinofil akümüasyonuna yol açmaktadır. *Ascaris türü* parazitler de evrim süreçlerinde nötrofil ve eozinofil kemotaktik faktörler salgılamaktadırlar.

Değişik formda eozinofil kemotaktik faktörlerin *Angiostrongylus cantonensis*, *Taenia taeniaeformis* 'in metacestodları, *Ostertagia ostertagi* adlı filaryanın L3 larvaları, *Hymenolepis nana* onkosferinden ve *Anisakis türü* parazitlerce oluşturulabileceği gösterilmiştir. Helmintlere verilen eozinofil akümüasyonunda parazitlerin direkt etkisi olduğu gibi immün efektör hücrelerin aracı rolü de unutulmamalıdır. *Nippostrongylus brasiliensis* larvalarıyla temasa geçen nötrofil lökositlerin bir eozinofil kemotaktik faktör salgıladığı gözlenmiştir. Yine *Schistosoma mansoni* ile enfekte olmuş deney hayvanlarının dalak hücrelerinin mitojen veya spesifik antijenle stimülasyonu ise ESP sentezine neden olmaktadır. *Schistosoma* yumurtalarına karşı oluşmuş granülomlardan da salgılanan ESP (Eosinophil Stimulation Promoter), eozinofil lökositlerin migrasyonunu stimüle eden bir lenfokindir.

*** EOZİNOFİLİ & PERİFERİK KAN:**

Allerjik yapıda olmayan normal bireylerin % 95 'nde kan eozinofil sayısı $270/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Periferik kan eozinofilisinden bahsedebilmek için periferik kanda eozinofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması gerekmektedir. Eğer bu düzey $1500/\text{mm}^3$ 'ü geçmişse hipereozinofiliden söz edilmektedir. 1200 hücre/ml 'den fazlası kortikosteroid tedaviyi gerektirdiği bildirilmiştir.

*** EOZİNOFİLİ & PERİFERİK KAN & AKTİVASYON:**

Periferik kan eozinofilisi olan olgulardan elde edilen eozinofillerin parazitlere karşı göstermiş olduğu sitotoksik yanıtın anlamlı derecede fazla olması, eozinofiliye neden olan süreçlerin eozinofil aktivasyonu da yarattığını düşündürmektedir. Hakikaten de periferik kan eozinofilisi durumlarında eozinofillerde fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Eozinofillerin içinde sitoplazmik vaküoller görülebilmekte, nükleer segmentasyon artmakta, nükleusun 3 veya 4 loblu hale geldiği tesbit edilebilmektedir. Periferik kan eozinofilisi olan olguların eozinofillerinde IgG reseptör, VLA-4, Mac-1 ve LFA-1 ekspresyonları artmakta, bu eozinofillerin PAF ve fMLP 'ye verdikleri cevap şiddetlenmektedir. Bu aktivasyon markırlarının nedeni eozinofiliye neden olan sitokinlerdir. Bunların içinde IL-5 'in özel bir yeri vardır. IL-5 ile enkübe edilen progenitör hücreler ilk kez 14. günde eozinofil lökosit morfolojisini kazanıp 21-35. günlerde kültür ortamındaki dominant hücre tipini (% 41-89) oluşturmaktadırlar. Eozinofiller insan periferik kan hücreleri içinde saptanabilir düzeyde IL-5 reseptörü taşıyan tek hücre olduğundan IL-5 salınımına ilk ve en erken yanıt veren hücre sistemidir. IL-5, parazitlere ve antijenlere verilen periferik kan eozinofilisinde major rolü oynarken lipopolisakkaritlerin tetiklediği periferik kan eozinofilisinde önemli bir etkinlik gösterememektedir. Anti-IL-5 monoklonal antikorları ile parazitlerde doku ve kan eozinofilisinin önlenebileceği gösterilmiştir. IL-5 ekspresse etmeyen hayvanlar helmint enfeksiyonuna periferik kan eozinofilisi yanıtı verememiş ancak bazal doku eozinofil düzeyleri normal sınırlarda kalmıştır. Bunun nedeni eozinofil doku düzeylerinin sitokinlerden çok lokal sentezlenen kemokinlerce düzenlenmesi olabilir.

*** EOZİNOFİLİ & PERİFERİK KAN & ETİYOLOJİ:**

Eozinofil lökositlerin üretimini arttıran veya eozinofil lökosit apoptozisini inhibe eden süreçler doku ve periferik kan eozinofilisine neden olabilmektedir. Periferik kan eozinofilisi olan bazı olgularda eozinofil lökosit üzerindeki Fas reseptörlerinin kaybolması bu hücrelerin apoptotik kontrolden kaçabileceklerini düşündürmektedir. Yüksek pH düzeylerinin kemik iliğinde eozinofilopoezi kolaylaştırdığını gösteren veriler göz önüne alındığında, metabolik veya solunumsal asidozla seyreden süreçlerin kemik iliğinde eozinofil lökosit üretimi üzerinde depressif etki göstermeleri olasıdır.

1) Eskiden beri yapılmış çalışmalar periferik kan eozinofilisinin en sık nedeninin "allerji" olduğunu belirtmektedir. Uzun veya tekrarlayan antijen maruziyetleri sıklıkla eozinofil lökositlerde stimülasyona neden olmaktadır. Bu etki özellikle dokularda birikip hipersensitivite reaksiyonlarına (tip 1 veya 4) yol açan antijenlerde daha belirgindir.

2) Atopi tek başına bir periferik kan eozinofilisi nedenidir.

3) Allerjiden sonra periferik kan eozinofilisinin en sık nedeninin helmintik enfeksiyonlar olduğu düşünülmektedir. Bu, özellikle ikinci dünya ülkeleri için geçerlidir. İkinci dünya ülkelerindeki esirlerde nedeni bilinmeyen periferik kan eozinofilisi olgularının % 45 'inin sonradan kronik strongyloidiasis çıktığı görülmüştür. Helmintik parazitlerin kendisi periferik kan eozinofilisinin en önemli nedenlerinden biri olduğu gibi anti-helmintik kemoterapi de sirküle eden eozinofil lökosit sayısında geçici bir artışa neden olabilmektedir. Bununla beraber Giardia lamblia ve Enterobius vermicularis gibi parazitlere karşı anlamlı bir periferik kan eozinofilisi yanıtının verilmemesinin nedeni bu patojenlerin intestinal sistemde lokalize kalıp sistemik dolaşıma geçmemeleri olabilir.

4) Periferik kan eozinofilisi neoplastik süreçlere eşlik edebilmektedir. Hodgkin hastalığı olanların % 15 'inde ılımlı bir periferik kan eozinofilisi oluşmaktadır. Yine pek çok insan kanserinde periferik kan eozinofilisi gözlenebilmektedir. Malinyitelere eşlik eden periferik kan eozinofilisinde eozinofil aktivasyonu bulgularına rastlanmayabilir, hatta bazı eozinofil lökosit fonksiyonlarında (oksidatif metabolizma gibi) supresyon saptanabilir.

5) Periferik kan eozinofilisi, doku eozinofil akümüasyonu ve aktivasyonu sistemik vaskülitlere eşlik edebilmektedir. Bunun bir örneği ekstrakraniyal arterleri tutan juvenil arterit formlarıdır. İç organları etkileyen bir dev hücreli arterit vakasında % 20-31 'e ulaşan periferik kan eozinofilisi saptanmış, histolojik incelemede enflamatuvar infiltrat içinde multinükleer dev hücrelere eozinofil lökositlerin eşlik ettiği gözlenmiştir. Dev hücreli arterit bazan klinikte nedeni bilinmeyen ateş, öksürük semptomlarıyla kendini gösterebilmektedir.

6) Hepatit C enfeksiyonuna bağlı sirozda veya primer biliyer sirozda da periferik kan eozinofilisi görülebilmektedir. Primer biliyer sirozlularda periferik kan eozinofilisi özellikle erken dönemde sıkça görülen bir bulgudur. Kronik hepatit C enfeksiyonunda aynı zamanda bronş lavaj sıvısı lenfosit ve eozinofil düzeylerinin de yükseldiği bildirilmiştir.

- 7) Periferik kan eozinofilisi tromboembolik süreçlere eşlik edebilmektedir. Maliyn melanom nedeniyle dakarbazin tedavisi gören bir olguda hepatik ven trombozu (Budd-Chiari Sendromu) gibi bir komplikasyon gelişimi ile periferik kan eozinofilisinin beraberliği tanımlanmıştır. Vasküler girişim yapılan yaşlı, aterosklerotik ve hipertansif olgularda “kolesterol embolizasyonu” meydana gelebilmektedir. Bir çalışmada bu olguların % 90 ‘nda periferik kan eozinofilisi saptanmıştır.
- 8) Enfeksiyonlar her ne kadar eozinopeni ile seyretse de çocuklardaki CMV pnömonisinde, HIV enfeksiyonunda periferik kan eozinofilisi görülebilmektedir. Mantar hasarı ise genellikle periferik kan eozinofilisi yapmazlar. Ancak bunun istisnaları da vardır: Coccidioidomycosis ve allerjik bronkopulmoner aspergillozis gibi. Coccidioidomycosis seyrinde eozinofilik mikroapseler, doku ve periferik kan eozinofilisi meydana gelebilir. Periferik kan eozinofilisinin şiddetli olduğu olgularda prognozun kötü olduğu bildirilmiştir.
- 9) Sıklık nötropenide eozinofil lökosit ve monosit düzeylerinde osilasyonlar meydana gelebilmektedir. 9 yıldır idiyopatik periferik kan eozinofilisi ve tekrarlayan yüz şişlikleri nedeniyle takip edilen bir olguda yaklaşık 35 günlük aralarla periferik kan eozinofilisi meydana geldiği saptanmıştır. Sıklık eozinofili adı verilen bu tablonun nadir bir periyodik hemopoez türü olduğu zannedilmektedir.
- 10) Periferik kan eozinofilisi, hipersensitivite pnömonitisi veya graft versus host reaksiyonu gibi immünolojik fenomenlere eşlik edebilmektedir.
- 11) Düşük güçte laser ışınına maruz kalma, sistemik mastositoz, akut/kronik adrenal yetmezlik, konjenital kardiyovasküler malformasyon durumlarında periferik kan eozinofilisi görülebilmektedir.
- 12) Egzersiz, periferik kan nötrofillerinde % 26, lenfositlerde % 67 artış meydana getirirken eozinofillerdeki artış % 139 civarında bulunmuştur.
- 13) Periferik kan eozinofilisi bazan sendromların bir bileşeni olmaktadır: Gleich sendromu, Shulman sendromu, Wells’ sendromu, Wiskot-Aldrich sendromu, Buckley sendromu, Omenn sendromu ve Hiperimmünoglobulin E (Job’s) sendromu gibi. Buckley sendromu ve hiperimmünoglobulin E sendromunda son derece yüksek serum IgE düzeyleri ve tekrarlayan deri stafilokok enfeksiyonları göze çarpmaktadır. Buckley sendromunun diğer komponentleri famiyal displazi ve özellikle vertebra gövdesini tutan osteoporozdur. Detektif nötrofil kemotaksisinin gözlemlendiği hiperimmünoglobulin E sendromunda ise atopik dermatit, mukokutanöz kandidiyazis ve sistemik enfeksiyonlar klinik tabloya eklenebilmektedir. Omenn sendromu (famiyal retiküloendotelyoz) klinikte eritrodermi, alopesi, eksfoliyatif dermopati, hepatosplenomegali, lenfadenopatiler, inatçı diyare ve tekrarlayan ciddi enfeksiyonlarla karakterizedir.
- 14) Birtakım ilaçların kullanımı da periferik kan eozinofilisine neden olabilmektedir: Sefodizim, sefoperazon, azitromisin, lityum, iyotlu radyografik kontrast maddeler, nitratlar, altın tuzları, metotrexat, 3-hidroksi 3-metil glutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri ilk planda sayılabileceklerdir. Parasempatik ajanlar matür eozinofillerin kemik iliğinden kana geçişlerini arttırarak, siklofosamid ise nodal ekstremiteler hemopoezi indükleyerek periferik kan eozinofilisine neden olabilmektedir. İlaçlar bazan pansitopeni, lökopeni yapsalar da bu tablolarda periferik kan eozinofilisi saptanabilmektedir. Böyle bir durum sefalosporinler ve metotrexat için tanımlanmıştır. Romatoid artrit nedeniyle düşük doz metotrexat alanlarda % 3 oranında pansitopeni görülmektedir. Bu pansitopeni tablosunda bile periferik kanda % 22-56 oranında eozinofil lökosit saptanabilmektedir. Periferik kan eozinofilisi ilaç kullanımı ile oluşabileceği gibi ilaçların neden olduğu toksik süreçlere de katılabilmektedir. Oksasilin ve disulfiramın indüklediği hepatit, bleomisininin neden olduğu akciğer fibrozisi, dobutamin infüzyonuyla meydana gelen eozinofilik myokardit ve ilaçlarca tetiklenen eozinofilik vaskülit bu tablolara örnek olarak gösterilebilir.
- 15) Periferik kan eozinofilisi peritoneal diyaliz programına alınan veya hemodiyaliz tedavisi gören olgularda görülebilmektedir. Peritoneal diyaliz uygulananlarda sıklıkla eozinofilik peritonit de gelişmekte bazan bu tablo spontan düzelebilmektedir. Düzenli aralarla hemodiyaliz uygulanan bireylerin yarıya yakınında periferik kan eozinofilisi gelişmektedir. Hemodiyaliz sonrası 15. dakikada periferik kan eozinofil sayısında orta dereceli bir düşüş olurken diyalizi takiben 5. saatte % 500 ‘lere ulaşan bir artış meydana gelmektedir. Bazan bu eozinofiliye bazofili de eşlik etmektedir. Hemodiyaliz esnasında serum laktoferrin ve ECP düzeylerinin yükselmesi hemodiyaliz işleminin periferik kan eozinofilisine olduğu kadar eozinofil ve nötrofil degranülasyonuna da neden olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni muhtemelen hemodiyaliz membranının kompleman sistemini aktifleyerek C5a oluşumuna yol açmasıdır. Polimetilmetakrilat ve kuprofan tipi diyaliz membranlarının kompleman aktivasyonuna neden olduğu oysa aynı etkinin polisülfon ve poliakrilonitril membranlarda pek gözlenmediği ifade edilmiştir. Bununla beraber diyaliz membranlarının kompleman sistemi üzerinden olduğu kadar doğrudan eozinofil

aktivasyonuna da sebebiyet vermeleri imkan dahilindedir. Eozinofiller nasıl yabancı cisimlere verilen nonspesifik enflamatuvar yanıtı katılıyorlarsa hemodiyaliz membranı gibi yabancı yüzeylere verilen organizma yanıtına da katılabilirler.

*** EOZİNOFİLİ & PERİFERİK KAN & FİZYOLOJİ:**

Deney hayvanlarında eozinofillerin sirkadyen bir ritme tabii oldukları saptanmıştır. Bu ritim aydınlık/karanlık sikluslarınca olduğu kadar beslenme ile de düzenlenmektedir. Kan eozinofil düzeyindeki diurnal varyasyonlar incelendiğinde gece geç saatlerde kan eozinofil düzeyi maksimuma ulaşmakta, sabaha doğru azalmakta, öğleden sonra yükselmektedir. Bu haliyle kan eozinofil düzeyindeki otonom ritim, adrenal glukokortikoid düzeyleriyle uyumlu bir ilişki göstermektedir. Kan eozinofil lökosit düzeyi menstrüal siklusa da etkilenmektedir. Ovulasyon sırasında geçici bir düşüş olurken menstrüasyonda bunun yerini ılımlı bir artış almaktadır. İnsanlarda erkek popülasyonunda ise periferik kan eozinofil düzeyinde yaşla birlikte göreceli bir azalma meydana geldiği bildirilmiştir. Yine hamilelik diğer bir fizyolojik eozinopeni nedenidir.

*** EOZİNOFİLİ & PERİFERİK KAN & HELMİNTİK ENFEKSİYON:**

Helminthik infestasyonlara periferik kan eozinofilisinin eşlik ettiği 20. yüzyılın başından beri bilinmektedir. Helminthler protozoalara göre çok daha şiddetli bir eozinofili cevabı yaratmaktadır. Helminthik (nematod, cestod, trematod) parazitler insan ve hayvan konakçılarında kan ve doku eozinofilisine neden olmaktadır. Periferik kan eozinofilisi özellikle helminthik parazitin dokudaki göçünde en belirgindir. Parazitin organizmaya girişi önce nötrofiliye ardından eozinofiliye neden olmaktadır. Akut dönemde eozinofil periferik kan düzeyleri progressif olarak artar ve maksimum bir seviyeye ulaşır. Bir süre bu düzeyde kaldıktan sonra dereceli bir şekilde azalır. Paraziter eozinofilinin kandaki gelişimini gösteren eğriye “Lavier eğrisi” adı verilmektedir. Eozinofilinin ortaya çıkabilmesi için konağın, eozinofiliye neden olacak minimum miktarda parazit ile enfekte olması gereklidir. Bununla beraber filaryazis, strongyloidiasis ve distomatozis (*Fasciola hepatica*) gibi metabolizması yüksek parazitlerle enfeksiyonda az miktarda parazit bile ciddi bir eozinofili yanıtının doğmasına neden olabilmektedir. Konağa özgü olmayan parazitler (visceral larva migrans, *Brugia pahangi*) konağa özgü parazitlere göre çok daha şiddetli bir eozinofiliye yol açmaktadır. Gelişimini barsaklarda tamamlayan ve erişkinleri barsakta yerleşen *Enterobius*, *Trichuris* ve *Taenia* gibi parazit enfeksiyonlarında periferik kan eozinofil düzeyi çok yükselmez. Buna karşın *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Ascaris* gibi larvaları kanda bulunan veya filarya, *Schistosoma* ve karaciğer trematodları gibi erişkinleri dokularda yerleşen parazit enfeksiyonlarında eozinofili yanıtı daha şiddetli olmaktadır.

Parazitlere verilen eozinofilojenik stimulus, parazitin veriliş yoluna, doza ve konakçıya göre değişmektedir. *Ancylostoma ceylanicum* larvalarının perkütan verilmesinden ancak 4 hafta sonra periferik kan eozinofilisi oluşmaktadır. Oysa *Trichinella spiralis* larvalarının intravenöz verilmesinden 2 gün sonra ortaya çıkan ve 6-7. günde maksimuma ulaşan bir periferik kan eozinofilisi ortaya çıkmaktadır. *Necator americanus* larvalarının perkütan yolla enjekte edildiği 3 insanda ise 3-6 hafta sonra periferik kan eozinofilisi oluşmuştur. Fareler, *Ascaris suum* enfeksiyonuna 28. günden sonra ve % 17 düzeyinde bir periferik kan eozinofilisi ile yanıt vermektedirler. Aynı fareler *Toxocara cati* ile enfekte edildiklerinde eozinofili ilk günden itibaren olmakta ve 21. günde % 26 ‘lık maksimum düzeyine ulaşmaktadır. *Toxoscariasis leonina* enfeksiyonu ise 7-28. günler arasında varolan ancak ılımlı bir eozinofiliye neden olmuştur. Deney hayvanlarında oluşturulmuş *Schistosomiasis mansoni* enfeksiyonunda periferik kan ve kemik iliği eozinofilisinin başlaması, enfeksiyondan 6 hafta sonra, konakçı dokularında yumurtaların birikimi ile eşzamanlı olmuştur. *Schistosomiasis* insanda hem periferik kan hem kemik iliği eozinofil sayısını arttıran bir hastalıktır. *Schistosomiasis*de eozinofil lökosit düzeyleri bimodal patern göstermektedir. İlk zirve, yumurta depozisyonu, matürasyonu ve Kupfer hücre hiperplazisiyle ilişkilidir. İkinci zirve nokta ise bazı adult parazitlerin ölmesinden önceki döneme denk gelmektedir. Eozinopoezis, enfeksiyondan sonraki 40. günde şiddetlenip 50. günde maksimum düzeye ulaşmaktadır. İlk eozinofil lökosit piki marjinal havuzun mobilizasyon ve redüstribisyonuna bağlıyken ikinci pik kemik iliği ve karaciğerdeki ekstrasmedüller eozinopoeze bağlıdır. Bu yüzden bu faza prodüktif faz da denir. Prodüktif fazda monosit/makrofaj seri elemanları da artarken nötrofil lökositlerde azalma meydana gelir. Deneyisel çalışmalar periferik kan eozinofilisine natural killer aktivitesindeki artışın da eşlik ettiğini göstermektedir. *Schistosomiasis*de eozinofil lökositler için tanımlanan bimodal patern mast hücreleri için de geçerlidir.

Mast hücre kökenli faktörlerin *Toxocara canis* enfeksiyonuna verilen periferik kan eozinofilisi yanıtında önemli bir rol oynadığı ifade edilmiş olsa da parazitik enfestasyonlara eozinofili cevabının verilmesi esas olarak lenfositleri ilgilendirmektedir. Hipotimik deney hayvanlarının *Mesocostoides corti* adlı parazite doku ve periferik kan eozinofilisi yanıtını verebilmesi ancak periferik lenfoid hücrelerin ve timositlerin enjeksiyonundan sonra mümkün olabilmektedir. Konjenital atimik deney hayvanlarının *Fasciola hepatica* 'ya verdikleri eozinofili yanıtında normal kontrollere göre fark olmadığı iddia edilmiş olmakla beraber meme bezi lümenine multipl nematod larvalarının enjekte edildiği hayvanlarda gerek doku gerekse periferik kan eozinofilisinin CD25(+) MHC Class II taşıyan aktive T lenfositlerin varlığı ile beraber olduğu gösterilmiştir.

Trichinella spiralis ile duyarlaştırılmış lenfositler *Trichinella* antijenine maruz kaldıklarında eozinofil koloni stimulan faktörler serbestlemektedirler. *Trichinella spiralis* larvalarının intravenöz enjeksiyonu aynı zamanda eozinofillerin terminal diferansiyasyonundan önceki hücre sikluslarının süresini de kısaltmaktadır. *Trichinella* ile enfekte olmuş hayvanlarda eozinofil üretim zamanı 30 saatten 9 saate düşmüştür. Parazit infestasyonu kemik iliğinde tanınabilir eozinofillerin oranı % 4.5 'tan % 22 'ye çıkmaktadır. Diğer yandan kemik iliğinde eozinofillerin transit zamanı da 5.5 günden 3.5 güne düşmektedir. Parazitlerin neden olduğu doku ve periferik kan eozinofilisinde lenfositlerce sentezlenen IL-3 ve IL-5 gibi eozinofilopoetiklerin önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Parazitlerde duktus torasikustaki lenfositlerin IL-5 salgıladığı, *Mesocostoides corti* ile enfekte farelerde dalak hücrelerinin IL-3 ve IL-5 salgıladığı gösterilmiştir. Bu sitokinlerin içinde dominant rolü IL-5 oynamaktadır. Anti-IL-5 monoklonal antikorlarıyla helmintlere verilen periferik kan eozinofilisinin ve akciğer eozinofil infiltrasyonunun bloke edilebileceği ortaya konulmuştur.

Helmintik parazitlere verilen periferik kan eozinofilisinin antiparaziter immünitadaki yeri netleşmemiştir. Deney hayvanlarında allerjen maruziyeti ile oluşturulmuş periferik kan eozinofilisinin karaciğer amip apsesinin gelişimini önlediği bildirilmiştir. Periferik kan eozinofilisinin anti-IL-5 antikorlarıyla baskılandığı hayvanlarda intrakraniyal lokalizasyonlu *Angiostrongylus cantonensis* adlı parazitin hayat süresinin arttığı gözlenmiştir. IL-5 overekspresyonu *Schistosoma mansoni*, *Trichinella spiralis* ve *Nippostrongylus brasiliensis* enfestasyonlarında konakçı direncini artırırken *Toxocara canis* enfeksiyonunda anlamlı bir etkinlik gösterememiştir. Diğer yandan başka bir çalışmada yüksek periferik kan eozinofil düzeyine sahip olmanın *Trichinella spiralis* enfeksiyonuna karşı koruyuculuk sağlamadığı ifade edilmiştir. Periferik kan eozinofilisi bazan *Schistosomiasis* ve *Filariasis* tedavisini takiben de oluşabilmektedir. Anti-helmintik ilaçlar eozinofiliyi geçici olarak arttırmakta sonra birden düşürmektedirler.

*** EOZİNOFİLİ & PERİFERİK KAN & KANSER:**

Periferik kan eozinofilisi, T hücreli lenfomalara, B hücreli lenfomalara, kötü diferansiye lenfositik lenfomalara, Sezary sendromuna, maliyn fibröz histiyositom, mide, tiroid, maksiller sinus, kolon, akciğer, meme, over ve serviks karsinomlarına eşlik edebilmektedir. Myeloma bazan hipereozinofilik lökomoid reaksiyon ile beraber olabilmektedir. Literatürde myelomalı bir olguda $162.720/\text{mm}^3$ düzeyine ulaşan bir periferik kan eozinofilisi saptanmıştır.

Tümörlere eşlik eden periferik kan eozinofilisinin etiyolojisinde açığa çıkan eozinofilopoetiklerin olduğu kadar bazan neoplastik hücrelerin eozinofilik seri elemanlarına spontan transformasyonu ve diferansiyasyonu da rol oynamaktadır. Non-Hodgkin lenfomalı bir olgunun lenf nodu hücreleri kültür ortamına konduğunda farklı matürasyon düzeylerinde eozinofil lökositlerin olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem neoplastik hücre klonlarının eozinofil diferansiyasyon programını değişik kademelere sevkdebilecek moleküller salgılayabileceğini göstermektedir. Eozinofilopoetik bileşikler gerek tümör hücrelerince gerek tümör antijenlerine yanıt olarak normal T hücrelerince üretilebilmektedir. Tümörler, eozinofilopoetikler dışında eozinofil degranülasyonunu tetikleyen bileşikler de salgılamaktadır. Lösemi, non-Hodgkin lenfoma ve myelofibrozis olgularında kemik iliği eozinofil lökositlerinde degranülasyon meydana geldiği gösterilmiştir. Yine büyük hücreli anaplastik tip akciğer kanserli bir olguda eozinofil degranülasyonu sonucu serum ECP düzeylerinin yükseldiği ve hipereozinofiliye eşlik eden, sol ventrikülü tutan, akut nekrotik evrede endomyokardiyal hastalık geliştiği tesbit edilmiştir. Maliyn süreçler eozinofil proliferasyon ve degranülasyonlarını tetikledikleri gibi eozinofil morfolojisini de değiştirebilmektedirler. Literatürde bir T hücreli lenfoma olgusunda periferik kan eozinofillerinin 4-6 loblü nukleus ve atipik dev granüller taşıdığı gözlenmiştir.

Periferik kan eozinofil sayısını arttıran bir neoplastik hastalık ta eozinofilik myeloproliferatif sendromdur. Eozinofilik lösemiler trombosit disfonksiyonu ve arteriyel trombozise predispozisyon yaratabilir, pulmoner eozinofilik granülom ile beraber olabilirler. Akut myelomonositik lösemi seyrinde bazan ekstrapredüküller tümörler oluşmaktadır. O zaman bu durumda granülositik sarkomdan söz edilmektedir. Eozinofilik lösemilerin seyrinde de böyle tümörler oluşabilmektedir. Kemoterapi uygulamaları nadiren akut eozinofilik lösemiye indükleyebilmektedir.

*** EOZİNOFİLİ & PERİFERİK KAN & KONTROL:**

Normal şartlar altında eozinofillerin kemik iliğindeki üretimleri, salınımları, dolaşımdaki miktarları ve dokuya geçişleri arasında bir denge vardır. Bu fonksiyonel kompartımanlarda meydana gelebilecek değişiklikler kendini eozinopeni veya eozinofili ile gösterebilmektedir.

Serebral ventriküllere L-Dopa verilmesiyle eozinopeni oluştuğunun gözlenmesinden sonra periferik kan eozinofil düzeyinin santral dopamin reseptörlerince kontrol edilebileceği öne sürülmüştür. Ardından santral sinir sistemi beta adrenerjik reseptörlerin de hipofiz-adrenal gland üzerinden kan eozinofil sayısını regüle edebileceği bildirilmiştir. Bununla beraber kan eozinofil sayısının primer kontrolü hipotalamohipofiz-adrenal aksından bağımsız mekanizmalarca düzenlenmektedir. Periferik kan eozinofilisi yanıtı öncelikle organizmanın genetik donanımına bağlıdır. MHC-B10.D2 (+) olan deney hayvanlarının siklofosfamide B10, B10.A ve B10.BR olanlara göre daha şiddetli bir eozinofili yanıtı verdiği saptanmıştır. Bazal doku eozinofil düzeylerinin oluşturulmasında eotaksin gibi kemokinler sorumluyken periferik kan eozinofilisi yanıtı büyük ölçüde CD4(+) T lenfositlerin kontrolünde olan bir süreçtir. Eozinofilisi olan hayvanların lenfositlerinin iradiyasyona uğratılmış hayvana verilmesiyle bu deneklerde periferik kan eozinofilisi meydana getirilebilmiştir. Aktive T lenfositlerinden salınan lenfokinler eozinofillerin postmitotik diferansiyasyon ve proliferasyonunu regüle etmektedirler. T lenfositler özellikle parazitik enfeksiyon ve allerjik reaksiyonlara verilen periferik kan eozinofilisi yanıtında santral rol oynamaktadırlar. Buna karşın sellüler ve humoral immün sistem yetmezliği olan çocukların da periferik kan eozinofilisi yanıtı verebilmeleri nedeniyle bu sürecin spesifik immün mekanizmalardan bağımsız olarak meydana gelebileceği de bildirilmiştir. Belki bu olgularda tanımlanmamış bir T hücre subtipi operatif olabilir.

*** EOZİNOFİLİ & PULMONER & ATMOSFERİK KİRLETİCİLER:**

Bazı araştırmacılar hava kirliliğinin bronşiyal hiperreaktivite ve bronşiyal eozinofiliye neden olduğunu ifade ederlerken bazıları endüstriyel hava kirliliğinin balgam nötrofil, lenfosit ve alveoler makrofaj içeriğini arttırdığını ancak eozinofil lökosit içeriğini değiştirmediklerini söylemektedirler. Tüpgaz veya doğal gazın ısıtma, pişirme amaçlı yakılmasıyla açığa çıkan NO₂ havayollarına eozinofillerin kemotaksisine ve epitelyal injury'e neden olabilmektedir. Bu mekanizma çevresel kirleticilerin indüklediği havayolu aşırıcevaplılığında eozinofillerin önemli rol oynayabileceklerini düşündürmektedir. Yoğun trafikte maruz kalan NO₂ maruziyetinin nazal allerjen provokasyonuna verilen erken fazdaki eozinofil aktivasyonunu ve ECP salınımını arttırabileceği öne sürülmüştür.

Bir diğer atmosferik kirleticisi olan ozon da NO₂ gibi astmatiklerde havayolu reaktivitesini arttırmaktadır. Ozon inhalasyonu nazal antijen maruziyetine verilen nötrofil akümülyasyonunu 7, mononükleer hücre akümülyasyonunu 10, eozinofil akümülyasyonunu ise 20 kat arttırmıştır. Son yıllarda üzerinde sıkça araştırma yapılan dizel egzoz partiküllerinin de ozon gibi allerjik havayolu enflamasyonunu arttırdığı tesbit edilmiştir. Dizel egzoz partikülleri nazal epitele eozinofillerin adezyonunu arttırmakta, eozinofil degranülyasyonunu tetiklemektedir. Bunun nedeni dizel egzoz partiküllerinin havayolu epiteline GM-CSF veya akciğer dokusunda IL-5 ekspresyonunu arttırması olabilir. Bu partiküller akciğerde aynı zamanda morfolojik patolojilere de neden olmaktadır. Deneysel çalışmalarda 16 hafta boyunca haftada bir kez intratrakeal dizel egzoz partikülleri verilen farelerde mukus sekresyonunun arttığı, goblet hücrelerinde proliferasyon meydana geldiği, submukozal eozinofil sayısında 8, havayolu direncinde 11 kat artış meydana geldiği gözlenmiştir. Dizel egzoz partiküllerine maruz bırakılan kobayların akciğerleri histolojik olarak incelendiğinde organik partiküllerin 3 alveoler hücre tipi (alveoler makrofaj, tip 1 pnömosit, intersisyel makrofaj) dışında eozinofil lökositlerde de yoğun olarak bulunduğu saptanmıştır. Bu gözlem eozinofillerin akciğerde organik partiküllere verilen savunma mekanizmasında ve temizlenme işleminde rol alabileceklerini göstermektedir.

*** EOZİNOFİLİ & PULMONER & ETİYOLOJİ:**

İdiyopatik akciğer fibrozisi, astım ve hipersensitivite pnömonitisi, bronkoalveoler lavaj sıvısı eozinofilisine neden olan en sık hastalıklardandır. BAL sıvısında % 5 'in üzerinde eozinofil lökosit saptanan olguların analizinin yapıldığı bir çalışmada hastaların % 40 'nın intersisyal akciğer hastası, % 17 'sinin AIDS ile ilişkili pnömoni, % 15 'nin idiyopatik eozinofilik pnömoni ve % 12 'sinin ise ilaçlara bağlı akciğer hastalığı olduğu bildirilmiştir. Bronş karsinomu da bir diğer bronşiyal eozinofili nedenidir. Havayolu IL-5 ve GM-CSF ekspresyonu astım dışında bronşektazi ve diffüz panbronşiyolit sürecinde de meydana geldiğinden bu hastalıklarda da havayolu eozinofilisine rastlanılabilir. Ekstresek allerjik alveolitis olgularında BAL sıvısında eozinofil lökosit artışına ECP artışı eşlik ettiğinden bu hastalıkta havayolu eozinofil degranülasyon ve aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. Tıpkı bunun gibi muhtemelen sarkoidozda da eozinofil aktivasyonu olagelmektedir. Sarkoidozis, bazan 8000/ mm³ 'ün üzerine ulaşan bir hipereozinofili ile beraber olabilir. Sarkoidozis olgularının ana bronşlarından yapılan biyopsi incelemelerinde hastaların yarısından fazlasında genişlemiş endotel hücreleriyle yakın temasta olan eozinofil lökosit agregatları gözlenmektedir. Bazan bu agregata trombositlerden oluşan beyaz trombüsün de eşlik ettiği izlenmiştir.

ARDS 'de bronş lavaj sıvısında ECP ve myeloperoksidaz düzeyleri artmaktadır. Araştırmacılar ECP ve myeloperoksidaz düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulduklarından ve ECP 'nin eozinofil kökenli, myeloperoksidazın ise nötrofil kökenli bileşikler olduğunu düşündüklerinden, nötrofil ve eozinofilleri aktive eden sürecin ortak bir mekanizma olduğunu bildirmişlerdir. Bununla beraber ECP nötrofillerce de sentezlenebildiğinden ARDS patogeneğinde eozinofillerin anlamlı bir rolleri olmadığını düşünmek daha uygun olacaktır. Serum ve balgamda ECP ve myeloperoksidaz düzeylerini arttıran bir hastalık da kistik fibrozistir. Yalnız kistik fibroziste serum ECP düzeylerindeki artış nötrofil aktivasyon markırlarının tersine antibiyoterapi ile düzelmemektedir. Bu da kistik fibroziste eozinofil lökosit aktivasyonu olduğunu göstermektedir. Kistik fibroziste serum ECP artışına EPO ve EDN artışının eşlik etmesi de bu düşüncüyü desteklemektedir. Kistik fibrozislilerin balgamındaki ECP düzeyi IL-3 ve IL-8 ile korelasyon gösterirken astımlıların balgamındaki ECP düzeyi IL-5, RANTES ve IL-8 ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Bu gözlem astım ve kistik fibroziste farklı sitokin profillerinin eozinofil aktivasyonundan sorumlu olduğunu göstermektedir.

Eozinofil lökositler sadece astımda değil kronik bronşitte de havayollarında bolca bulunmaktadır. Atopisi olmayan kronik bronşit olgularında yapılan bir çalışmada, kronik bronşit egzersizasyonu olanlarda stabil olgulara göre 30 kata varan bir havayolu eozinofilisi saptanmıştır. Kronik bronşit, tıpkı ARDS, idiyopatik akciğer fibrozisi ve kistik fibrozis gibi bronş lavaj sıvısında myeloperoksidaz ve ECP düzeylerini arttıran bir hastalıktır. Kronik bronşitli olgulara havayolu obstrüksiyonu ile serum ECP veya balgam ECP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup kronik bronşitte gözlenen bronşiyal eozinofili sürecinde IL-5 'in rolü yoktur.

*** EOZİNOFİLİ & PULMONER & FİBROZAN ALVEOLİT:**

Akciğerde fibrozis ile seyreden süreçlere doku eozinofil akümülyasyonu eşlik edebilmektedir. Deskvamatif intersisyal pnömoni, skleroderma akciğer tutuluşu, bleomisin 'in neden olduğu akciğer fibrozisi ve bronşiyolit obliterated organizing pneumonia 'da akciğer dokusu veya bronş lavaj sıvısında eozinofillerin yoğunlaştığı gözlenebilir. İdiyopatik bronşiyolit obliterated organizing pneumonia ilk kez 1985 yılında Epler ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Fibrotik akciğer hastalıkları doku eozinofil akümülyasyonuna neden oldukları gibi BAL sıvısında ECP 'yi de arttırmaktadırlar.

İnorganik inert toz maruziyetleri de daha fibrozis oluşmadan eozinofilleri akciğere çekebilmektedir. Crocidolit asbest inhalasyonuna maruz kalan hayvanlarda 1-3 gün sonra havayollarına eozinofil ve nötrofillerin toplandığı görülmüştür. Silikonun subkutan enjekte edildiği transseksüel bir erkekte akut silikon pnömonisi meydana gelmiş ve eozinofil lökositlerin alveolit sürecine katıldıkları gözlenmiştir. Deneysel çalışmalar asbest maruziyetinin muhtemelen endotel hücreleri ve alveoler makrofajlar üzerinden akciğerin prokoagülan aktivitesini arttırdığını göstermiştir. Artmış fibrin depozisyonu ise fibrotik akciğer hastalıklarının klasik bir histolojik bulgusu olup fibroblast proliferasyonunu modüle etmektedir.

İdiyopatik akciğer fibrozisi parankimal enflamasyon ve intersisyal fibrozis ile karakterize fatal bir hastalıktır. Etiyolojisinde atopi dahil çeşitli risk faktörleri sorumlu tutulmuştur. İdiyopatik akciğer fibrozisinde lenfositler infiltratif süreçten, nötrofiller ise daha çok fibrotik süreçten sorumlu gibi görünmektedir. İdiyopatik akciğer fibrozisinde serum ve BAL sıvısında IL-8 düzeyleri artmaktadır. Bu artışın hastalık aktivitesiyle ilişkili olması ise zemindeki nötrofilik alveolit önemi göstermektedir.

İdiyopatik pulmoner fibrozisde major efektör hücrenin nötrofil olduğu kabul edilse de eozinofillerin bu hastalıkta enflamatuvar sürece katkıda bulunması ihtimal dahilindedir. Olguların 1/3 'nde BAL sıvısında eozinofil sayısının nötrofillerden fazla olması da bu görüşü desteklemektedir.

İdiyopatik akciğer fibrozisinde PGD2, histamin ve HETE 'ler gibi mast hücre ürünü olabilecek eozinofil kemoatraktanları akciğer dokusunda artmaktadır. İnsan akciğer fibroblastları da salgıladıkları GM-CSF ile eozinofillerin hayat sürelerini uzatmaktadır. İdiyopatik akciğer fibrozisli olgularda BAL sıvısında ECP artmaktadır. Bu hastalarda BAL sıvısı ECP düzeyi ile akciğer difüzyon kapasitesi arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise fibrozan alveolit olgularında eozinofillerin özellikle toraks BT 'de "buzlu cam görünümü" olan alanlarda yoğunlaştıkları ifade edilmiştir. İdiyopatik akciğer fibrozisinde BAL sıvısı nötrofil ve eozinofil lökosit sayısındaki artışın kötü prognozu yansıttığı, % 5 'i aşan bronşiyal eozinofilinin gerek idiyopatik akciğer fibrozisinde gerek kollajen vasküler hastalıkların neden olduğu akciğer fibrozisinde hastalığın progressif seyir izleyebileceğini düşündürmesi gerektiği bildirilmiştir.

*** EOZİNOFİLİ & PULMONER & FİZYOLOJİ:**

İnsan akciğerinde, nöroepitelyal cisimlerde mast hücreleri, nötrofil ve eozinofillerin varlığı gösterilmiş olmakla beraber normalde insan alt solunum yollarında eozinofillere nadiren rastlanmaktadır. Bronkoalveolar lavaj sıvısında normalde % 2 'den az eozinofil lökosit olmalıdır.

Pulmoner eozinofilisi olanların çoğunda 500/mm³ 'ün üzerinde periferik kan eozinofilisi bulunmaktadır. Bununla beraber periferik kanda eozinofili olmadan da akciğerde eozinofilik infiltrasyon meydana gelebilmektedir.

*** EOZİNOFİLİ & PULMONER & İLAÇ:**

İlaçlar akciğerde Loeffler sendromu benzeri bir tablo meydana getirebilmektedirler. Anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri, nikel tozlarının inhalasyonu, salazosulfapiridin, minocycline, GM-CSF ve tolfenamik asid ile eozinofilik pnömoni indüklenebilmektedir. Eozinofilik pnömoniye neden olabilecek diğer ilaçlar: penisilin, ampisilin, asetaminofen, etambutol, naproksen, diklofenak, alüminyum, fenitoin, klorpromazin, karbamazepin, nitrofurantoin, tamoksifen, aspirin, bleomisin, metotreksat, sulfonamid, tetrasiklin ve paclitaksel'dir.

*** EOZİNOFİLİ & PULMONER & SINIFLAMA:**

İlk kez 1952 'de Crofton ve arkadaşları pulmoner eozinofilii sınıflandırdılar.

► PRİMER → Loeffler sendromu, akut ve kronik eozinofilik pnömoni, hipereozinofilik sendrom, allerjik bronkopulmoner asperjillozis, tropikal pulmoner eozinofili, allerjik granülomatöz (Churg-Strauss sendromu), astma, eozinofilik granüloma

► SEKONDER → A) Enfeksiyonlar (mikobakteri, mantar, Brusella)
B) Neoplastik (Hodgkin, sarkomlar, bronş karsinomu)
C) Diğer (sarkoidozis, romatoid artrit)
D) İlaçlar (Metotreksat, nitrofurantoin, nonsteroid antienflamatuvarlar, izoniazid, tetrasiklin, penisilin, prokarbazin, imipramin, aspirin, bleomisin, beklometazon, kaptopril, altın, penisilamin, PAS, fenitoin, sülfonamidler, sulfasalazin, klorpromazin)

*** EOZİNOFİLİ & PULMONER & TARİHÇE:**

1932 yılında ilk kez Loeffler adlı araştırmacı periferik kan eozinofilisi ile geçici migratuvar akciğer infiltratlarının beraberliğini tanımlamıştır. Ardından Crofton, eozinofilik akciğer infiltrasyonlarını 5 gruba ayırmıştır. 1952 yılında Reeder ve Goodrich akciğer infiltrasyonları ve periferik kan eozinofilisinin beraberliğini PIE sendromu olarak adlandırmışlardır. 1969 'da Liebow ve Carrington ise "eozinofilik pnömoni" kavramını literatüre kazandırmışlardır.

*** EOZİNOFİLİ & TUMÖRAL:**

Tümörler ile beraberlik gösteren değişik eozinofilik enflamatuvar süreçler tanımlanmıştır: T hücreli lenfomalara eşlik eden eozinofilik pnömoni + eozinofilik plörezi, akut myelomonositik lösemiye (M4) eşlik eden kemik iliği eozinofilisi ve astrositoma eşlik eden beyin-omurilik sıvısı eozinofilisi ilk verilebilecek örneklerdir. Tümöral eozinofili, mide, kolon ve rektum kanserinde; meme, over ,serviks ve

uterus kanserinde; mesane, maksiller sinus, larinks, cilt ve akciğer kanserine olduğu kadar Hodgkin hastalığına da eşlik etmektedir. Derinin bazal hücreli karsinomlarında anlamlı bir granülosit infiltrasyonu saptanmazken skuamöz hücreli karsinomlarında özellikle eozinofilleri ilgilendiren bir granülosit infiltrasyonu göze çarpmaktadır.

Eozinofil lökositler mycosis fungoides 'de dermal infiltrata Sezary hücreleriyle beraber katılabilmektedirler. Serum ECP düzeyleri sadece astım, bronşektazi ve hipersensitivite pnömonisinde artmaz, akciğer kanserinde de artmaktadır. 5475 akciğer hastası üzerinde yapılan 11 yıllık bir prospektif çalışmada, astım ve Loeffler sendromundan sonra en sık balgam eozinofilisine yol açan tablonun akciğer karsinomu olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada 549 akciğer kanserli olgunun % 12.4 'nde balgam eozinofilisi saptanmıştır.

Tümöral eozinofilinin en bilinen nedeni maliyn hücrelerce serbestlenen eozinofil kemotaktik faktörlerdir. Lenfoma hücreleri salgıladıkları kemotaktik faktörlerle histiyosit, eozinofil, lenfosit ve plazmositleri çekerek tümöre tipik histolojik zemini oluşturmaktadırlar. Eozinofil kemotaktik faktörler, lösemi ve lenfoma hücreleri dışında akciğerin skuamöz hücreli, büyük hücreli kanserleri, özefagogastrik bileşkede lokalize olmuş müsinöz adenokarsinom, serviks karsinomu ve santral sinir sisteminin histiyositik lenfoma hücrelerinden kaynaklanabilmektedir. Tümörler, eozinofil kemotaksisini tetikleyen bileşikler olduğu gibi inhibe eden bileşikler de salgılayabilmektedirler. Diğer bir gözlem de B hücreli lenfoma klonlarının OKT4(+) T lenfositlerinden sentezlettirdiği bir eozinofil kemotaktik faktörün eozinofil lökositlerde "respiratuvar burst" aktivitesini baskılamasıdır. Bu gözlem eozinofil sitoskeletonunu harekete geçiren her stimulusun eozinofil oksidatif metabolizmasını stimüle etmeyeceğini de göstermektedir.

Hodgkin hastalığı histolojik olarak değişen derecelerde doku eozinofil infiltrasyonu ile karakterizedir. İn vitro çalışmalar Hodgkin hastalığı olanların lenf nodu hücrelerinin eozinofil kemotaktik faktörler salgıladığını ortaya koymuştur. Diğer yandan Hodgkin hastalıklı bireylerin lenf nodlarında yoğun bir MBP ve EPO depozisyonu olduğundan bu eozinofil akümülyasyonuna eozinofil degranülasyonunun da eşlik ettiği düşünülmektedir. İmmünoperoksidaz teknikleri ile hastalıklı doku incelendiğinde hem Reed-Sternberg hücrelerinde hem de bunlara komşu hücrelerde yoğun bir IgE molekül yoğunluğu göze çarpmaktadır. Bu nedenle eozinofillerin Hodgkin hastalığına katılmalarında bir ölçüde bu depozitlerin de rolü olduğu sanılmaktadır. Hodgkin hastalığındaki eozinofil akümülyasyonu reaktif bir süreç gibi görünmekle beraber eozinofil lökositler bu hastalıkta bazı histopatolojik tabloların devamlılığına katkıda bulunabilirler. Nodüler sklerozan Hodgkin hastalığında nodüler skleroz sürecinden temel olarak eozinofillerden salınan TGF-beta 1 'in sorumlu olduğu bildirilmiştir. Eozinofiller aynı zamanda yüzeylerinde CD30L (CD30 Ligand) ekspresse ettiklerinden CD30(+) olan Hodgkin ve Reed-Sternberg hücrelerinde proliferasyonu tetikleyebilmektedirler. CD30(+) 'liğine büyük hücreli anaplastik lenfoma, maliyn lenfoma ve Burkitt lenfomada rastlanılabilmektedir.

Tümöral eozinofilinin bir nedeni tümör hücrelerinden salınan eozinofil kemotaktik faktörler iken diğer bir nedeni IL-3, GM-CSF gibi eozinofilopoetik sitokinlerdir. Over kanseri gibi bazı tümörler ise stromalarında MCP-1 ve MIP-1 alfa gibi kemokinleri ekspresse ederek lökosit infiltrasyonuna neden olmaktadır. Tümörler görüldüğü üzere salgıladıkları kemokin ve sitokinlerle eozinofilleri çekmekte ve bu hücrelerin apoptozise gitmelerini engelleyebilmektedirler. Buna karşın adenokarsinom gibi bazı tümörler ise eozinofil lökosit apoptozisini tetikleyen bileşikler salgılayabilmektedir.

Rektum kanserinde stromal eozinofillerin IL-5 taşıdığı ancak tümör hücrelerine temas eden eozinofillerde IL-5 transkriptlerinin bulunmadığı ve bu hücrelerin hızla apoptozise giderek içerdikleri toksik proteinleri ortama serbestledikleri gözlenmiştir. Tümöral eozinofilinin diğer bir nedeni de vasküler invazyondur. Tümör hücreleri ya endotele sitotoksikite göstererek yada endotel hücreleri arasındaki bileşkeleri açarak vasküler lümene ulaşabilirler. Vasküler invazyon gösteren tümörlerde invazyonun olduğu yerde yoğun bir trombosit agregasyonu ve muhtemelen trombositlerden salınan mediyatörlere bağlı olarak granülosit infiltrasyonunun meydana geldiği gözlenmiştir.

*** EOZİNOFİLİK ALVEOLİT:**

Allerjik bronkopulmoner aspergillozis, Churg-Strauss Sendromu, eozinofilik pnömoniler, skleroderma, fungus-helmin-ilaç (amiodaron) 'a bağlı oluşabilir.

*** EOZİNOFİLİK BRONŞİT:**

Tanı, balgam veya indükte balgamda eozinofil oranının % 3 'ten fazla olması ve solunum fonksiyon testlerinin normal olmasıyla konulmaktadır. İlk kez 1989 yılında Gibson PG ve arkadaşları (Lancet 1989; 1: 1346-8), 3 aydan uzun süreli kronik öksürüğü olan, ancak solunum fonksiyon testleri ve metakoline bronşiyal yanıtı normal olan bir hasta grubuna dikkat çekmiştir. Etiyopatogeneizde hava yolu inflamasyonuna ek olarak atopi, sigara, mesleki faktörler, alerjenler ve sitokinler sorumlu tutulmaktadır. Atopi astımlılarda olduğu gibi hastaların ancak belli bir bölümünde (veya yarıdan azında) saptanmaktadır (Brightling CE, et al. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 406-10). Akrilatların eozinofilik bronşitin gelişimine yol açan mesleki faktörlerden biri olduğu bildirilmektedir (Lemiere C, et al. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 852-3). Lateks (Quirce S, et al. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 143), kloramin (Krakowiak AM, et al. Occup Med 2005; 55: 396-8), formaldehit (Yacoub MR, et al. Allergy 2005; 60: 1542-4) ve mantar sporları (Tanaka H, et al. Chest 2002; 122: 1080-1085) da eozinofilik bronşite neden olabilmektedir. İzosiyanata maruz kalan bir dökümhane işçisinde ve una maruz kalan bir fırıncıda da eozinofilik bronşit saptanmıştır (Di Stefano F, et al. Thorax 2005).

Astımlılarla kıyaslandığında balgam IL-13 düzeylerinin eozinofilik bronşitlilerde daha az olduğu bildirilmiştir (Park SW, et al. Chest 2005; 128: 1921-7).

Kronik öksürük yakınması ile başvuran hastaların %10-15'inde görülmektedir. Üç aydan uzun süreli öksürük yakınması olan, ancak birlikte dispne, wheezing, disfaji, hemoptizi ve post nazal akıntı yakınmaları olmayan hastalarda kronik öksürük sebepleri içerisinde düşünülmelidir. Laboratuvar tetkiklerinde solunum fonksiyon testleri, metakoline bronş cevabı normal olup, günlük PEF değişkenliği yoktur. tanıyı koymada en önemli inceleme yöntemi, balgamda eozinofil oranının arttığına gösterilmesidir. Öksürük inhale kortikosteroidlerin düzenli kullanımı ile düzelir (Nejla S. Toraks Dergisi 2000; 1: 77-80). Eozinofilik bronşitin uzun takipte inhaler steroid tedavisine rağmen nadiren tam rezolüsyona uğradığı, 32 olgunun % 9'unda bronşiyal hiperreaktivite, % 16 'sında irreversibl havayolu obstrüksiyonu geliştiği gözlenmiştir (Berry MA, et al. Clin Exp Allergy 2005; 35: 598-601).

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON:**

Enflamasyon yaşayan dokuların hasara verdikleri yanıtı ve amacı hasara uğrayan bölgenin orijinal fonksiyonunu düzeltmektir. Enflamatuvar reaksiyonların karakteristiği lökositlerin dokuda birikmesidir. Bu süreç dokuda üretilen birtakım kimyasal sinyallerce meydana getirilmektedir. Eozinofil lökosit infiltrasyonu allerjik enflamatuvar reaksiyonların en önemli bulgularından birisi olmakla beraber eozinofiller, allerjik olan ve allerjik olmayan enflamasyonlara katılmaktadırlar.

Eozinofil lökositler üst ve alt solunum yollarında hem allerjik hem de nonallerjik hastalıklarda rol alabilmektedirler. Eozinofilik enflamasyon, semptomatik astma epizodlarının önemli bir bileşeni olduğu gibi allerjik rinitte görülen olfaktor disfonksiyonun nedeni de muhtemelen eozinofilik enflamasyondur. Nörojenik enflamasyona katılan ve atopik/allerjik enflamatuvar süreçlerin karakteristik hücresi olan eozinofil lökositler, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-16, GM-CSF, TGF-alfa, TGF-beta 1, gamma-interferon, LCF ve TNF-alfa gibi sitokinleri; MCP-1, MIP-1 alfa, eotaksin ve RANTES gibi kemokinleri sentezleyebilecek hücrelerdir. Eozinofil lökositler bazik proteinler, hidrolitik enzimler taşımakta, lipid mediyatörler ve reaktif oksijen metabolitleri üretebilmekte, tip 2 ve tip 3 nitrik oksid sentaz enzim sistemlerini ekspresse etmektedirler. Bazı eozinofil klonlarının gamma-interferon bazı eozinofil klonlarının ise IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezlediği gözlenmiştir. Bu gözlem eozinofil lökositlerin de T helper tip 1 veya tip 2 sitokinleri sentezleyecek şekilde programlanabileceklerini göstermektedir.

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON & ATOPI:**

Deneyisel çalışmalar duyarlı hayvanlara havayolu ile antijen verilmesinin eozinofilik enflamasyonu tetiklediğini göstermiştir. Buna paralel olarak kutanöz antijen maruziyetini takiben 6. saatte dokuda aktive eozinofillerin birikmeye başladığı izlenmektedir. İnek sütü allerjisi olan ve klinikte kutanöz bulgular veren olgularda ise eozinofil degranülasyonunun önemli bir immünolojik mekanizma olduğu bildirilmiştir. Bu örnekler antijenin havayolu, gastrointestinal sistem veya ciltten gelmesi durumlarında doku eozinofilisini tetikleyebileceğini göstermektedir. IgE-antijen komplekslerinin eozinofilleri aktive ettiği daha önceden ifade edilmiş olmakla beraber doku eozinofilisinin CD4(+) T lenfositlerinden salınan IL-5 gibi sitokinlerce ortaya çıkması da mümkündür.

Atopik bireyler IgE aracılı reaksiyonlara normal bireylere göre daha fazla eozinofil lökosit akümüülasyonu ile yanıt vermekte ve atopik olgularda anlamlı derecede daha yüksek periferik kan eozinofil lökosit düzeyleri saptanmaktadır. IgE bağımlı geç faz kutanöz allerjik reaksiyonlarda nötrofil,

eozinofil ve mononükleer hücrelerden ibaret olan mikst bir enflamatuvar infiltrat meydana gelmektedir. Klinik gözlemler atopik dermatitte serum ECP ile hastalık ciddiyeti arasında anlamlı korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Atopik dermatitte bellek T hücre infiltrasyonu ile E-selektin ekspresyonu arasında ve eozinofil lökosit infiltrasyonu ile VCAM-1 ekspresyonu arasında da anlamlı korelasyon vardır. Bu ekspresyonların nedeni geç faz kutanöz allerjik reaksiyonda dokuda IL-4 ve IL-5 gibi sitokinlerin sentezlenmesidir. Atopik dermatit akut dönemde daha çok IL-4, kronik dönemde ise daha çok IL-5 ekspresyonu ile karakterizedir. Diğer yandan eozinofilik kutanöz enflamasyonlarda keratinositlerden salınan IL-3 de eozinofil koloni stimulan etkinlik gösterebilmektedir.

Eozinofiller IgE aracılı allerjik deri reaksiyonlarında dokuda toplanıp granül proteinlerini boşaltmaktadırlar. Bununla beraber atopik dermatitlilerin periferik kan eozinofil düzeyinin sıklıkla yüksek ancak doku eozinofil düzeylerinin normale yakın olduğu izlenmektedir. Bunun nedeni atopik dermatitte dokuya gelen eozinofillerin granül proteinlerini, klasik degranülasyonla değil sitoliz sonucu serbestlemesi olabilir. Bu gözlem eozinofilleri dokuya çeken her enflamatuvar sürecin eozinofil aktivasyonuna yol açmayacağını hatta eozinofillerin ölümüne neden olabileceğini de göstermektedir. Aynı durum eozinofili ile seyreden “epizodik anjiyoödem” tablosu için de geçerlidir. İlk kez 1984 ‘de Gleich ve arkadaşları tarafından tanımlanan epizodik anjiyoödem tablosunda dermiste MBP depozisyonu oluşmakta ancak dermal eozinofil infiltrasyonu anlamlı düzeye ulaşmamaktadır. Gleich sendromu olarak anılan bu hastalıkta endotele yönelik otoantikorlar saptanmış ve periferik kan eozinofillerinin CD69 ekspresse etmediği bildirilmiştir. Tıpkı atopik dermatit ve Gleich sendromunda olduğu gibi oküler allerjisi olan olguların konjunktiva, kornea ve gözyaşlarında eozinofil granül proteinlerinin saptanması nedeniyle eozinofil lökositlerin atopinin oküler manifestasyonlarında da efektör rol oynadığı düşünülmektedir.

Bazı klinik immünolojik patolojilerde periferik kan eozinofilisinin IgE yüksekliği ile beraber olduğu gözlenirse de bazan eozinofili tek başına da olabilmektedir. Zemindeki enflamatuvar süreç IL-4 salınımına neden oluyorsa klinikte IgE düzeyinin yükselmesini beklemek gerekir. Çünkü IL-4, IgE sentezi için major stimulus oluşturmaktadır. Zemindeki enflamatuvar süreç IL-5 salınımına neden oluyorsa bu defa klinikte periferik kan eozinofilisini beklemek gerekir. Çünkü IL-5 eozinofil lökositlerin matürasyon, terminal diferansiyasyonunu düzenleyen en önemli sitokindir. IL-4 ve IL-5 sentezi birbirinden farklı mekanizmalarca regüle edilmekle beraber intestinal helmintiyazis gibi hastalıklarda hem periferik kan eozinofilisi hem de IgE yüksekliği meydana geldiği için bu tür hastalıklarda IL-4 ve IL-5 salınımının beraberce ortaya çıktığı düşünülmektedir.

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON & CİLT:**

Doku eozinofilisi atopik dermatit dışında egzema, pemfigus, akut ürtiker ve toksik epidermal nekroliz gibi cilt hastalıklarında da görülebilmektedir. Ofuji sendromunda (Eozinofilik püstüller folikülit) intraepidermal alan, foliküller ve subkorneal bölgede eozinofil lökositlerden oluşan steril püstüller göze çarpmaktadır. Eozinofilik pannikülit ise subkutan yağ dokusunda eozinofil lökosit infiltrasyonu ile karakterize bir tablo olup kendini daha çok bir nodül olarak gösterir. Artropod ısırıkları, eritema nodozum, poliarteritis nodoza, atopik ve kontakt dermatit, B ve T hücreli lenfomalara, streptokok ve diğer bakteriyel enfeksiyonlara ve eozinofilik sellülit eşlik edebilir. Eozinofilik sellülit (Wells’ sendromu) dermisin derinliklerinden subkutan yağ dokusuna kadar uzanan idiyopatik rekürren bir enflamatuvar hastalıktır. Wells’ sendromu vücudun geniş yüzeylerini tutabilen, tekrarlayan ödem ve eritemle karakterizedir. Histolojisinde eozinofil lökositler ve granüllerinin kümeleşmesi sonucunda ciltte makroskobik olarak saptanan “alev figürleri” ortaya çıkmaktadır. Hastalığın patogenezinde CD4(+) CD7(-) T lenfositlerince üretilen IL-5 ‘in önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. Literatürde Wells’ sendromuna eşlik eden ve koroner arterlerde anevrizmalarla seyreden bir eozinofilik vaskülit tanımlanmıştır. Sweet’s sendromu ise (akut febril nötrofilik dermatoz) eozinofilik cilt infiltratlarının görülebildiği diğer bir hastalıktır.

L-triptofan kullanımı ile “Eosinophilia-myalgia sendromu“ denilen spesifik bir tablo oluşabilmektedir. Bazan bu tablo diffüz fasciitis’i andıran skleroderma benzeri bir görünüm almaktadır. İşte bu durumda “Shulman sendromu” ndan bahsedilmektedir. 1974 yılında Shulman adlı araştırmacı iki hastada deride skleroderma benzeri bir kalınlaşma ve periferik kan eozinofilisinin beraberliğini tanımlamıştır. Daha sonra bu tablo eozinofilik fasciitis veya Shulman sendromu adıyla anılır olmuştur. Eozinofilik fasciitis, derin fasyaların enflamasyonu, kalınlaşması, hipergammaglobulinemi, periferik kan ve doku eozinofilisi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın erken döneminde derin fasya ve ciltaltı

dokusunun alt katmanlarında ödem ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Bu infiltrat lenfosit, plazmosit, histiyosit ve eozinofillerden oluşmaktadır. Özellikle erken dönemde etkileyici bir düzeyde periferik kan eozinofilisi vardır. Hastalık ilerledikçe dermiste kollajen liflerin birikmesine bağlı sklerotik bir hal ortaya çıkar. Hastalık bazan sinovit veya tenosinovit ile beraberdir. Bu tenosinovit klinikte kendini karpal tünel sendromu şeklinde gösterebilir. Eozinofilik fasciitis tablosunun sklerodermanın lokalize bir varyantı olduğu söylenmişse de bu konu kesinlik kazanmamıştır. Bazı eozinofilik fasciitis olgularında ise *Borrelia burgdorferi* aranmalıdır. Çünkü Lyme hastalığında da benzer bir tablo oluşabilmektedir.

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON & EKLEM:**

Eozinofilik artrit klasik olarak simetrik poliartiküler tutuluş yapar. Tutulan eklemler ağrılı, şiş olup hareketleri kısıtlanmıştır. Eozinofilik artritin daha çok kadınlarda görüldüğü ve daha çok büyük eklemleri tuttuğu bildirilmiştir. En sık başvuru semptomu akut eklem ağrısı olup bu semptom 5 gün kadar kısa 6 hafta kadar uzun olabilir. Eklem aralığındaki efüzyon minimal olup periferik kan eozinofilisinin oranı % 11-63 arasındadır. Periferik kan eozinofilisi artrit aktivitesiyle yakından ilişkili olmasına rağmen bazı olgularda sinovyal sıvıda eozinofili gözlenmeyebilir. Antihistaminikler ve non-steroid antienflamatuvar ajanlar eozinofilik artritlik sürece etki gösterememişlerken kortikosteroidler ile çoğu zaman tedavi mümkündür. Kortikosteroid tedavi ile sekel kalmaması nerdeyse kuraldır. Kortikosteroidde yanıt vermeyen olgularda dietil karbamazin (piperazin derivatives) gibi bir anti-filaryal ajan denenebilir. Dietil karbamazin TGF-alfa gibi anti-eozinofil sitokinlerin üretimini tetikleyebilir (Rheumatology 1999; 38: 1188-94).

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON & KARDİYOVASKÜLER SİSTEM:**

Eozinofilik enflamasyon kalbi tutabilmektedir. B12 vitamini eksikliği geliştirilen deney hayvanlarında kalpte özellikle auricular epikardiyum ve myokardiyumda eozinofil lökositlerin dominant olduğu bir enflamasyonun gelişmektedir.

Ani çocuk ölüm sendromu İngiltere 'de en bilinen postneonatal ölüm sebebidir. Patolojik incelemeler ölümün respiratuvar obstrüksiyon sonucu gelişen hipoksi olabileceğini düşündürmektedir. Ani çocuk ölüm sendromlu olguların otopsilerinde peribronşiyal ve subplevral alanlarda olduğu kadar, nekrotik myokard alanlarında da anlamlı düzeyde eozinofil lökosit infiltrasyonu gözlenmektedir. Bu haliyle eozinofilik myokarditin çocukluk döneminde ani ölüm nedenlerinden biri olması mümkündür. Eozinofilik myokarditin IgA aracılı bir hastalık formu olabileceği öne sürülmüştür. Eozinofil granül proteinleri myokard hasarı ve vasküler injury yaratarak endomyokardiyal hastalığa neden olabilmektedir. Eozinofilik endomyokardit hipoplastik sağ ventrikül ve patent foramen ovale ile beraber olabilmektedir.

Geniş popülasyonu kapsayan prospektif çalışmalar periferik kan nötrofil veya eozinofil lökosit sayısının ileride iskemik kalp hastalığı gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceğini işaret etmektedir. Diğer yandan kan ECP düzeylerinin artması, akut myokard enfarktüsünde zemindeki enflamatuvar sürece eozinofillerin de katılabileceğini göstermektedir. Akut myokard enfarktüsünden ölenlerin % 10 'nda kardiyak rüptür meydana gelmektedir. Postmortem histolojik çalışmalar kardiyak rüptür gelişen olguların daha yüksek doku eozinofil yoğunluğuna sahip olduğunu göstermiştir. Bu gözlem eozinofillerin ya nekrotik sürece çekildiklerini yada bizzat kendilerinin doku nekrozuna sebebiyet verebileceklerini düşündürmektedir. Ama kesin olan bir şey varsa o da eozinofiller ve toksik granül proteinlerinin nekroenflamatuvar süreçlere dahil olabildikleridir.

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON & KOLLAJENOZ:**

Eozinofiller allerjenler, toksinler ve parazitlere olduğu kadar otoimmün antikorlar tarafından tanınan epitoplara verilen enflamatuvar yanıtlara da katılmaktadırlar. Bu nedenle bağdoku hastalıklarında da efektör hücre olarak görev görebilmektedirler. Bağdoku hastalıklarında nötrofilik, eozinofilik veya lenfositik bir vasküler enflamasyon meydana gelebilmektedir. Aktif romatizmal hastalıklarda doku ve periferik kan eozinofilisi gözlenebileceği gibi hipodens eozinofillerin oranı da periferik kanda artabilmektedir. Romatoid artritli olgularda hem sinovya hem periferik kanda ECP düzeyleri yükselmektedir. Sinovya sıvısı düzeyleri bu olgularda plazma düzeyinin yaklaşık 9 katına ulaşabilmektedir. Bu bulguların nedeni romatoid sinovyal sıvıdaki yüksek GM-CSF düzeyi olabilir. Bir diğer bağdoku hastalığı olan ankilozan spondilitte serum ECP düzeylerinin yükselmesi, altta yatan enflamatuvar sürece eozinofillerin de dahil olduklarını düşündürmektedir. Wegener granülomatozu ise kendini pulmoner nodül, plevral efüzyon ve periferik kan eozinofilisi ile gösterebilmektedir. Sistemik

sklerodermalıların % 7 'sinde, lokalize sklerodermalıların % 31'nde, eozinofilik fasciitis olanların % 61 'nde $400/\text{mm}^3$ 'ü aşan bir periferik kan eozinofilisinin görülebileceği bildirilmiştir. Skleroderma seyrinde gastrointestinal sistemde mast hücreleri ve eozinofil lökositlerden oluşan, Meissner ve Auerbach pleksusları ile yakın temasta olan bir enflamatuvar süreç gelişmektedir. Eozinofil lökositler sahip olduğu nörotoksinler ile sklerodermada gözlenebilen gastrointestinal motor disfonksiyon sürecine katkıda bulunabilecek hücrelerdir.

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON & LOKOMOTOR SİSTEM:**

Eozinofiller mast hücreleriyle beraber eklem enflamasyonuna da neden olabilirler. Literatürde diffüz fasciitis, sistemik poliartrit ve bilateral karpal tünel sendromuna eşlik eden bir periferik kan eozinofilisi olgusu tanımlanmıştır. Eozinofilik enflamasyon bazan eklem travmalarına eşlik etmektedir. Literatürde minör travmayı takiben oluşan ve 1-2 hafta içinde kendiliğinden düzelen eozinofilik sinovit olguları bildirilmiştir. Diğer bir olgu ise prostatik üretrasında transisyonel cell karsinom nedeniyle pelvik irradiyasyona maruz bırakılan ve 3 yıl sonra bilateral asetabüler protrüzyon meydana gelen bir hastadır. Bu vakanın histopatolojik incelemesinde vasküler fibrozise ek olarak hem sinovyal sıvıda hem eklem dokusunda yoğun bir eozinofil lökosit infiltrasyonunun mevcudiyeti dikkati çekmiştir.

Şimdiye kadarki örnekler eklem tutuluşunu gösterse de eozinofilik enflamasyon kemiği de etkileyebilmektedir. D3 hipervitaminozunda osteoblast dejenerasyonu, osteoblastik membranda ve endotel hücre membranında kalsifikasyon meydana gelmektedir. Bu dejeneratif değişikliklere ise şiddetli bir eozinofil lökosit akümülyasyonunun eşlik ettiği izlenmektedir.

Eozinofil lökositler perimyozit ve polimyozit yapabilecek hücrelerdir. Eozinofilik polimyozit, myokardit ve perikardit nedeniyle kalp yetmezliğine neden olabilir. Bununla beraber eozinofillere bağlı kas hastalıklarında serum CPK düzeyleri yükselmeyebilir. Görüldüğü üzere eozinofilik enflamasyon lokomotor sistemin tüm komponentlerini (eklem, kemik ve kas) tutabilecek bir süreçtir.

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON & NEKROZ:**

Eozinofil lökosit ürünleri serebral enfarktüs ve demans meydana getirebilmekte, retinadaki eozinofilik enflamasyon retina dekolmanına ve trombotik glokoma neden olabilmektedir. Literatürde eozinofillerin doku eritici özelliği üzerinde duran birkaç yayın vardır. Bazı araştırmacılar mide ülser tabanındaki eozinofil lökosit yoğunluğunun perforasyon riskini yansıtabileceğini öne sürmüşlerdir. Başka bir grup araştırmacı ise kronik alkolik pankreatitli bir olguda masif pankreatik pseudokist oluşumu sırasında periferik kan eozinofilisinin meydana geldiğini gözlemiştir. Sol akciğerde kitle lezyonu nedeniyle başvuran 35 yaşındaki bir erkek olguya transbronşiyal biyopsi yapılmış; bronşiyal mukoza ve alveoler septalarda yoğun bir eozinofil lökosit infiltrasyonu saptanmıştır. Daha sonra kitle lezyonu geride kistik bir lezyon bırakarak spontan remisyona uğramıştır. Eozinofillerin dokuda litik etkisinden sorumlu tutulan bir diğer hastalık ise eozinofilik periarterit ve buna eşlik eden spontan koroner arter disseksiyonudur. Kajiura ve arkadaşları intramural koroner arterleri değil ancak subepikardiyal koroner arterleri tutan bir eozinofilik periarterit tanımlamıştır. Spontan koroner arter disseksiyonu, özellikle postpartum dönemdeki kadınlarda en sık sol ön desenden koroner arteri tutan bir patoloji olup bu olgularda tunika media ve lamina elastika eksterna arasında eozinofil lökosit, histiyosit ve T lenfositlerinden zengin bir enflamatuvar yanıt gözlenebilmektedir.

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON & OTOSTİMÜLASYON:**

Eozinofilik enflamasyonu diğer enflamatuvar süreçlerden farklı kılan bir özellik de eozinofil lökositlerin kendi klonlarının üretiminden, aktivasyonundan ve hayatta kalmalarından sorumlu olan eozinofilopoetikleri sentezleyebilmeleridir. Eozinofiller bu halleriyle “özel” doku şartlarında kimyasal sinyaller ile birbirlerini destekleyerek eozinofilik enflamasyonun persistansına neden olabilmektedirler. Bununla beraber bu “özel” doku şartlarının neler olduğu tam netleşmemiştir.

1) Eozinofil lökositler yüzeylerinde CD40 reseptörü taşımaktadırlar. CD40 aslında NGF/TNF reseptör süperfamilyasının bir üyesidir. CD40, molekül ağırlığı 48.000 Dalton olan bir integral membran proteini olup başlıca B lenfositlerinde ekspresse edilmektedir. CD40L (CD40 Ligand) taşıyan hücreler, B lenfositlerinde proliferasyon ve immünoglobulin class switching fenomenini, fibroblastlarda aktivasyonu, eozinofillerde ise otokrin GM-CSF sentez ve salınımını tetiklemektedir. Bu bulgular CD40L taşıyan hücrelerin dokuda fibrozis, eozinofil akümülyasyonu ve IgE senteziyle karakterize bir enflamatuvar süreci oluşturabileceklerini göstermektedir. CD40L eozinofil lökosit, bazofil lökosit, mast hücreleri ve bazı

CD8(+) T hücrelerinde bulunmakla beraber esasen CD4(+) T lenfositlerince ekspresse edilmektedir. Bununla beraber eozinofil lökosit hem CD40 hem CD40L ekspresse ettiğinden komşu eozinofilleri bu mekanizmaya aktifleyebilmektedir.

2) Eozinofil lökositler tüm diğer lökositler seri elemanları gibi yüzeylerinde CD45 taşımaktadırlar. CD45 nükleuslu hematopoetik hücrelerde bulunan bir fosfotirozin fosfataz olup lenfosit aktivasyonunda ve mast hücre degranülasyonunda önemli rol oynamaktadır. İki eozinofil üzerindeki CD45 moleküllerinin birbirine bağlanması hücrede degranülasyona, CD11b ekspresyonunun ve respiratuvar burst aktivitesinin artışına neden olmaktadır. Eozinofil degranülasyonu ile açığa çıkan MBP ve EPO 'nun kendileri de bizzat eozinofil degranülasyonunu tetikleyen bileşiklerdir. Bunlardan MBP aynı zamanda eozinofil lökositte IL-8 sentezini 8 kata yakın arttırmaktadır. IL-8 ise nötrofil, bazofil lökosit ve lenfositlere kemotaktik aktivite gösteren bir C-X-C kemokin olduğu gibi neovaskülarizasyonu da kuvvetle indüklemektedir. Bu gözlemler eozinofil degranülasyonuna neden olan süreçlerin doku nötrofil akümülyasyonuna ve reaktif vasküler proliferasyona da yol açabileceklerini göstermektedir.

3) B lenfositlerinde epsilon transkript zincir sentezini indükleyen IL-13 endotelde VCAM-1 ekspresyonunu upregüle ettiği ve ılımlı bir eozinofil kemotaktik aktivite de gösterdiği için doku eozinofil akümülyasyonuna neden olabilmektedir. Havayolu epitelinde eotaksin ekspresyonunu da tetikleyen IL-13 eozinofil lökositte otokrin GM-CSF ve IL-3 sentezini harekete geçirmekte ve CD69 ekspresyonunu da indüklemektedir. CD69 ekspresyonu gerek IL-3 gerekse GM-CSF tarafından indüklenebilmektedir. Ancak bu indüksiyon anti-CD18 monoklonal antikolarıyla ortadan kalkmaktadır. Dolayısıyla bu mekanizma beta 2 integrin bağlantısını yapmış (marjinal veya dokudaki) eozinofiller için geçerli bir mekanizmadır. Görüldüğü üzere dokuda IL-13 salınımına yol açabilecek stimuluslar persistan doku eozinofilisi ve IgE sentezine yol açabilmektedir.

4) Eozinofil lökositler TNF-alfa için reseptör taşımaktadırlar ve eozinofil lökositte otokrin GM-CSF sentezini indükleyen bir diğer bileşik de TNF-alfa 'dır. TNF-alfa endotelde ELAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu arttıran, endotelden eozinofil adezyonunu kolaylaştırıcı kemokinlerin salınımını tetikleyen, eozinofil transendotelyal migrasyonunu, kemokinezis ve kemotaksisini stimüle eden bir sitokindir. Bu özellikleriyle kolaylıkla dokuda eozinofil akümülyasyonuna neden olabilen TNF-alfa bizzat eozinofil lökositlerce de sentezlenebilmektedir. Eozinofil lökositler yapısal olarak TNF-alfa ekspresse etmezlerken intravenöz endotoksin verilen hayvanlarda kemik iliği eozinofillerinin TNF-alfa (+) hale geldiği gözlenmiştir. TNF-alfa eozinofillerin hem sekretuar granüllerinde hem de lipid body 'lerinde lokalizedir. Dolayısıyla doku TNF-alfa salınımını veya eozinofil TNF-alfa sentezini tetikleyebilecek stimuluslar eozinofilik enflamasyonu oluşturabilmektedirler. Eozinofilde TNF-alfa sentezine yol açan bir yol da Fc epsilon RII aracılı aktivasyon sinyalidir. IL-4 'ün eozinofillerde Fc epsilon RII ekspresyonunu arttırdığı düşünüldüğünde IgE sentezini tetikleyen uyarıların eozinofil lökositleri neden otostimülasyona açık hale getirdiği anlaşılabilir.

5) Eozinofilik enflamasyonun sürekliliğinde gamma-interferon da rol oynayabilir. Gamma-interferon endotelde eotaksin ekspresyonunu indükleyen ve eozinofil adezyonunu arttıran bir sitokin olmakla beraber eozinofil lökositte GM-CSF ve IL-3 'ün otokrin sentezine yol açmaktadır. Gamma-interferonun eozinofillerde Fc gamma RII ekspresyonunu arttırdığı, Fc gamma RI ve Fc gamma RIII ekspresyonlarını ortaya çıkardığı düşünüldüğünde bu sitokinin aslında eozinofil lökositlerin anti-enfeksiyöz kapasitelerini arttırdığı anlaşılabilir. Kaldı ki eozinofiller gamma-interferon reseptörü taşıdıkları gibi uygun stimulus aldıklarında gamma-interferon da sentezleyebilecek hücrelerdir. Gamma-interferon bir yandan eozinofillerin sitotoksitesini arttırırken diğer yandan eozinofil aracılı eozinofil aktivasyonuna da işlerlik kazandırmaktadır. Bu durum özellikle invazif bazı parazit enfeksiyonlarında önemlidir. Gamma-interferonun eozinofilik enflamasyonu teşvik edici bu özelliklerinden dolayı, doku eozinofilisinin sadece T helper 2 değil ancak T helper 1 immün yanıtlara da eşlik edebileceği kolaylıkla fark edilebilir. Buna karşın gamma-interferon pekçok eozinofil efektör fonksiyonunu baskılayan ve eozinofil apoptozisini tetikleyen bir sitokindir. Gamma-interferon reseptörü taşımayan hayvanlarda tek doz antijen inhalasyonundan 2 ay sonra bile havayolu eozinofil akümülyasyonunun devam ettiği gözlenmiştir. Bu gözlem eozinofilik enflamasyonun rezolüsyonunda endojen gamma-interferon sinyalinin major bir rol oynadığını göstermektedir. Buraya kadarki bilgilere dayanarak söylenebilecek son şey gamma-interferonun eozinofilik enflamasyon üzerindeki net etkisini belirleyen egzogen faktörlerin mevcut olduğudur. Otokrin eozinofilopoetik sentezini tetikleyen pekçok stimulus aynı zamanda eozinofilde CD69 ekspresyonuna da neden olmaktadır. Oysa CD69 aracılı stimulus eozinofillerde apoptotik süreci harekete geçirmektedir.

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON & ÖDEM:**

Eozinofiller kutanöz ödem, uterin ödem ve akciğer ödemi tetikleyebilecek hücrelerdir. Bunun nedeni muhtemelen eozinofil katyonik proteinlerinin endotele toksik etki göstermesidir. Eozinofiller nasıl epitel hücrelerini hasarlayabiliyorsa endotel hücrelerini de hasarlayabilirler. Deneysel çalışmalarda MBP'nin endotel hücrelerini parçalayabileceği gösterilmiştir. Rekürren kutanöz nekrotizan eozinofilik vaskülit adlı tablodan MBP'in endotel parçalayıcı etkisi sorumlu tutulmuştur. Endotel hücreleri ve ekstrasellüler matriks komponentleri her ne kadar eozinofil aracılı doku hasarını modüle etseler de eozinofiller aktive olduklarında bu kontrol mekanizmalarını aşabilirler. Aktive eozinofiller akciğerde özellikle küçük arter ve venüllerde vasküler direnci arttırmakta ve bifazik pulmoner vasküler cevaba neden olmaktadır. Birinci faz yoğun vazokonstriksiyon iken ikinci fazda mikrovasküler permeabilite arttırmaktadır. Eozinofiller EPO/H₂O₂/halid sistemlerini kullanarak veya diğer katyonik proteinleriyle (MBP, ECP, EDN) makromoleküllerin ekstrasvasküler alana transportunu arttırabilirler. Eozinofil granül proteinlerinin ödem oluşturuca etkilerinde bu moleküllerin şiddetli pozitif yük taşımalarının önemli bir rol oynadığı sanılmaktadır. Çünkü nötrofil katyonik proteinleri de albüminin endotelial tabakalardan geçişini kolaylaştırmaktadır. Eozinofiller bu potent ödem yaratıcı etkinliklerine rağmen antijenin tetiklediği akut kutanöz ödem sürecinde dominant rol oynamazlar.

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON & SPEKTRUM:**

Literatürde mukozal yüzeyleri ilgilendiren değişik tipte eozinofilik enflamasyon örnekleri bulunmaktadır: eozinofilik vajinit, konjenital neonatal servisit ve eozinofilik keratit gibi. Orta kulakta eozinofil lökositleri içeren jelatinöz mukoid sıvıyla karakterize bir tabloya ise allerjik otit media adı verilmiştir. Kronik dakriyoadenit sürecinde bağdoku proliferasyonuna lenfosit, monosit ve eozinofillerin lokal akümülayonu eşlik etmektedir. Deneysel şartlarda tükürük bezlerinin kanalları bağlanınca interstitiumda oluşan erken enflamatuvar infiltratın bir komponentini eozinofil lökositler meydana getirmektedir.

Diyabetik bir annenin prematüre doğan bebeğinde pankreasta özellikle peri-insülar alanda eozinofil lökosit infiltrasyonu saptanmıştır. Eozinofiller eritema nodozum içinde bulunabilirler ve perifolikülit neden olabilirler. Multipl skleroz bazan eozinofilik vaskülit ve eozinofilik perikardit ile beraber olabilmektedir. Deneysel şartlarda yaratılmış hipertermi sürecinde lenf nodlarında mast hücre ve eozinofil lökosit infiltrasyonu meydana geldiği gözlenmiştir. Omenn sendromunda zemindeki immünosupresyona ek olarak lenf nodlarında eozinofil lökosit ve Langerhans tip histiyositlerin beniyen proliferasyonu göze çarpmaktadır.

Anterolateral toraks duvarında lineer lezyonlarla başvuran ve Mondor sendromu (göğüs duvarının sklerozan flebiti) tanısı alan bir olgunun cildinde eozinofil lökositlerden zengin bir infiltrat saptanmıştır. Total vücut alanının % 10-40 'ı yanan 50 olgunun periferik kan tablosu incelendiğinde total lökosit sayılarının kontrollere göre anlamlı derecede azaldığı ancak eozinofil lökosit düzeylerinin anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Eozinofil lökositler bunların dışında kutanöz enflamatuvar pseudotümörlerin içinde de bulunabilmektedirler. Literatürde 6 yaşında bir çocuğun tüm vücudunu tutan simetrik nodüllerle başvurduğu ve histolojik incelemede nodüllerin bol eozinofil lökosit, nadiren histiyositlerden oluştuğu izlenmiştir. Bu lezyonlar 3 hafta içinde sekel bırakmaksızın iyileşmiştir. Eozinofil lökositlerden zengin subkutan nodüller bazan EDTA kullanımına bağlı da gelişebilmektedir. Eozinofillerin sıkça gözlendiği enflamatuvar pseudotümörler bazan orbitayı tutmaktadır.

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON & TEDAVİ:**

Bazı monoklonal antikorlarla eozinofilik enflamasyona modülasyon getirilebilir. Anti-VLA-4 monoklonal antikorlarıyla PAF, LTB₄ ve C5a 'ya bağlı eozinofil akümülayonu baskılanabilmiştir. Anti-VLA-4 monoklonal antikorları allerjik rinitli olgularda antijen maruziyetine verilen nazal eozinofiliyi azaltabilmiş, doku eozinofillerinin aktive olmasını ve lökotrien sentezlemelerini inhibe edebilmiştir. Deney hayvanlarında oluşturulmuş bir astım modelinde anti-VLA-4 antikorlarıyla geç faz astmatik yanıtın % 88 oranında inhibe edilebileceği bildirilmiştir. LAM 1-11 adlı monoklonal antikor ise eozinofillerin üzerindeki L-selektin moleküllerini bağlayarak nötrofilleri etkilemeden, eozinofil lökositlerin selektif endotelial adezyonunu bloke edebilmiştir. Umut vaat eden bir monoklonal antikor da anti-B7-2 (CD86) 'dır. Bu antikor ile antijene verilen bronşiyal hiperreaktivite ve bronşiyal eozinofili yanıtlarının inhibe edilebileceği bildirilmiştir.

Eozinofilik enflamasyonu atenüe etmek için kullanılabilecek bir yol da IL-5 sentezinin engellenmesidir. Çünkü IL-5 aşırı sentezinin periferik kan ve doku eozinofilisine neden olabileceği deney hayvanlarında gösterilmiştir. IL-5 sentezini inhibe etmek için galectin-3 (Mac-2), siklosporin, FK-506, nonactin veya IL-10 kullanılabilir. IL-10, antijen sunucu hücre fonksiyonlarını deaktive ederek antijen inhalasyonuna verilen bronşiyal eozinofili ve bronşiyal nötrofili cevaplarını inhibe etmektedir. IL-10 aynı zamanda eozinofillerde lipopolisakkaritin indüklediği sitokin üretimi ve yaşam süresi artışını da inhibe etmektedir. Eozinofilik enflamasyonun modülasyonunda IL-5 sentezinin engellenmesi olduğu kadar eozinofillerin IL-5 'e verdiği cevabın blokajı da tercih edilebilir. IL-5 'in eozinofillerde yarattığı etkilerin blokajı amacıyla altın sodyum tiyomalat, lidokain ve potasyum kanal blokerleri (kinidin hidroklorid, glipizide, tolbutamide, glyburide) deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Eritromisin ve klaritromisin eozinofillerde IL-5 'in hücre hayat süresini artırıcı etkisini baskımlarken, TGF-beta 1 eozinofillerin IL-5 'e verdiği degranülasyon yanıtını inhibe etmektedir.

Eozinofil lökosit doku akümülayonuna inhibitör etki gösterebilecek değişik ilaçlar mevcuttur. Mesela benzodiyazepinlerin geç faz allerjik yanıtta konjuktivaya eozinofil infiltrasyonu üzerine inhibitör bir aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Deride perifoliküler ve perivasküler eozinofil infiltrasyonu ve bazan eozinofilik mikroapselerle karakterize olan Ofuji hastalığında dapson tedavisiyle 2 haftada cilt lezyonlarının düzeldiği gözlenmiştir. Benzer bir çalışmada ise AIDS 'de görülen eozinofilik follikülite izotretinoin ile tüm olgularda remisyon elde edildiği öne sürülmüştür. Akne ve psöriazis tedavisinde kullanılan sentetik retinoidlerin önemli antienflamatuvar etkinlik gösterdiği bilinmektedir. Deneysel çalışmalar oral sentetik retinoidlerin, nötrofil ve eozinofil lökositlerin motilitesine inhibitör aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Eozinofil migrasyonunu inhibe eden bir diğer ajan da adenoindir. İnsan eozinofilleri adenoindir-A3 reseptörünü ekspresse etmektedir. Bu reseptörün uyarılması eozinofillerin PAF 'a verdiği kemotaktik yanıtı % 41 oranında azaltmıştır.

IgA paraproteinleri kullanılarak eozinofil lökositlerin enflamasyon alanına göçleri engellenebilir. Eozinofiller aynı zamanda yüzeylerinde ECIF (Eosinophil Chemotactic Inhibitory Factor) reseptörü de taşımaktadırlar. T lenfositler eozinofillerin kemotaksisini inhibe eden birtakım faktörler salgılamaktadır. Bu faktörler 12.500 Dalton ve 70.000 Dalton olan iki fraksiyonda yerleşmişlerdir. Buna ek olarak T lenfositler ECIF adlı lenfokini de salgılamaktadırlar. Bir araştırmada Vaccinia virusunun inoküle edildiği tavşanların derisinden elde edilen ve protein yapıda olmayan nörotropin adlı bileşiğin T lenfositlerin indüklediği eozinofil akümülayonunu inhibe edebildiği gözlenmiştir. Eozinofil lökosit kemotaksisi klorokin adlı antimalaryal ajan ile de baskımlanabilmekle beraber son zamanlarda Leumedinler adı verilen antienflamatuvar ilaçlarla lökosit kemotaksisinin engellenebileceği bildirilmektedir.

Eozinofil lökosit efektör fonksiyonlarını bozmak için sitokin analogları kullanılmıştır. CC kemokin antagonisti olan met-RANTES ile nötrofil fonksiyonlarını etkilemeden eozinofil efektör fonksiyonlarını antagone etmek mümkün olabilir. GM-CSF analogu olan E21R ile istirahatteki ve aktive edilmiş eozinofillerde apoptozis süreci harekete geçirilebilmiştir. Deneysel şartlarda yüksek konsantrasyondaki magnezyum ile eozinofil degranülasyonu inhibe edilebilmekle beraber aynı iş sulochrin adlı kimyasal madde ile de sağlanabilir. Lidokain, verapamil ve E vitamini ise eozinofil lökosit süperoksid anyon sentezine inhibitör etkinlik gösterebilecek diğer ilaçlardır. Tıpkı kimyasal inhibitörler gibi biyolojik inhibitörler de anti-eozinofil tedavide kullanılabilir. Deney hayvanlarında Friend virus ile eozinofil lökosit eksudasyonu inhibe edilebilmiştir.

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON & TRAVMA:**

Eozinofilik enflamasyon doku travmalarına verilen reaksiyonlardan biridir. Literatürde artrografi sonrası eozinofilik sinovit gelişebildiği, mesane biyopsisinden sonra dokuda eozinofil lökosit infiltrasyonun meydana gelebileceği bildirilmiştir. Anamnezinde 1 ay önce lokal travma tanımlayan ve üreter obstrüksiyonu ile başvuran bir hastada eozinofilik pyeloüreterit saptanmıştır. Pelvik adezyonlara yönelik laparotomik adezyoliz işleminden 1 hafta sonra peritoneal sıvıda eozinofil sayısı ve ECP düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmektedir. Perkütan translüminal koroner anjiyoplastinin önemli bir komplikasyonu da restenozdur. Histopatolojik çalışmalar balon injury 'sine verilen reaktif enflamatuvar reaksiyona lenfosit ve histiyositlerin yanında eozinofillerin de katıldığını göstermektedir. Eozinofillerin bu ve benzeri doku travmalarına katılmalarının nedeni doku tamir süreçlerinde rol alabilecek hücrelerden olmaları olabilir.

Küretaj işlemi gibi bir travma eozinofilik endometrite neden olmak için yeterlidir. Eozinofil akümülayonu küretaj sonrası 18. saatte başlayıp 24. güne kadar sürmektedir. Organizma fiziksel bir

travma nedeniyle endometriyal epitel bütünlüğünün bozulmasına olduğu kadar NO₂ gibi kimyasal bir travma sonucu nazal epitel hasarı oluştuğunda da eozinofilik enflamasyon yanıtı vermektedir.

*** EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON & ÜRTİKER:**

Ürtiker, değişik etiyolojilere bağlı olarak ortaya çıkan bir tablodur. Soğuk ürtiker mast hücre bağımlı bir hastalık olup bazı olguların serum IgE 'lerinin transferiyle pasif olarak nakledilebilmektedir. Bu olgular soğuğa maruz kaldıklarında venöz kanlarında nötrofil ve eozinofil kemotaktik aktivite artmaktadır. Aynı bulgular kolinerjik ürtikerde de gösterilmiştir. Eozinofil lökosit bileşenleri, ürticaria pigmentosa dışındaki tüm diğer ürtiker formlarında deride saptanabilmektedir. Bunlardan solar ürtiker ve kronik ürtiker ilk planda verilebilecek örneklerdir. Literatürde mensin bitişinden itibaren 1-2 hafta süreyle devam eden kronik siklik ürtiker ve hipereozinofili tanımlanmıştır. Bu patolojide progesteron ile periferik kan eozinofil düzeyleri bazal seviyelerine indirilebilmiş ve ürtiker kaybolmuştur. 25 senedir epizodik ürtiker ve rinit tanımlayan 45 yaşındaki bir kadının incelemelerinde ne periferik kanda ne de kemik iliğinde eozinofil lökosit olmadığı gözlenmiştir. Araştırmalar hasta serumunda kompleman bağımlı IgG ile ilişkili bir aktivitenin eozinofil lökositlerde "sitotoksik" degranülasyona neden olduğunu göstermiştir. Transfüzyon için beklemiş kanda zaman içinde ECP, EDN ve myeloperoksidaz düzeylerinde 10-25 kata varan artışlar meydana gelmektedir. Bu nedenle kan transfüzyonlarından sonra ortaya çıkan ürtikerlerde serbest eozinofil granül proteinlerinin de rol oynayabileceği unutulmamalıdır.

*** EOZİNOFİLİK GASTROENTERİT:**

Eozinofilik gastroenterit etiyolojisi bilinmeyen, 30 'lu yaşlarda daha sık gözlenen, genellikle mide ve ince barsağı tutan bir hastalıktır. Eozinofilik gastroenterit, gastrointestinal mukozada eozinofil infiltrasyonu ve periferik kan eozinofilisi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık genellikle midenin antrumu ve ince barsağın proksimalini tutsa da gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünde yerleşebilmektedir. Özefagus, pankreas, safra kesesi, kolon, mesane, prostat dışında perikardi tutabilmekte bazan seroza tutuluşu ile eozinofilik assit oluşumuna neden olabilmektedir. Olguların % 25 'nde astma veya allerjik süreçlerle beraberlik vardır. Bununla beraber akciğer karsinomunun paraneoplastik bir manifestasyonu olabileceği gibi bazan hipopitüitarizm veya progressif intersisyal akciğer fibrozisine eşlik edebilmektedir.

İnsanlar dışında kedi, köpek ve atlarda da gösterilen eozinofilik gastroenteritte patolojik lezyonlar genellikle submukozada yerleşmiştir, ancak herhangi bir barsak katını da tutabilmektedir. Hastalıkta mide, ince ve kalın barsağı tutan multipl mukozal ülserler oluşabilir, tutulan alanlarda intraepitelyal aktive lenfositler, mukozada eozinofil lökositler ve IgE sentezleyen plazmositler göze çarpabilir.

Hastalığın etiyolojisi bilinmese de literatürde familial olguların bulunması genetik bir predispozan zemin olduğunu düşündürmektedir. 9 hafta süreyle selenyum ve E vitamininden yoksun diyetle beslenen farelerde eozinofilik enterit ve periferik kan eozinofilisinin ortaya çıktığı saptanmıştır. Eozinofilik gastroenterit bazan kotrimoksazol preparatları gibi kimyasal maddelerce de indüklenebilmektedir. Eozinofilik gastroenteritte doku eozinofillerinin IL-3, IL-5 ve GM-CSF (+) oldukları gözlenmiştir. Bu da eozinofilik gastroenteritte eozinofil lökositlerin otokrin veya parakrin aktivasyona maruz kaldıklarını düşündürmektedir. Bu hastalıkta mukozal eozinofillerde EPO ve ECP 'nin granül düzeylerinin normal sınırlarda olduğu ancak MBP 'nin azaldığı bildirilmiştir. Bu da etiyopatogeneze MBP 'nin selektif salınımının rol oynadığını göstermektedir. Diğer yandan eozinofilik gastrointestinal lezyonların patogenezinde vaskülitik bir komponentin de bulunması ihtimal dahilindedir. Deney hayvanlarında eozinofilik gastrit obliteratif gastrik arterit ile beraberliği tanımlanmıştır.

Eozinofilik gastroenterit klinikte iştahsızlık, kilo kaybı, diyare, karın ağrısı, bulantı, kusma, anemi, hipoalbuminemi, gastrointestinal sistem kanaması ile kendini gösterebilmektedir. Hastalık malabsorpsiyon veya protein kaybettiren enteropatilere eşlik edebilmektedir. İleokolit tablosu oluşturarak klinik ve radyolojik olarak Crohn hastalığını taklit edebilmekte bazen izole bir peritonit kliniği ile ortaya çıkmaktadır. Literatürde ayrıca periferik kan eozinofilisi ve tekrarlayan karın ağrılarıyla seyreden bir eozinofilik gastroenterit tanımlanmıştır. Eozinofilik gastroenteritte patolojik olarak villöz atrofi, radyolojik olarak antral rijidite, mukozal nodüller veya kalınlaşmış barsak duvarları göze çarpabilir.

Eozinofilik gastroenterit bazan eozinofilik hepatit ve eozinofilik splenit yaparak sistemik bir hal alabilmektedir. Bununla beraber eozinofilik gastroenterit sistemik komplikasyonlardan çok lokal komplikasyonlarıyla tanınmaktadır. Lokal komplikasyonlardan birisi intestinal kanal obstrüksiyonudur.

Eozinofilik gastroenterit maliniyiteyi taklit eden kitlelere yol açabilir ve bu kitleler daha sonra spontan remisyona uğrayabilirler. Eozinofilik gastroenterit, sindirim sisteminde obstrüksiyon, perforasyon, kanama dışında fistüle de neden olabilmektedir. Sol hemidiyafragma, karaciğer ve transvers kolona yayılım gösteren bir eozinofilik gastroenterit olgusunda kortikoterapi sonrası gastroploerokutanöz fistül ve diyafragma perforasyonu ile olgu kaybedilmiştir.

Eozinofilik gastroenterit aslında kortikoterapi ile düzelen bir hastalıktır. Bununla beraber bazı olgular kortikoterapiye refrakter kalırlar ve hastalık nadiren fatal seyreder. Yüksek IL-5 kan düzeylerinin kortikosteroid direncinden sorumlu olması mümkündür.

Ancylostoma caninum, Strongyloides stercoralis, Dientamoeba fragilis ve Salmonella enterokoliti tabloları eozinofilik gastroenteriti taklit edebilmektedir.

* EOZİNOFİLİK GRANÜLOM:

Histiyoostosis-X 'in doku formudur. BAKINIZ HİSTİYOSİTOZİS-X.

* EOZİNOFİLİK MYALJİ SENDROMU:

Artralji, myalji, periferik ödem, skleroderma benzeri deri değişiklikleri, alopesi, nöropati, pulmoner infiltrasyon, plevral efüzyon görülebilir. Kadında, beyaz ırkta, 45 yaşın üstünde sıktır. Kas güçsüzlüğüyle birlikte gerçek myofibril nekrozu vardır. Lökositoz, eozinofili, sedimantasyon artışı, aldolaz yüksekliği saptanabilir. CPK çoğunlukla normaldir.

* EOZİNOFİL KATYONİK PROTEİN:

ECP tek bir polipeptid zincirinden ibaret olan, izoelektrik noktası pH > 11 olarak tesbit edilen, her 1 mol protein için 2.5 mol çinko atomu taşıyan, molekül ağırlıkları 18.000 ile 21.000 Dalton arasında değişen heterojen bir protein fraksiyonunu tanımlamaktadır. ECP esas olarak spesifik granüllerin matriksinde yer alsa da muhtemelen “küçük” granüllerde de bulunmaktadır.

ECP molekülleri molekül ağırlığı 22.000 Dalton olan tek zincirli bir öncü proteinden sentezlenmektedir. Bu öncü protein granüle girmeden önce birtakım işlemlerle 18.000-21.000 Dalton ağırlığındaki ECP'lere dönüştürülmektedir. ECP'lerin heterojen bir grup olduğu “high performance liquid chromatography” ve jel elektroforezi yöntemleriyle gösterilmiştir. Heparin-sefaroze kromatografisinde eozinofil granül bileşenleri fraksiyonlara ayrıldığında ECP-1 ve ECP-2 diye adlandırılan iki antijenik determinant saptanmıştır. Jel elektroforezinde ECP-1'in 18.300 Dalton'dan oluşan major ve 21.400 Dalton'dan oluşan minör bir bant gösterdiği ortaya çıkmış, ECP-2 ise üç farklı bant proteini sergilemiştir. ECP molekülleri arasındaki bu farklılık EG1 ve EG2 monoklonal antikorlarıyla gösterilebilmektedir. EG1 monoklonal antikorları hem depolanmış hem salgılanan ECP'ye bağlanırken EG2 monoklonal antikorları sadece salgılanan ECP'yi işaretlemiştir. ECP aktivasyon ve sekresyon süreci sırasında deglikozilasyon işlemine uğramaktadır. İşte bu form ECP EG2 tip monoklonal antikorlarca tanınmaktadır. Her ne kadar EG2(+)'liğin aktive eozinofilleri göstereceği iddia edilmiş olsa da deneysel çalışmalar EG2 reaktivitesinin eozinofillere komşu, antijeni absorbe eden hücrelerde de bir ölçüde bulunabileceğini göstermiştir. EG2 monoklonal antikorları aynı zamanda EDN ile de çapraz reaksiyon verdiğinden ECP'ye spesifik değildirler. Üstelik ECP nötrofil lökositlerde de bulunabileceğinden eozinofillere spesifik bir markır değildir. Bu bulgular ECP ile ilgili çalışmaların bir kez daha gözden geçirilmesi gerektiğini ve EG2(+)'liğin bir eozinofil aktivasyon markırı olarak kullanılamayacağını gözler önüne sermektedir.

Eozinofil lökositler fagosite edilemeyen bir yüzeye temasa geldiklerinde ECP salgılamaktadırlar. Kalsiyum ve magnezyum iyonları ECP salınımını arttırırken çinko iyonları bu süreci azaltmaktadır. ECP hedef hücre membranında porlar açarak hücrenin ölümünü tetiklemektedir. Bu haliyle helmantik ve memeli hücrelere karşı toksik etkilidir ve aynı zamanda bakterisidal aktiviteye sahiptir. Serumda bulunan alfa-2 makroglobulin ise ECP'yi bağlayarak fizyolojik ECP temizleyicisi olarak iş görebilir.

ECP'nin N-terminal ucundan 59 aminoasit, insan pankreatik ribonükleaz ile anlamlı benzerlik gösterdiği gibi bu uçtaki aminoasit sekanslarının dizilimi yönünden EDN ile de % 67 oranında homolojiye sahiptir. ECP'nin aminoasit dizilimi EDN ve pankreatik ribonükleaz dışında anjiyojenin ile de önemli derecede benzerlik göstermektedir. Bu da 3 molekülün RNAz familyasıyla ilişkili genlerce sentezlendiğini düşündürmektedir. Güçlü bir nörotoksin olan ECP'nin ribonükleaz aktivitesi EDN'nin ancak % 1'i kadar iken kobayda yapılmış bir çalışmada ECP'nin EDN'den 100 kat daha nörotoksik

olduğu bildirilmiştir. Bu da ECP'nin nörotoksik etkinliğinde ribonükleaz aktivitesinin anlamlı bir rol taşımadığını göstermektedir.

ECP bronş epiteli için toksiktir. Heparine bağlanarak antikoagülan aktivitesini inhibe eder. Faktör 12 'nin aktivitesini arttırarak pıhtılaşma zamanını kısaltır. Hipereozinofilik sendromdaki artmış tromboembolik risk bu şekilde açıklanmaktadır. Nörotoksik ve parazitler için de toksik etkilidir. Mastosit ve bazofillerden histamin salınımını uyarır. Lenfosit proliferasyonunu inhibe eder. Eozinofil katyonik protein, major basic proteinden daha büyük bir peptiddir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & ADEZYON & BRONŞİYAL EPİTEL:**

Astmatik havayolu enflamasyonu esnasında ortama salınan sitokin ve kemokinler adezyon moleküllerinin açığa çıkmasına veya ekspresyonlarının artmasına neden olmaktadır. Astımhlıların yarısında eozinofil lökositlerin bronşiyal mukozal venül ve kapillerlere adezyon gösterdiği oysa kontrol vakalarda bunun gözlenmediği belirtilmiştir.

Allergen maruziyeti nazal, konjunktival ve bronşiyal epitelde ICAM-1 ekspresyonunu arttırmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen allerjik enflamasyon esnasında IL-1, TNF-alfa ve gamma-interferon gibi havayolu epitelinde ICAM-1 ekspresyonunu arttıran sitokinlerin açığa çıkmasıdır. Gamma-interferonun bronşiyal epitelde ICAM-1 ekspresyonunu arttırdığı bilinmekle beraber anti-ICAM-1 monoklonal antikoları eozinofillerin bronşiyal epitele adezyonunu engelleyememiştir. Bu ise eozinofillerin havayolu epitelinde adezyonda ICAM-1 bağımsız mekanizmaları da kullandığını göstermektedir. Alternatif mekanizmalardan biri VCAM-1 aracılı adezyondur. TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-4 insan bronşiyal epitel hücrelerinde VCAM-1 ekspresyonunu indüklemektedir.

TNF-alfa ve IL-1 beta ile stimüle edilen bronşiyal epitel hücreleri VCAM-1 ekspresse etmeye başladıkları gibi GM-CSF salgıları da artmaktadır. GM-CSF aracılı aktivasyon sinyali ise eozinofillerin bronşiyal epitele adezyonunu tetiklemek için yeterlidir. GM-CSF ile aktive edilmiş eozinofiller aynı zamanda PAF 'a transepitelyal migrasyon yanıtı verme yeteneğini de kazanmaktadır. Eozinofillerin havayolu epitel hücresine adezyonunda sitokin ve adezyon molekülleri dışında prostaglandin ve histamin gibi mediyatörlerin de rolü vardır.

GM-CSF eozinofillerin adezif özelliğini arttırırken eozinofil degranülasyonunu da tetiklemektedir. Eozinofil degranülasyonu ile açığa çıkan EPO ise bronşiyal epitelde tekrar GM-CSF salgısını stimüle ederek havayolu eozinofillerini epitel aracılı self stimülasyona sevk etmektedir. TNF-alfa ve IL-1 beta gibi sitokinlerin aynı zamanda lökosit integrinlerin ekspresyonunu arttırarak bu mekanizmalara pozitif modülasyon getirebileceği de unutulmamalıdır. Eozinofillerin havayolu epitelinde adezyon göstermesi epitelden endotelin-1 salınımına yol açmakta ancak havayolu epitelindeki RANTES sentezini durdurmaktadır. Bu gözlem eozinofillerin özgün immünomodülatör roller taşıyabileceğini göstermektedir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & ADEZYON & VASKÜLER:**

Sirküle eden lökositlerin vasküler endotele bağlanması enfeksiyon ve doku hasarına verilen konakçı cevabında çok önemli bir role sahiptir. Lökositler in vivo şartlarda ekstrasvazasyon gösterebilmek için dokuya spesifik birtakım endotelial reseptörlerle etkileşime girmek zorundadırlar. Eozinofil lökositin dokuya göçünün endotel ile rastele temas sonucunda başladığı sanılmaktadır. Bu etkileşimin küçük lümen çapına sahip kapiller damarlarda olması en kuvvetli olasılıktır. Eozinofiller de tıpkı nötrofil lökosit, lenfosit ve monositler gibi, endotel hücreleriyle ilişki kurabilecek birtakım adezyon molekülleri ekspresse etmektedirler.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & ADEZYON & VASKÜLER & AKTİVASYON:**

Eozinofillerin endotele adezyonunda ICAM-1 de kısmi bir rol oynamaktadır. TNF-alfa ile aktive edilmiş endotel hücrelerine eozinofil adezyonunun önlenmesi anti-CD18 ve anti-VLA-4 monoklonal antikolarının beraberce kullanılmasıyla mümkün olabilmektedir. VLA-4 adlı beta 1 integrin endotelde VCAM-1 'e bağlanırken LFA-1 (CD11a/CD18) ve Mac-1 (CD11b/CD18) adlı beta 2 integrinler endoteldeki ICAM-1 'e bağlanmaktadır. Bu bağlantılarla eozinofil-endotel adezyonu gerçekleşmiş olmaktadır. Eozinofiller VCAM-1 'e spontan adezyon gösterirken ICAM-1 'e bağlanmak için GM-CSF gibi bir aktivasyon sinyaline ihtiyaç duymaktadırlar. Bu aktivasyon sinyali VCAM-1 aracılı sinyal transdüksiyon ile veya endotel hücresinden salınan sitokinlerle sağlanabilir.

Eozinofil lökositlerin CD69, CD32, IL-5, GM-CSF ve PAF 'a verdiği degranülasyon ve aktivasyon yanıtlarının anti-CD18 monoklonal antikolarıyla engellenebilmesi eozinofilin ancak beta 2 integrin bağlantısını yaptıktan sonra bazı aktivasyon mekanizmalarının operasyonel hale gelebildiğini göstermektedir. Bu gözlem adezyon moleküllerinin eozinofil efektör fonksiyonlarını kontrol edebilme gücüne sahip moleküller olduğunu açık bir şekilde göstermektedir. Beta 2 integrinlerin bağlanması insan eozinofillerini aktiflemekte ve degranülasyonu tetiklemektedir. Bu aktivasyon esnasında protein tirozin fosforilasyonları ve fosfoinozitid metabolizmaları da harekete geçmektedir. Eozinofilleri olduğu gibi nötrofilleri aktive edici stimulusun da beta 2 integrinlerce yürütüldüğü sanılmaktadır. Bununla beraber eozinofiller ister beta 1 ister beta 2 integrin subfamilyasının üyeleriyle temasa gelsin, "respiratuvar burst" aktiviteleri artmaktadır. Eozinofil lökositin endotele bağlandığında G proteinleriyle ilişkili olan pertussis toksine duyarlı serpantin reseptörlerince de aktive edilmesi olasıdır. Diğer yandan siyalize Lewis X antijenine karşı oluşturulmuş monoklonal antikoların eozinofil lökositten ECP salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir. Dolayısıyla E-selektinin ligandı ile etkileşimi de eozinofil aktivasyonuna neden olabilir.

Endotel hücreleriyle beraber kültüre edilen eozinofil lökositlerde fenotipik ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir. 1-2 hafta süreyle endotel hücreleriyle beraber enkübe edilen eozinofiller hipodens hal almakta, LTC4 sentez kapasiteleri ve antiparaziter sitotoksiteleri artmaktadır. Endotel hücreleri eozinofil lökositlerin yaşam sürelerini selektif olarak arttırmaktadır. Bu etki nötrofiller için geçerli değildir. Uyarılmamış endotel hücrelerinde de bulunan bu aktivite IL-1 ile artmakta ve kortikosteroidlerle inhibe olmaktadır.

Yüksek volümde intravenöz izotonik sıvı infüzyonu yapılan deney hayvanlarında küçük pulmoner arterlerin çevresinde eozinofil lökosit infiltrasyonu ve granülomlar oluşmuştur. Pulmoner vasküler endotelde hipertrofi, hiperplazi, pulmoner arterlerin media tabakasında kalınlaşma gözlenmiştir. Bu gözlem strese maruz kalan endotelin perivasküler eozinofilik granüloamatöz enflamasyonu tetikleyebileceğini göstermektedir. Diğer yandan vasküler proliferasyon olan dokulara eozinofil infiltrasyonunun eşlik edebileceği de bilinmektedir. Bu ve benzeri süreçlerde endotel hücresinden salınan GM-CSF, PAF, IL-1, IL-6, IL-8 gibi mediyatör ve sitokinlerin rolü olabilir. Son zamanlarda endotelden salınan kemokinlerin de eozinofil adezyon ve aktivasyonunda rol oynayabileceği bildirilmektedir. İnsan umbilikal kord endotel hücreleri TNF-alfa ve gamma-interferon ile stimüle edilince bir kemokin üretmektedirler. Bu kemokin eozinofillerin ICAM-1 ve VCAM-1 'e bağlanmasını arttırmaktadır. CCR3 reseptörü eozinofillerin üzerindeki major kemokin reseptörü olup anti-CCR3 monoklonal antikolarının kullanımı ise bu etkileri önlemektedir. Kemokinler integrinlerin yüzey ekspresyonunu düzenleyerek hücre-hücre adezyon fenomenine yardım edebilirler veya integrin adezyon yeteneğinde geçici bir artışa neden olabilirler. Bunlara karşın CC kemokinler endotel aracılı eozinofil aktivasyonunda ancak minör bir rol oynamaktadırlar.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & ADEZYON & VASKÜLER & ARREST:**

Eozinofil lökositler endotele spontan adezyon yeteneğine sahip hücrelerdir. Eozinofillerin endotele spontan adezyon yetenekleri yaklaşık nötrofillerin yarısı düzeyindedir. Spontan adezyon dışında eozinofil-endotel adezyonunda eozinofil bağımlı (CD11/CD18) veya endotel bağımlı (VCAM-1) mekanizmalar görev alabilmektedir.

VLA-4/VCAM-1 etkileşimi eozinofil rolling fenomenine katıldığı gibi rolling sürecindeki bir eozinofil lökositin endotel yüzeyinde durdurulması (arrest) işleminde de primer rolü üstlenmiştir. Alfa 4 beta 1 integrinlere yönelik monoklonal antikoların kullanılmasıyla eozinofil rolling ve arrestinin tama yakın inhibe edilebileceği öne sürülmüştür.

Genel kabul görmüş bir düşünce arrestin başarılması için lökositin aktiflenmesi gerektiğidir. Deneyisel olarak yaratılmış P-selektin, E-selektin ve ICAM-1 ile kaplı yüzeylerde lökositlerin rolling sürecine katıldıkları ancak duramadıkları bildirilmiştir, ta ki lökositler egzojen bir stimulus ile aktive edilinceye dek. Eozinofil aktivasyon ve degranülasyonuna neden olan C3a ve C5a 'nın akım halindeki mezenterik damarda eozinofilleri endotel üzerinde fikse edebildiği gösterilmiştir. Bununla beraber eozinofil aktivasyonu sadece solübl stimuluslarla meydana getirilen bir olay olmayıp doğrudan adezyon moleküllerince de oluşturulabilmektedir. Eozinofiller nötrofillerde bulunmayan alfa 4 beta 1 integrin (CD49d/CD29) ile veya yeni saptanan alfa-d adlı beta 2 integrin ile VCAM-1 'e bağlanabilmektedir. Manganez iyonları da eozinofillerin VCAM-1 'e adezyonunu arttırabilmektedir. VCAM-1 'e bağlanma işlemi eozinofillerde bazı sitoplazmik proteinlerde tirozin fosforilasyonunu tetiklemektedir. Bunun sonucunda süperoksit anion sentezi artar, sitokin üretimi tetiklenir. Görüldüğü üzere VCAM-1, egzojen

aktivasyon stimulusuna gerek duymadan eozinofil lökosit aktifleyebilir ve endotelial yüzeyde eozinofil arrestini tek başına başarabilir. Deneysel çalışmalarda anti-VCAM-1 ve anti-VLA-4 monoklonal antikorlarının beraberce kullanılmasıyla antijen maruziyetinden sonra fare trakeasına eozinofil infiltrasyonu önlenebilmiştir. Alfa 4 integrine karşı oluşturulmuş anti-CD49d monoklonal antikorlarının sistemik yoldan kullanılması aeroallerjenlere verilen bronşiyal eozinofiliyi önlemiş, aynı antikorların intrapulmoner verilmesi ise antijenin tetiklediği IL-4, IL-5 salınımını ve bronşiyal hiperreaktiviteyi inhibe etmiştir.

IL-4 ve IL-13 'ün endotelde VCAM-1 (CD106) ekspresyonunu arttırarak alfa 4 beta 1 integrin taşıyan hücrelerin (eozinofil, bazofil, monosit, T ve B lenfositler) selektif doku akümülyasyonuna neden olabilecekleri bildirilmiştir. Bununla beraber çeşitli organlardan alınan mikrovasküler endotel hücrelerinin IL-4 ile stimüle edildiklerinde VCAM-1 ekspresse etmedikleri gözlenmiştir. Bu gözlem IL-4 'ün indüklediği endotelial VCAM-1 ekspresyonunun egzojen bazı faktörlere gereksinim duyduğunu göstermektedir. Bu egzojen faktörler muhtemelen IL-1 ve TNF-alfa gibi endotel aktivasyonuna neden olan sitokinlerdir.

TNF-alfa, VCAM-1 geninin ekspresyonunu arttırırken IL-4 de oluşan transkriptleri stabilize ederek endotelial VCAM-1 ekspresyonu üzerinde sinerjik etki gösterebilmektedir. Literatürde sadece IL-4 ve IL-13 ile stimüle edilmiş insan endotel hücrelerinde eozinofillerin rolling yaptıklarını ancak duramadıklarını söyleyenler olduğu gibi durduklarını da iddia edenler vardır. Bu çelişkili yayınların nedeni IL-4 ve IL-13 'ün TNF-alfa ve IL-1 'in yokluğunda ancak zayıf bir VCAM-1 ekspresyonuna neden olmalarıdır. İmmünositokimyasal çalışmalar IL-4 'ün endotelde VCAM-1 ekspresyonunu arttırdığını ancak E-selektin ekspresyonunu transkripsiyonel düzeyde engellediğini göstermiştir. IL-4 endotelde STAT6 adlı transkripsiyon faktörünü aktive ederek E-selektin ekspresyonunu inhibe ederken TNF-alfa endotelde nükleer faktör kappa B 'yi aktive ederek tersine E-selektin ekspresyonunu tetiklemektedir. Bununla beraber deriye enjekte edilen IL-4 'ün endojen TNF-alfa sentezini indüklediği gösterildiği için biyolojik modellerdeki sonuçlara bu gözle yeniden bakmak doğru olacaktır.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & ADEZYON & VASKÜLER & ROLLİNG:**

Eozinofillerin rolling süreci, endotel ve lökositlerde bulunan selektinler ve VLA-4/VCAM-1 etkileşimiyle kontrol edilmektedir.

TNF-alfa ile stimüle edilmiş endotele monositlerin adezyonu primer olarak L ve P-selektinlerce yürütülürken E-selektinler ve VLA-4 'ün önemli bir etkinliği bulunmamıştır. Bunlara karşın eozinofil lökosit rolling sürecinde L-selektinler dominant bir rol oynamamaktadırlar. Anti-L-selektin monoklonal antikorları eozinofillerin mezenterik endotele bağlanmalarında ancak zayıf bir inhibisyon meydana getirebilmektedir. Bunun bir nedeni eozinofillerin nötrofillere göre daha az L-selektin molekülü taşıması olabilir.

E-selektinler (CD62E) vasküler lümendeki hücrelerin endotele adezyonuna aracılık etmektedirler. E-selektinler nötrofil, eozinofil, bazofil lökosit, monosit, natural killer hücreler ve lenfositlerin bir subgrubunu bağlamaktadır. Bununla beraber deneysel gözlemler E-selektinlerin (ELAM-1) nötrofil, lenfosit ve monositlerin rolling sürecini teşvik ettiklerini ancak eozinofil rolling süreci üzerinde önemli bir katkılarının olmadığını göstermektedir. Normal şartlarda endotel E-selektin ekspresse etmemektedir. TNF-alfa gibi E-selektin ekspresyonunu indükleyen sitokinler endotele eozinofil adezyonunu ancak bir ölçüde arttırabilmektedirler. Astımda E-selektin ekspresyonunun kuvvetli veya zayıf olduğunu bildiren yayınlara karşın anti-ELAM-1 antikorlarının kullanılmasının havayolu antijen maruziyetine verilen bronşiyal nötrofil yanıtını (bronşiyal eozinofili değil) bloke edebildiği gözlenmiştir. E-selektinlerin astımda bu geri plandaki rolüne karşın atopik dermatitte klinik gidişle en çok korelasyon gösteren parametrelerden birinin solübl E-selektin düzeyi olduğu bildirilmiştir.

Nötrofillerde E-selektini bağlayan bölge siyalik asitli Lewis X antijeni olarak tanımlanmıştır. E-selektini bağlayan major fragmanın siyalize dimerik Lewis X antijeni olduğu bildirilmiştir. Siyalidaz, nötrofil yüzeyindeki siyalize Lewis X antijeni ve siyalize dimerik X antijenlerini tahrip ederek hücrenin E-selektine adezyonunu engellemektedir. Siyalize Lewis X antijeninin E-selektini bağlayan major bileşik olarak gösterilmesine karşın bu faktörü taşımayan bazı B hücre serilerinin de E-selektine bağlanabileceği gösterilmiştir. Bugün E-selektine lökositlerin bağlanmasında siyalize Lewis A antijeni ve alfa 1,3 fukozil transferaz enziminin de adı geçmektedir. Eozinofil lökositler nötrofillerin tersine düşük düzeyde siyalize

Lewis X antijeni ekspresse etmektedirler. Bu da bir bakıma eozinofillerin zayıf E-selektin bağlanmasını açıklamaktadır.

Buraya kadarki satırlarda L-selektin ve E-selektinlerin nötrofil lökosit rolling sürecinde beraberce çalıştıkları ancak her iki selektinin de eozinofil rolling proçesi üzerinde sınırlı etkiye sahip oldukları ifade edilmiştir. Bugünkü bilgilerimize göre eozinofil lökositlerin rolling sürecinde dominant rolü P-selektinler oynamaktadır. Anti-P-selektin antikorları antijene verilen plevral eozinofil akümülyasyonunu azaltabilmiş ancak anti-E-selektin antikorları etkili bulunmamıştır. Ragweed antijeni ile yaratılmış bir peritonit modelinde P-selektin olmayınca eozinofil akümülyasyonunun % 75 oranında azaldığı gözlenmiştir.

P-selektinler (CD62) trombositlerin alfa granülleri ile endotel hücrelerinin Weibel-Palade granüllerinde depolanan bir integral membran proteindir. Eozinofil lökositler nötrofillerle kıyaslandığında E-selektinlere daha düşük ancak P-selektinlere daha yüksek afinite göstermektedirler. Bunun nedeni P-selektinin lökositteki ligandı olan PSGL-1 'in (P-Selectin Ligand Glycoprotein-1) eozinofillerde daha fazla ekspresse edilmesi olabilir. Diğer yandan eozinofillerin üzerindeki PSGL-1, nötrofillerin üzerindeki PSGL-1 'den farklıdır. Belki de afinite farkını yaratan şey bu moleküler değişikliktir. PSGL-1, müsin benzeri bir homodimerik reseptördür. PSGL-1 lökosit mikrovilluslarının tepelerinde lokalize olmuştur. PSGL-1 'in ekspresyonu ile fonksiyonu arasında korelasyon yoktur. Mesela tüm lenfositler PSGL-1 ekspresse etmekte ancak % 15 'i P-selektine bağlanabilmektedir. Aslında E-selektinler de PSGL-1 'i bağlayabilmektedir. Fakat P-selektinlere göre daha düşük bir afinite sergilemektedirler. P-selektini bağlayabilecek başka bir molekül de CD24 'tür. Nötrofil, eozinofil lökosit ve lenfositlerce ekspresse edilen CD24, insan B hücresiyle ilişkili bir antijen olup molekül ağırlığı 42.000 Dalton olan bir siyaloglikoproteindir.

Görüldüğü üzere P-selektinler (PADGEM: Platelet activation-dependent granule external membrane protein) eozinofil rolling sürecinde dominant rolü oynayan ve belki de nazal polip endoteline adezyon için eozinofillerin kullandığı tek selektindir. Organizmada hiçbir organda E-selektin ekspresyonu saptanamazken bazı organlarda anlamlı P-selektin ekspresyonu olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem eozinofillerin neden bazı dokularda yoğunlaştıklarını bir ölçüde açıklamaktadır. Deneysel çalışmalarda anti-P-selektin antikorlarının allerjen inhalasyonundan sonra oluşan pulmoner eozinofili yanıtını 3. saatte % 67, 12. saatte % 72 ve 24. saatte % 38 oranında inhibe edebildiği saptanmıştır. Bu da tek antijen maruziyetiyle indüklenen pulmoner eozinofili süreçlerinde geç dönemde artık P-selektinlerin önemli bir rol oynamadığını düşündürmektedir.

Eozinofil rolling sürecinde dominant rolü üstenen selektin molekülü P-selektin iken VLA-4/VCAM-1 etkileşimi de eozinofil rolling proçesine katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla eozinofil rolling'i selektinler kadar integrinlerce de üstlenilebilen bir fenomendir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & ADEZYON & VASKÜLER & SIKI BAĞLANTI:**

Her ne kadar beta 1 integrinler de lökositlerin sıkı bağlanma sürecine katılırlar da nötrofil lökosit ve lenfositlerde sıkı adezyon eylemi primer olarak beta 2 integrinlerce düzenlenmektedir. Beta 2 integrinler tüm lökosit subgruplarınca ekspresse edilmekte ve endotel hücresi üzerindeki immünoglobulin supergen familyasının üyeleriyle etkileşime girmektedirler. Eozinofiller endoteldeki ICAM-1 ve ICAM-2 'ye bağlanırken CD11a/CD18 (LFA-1), CD11b/CD18 (CR3), CD11c/CD18 (CR4) gibi beta 2 integrinleri kullanabilirler.

Bilindiği üzere lökosit adezyon reseptörleri CR3 (Mac-1) ve CR4 (P150,95) nötrofil lökositlerde peroksidaz-negatif granüllerde depolanmış vaziyette bulunmaktadır. Bu granüllerin egzositozunu tetikleyen stimuluslar nötrofil adezyon yeteneğini de arttırmaktadırlar. Endotel hücreleriyle beraber kültür ortamına konulan eozinofil lökositlerin granüllerinin bir kısmını egzositozla salgıladığının gözlenmesi ise benzer bir mekanizmanın eozinofillerde de varlığını ihtimal dahiline sokmaktadır. Böyle bir mekanizma eozinofillerde en azından Mac-1 için gösterilmiştir. IL-5 eozinofillerin degranülyasyonuna ve Mac-1 ekspresyonlarının artışına neden olmaktadır.

ICAM-1 'e bağlanan eozinofillerde GM-CSF 'ye verilen aktivasyon mekanizması operasyonel hal kazanmaktadır. Endotelden salınan GM-CSF ve RANTES, VLA-4 molekülünü düşük afiniteli halden yüksek afiniteli hale dönüştürerek VLA-4/VCAM-1 bağlantısını kuvvetlendirmektedir. Solübl ICAM-1 'e bağlanan eozinofillerin degranüle olarak ortama ECP ve EDN 'yi serbestlediği ve endotelin de buna ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu arttırarak yanıt verdiği bildirilmiştir. Bu pozitif feed-back mekanizma eozinofil-endotel adezyonunun kuvvetlenmesine katkıda bulunmakla beraber eozinofiller

salgılayabilecekleri IL-1, TNF-alfa ve TGF-alfa ile endotel hücre aktivasyonuna neden olarak pozitif modülasyonu şiddetlendirebilirler. Eozinofiller bu sitokinler dışında bazal spontan bir VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) salınımı yaparlar ve vasküler düzkas hücrelerinde DNA sentezini stimüle ederler.

Görüldüğü üzere eozinofil CD18 'i ile endotelyal ICAM-1 (CD54) arasındaki etkileşim her iki hücrede aktivasyon sinyallerini harekete geçirmekte, bu arada açığa çıkan RANTES ve MCP-3 gibi kemokinler de beta 2 integrinlerin CD54 'e afinitesini arttırmaktadır.

Tüm bu bilgilere rağmen ICAM-1, VCAM-1 ve ELAM-1 'e yönelik monoklonal antikorların kombine edilmesi eozinofil adezyonunu tamamen bloke etmeye yetmemektedir. Nazal polip endoteline nötrofillerin adezyonu pertussis toksin ile inhibe edilebilirken eozinofillerin adezyonu inhibe edilememiştir. Bu gözlemler endotel üzerinde eozinofil beta 2 integrinlerini aktive edebilecek alternatif yolların varlığını göstermektedir. Anti-CD18 monoklonal antikorlarının eozinofil-endotel adezyonunu anlamlı derecede bloke edebilirken anti-CD54 monoklonal antikorlarının zayıf bir etkinlik sergilemesi de bu gerçeği gözler önüne seren başka bir örnektir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & AKTİVASYON:**

Değişik nedenlere bağlı olarak periferik kan eozinofilisi olan bireylerin eozinofillerinin helmintotoksik kapasitelerinin arttığı saptanmıştır. Bu gözlem eozinofil lökosit üretimine neden olan faktörlerin eozinofil lökosit aktivasyonuna da neden olduklarını düşündürmüştür. Koloni stimulan faktörler sadece prekürsörlerin matürasyonunda değil, matür hücrelerin aktivasyonunda da rol oynamaktadırlar. Mesela insan CSF-alfa eozinofil koloni formasyonunu stimüle etmekten başka Schistosomula'lara karşı adheransı, sitotoksisiteyi, eozinofillerde süperoksid anyon üretimi ve protein sentezini de arttırmaktadır.

IL-3, IL-5 ve GM-CSF bir yandan eozinofilopoezi düzenlerken eozinofil lökositlerin yaşam sürelerine ve fonksiyonel kapasitelerine de katkıda bulunmaktadır. IL-3, IL-5 ve GM-CSF insan eozinofillerinde ICAM-1 ekspresyonunu indüklerken PAF reseptör sayısını da arttırmaktadırlar. IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofil lökositlerde granül protein sentezini indüklemekte ve eozinofillerin immünoglobulin reseptör aracılı degranülasyonlarını da arttırmaktadır. IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofil lökositlerde süperoksid anyon sentezini artırır ve belki de bu şekilde eozinofillerin stafilokokları öldürme yeteneğine katkıda bulunurlar. IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofil lökositlerde Candida albicans 'ın fagositozunu artırırken, IL-3 ve GM-CSF eozinofil granüllerinin çözünümünü başlatır, LTC4 sentezini potansiyalize eder, beta-glukuronidaz salınımını artırır ve eozinofil lökositlerin antikor bağımlı sellüler sitotoksitelerini kuvvetlendirirler.

Gamma-interferon ve ADF (Adult T cell leukemia-derived factor) eozinofil lökositte P55 ekspresyonunu arttıran sitokinlerdir. IL-2 reseptör aracılı stimulus eozinofil lökositte CD4, CD25 ve CD11b gibi yüzey aktivasyon markırlarını arttırmaktadır. IL-5 ve IL-13 eozinofil lökosit hayat süresini uzattıkları gibi eozinofil migrasyonunu da indüklemektedirler. Bununla beraber eozinofilopoetikler bir bakıma eozinofil aktivatörü gibi etkinlik gösterebilirler de eozinofil kemotaktik faktör aktivitesi göstermek zorunda değildirler.

Eozinofiller yüzeylerinde immünoglobulin reseptörleri, sitoplazmalarında immünoglobulin molekülleri bulundurabildiklerinden salgısal immünitinin efektör hücrelerinden sayılmaktadırlar. Antikorla kaplı yüzeye temas eden eozinofil lökositler yüzeylerinde "protein-3 " adı verilen, molekül ağırlığı 55.000 Dalton olan bir protein ekspresse etmeye başlarlar, antikorla kaplı yüzeye bağlanıp bu yüzey boyunca yassılaşıp uzanırlar. Hemen ardından da bu yüzeye granül içeriklerini boşaltırlar. İmmünoglobulin aracılı eozinofil degranülasyonunda en potent stimulan IL-5 olup IL-5 'in bu etkisi 15 dakika içinde başlamaktadır.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & AKTİVASYON & HELMİNTİK ENFEKSİYON:**

Parazitten kaynaklanan birtakım faktörler nasıl eozinofil kemotaksisine neden oluyorsa eozinofilleri aktifleyebilme potansiyaline de sahiptirler. Bu faktörler eozinofilde IgG Fc reseptör ekspresyonunu ve degranülasyonu stimüle edebilmektedirler. Eozinofil-aktif sitokinleri sentezleyip salgılayan T lenfositler eozinofil lökositlerin pekçok efektör fonksiyonunu doğrudan kontrol etmektedirler. Oysa nötrofillerin reaksiyonları (mesela piyojenik bakterilere karşı) genellikle T lenfositlere bağımlı değildir. Eozinofil lökositlerin sitotoksik potansiyali primer olarak T lenfositlerinin elinde olmakla beraber monositler de salgıladıkları mediyatörlerle eozinofil sitotoksitesini modüle

etmektedirler. Lenfositler salgıladıkları ESP ile eozinofilleri olduğu gibi mononükleer hücreleri de enflamasyon alanına çekerek bu modülasyona işlerlik kazandırılmaktadır. Schistosomiasis’li olguların mononükleer hücreleri eozinofillerle beraber enkübe edildiklerinde schistosomula ‘lara verilen sitotoksitenin % 225 oranında arttığı gözlenmiştir. İster PAF ister GM-CSF ‘nin eozinofil aracılı sitotoksititeyi arttırdığı bilinmekle beraber burada monositlerden salınan EAF ve ECEF ‘lerden de bahsetmek uygun olacaktır.

EAF (Eosinophil Activating Factor), eozinofillerde “respiratuvar burst“ aktivitesini veya IgG bağımlı LTC4 sentezini arttırmaktadır. Belki bu mekanizmalar sayesinde EAF, eozinofillerin antikorla kaplı schistosomula ‘lara veya antikorla kaplı HSV ile enfekte Chang hepatositlerine karşı sitotoksitelerini arttırmaktadır. EAF tanımı molekül ağırlığı 10.000 Dalton ile 40.000 Dalton arasında değişen, aralarında GM-CSF ve TNF-alfa ‘nın da bulunduğu birkaç eozinofil aktive edici monokini kapsamaktadır. ECEF (Eosinophil Cytotoxicity Enhancing Factor) ‘ler ise molekül ağırlığı 10.000 ile 14.000 Dalton arasında değişen polipeptidlerdir. İmmünositokimyasal çalışmalar ECEF ‘in monosit yüzeyinde yer alan bir bileşik olduğunu düşündürmektedir. ECEF adlı monokin antikorla kaplı S. mansonii larvalarının eozinofil aracılı öldürülmesini % 200 ‘den fazla arttırmaktadır.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & ANTİJENİK YAPI:**

Tıpkı nötrofiller gibi eozinofil lökositlerin antijenik yapısı da matürasyon sırasında bir değişime uğramaktadır. İa antijeni eozinofil progenitörlerince ekspresse edilirken metamyelosit ve daha matür eozinofil lökositlerde bulunmamaktadır. Diğer yandan yeni matüre olan kemik iliği eozinofilleri yüzeylerinde molekül ağırlığı 100.000 Dalton olan melanotransferrin ekspresse etmekte ancak bu ekspresyonu kemik iliğinden kana geçerken kaybetmektedirler. MBP ve EPO mRNA ekspresyonunun ise eozinofil matürasyon sürecinde azaldığı bildirilmiştir.

Eozinofil lökositler yüzeylerinde lektin bağlayıcı bölgeler taşıdıkları gibi My7 ve CD66b gibi granülosit markırlarını, T lenfositler gibi Thy-1 antijenik determinantlarını da taşımaktadırlar. Eozinofiller yüzeylerinde CD4, CD9, CD23, CD25, CD40, CD44, CD52, CD63, CD66, CD69, CD80, CD81, CD86 ve CD95 moleküllerini ekspresse edebilmektedirler.

Eozinofil lökositin üzerindeki CD40 ‘ın stimüle edilmesi otokrin GM-CSF sentez ve salınımına neden olmaktadır. GM-CSF ‘nin ise nötrofil ve eozinofil lökositlerde birtakım morfolojik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. GM-CSF granülosit fonksiyonel antijen 1, 2 ve Mo1 antijeninin yüzey ekspresyonunu olduğu kadar eozinofillerde CD4, CD23, CD25, CD66, CD69, CD80, CD81 ve CD86 ekspresyonlarını da arttırmaktadır. IL-3 de benzer etkilere sahip olup eozinofillerde CD4, CD23, CD25, CD66, CD69 ve CD81 ekspresyonlarını upregüle etmektedir. TNF-alfa eozinofil lökositlerde CD4 ekspresyonunu arttırırken gamma-interferon bu reaksiyonu inhibe etmektedir. CD52 ise eozinofillerde bulunmakla beraber nötrofil lökositlerde yoktur. CD44 istirahatteki eozinofillerde de ekspresse edilmekle beraber hücre aktive edilince bu ekspresyon da artmaktadır. Tıpkı CD44 gibi CD66 ve CD69 da eozinofil lökosit aktivasyon markırı olarak kabul edilmektedir.

CD69, c-tipi lektin süperfamilyası veya transmembran 4 süperfamilyasına ait bir hücre yüzey glikoproteinidir. CD69, T lenfosit aktivasyonunu takiben 1 saat içinde hücre yüzeyinde ekspresse edilmeye başlanan bir molekül olduğu için “erken aktivasyon markırı” olarak adlandırılmıştır. CD69 ekspresyonu nötrofil, eozinofil lökosit, monosit, B hücreleri ve natural killer hücrelerde indüklenebilirken trombosit ve matür timositlerde yapısal olarak ekspresse edilmektedir. CD69 eozinofil lökositlerde intrasitoplazmik olarak depolanan ancak hücre aktive edilince membrana taşınan bir moleküldür. IL-3, IL-5, GM-CSF ve gamma-interferon eozinofillerde CD69 ekspresyonunu ortaya çıkarırken kortikosteroidler sitokinlerin indüklediği CD69 ekspresyonunu inhibe edememektedir. IL-13 ise eozinofil lökositte otokrin GM-CSF ve IL-3 sentezini indüklediği gibi CD69 ekspresyonunu da arttırmaktadır. Eozinofil lökositin üzerindeki CD69 ‘un uyarılması hem hücrenin degranülasyonuna hem otokrin GM-CSF salınımına ancak sonunda eozinofil lökositin apoptozisine neden olabilen bir süreci harekete geçirmektedir. CD69 aracılı degranülasyonun anti-CD18 monoklonal antikorlarınca engellenebilmesi bu aktivitenin beta 2 integrinlerce regüle edildiğini göstermektedir.

Eozinofil lökositlerde apoptozisi tetikleyebilen bir yüzey molekülü de CD95 ‘dir. İnsan nötrofil lökosit, eozinofil lökositleri ve monositleri CD95 (Fas reseptörü) ekspresse etmektedirler. Fas antijeni transmembran bir glikoprotein olup TNF familyasının bir üyesidir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & APOPTOZİS:**

IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofil lökositlerin farklılaşma sürecinde olduğu kadar eozinofil lökositlerin hayat sürelerinin uzamasında da aktif rol oynamaktadır. Bu üç sitokin eozinofil hayat süresini uzatma açısından IL-5 > GM-CSF > IL-3 olarak sıralanmaktadır. Kültür ortamına alınıp sitokin desteği verilmeyen eozinofil lökositlerde 48 saat sonra apoptotik değişiklikler (nükleer piknoz, DNA fragmentasyonu, hücre volümünde azalma) meydana gelmektedir. Eozinofil lökositler Bax, Mcl-1, Bcl-2 ve Bcl-XL gibi Bcl-2 familyasına ait proteinleri ekspresse etmektedirler. Her üç sitokin de eozinofil lökosit apoptozisini inhibe etse de IL-5 etkisini Bcl-2 ekspresyonunu upregüle ederek göstermektedir. IL-13 ise eozinofil lökositte otokrin GM-CSF ve IL-3 sentezini indükleyerek hücrenin hayat süresini uzatmaktadır. Bunlara ek olarak nitrik oksidin de eozinofil apoptozisini engelleyici etkisi olduğu bildirilmiştir. Nitrik oksid, eozinofil lökositlerin Fas reseptör aracılı apoptotik sürecini spesifik olarak önlemektedir. Nazal polip içindeki eozinofillerin hayat sürelerinin daha uzun olmasının nedeni strüktürel doku elemanlarının yukarıda tanımlanan mediyatör veya sitokinleri salgılayarak eozinofil apoptozisini önlemeleri olabilir.

Alfa ve gamma-interferon ile TGF-beta 1 eozinofil lökositlerde apoptozisi indükleyen en bilinen sitokinlerdir. Glukokortikoidler eozinofil lökositlerde apoptozisi indüklerken nötrofil lökosit apoptozisinin potent bir inhibitörüdürler. Kimyasal maddeler dışında fiziksel etmenler de eozinofil lökositlerde apoptozisi tetikleyebilmektedir. 43 °C 'ye yarım saat maruz kalmak lenfosit, eozinofil lökosit ve mast hücrelerinde apoptozisi tetiklemek için yeterlidir. Dokuda apoptozise uğrayan eozinofiller ise makrofajlarca temizlenmektedir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & BRONŞİYAL EPİTEL:**

Eozinofil lökosit ve bronşiyal epitel arasındaki ilişkilere bakıldığında literatürde özellikle eozinofillerin olumsuz etkilerinden bahsedilmektedir. Aktive eozinofiller bronşiyal epitelin sil frekansını bozabilir, gerek serbest oksijen radikalleriyle gerek bazik proteinleriyle havayolunu epitelini tahrip edebilirler. Havayoluna antijen uygulanan sensitize deney hayvanlarının lokal eozinofil popülasyonunda süperoksid anyon sentezinin 6-7 kat arttığı gösterilmiştir. Diğer yandan astımlıların balgamlarındaki MBP düzeyleri trakeal mukozal hücreleri hasarlayabilecek ve siliyostatik etkinlik gösterebilecek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir.

Aktive eozinofiller bunlara ek olarak havayolu epitelinden klorür sekresyonunu stimüle etmekte ve bu sayede havayolu salgı hacmini arttırmaktadırlar. Klinik gözlemler astımlılarda bronş lavaj sıvısı eozinofil düzeyi ile mukus hipersekresyonu arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Eozinofiller görüldüğü üzere bir yandan siliyostatik etki göstererek diğer yandan havayolu epitelinden iyon transportunu değiştirerek mukosilyer klirensi modifiye etmektedirler. MBP, trakeal epitelde PGE2 sentezini stimüle ederek klorür sekresyonuna neden olmakta ancak havayolu mukus glikokonjugatlarının sekresyonunu inhibe ederek akışkan ve sulu bir balgam oluşmasına neden olmaktadır. Bunun tersine ECP havayollarından mukus glikokonjugatlarının ve laktoferrinin salınımını stimüle etmektedir.

Eozinofiller havayolu epitelini tahrip edecek potansiyel taşımakla beraber epitel tamirine de katılmaktadırlar. Bronşiyal epitelin hasarını takiben o bölgede plazma ekstrasvazasyona uğrar ve çıplak bazal membranı örten bir fibrin-fibronektin jel tabakası oluşturur. Epitel hücreleri tipik morfolojilerini kaybeder ve dakikada birkaç mikronluk bir hızla bu jel tabakasına doğru göç ederler. 30 dakika sonra jelin içinde eozinofiller de dahil olmak üzere pekçok lökosit birikir. 8 saat sonra hasarlı bölge skuamöz epitel ile örtülmüştür. Havayolu epitel hücreleri IGF-1 reseptörü taşımaktadırlar. IGF-1 reseptörünün uyarılması epitel hücrelerinde proliferasyonu tetiklemektedir. Eozinofiller salgıladıkları ECP ile bronşiyal epitel hücrelerinde IGF-1 reseptörlerinin ekspresyonunu indüklemekte ve epitel bütünlüğüne yardımcı olmaktadır. Eozinofiller aynı zamanda salgıladıkları TGF-beta 1 ile bronşiyal epitel hücrelerinin diferansiyasyon ve matürasyonlarını stimüle etmektedirler.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & DEGRANÜLASYON:**

Eozinofil lökositler nonsitotoksik degranülasyon yapmaktadırlar. Eozinofil degranülasyonunda 3 farklı füzyon sürecinin saptanabileceği bildirilmiştir. Granüller hücre periferine doğru yönelirler. Perigranüler ve plazma membranı arasında pentalaminer membran füzyonu meydana gelir. Bazen granüller birbirleriyle birleşerek dolgun ve veziküllü bir hal alırlar ve içeriklerini ekstrasellüler aralıkla ilişkili olan büyük sitoplazmik vaküollere boşaltırlar. Diğer bir degranülasyon formu ise piecemeal sekresyon olup bu mekanizma sayesinde eozinofiller granül matrisi komponentlerinin selektif sekresyonunu gerçekleştirebilirler. Eozinofil lökositler toksik granül proteinlerini degranülasyonla ortama

dökebilecekleri gibi çeşitli etkiler sonucu lizise uğayarak da granüllerini ekstrasellüler aralığa boşaltabilirler. Degranüle olmamış eozinofiller yuvarlak biçimli olup nükleusu sitoplazmik granüllerce gölgelenmiştir. Buna karşın degranüle olmuş eozinofil lökositler istirahattekilere göre daha büyük olup ameboid kıvrımlar, belirgin bir nükleus ve çıplak geniş sitoplazmik alanlar taşımaktadırlar. Degranüle olmuş eozinofillerde büyük granüllerin sayısı azalırken çapı 0.1 mikrondan küçük granüllerin sayısı da artmaktadır. Bu gözlem matür granüllerin egzozitozunun küçük sitoplazmik granüllerin formasyonunu tetikleyebileceğini düşündürmektedir.

Spesifik granüllerin elektron-dens kristal çekirdek kısmının yoğunluğunu kaybetmesi hücrenin MBP salınımı yapmış olduğunu dolayısıyla eozinofil aktivasyonunun erken dönemini gösteren bir bulgudur.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & DİFERANSİYASYON & EVRE:**

Eozinoblast (eozinofil myeloblast) eozinofil lökositlerin “stem cell” hücresi olup çapı yaklaşık 16 mikrondur. Nükleus neredeyse tüm hücreyi kaplayacak kadar büyüktür. Eozinoblastlar daha sonra eozinofil promyelosit dönüşürlü. Eozinofiller kemik iliğinde nötrofillerden promyelosit döneminde ayrılabilirler. Eozinofil promyelositler nötrofil myelositlere göre daha geniş ve azurofilik granüller içermektedirler. Promyelosit döneminde hücre sitoplazmasında azurofilik granüllere eozinofilik granüller de eşlik etmektedir. Promyelosit döneminde artık eozinofil lökositlerin içinde primer granüller oluşmuştur. Bu primer granüller içlerinde Charcot-Leyden kristal proteinini taşımaktadırlar. Eozinofil promyelositler matürasyonları sırasında degranüle olarak bu içeriklerini ekstrasellüler aralığa boşaltmaktadırlar. Genç dönem eozinofillerde bazen yağla dolu dev vaküoller izlenebilmektedir. Bu lipid materyal, kemik iliğindeki stromal hücrelerin rüptürüyle ekstrasellüler aralığa geçen ve derhal eozinofil öncülerince inkorpore edilen bir materyaldir. Eozinofil promyelositler farklılaşma zinciri gereği eozinofil myelositlere transforme olmaktadır. Myelositler, eozinofil öncüleri içinde nükleolusun görülebildiği son dönemdir. Primer granüller ise proliferasyon olarak myelosit safhasından sonra spesifik granüllere dönüşmektedirler. Tropikal pulmoner eozinofili gibi periferik kan eozinofil lökosit düzeyini çok arttıran hastalıklarda kan havuzunda da eozinofil myelositlere rastlanılabilmektedir. Tropikal pulmoner eozinofili olgularında aynı zamanda kemik iliği eozinofil öncülerinde sitoplazmik vaküoller de görülebilmektedir. Eozinofil myelositler bundan sonra eozinofil metamyelosite ardından staff nükleuslu eozinofillere ve en sonunda segmenter nükleuslu matür eozinofil lökositlere transforme olmaktadır.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & DİFERANSİYASYON & KONTROL:**

İmmünopatolojik çalışmalar HLA-DR ile ilişkili genlerin T lenfositlerin kan düzeyini kontrol edebildiğini göstermiştir. Tıpkı bunun gibi eozinofil lökositlerin gelişimi de genetik faktörler ve birtakım sitokinlerce kontrol edilmektedir. Lenfohematopoetik sistemde hücreler arası iletişim sitokin adı verilen solübl moleküllerle sağlanmaktadır. Bu sitokinlerin bazıları kemik iliğindeki öncü hücrelerin proliferasyon ve matürasyonlarını stimüle etmektedir. Koloni stimulan faktör adı verilen bu bileşikler genellikle glikoprotein yapıdadırlar.

Eozinofil lökosit öncülerine etkili olan koloni stimulan faktörler eozinofilopoetin olarak adlandırılmakta olup kemik iliğinde sentezlenen en önemli eozinofilopoetinler IL-3, IL-5 ve GM-CSF ‘dir. Bu üç eozinofilopoetin kemik iliğinde stromal, myeloid veya lenfoid hücrelerden salgılanabilmektedir.

Eozinofilopoez büyük ölçüde immünolojik kontrol altında olup bu kontrol sürecinde CD4(+) T lenfositler dominant rolü oynamaktadırlar. Lenfositler salgıladıkları lenfokinlerle eozinofil lökositlerin farklılaşma sürecinin çeşitli basamaklarına etkili değişik faktörler salgılayabilmektedirler. T lenfositler IL-3, IL-5 ve GM-CSF dışında molekül ağırlığı 24.000-56.000 Dalton arasında değişen ESP (Eosinophil Stimulation Promoter) adlı bir lenfokin ve molekül ağırlığı 38.000 Dalton olan, insan kemik iliği eozinofillerinin respiratuvar burst aktivitesini stimüle eden HILDA (Human Interleukin DA) adlı glikoprotein yapıda bir bileşiği de sentezleyebilmektedirler. Bir T hücreli lösemi klonu olan HIL-3 hücreleri IL-3, IL-5, GM-CSF ve TNF-alfa ‘dan farklı bir eozinofil diferansiyasyon faktörü salgılamaktadırlar. Bu faktör eozinofil progenitörlerinde eozinofilik granüllerin, düşük afiniteli IgE reseptörleri ve eozinofil diferansiyasyon antijeni Eo-1 ‘in belirmesine, nükleer segmentasyonun oluşumuna neden olmaktadır. Bu faktör aynı zamanda eozinofil progenitör hücreleri, PAF gibi eozinofil kemotaktik faktörlere cevap verir hale getirmektedir.

Literatürde 55 yaşında bir erkek hastanın hipogammaglobulinemiye eşlik eden timoma ile başvurduğu fakat yapılan tetkiklerinde periferik kan ve kemik iliğinde eozinofil ve bazofil lökositlerin bulunmadığı gözlenmiştir. Bu gözlem T lenfositlerin eozinofil lökositler üzerinde her zaman proliferatif değil bazen de inhibitör etkinlik gösterebileceğini düşündürmektedir. T lenfositler dışında B lenfositler de eozinofilopoetinler salgılayabilmektedir. B hücreli lenfomalara periferik kan eozinofilisinin eşlik edebilmesi de bu düşüncüyü desteklemektedir. Sensitize lenfositler eozinofil prekürsörlerine olduğu kadar nötrofil prekürsörleri üzerine de etkili koloni stimulan faktörler salgılamaktadırlar.

Eozinofil lökositler yüzeylerinde IL-3, IL-5 ve GM-CSF reseptörü ekspresse ettikleri gibi bu sitokinleri sentezleme yeteneğine de sahip hücrelerdir. Atopik astımlıların eozinofil lökositlerinin spesifik granüllerinin elektron-dens çekirdek kısmında IL-5 'in lokalize olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan yapılmış deneysel çalışmalarda IL-3 veya IL-5 'e maruz kalan eozinofillerin % 4-6 'sı, gamma-interferona maruz bırakılan eozinofillerin % 15-27 'si GM-CSF ekspresse etmeye başlamışlardır. Eozinofil/bazofil hibrid progenitör hücrelerin ise spontan GM-CSF salgısı yaptıkları gözlenmiştir. GM-CSF salgısı spontan olabileceği gibi TNF-alfa, gamma-interferon gibi sitokinler de eozinofillerde otokrin GM-CSF sentezini harekete geçirebilmektedirler. Bu gözlemler eozinofillerin kemik iliğinde kendi klonlarını stimüle edebilecek potansiyalde hücreler olduğunu göstermektedir. Bununla beraber eozinofiller eozinofilopoez süreci üzerine her zaman pozitif modülasyon getirmezler. İmmünohistolojik çalışmalar matür eozinofillerin mononükleer hücrelerden IL-5 salınımını baskılayarak eozinofilopoez sürecini kontrol ettiklerini göstermiştir.

Eozinofiller eozinofilopoez sürecine olduğu kadar myelopoez sürecine de etki edebilmektedirler. Kemik iliği kültürüne eozinofil lökositlerin eklenmesi granülosit-makrofaj koloni formasyonunu inhibe etmiştir. Bu gözlem eozinofili ile nötropeninin bazı klinik durumlarda neden beraber olabildiğini de açıklamaktadır. Eozinofillerin myelopoezi inhibe edici etkisinin indometasin ile önlenebilmesi prostaglandin aracılı (PGE ?) mekanizmaların bu etkinlikte rol oynadığını düşündürmektedir.

Onkolojik çalışmalarda HL-60 promyelositik lösemi hücrelerinin bütirik asidin varlığında, ortam pH'ı 7.2 olunca nötrofil yönünde, pH 7.6 olunca eozinofil lökosit yönünde farklılaştıkları gözlenmiştir. Bu da kemik iliği pH'sını yükselten faktörlerin progenitör hücreleri eozinofilopoezise doğru yönlendirebileceğini düşündürmektedir. Bütirik asid ile spontan ECP ve EDN sentezleyen HL-60 insan promyelositik lösemi hücrelerinde IL-5 reseptör ekspresyonunu ve EDN sentezini arttırmak mümkündür. Bütirik asid aynı zamanda eozinofil lökositlerde Charcot-Leyden kristal protein ekspresyonunu da düzenleyebilir.

SCF molekülü GM-CSF ve IL-3 'ün varlığında eozinofil koloni oluşumunu arttırmaktadır. IL-11 de tıpkı SCF gibi IL-3 ile kombine edildiğinde eozinofil prekürsörlerinin farklılaşmasına katkıda bulunmaktadır. NGF 'nin kemik iliğinde T lenfosit bağımlı bir mekanizma üzerinden mast hücre, eozinofil ve bazofil lökositlerin diferansiyasyonunu indüklediği bildirilmiştir. Ancak vernal konjunktivitli olgularda yapılan bir çalışmada plazma NGF düzeyleri ile sirküle eden eozinofil sayısı ve serum ECP düzeyi arasında ters orantı saptanmıştır.

Normal insan mononükleer hücreleri eritropoetinin varlığında metilselülozlu ortamda kültüre konulduklarında 2 tip benzidin(+) multisentrik koloni oluşmaktadır. Birisi eritroblastlar iken ötekisi eozinofil progenitörlerdir. Bu gözlem eritropoetinin de eozinofilopoez sürecinde rol oynayabileceğini göstermektedir. CD34(+) progenitör hücreler 10 mikrogram/ml 'nin altındaki hyalüronik aside maruz bırakıldıklarında proliferasyon hızları 3 kat arttığı gibi 3 haftanın sonunda kültür ortamındaki hücrelerin % 92-98 'i matür eozinofil lökosit olmuştur. Hyalüronik asid en basit glikozaminoglikan molekülü olup 25.000 'den fazla sülfatsız disakkarid ünitesinin düzenli sekanslarla tekrarından oluşmaktadır.

Substans P, kemik iliğindeki hücrelerden IL-3 ve GM-CSF salınımını tetiklerken nanomolar düzeylerdeki lityum da kemik iliğindeki granülositlerin klonal proliferasyonunu stimüle etmektedir.

IL-1 ve IL-6 'nın eozinofilopoez sürecinde dominant rolleri olmamakla beraber IL-1, IL-3 'ün bulunduğu ortamda eozinofil prekürsörlerinin IL-5 'e verdiği yanıtı potansiyalize etmektedir. IL-1 ve IL-2 mikrovasküler endotelde IL-5 ekspresyonuna neden olarak kemik iliğindeki eozinofilleri apoptozisten (programlanmış hücre ölümü) koruyabilmektedir. IL-6 'nın eozinofil progenitörlerinin IL-5 'e verdiği cevabı arttırdığı öne sürülmüş olmakla beraber IL-6 'nın IL-5 sentezi üzerinde inhibitör etkinlik göstermesi de ihtimal dahilindedir. Kemik iliği stromasının bir komponenti olan heparan sülfat ise IL-5 bağımlı hücre klonlarının proliferasyonunu arttırarak eozinofilopoez sürecine katkıda bulunmaktadır.

PAF analogunun plevral aralığa verilmesinden 6 saat sonra ortaya çıkan bir bileşiğin eozinofil lökositlerin proliferasyonunu tetiklediği saptanmıştır. Bu faktörün IL-3, IL-5 ve GM-CSF ‘den bağımsız bir mekanizma üzerinden etkisini gösterdiği sanılmaktadır. Bununla beraber PAF, insan umbilikal kord kanındaki hematopoetik prekürsör hücrelerde IL-3 sentezini de artırarak eozinofillerin farklılaşmasına yardım edebilmektedir.

Eozinofil lökositler IL-4 reseptörü de taşımaktadırlar. IL-4 ‘e maruz kalan eozinofillerde nükleus lobülasyonu artmakta ve nükleolus belirgin bir hal almaktadır. Bu da IL-4 ‘ün eozinofillere trofik etki gösterebileceğini düşündürmektedir. IL-4 ‘ün eozinofil lökositlerin farklılaşmasını teşvik ettiğini iddia eden yayınlara karşın bunun tersini iddia edenler de vardır. Deneysel çalışmalarda IL-5 ile büyütülen eozinofil lökosit kültürüne IL-4 ‘ün eklenmesi koloni sayısını azaltmıştır. Bunun nedeni IL-4 ‘ün eozinofillerde apoptozisi tetiklemesi olabilir. IL-4, IL-5 sentezini artırırken GM-CSF sentezini inhibe edebilmektedir.

Alfa interferon ve gamma-interferonun eozinofil koloni formasyonunu ve eozinofil lökosit farklılaşmasını engelleyici etkisi vardır. Bunun bir nedeni hem alfa-interferonun hem gamma-interferonun IL-5 sentezini inhibe etmesidir.

Kanser kemoterapisinde kullanılan all trans-retinoik asid eozinofil/bazofil matürasyonunun erken dönemi üzerine inhibitör etkinlik gösterirken insanda eozinofilopoetik aktivite gösteren molekül ağırlığı 80.000-85.000 Dalton olan bir molekül de izole edilmiştir. Eozinofil lökositlerin biyolojisi üzerindeki çalışmalar ilerledikçe bu ve bunun gibi yeni bileşikler saptanıp molekül yapıları aydınlatılabilecektir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & DİFERANSİYASYON & MORFOLOJİ:**

Eozinofillerde metamyelosit döneminde “küçük” granüller ortaya çıkar ve hücre olgunlaştıkça çoğalırlar ve elektron densliği azalan homojen sitoplazmik strüktürler halini alırlar. Eozinofiller metamyelosit dönemine kadar proliferatif kapasitelerini saklamaktadırlar. Matürasyonlarını tamamladıklarında artık proliferatif yetenekleri kalmasa da protein sentez yeteneklerini kaybetmezler. Tübüloveziküler yapılar ise eozinofil farklılaşma süreciyle artış gösterirler. Eozinofil lökosit öncü hücrelerinde asid fosfataz aktivitesi, Golgi kompleksi ve primer granüllerde bulunurken matürasyon süreci içinde Golgi kompleksi ve küçük granüllere yerleşir. Peroksidaz aktivitesi ise eozinofil öncülerinde perinükleer alan, endoplazmik retikulum, Golgi kompleksi ve spesifik granüllerde bulunurken hücre olgunlaştıkça sisternal sistemdeki peroksidaz aktivitesi kaybolur ve sadece spesifik granüllerde kalır. Peroksidaz aktivitesi eozinofiloblastlar hariç tüm diğer eozinofil lökosit seri elemanlarında kuvvetle ekspresse edilmektedir. Siyanide dirençli peroksidaz aktiviteleriyle eozinofil kolonileri kemik iliğinde kolayca idantifiye edilebilmektedir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & DİFERANSİYASYON & PROGENİTÖR:**

Eozinofilik progenitör hücrelere CFU-Eo (Colony Forming Unit of Eosinophil) adı verilmektedir. Eozinofiller, diğer myeloid hücrelerle aynı pluripotent stem cell ‘lerden köken almaktadır. Morfolojik olarak nötrofillere benzeseler de hücre yüzey markırları, granül ve fonksiyonlarıyla onlardan ayrılırlar. İnsan kemik iliği hücrelerinin “cluster transplantation “ tekniğiyle kültüre edilmesi sonucunda eozinofil ve nötrofil lökositlerin koloni oluşturuç ünitlerinin farklı olduğu anlaşılmıştır. Bunun en güzel örneği konjenital nötropenik olguların normal veya artmış kan eozinofil düzeyine sahip olduklarının 1956 yılında Kostmann tarafından gösterilmiş olmasıdır. Buna paralel olarak kronik aneozinosis olan bir olguda da normal düzeyde nötrofil ve monosit sayıları saptanmıştır. Eozinofil koloni oluşturuç hücreler kemik iliğinde bulunduğu gibi periferik kanda da mevcut olabilirler. Bu hücreler null lenfosit hücre popülasyonundan köken alırlar ve bir insan B lenfosit markırı olan HLA-DR taşımaktadırlar.

İnsan eozinofilik lösemi klonları T lenfosit klonlarıyla beraber kültür ortamına konulduklarında matür eozinofillere dönüşmektedirler. Bu lösemik klonlar aynı zamanda TNF-alfa ve γ -interferona maruz bırakılırlarsa bu kez monosit/makroaj seri elemanlarına transforme olmaktadır. Bu gözlem eozinofil progenitörlerinin monosit/makroaj progenitörleriyle ortak bir kök hücreye sahip olduğunu düşündürmektedir. Unipotent CFU-Eos hücrelerine ek olarak eozinofil/bazofil veya eozinofil/eritroid seri elemanlarını üretebilecek bipotent stem cell ‘lerin olabileceği de bildirilmektedir. Histopatolojik gözlemlerde insan lösemik hücre serisi LAMA-84 ‘ün hem eritroeozeinofilik hem de eozinomonositik hücre subklonlarına dönüşebilecekleri gösterilmiştir . İnsan kemik iliği progenitör hücre kültürüne eritropoetinin eklenmesi kök hücrelerini eritroid seri yönüne sevk ederek granülosit sayısının azalmasına

neden olmaktadır. Diğer yandan hem eozinofilik progenitörlere hem de eritropoetik seri elemanlarına etkili olan eritropoetinden ayrı bir ortak büyüme faktörü de saptanmıştır. Eozinofil/bazofil lökosit özelliklerini taşıyan hibrid hücreler ise kemik iliği dışında periferik kanda da bulunabilmektedir. Allerjen maruziyeti kemik iliğinde bu eozinofil/bazofil koloni oluşturuvcu hücrelerin sayısını arttırmaktadır. Bu hibrid hücreler transmisyon elektron mikroskopunda tıpkı eozinofiller gibi kristaloid çekirdek içeren granüllere tıpkı bazofillerde olduğu gibi retiküler yapı sergileyen granüllere sahiptirler. Eozinofil ve bazofillere spesifik bu granüller bazı kronik granülositik lösemi hücrelerinde beraberce bulunabilirler. Otozomal dominant geçiş gösteren ve lökositlerde inklüzyonlarla kendini gösteren bir hastalığın sadece eozinofil ve bazofilleri tutması da primer olarak bu hibrid hücrelerin patolojisini yansıtabilmektedir. Deneysel gözlemler kemik iliği kültüründe bazofil lökosit büyümesinin inhibe edilmesinin eozinofil lökosit üretiminde artışa neden olduğunu göstermiştir. Her iki hücrenin diferansiyasyonundaki resiprok al regülasyon ise T hücre kökenli faktörlerle sağlanmaktadır.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & DOKU REMODELING:**

İntestinal epitel tabakasının tahrip edilmesini takiben büyük miktarda lenfosit, makrofaj ve eozinofil lökositin lamina propria tabakasından bazal membran porlarını kullanarak lümene aktıkları görülmüştür. Eozinofiller mukozanın bir savunma elemanı olduğu gibi yara iyileşmesi ve doku remodeling sürecinde de rol alabilecek hücrelerdir. Fare derisinde insizyonla yaratılan bir yarayı takiben lokal eozinofil akümü lasyonunun meydana geldiği gözlenmektedir. 7 gün süren enflamatuvar fazdan sonra eozinofillerin doku yoğunluğu hızla artmakta ve 12-14. günde maksimum düzeye ulaşmaktadır. Bu yüksekliğin çalışmanın dizayn edildiği 30. güne kadar devam ettiği izlenmektedir. Bu süreç sırasında dermisteki yoğun kollajen lif demetlerinin nisbeten daha dağınık demetler şeklinde reaggregate oldukları gözlenmektedir. Bassett ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışma eozinofil lökositlerin bağdoku metabolizmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Eozinofiller akut-kronik enflamatuvar süreçleri olduğu kadar doku tamir süreçlerini de düzenleyen sitokinler salgılamaktadır.

Cilt yaralarına infiltre olan eozinofiller, yara iyileşmesinde önemli rolleri olduğu öne sürülen TGF-alfa ve TGF-beta 1 adlı mediyatörleri sentezleyip salgılayabilmektedir. TGF-alfa ve TGF-beta 1 makrofaj, nötrofil, fibroblast, endotel ve keratinositlerce sentezlenmekle beraber son yıllarda yapılmış çalışmalar eozinofillerin de bu maddeleri ekspresse edebileceklerini göstermiştir. Cilt yarasındaki eozinofiller hem TGF-alfa hem TGF-beta 1 ekspresse ederlerken ağızdaki yaralara infiltre olan eozinofiller sadece TGF-beta 1 ekspresse etmektedir. Bunun nedeni tükrük içerisindeki EGF 'nin (Epidermal Growth Factor) eozinofil lökositte TGF-alfa gen ekspresyonunu inhibe etmesidir. Tükrük içerisinde zaten TGF-alfa olduğundan ayrıca eozinofillerin de aynı molekülü ekspresse etmesine gerek olmadığı yorumu yapılmıştır.

Eozinofiller yaranın oluşumundan sonraki 3 hafta boyunca yaranın bazal ve pıhtı kısmında bulunurlarken bu andan sonra granülasyon dokusunda yoğunlaşmaya başlamaktadırlar. Ardından TGF-alfa salgılayarak granülasyon dokusunun organize olmasını da teşvik etmektedirler. TGF-alfa, eozinofil lökositlerin spesifik granüllerinin matriksinde ve sitoplazmanın veziküler kompartımanında yer almakla beraber TGF-alfa ekspresyonu daha çok dokulara geçen eozinofiller için geçerlidir. Bu da eozinofil lökositteki TGF-alfa ekspresyonunun esasen mikro doku ortamıyla düzenlendiğini düşündürmektedir. TGF-alfa ekstrasellüler matriksin oluşumunda görevli bir faktör iken TGF-beta 1 bronşiyal epitel hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasında rol oynayarak epitelyal bütünlüğün idamesine de yardım etmektedir. Buna karşın anti-IL-5 antikorlarının kullanılması cilt yaralarına daha az eozinofil lökosit akümü lasyonuna neden olmakla beraber paradoks olarak yaranın reepitelizasyonunu hızlandırmıştır.

TGF-alfa ve TGF-beta 1 aynı zamanda anjiyogenezisi indükleyebilmektedir. IL-3 ile IL-5 eozinofillerde TGF-alfa sentezini artırırken IL-4 bu sentezi azaltmaktadır. Buna karşın eozinofil TGF-beta 1 sentezi IL-3, IL-4 ve IL-5 ile artmaktadır. TGF-beta bir yandan fibroblastlarda büyüme ve kollajen sentezini uyarırken diğer yandan lenfosit ve killer hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını baskılamaktadır.

TGF-beta 'nın eozinofiller üzerinde ise otokrin modülatör bir etkinliği vardır. Düşük dozda TGF-beta eozinofil lökositlerin kemotaksisine neden olurken yüksek dozda eozinofillerin IL-3/IL-5/GM-CSF aracılı yaşam süresi artışını azaltmakta, eozinofillerin IL-5 'e verdiği degranülasyon yanıtını inhibe etmekte ve eozinofil apoptozisini tetiklemektedir.

Eozinofil lökositler bir yandan kondroitin sülfat ve dermatan sülfat gibi glikozaminoglikanları sentezleyebilecekleri gibi ECP ile de insan fibroblastlarında glikozaminoglikan üretimini stimüle edebilmektedirler. Eozinofiller ekstrasellüler matriks elemanlarını sentezleyici etki gösterebilecekleri gibi

matriks parçalayıcı proteazları da üretebilmektedirler. Fibroblastlarla da güçlü ve karşılıklı etkileşime girebildiklerinden fibrozis süreçlerine katılabilmektedirler. Sistemik skleroziste plazma ECP düzeylerinde 4 kata varan artış olması, silika partiküllerine mesleksi maruziyeti olanlarda plazma ECP düzeylerinin yükselmesi de bu bulguları desteklemektedir. Doku eozinofilisi akciğer fibrozisine eşlik edebileceği gibi Riedel tiroiditi gibi fibrosklerotik süreçlere de katılabilmektedir.

Eozinofil ekstraktları fibroblastlarda DNA ve kollajen sentezini stimüle ettiği gibi eozinofil lökosit ekstraktlarıyla fibroblast glikoaminoglikan sentezi % 76 oranında artırılabilir. Eozinofiller hem hücrel temas yoluyla hem de birtakım solübl mediyatörler salgılayarak fibroblastların replikasyonunu stimüle edebilmektedir. Fibroblastlar yüzeylerinde CD40 ekspresye ettikleri için “CD40 ligand” taşıyan hücrelerce (mast hücreleri, eozinofiller, bazofiller, T lenfositler) aktive edilebilirler. TGF-beta fibroblastlarda IL-6 sentezini stimüle etmektedir ve MBP de bu etkiyi arttırmaktadır. Esas olarak bir T helper 2 sitokin olan IL-6 eozinofil lökositlerce de sentezlenmekte olup fibroblastlarda proliferasyon ve kollajen sentezini indüklemektedir.

Fibroblastlar da farklı stimuluslara yanıt olarak düşük molekül ağırlıklı eozinofil kemotaktik maddeler salgılayabilirler, eozinofillerin hayat sürelerini uzatabilirler, eozinofillerde kısmi degranülasyona, hücrenin hipodens hal almasına, membran konturlarında düzensizliğe neden olabilirler ve birtakım eozinofil efektör fonksiyonlarını (lipid mediyatör salınımı, antikor bağımlı anti-helmintik sitotoksitesite) harekete geçirebilirler. Bu etkilerde fibroblastlardan salınan GM-CSF ‘nin en önemli rolü oynaması muhtemeldir. GM-CSF derinin içine enjekte edildiğinde Langerhans hücrelerinin selektif kemotaksisine, keratinositlerin büyümesine ve yara iyileşme hızının artmasına neden olmaktadır. GM-CSF eozinofillerde CD80, CD86 moleküllerinin ekspresyonunu ve 5-lipoksijenaz aktivitesini arttırmaktadır. GM-CSF ‘nin varlığında fibroblastlarla beraber kültür ortamına konulan eozinofil lökositlerin hücre volümünde % 15 ‘lik bir artış meydana gelmekte, enkübasyonun 2-4. gününde eozinofillerin % 15-92 ‘si HLA-DR ekspresye etmeye başlamaktadır. Yalnız bu HLA-DR ekspresyonuna HLA-DQ ekspresyonu eşlik etmemektedir. Fibroblastlar GM-CSF dışında RANTES, eotaksin ve MCP-4 gibi eozinofillere aktif kemokinleri de sentezleyip salgılayabilmektedir. RANTES eozinofil lökositte degranülasyonu indüklerken MCP-4 eozinofil lökosit migrasyonunu ve respiratuvar burst aktivitesini stimüle etmektedir.

Eozinofil lökositler insulin-like growth factor-II ve PDGF-beta zincirini ekspresye edebilmektedirler. PDGF fibroblast kemotaksis ve proliferasyonunu tetikleyen bir ajan olup alfa-2 makroglobulin tarafından inaktive edilmektedir. Eozinofil lökositlerin ürettiği serbest oksijen radikalleri alfa-2 makroglobulini inaktive ederek doku remodeling sürecini fibrozis lehine yönlendirebilirler. Fibrotik dokuya eozinofil akümüasyonunu inhibe eden kaptopril adlı anjiyotensin-konverting enzim inhibitörünün fibrozisdeki rolünün bir kez daha gözden geçirilmesinde fayda vardır.

Eozinofil lökositler birtakım büyüme faktörleri taşımakla beraber ekstrasellüler matriksi parçalayabilecek nitelikte proteazlar da içermektedirler. Ekstrasellüler matriksi parçalayan enzimler kabaca iki sınıfa ayrılmaktadır: Metalloproteazlar ve serin proteazlar. Eozinofillerin sitoplazmalarında matriks metalloproteinaz-1, perinükleer alanlarında matriks metalloproteinaz-9 ekspresye ettikleri gösterilmiştir. Matriks metalloproteinazlar aslında çinko bağımlı bir endopeptidaz ailesi olup tüm ekstrasellüler matriks komponentlerini parçalayabilirler. Matriks metalloproteinazlarını ekspresye eden hücreler (mast hücresi, eozinofil lökosit, fibroblast, endotel hücresi, makrofaj, keratinosit) doku remodeling sürecini düzenlemektedirler. Eozinofiller sahip oldukları bir metalloproteinaz ile tip 1 ve tip 3 kollajeni parçalayabilmektedirler. Bu metalloproteinaz ilk kez 1984 yılında gösterilmiş olup akciğer bağdokusunun 5 major komponentinden ikisini oluşturan tip 1 ve tip 3 kollajeni parçalamakla beraber tip 4 ve tip 5 kollajene karşı etkinlik gösterememektedir. Bu metalloproteinaza “eozinofil kollajenaz”, metalloproteinaz-9 ‘a ise “jelatinaz B” adı verilmektedir. Bu proteazlara karşın eozinofiller elastaz ve nonspesifik nötral proteaz taşımamaktadırlar.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & ENZİM:**

Eozinofiller nötrofillerin 8 katı düzeyinde aril sülfataz içermektedir. Aril sülfataz B esas olarak küçük granüllerde bulunsa da az miktarda spesifik granüllerde de vardır. Asid fosfataz da bir ölçüde spesifik granüllerde inaktif bir halde depolanmış olup hücre aktive olunca degranülasyondan önce asid fosfataz da aktiflenmektedir. Asid fosfataz daha kemik iliğindeki eozinofil lökositlerin immatür granüllerinde bile sitokimyasal yöntemlerle gösterilebilir. Eozinofil lökositlerin küçük granüllerinde ayrıca sitokrom b558 adı verilen bir NADPH-oksidaz sistemi de bulunmaktadır. Buna ek olarak sitokrom

c oksidaz, katalaz, ATPaz, lösin aminopeptidaz ve glukoz-6-fosfataz enzimleri de eozinofil lökositlerde ekspresse edilmektedir. Glukoz-6-fosfataz tüm lökositlerde endoplazmik retikulum ve perinükleer sisternalarda lokalize olmuştur.

Eozinofiller degranülasyonla asid fosfataz dışında alkalen fosfataz da ortama serbestlemektedir. Alkalen fosfataz, eozinofil hücre membranının dış yüzünde, az miktarda da sitoplazmik sisternalarda bulunmaktadır. Eozinofiller hem fosfolipaz D aktivitesi hem de alfa-mannozidaz aktivitesi bakımından nötrofillerden 10 kat daha üstün bir performans sergilerler. Eozinofil fosfolipaz D enziminin molekül ağırlığı 60.000 Dalton olup L-alfa fosfatidil kolinden bir kolin molekülünü kopartmaktadır. Eozinofillerin beta-glukuronidaz içeriği ise 1 milyon hücre için 100 mikrogram olup bu düzey yaklaşık nötrofillerin iki katıdır. Bunların dışında eozinofil lökositlerde gliserofosfataz, histamin oksidaz, laktat dehidrogenaz (LDH1 ve LDH5), fenol oksidaz, asetilkolinesteraz, nonspesifik esteraz, dihidrofolat dehidrogenaz ve katepsin D aktiviteleri de tanımlanmıştır.

1970'li yılların sonuna kadar eozinofillerin lizozim taşımadığı düşünülmekteydi. Daha sonraki çalışmalarda hem eozinofilik myeloid seri elemanlarının hem de matür eozinofillerin lizozim ekspresse edebileceği gösterilmiştir.

* EOZİNOFİL LÖKOSİT & FİZYOLOJİ:

Eozinofil lökositlere karşı oluşturulan anti-serumun nötrofil fonksiyonları üzerinde önemli bir etkinlik gösterememiş olması bu iki hücre tipinin yüzey antijenik determinantları arasındaki anlamlı heterojeniteyi ve dolayısıyla anlamlı fonksiyonel işlevleri yansıtmaktadır. Eozinofil lökositleri diğer hücrelerden farklı kılan esas özellik granül proteinlerinin biyolojik aktiviteleridir.

Eozinofil lökositlerin salgıladıkları MIP-1 alfa ile hematopoetik stem cell hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu gözlem eozinofil lökositlerin oluştukları anda kemik iliğinde ilk fizyolojik görevlerine başladıklarını göstermektedir. Eozinofiller kemik iliği fizyolojisinde olduğu kadar kemik fizyolojisinde de rol almaktadırlar. Eozinofiller salgıladıkları MIP-1 alfa sayesinde diğer osteotropik hormonların yokluğunda bile kalsifiye kemik matriksinde osteoklastogenezisi indükleyebilmektedirler.

Dalaktaki eozinofil lökositlerin vazopressin ve oksitosin gibi peptidik hormonları sentezleyebildikleri saptanmıştır. Bu da eozinofillerin organizmada hormonal regülasyonun aktif bir bileşeni olabileceğini göstermektedir. Eozinofil lökositler muhtemelen MBP molekülleriyle gastrini bağlamakta, bu sayede gastrik asid sekresyonu ve mukozal büyümeyi regüle etmektedirler. Tıpkı bunun gibi T3 hormonunun da periferik kan eozinofillerine bağlandığı, hızla internalize edilip iyodinasyon işlemiyle inaktive edildiği gözlenmiştir. Söz konusu iyodinasyon reaksiyonu EPO/H2O2/halid sisteminin aktivitesini göstermektedir.

İn situ hibridizasyon çalışmalarında eozinofil lökositlerin DNA problemlarına nonspesifik olarak bağlandıkları saptanmıştır. Eozinofiller ribonükleaz aktivitesi taşımakla beraber deoksiribonükleik asidi de parçalayabilmektedirler. Dolayısıyla ekstrasellüler aralıktaki RNA ve DNA molekül artıklarının temizlenmesinde aktif rol oynayabilmektedirler.

Subakut eozinofilik lösemi veya idiyopatik hipereozinofilik sendromda serum transkobalamin I düzeyinin ileri derecede yükseldiği saptanmıştır. Bunun nedeni eozinofil lökositlerin transkobalamin I açısından zengin bir kaynak olmalarıdır. Bu bulgular eozinofil lökositlerin organizmada vitamin B12-bağlayıcı proteinin potansiyel bir kaynağı olarak görev görebileceğini göstermektedir.

Kemik iliğinde bulunan eozinofil öncülleri MHC Class II moleküllerini ekspresse ederlerken matür, sirküle eden eozinofil lökositlerde bu ekspresyon ancak zayıf, ihmal edilebilir bir düzeydedir. IL-4 ve GM-CSF eozinofil lökositte HLA-DR gibi MHC Class II moleküllerin ekspresyonunu artırırken gamma-interferon bu ekspresyonu inhibe etmektedir. Bilindiği üzere CD4(+) T lenfositlerine antijen sunumu, class II MHC moleküllerini taşıyan hücrelerin varlığını gerektirmektedir. Eozinofil lökositler de antijeni işleyebilen ve HLA-DR gibi MHC class II molekülleri taşıyabilen bir hücre olduğu için antijen sunucu hücre olarak görev görebilir. MHC Class II ekspresyonunun eozinofil lökositler için aynı zamanda bir aktivasyon markırı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Organizmada en potent antijen sunucu hücrenin Langerhans hücresi olduğu sanılmaktadır. Buna karşın havayollarında MHC Class II moleküllerini taşıyan dominant hücre alveoler makrofaj olmakla beraber antijen sunucu gücünün oldukça sınırlı olduğu bildirilmiştir.

Respiratuvar, gastrointestinal sistem ve alt genitoüriner traktusta yoğunlaşan eozinofil lökositler burada mukozal immün cevapların aktif bir bileşeni olarak görev görebilmektedir. Eozinofil lökositler

fagositoz yapabilme kapasitesine sahip hücrelerdir. Fagositoz yapan eozinofillerde glikoz alımı, hegzos monofosfat şant aktivitesi, H₂O₂ ve süperoksit anyon üretimi, tiroid hormon degradasyonu ve östrojen bağlama kapasitesi artmaktadır. Eozinofillerin ferritini fagositoz ve ince barsak mukozasından proteinleri endositoz ile absorbe edebileceği gösterilmiştir. Eozinofiller kolon mukozasında nötrofillerden sonra en sık bulunan ikinci fagositer hücre olmakla beraber bakterisid etkinlikleri nötrofillerden azdır. Bununla beraber eozinofillerin E. coli 'yi fagosite etme yeteneklerinin nötrofil veya makrofajlardan fazla olduğu bildirilmiş ve yapılan bir araştırmada her bir eozinofil lökosit içinde ortalama 4.7 bakteri bulunmuştur .

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & GASTROİNTESTİNAL SİSTEM:**

Eozinofil lökositler organizmada özellikle solunum sistemi ve gastrointestinal sistemde yoğunlaştıklarından bu bölgelerin enflamatuvar süreçleriyle daha sık beraberlik göstermektedirler. Eozinofiller şokta ve nonsteroid antienflamatuvar ilaçların neden olduğu intestinal injury sürecinde rol oynayabilmektedirler. Yine histolojik çalışmalarda akut apandisitte eozinofil lökositlerin m. ileus mukoza katında akümüle oldukları gözlenmiştir. Bu akümülyasyona mast hücre degranülasyonu eşlik etmektedir.

Eozinofilik enflamasyon gastrointestinal sistemin hemen her bölümünü tutabilmektedir. Oral mukoza ve dili tutan, hakim hücre tipinin eozinofil lökositlerden ibaret olduğu ülseratif lezyonlar gözlenmiştir. Mide karsinomuna bağlı sekonder akalazya gelişmiş bir olguda özefagusta tümör infiltrasyonu gözlenmemiş ancak yoğun bir aktive eozinofil lökosit infiltrasyonu saptanmıştır. Sekonder akalazya gibi primer akalazya tablosunda da histolojik kesitlerde peptiderjik innervasyonun kaybolduğu, değişen derecelerde eozinofil infiltrasyonu ve EG2(+) 'liğin meydana geldiği bildirilmiştir. Bu gözlemler nörotoksik eozinofil granül proteinlerinin akalazya sürecinde rol alabileceklerini göstermektedir.

Disfaji yakınmasıyla gelen gastroözefajiyal reflü olgularının yarıya yakınında özefagusta intraepitelyal eozinofil lökositlerde ılımlı artışlar meydana gelmektedir. Reflü özefajit tanısında özefagus biyopsisi önemli bir tanısal girişimdir. Biyopside mukozal injury'yi gösteren bulgular: papillalarda uzama, bazal rejeneratif tabakada kalınlaşma ve intraepitelyal eozinofil lökositlerdir. Reflü özefajitte intraepitelyal eozinofil lökositlerin gözlenmesinin tanıda % 41 sensitivite ve % 89 spesifite değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber Tummala ve arkadaşları yaptıkları çalışmada normal insanların 1/3 'nde özefagus biyopsisinde intraepitelyal eozinofil lökositlerin görülebileceğini dolayısıyla bu bulgunun gastroözefajiyal reflü tanısında anlamlı bir parametre olmadığını bildirmişlerdir. Gastroözefajiyal reflüye reaksiyon olarak oluşan özefajeal mukozal enflamasyon, alt özefagus sfinkterinin fonksiyonunu bozarak kısır bir döngü oluşmasına neden olabilmektedir.

Mast hücreleri ve eozinofiller gastrik mukozada fonksiyonel homeostazisi düzenlemektedirler. Her iki hücrenin aktivasyon düzeyi ise nöroendokrin sistemce kontrol edilebilmektedir. Eozinofil lökositlerin, Helicobacter pylori 'ye bağlı antral gastrit sürecine katıldıkları bilinmektedir. Helicobacter pylori ile ilişkili gastriti bulunan kedilerde hafif-orta dereceli eozinofil lökosit doku akümülyasyonu saptanmıştır. Helicobacter pylori 'nin eradike edilmesiyle doku nötrofil düzeyi nerdeyse eşzamanlı olarak normale dönse de eozinofil ve lenfositler 1 senelik bir süreç içinde kademeli şekilde dokuda azalmaktadırlar. Bu da eozinofillerin güçlü mukozal hasar yapabilme potansiyali taşıyan hücreler olmakla beraber mukozal tamir sürecinde de rol alabileceklerini göstermektedir. Helicobacter pylori gastriti bazan atopik dermatit benzeri tablolar oluşturabilmektedir. Literatürde 14 yaşındaki bir kız çocuğunun ciltte diffüz erezyonlu eritemler ve pigmentasyon ile başvurduğu; endoskopisinde H. pylori enfeksiyonuna bağlı kronik antral gastrit ve eozinofilik infiltrasyonun mevcudiyeti saptanmıştır. Lansoprazol (60 mg), klaritromisin (800 mg) ve mukoza koruyucu ajan plaunotol (480 mg) ile H. pylori eradike edildikten sonra 15. günde cilt lezyonlarının hızla düzeldiği, periferik kan eozinofilisinin % 39 'dan % 19 'a düştüğü gözlenmiştir. Bu olguda serum H. pylori-spesifik IgG (+) olarak bulunmuştur.

Doku eozinofilisine neden olan bir hastalık da enflamatuvar fibroid poliplerdir. Bu tür polipler gastrointestinal sistemde en sık mideyi tutmaktadır. Lezyon barsak submukozasından köken almakta ve genellikle 60-70 'li yaşlarda görülmektedir.

Eozinofilik enflamasyon duodenum ve pankreas başını tutabilmekte, bu alanlarda yoğun infiltrasyon yaparak tümör benzeri patolojilere neden olabilmektedir. Eozinofil lökositler aynı zamanda safra yolları ve safra kesesini de infiltre edebilmektedirler. Primer biliyer sirozluların % 40 'ndan fazlasında periferik kan eozinofilisi görülebilmektedir. Bu eozinofili genellikle geçici olup hastalığın erken dönemlerinde, daha çok safra kanal destrüksiyonu ile beraberdir. Primer biliyer sirozda portal safra

kanaliküllerinde yoğunlaşan eozinofillerin buralarda immünolojik injury 'ye neden oldukları sanılmaktadır. Safra kanalında eozinofil infiltrasyonu yapan diğer bir hastalık ta primer sklerozan kolanjittir. Primer sklerozan kolanjitte karaciğerde de eozinofil lökosit infiltrasyonu oluşabilmektedir. Literatürde periferik kan eozinofilisi ve rekürren eozinofilik hepatit ile seyreden orijinal bir tablo dışında safra kesesi duvarını tutan dev hücre ve eozinofil lökosit infiltrasyonu ile karakterize bir akut anfizematöz kolesistit olgusu tanımlanmıştır. Eozinofilik kolesistit ilk kez 1949 yılında tanımlanmış olup tüm kolesistektomi materyallerinin % 6 'sını oluşturmaktadır. Eozinofilik kolesistit, IL-2 tedavisine, karaciğer kist hidatik rüptürüne veya eozinofilik gastroenterite bağlı olarak oluşabilmektedir.

Enflamatuvar barsak hastalığı olanların hem serum hem feçeslerinde ECP düzeyleri arttığı için bu tür hastalıklara eozinofil lökositlerin de katıldığı düşünülmektedir. Hem kolitis ülserozada hem Crohn hastalığında kan eozinofil lökosit düzeyinde ılımlı artışlar saptanabilmektedir. Kronik enflamatuvar barsak hastalıklarında özellikle IL-10 'un üzerinde durulmaktadır. IL-10 'un konjenital eksik olduğu deney hayvanlarında kronik enflamatuvar barsak hastalığı gelişmektedir. Eozinofil lökositler enflamatuvar barsak hastalıklarında mast hücreleriyle beraber dokuda birikip aktif hale geçmektedirler. Eozinofilleri Crohn hastalığında dokuya çeken ve aktive eden stimulusun IL-5 olduğu bildirilmiş olmakla beraber intestinal mukozadaki eozinofillerin IL-5 (+) olduğu görülmüştür. Bu gözlem Crohn hastalığındaki enflamatuvar sürecin eozinofil otokrin aktivasyon mekanizmasını da harekete geçirdiğini göstermektedir. Crohn hastalığı, barsak mukoza ve submukozasında mast hücreleri ve eozinofil lökositlerin infiltre ve degranüle olduğu, doku lizozim aktivitesinin en çok arttığı hastalıklardan birisidir. Eozinofil lökositler aktive olduklarında 5'-AMP salgılamaktadırlar. Bu bileşik intestinal epitel hücrelerinde adenoze çevrilmekte ve adenoze kendi reseptörleri üzerinden klorür salınımını tetiklemektedir. Bu mekanizma eozinofilik barsak enflamasyonlarında klinik fenotipi oluşturan mekanizmalardan biridir. Tıpkı Crohn hastalığında olduğu gibi kolitis ülserozada da mukozal eozinofillerde artış ve aktivasyon meydana gelmektedir. Ancak kolitis ülserozada doku eozinofilisi ile hastalık ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Eozinofil lökositler Celiac hastalığı ve Hirschprung hastalığında da enflamatuvar infiltrata atılmaktadırlar. Celiac hastalığında gliadin maruziyeti ile intestinal mast hücreleri ve eozinofillerde aktivasyon meydana gelmektedir. İntestinal mukozada mast hücreleri, eozinofil lökosit ve lenfoid hücreler nöron terminalleriyle yakın temastadır. Enterik nöral pleksusların enflamatuvar infiltrat ile işgali nadir bir durum olup kendini genellikle lenfoplazmositik infiltrasyon şeklinde göstermektedir. Bununla beraber özellikle son 15-20 yılda Hirschprung hastalığında myenterik (Auerbach) ve derin submukozal (Henle) myenterik pleksuslarda eozinofil infiltrasyonu göze çarpmaktadır. 2 yaşın altındaki çocuklarda major rektal kanama nedeni olan "allerjik proktokolit" ise gastrointestinal mukozada eozinofil infiltrasyonu meydana getiren bir diğer hastalıktır.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & GRANÜL:**

Eozinofil granülleri bikonveks diskler şeklinde olup çift katlı bir membran tarafından sarılmıştır. Eozinofil lökositlerde 3 tip granül bulunmaktadır. Bunlar primer granüller, sekonder (spesifik) granüller ve "küçük" granüllerdir. "Küçük" granüllerin boyutları 0.2 x 0.2 mikron kadar olup içlerinde aril sülfataz B ve asid fosfataz enzimleri bulunmaktadır. Hücrenin matürasyonu arttıkça "küçük" granüllerin sayısı da progressif olarak artmaktadır. Primer granüller ilk kez eozinofilik promyelositte ortaya çıkarlar ve lizofosfataz enzimi taşırlar. Primer granüllerin daha sonra sekonder (spesifik) granüllere dönüştüğü sanılmaktadır.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & GRANÜL & İÇERİK:**

Eozinofil granüllerinde kollajenaz, asetilkolin esterase, katalaz, aril sülfataz, histaminaz, fosfolipaz B ve D, alkalen fosfataz, katepsin G aktivitesi tanımlanmıştır. Bununla beraber eozinofillerin elastaz ve nötral proteaz aktiviteleri yoktur. Bu enzimlere ek olarak eozinofil granüllerinde RNA molekülleri, N-asetil D-galaktozamin ve N-asetil D-glukozamin rezidüleri de saptanmıştır.

Eozinofil granül içeriğinin pH'ı 5.1 civarındadır. Bu asidik pH granül membranındaki (H⁺)-ATPaz ile sağlanmakta olup katyonik proteinlerin inaktif halde tutulmasına yardımcı olmaktadır. Eozinofil granül membranı, hücre membranı ile eş değildir. Hücre membranı kolesterol içerirken pinositik veziküller, Golgi kompleksi ve endoplazmik retikulumda kolesterol muhtemelen yoktur. Eozinofil granül membranının kalınlığı 80-150 Angström arasında değişirken hücre membranının çapı 80

Angströmdür. Bu bulgular aynı zamanda egzositoz işleminin eozinofil lökosit membran kinetiğini de değiştirebileceğini göstermektedir.

Charcot-Leyden kristal proteini eozinofil lökositin primer granüllerinde yer alırken eozinofil katyonik proteinler (MBP, ECP, EPO, EDN) spesifik granüllerde lokalize olmuşlardır. MBP, ECP, EPO ve EDN spesifik granüllerde total protein içeriğinin % 90 'nı oluşturmaktadır. Spesifik granüllerin kristaloid çekirdeği MBP 'den oluşmakta iken granül matriksi ECP, EDN ve EPO içermektedir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & GRANÜL & PROTEİN:**

Eozinofil granül proteinleri lizin ve arjinin gibi bol miktarda bazik aminoasid içermekte olup fizikokimyasal özellikleriyle balarısı zehiri, mastoparan, C5b9, streptolizin-O, stafilokokların alfa toksini veya perforin-1 'e benzemektedir. Perforin-1, natural killer ve sitotoksik T lenfositlerinden elde edilmiş bir bileşiktir. Eozinofil granül proteinleri kuvvetli pozitif yükleriyle hücre membranındaki asidik fosfolipid, glikolipid ve glikoproteinlerin oluşturduğu negatif yüklere doğru çekilmektedirler. Bu etkileşimi, katyonik proteinlerin içinde bulunan hidrofobik aminoasidlerin oluşturduğu lipofilik fragmanların hücrenin çift katlı lipid tabakasına girişi izlemektedir. Yeterli miktarda katyonik protein membrana bağlandığında birbirine komşu negatif yüklü membran komponentlerini agrege ederek komşu tabakaların füzyonuna ve fosfolipaz A2 'nin aktivasyonuna neden olmaktadır. Ardından voltaja duyarsız transmembran iyon kanalları açılmaktadır. Daha sonra ozmotik imbalans sonucu sellüler içerik kaybolur ve kalsiyum iyonlarının hücre içine göçünü takiben sitoliz meydana gelir. Bu mekanizma ilk kez 1937'de önerilmiş ancak son yıllarda fluoresans ve sirküler dikroizm spektroskopisi gibi tekniklerin gelişmesiyle ispatlanabilmiştir.

Nötrofil lökositler de eozinofiller gibi ECP ve EDN sentezleyip depolayabildikleri için hedef hücrelerde benzer bir destrüksiyona neden olabilirler. Nötrofillerde EDN ve ECP dışında başka katyonik proteinler de vardır.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & GRANÜL & SENTEZ:**

Eozinofil lökosit granülleri, Golgi aparatının sisternalarının uçlarındaki dilatasyonlardan oluşur. Bu tomurcuklar koparak sitoplazmik vezikülleri meydana getirmektedirler. 450-500 nanometre çaptaki bu veziküller birbirleriyle füzyona uğrayarak eozinofil granüllerini oluşturmaktadır. Atlarda eozinofil granülü matür hale gelinceye kadar 7-15 böyle vezikül birleşirken insanda 1-2 granül ünitesi öteki ünit ile birleşmektedir. Bu küçük granül ünitelerinin füzyonunun muhtemelen GTP bağlayıcı proteinlerce düzenlendiği sanılmaktadır. Eozinofil granülleri önceleri mavi-mor renk tayfı veren azurofilik nitelikte iken zamanla eozinofilik nitelik kazanırlar veya baştan itibaren eozinofilik karakter sergileyebilirler. Bu arada unutulmaması gereken bir nokta da eozinofil granüllerinin matürasyonunun granül volüm değişikliklerinden bağımsız bir süreç olduğudur.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & GRANÜL & SPESİFİK:**

Spesifik eozinofil granüllerinin çapı 0.6 mikron civarında olup elektron-dens bir çekirdek ve elektron-radyolüsen bir matriks taşımaktadırlar. At eozinofillerinde 25-50, fare eozinofillerinde 200-400 tane granül varken insan eozinofilleri 200 kadar granül içermektedir (küçük granüller bu rakama dahil değildir). Spesifik granüllerde bazik proteinler (MBP, ECP, EPO, EDN) ve lizozomal hidrolazlara (kollajenaz, beta-glukuronidaz) ek olarak peroksizomal enzimler de bulunmaktadır. Peroksizomlar hidrojen peroksit üretimi yapan ve yağ asidlerinin beta-oksidasyonundan sorumlu bir sistemdir. Bu gözlem eozinofil lökositlerde lizozomal ve peroksizomal enzimlerin aynı intrasellüler kompartımanda lokalize olduğunu da göstermektedir. Spesifik granüller, granül başına 1 veya 2 kristal çekirdek içermektedirler. Bununla beraber literatürde 5 'den fazla elektron-dens çekirdek taşıyan ailesel bir takım durumlar bildirilmiştir. Bu kristal çekirdek elektron mikroskopunda incelendiğinde düzgün aralarla birbirini takip eden paralel hatların oluşturduğu kübik kafesler şeklinde bir morfoloji göstermektedir. Küplerin kenar uzunluğu kemirgenlerde 30 Angström, insanlarda 40 Angström kadardır. Çekirdeğin ultrastrüktürünün "yığılmış tabaklar" benzeri bir morfoloji de gösterebileceği bildirilmiştir. Spesifik granülün çekirdeğinin morfolojisi böyle iken matrikste pekçok membranöz tübüler yapı izlenmiştir. Bu tübüler yapılar muhtemelen matriks materyalinin atılımında kanal görevi görmektedirler.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & GRANÜLOPOEZİS:**

İnsanda intrauterin hayatta eozinofilik granülopoez 5-34. gestasyon haftaları arasında karaciğerde lokalizedir. Eozinofil lökositler ilk kez 5 haftalık fetusta karaciğeri çevreleyen mezenkim ve büyük damarların etrafında saptanabilmektedir. Eozinofilik granülopoez buradan da anlaşılacağı üzere eritropoez ve megakaryopoezden önce ortaya çıkan bir süreçtir. Bununla beraber 17-18 günlük fare fetusunun timus dokusunda matür eozinofillerin gözlenmesi embryoner hayatta timusun da eozinofilopoez sürecine katılabileceğini göstermektedir. Eozinofil lökosit prekürsörleri timus içinde özellikle inralobüler septalar ve kortikomedüller bileşkede fibroretiküler ağ içinde lokalize olmuşlardır. Antenatal dönemde timusa ek olarak lenf nodlarında da bir miktar eozinofil lökosit üretimi yapılabilmektedir. Ekstramedüller eozinofilopoez fetal hayatta olduğu kadar yenidoğmuş canlılarda da belli bir süre devam etmektedir. Erişkinlerde ise normal fizyolojik şartlar altında eozinofil lökositlerin üretim yeri artık kemik iliğidir. Eozinofil lökositler kemik iliğinde CD34(+) progenitör hücrelerden türemektedirler. Akut myelositik lösemi hücreleri içinde CD15(+) olanların birtakım sitokinlere maruz kaldıklarında matür eozinofillere farklılaşabilecekleri bildirilmiş olsa da CD15 'in eozinofil diferansiyasyon sürecindeki rolü belli değildir.

* EOZİNOFİL LÖKOSİT & HETEROJENİTE:

Eozinofil lökositler in vivo ve in vitro şartlarda morfolojik, fenotipik, fiziksel ve fonksiyonel heterojenite göstermektedirler. Sellüler heterojenite eozinofillere özgü olmayıp alveolar makrofaj ve nötrofillerde de saptanabilmektedir. İnsan eozinofil lökositleri de membran reseptörleri, metabolik aktiviteleri ve hücre dansitelerine göre incelendiklerinde heterojen bir grup oluşturmaktadırlar. Periferik kan eozinofilisi olan olgularda sağlıklı kişilerden farklı olarak periferik kan eozinofillerinin daha hipodens olduğu, sitoplazmik vaküollerin gözleendiği, granül çapının değiştiği, granül çekirdeği ve matriks proteinlerinin solübilize olduğu, vezikülötübüler yapıların sayıca arttığı bildirilmiştir.

Normal sağlıklı insanlardaki eozinofillerin % 90 'nı "normodens" diye adlandırabileceğimiz yüksek dansite özelliklerine sahip hücrelerdir. Eozinofil lökositler dansitelerine göre hipodens (dansitesi 1.082 gr/ml'den az olanlar) ve normodens (dansitesi 1.082 gr/ml'den fazla olanlar) olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Kobay eozinofillerinin sellüler dansitesi 1.0142 ile 1.1369 gr/ml arasında değişirken normal insan eozinofillerinin dansitesi ortalama 1.088 gr/ml olarak bildirilmiştir. Hipodens eozinofiller metrizamid veya Percoll gradiyentinde düşük sedimantasyon dansitesi veren eozinofil lökositleri tanımlamaktadır. Metrizamid gradiyenti ve Percoll gradiyenti gibi yöntemler eozinofil lökositlerin saflaştırılması için kullanılan teknikler olup metrizamid gradiyentini 1979'da Vadas ve arkadaşları, Percoll gradiyentini ise 1985'de Roberts ve Gallin adlı araştırmacılar tıp dünyasına kazandırmışlardır.

Hipodens eozinofillerin kökeni tam belli değildir. Normodens olan insan eozinofilleri sığırın endotel hücreleriyle beraber enkübe edilecek olursa normodens eozinofillerin hipodens hal aldıkları gözlenmektedir. Bu gözlem hipodens eozinofillerin birtakım doku şartlarında normodens eozinofillerden türeyebileceğini göstermektedir. Hipodens eozinofillerin aktiflenmiş olmaları veya belki de immatür hücreler olma olasılıkları vardır. PAF gibi mediyatörlere maruz kalan eozinofillerde morfolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Klinik çalışmalarda hipodens eozinofillerin oranının periferik kan eozinofilisi ile paralel olarak arttığı gözlenmiştir. Mesela deneysel olarak yaratılmış kancalı kurt enfeksiyonunda kan eozinofil düzeyi 3000/mm³ olduğunda hipodens eozinofillerin oranı % 34'den % 80'e çıkmıştır. Astımda da hipodens eozinofillerin oranı artmakta ve % 35-65 arasında değişmektedir. Bazı hipereozinofilik sendromlarda hipodens eozinofillerin oranı % 80 'lerin üzerine çıkabilmektedir. Bu gözlemler eozinofil heterojenitesinden sorumlu olan bileşiklerin enflamatuvar mediyatörler veya eozinofilopoetinler olabileceğini düşündürmektedir. PAF, IL-2, IL-3, IL-5 veya GM-CSF 'ye maruz kalan normodens eozinofiller hipodens hal alabilmektedirler.

Peters ve arkadaşları yaptıkları morfometrik çalışmalarda hipodens eozinofillerin granül içerik ve boyutlarında azalma meydana geldiğini göstermişlerdir. Buna ek olarak spesifik granüllerin elektron-dens çekirdeğinde kayıp olduğunun saptanması da hipodens eozinofillerin normodens olanlara göre öncül bir parsiyel degranülasyona uğradıklarını düşündürmektedir. Bu gözlem eozinofilleri hipodens yapan mediyatörlerin eozinofillerde degranülasyon yapıcı potansiyele de sahip oldukları tezini ortaya atmaktadır. Hipodens eozinofillerin daha fazla ECP ve EDN salgıladıkları ancak MBP ve EPO içeriklerinin daha az olduğu saptanmıştır. Bu da önceki satırlardaki tezi destekleyen bir bulgudur. Hipodens eozinofillerin radyoaktif fosfor-32 inkorporasyonlarının daha fazla olması nedeniyle hipodens transformasyon esnasında protein fosforilasyonunun da bu süreçte katkıda bulunduğu sanılmaktadır. Bununla beraber hipodens ve normodens eozinofillerde total aril sülfataz düzeyi yaklaşık aynı

kaldığından hücrenin hipodens transformasyon esnasında “küçük” granüllerinde bir degranülasyon olmadığı zannedilmektedir.

Hipodens eozinofillerin daha üst düzeyde protein kinaz C aktivitesi taşıdıkları, daha fazla IL-5, IgG ve C3b reseptörü taşıdıkları, PAF ve LTB4 ‘e daha güçlü bir kemotaktik yanıt verdikleri, sitokin desteği çekildiğinde daha uzun zaman yaşadıkları ancak normodens eozinofillere göre yüzeylerinde daha düşük düzeyde CD18 ekspresse ettikleri bildirilmiştir. Deneysel gözlemler de hipodens eozinofillerin glukoz alımı, oksijen tüketimi ve PAF inkorporasyonlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Hipodens eozinofillerin metabolik olarak daha aktif oldukları, hegzos monofosfat şant aktivitesi ve süperoksid anyon sentezinin daha fazla olduğu ifade edilmiştir. Buna karşın astımlı olgulardan elde edilen hipodens eozinofillerin daha düşük oranlarda reaktif oksijen metaboliti sentezlediğini iddia edenler de vardır. Tıpkı bunun gibi hipodens eozinofillerin daha fazla LTC4 sentezlediğini saptayan araştırmacılar olduğu gibi bunun tam tersini saptayan gruplar da vardır.

Başka bir grup araştırmacı ise periferik kan eozinofilisi olan olguların normodens ve hipodens eozinofillerini yüzey yükleri, membran hegzoz transportu, hegzoz monofosfat şant aktivitesi ve granül asid fosfataz aktivasyon düzeyi açısından incelediğinde her iki sub grubun da aktive halde olduklarını bildirmiştir. Bu çelişkili yayınların temelinde yatan neden muhtemelen izolasyon prosedürleridir. Eozinofil lökositleri organizmadan elde etmeye yarayan prosedürler normodens eozinofilleri hipodens hale geçirebilmekte eozinofil lökositlerde değişik aktivasyon karakteristiklerinin ortaya çıkmasına ve eozinofillerin IL-8’e verdiği migratuvar cevabın bozulmasına neden olabilmektedir. Periferik kandan Percoll gradiyenti ile saflaştırılan eozinofillerin metrizamid gradiyenti ile saflaştırılanlara göre forbol miristat asetat ile stimülasyona daha fazla süperoksid anyon senteziyle yanıt verdikleri bildirilmiştir.

Eozinofil heterojenitesi için hipodens-normodens kavramı getirilmiş olmakla beraber kronik eozinofilik pnömonilerden elde edilen eozinofil lökositlerin çeşitli eozinofil kemotaktik faktörlere farklı yanıtlar veren değişik subgruplardan oluştuğu gözlenmiştir. Gelecekte belki eozinofilleri dansiteleri dışında sınıflayan yeni yöntemler geliştirilebilir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & HİSTOLOJİ:**

Eozinofil lökositler özellikle dış ortamla temasta olan sistemlerin subepitelyal tabakasındaki bağdokusunda yerleşirler. Kemik iliğinden sonra eozinofillerin en bol bulunduğu dokular deri, akciğer, gastrointestinal traktus, alt üriner traktus ve uterusudur. Dalak ve karaciğer de yukarıdaki dokularla kıyaslanabilecek düzeyde eozinofil lökosit taşımaktadır. Eozinofiller timusta tek peroksidaz (+) hücre grubu olup daha çok medüller alanlarda ve korteksin intraseptal damarlarında yoğunlaşırlar. Eozinofillerin doku distribüsyonunu düzenleyen faktörler tam bilinmemekle beraber hipereozinofilik sendrom gibi patolojik hallerde anormal lokalizasyonlarda (kalp kası gibi) bulunabilecekleri gösterilmiştir. Eozinofillerin organizmadaki sirkülasyon yolları da nötrofiller ile paralel değildir. Deney hayvanlarında duktus torasikusta monosit ve nötrofillerin yok denecek kadar az olduğu ancak eozinofillerin gözlenebildiği saptanmıştır.

Dokulara geçen eozinofiller başlıca 3 mekanizma ile temizlenmektedir:

- 1) Mukozal yüzeylerden lümene dökülerek
- 2) Makrofajların fagositozuyla
- 3) Hücre dejenerasyonu ile

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & İMMÜNİTE & ANTİBAKTERİYEL:**

Nötrofiller azurofilik granüllerinde, eozinofiller ise spesifik granüllerinde N-acetyl muramyl-L-alanin amidaz enzimi taşımaktadırlar. Bu enzim bakteri hücre duvarında bulunan peptidoglikanı parçalamaktadır. Eozinofil lökositler spesifik granüllerinde ayrıca BPI (Bactericidal/Permeability-increasing protein) de taşımaktadırlar. Bu protein Gram-negatif bakterilere karşı bakteriyostatik ve bakterisit etki gösteren, molekül ağırlığı 55.000 Dalton olan bir proteindir. Yalnız nötrofiller eozinofillerin 4 katı düzeyinde BPI içermektedirler. Eozinofiller fagosite ettikleri E. coli ‘nin bakteriyel zarfını delip bakteriyel proteinlerini inaktive edebilmektedirler. Bununla beraber eozinofillerin bu kapasitesi nötrofillerin % 25 ‘i civarındadır.

Eozinofil lökositler deneysel şartlarda Stafilokoklara maruz bırakıldığında granülleri hücre membranına doğru ilerlemekte ve daha sonra içeriklerini ekstrasellüler mesafeye boşaltmaktadırlar. MBP ve ECP ‘nin E. coli ve Staph. aureus ‘a karşı anlamlı bir bakterisidal aktivitesi varken EDN ‘de anlamlı bir anti-stafilokoksik etkinlik saptanamamıştır. MBP ve ECP ‘nin antibakteriyel etkinliği ısı, pH,

ortamdaki protein konsantrasyonu ve enkübasyon zamanına göre değişmektedir. MBP ve ECP bakterinin iç ve dış membran geçirgenliğini arttırmaktadır. MBP daha çok stasyoner bakterilere, ECP ise daha çok logaritmik üreme dönemindeki bakterilere etkilidir. İnsan nötrofil lökosit peptid defansin moleküllerinin tersine MBP ve ECP ile stasyoner fazdaki Staph. aureus 'u öldürmek mümkündür. Bununla beraber Staph. aureus 'a verilen fagositoz, bakterisid aktivite ve antikor bağımlı sitotoksistide nötrofiller, eozinofillerin önünde yer almaktadırlar.

Bir ilginç çalışmada Streptokok M proteinine immünize edilmiş atların eklem aralığına Streptokokların M proteinini enjekte edilince süpüratif sinovitin meydana geldiği, sinovyal sıvı ve sinovyal membranda önemli miktarlarda eozinofillerin akümüle olduğu gözlenmiş ancak eklem aralığında immün kompleksler saptanamamıştır. Bu gözlem eozinofillerin bakterisidal güç olarak organizmanın primer hücresi olmasa da bakteriyel antijenlere karşı verilen immün yanıtta dahil olabileceklerini göstermektedir. Streptokoklar komplemanlarla opsonize edildiklerinde dokuda nötrofil, monosit veya eozinofil lökosit agregatlarının oluşumuna sebebiyet verebilirler.

Gerek bakteriyemi gerekse bakteriyel enfeksiyonlar kan eozinofil lökosit sayısını düşürmektedirler. 1970 'li yıllarda Bass adlı araştırmacı deneysel şartlarda trişinozis geliştirilen hayvanlarda periferik kan eozinofilisinin meydana geldiğini görmüştür. Bu hayvanlarda E. coli pyelonefriti veya Streptococcus pneumoniae subkutan apseleri oluşturunca bunun yerini eozinopeninin aldığını görmüştür. Bass adlı araştırmacı pnömokok apsesinden alınan ve 4-24. saatte periferik kan eozinofil sayısını düşüren bu aktif maddeye "eozinopenik faktör" adını vermiştir. Aynı araştırmacı akut enflamasyonlarda görülen eozinopeni tablosunun adrenal glukokortikoidlerden bağımsız olduğunu da göstermiştir. Yukarıda tanımlanan eozinopenik faktör muhtemelen interferonlar veya bakteriyel lipopolisakkaritlerdir. Çünkü her iki grup bileşik de eozinofil koloni formasyonunu inhibe etmektedir. Lipopolisakkaritler Gram-negatif bakteri hücre duvarının major komponentidir. Lipopolisakkaritler periferik kan eozinofil düzeyini azaltırlarken doku eozinofil akümülesyonunu da indüklemektedirler. İntraplevral lipopolisakkarit enjeksiyonu 3. saatte plevral nötrofiliye ancak 48 – 72. saatte plevral eozinofiliye neden olmuştur. Plevral aralığa verilen lipopolisakkarit, IL-5 bağımsız ancak makrofaj ve gamma-delta T lenfosit bağımlı bir mekanizma ile eozinofil lökositlerin akümülesyonuna neden olmaktadır. Bu akümülesyonda TNF-alfa 'nın da önemli rolü vardır. Kaldı ki lipopolisakkaritler eozinofilden GM-CSF, TNF – alfa ve IL-8 salgısına da neden olmaktadır. Enterotoksijenik Yersinia Enterokolitika ile oluşturulmuş enterit sürecindeki nötrofil , eozinofil lökosit ve mononükleer hücre akümülesyonunda bu mekanizmalar unutulmamalıdır.

Akut bakteriyel enfeksiyonlarda kan eozinofil düzeyi azalırken kan ECP düzeyi artmaktadır. Bu yükseklik nötrofil markırı olan myeloperoksidaz düzeyi ile paralellik göstermektedir. Akut bakteriyel enfeksiyonlarda serum ECP düzeyi artmakla beraber EPO artmamaktadır. Bu da bakteriyel enfeksiyonların ya eozinofillerde selektif bir ECP salınımına neden olduklarını ya da nötrofillerde ECP sentez ve salınımını tetiklediklerini düşündürmektedir. Endotoksinler GM-CSF ekspresyonunu indüklediklerinden, sepsiste IL-4 ve IL-5 salınımı arttığından bazı bakteriyel enfeksiyonlarda paradoks olarak periferik kan eozinofilisi gözlenebilir.

Eozinofiller bazı şartlarda bakteri orjinli bir tripeptid olan fMLP 'ye de yanıt vermektedirler. Eozinofiller normalde fMLP reseptörü taşımazlarken GM-CSF ile enkübe edilip hipodens hal aldıklarında fMLP 'ye de yanıt verir hale gelirler. FMLP alveoler makrofajlarda LTB4 sentez ve salınımına, eozinofillerde PAF, IL-8 ve GM-CSF sentezine yol açabilmektedir. Diğer yandan eozinofillerde LTC4 sentezini tetikleyen en potent stimulusun fMLP olduğu bildirilmiştir.

Bakteriler de eozinofillerin antibakteriyel özelliklerine karşı koyabilecek bir takım yetenekler kazanmışlardır. Pseudomonas aeruginosa fare peritonundan elde edilmiş eozinofil lökositlerin fagositozunu inhibe eden bir bileşik salgılamaktadır.

Pnömokoksik pnömoni ve tüberküloz esnasında eozinopeni meydana gelebilmekle beraber, pnömokoksik pnömoni, tüberküloz ve kızıl hastalığının iyileşme döneminde periferik kan eozinofilisi ortaya çıkabilmektedir. Eozinofil lökositler ekstrasellüler aralıktaki yaşama adapte olmuş bakterilere olduğu kadar intrasellüler parazitlik yapan bakterilere de toksik etkinlik göstermektedirler. Eozinofil lökositlerin kedi tırmık hastalığı, afebril tüberküloz ve çocukluk dönemi Chlamydia pnömonilerinde tam bilinmeyen rolleri vardır. Eozinofillerin Chlamydia enfeksiyonlarına katılmalarının nedeni gamma-interferon ve IL-5 salınımı olabilir. Eozinofil lökositler Lyme hastalığı (Eritema kronikum migrans) gibi spirochetacea familyası bakterilerine verilen enflamatuvar yanıtta dahil olabilmektedirler. Treponema

pallidum enfeksiyonu esnasında oluşan ulcus durum 'un histolojik incelemesinde eozinofillerin lenfoplazmositer infiltrasyona katıldıkları gözlenmiştir.

Eozinofiller bazı atipik pnömoni etkenlerine verilen enflamasyona katılmaktadırlar. Çocukluk döneminde Chlamydia pnömonilerinde periferik kanda $400/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde eozinofil lökosit sayılarına rastlandığı bildirilmiştir. Tıpkı bunun gibi mikoplazma pnömonisi olan çocukların pekçoğunda periferik kan eozinofilisi görülebilmekte ve serum ECP değerleri yükselebilmektedir. Mikoplazma mastiti gelişen ineklerde lenfosit, plazmosit ve eozinofil lökositlerden oluşan intersisyal bir reaksiyon saptanmıştır. Eozinofil lökosit, mycoplasma pneumoniae 'yı hapsettiği fagozomuna hem spesifik hem de küçük granüllerini bağlamaktadır. Mikoplazma pnömonisinde periferik kan eozinofilisi olmadan, bronkoalveoler lavaj sıvısı eozinofil düzeylerinin Chlamydia psittaci pnömonisine göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise Mycoplasma pneumoniae pnömonilerinde periferik kan eozinofil düzeylerinin arttığı, akut dönemde IgE 'nin yükseldiği ve daha sonra kademe kademe azaldığı bildirilmiştir. Mikoplazma pnömonilerinde akciğer lizofosfolipaz aktivitesi artmakta ve bronşiyal hiperreaktivite ortaya çıkabilmektedir.

Eozinofil lökositler Mycobacterium türlerine verilen akut enflamatuvar yanıtı katılmaktadırlar. EPO/H₂O₂/halid sisteminin Mycobacterium leprae 'yı öldürebildiği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. BCG 'nin içinde bulunan atenüe edilmiş Mycobacterium bovis suşunun plevral aralığa enjekte edilmesini takiben 4 – 24. saatte nötrofil akümüasyonu, 24. saatten sonra lenfosit ve eozinofil akümüasyonu oluşagelmektedir. Benzer bir gözlem BCG 'nin mesane içine enjeksiyonuyla da elde edilmiştir. Mycobacterium'a verilen doku eozinofil akümüasyonu klinikte kendini Mycobacterium avium 'un tetiklediği eozinofilik pnömoni şeklinde gösterebilir. Eozinofil lökositler Schistosoma antijeni gibi tip 2 immün yanıt oluşturan antijenlere olduğu kadar mycobacterium tüberküloproteinleri gibi tip 1 immün yanıt oluşturan antijenlere karşı verilen immün cevaplara da katılmaktadırlar. İmmünize edilmemiş hayvanlara PPD solüsyonunun intraperitoneal olarak enjeksiyonu yoğun bir eozinofil ökosit akümüasyonuna neden olurken immünize hayvanlarda eozinofil infiltrasyonu olmamış ancak şiddetli bir lenfosit akümüasyonu meydana gelmiştir.

Eozinofil lökositler intrasellüler mikroorganizmalara karşı toksisite gösterebilmekle beraber bazan histoplazma gibi intrasellüler enfeksiyon ajanlarının hedef hücresi veya konağı olabilirler.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & İMMÜNİTE & ANTİENFEKSİYÖZ:**

Hidrojen peroksid gibi birtakım serbest oksijen radikalleri sentezleyip salgılayabilen eozinofil lökositler özellikle mukozal yüzeylerde organizmanın nonspesifik defans mekanizmalarına katılabilirler. Eozinofiller gerek reaktif oksijen metabolitleri gerekse granüllerinde bulunan katyonik proteinler ile bakteri, virus, protozoa ve helmantik mikroorganizmaları öldürebilmektedir. Parazitik hastalıklarda doku ve kanda eozinofil sayıları artarken piyojenik enfeksiyonlarda periferik kanda eozinofil sayısı azalmaktadır. Bu da organizmanın farklı enfeksiyöz ajanlarla savaşta seçicilik gösterdiğini düşündürmektedir. Eozinofil lökositler de tıpkı diğer fagositler gibi (nötrofil, makrofaj) lektin benzeri reseptörler taşıdıklarından immünize olmamış canlılarda bakterilere bağlanabilir ve fagosite edebilirler. Ancak eozinofil lökositlerin mikroorganizmaları ve inert partikülleri fagosite etme yeteneği nötrofillerden azdır. Diğer yandan deneysel çalışmalar da nötrofil lökositlerin antikor bağımlı sitotoksik potansiyalinin eozinofillerden fazla olduğunu, nötrofillerin E. coli, Staph. aureus ve Listeria monocytogenes 'i öldürme güçlerinin eozinofillerden daha baskın olduğunu göstermiştir. Nötrofil fonksiyonlarının bozuk olduğu şartlarda eozinofillerin mikroorganizmalara verilen host cevabında etkili bir savunma meydana getiremedikleri saptanmıştır. Nötrofiller mikroorganizmayı fagosite edip öldürürken bir yandan da eozinofil kemotaktik faktörler salgılayarak enflamatuvar sürece eozinofilleri de dahil etmektedir. Araşidonik asidden sentezlenen bu eozinofil kemotaktik faktörün üretimi DNA veya protein sentez inhibitörlerince bozulmamaktadır. Eozinofiller anti-enfeksiyöz immünitede nötrofillerin gerisinde kalmakla beraber, konakçıyı mikroorganizmadan çok makroorganizmalardan (mesela helmantik parazitler) koruyor gibi görünmektedirler. Eozinofil üzerindeki lektin bağlayan bölgelerin sindirilemeyen parazit kitleleriyle etkileşimde önemli bir rol oynaması da mümkündür.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & İMMÜNİTE & ANTİFUNGAL:**

Eozinofillerin antifungal aktivitesi oldukça zayıftır. Bununla beraber eozinofil lökositler, nötrofiller ve yabancı cisim tipi dev hücrelerle beraber fungal granülomlar içerisinde yer alabilmektedirler. Bir araştırmada sığırdaki nazal mikotik granülomlarda dominant hücre tipinin

eozinofiller olduğu bildirilmiştir. EPO, Candidaların makrofajlarca fagositozunu ve öldürülme işlemini arttırmaktadır. Eozinofil ve nötrofil lökositler Candida parapsilosis adlı maya mantarını fagosite edebilirlerken eozinofillerin Cryptococcus neoformans'ı fagosite edebilmesi ancak spesifik antikörün varlığında mümkündür. İntratrakeal yolla Cryptococcus neoformans enfeksiyonu yaratılan farelerde eozinofilik pnömoninin meydana geldiği görülmüştür. Bunun nedeni muhtemelen havayolu CD4(+) T lenfositlerinden salınan IL-5 'dir. Anti-IL-5 antikörlerinin kullanılması ise bronşiyal eozinofiliyi ortadan kaldırmış fakat kriptokok klirensini etkilememiştir. Bu da eozinofillerin antifungal immünitede tartışılabilir bir rolleri olduğunu düşündürmektedir. Kriptokok enfeksiyonu her ne kadar santral sinir sisteminde lokalize olma eğilimindeyse de nadiren kendini omental kitleler (kriptokokkoma) şeklinde gösterebilir. Bu kitlelerin histopatolojik incelemesinde ankapsüle tomurcuklanmış mantar kitleleri ve eozinofil lökosit agregatları izlenmiştir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & İMMÜNİTE & ANTİPARAZİTER:**

Eozinofil lökositler in vitro şartlarda, antikör varlığında birtakım protozoon parazitleri öldürebilmekle beraber esas olarak helmintik parazitlere karşı etkinlik göstermektedirler. Helmintler; nematod, trematod ve cestod adı altında üç alt sınıfa ayrılmakta ve yeryüzünde 200 milyondan fazla kişi helmintik parazitlerle enfekte edilmiş durumda bulunmaktadır. Eozinofil lökositleri helmintlere verilen immünitede ön plana çıkaran nedenler:

- 1) Parazitin yüzeyine bağlanan katyonik proteinlerin potent helmintotoksik olması. MBP ve ECP kuvvetli helmintotoksik etkilere sahip olmakla beraber EDN 'de bu etki ancak minimal düzeydedir. Diğer yandan EPO ise parazitleri öldüren hipohalöz asid oluşturmaktadır.
- 2) Dejenere parazitin çevresinde degranüle olmuş eozinofillerin ve eozinofil granül proteinlerinin gözlenmesi.
- 3) Eozinofil oksidatif metabolizma ürünlerinin helmintotoksik aktivite sergilemeleri.
- 4) Eozinofillerin helmintik parazit ile temasa geçtiğinde granül içeriğini boşaltarak paraziti doğrudan doğruya öldürebilmesi.
- 5) Helmint enfeksiyonlarının organizmada kuvvetli bir eozinofil aktivasyonuna yol açmalarıdır. Helmint enfeksiyonunda eozinofil üzerindeki CD66 ve CD69 ekspresyonları artmaktadır. Angiostrongylus cantonensis ile enfekte hayvanda beyin-omurilik sıvısı eozinofillerinin hipodens hal aldıkları gözlenmiştir. Eskiden helmint enfeksiyonlarının glukokortikoid sekresyonunu inhibe ederek lenfosit ve eozinofilleri aktive ettiği sanılmıştır. Trichinella spiralis ile enfeksiyon, deney hayvanlarında EL-4 adlı tümör hücrelerini öldürebilecek düzeyde bir immünoestimülasyon yaratmaktadır.
- 6) Anti-eozinofil serum ile helmintlere verilen immünitenin ortadan kalkabilmesidir. Eozinofillerin elimine edilmesi deney hayvanlarında Schistosoma mansoni 'ye karşı kazanılmış direncin kaybolmasına ve Trichinella spiralis enfeksiyonunda kas dönemi larvalarının sayısında artışa neden olmuştur. Eozinofil lökositler Schistosoma adlı trematoda verilen host cevabında en göze çarpan hücredir.

Eozinofil lökositler, dokuya invazyon gösteren helmintlere (Schistosomiasis, Trichinosis, Filariasis, Ascariasis, Strongyloidiasis gibi) ve özellikle bu helmintlerin migratuvar larvalarına karşı toksik etkinlik göstermektedirler. IL-5 overekspresyonu olan deney hayvanlarında Nippostrongylus brasiliensis enfeksiyonu yaratıldığında barsak ve akciğerde daha düşük parazit yoğunluğu gözlenmiştir. Deneyel şartlarda yaratılmış bir Schistosomiasis modelinde anti-eozinofil serum ile parazitin adult ve larva formlarının sayısı artmış oysa anti-lenfosit ve anti-nötrofil serumun anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Anti-eozinofil serum S. mansoni enfeksiyonunda olduğu gibi Trichinella spiralis enfeksiyonunda da invazif migratuvar larvaların sayısında artışa neden olmuştur. Bunlara karşın anti-IL-5 monoklonal antikörleri ile Schistosoma parazitine verilen doku ve periferik kan eozinofili yanıtının önlenmesinin Schistosoma'ya verilen koruyucu immün yanıtı bir faydasının olmadığı belirtilmiştir. Oysa farelerde anti-eozinofil serum ile Strongyloides stercoralis L3 larvalarına karşı verilen koruyucu immün yanıt bozulmuştur. Eozinofil lökositler helmint enfeksiyonlarına karşı verilen immün yanıtta temel efektör hücre gibi görünse de, parazitik larvalara karşı major sitotoksik etkinliğin eozinofillerce meydana getirildiği bildirilmiş olsa da parazitlerin temizlenmesinde ve koruyucu immünitedeki rolleri konusunda çelişkiler mevcuttur. IL-5 ekspresse etmeyen fareler Mesocostoides corti adlı helmint ile enfekte edildiklerinde periferik kan eozinofilisi geliştirememişler ancak parazitin öldürülme oranında da anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & İMMÜNİTE & ANTİVİRAL:**

Eozinofil lökositler granüllerinde membran parçalayıcı enzimler ve ribonükleaz aktivitesi gösteren proteinler (EDN,ECP) taşıdıklarından tek sarmallı RNA viruslarına karşı verilen konakçı savunmasında önemli rol oynayabilirler. İn vitro şartlarda eozinofillerin retroviral transdüksiyonu inhibe edebileceği bildirilmiş olmakla beraber ribonükleaz aktivitesinin antibakteriyel ve antiparaziter etkinliklere de katılması mümkündür. Ribonükleaz, hücrelere bağlanıp sitozole giren ve RNA 'yı degrade ederek hücreyi öldüren bir enzimdir. Viral enfeksiyonlar da bakteriyel enfeksiyonlar gibi periferik kan eozinofil sayısını azaltmaktadırlar. Bazan bu baskılanma süreci 2 ay devam edebilmektedir. Viral enfeksiyonlar kan eozinofil lökosit düzeyini düşürseler de bazı durumlarda doku eozinofil akümülyasyonuna neden olmaktadır. Kobay derisine İnfluenza viruslarının enjeksiyonu 2. saatte eozinofil, 6. saatte eozinofil + nötrofil infiltrasyonuna neden olmuştur. Doku eozinofil infiltrasyonunun nedeni İnfluenza virusunun bronşiyal epitel hücreleri gibi hücrelerde IL-6, IL-8 ve RANTES ekspresyonunu indüklemesi olabilir. İnfluenza enfeksiyonu esnasındaki eozinofil doku akümülyasyonu virusun eliminasyonuna katkıda bulunabilir. İnfluenza virusu ile enfekte edilen farelerde virion'ların fagolizozomlarda dezentegrasyonunun en aktif olarak eozinofillerde gerçekleştiği bildirilmiştir.

İnfluenza virusu gibi insan Rhinovirus enfeksiyonları da bronşiyal mukozada lenfositik ve eozinofilik infiltrasyona neden olmaktadır. Rhinoviruslar çocuk ve yetişkinlerde astım atağından en sık sorumlu tutulan virus olarak takdim edilmektedirler. Rhinovirus enfeksiyonu sırasında astımlı olguların balgamlarında IL-6, IL-8 ve ECP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Eozinofillerin Rhinovirus antijenlerini T lenfositlerine sunarak T hücrelerinde proliferasyon ve gamma-interferon salınımını indükledikleri bildirilmiştir. Eozinofiller bu halleriyle antiviral T lenfosit cevaplarının başlatılmasında önemli bir rol oynayabilirler. Diğer yandan Rhinoviruslar, T lenfositleri monosit bağımlı bir mekanizmayla aktive edebilirler. Deneyisel yaratılmış bir Rhinovirus enfeksiyonunda T lenfositlerin % 30 – 70 'nde erken aktivasyon markırı CD69 pozitif hale gelmiş ve bu lenfositlerin gamma-interferon salgıladığı gözlenmiştir. Rhinoviruslar hedef hücreyi enfekte ederken ICAM-1 molekülünü kullanmaktadır. Rhinoviruslar eozinofil üzerindeki ICAM-1 molekülünü de bağlanabilirler. Ancak bu bağlanma eozinofil lökosit CD54, CD69 veya HLA-DR ekspresyonunda bir değişiklik yapmamaktadır.

Bronşiyal eozinofiliye neden olabilecek bir diğer viral enfeksiyon ajanı da RSV 'dir. RSV, çocuklukta akut bronşiyolitinin major nedenidir. Akut RSV bronşiyoliti esnasında periferik kan eozinofil lökosit sayısının azaldığı buna karşın serum ECP düzeyinde artış meydana geldiği bildirilmiştir. RSV enfeksiyonu dokuda T helper 2 fenotipini indükleyen, IL-5, IL-10, IL-13 gibi sitokinlerin, RANTES, MCP-1, MIP-1 alfa ve IL-8 gibi kemokinlerin ekspresyonunu arttıran bir enfeksiyondur. RSV enfeksiyonu belki de bu ekspresyonlar nedeniyle nötrofil ve eozinofillerin respiratuvar epitele adezyonunu arttırmaktadır. Virusun major yüzey glikoproteini olan ve virusun hedef hücreye bağlanmasından sorumlu olan RSV-G adlı glikoprotein konakçıda IL-4 ve IL-5 salınımına neden olarak pulmoner eozinofili sürecini harekete geçirmektedir. Oysa RSV-F (füzyon) glikoproteini T helper 1 tip immün yanıtı tetiklemekte ve akciğer mononükleer hücre infiltrasyonuna yol açmaktadır. Eozinofil lökositler RSV içeren süspansiyona eklenince virusun enfektivitesini azaltabilmektedirler. RSV ile beraber enkübe edildiklerinde eozinofil lökositlerin virusu Fc reseptör bağımsız mekanizmalarca da inkorpore edip fagositik vaküole yerleştirebileceği gösterilmiştir. Bu eozinofillerde piece-meal degranülasyon gözlenmesi ise virusun doğrudan doğruya bazı eozinofil efektör fonksiyonlarını devreye sokabileceğini düşündürmektedir. RSV enfeksiyonu bronşiyal hiperreaktivite yaratan bir enfeksiyondur. Genel olarak bakıldığında viral enfeksiyonların bronşiyal hiperreaktivite ve havayolu obstrüksiyonuna sebep olabilecekleri bilinmektedir. Oysa parainfluenza tip 3 virusu ile enfekte olmuş duyarlı kobayların antijene verdikleri bronşiyal eozinofili ve bronşiyal hiperreaktivite yanıtlarının azaldığı bildirilmiştir.

Eozinofillerin HIV ile tam netleşmemiş ilişkileri vardır. Eozinofillerin üzerindeki CD4 reseptörü tıpkı lenfosit ve monositler gibi HIV-1 üzerindeki glikoprotein-120 'yi bağlayabilmektedir. Dolayısıyla mukozal yüzeylerde yoğunlaşan ve CD4 ekspresye eden eozinofil lökositler HIV-1 ve HIV-2 için giriş kapısı görevi görebilirler veya HIV-1 için bir rezervuar görevi üstlenebilirler. HIV, eozinofilleri enfekte ettiği gibi aynı zamanda aktifleyebilmektedir. HIV, eozinofillerde proliferasyonu indükleyebilir, HIV ile enfekte bireylerde eozinofil lökosit sayısında artış ancak diğer CD4(+) lökositlerde azalma olduğu gözlenmiştir. Aktive eozinofiller EPO/H2O2/halid sistemiyle HIV-1 'i öldürebilmekle beraber HIV-1 de eozinofil apoptozisini tetikleyebilmektedir. Ortamda GM-CSF varsa HIV-1 'in eozinofillerdeki apoptotik etkisi daha belirgin olmaktadır. HIV-1 zarf glikoproteinlerinin CD4 dışında CCR3 reseptörüne de afinitesi vardır. Eotaksinın HIV 'in hücre içine girişini engelleyici etkisi de bu mekanizmayla meydana geliyor olabilir.

LCF (Lenfosit Kemoatraktan Faktör) bilindiği üzere aktive T lenfositlerince üretilen, molekül ağırlığı 56.000 Dalton olan tetramerik bir glikoproteindir. LCF, CD4 reseptörüne bağlanarak lenfosit, monosit ve eozinofillerin kemotaksisine neden olmaktadır. Aynı reseptöre bağlanan HIV-1 de eozinofillerin kemotaksisine neden olabilmektedir. AIDS 'li olan olguların olmayanlara göre Pneumocystis carinii enfeksiyonuna anlamlı derecede daha fazla bronşiyal eozinofili göstermelerinde yukarıda tanımlanan mekanizmaların etkisi olabilir. Literatürde HIV-1 enfeksiyonuna eşlik eden hipereozinofilik sendromlu olgular tanımlanmıştır. HIV enfekte olgularda nonenfeksiyöz eozinofilik oral ülserler oluşabilmektedir. İleri dönem HIV enfeksiyonu sırasında oluşan bir dermatoz da eozinofilik follikülitir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & İMMÜNOGLOBULİN & RESEPTÖR:**

Eozinofil lökositler yüzeylerinde IgA reseptörü, IgE reseptörü ve IgG reseptörü taşımaktadırlar. Periferik kan eozinofillerinin normalde IgM reseptörü ekspresse etmediği ancak birtakım sitokinlerin etkisiyle IgM bağlar hale geldiğini bildirenlere karşı periferik kan eozinofillerinin % 14-33 'nün yapısal olarak IgM taşıdığını bildirenler de vardır. Deneysel sitotoksiste çalışmalarında eozinofillerin IgG1, IgG2a ve IgG2b ile kaplı eritrositleri parçalayabildikleri ancak IgM ile kaplı eritrositlere etki gösteremedikleri saptanmıştır. Bu da eozinofillerin üzerinde IgM reseptörü olsa bile sitotoksik potansiyele sahip olmadığını düşündürmektedir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & İMMÜNOGLOBULİN & RESEPTÖR & IgA:**

Fc alfa R yani IgA reseptörü (CD89) transmembran bir glikoprotein olup nötrofil, eozinofil, monosit ve makrofajlarca ekspresse edilmektedir. Hipereozinofilik sendromlulardan elde edilen eozinofillerin % 5-60 'nın monomerik serum IgA'yı bağlayabildiği gösterilmiştir. Eozinofil lökositler hem IgA hem de sekretuvar IgA için iki farklı reseptör taşımaktadır. Eozinofiller sekretuvar IgA molekülüne diğer form IgA'ya göre daha kolay bağlanabilmektedirler. IgA'nın eozinofil üzerindeki reseptörüne bağlanması degranülasyonu tetiklemektedir. Sekretuvar IgA 'nın indüklediği eozinofil aktivasyonu ve degranülasyonu protein tirozin kinazlar ve pertussis toksine duyarlı G proteinlerince düzenlenmektedir. IgA'nın tetiklediği eozinofil degranülasyonunda EPO, ECP ve EDN ortama salgılanmaktadır.

Allerjen maruziyetinden sonra geç faz allerjik yanıtta nazal mukozada aktif IgA sentezi olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem IgA 'nın mikroorganizmalar dışında antijenlerin de mukozal yüzeyde nötralizasyonunda rol alabileceğini düşündürmektedir. IgA reseptörü taşıyan major granülositin nötrofiller olduğu bilinmektedir. Bununla beraber allerjik bireylerin nötrofillerinde değil ama eozinofillerinde IgA reseptörünün ekspresyonunun artması, mukozal yüzeyde antijene karşı IgA-eozinofil işbirliğini yansıtabilir. Mukozal yüzeydeki IgA-antijen kompleksleri eozinofil degranülasyonu için en potent immünoglobulin aracılı stimulusu oluşturmakta olup IgG 'nin tetiklediği degranülasyondan 2-3 kat daha potenttir. IL-5 bir yandan eozinofil kemotaksis, diferansiyasyon ve aktivasyonundan sorumlu iken diğer yandan mukozal IgA sentezini de tetikleyebilmektedir. Buna karşın IL-5 'in mukozal IgA sentezi üzerindeki etkinliği netleşmiş değildir. IL-5 eozinofillerin IgG ve IgA aracılı degranülasyonunu arttırırken gamma-interferon eozinofillerin sekretuvar IgA'ya verdiği EDN salınımını % 23 oranında azaltmaktadır.

IgA-eozinofil işbirliği mukozada antijenlere verilen yanıtta rol alabilirken insan eozinofillerince metazoan parazitlerin öldürülmesinde de IgA 'nın yüksek düzeyde etkinliği vardır. Polimerik formdaki IgA ile enkübe edilen eozinofillerin parazitlere karşı gösterdiği toksisitenin ortadan kalkması da bu bulguyu desteklemektedir. Sekretuvar IgA, temel immünoglobulin aracılı eozinofil efektör fonksiyonlarından sorumlu iken aynı zamanda doku kökenli kemoatraktanlara verilen eozinofil cevaplarını da modüle etmektedir. IgA reseptörünün uyarılması eozinofil lökositin mobilizasyon mekanizmalarını inhibe etmektedir. Multipl myelomalı olgulardan elde edilen IgA Fc fragmanlarının eozinofil lökositlerin kemotaksis ve kemokinezisini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu mekanizma bir bakıma eozinofillerin neden mukozal yüzeylere takılıp kaldıklarını da açıklamaktadır.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & İMMÜNOGLOBULİN & RESEPTÖR & IgE:**

İnsan ve fare eozinofillerinin % 30-50 'si IgE reseptörü taşımaktadır. Eozinofiller klasik olarak düşük afiniteli IgE reseptörü ile donatılmışlarken bazı özel durumlarda Fc epsilon RI (yüksek afiniteli

IgE reseptörü) ve lektin tipi IgE reseptörleri de ekspresse edebilmektedir. Lektin tipi IgE reseptörleri Fc epsilon BP veya Mac-2 (Macropage cell-surface protein 2) olarak adlandırılmaktadır.

Eozinofillerin düşük afiniteli IgE reseptörü taşıdığı bilinmekle beraber bu reseptörün klasik Fc epsilon RII olmadığı bilinmektedir. Çünkü anti-CD23 monoklonal antikollarının eozinofillere bağlanmadığı gözlenmiştir. Sonraki çalışmalarda Fc epsilon RII reseptörlerinin iki formda olduğu saptanmıştır: Fc epsilon RIIa sadece istirahatteki B lenfositlerinde ekspresse edilirken Fc epsilon RIIb, IL-4 ile stimüle edilmiş B lenfosit, eozinofil, monosit ve T lenfositlerince ekspresse edilmektedir. İki izoform reseptör arasındaki fark sadece birkaç intrasitoplazmik aminoasitten ibarettir. Eozinofillerin yüzeyindeki düşük afiniteli IgE reseptörü molekül ağırlığı 45.000 Dalton olan bir glikoproteindir. Bu reseptör otoproteolitik bir mekanizma ile yıkılarak molekül ağırlıkları 25.000-33.000 ve 37.000 Dalton olan IgE bağlayıcı faktörlere (IgE-BFs) dönüştürülmektedir. Düşük afiniteli IgE reseptörünün eozinofil lökositlerde sadece hipodens olan popülasyonca ekspresse edildiği, normodens eozinofillerin IgE reseptörü taşımayabileceği ve IgE bağımlı eozinofil aktivasyonunun sadece hipodens eozinofillerde gerçekleştiği öne sürülmüştür. PAF, IL-4, IL-5 ve gamma-interferon eozinofil lökosit üzerinde düşük afiniteli IgE reseptörünün ekspresyonunu artırırken IL-2, TGF-beta ve kortikosteroidler bazal Fc epsilon RIIb ekspresyonunu azaltmaktadır. Alfa-interferon ise eozinofil lökosit üzerinde Fc epsilon RIIb ekspresyonunu arttırdığı gibi bu molekülün özellikle salınımına hız kazandırmaktadır. LTB4 ve histamin de muhtemelen eozinofil Fc epsilon RIIb ekspresyonunu arttıran mediyatörlerdir.

Eozinofiller yüzeylerinde düşük afiniteli IgE reseptörü dışında yüksek afiniteli IgE reseptörü de taşımaktadırlar. Yüksek afiniteli IgE reseptörünün 3 komponenti (alfa, beta ve gamma zincirleri) de eozinofil lökositlerden izole edilebilmiştir. Fc epsilon RI ekspresyonu astımlıların havayolu eozinofillerinde ve atopik olguların kutanöz geç faz allerjik reaksiyonunda deriye infiltre olan eozinofillerde gösterilmiştir. Fc epsilon RI ekspresyonu sadece patolojik hallerde eozinofil lökositlerde ekspresse edilmemektedir. Normal sağlıklı insanların eozinofillerinin % 30 'nun Fc epsilon RI (+) olduğu bildirilmiştir. IL-2, IL-4, IL-5, alfa ve gamma-interferonun eozinofil lökositte Fc epsilon RI ekspresyonunu azaltabileceği iddia edilmiştir. Yüksek afiniteli IgE reseptörü eozinofil lökositler dışında mast hücreleri, bazofil lökositler, monositler, Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücrelerce de ekspresse edilmektedir.

Deneyisel çalışmalarda serum IgE düzeyi yüksek olanlarda eozinofillerin daha fazla IgE taşıdıkları gözlenmiştir. Bunun nedeni muhtemelen IgE sentezinde major rol oynayan IL-4'ün eozinofil lökositlerde hem Fc epsilon RI alfa zincir mRNA düzeyini hem de membran Fc epsilon RII ekspresyonunu arttırmasıdır.

IL-5 aynı zamanda eozinofil lökosit üzerindeki Fc epsilon RII ekspresyonunu da arttırdığı için periferik kan eozinofilisi olan olguların eozinofillerinde düşük afiniteli IgE reseptör yoğunluğunun artmasını da beklemek mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Diğer yandan eozinofil lökositlerin taşıdıkları Fc epsilon RII arttıkça solübl CD23 'e karşı gösterdikleri kemotaktik aktivite de artmaktadır.

Fc epsilon RII aracılı aktivasyon eozinofillerde hücre içi cGMP 'yi arttırmakta; PAF, NO sentezi, TNF-alfa, PGE1, PGE2 salınımına neden olmaktadır. PAF, eozinofil lökositlerde Fc epsilon RII ekspresyonunu arttırdığı gibi eozinofiller de Fc epsilon RII aracılı stimülasyona PAF senteziyle yanıt vermektedirler. Yalnız bu durumda sentezlenen PAF 'ın ancak % 5-10 'u ortama serbestlendiği için ancak ılımlı bir pozitif modülasyon ortaya çıkmaktadır.

Her ikisi de allerjik reaksiyona katılmakla beraber eozinofil lökositlerin nötrofillerin tersine IgE reseptörü taşıdıkları için hipersensitivite reaksiyonlarına doğrudan doğruya katılabilecekleri öne sürülmüştür. Oysa IgE aracılı stimulusun eozinofilden MBP ve EPO salınımına neden olurken ECP salınımına yol açmadığı saptanmıştır. Bu da atopik astımlılarda havayolu ECP pozitifliği üzerinde eozinofil IgE reseptörlerinin bir rolünün olmadığını göstermektedir. IgE aracılı EPO salınımı uygun sinyali takiben yaklaşık 15 dakika sonra başlamakta ve bunu izleyen 1.5 saat boyunca devam etmektedir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & İMMÜNOGLOBULİN & RESEPTÖR & IgG:**

Rozet tekniği kullanılarak eozinofillerin de IgG reseptörü taşıdığı daha 1969 yılında gösterilmiştir. Normal insanların eozinofillerinin % 10 ile % 20 'sinin IgG reseptörü taşıdıkları, parazitoz ve hipereozinofilik sendrom gibi durumlarda bu oranın % 42-89 'a ulaşabileceği bildirilmiştir. Monositler Fc gamma RI ve Fc gamma RII içerirlerken nötrofiller Fc gamma RII ve Fc gamma RIII taşımaktadırlar. Eozinofil lökositler ise klasik olarak Fc gamma RII (CD32) ekspresse etmektedirler. Eozinofillerin

nötrofil lökositlerin % 5 'i düzeyinde Fc gamma RIII (CD16) taşıdığını öne sürenler olduğu gibi buna katılmayanlar da vardır.

Eozinofil lökosit IgG reseptör ekspresyon paterni birtakım sitokinlerce değiştirilebilmektedir. Periferik kan eozinofillerinin 2 gün boyunca gamma-interferon ile enkübe edilmeleri CD32 ekspresyonunu artırırken Fc gamma RI ve Fc gamma RIII ekspresyonlarının da ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Muhtemelen beta-interferonda da aynı aktivite var olmakla beraber GM-CSF, IL-5 ve TNF-alfa 'nın eozinofil CD32 ekspresyonu üzerinde anlamlı bir etkinliği yoktur. Eozinofil üzerindeki IgG reseptör subtipleri farklı mekanizmalarca regüle edilmekte ve bu regülasyon mekanizmasında cAMP ve protein kinaz-C 'nin önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Değişik tipte IgG reseptörleri ekspresse edebilen eozinofil lökositler IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 antikörlerini bağlayabilmektedirler.

IgG ile kaplı olan ve solübl olmayan yüzeylerle temasa gelen eozinofiller bu yüzeylere pekçok pseudopod uzatarak bağlanmakta ve ardından granül içeriğini boşaltmaktadır. IgG aracılı eozinofil degranülasyonu esas olarak ECP 'nin ekstrasellüler aralığa dökülmesini tetiklerken bazı durumlarda ECP'ye EPO ve EDN de eşlik edebilmektedir. Deneysel çalışmalarda IgG1, IgG2a, IgG2b ve IgG2c subgrupları içinde sadece IgG2a 'nın eozinofilden önemli miktarda EPO salgılabildiği saptanmıştır. IgG1 ve IgG3 antikörleri Fc gamma RII üzerinden EDN salınımına neden olabilirlerken IgG4 'de böyle bir etkinlik yoktur. IgG reseptör aracılı aktivasyon sadece eozinofil degranülasyonuna yol açmaz, aynı zamanda PAF sentezini, respiratuvar burst aktivitesini ve 5-lipoksijenaz aktivitesini de arttırmaktadır. 5-lipoksijenaz enzimi hücrede LTC4 sentezinden sorumlu bir enzimdir.

Fc gamma RII (CD32) aracılı stimülasyon birtakım eozinofil fonksiyonlarını aktive etse de eozinofil apoptozisine de neden olabilmektedir. Bir ilginç gözlem de anti-CD18 antikörleri kullanıldığında eozinofillerin IgG aracılı adezyon, degranülasyon ve süperoksid anyon sentezlerinin bloke olmasıdır. Bu da IgG aracılı eozinofil aktivasyonunda beta 2 integrinlerin kilit rolü oynadığını göstermektedir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & İNTEGRİN:**

Eozinofiller Mac-1 ve LFA-1 gibi beta 2 integrinlere ek olarak alfa 4 beta 1 (VLA-4), alfa 6 beta 1 (VLA-6) ve alfa 4 beta 7 integrinleri de ekspresse etmektedirler. Deneysel çalışmalar eozinofil lökositlerdeki beta 1 ve beta 2 integrinlerin farklı regülasyon mekanizmalarınca kontrol edildiğini düşündürmektedir. IL-5 eozinofillerin beta 1 integrin aracılı aktivasyonunu önlerken beta 2 integrin fonksiyonlarını teşvik etmektedir.

Fare lenfositleri barsaktan dolaşım sistemine geri dönerken ekspresse ettiği alfa 4 beta 7 integrin ile mukozal vasküler addressin olan MAdCAM-1 'e bağlanmaktadır. İnsan CD4(+) T lenfositleri yüksek düzeyde alfa 4 beta 7 integrin taşımakla beraber aynı integrin eozinofil lökositlerce de ekspresse edilmektedir. Bu gözlem eozinofil lökositlerin barsaklardan kan havuzuna geri dönüş yapabilme potansiyeline sahip hücreler olduğunu düşündürmektedir. Alfa 4 beta 7 integrin MAdCAM-1 dışında VCAM-1 veya fibronektine de bağlanabilmektedir. Dolayısıyla eozinofil lökositte VLA-4 (alfa 4 beta 1) fonksiyonlarını yerine getirebilecek bir alternatifi oluşturmaktadır. Alfa 4 beta 7 integrin, nötrofillerde ekspresse edilmemekte oysa eozinofiller aktive edilmemiş olsalar bile alfa 4 beta 7 integrin molekülleri sayesinde solübl VCAM-1 ve fibronektine bağlanabilmektedirler.

Eozinofil lökositler fibronektine bağlanmada temel olarak VLA-4 'ü kullanılmaktadır. Eozinofillerin solübl fibronektine bağlanması 100 mikrogram/ml konsantrasyonda 60. dakikada optimal düzeye ulaşmaktadır. PAF ve SCF eozinofillerin fibronektine adezyonunu stimüle etmektedir. Fibronektine bağlanan eozinofil lökositte reaktif oksijen metaboliti sentezi, LTC4 sentezi ve CD11b (CR3 alfa zinciri) ekspresyonu artmaktadır. CD11b ekspresyonunun PAF, TNF-alfa, IL-3, IL-5, GM-CSF ile artması nedeniyle bir eozinofil aktivasyon markırı olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Bu gözlem ekstrasellüler matriks moleküllerinin hücreleri bağlamak dışında hücrelerin aktivasyon düzeylerinin sürekli kontrolünden de sorumlu olabileceğini göstermektedir. Fibronektin sitokinlerin otokrin sentezini tetikleyerek eozinofillerin hayat sürelerini uzatabilecek bir moleküldür. Buna karşın fibronektine bağlanan eozinofillerin PAF ve C5a 'ya verdiği degranülasyon yanıtının % 50 oranında azalabileceği de bildirilmiştir. Fibronektine bağlanan eozinofil lökositte VLA-4 ekspresyonu azalmaktadır. Bu da fibronektin aracılı reaksiyonlara bir ölçüde negatif modülasyon getirmektedir. İnsolübl fibronektine bağlanan eozinofillerde olduğu gibi laminin molekülüne bağlanan eozinofillerde de GM-CSF sentezi tetiklenmektedir. Eozinofil lökosit-laminin etkileşimi iki değerlikli katyonlarca ve

VLA-6 molekülü ile düzenlenmekte olup laminin 'in eozinofil matürasyonunu modüle edici etkisi de mevcuttur.

Nonatopik bireylerin eozinofilleri aktivasyon stimulusu almamışlarsa ICAM-1 ekspresse etmemektedirler. Ancak aktiflediklerinde ICAM-1 ekspresse ederler ve beta 2 integrin taşıyan diğer hücrelerle etkileşime girebilirler. Eozinofillerin ICAM-1 (+) hale gelmeleri için 2 saat süreyle GM-CSF ve TNF-alfa 'yı içeren kültür ortamına konulmaları yeterlidir. Eozinofil lökositlerin üzerindeki ICAM-1 'in stimüle edilmesi degranülasyon işlemini de tetikleyebilmektedir. Kobay peritoneal eozinofil lökositleri PAF, LTB4 ve C5a ile stimüle edildiklerinde hızla ve kısmen reversibl olan bir homotipik agregasyon göstermektedirler. Bu agregasyon kısmen CD18/ICAM-1 etkileşimine bağlıdır. Forbol miristat asetat da benzer bir agregasyonu tetiklemektedir. Ancak forbol esterlerinin neden olduğu eozinofil agregasyonu yavaş yavaş gelişmektedir ve irreversibldir.

* EOZİNOFİL LÖKOSİT & JİNEKOLOJİ:

Fagositoz yapan bazı lökositlerde (nötrofil, eozinofil, monosit) östrojen bağlama kapasitesinin arttığı gözlenmesinden sonra daha ayrıntılı çalışmalar yapılmış ve eozinofil lökositlerin hem östrojen hem progesteron reseptörü taşıdığı anlaşılmıştır. Hem östradiolün hem progesteronun eozinofil lökositlerde degranülasyonu tetikleyebileceğinin gösterilmesinden sonra eozinofillerin üreme fizyolojisinde de görev alabilecek bir efektör hücre olduğu anlaşılmıştır. Eozinofiller ve sahip oldukları granül proteinleri insanın üremesinde henüz tam bilinmeyen birtakım rollere sahiptirler. Östrojen CD4 reseptörü taşıyan T lenfositlerin ve eozinofil lökositlerin uterusu akümüle olmalarını tetiklemektedir. Eozinofillerin uterus doku düzeyleri her ne kadar kan eozinofil lökosit düzeyine bağlıysa da uterusu küçük kan damarlarında da östrojen reseptörü olduğundan selektif eozinofil transport mekanizmaları da var olabilir. Östrojenlerin neden olduğu uterus eozinofil akümüülasyonunda östrojenin direkt etkisi olabileceği gibi östrojen etkisiyle uterus dokusundan salınabilecek ECF-U adlı (Eosinophil Chemotactic Factor of Uterus) eozinofil kemotaktik faktörlerin de dolaylı etkinliği söz konusu olabilir.

Östrojenler periferik kan eozinofil sayısını arttırırlarken androjenler periferik kan eozinopenisine neden olmaktadır. Östrojenler aynı zamanda dalakta kırmızı pulpada eozinofil lökosit sayısını ve degranülasyonunu arttırarak beyaz pulpa volümünü azaltmaktadır. Bu gözlem eozinofil lökositlerin lenfoid organlarda bulunan lenfosit miktarını azaltarak immünoregülasyon mekanizmalarına katkıda bulunabileceklerini göstermektedir.

Eozinofiller uterusu özellikle myometriyum ve endometriyumun derin tabakalarında lokalize olmuşlardır. Bu akümüülasyonun amacı mukoza savunması olabileceği gibi endometriyum stromasının remodeling süreci, menstrüasyonun başlaması veya lokal LTH sentezi yaparak desidua oluşumuna katkıda bulunmak da olabilir. Endometriyumdaki epitelyal peroksidaz aktivitesi mikroorganizmalara karşı mukozal bariyerin önemli bir bileşenidir. Östrojen uterusu peroksidaz aktivitesini arttırmaktadır. Bu aktivite bizzat uterus dokusuna olduğu kadar infiltre olmuş eozinofil lökositlerce de sağlanmaktadır. Peroksidaz aktivitesine uterusu bulunan nötrofil ve mast hücreleri de katkıda bulunabilmektedir. Menstrüel siklusun 5-26. günlerinde uterusu pek görünmeyen eozinofil lökositler premenstrüel dönemde dokuda belirmeye başlarlar. Eozinofillere ek olarak premenstrüel dönem ve mens boyunca uterus mast hücrelerinde de güçlü bir aktivasyon meydana gelmektedir. Mast hücreleri sahip oldukları triptaz ve kimaz ile endometriyumdaki matriks metalloproteinazlarını aktive edebileceği gibi aynı aktivasyon ve ekspresyon eozinofil lökositlerce de sağlanabilir. Endometriyum stromasındaki hücreler matriks metalloproteinaz (MMP) 1, 2, 3 ve 9 ile bunların inhibitörleri olan TIMP-1 ve TIMP-2 'yi (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases) ortama serbestlemektedirler. Menstrüasyon esnasında endometriyum dokusunda MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 immünohistokimyasal yöntemlerle spesifik olarak gösterilmiştir. Trakeal epiteli, nazal epiteli parçalayabilen MBP 'ye sahip eozinofil lökositler endometriyum epitelinin de parçalayabilirler. İnsanda MBP taşıyan başka bir hücre olan trofoblastların da MBP ile embryonun uterusu emplantasyonuna katkıda bulunması olasıdır.

Eozinofil lökositler uterus fizyolojisine olduğu kadar over fizyolojisine de katılmaktadırlar. Perioovulatuvar Graff folikülleri nötrofil, eozinofil lökosit ve monositlerin kemotaksisine yol açan düşük molekül ağırlıklı solübl kemotaktik faktörler salgılamaktadırlar. Graff folikülünün ovülasyondan sonra transforme olduğu corpus luteum adlı yapı da eozinofillere spesifik bir kemoatraktan serbestlemektedir. Bunun nedeni hamilelik oluşmadığı takdirde T hücreleri ve eozinofil lökositlerin corpus luteumun regresyonuna katılmaları olabilir. T lenfositler ve eozinofiller luteal hücrelerde apoptoze neden olabilirler veya direkt sitotoksik etki gösterebilirler. Hasarlı luteal hücreler ise daha sonra makrofaj

fagositozuyla temizlenmektedir. Diğer yandan eozinopenik bırakılmış hayvanlarda menstrüel siklusun ikinci yarısını oluşturan luteal fazda serum progesteron düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Bu gözlem eozinofillerin aynı zamanda ovaryal fonksiyonları düzenleyici birtakım biyoaktif maddeler serbestleyebileceğini düşündürmektedir.

Eozinofil lökositlerin corpus luteumun “luteoliz” sürecine katılmış olmaları bir bakıma eozinofillerin gebelik fizyolojisine de dahil olduklarını göstermektedir. Hamile kobayların periton sıvısındaki hücrelerin nerdeyse tamamının 1/1 oranında eozinofil lökosit ve makrofajlardan oluşması da bu düşüncüyü desteklemektedir. Bunda belki insan plasentasından salınan eozinofil koloni stimulan faktörlerin de rolü olabilir. Bilindiği üzere progesteron deney hayvanlarında serviks uteri lokalizasyonlu bir eozinofil infiltrasyonuna neden olmaktadır. Bu eozinofil lökosit invazyonunu takiben servikal stromada kollajenoliz meydana gelmektedir. Tıpkı bunun gibi hamileliğin sonunda da eozinofiller serviks uteriye infiltre olmakta ve bu infiltrasyona da kollajenoliz eşlik etmektedir. Nötrofillerin tersine elastaz taşımayan eozinofiller doku elastik özelliklerini çok bozmadan doğum kanalının yumuşamasına katkıda bulunabilirler ve doku remodeling sürecini düzenleyerek doğum sonrasında uterusun involüsyonunda da rol oynayabilirler.

Eozinofil lökositler postnatal dönemde fare epididimisinin östrojene vereceği cevapları da düzenleyebilirler. Bu haliyle kadın genital sisteminde olduğu kadar erkek genital sisteminde de birtakım efektör görevler alabilirler.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & KANSER:**

Tümöre eşlik eden periferik kan veya tümöral eozinofilinin bir nedeni de uygulanan kanser immünoterapisidir. Deneyisel çalışmalarda *Trichinella spiralis* enfestasyonu nedeniyle periferik kan eozinofilisi oluşturulan farelerde doğal yolla oluşan meme tümörlerinin insidansının azaldığı görülmüştür. Yine buna benzer şekilde tümör inokülasyonundan 5 gün önce *Nippostrongylus brasiliensis* adlı parazitin farelere verilmesiyle sarkom gelişiminin tamamen baskılanabileceği bildirilmiştir. Bu gözlemler eozinofillerin sitokin bağımlı tümör toksitesine sahip hücreler olduklarını göstermektedir.

Tümörlere verilen stromal cevap genellikle lenfoplazmositik infiltrasyon şeklinde olmaktadır. Bununla beraber bazan nötrofil, eozinofil lökosit, makrofaj ve fibroblastlar da antitümör host cevabına katılmaktadırlar. Serviks karsinomunda tümörü infiltre eden hücrelerin % 5-40 ‘nın eozinofil lökositler olduğu, gastrointestinal lenfomalara eşlik eden dominant enflamatuvar hücrenin ise eozinofil lökositler olduğu bildirilmiştir. Akciğer kanserli olgularda tümöral eozinofil lökosit infiltrasyonunun makrofaj infiltrasyonu ile pozitif fakat asid mukopolisakkarit akümüülasyonu ile negatif korelasyon gösterdiği izlenmiştir.

Deneyisel çalışmalarda tümör büyümesinin inhibisyonunun eşzamanlı bir eozinofil lökosit ve makrofaj infiltrasyonu ile beraber olduğu gözlenmiştir. Eozinofiller tıpkı nötrofiller gibi tümör hücrelerine karşı sitotoksik etkinlik gösterebilecek hücrelerdir. Eozinofillerin CD11a, CD11b, CD49d ve fibronektinden bağımsız bir mekanizmayla fare kolon adenokarsinom hücrelerine adezyon gösterip tümör hücrelerini öldürebileceği saptanmıştır. Literatürde ayrıca bir maliyn fibröz histiyositomun eozinofil lökosit aracılı nekroza uğratıldığı bildirilmiştir. Eozinofillerin antitümör etkinliğinde MBP ve EPO gibi granül proteinlerinin önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Tümör hücreleri eozinofillerden salınan EPO ‘yu absorbe edebilir ve bu absorpsiyon tümör hücresinin H₂O₂ aracılı lizisini tetikleyebilir. Bununla beraber EPO/H₂O₂/halid sistemi mast hücrelerinin degranülasyonuna neden olabilir ve heparin gibi anyonik maddelerin açığa çıkmasına yol açabilir. Bu ise eozinofil katyonik proteinlerin nötralize olmasına sebebiyet verebilir.

Eozinofillerin bu potansiyel anti-tümör etkinliklerine karşın deney hayvanlarında lenfoid tümör hücrelerine eozinofillerin anlamlı bir sitotoksiste gösteremedikleri izlenmiştir. Kaldı ki eozinofiller TGF-alfa sentezleyebildiklerinden epitelyal orjinli tümörlerin büyümesine; lokal matriks metalloproteinaz ekspresyonunu indükleyerek tümörün invazif özelliğine katkıda bulunabilecek hücrelerdir.

Tümöre eozinofil lökosit infiltrasyonunun baş-boyun karsinomları ve oral kavite malinyitelerinde bir prognostik kriter olarak kullanılabileceği; mide, pankreas ve kolon kanserine eşlik eden eozinofil infiltrasyonunun iyi prognozu gösterdiği bildirilmiştir. Kolb ve Muller yaptıkları çalışmada primer akciğer kanserli 72 operabl olgunun yarısında lokal eozinofil infiltrasyonu saptamışlar ve bunun iyi bir prognostik kriter olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada 7 farklı histolojiden 17 akciğer metastazının 16 ‘sında eozinofil lökosit infiltrasyonu saptanmadığı ve bunun kötü prognozu gösterdiğini ifade etmişlerdir.

Küçük hücreli-dışı akciğer kanserlerinde tanı esnasında kan ECP düzeylerinin küçük hücreli akciğer kanseri ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ifade edilmiştir. Dolayısıyla küçük hücreli-dışı akciğer kanserindeki immünolojik reaksiyonlara eozinofillerin de katılması olasıdır (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 135s).

Yukarı satırlardaki çalışmada akciğer kanserinde tümöral eozinofilik infiltrasyonun iyi prognozu gösterdiği ifade edilmiştir. Bununla beraber serviks karsinomunda eozinofilik infiltrasyon gözlenmesinin iyi prognozu gösterdiğini bildirenlere karşın bunun tersini iddia edenler de vardır. Bir grup araştırmacı ise nazofaryngeal karsinomluların % 32 kadarında doku eozinofilisi saptamış ancak bunun prognoz ile bir ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir. Genel açıdan bakıldığında tümöral eozinofil infiltrasyonunun iyi bir prognoz fakat tümöre eşlik eden periferik kan eozinofilisinin kötü prognoz lehine değerlendirilebileceği söylenebilir. Ancak periferik kan eozinofil sayısı düşük olan meme kanserli olgularda daha kötü bir prognoz gözleendiği için kesin kurallar koymak doğru olmayacaktır.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & KEMOTAKTİK FAKTÖR:**

Eozinofil lökositler dokuya mast hücre aktivasyonu, lenfosit kökenli ürünler ve birtakım araşidonik asid metabolitleri ile çekilebilmektedir. Eozinofil kemotaktik faktörler, CD4(+) veya CD8(+) T lenfositleri, T helper-1 veya T helper-2 lenfositler, monosit veya doku makrofajları, bazofil lökosit, nötrofil lökosit, mast hücrelerinden kaynaklabileceği gibi eozinofil lökositlerce de üretilebilmektedir. Eozinofil kemotaktik faktörler farklı matürasyon dönemlerindeki eozinofillere etkilerine göre birbirlerinden ayrılmaktadırlar. Hipereozinofilik sendromlular üzerinde yapılan bir çalışmada farklı donörlerden elde edilen eozinofil lökositlerin standart kemotaktik ajanlara verdiği heterojen yanıtların altında yatan sebep de belki budur. Kemotaktik ajanlara verilen eozinofil cevabında türler arasında da heterojenite vardır. Kobay eozinofilleri fMLP, LTB4 ve ECF-A gibi kemotaktik ajanlara maruz kaldıklarında antikor bağımlı sitotoksitesitleri artmaktadır. Oysa sadece fMLP fare eozinofillerinin antikor bağımlı sitotoksitesitlerini arttırabilmiştir. Histamin ise her iki tür hayvanda sitotoksitesite üzerine etki gösterememiştir.

İlginç bir gözlem de eozinofillerin vücut boşluklarına gelişen kanamalara eşlik etmesidir. Bu nedenle eritrositlerin de eozinofilotaktik özellik taşıyabileceği öne sürülmüştür. Eozinofiller eritrositlerle temasa geldiklerinde spontan rozet formasyonu alabilen hücrelerdir. Eozinofillerin hemorajik süreçlere gösterdiği kemotaktik aktiviteden pıhtılaşma faktörleri veya trombositlerden salınan eozinofilotaktik bileşiklerin rol oynaması mümkündür.

Eozinofillerin doku hasarı sürecine katılmalarında triptaz gibi proteolitik enzimlerin veya alfa-1 antitripsin, alfa-2 makroglobulin gibi proteaz inhibitörlerinin aynı zamanda eozinofilotaktik aktivite taşıması da katkıda bulunabilmektedir. Kaldı ki kollajenin yıkılmasıyla açığa çıkan fragmanların da eozinofil kemotaktik aktivitesi vardır.

Eozinofil kemotaksisine neden olabilecek diğer bileşikler: beta-galaktozidaz, A vitamini ve timosit sitozolik bir protein olarak tanımlanan siklofilin 'dir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & KEMOTAKTİK FAKTÖR & ARAŞİDONİK ASİD:**

Araşidonik asid metabolizma ürünleri olan prostaglandinler, lökotrienler ve lipoksinler de eozinofil kemotaktik aktivite gösterebilmektedir. İnsan nötrofil lökositleri ve fare mast hücreleri fagositoz yaptıklarında bir eozinofil kemotaktik faktör salgılamaktadır. Bu eozinofil kemotaktik faktör araşidonik asidin lipoksijenaz benzeri bir enzimle işlenmesi sonucu oluşmaktadır. İnsan eozinofillerinin de araşidonik asitle enkübe edilmeleri potent kemotaktik etkili bir eozinofil kemotaktik lipidin sentezlenmesine neden olmaktadır. Prostaglandin ürünlerinden PGD2 trakea içine verildiğinde nötrofilleri etkilemeksizin eozinofillerin akümülyasyonuna neden olmaktadır. PGE2 ise arteriyollerden eozinofillerin dokuya geçişini tetikleyerek yoğun bir eozinofilik infiltrasyona yol açmaktadır.

Lipoksijenaz ürünleri içinde en potent eozinofil kemotaktik aktivite LTB4 'dedir. LTC4, LTD4 ve LTE4 'de de eozinofil kemotaktik aktivite olduğu bildirilmiş olmakla beraber LTC4 ve LTD4 'ün bu aktivitesine şüphyle bakanlar da vardır. Bununla beraber LTC4 ve LTD4 endotelde intrasellüler Weibel-Palade granüllerinde depolanmış olan P-selektinlerin mobilizasyonunu stimüle ederek endotelin adeziv özelliğini arttırmaktadırlar. Eozinofillerin LTD4 reseptörü taşıdığı bilinmektedir. LTD4 biyolojik sistemlerde selektif eozinofil kemoatraktanı olarak davranabilecek bir bileşiktir. Deneysel çalışmalarda LTD4 inhalasyonundan 24 saat sonra bronş lavaj sıvısı eozinofil sayısında doza bağımlı bir artış meydana gelmektedir.

LTB4 10^{-4} molar ile 10^{-9} molar konsantrasyonları arasında nötrofil ve eozinofil lökositlere kemotaktik aktivite göstermektedir. LTB4 in vitro şartlarda daha çok eozinofil lökositlere, in vivo şartlarda ise nötrofil lökositlere daha çok kemotaktik aktivite göstermektedir. LTB4 'den daha az olmak kaydıyla 20-hidroksi ve 20-karboksi LTB4 gibi metabolitlerin de eozinofil ve nötrofiller üzerinde kemotaktik etkinliği vardır. Eozinofillerin tek tip LTB4 reseptörü taşıdığını öne sürenler olduğu gibi iki farklı sınıftan spesifik reseptörler ekspresse ettiğini de belirtenler vardır. Yüksek afiniteli reseptörler LTB4 'e verilen kemotaksis ve kemokinezeisten sorumluyken düşük afiniteli reseptörlerin TxA2 ve süperoksit anyon sentezinde rol oynadıkları sanılmaktadır. LTB4 eozinofil lökositte inozitol trifosfat akümülyasyonu, intrasellüler kalsiyum artışı ve protein kinaz C aktivasyonu üzerinden NADPH oksidaz enzimini stimüle etmektedir. LTB4 bu etkilere ek olarak eozinofil lökositlerin glikoz alımı ve C3b ekspresyonunu da arttırmaktadır. Eozinofil lökositler de LTB4 sentezleyebilen hücreler olduğu için LTB4 aracılı reaksiyonların eozinofilik enflamasyona pozitif modülasyon getirebileceği zannedilebilir. Oysa eozinofil lökositte lökotrien sentezinde "respiratuvar burst" aktivitesinin de rolü vardır. Eozinofil lökositte lökotrien sentezi ile "respiratuvar burst" aktivitesi arasında resiprokal ilişki bulunmaktadır. Bu da LTB4 'ün eozinofil "respiratuvar burst" aktivitesini stimüle ederek kendi yıkımına neden olacak bir reaksiyonlar zincirini tetiklediğini göstermektedir.

LTB4 'ün molekül yapısının 5-12 di-HETE olduğu düşünülürse 5-HETE, 15-HETE gibi hidroksieikozotetraenoik asitlerin hemen her izotipi 10^{-5} ile 10^{-8} molar konsantrasyonda eozinofil kemotaksisini tetikleyebilmektedir. Diğer bir araşidonik asid metabolizma ürünü olan lipoksinler ise araşidonik asidin çift lipoksijenasyonundan türeyen trihidroksi tetraen metabolitlerdir. Bunlardan Lipoxin A4 (LxA4) 'ün PAF 'ın % 20 'si düzeyinde eozinofil kemotaktik etkinliği olduğu bildirilmiştir. LxA4 aynı zamanda eozinofil lökositlerce de sentezlenebilen bir moleküldür.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & KEMOTAKTİK FAKTÖR & SİTOKİN:**

IL-2, GM-CSF, TGF-beta, LCF, IL-5, IL-8, IL-13 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin eozinofil kemotaktik aktiviteye sahip oldukları bildirilmektedir. Bununla beraber bu aktiviteleri PAF ile kıyaslandığında ihmal edilebilir düzeyde kalmaktadır. TNF-alfa endoteli aktiflediği gibi eozinofil beta 2 integrin ekspresyonunu da arttıran bir sitokindir. TNF-alfa 'nın eozinofil migrasyonu üzerindeki etkisi kemotaksisten çok kemokinezeis şeklindedir. İn vitro çalışmalarda IL-8 'in tek başına kullanıldığında bile eozinofil kemotaktik aktivite sergileyebileceği öne sürülmüştür. IL-8 esas olarak bir nötrofil lökosit kemotraktanı olsa da LTB4 ve C5a 'dan daha az potent olmak kaydıyla eozinofil kemotaksisine de neden olabilmektedir. Bununla beraber in vivo çalışmalarda deriye enjekte edilen IL-8 'in nötrofil akümülyasyonunu tetikleyebildiği ancak eozinofil akümülyasyonuna neden olamadığını göstermiştir. Normal şartlar altında IL-8 reseptörü nötrofil, bazofil lökosit ve monositlerde bulunurken eozinofillerde yoktur. Eozinofillerin IL-8 'e cevap verebilmeleri için önceden IL-3, IL-5 veya GM-CSF ile enkübe edilmeleri gerekmektedir. Buna benzer bir örnek IL-4 ile saptanmıştır. IL-4 normal bireylerin eozinofillerine kemotaktik aktivite göstermezken atopik dermatitlilerin periferik kan eozinofillerinde migratuvar cevabı ortaya çıkarabilmektedir.

Eozinofil kemotaktik etki gösteren sitokinler içinde ESP adlı bileşiğin tarihsel bir önemi vardır. Lenfositlerin periferik kan eozinofilisi yanıtında oynadıkları önemli roller dikkate alındığında özellikle lenfosit kaynaklı faktörler incelenmeye alınmıştır. Bunlardan ilki T lenfositlerden salınan ESP 'dir. ESP, proteazlara duyarlı, ısıya dirençli, molekül ağırlığı 24.000 ile 56.000 Dalton arasında değişen, eozinofillere selektif kemotaktik aktivite gösteren bir lenfokindir. ESP eozinofillerin Schistosoma mansoni yumurtalarını öldürme yeteneğini arttırmakta ve Corynebacterium parvum enjeksiyonuna verilen erken eozinofil infiltrasyonundan sorumlu tutulmaktadır. HETE biyosentezini inhibe eden bileşikler ESP'nin neden olduğu eozinofil migrasyonunu da inhibe etmektedirler. Bu da ESP 'nin tetiklediği eozinofil kemotaksisine araşidonik asid lipoksijenaz ürünlerinin aracılık ettiğini düşündürmektedir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & KOAGÜLASYON:**

İN vitro şartlarda damar dışına çıkarılan kanın pıhtılaşması sırasında kan plazmasında ECP düzeyi artmaktadır. Bu gözlem koagülyasyon süreci esnasında eozinofil degranülyasyonunun meydana geldiğini göstermektedir. Bunun nedeni aktive olmuş trombositlerden salınan PAF gibi mediyatörler, RANTES veya MIP-1 alfa gibi kemokinler olabilir. Eozinofil lökositler bir yandan TxA2

sentezleyebilecekleri gibi diğer yandan PGI₂ de sentezleyerek pıhtılaşma sisteminde regülatör hücre olarak görev alabilirler.

Pıhtılaşma, birtakım kan proteinleri ve kan hücreleri arasındaki kompleks etkileşimleri ilgilendirmektedir. Pıhtılaşma sürecinde protrombinden oluşan trombin bir yandan fibrinojenden fibrin monomerlerini oluştururken hem trombositlerden hem endotelden PAF sentez ve salınımına neden olarak eozinofillerin de koagulumu toplanmalarına katkıda bulunur. Trombin bir yandan pıhtı oluşumunu tetiklerken mast hücrelerini de degranüle ederek heparin ve triptazın açığa çıkmasına neden olmaktadır. Açığa çıkan triptaz fibrinojeni hızla inaktive ederken heparin de antikoagülan etkinlik göstererek pıhtının büyümesine engel olur. Triptaz aynı zamanda prekallikreini de aktive ederek kininojenlerden bradikinin molekülünün açığa çıkmasına neden olmakta ve bu sayede vasküler permeabiliteyi arttırmaktadır.

Eozinofil lökositler lokal hiperkoagülabiliteye neden olabilecekleri gibi sitoplazmalarında taşıdıkları plazminojen ile fibrinolizis sürecini de harekete geçirebilirler. Deneysel çalışmalarda astımlı olguların bronşiyal sekresyonlarının yüksek düzeyde fibrinolitik aktivite taşıdığı bildirilmiştir. Başka bir araştırmada ise kronik subdural hematomların hem dış membranında hem de iç membranında önemli derecede eozinofil lökosit akümülyasyonu meydana geldiği gözlenmiştir. Eozinofiller burada lokal hiperfibrinolizis yaratarak subdural hematomun akışkanlığına katkıda bulunabilirler. Eozinofiller plazminojen taşıdıkları gibi plazminojeni plazmine dönüştüren ürokinazı da ekspresse etmektedirler. Eozinofiller kabaca nötrofillerin yarısı düzeyinde ürokinaz taşımakta olup aktive edildiklerinde ürokinaz bağlama kapasiteleri de artmaktadır. Ürokinazın etkisiyle plazminojenden oluşan plazmin, fibrini olduğu kadar fibronektin ve laminini de parçalamaktadır.

ECP ürokinazın indüklediği plazminojen aktivasyonunu şiddetlendirirken streptokinazın indüklediği plazminojen aktivasyonunu inhibe etmektedir. Bu paradoks etkinin nedeni muhtemelen ECP ve streptokinazın birbirleriyle presipitasyon reaksiyonu vermesidir. ECP aslında in vitro şartlarda pıhtılaşma zamanını kısaltan bir proteindir. Bu etkisini faktör XII 'nin aktivitesini arttırarak oluşturduğu öne sürülmüşse de sonradan yapılan çalışmalar eozinofiller ve salgıladıkları ürünlerin faktör XII aktivitesini inhibe ettiğini ortaya çıkarmıştır. MBP ve ECP sıvı fazdaki heparine bağlanıp inaktive etmekte, heparinin desülfate edilmesini ve makrofajlarca inkorpore edilmesini de hızlandırmaktadır. Eozinofiller aynı zamanda heparini bağlayan EGF benzeri bir büyüme faktörünü de taşımaktadırlar. Heparini ortamdan uzaklaştıran bu moleküller lokal doku ortamında prokoagülan-antikoagülan dengesini prokoagülanların lehine çevirebilirler. Deneysel çalışmalarda polilizin moleküllerinin kuvvetli pozitif yükleriyle, trombosit yüzeyini döşeyen ana proteoglikan olan kondroitin-4-sülfat üzerinden trombosit aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu gözlem kuvvetli katyonik nitelik taşıyan eozinofil granül proteinlerinin trombosit aktivasyonu ile intravasküler koagülasyonu tetikleyebileceklerini düşündürmektedir. Periferik kan eozinofilisi olan olgularda fibrin yıkım ürünlerinin ve beta-tromboglobulin düzeylerinin artması da bu bulguyu desteklemektedir. Beta-tromboglobulin trombositlerin granüllerinde depolanan bir bileşik olup trombosit aktive edilince kan plazmasına serbestlenmektedir.

Periferik kan eozinofilisi olanlarda aynı zamanda fibrinojen düzeyleri ve trombosit sayılarının da arttığı bildirilmektedir. Bütün bu bulgular eozinofillerin daha çok prokoagülan bir aktivite taşıdıklarını ve periferik kan eozinofilisi ile seyreden durumların hiperkoagülabilité ile beraber olacağını düşündürmektedir. Literatürde geçici bir süre için nedeni bilinmeyen periferik kan eozinofilisi saptanan 29 yaşındaki bir kadın hastada derin ven trombozu ve pulmoner embolinin geliştiği bildirilmiştir. Hipereozinofilik sendromlularda ise ventrikül duvarı ve kalp damarlarında trombüslere rastlanması nerdeyse klasik bir bulgudur.

İlginç bir gözlem de eozinofillerin vücut boşluklarına gelişen kanamalara eşlik etmesidir. Bu nedenle eritrositlerin de eozinofilotaktik özellik taşıyabileceği öne sürülmüştür. Eozinofiller eritrositlerle temasa geldiklerinde spontan rozet formasyonu alabilen hücrelerdir. Eozinofillerin hemorajik süreçlere gösterdiği kemotaktik aktiviteden pıhtılaşma faktörleri veya trombositlerden salınan eozinofilotaktik bileşiklerin rol oynaması mümkündür.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & KÜLTÜR:**

Periferik kan veya kemik iliğinden alınan eozinofil lökositleri in vitro şartlarda üretme çalışmaları 1970 'li yılların başından beri kullanımdadır. Eozinofil lökosit kolonileri agar üzerinden oluşmadığından likid veya semisolid kültür ortamları kullanılmaktadır. Metil selülozlu ortamda kültüre edilen progenitor hücrelerden eozinofiller, granülositler, makrofajlar ve granülosit-makrofaj mikst

kolonileri oluşturulabilmektedir. İnsan kemik iliği kültürlerinde eozinofil kolonileri nötrofil veya makrofaj kolonilerine göre daha yavaş gelişmektedirler.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & LENFOSİT:**

Eozinofil lökositler yüzeylerinde CD4 reseptörü ekspresse ettikleri için lenfositlerle etkileşime girebilirler. Eozinofil lökositler ekspresse ettikleri CD80 ve CD86 molekülleri ile T lenfositlerinin, CD40L (CD40 ligand) ile B lenfositlerinin proliferasyonunu tetikleyebilirler. Eozinofiller taşıdıkları CD40L ile monosit ve T lenfositleri aktifleyebilecekleri gibi B lenfositlerinde immunoglobulin “class switching” fenomenini de indükleyebilirler. Eozinofil lökositler lenfositlerin proliferasyonunu stimüle edebilecekleri gibi inhibe de edebilirler. Ascaris antijeni ile sensitize edilen kobaylardan elde edilen eozinofil lökositlerin lenfosit blast transformasyonunu anlamlı derecede baskıladıkları gözlenmiştir. Bu eozinofiller aynı zamanda lenf nodu hücrelerindeki DNA sentezini de deprese etmişlerdir. Bu inhibitör etkilerde ECP ve EDN’nin primer rolü oynaması muhtemeldir.

Eozinofiller VIP ile T lenfositlerin proliferasyonlarını inhibe ederlerken salgıladıkları IL-2 ile T lenfositlerin büyümelerini teşvik etmektedirler. T lenfositler ise IL-2 stimülasyonuna IL-5 sentez ve salgısıyla yanıt verdiklerinden eozinofil-lenfosit etkileşimine pozitif modülasyon getirirler. Diğer yandan eozinofiller IL-2 sentezleyebildikleri gibi IL-2 reseptörü de taşımaktadırlar. Dolayısıyla IL-2 eozinofillerin aynı zamanda otokontrol mekanizmalarından birini de oluşturabilir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & LİPİD BODY:**

Aktive edilmemiş matür eozinofil lökositler tıpkı mast hücreleri ve nötrofil lökositler gibi “lipid body” adı verilen, yuvarlak, osmofilik, genellikle spesifik granüllerden büyük olan membranla ilişkisiz partiküller taşımaktadırlar. Doymamış yağ asidi deposu olarak görev görebilen lipid body’ler araşidonik asidi konsantre edebilmektedir. Lipid body içinde araşidonik asid gliserolipidlerle ester bağları kurmuştur. Bu gliserolipidler çoğunlukla fosfatidil inozitol, fosfatidil kolin gibi fosfolipidlerdir. Lipid body ‘ler periferik kan eozinofillerinde genellikle yok iken doku eozinofillerinde sıklıkla vardır. Yine de buna rağmen periferik kan havuzunda eozinofillerin taşıdığı lipid body miktarı nötrofillerden fazladır. Eozinofil lökosit aktive edildiğinde veya enflamatuvar reaksiyona katıldığında taşıdığı lipid body miktarı artmaktadır. Eozinofil lökositte lipid body oluşumu aslında PAF reseptör aracılı, protein kinaz C aktivasyonu ve yeni protein sentezi ile beraber olan bir sinyal transdüksiyon mekanizmasıyla 1 saatten az bir zamanda indüklenebilen bir süreçtir. Eozinofil lökositte lipid body oluşumunda tirozin kinazların da rolü olduğu bildirilmiş olup lipid body ‘ler aynı zamanda prostaglandin endoperoksid sentaz enzimi de taşımaktadırlar. Bu enzim prostaglandin sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & LİPİD METABOLİZMA:**

Eozinofil lökositler PAF ve eikozanoidler familyasının üyelerini (prostaglandinler, lökotrienler ve lipoksinler) sentezleyebilecek hücrelerdir. Bu lipid mediyatörlerden PAF ‘ın asetil transferaz enzimiyle insan eozinofil lökositlerince üretilebileceği bilinmektedir. Eozinofiller nötrofillere göre daha fazla PAF sentezleme kapasitesine sahip hücrelerdir. PAF, eozinofil degranülasyonuna neden olan ve eozinofil respiratuvar burst aktivitesini stimüle eden bir ajan olduğundan eozinofil lökositte otokrin roller üstlenebilecek bir moleküldür. PAF ‘ın eozinofillerde pozitif modülasyon oluşturucu bir etki göstermesi mümkün olmakla beraber, PAF eozinofil lökositlerce inkorpore edilebilir ve yine eozinofil kökenli birtakım enzimlerce yıkılabilmektedir.

Eozinofil lökositler siklo-oksijenaz yolunu kullanarak araşidonik asidden PGD2, PGE1, PGE2, PGF1, PGF2 alfa, TxA2, TxB2 ve PGI2 sentezleyebilirler. Bununla beraber eozinofillerde siklo-oksijenaz yolunun temel ürününün TxB2 olduğu bildirilmiştir. PAF ile stimüle edildiklerinde eozinofil prostanooid sentezinde 6 kata varan artışlar meydana gelebilmektedir. Eozinofiller sentezledikleri prostanooidlerin % 95 ‘ni ekstrasellüler aralığa boşaltmaktadırlar. Eozinofillerin sentezlediği siklo-oksijenaz metabolitleri içinde PGE2 ‘nin özel bir yeri vardır. PGE2 eozinofil lökositlerin spontan apoptozisini ve LTC4 sentezini inhibe etmektedir. Bu iki mekanizma eozinofillerin kendi hayat sürelerini ve lipoksijenaz aktivitelerini PGE2 ile otokrin kontrol altında tutabileceklerini göstermektedir.

Eozinofil lökositler araşidonik asidi siklo-oksijenaz yolundan çok lipoksijenaz yolu ile metabolize etmektedirler. Eozinofil lökositler LTB4 dışında sülfidopeptid lökotrienleri de (LTC4,LTD4,LTE4) sentezleyebilmektedir.

Allerjenin indüklediği eozinofil akümülyasyonunda araşidonik asidin siklo-oksijenaz kökenli metabolitleri veya PAF ‘tan çok lipoksijenaz yolunun ürünlerinin daha önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Normal sağlıklı bireylerde bile bronşiyal hiperreaktivite yaratabilen lökotrienlerin allerjenin indüklediği havayolu obstrüksiyonuna da katılabilecekleri bildirildiğinden ve LTC4 ile LTD4 ‘ün histaminin 1000 katı düzeyinde bronkokonstriktör etkiye sahip olduğu anlaşıldığından gözler lökotrienler üzerine çevrilmiştir.

1930 ‘lu yıllarda yapılan çalışmalarda kobra zehiri ve allerjene maruz bırakılan insan ve hayvanların akciğerinden düzkasları kasan bir bileşik elde edilmiştir. Bu maddeye 1960 yılında Brocklehurst adlı araştırmacı tarafından SRS-A (Slow-reacting substance of anaphylaxis) adı verilmiştir. Ardından 1979 yılında SRS-A ‘nın aslında LTC4, LTD4 ve LTE4 ‘ün bir karışımı olduğu anlaşılmıştır.

Lökotrienler mast hücreleri, bazofiller, nötrofiller, eozinofiller, monosit ve alveoler makrofajlarca sentezlenebilmektedir. Eozinofillerin major 5-lipoksijenaz ürünü LTC4 iken nötrofillerinki LTB4 ‘dür. Memelilerde 20 karbonlu doymamış yağ asitlerine etki gösteren 5-lipoksijenaz dışında iki enzim daha saptanmıştır: 12-lipoksijenaz ve 15-lipoksijenaz. 12-lipoksijenaz esasen trombositlerce ekspresse edilmekle beraber eozinofillerde de bulunmaktadır. 15-lipoksijenaz enzimi bronşiyal epitelde, vasküler endotel ve eozinofil lökositlerin sitoplazmasında ekspresse edilmektedir. Havayolları submukozasında 15-lipoksijenaz içeren hücrelerin % 85 ‘nin eozinofil lökositler olduğu bildirilmiştir. İnsan lökositleri içinde muhtemelen sadece eozinofillerin 15-lipoksijenaz taşıdığı sanılmaktadır. 15-lipoksijenaz lipidleri peroksideden bir enzim olup araşidonik asidin monohidroksi ve dihidroksi derivelerini oluşturabilmektedir. Ateroskleroz sürecinde “foam cell” oluşumunda rol oynayabileceği bildirilen 15-lipoksijenaz enzimi hücrede LTA4 sentaz gibi görev görebilmektedir. Bununla beraber eozinofil lökositlerdeki 15-lipoksijenaz enziminin fizyolojik şartlarda aktif olup olmadığı tartışmalıdır. 15-lipoksijenaz ekspresyonu IL-4 ile artarken gamma-interferon ile azalmaktadır. Fosfatidil kolin 15-lipoksijenazı aktive ederken ATP inhibe etmektedir.

Eozinofil lökositlerin 15-lipoksijenaz enzimiyle sentezledikleri 15-HETE yine eozinofildeki LTC4 sentezini inhibe etmektedir. Bu gözlem eozinofilde 5-lipoksijenaz ile 15-lipoksijenaz metabolizmaları arasında allosterik modülasyon olduğunu göstermektedir. Benzer bir modülasyon siklo-oksijenaz ile 5-lipoksijenaz arasında da vardır. Eozinofil lökosit PGE2 senteziyle de LTC4 sentezini inhibe edebilmektedir. EPO/H2O2/halid sisteminin inaktive edilmesinin eozinofil LTC4 sentezini arttırdığı bilinmektedir. Bu da LTC4 sentezi ile EPO/H2O2/halid sistem aktivitesi arasındaki resiprokal ilişkiyi ortaya koymaktadır. Eozinofil lökositler LTB4, LTC4 ve LTD4 ‘ü EPO/H2O2/halid sistemi ile; LTC4, LTD4 ve LTE4 ‘ü ise aril sülfataz B ile inaktive edebilmektedirler. Eozinofiller dışında nötrofiller ve mononükleer fagositler de LTC4 ‘ü parçalayabilme kapasitesine sahip hücrelerdir.

PAF, IL-3, GM-CSF ve TNF eozinofil lökositte LTC4 sentezini artırırken NGF ve G-CSF bu sentez üzerine inhibitör etkinlik göstermektedir. IL-5 ‘in eozinofil lökositte LTC4 sentezini arttırdığını bildirenler olmakla beraber bu konu kesinlik kazanmamıştır. İnsan eozinofillerinde IgG aracılı (fagositoz gibi) veya C3b aracılı mekanizmalarla da LTC4 sentezi tetiklenebilmektedir. Yine atopisi olan olguların sağlıklı kontrollere göre lökositlerinde lökotrien sentezinin arttığı bildirilmiştir.

Lökotrien metabolizmasında türler arasında da birtakım farklılıklar vardır. Kobay eozinofilleri LTA4 glutatyon-S-transferaz enzimi taşımadıklarından sülfidopeptid lökotrienleri sentezleyemezler. Oysa insan eozinofilleri LTC4 ‘ün major bir kaynağı olarak geç faz astmatik yanıtta önemli roller üstlenebilmektedir. Bununla beraber kobaylarda antijen maruziyeti ile havayolu sülfidopeptid lökotrien düzeyi anlamlı derecede artmakta ve bu artışa bronşiyal hiperreaktivite eşlik etmektedir. Kobay eozinofilleri LTB4 ve C5a ‘ya güçlü ancak PAF ‘a zayıf bir kemotaktik yanıt verirlerken insan eozinofilleri PAF ‘a kuvvetli ancak LTB4 ‘e zayıf yanıt vermektedirler. Yine de buna rağmen kobayda allerjik bronşiyal eozinofili üzerinde lökotrienlerin önemli bir etkinliklerinin olmadığı bildirilmiştir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & MAKROFAJ:**

Eozinofil lökositler MCP-1 gibi C-C kemokinleri sentezleyebilmektedirler. Bu da gerektiği hallerde eozinofillerin monositleri enflamatuvar alana çekebileceklerini göstermektedir. İnsan eozinofilleri C5a veya IL-5 ile stimüle edildiklerinde MIF (Macrophage Migration Inhibition Factor) de üretebildiklerinden makrofajların enflamasyon alanından kaçmalarını engellemektedirler. Makrofajları dokuda tutan eozinofiller EPO ile makrofaj respiratuvar burst aktivitesini artırırken MBP ile azaltmaktadır. EPO aynı zamanda makrofajlardan TNF salınımını da arttırmaktadır. TNF ise eozinofil

lökosit sitotoksitesini arttıran bir sitokindir. Bu gözlemler C5a aracılı eozinofil degranülasyonunun makrofajlar üzerinden eozinofil aracılı antienfeksiyöz immüniteyi stimüle ettiğini göstermektedir.

Astımlı olguların alveoler makrofajları aynı zamanda eozinofil lökositlerde LTC₄ sentezini arttıran bir veya birtakım faktörler serbestlemektedirler. LTC₄ ile enkübe edilen alveoler makrofajlar ise LTB₄ ve 5-HETE salgılayarak havayolu enflamasyonunu şiddetlendirirler. Makrofajlar bundan sonra LTC₄ 'ü LTE₄ 'e dönüştürürler. Eozinofil lökosit ve makrofajlar arasındaki bu ortaklık kendini kronik eozinofilik pnömonide makrofajların eozinofil kemolüminesansını arttırması şeklinde gösterebilir. Bununla beraber makrofajlar oksidatif strese karşı " ısı şok proteinleri " sentezleyebilen hücrelerdir. Isı şok proteinleri bilindiği üzere artmış sıcaklıklara yanıt olarak tüm hücreler ve dokularca sentezlenebilmekte, bu stres yanıtı ısı dışındaki diğer injury tiplerini (oksidatif injury) de ilgilendirmektedir. Makrofajlar bu nedenle sentezledikleri ısı şok proteinleri ile nötrofil ve eozinofil kökenli oksidatif stresi modüle edebilirler.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & MAST HÜCRESİ:**

Mast hücreleri histamin, PAF, LTB₄, PGD₂ ve ECF-A gibi eozinofil kemotaktik aktivite gösterebilecek mediyatörleri salgılayabilmekte ve dokuda eozinofil akümülyasyonuna neden olabilmektedirler. Bu mediyatörler eozinofilleri dokuya çekerken bir yandan da eozinofilleri aktive etmektedir. ECF-A 'nın eozinofillerde IgG Fc reseptör ekspresyonunu, histaminin eozinofilde intrasitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunu, PGD₂ 'nin eozinofil içine deoksiglukoz alımını arttırdığı ve PAF 'ın eozinofil degranülasyonunu tetiklediği gösterilmiştir.

En az 30 yıldan beri akut allerjik reaksiyonlarda, mast hücre degranülasyonu olan alanlarda eozinofillerin de yoğun bir degranülasyon gösterdiği bilinmektedir. Mast hücreleri salgıladıkları IL-3, IL-5, GM-CSF, RANTES ile eozinofillerin degranülasyonları teşvik ederken, hayat sürelerini uzatır ve aktivasyon düzeylerini yükseltirler. Diğer yandan mast hücreleri salgıladıkları TNF-alfa ile eozinofil lökositte otokrin GM-CSF sentezini de harekete geçirebilir.

Bu örnekler mast hücrelerinin eozinofiller üzerinde stimülatör ve davetkar bir etkinlik gösterdiğini düşündürmektedir. Mast hücreleri ayrıca salgıladıkları heparin ile lökositlerin kemotaksisini inhibe ederek eozinofilik enflamasyonun süregelenleşmesine neden olabilirler. Bunlara karşılık eozinofil lökositler, mast hücre bağımlı reaksiyonları modüle edebilecek enzimlerle donatılmışlardır. Eozinofiller bir yandan ECP, MBP ve EPO ile mast hücre degranülasyonunu indüklerken diğer yandan PGE₁ ve PGE₂ serbestleyerek mast hücre degranülasyonunu baskılayabilirler. Mast hücre granüllerini fagositozla alabilir ve bazı mast hücre mediyatörlerini inaktive edebilirler. Eozinofil katyonik proteinleri heparini nötralize ederek heparin aracılı reaksiyonları devre dışı bırakırlar. Eozinofil katyonik proteinlerden EPO düşük konsantrasyonlarda mast hücresi üzerine sitotoksik etkinlik göstermezken yüksek konsantrasyonlarda ultrastrüktürel hasar meydana getirmektedir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & METABOLİZMA:**

Eozinofillerin enerji üretim mekanizmaları tıpkı nötrofiller gibi glukoz metabolizmasına dayanmakta olup esas olarak Embden-Meyerhof yolu kullanılmaktadır. Fagositoz sürecinde ise özellikle hegzos monofosfat yolu stimüle olmaktadır. Eozinofil lökositlerde hegzos monofosfat yolu sayesinde üretilen NADPH birinci temel oksidatif mekanizmayı oluştururken diğer temel oksidatif mekanizma ise hipobromöz asid (HOBr), hidriyodik asid (HIO₃) veya hidrobromik asid (HBrO₃) üreten EPO/H₂O₂/halid sistemidir. Eozinofillerin "respiratuvar burst" aktivitesi nötrofillerden fazla olup NADPH oksidaz aktiviteleri nötrofillerin 3-6 katıdır. Eozinofiller aynı zamanda zengin bir peroksidaz kaynağı olup barsağın peroksidaz aktivitesinin önemli bir kısmından mikrovilluslarda bulunan eozinofiller sorumludur.

Eozinofil hücre membranının fosfolipid metabolizmasından PAF, LTC₄ gibi mediyatörler ortaya çıkmaktadır. Eozinofil membranlarında bulunan fosfolipaz enzim agregatları Charcot-Leyden kristallerini oluşturur. Eozinofiller LTC₄ sentezleyip salgılayabilirler.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & MİGRASYON & MEKANİZMA:**

Transendotelyal migrasyona uğrayan eozinofil lökosit kemotaktik gradiyenti takip ederek enflamatuvar foküse doğru harekete geçmektedir. Bu migratuvar süreç sadece kemotaktik faktörlerle değil eozinofil integrinler ve ekstrasellüler matriks elemanları arasındaki adezif etkileşmelerce de sağlanmaktadır.

Kemotaktik sinyali alan fagositer lökositlerde mikrotübül sitoskeletonunda hızlı reorganizasyonlar meydana gelmektedir. Sitoskeletal reorganizasyonu tetikleyen sürecin eozinofil lökositin ön ve arka kısımları arasında gelişen “sitolitik kalsiyum gradiyenti” olduğu sanılmaktadır. Migrasyona geçen eozinofillerin uzun aksı boyunca intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunda bir gradiyent meydana gelmektedir. İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonu hücrenin hareket ettiği yönde en az, arka tarafta en fazladır. Bu kalsiyumun kaynağı inozitol trifosfata duyarlı intrasellüler organellerdir. Eozinofil lökositlerde, nötrofillerin tersine, aktin polimerizasyonu intrasellüler kalsiyum mobilizasyonuna bağlı olduğu gibi eozinofil kemotaksisinin gerçekleşebilmesi için aktin polimerizasyonu da mutlak gerekli bir süreçtir. Eozinofiller ameboid hareket yapabilmek, sitoskeletonu hareket ettirebilmek için kalmodulin-kalsiyum kompleksi ve myozin light chain kinaz aktivitelerine de gereksinim duymaktadırlar. Kemotaktik sinyali alan eozinofil lökosit yayvanlaşıp polarize hal aldığı gibi yüzeyinde de lamellipodlar oluşturmaktadır. Bu lamellipodların oluşumundan ise protein kinaz C sorumludur.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & MİGRASYON & TRANSENDOTELYAL:**

IL-1 insan umbilikal ven endotel hücrelerinde ICAM-1, VCAM-1 ve ELAM-1 ekspresyonunu stimüle eden bir sitokindir. IL-1 bu haliyle eozinofillerin rolling sürecini tek başına tetikleyebilir. Buna karşın IL-1 ‘in endotel adeziv yeteneğini artırıcı özelliği eozinofillere spesifik değildir. IL-1 ile aktive edilen endotel hücreleri nötrofil, bazofil lökosit ve monositler için de adeziv nitelik kazanmaktadırlar. Tıpkı IL-1 gibi TNF de endotelin nonspesifik adezyon yeteneğini arttırsa da eozinofillerin endotele penetre olmasını sağlayamamaktadır. İntradermal IL-1 enjeksiyonunun, eozinofil değil ama nötrofil lökosit infiltrasyonuna neden olması da eozinofil adezyonunu ve eozinofil transendotelial migrasyonunu regüle eden düzeneklerin farklı olduğunu göstermektedir. Diğer yandan PAF’ın in vitro şartlarda nötrofil ve eozinofil lökositlerin adherans ve kemotaksisini eş güçte tetiklemesine karşın sadece eozinofilik doku infiltrasyonuna neden olması, nötrofil transendotelial migrasyonu ile eozinofil transendotelial migrasyonunu kontrol eden süreçlerin de aynı olmadığını göstermektedir.

Eozinofiller aktive edildiklerinde ve transendotelial migrasyonları sırasında L-selektinlerini ortama dökmektedir. Eozinofiller transendotelial migrasyon esnasında intrasellüler mesafe boyunca ilerlemekte fakat bu geçiş endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların morfolojisini bozmamaktadır. Bu da eozinofil migrasyonunu takiben bu sıkı bağlantıların tekrar kapandığını düşündürmektedir.

İnsan endotel hücre kültürlerinde yapılmış çalışmalar eozinofillerin transendotelial migrasyonunda VLA-4/VCAM-1 ve CD18/ICAM-1 etkileşimlerinin major rolü oynadığını ortaya koymuştur. Bununla beraber transendotelial migrasyonda beta 2 integrin aracılı mekanizmaların beta 1 integrin (VLA-4) bağımlı mekanizmaların önünde yer aldığı sanılmaktadır. Deneysel çalışmalarda CD18 aracılı mekanizmaların, iskemi-reperfüzyon injury ‘sine uğratılmış akciğer dokusuna lökositlerin transendotelial migrasyonu için kullanıldığı gösterilmiştir. Anti-ICAM-1 monoklonal antikorları allerjen maruziyetinden sonra havayoluna gelen lenfositlerde % 60 ‘dan, eozinofillerde ise % 70 ‘den fazla azalma sağlayabilmiştir. ICAM-1 genini ekspresse etmeyen deney hayvanlarında ise allerjene verilen pulmoner eozinofili yanıtı % 84 oranında inhibe olmuştur. Tüm bu bilgilere rağmen eozinofillerin “Lökosit Adezyon Bozukluğu Sendromunda“ nötrofillerin tersine enflame dokuya geçebildiklerinin saptanması nedeniyle, eozinofillerin CD18/ICAM-1 etkileşimine bağlı olmayan mekanizmalarca da transendotelial migrasyona geçebilecekleri anlaşılmıştır. Lökosit Adezyon Bozukluğu Sendromunda beta 2 integrinler sentezlenemediği için tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar meydana gelmektedir. Beta 2 integrin bağımsız mekanizmaların ne olduğu tam bilinmemekle beraber değişik olasılıklar ortaya atılmıştır. C-terminal ucundan 100 kadar aminoasidi Mac-2 ile benzerlik taşıyan Charcot-Leyden kristal proteinin de bu süreçlerde rol oynayabilmesi ihtimal dahilindedir.

Sitokalazim ile aktin filamanları dezorganize hale getirilmiş hücrelerin yüzeylerindeki fibronektin fibrillerinin döküldüğü görülmüştür. Bu gözlem hücre membranının her ne kadar hücreyi dış ortamdan izole etse de sitoskeletonu oluşturan intrasellüler filamanların integrinler aracılığıyla ekstrasellüler matriks elemanlarıyla temasta olduğunu göstermektedir. LFA-1, ICAM-1 ile karşılaşınca LFA-1 molekülünde fosforilasyon meydana gelmekte ve iki adezyon molekülü arasındaki afinite artmaktadır. Hücrenin aktivasyonu ortadan kalktığında LFA-1 ilk yapısına dönmekte ve moleküller ayrılmaktadır. Görüldüğü üzere hücre, taşıdığı integrinleri fosforile ederek afinite düzeylerini arttırıp azaltabilmekte ve bu sayede ilk bağlantılarından koparak yeni bağlantılara doğru yönelebilmektedir. Bu süreç hem transendotelial migrasyonda hem subendotelial migrasyonda yerine getirilebilecek bir

işlevdir. Bu işlevin integrinlerce yürütülmesi ise en mantıklı yaklaşımdır. Çünkü integrinler hayvan hücrelerinin ekstrasellüler matrikse bağlanmada kullandığı temel reseptör olduğu gibi hücre-hücre adezyonuna da katılmaktadır.

Eozinofillerin yapay bazal membrandan geçişleri için IL-5 veya GM-CSF gibi aktive edici bir sitokinin PAF, eotaksin gibi bir eozinofil kemotaktik faktörün beraberce ortamda bulunması gerektiği bildirilmiştir. Deneysel çalışmalarda anti-GM-CSF monoklonal antikorlarının kullanılmasıyla eozinofil transendotelyal migrasyonunun % 48 oranında inhibe edilebileceği öne sürülmüştür. IL-5 ve GM-CSF 'nin eozinofil transendotelyal migrasyon sürecini artırıcı etkisi TNF-alfa ile potansiyalize edilebilmektedir. IL-4 de IL-5 ve GM-CSF gibi eozinofil transendotelyal migrasyonunu stimüle edebilen bir bileşiktir. Bronşa antijen maruziyetini takiben 48. saatte maksimum düzeyine ulaşan bronşiyal eozinofili cevabının anti-IL-4 antikorlarıyla 10 kat azaltılabileceği gösterilmiştir. Transendotelyal migrasyon yeteneği ekstresek astımlı bireylerin eozinofillerinde spontan var olan bir özelliktir.

Yukarıdaki sitokinler dışında C5a gibi kompleman ürünleri, PAF gibi mediyatörler, RANTES ve MCP-3 gibi kemokinler de eozinofil transendotelyal migrasyonunu indükleyebilmektedir. RANTES 'in indüklediği eozinofil transendotelyal migrasyonu anti-CD18 antikorlarıyla bloke edilebilmektedir. Bu bulgu VLA-4 'ün VCAM-1 'e afinitesini arttıran RANTES 'in beta-2 integrinlerin metabolizmasına da katıldığını göstermektedir.

Transendotelyal migrasyonu gerçekleştirmiş bir eozinofil lökosit artık aktif hale geçmiştir. Akut eozinofilik pnömonilerde bronş lavajı sıvısındaki eozinofillerin periferik kandakilere göre artmış düzeyde CD54 ve CD69 ekspresyonu etmesi de bu düşüncüyü desteklemektedir. Yine astımlı ve nazal polipli olguların doku eozinofillerinde, kan havuzundakilere göre artmış düzeyde CD11b, CD54 ve HLA-DR ekspresyonu saptanmıştır. CD11b ekspresyonundaki artış eozinofilin aktive edildiğini, degranüle olduğunu ve süperoksit anyon sentezinin arttığını gösterebilmektedir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & MORFOLOJİ:**

Eozinofil lökositler 12- 17 mikron çaplarıyla nötrofillerden biraz daha büyük hücrelerdir. Işık mikroskobunda incelendiğinde yuvarlak veya ovoid morfoloji sergileyen eozinofillerin yüzeyinde bir veya birden çok pseudopod taşıdıkları gözlenmiştir. Hücrenin yüzeyindeki parmak benzeri mikrovilluslara ve yassılaştırmış bu çıkıntılara kemik iliği, periferik kan, balgam ve doku eozinofil lökositlerinde rastlanılabilir. Multipl sayıda pseudopod taşımaları nedeniyle "Medusa hücresi" adı verilen bu hücreler eozinofil lökositlerin ameboid varyantıdır. Kalsiyum ve magnezyum bu pseudopodların oluşumunu kolaylaştırırken fosfat ve sitrat inhibe etmektedir.

Matür eozinofillerin sitoplazmaları mitokondriden zengin olup hem granüller hem de agranüller endoplazmik retikulum bulundurmakta, değişken çapta ama aktif bir Golgi kompleksi içermektedir. Sitoplazmada serbest ribozomlar, bol miktarda sitoplazmik vezikül ve elektron mikroskobunda glikojen partikülleri saptanmaktadır. Bu intrasellüler organellerin çoğu nötrofil lökositlerden daha gelişmiş ve daha fazla sayıdadır. Histokimyasal çalışmalarda nötrofiller ile kıyaslandığında eozinofillerin daha fazla miktarda iz element (bakır, çinko, magnezyum, kobalt, manganez) içerdikleri gözlenmiştir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & NUKLEUS:**

Pek çok türde eozinofillerin nükleusu nötrofillere benzemekle beraber matür eozinofillerin % 80 'i iki lobludur. Matür eozinofillerin nükleer kromatini keskin sınırlı olup nükleolus içermemektedir. Eozinofil lökositlerin nükleusu genelde iki parçadan oluşmakla beraber hücre yaşlandıkça nükleer segmentasyonun arttığı bildirilmiştir. ECF-A (Eosinophil Chemotaxis Factor of Anaphylaxis), PAF (Platelet-Activating Factor), histamin, gamma-interferon ile GM-CSF + IL-3 kombinasyonunun in vitro şartlarda eozinofil lökositlerin nükleer segmentasyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Eozinofilik pnömonide, pernisiyöz anemi, Hodgkin hastalığı ve tropikal pulmoner eozinofili durumlarında nükleer hipersegmentasyon, kronik myeloid lösemide hiposegmentasyon saptanabilir. Eozinofil lökositlerin nükleusu hematolojik malinyite, alkolizm, hipereozinofilik sendrom, Hashimoto hastalığı gibi durumlarda ring formasyonu gösterebilir. Lityum tedavisinin ise eozinofil lökositlerde kromatininin yoğunlaşmasına ve eozinofil granüllerinde yapısal değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & OKSİDATİF METABOLİZMA:**

İnsan eozinofilleri oksidatif metabolizma enzimlerini taşımakta, bu enzimlerle reaktif oksijen metabolitlerini sentezlemekte ve salgılamaktadır. Eozinofillerin üretebileceği reaktif oksijen

metabolitleri: H₂O₂, O₂' , O, HOCl, HOBr, HOI ve ·OH 'dır. Hücrede H₂O₂ ve O₂' gibi reaktif oksijen metabolitlerini üreten mekanizmaya "respiratuvar burst" adı verilmektedir. Eozinofil lökositlerin respiratuvar burst aktivitesi nötrofillerin 2-3 katı düzeyinde olup respiratuvar burst aktivitesinden sorumlu temel enzim NADPH oksidazdır. Bununla beraber biyokimyasal çalışmalar kobay eozinofillerinde birbirinden bağımsız en az iki farklı süperoksid anyon üretici sistemin varlığını ortaya koymuştur. Bu gözlem NADPH oksidaza alternatif oksidatif metabolizmaların varlığını da gözler önüne sermektedir.

NADPH oksidaz enzimi hücre istirahatte iken inaktif haldedir ancak fagositoz esnasında veya hücre membran aktivasyonu ile bu enzim de aktif hale geçmektedir. Mikroorganizmanın hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasını takibeden 15-30 saniye içinde süperoksid anyon sentezi başlamaktadır. NADPH oksidaz enzimi aslında hücre zarında, membrana bağlı ve sitozolik birtakım komponentlerden oluşan bir enzim kompleksidir. NADPH oksidaz kompleksi elektronları NADPH 'tan alıp moleküler oksijene taşımakta ve süperoksid anyonlarını oluşturmaktadır. Sitokrom b₂₄₅ ve sitokrom b₅₅₈, NADPH oksidaz kompleksinin komponentlerinden olup hegzos monofosfat şant yolundan gelen elektronları toplamaktadırlar. NADPH oksidaz kompleksinin membrana bağlı komponentlerinden biri de düşük potansiyelli b tipi bir sitokrom olup 22 ve 91 kiloDaltonlu 2 subünitten oluşmaktadır. NADPH ile sitokrom b arasındaki ilişkiyi muhtemelen bir flavoprotein yapmaktadır. Eozinofillerin NADPH oksidaz aktivitesi nötrofillerin 3-6 katı kadar olup NADPH kompleksi uzman fagositlerde (nötrofil, eozinofil, monosit, makrofajlar) ve B lenfositlerinde bulunmaktadır.

Mikroorganizma fagozoma alındığında süperoksid anyon da fagozom içine salınmaktadır. Süperoksid anyonun bakterisidal potansiyeli düşük olmakla beraber hızla H₂O₂ 'ye dönüşmektedir: (2O₂' + 2H⁺ → H₂O₂ + O₂). İster granül kökenli ister yeni sentezlenmiş mediyatörlerin salınımını tetikleyebilecek hemen her stimulus eozinofil lökositte süperoksid anyon sentezini harekete geçirebilmektedir. TNF, GM-CSF, histamin, PAF, sodyum florid, digitonin ve forbol esterleri eozinofil lökositlerde süperoksid anyon sentezini indükleyen bileşiklerdir. Oluşan süperoksid anyonları ya hücrenin dışına atılmakta yada söz konusu hücre fagosit ise fagozomlarda biriktirilmektedir. Eozinofil süperoksid anyon sentezi fosfatidil inozitol siklusunun aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. Fosfolipaz C etkisiyle açığa çıkan diaçil gliserol protein kinaz C üzerinden, kalsiyum-kalmodulin bağımlı bir reaksiyon ile NADPH oksidazı aktiflemektedir. Forbol esterleri etkisini direkt protein kinaz C 'yi aktive ederek gösteren bileşikler iken hücrede kemoluminesans yanıtının ortaya çıkabilmesi için inozitol trifosfat aracılı intrasellüler kalsiyum depolarının da boşalması gerekmektedir.

Respiratuvar burst aktivitesi sonucunda oluşan H₂O₂ bir yandan serbest oksijen radikali sentezinde kullanılırken diğer yandan EPO tarafından işlenerek halojenli oksidan sentezine gitmektedir. Eozinofiller halojenli oksidan oluştururken bromürü, nötrofiller ise klorürü tercih etmektedir. Oluşan halojenli oksidanlar ökaryotik ve prokaryotik hedefleri parçalayabilmektedir. PH: 7 ve 100 mikromolar bromid konsantrasyonunda EPO ile myeloperoksidazın 20 katı daha fazla "tek oksijen radikali" üretmek mümkündür. C_{5a} ve LTB₄ de eozinofilde tek oksijen molekülünün sentezini tetiklemektedir. Eozinofil lökositler yarattıkları bu oksidanlara karşı kendilerini glutatyon peroksidaz gibi enzimlerle korumaktadırlar. Eozinofiller ayrıca EPO aracılığıyla oluşturduğu hipoklorit (OCl⁻) gibi toksik metabolitleri MBP aracılığıyla da temizlemektedirler.

* EOZİNOFİL LÖKOSİT & PULMONER TOKSİSİTE:

Eozinofil lökositler akciğerde vazokonstriksiyon, vasküler endotel injury ve bronkokonstriksiyona yol açabilecek hücreler olarak tanınmaktadır. Bununla beraber eozinofil aracılı toksisite akciğerde değişik hedefleri vurabilmektedir:

1) Aktive eozinofiller agregatlar meydana getirerek mikroembolilere ve pulmoner hemodinamik değişikliklere neden olabilirler. Eozinofil lökositler, respiratuvar burst aktivitesini arttıran forbol miristat asetat ile aktiflendiklerinde akut ödematöz akciğer hasarına neden olmaktadır. Bu süreçte eozinofil granül proteinlerinin pulmoner endotel hücreleri hasarlayarak plazma proteinlerinin transvasküler geçişini arttırdıkları gösterilmiştir. Bununla beraber hidrojen peroksidi nötrale eden katalaz enzimi kullanılıncaya bu destrüktif süreç kısmen inhibe olmaktadır. Dolayısıyla eozinofil aracılı pulmoner toksisitede en azından bir ölçüde toksik oksijen radikallerinin de sorumlu olduğu zannedilmektedir.

2) Eozinofiller alveoler epitele de toksisite gösterebilmektedir. MBP 'nin alveoler epitel hücrelerde litik injury 'e neden olabildiği gösterilmiştir. Eozinofiller gerek EPO/H₂O₂/halid sistemi gerekse MBP ile pnömosit lizisini tetikleyebilmekte, pnömositleri bazal membrandan koparabilmektedir. Bu etkiler

alveolokapiller membranının geçirgenliğini arttırmaktadır. Aktive eozinofiller tip 2 pnömositlerden aynı zamanda fosfatidil kolin sekresyonunu da stimüle etmektedir. Fosfatidil kolin ise bulunduğu üzere alveoler surfaktanın temel bileşenidir.

3) Eozinofil aracılı toksisite pnömosit ve pulmoner endotel hücreleri dışında mezotel hücreleri ve fibroblastları da seçebilmektedir. İnsan akciğer fibroblastları hem nötrofil hem eozinofillerce hasarlanabilmektedir. Efektör hücre/hedef oranlarına bakıldığında nötrofiller için 5/1, eozinofiller için 40/1 oranı göze çarpmaktadır. Eozinofiller akciğer fibroblastlarını hasarlayabilmek için ek bir stimulusa ihtiyaç duymaktadırlar.

4) Eozinofiller akciğerde sellüler hedefleri olduğu gibi parankim matriks komponentlerini de parçalayabilmektedir. Eozinofil kollajenaz insan akciğerinde tip 1 ve tip 3 kollajeni degrade etmektedir. Kollajen I ve III, insan akciğer parankiminin iki major bağdoku komponentidir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & SİGNAL TRANSDÜKSİYON:**

Eozinofil lökositlerde degranülasyon süreci, sitokin sekresyonundan ve “respiratuvar burst” aktivitesinden bağımsız mekanizmalarca düzenlenmektedir. Eozinofillerde “respiratuvar burst” aktivitesi intrasellüler kalsiyum konsantrasyonuna ve protein kinaz C aktivitesine bağlıdır. Forbol esterleri protein kinaz C ‘ye doğrudan bağlanarak hücrenin oksidatif metabolizmasını ve dolayısıyla “respiratuvar burst” aktivitesini artırırken degranülasyon sürecini inhibe etmektedirler. Bununla beraber eozinofil lökositlerde lökotrien sentezinde “respiratuvar burst” aktivitesinin de rolü olduğu gösterilmiştir. Protein kinaz C’nin aktive edilmesi eozinofil lökositte LTC₄ sentezini azaltabilirken protein kinaz C’nin inhibe edilmesi eozinofilin PAF’a verdiği eikozanoid üretimini arttırmaktadır. Görüldüğü üzere protein kinaz C’yi aktifleyen stimuluslar eozinofil “respiratuvar burst” aktivitesini artırırken LTC₄ sentezini azaltırlar ve egzozitoz sonrası eozinofilin refrakter dönemden çıkışını inhibe ederler. Bu gözlemler “respiratuvar burst” aktivitesi ile eozinofil lökosit LTC₄ sentezi ve eozinofil degranülasyonu arasında negatif modülasyon olduğunu göstermektedir. Burada düşünülmesi gereken diğer bir olasılık da eozinofillerin değişik tipte aktivasyon karakteristikleri gösterebilecekleridir. Bazı yazarlar eozinofillerin aktivasyon düzeylerinin süperoksid anyon üretimi veya EPO salınımına göre tesbit edilebileceğini ifade ederlerken bazıları ise eozinofil aktivasyonunda LTC₄ sentezinin hücre dansitesi ve membran markır ekspresyonundan daha duyarlı bir parametre olduğunu bildirmişlerdir.

Eozinofil lökosit aktive edildiğinde intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu artmaktadır. İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki artış fosfolipaz A₂’yi aktiflemektedir. Fosfolipaz A₂ ise membrandan araşidonik asidin serbestlenmesine yol açarak prostaglandin ve lökotrien sentezini harekete geçirmektedir. Fosfolipaz A₂ bundan başka eozinofil lökositlerde hem depolanmış sitotoksik proteinlerin hem süperoksid anyon salınım sürecine de katılmaktadır. Fosfolipaz A₂ adriamisin gibi ajanlarca da aktive edilebilmektedir. Fosfolipaz C aktivasyonu ise membrandaki fosfatidil inozitol 4,5 bifosfattan inozitol trifosfat ve 1,2 diaçil gliserol oluşumuna neden olmaktadır. Eozinofil lökositte fosfolipaz C aktivasyonu G proteini bağımlı veya G proteinden bağımsız mekanizmalarca meydana getirilebilmektedir. Eozinofil lökosit IL-3, IL-5 veya GM-CSF ile aktive edildiğinde Lyn ve Syk adlı tirozin kinazlar da aktiflenmektedir. Syk ise fosfolipaz C’yi aktive edebilen bir tirozin kinazdır. Fosfolipaz C aktivasyonu ile ortaya çıkan 1,2 diaçil gliserol daha sonra protein kinaz C’yi aktiflemektedir.

Eozinofil lökosit granül enzim sekresyonu kalsiyum ve GTP bağlayıcı proteinlerce düzenlenmekte olup ATP ile hücrenin sekretuvar cevabı arttırılabilmektedir. Eozinofil lökositlere intrasellüler aplikasyon ile GTP ve kalsiyum iyonları verilerek guvanin nükleotid bağımlı sekretuvar cevap açığa çıkartılabilmektedir. Eozinofiller yapılarında heterotrimerik G proteinlerini ve küçük GTP bağlayıcı proteinlerin üyelerini ekspresse etmektedirler. GTP bağlayıcı proteinler eozinofil lökositlerde özellikle hücre membranı ve Golgi cisimciğinde bulunmakla beraber sekretuvar granüllerin içinde G proteinlerinin beta subünitleri de yer almaktadır. Eozinofil lökositte egzozitoz, küçük füzyon porlarının oluşumuyla başlamaktadır. İnisiyal füzyon porunun oluşumu sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonundan bağımsız iken bu porların genişlemesi kalsiyum bağımlı mekanizmalarca sağlanmaktadır. Sitokalsin B eozinofillerden histamin salınımını tetikleyebilirken nötrofillere etkili değildir. Bu da her iki immünefektör hücrenin farklı degranülasyon mekanizması taşıdığını göstermektedir. Egzozitotik füzyondan sorumlu olduğu düşünülen Rab3 adlı GTP bağlayıcı regülatörün eozinofillerde bulunmaması nedeniyle eozinofil lökositlerin nöronlardan da farklı bir degranülasyon mekanizması taşıdıkları sanılmaktadır.

Eksternal stimuluslarla meydana getirilen eozinofil aktivasyonunda birtakım intrasellüler spesifik proteinlerin fosforile edildiği bilinmektedir. Sitokin ve mediyatörler hedef hücrede bazı proteinlerin serin ve tirozin rezidülerini fosforile ederek etkilerini göstermektedirler. Tirozin fosforilasyon işlemleri hücrede apoptotik sinyali aktive veya inhibe edebileceği gibi hücrenin diferansiyasyon programına da işlerlik kazandırmaktadır. IL-3, IL-5 ve GM-CSF ‘nin eozinofil lökositte meydana getirdikleri aktivasyon ve diferansiyasyon sürecinde sellüler substratların tirozin fosforilasyonu dominant rolü oynamaktadır.

Eozinofil lökositte IL-3/IL-5/GM-CSF reseptörünün ortak olan beta subüniti sitoplazmik tirozin kinazlarla etkileşime girerek bazı intrasellüler hedeflerin fosforile edilmesini indüklemektedir. Bu hedeflerin içinde beta subününün ta kendisi de vardır. Eozinofillerde IL-5 reseptörünün beta zinciriyle fiziksel teması olan iki çeşit *Lyn* kinaz vardır. Bunlardan birinin molekül ağırlığı 53.000 Dalton iken ötekini molekül ağırlığı 65.000 Dalton’dur. Her iki *Lyn* kinaz da IL-5 ‘in reseptörle etkileşime girmesini takiben 1 dakika içinde aktiflenmektedir. IL-3/IL-5/GM-CSF reseptörleri hematopoetin reseptör süperfamilyasının birer üyeleri olmakla beraber intrinsek tirozin kinaz aktiviteleri olmadığından *Lyn* ve *Syk* gibi bazı kinazlar aracılığıyla ekstrasellüler sinyalleri iletebilmektedirler. *Lyn* başlıca hematopoetik dokularda ekspresye edilen src familyasına ait bir tirozin kinaz olup beta reseptörün substratıyla etkileşiminden sonra aktiflenip başka bir tirozin kinaz olan *Syk* ‘yı da aktiflemektedir. *Lyn* aktivasyonu eozinofil lökositte optimum tirozin fosforilasyonu için gereklidir. *Lyn* kinazı bağlayan ajanlar eozinofil lökosit aktivasyon ve diferansiyasyon sürecini durdurabilmektedirler.

IL-3/IL-5/GM-CSF reseptörünün beta subüniti aynı zamanda JAK2 tirozin kinazla da bağlantılıdır. Dolayısıyla reseptör uyarıldığında JAK2 (Janus Kinaz) de aktiflenmektedir. IL-5 ‘in reseptörüyle etkileşime girmesinden sonra 1 dakika içinde *Lyn*, 1-3 dakika içinde JAK2 aktive olmaktadır. JAK2 aktivasyonu, sonunda STAT1, STAT3 ve STAT5 adlı nükleer proteinlerin fosforilasyonu ile sonuçlanan bir dizi zincirleme reaksiyonu başlatacaktır. STAT proteinleri (Signal Transducers and Activators of Transcription) karboksil terminal uçlarındaki tirozin rezidüsünün fosforile edilmesi ile dimer formasyonu almakta ve aktif hale geçmektedirler.

JAK/STAT yolunun aktive edilmesi makrofajlarda nitrik oksid sentaz ekspresyonunu stimüle ederken endotelde bu ekspresyonun depresyonuna neden olmaktadır. Anjiyotensin II vasküler düzkastaki AT1 reseptörüne bağlanarak JAK/STAT yolunu aktifler ve ardından düzkas proliferasyon olmaya başlar. Eozinofil lökositte JAK/STAT yolunun aktiflenmesi ise apoptotik sinyali bloke etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar başka bir STAT proteini olan STAT6 ‘nın, T helper-2 fenotipinin indüklenmesi ve IgE “class switching” gibi IL-4 aracılı cevapların oluşumunda esansiyel bir faktör olduğunu ortaya koymuştur.

Lyn adlı tirozin kinaz aktive edildiğinde Ras adlı GTPaz’ı aktifleyerek *Raf-1* kinazla başlayan P38, P42, P44, P45 ve P46 gibi MAP (Mitogen-Activated Protein) kinazların aktivasyonu ile sonuçlanan bir dizi reaksiyonu tetiklemektedir. MAP kinazlar ise bir serin-treonin kinaz familyasını oluşturmaktadırlar.

İmmün kompleksler tıpkı kompleman fragmanları gibi kuvvetli eozinofil sekretagoları iken IL-1 ‘in eozinofil degranülasyonu üzerinde bir etkisi yoktur. IL-5 ‘in eozinofillerde degranülasyon yapabildiğini belirten yayınlara karşın bunun tersini iddia edenler de vardır. Deneysel çalışmalarda eozinofil granüllerinde EPO ile beraber bulunan kimotripsin benzeri birtakım proteazların inaktive edilmesi, aktive edilmiş eozinofillerden EPO salınımını durdurmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise eozinofil degranülasyonunda *Raf-1* kinaz aktivasyonunun esansiyel bir rol oynadığı anlaşılmıştır.

Pekçok hayvan hücresi hayatta kalabilmek için ekstrasellüler büyüme faktörlerine ihtiyaç duymaktadır. Bu faktörler genellikle *Ras* yolunu aktive ederek apoptozisi durdurmaktadırlar. Eozinofil lökosit IL-5 ile stimüle edildikten sonra *Ras* ‘ın yüksek miktarda GTP bağladığı saptanmıştır. *Ras* adlı GTPaz signal transdüksiyon zincirinde daha sonra *Raf-1* ‘i aktive etmektedir. *Raf-1* kinaz hem eozinofil degranülasyonunda hem de eozinofil lökositte CD11b (beta 2 integrin) ekspresyonunun upregülasyonunda kritik bir rol oynamaktadır. *Ras* ‘ın kas kökenli olmayan tropomyozini downregüle edici etkisi büyük ölçüde *Raf* tarafından sağlandığı için *Raf-1* ‘in sitoskeletonun düzenlenmesinde önemli bir görev üstlendiği sanılmaktadır. *Raf-1* aynı zamanda MEK adı verilen MAP kinaz kinazları da aktiflemektedir. Eozinofil lökositte 2 tip MEK vardır: ERK (Extracellular signal-regulated kinase) ve P44 adı verilen mikrotübül ile ilişkili kinaz [231].

ERK1 ve ERK2 (P42) ekstrasellüler sinyali regüle eden kinazlar olup bir MAP kinaz subfamilyasını teşkil etmektedirler. *Ras* ve *Raf* gibi onkogenler MEK üzerinden ERK1 ve ERK2 ‘yi

aktifleyerek hücrenin proliferasyonunu indükleyebilmektedir. ERK gibi MAP kinazlar STAT proteinlerini fosforile ederek sitokinlere verilen cevapları belirleyebilmektedirler. IL-8 hedef hücrede MEK ve ERK aktivasyonu sonucunda c-fos ekspresyonuna neden olmaktadır. Nötrofiller diferansiyasyon süreçlerinde yüksek düzeyde c-fos ekspresyonu gösterirlerken eozinofil lökositlerde c-fos transkriptleri saptanamamıştır.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & TURNOVER:**

Eozinoblastlardan matür eozinofil oluşumuna kadar geçen süre 22 saat ile 34 saat arasında değişmektedir. Bu süre Schistosoma adlı parazitin yumurtalarının kronik maruziyetiyle 10 saate inebilmektedir. Matür eozinofiller sistemik sirkülasyona girmeden önce birkaç gün kemik iliğinde kalmaktadırlar. ³H-timidin ile yapılmış hücre kinetik çalışmalarında kök hücrelerinden intramedüller matürasyona uğrayan nötrofillerin 115 ± 7 saat, eozinofillerin ise 103 ± 4 saat sonra periferik kana ulaştıkları gözlenmiştir. Bu da kemik iliğindeki matür eozinofillerin teorik olarak bölünme yeteneği olmayan bir rezerv hücre grubunu oluşturduğunu göstermektedir. Kemik iliğindeki postmitotik eozinofil rezerv kapasitesi 90-200 milyon hücre/kg kadar olup Graft-versus-host hastalığında bu düzey maksimuma ulaşmaktadır. Kemik iliği eozinofil lökosit turnover seviyesi ise 14-31 milyon hücre/kg/gün kadardır. Matürasyonlarını tamamlayan eozinofil lökositler henüz tam bilinmeyen bir mekanizmayla intravasküler kompartımana dahil olmaktadır. Interleukin-5 eozinofillerin hem matürasyonunda hem de matür eozinofillerin kemik iliğinden sistemik sirkülasyona transportunda görev alırken epinefrin ve kortikosteroid hormonlar kemik iliğinden intravasküler alana eozinofillerin göçünü inhibe edebilmektedir. Eotaksin adlı kemokin hem matür hem de immatür eozinofillerin kemik iliğinden periferik kana transportunu stimüle etmektedir. Menstrüel siklus, hamilelik, emosyonel ve fiziksel stresler de kemik iliğinden periferik dolaşıma eozinofil lökosit mobilizasyonunu etkilemektedir. Eozinofil lökositlerin kan transit zamanları 26 ± 3 saat kadar olup daha sonra muhtemelen endotelial intersellüler bağlantıları kullanarak diyapedezle dokulara geçerler. Dokuda 7-10 gün kadar kaldığı bildirilen eozinofil lökositler, periferik kan eozinofilisi gibi bazı durumlarda kan havuzuna geriye dönebilmektedirler. Periferik kan eozinofilisi olan şahıslara Indiyum-111 ile işaretli eozinofiller intravenöz olarak enjekte edildiğinde kandaki radyoaktivite birkaç saat içinde hızla azalmakta fakat 12. ve 20. saatlerde tekrar artmaktadır. Bu bulgu da periferik kan eozinofilisi olan şahıslarda eozinofillerin dokulardan kan havuzuna geri dönebildiklerini, endotel “kapısının” eozinofil lökositler için iki yönlü işleyebileceğini göstermektedir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & TARİHÇE:**

Eozinofil lökositler yaklaşık nötrofillerle aynı büyüklükte olup sıklıkla iki loblu nükleusa sahip bir myeloid seri elemanıdır. İnsan eozinofil lökositlerini ilk gözleyen kişinin 1846 yılında İngiltere - Londra’da Cross Hastanesinde anatomist olarak çalışan Wharton Jones olduğu sanılmaktadır. Eozinofil lökositler ilk kez Jones tarafından gözlenmiş olmakla beraber bugünkü adını 1879 yılında karakteristik boyanma özelliğine dayanarak Paul Ehrlich ‘ten almıştır. Eozinofil lökositlere bu ismi veren Paul Ehrlich, bu hücrelerin granüllerinin eozin gibi asid anilin boyalarına karşı kuvvetli bir afinite gösterdiğini saptamıştır. Yüksek derecede bazik proteinler taşıyan eozinofil lökosit granülleri eozin gibi asid boyaları tutmakta ve karakteristik bir boyanma özelliği sergilemektedir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & VASKÜLİT:**

Eozinofil lökositler birtakım granüloamatöz (Histiyositozis-X) veya vaskülitik granüloamatöz (Churg-Strauss sendromu, Wegener granüloamatozisi, temporal vaskülit, poliarteritis nodosa) hastalıklara katılmaktadırlar. Vaskülitik granüloamatöz hastalıklarda eozinofil granül ürünlerinin patolojik lezyonlarda saptanması, buna karşın aterosklerotik damarlarda saptanmaması nedeniyle eozinofillerin bu hastalıkların patogenezinde spesifik bir rol almaları mümkündür. Vaskülitik granüloamatöz hastalıklarda eozinofil kökenli protein depozitlerinin enflame damarda özellikle trombüs ve nekrotik lezyonlarda yoğunlaştıkları gözlenmiştir.

Wegener granüloamatozisinde nötrofilik alveolite eşlik eden bir eozinofilik alveolit sıklıkla vardır. Wegener granüloamatozisin klasik histopatolojik bulgusu nekrotizan vaskülit ve nekrotizan granüloamatöz enflamasyon iken bazan değişik histolojik varyantlar göze çarpabilir. Bunlar BOOP (Bronşiyolit obliterans-organizing pneumonia) benzeri fibrozis ile bronkosentrik enflamasyondur. Bronkosentrik

enflamasyonda kapillarit, alveoler hemoraji, intersisyal fibrozis ve yoğun eozinofil infiltrasyonu görülebilmektedir.

*** EOZİNOFİL LÖKOSİT & YABANCI CİSİM:**

Eozinofiller de tıpkı diğer lökositler gibi partikülleri fagosite edip fagolizozomlar oluşturmakta, bunu lizozomal degranülasyon takip etmektedir. Bununla beraber eozinofil lökositler fagosite edilemeyecek büyüklükteki partiküllere verilen immün yanıtta en önemli efektör hücredir. Deneysel şartlarda antikorla kaplı olmayan 3 farklı yüzeye maruz kalan eozinofil lökositlerin % 50'si, nötrofillerin % 25'i ve mononükleer hücrelerin ancak % 10'ndan azı spontan adezyon yeteneği göstermiştir. Kan lökositlerinin yabancı hedef hücreye spontan adezyon kapasitelerine bakıldığında ilk sırayı eozinofiller almakta bunu sırasıyla nötrofil lökositler ve monositler takip etmektedir. Lenfositlerde bu aktivite çok düşüktür, bazofillerde ise hiç yok gibidir.

Eozinofilik enflamasyon yabancı cisimlere verilen doku reaksiyonlarına katılabilmektedir. Peritona parafin enjekte edilmesi makrofaj ve eozinofil lökositlerden zengin bir enflamatuvar sürecin oluşmasına neden olmaktadır. Eozinofil lökositler bir yandan mast hücreleri ve bazofillerle beraber kontakt lenslere verilen enflamatuvar yanıtta katılmakta diğer yandan nötrofil lökositlerle beraber asbest liflerinin indüklediği alveolite katkıda bulunmaktadır. Petrol derivesi kerosen hidrokarbonlara kronik maruziyet ile deney hayvanlarının renal korteks ve medullasında eozinofil ve nötrofillerden oluşan bir infiltrasyon meydana gelmektedir. Diğer yandan piperazin, formaldehid, etilen oksit ve aromatik nitrojen bileşiklerine maruz kalan kimya işçilerinde periferik kanda daha yüksek lenfosit, eozinofil ve bazofil düzeylerine rastlanmıştır.

Fagosite edilemeyecek yüzeylerle eozinofiller nötrofillere göre daha yakın temas gösterip degranüle olurlar, farklı membran proteinleri ekspresse etmeye başlarlar ve süperoksid anyon sentezleri 8 kata yakın bir artış gösterir. Literatür incelendiğinde karbonla kaplı subperiostal implantlara verilen immün yanıtta makrofaj, lenfosit, plazmosit gibi tipik kronik enflamatuvar hücre popülasyonunun yanında eozinofillerin de izlendiği bildirilmiştir. Sentetik polimer veya biyopolimerler histopatolojik olarak fibröz bir kapsülle çevrilmekte, bu reaksiyonun çevresindeki enflamatuvar zon incelendiğinde lenfosit, makrofaj ve eozinofil lökositlerin bulunduğu izlenmektedir. Daha çok ortopedistlerce kullanılan sentetik yapıştırıcı maddeler temasa geldikleri dokuda eozinofilik enflamasyona neden olabilmektedir. Deney hayvanlarında karbon lifi ve naylon sütürlere verilen yabancı cisim tipi granümatöz yanıtta eozinofil lökositlerin de katıldığı, kontakt lens ile ilişkili olan dev papiller konjunktivit tablosunda dokuda yoğun bir MBP birikimi meydana geldiği bildirilmiştir. Antijenle kaplı lateks partiküllerinin intravenöz enjeksiyonuna bağlı gelişen periferik kan eozinofilisi ve serebral ventriküloperitoneal şant konulan olgularda gelişen beyin-omurilik sıvısı eozinofilisinde fagosite edilemeyecek büyüklükteki partiküllere verilen eozinofil lökosit yanıtı önemli rol oynayabilir. Helmintik parazitlerin de eozinofil lökositler için fagosite edilemeyecek bir yüzey olarak algılanabilecekleri unutulmamalıdır.

*** EOZİNOFİLOPOETİN:**

Anti-eozinofil serum ile eozinopenik hale getirilen deney hayvanlarının kemik iliğinde eozinofilopoezisi stimüle eden, molekül ağırlığı 186-1357 Dalton arasında değişen, özellikle eozinofil promyelosit ve eozinofil myelositlere etkili, lenfokin olmayan bir peptid saptanmış ve "Eozinofilopoetin" adı verilmiştir.

*** EOZİNOFİLÜRİ:**

Eozinofil lökositler normalde idrarda bulunmamakta, idrarda gözlenmesine ise eozinofilüri adı verilmektedir. Üriner traktus enfeksiyonları, üriner schistosomiasis, akut glomerülonefrit, hızlı ilerleyen glomerülonefrit, postenfeksiyöz glomerülonefrit, üriner traktus obstrüksiyonlarında, akut prostatit, akut intersisyal nefrit, eozinofilik sistit, nefrolitiyazis ve ateroembolik böbrek hastalıklarında eozinofilüri meydana gelebilmektedir. İdrardaki eozinofiller Wright boyasını değişen oranlarda absorbe ettikleri için Hansel boyası gibi bir boya tercih edilmelidir.

Eozinofilik sistit genellikle yaşlı erkekleri tutan nadir bir hastalık olup ilk kez 1959 'da Brown tarafından tanımlanmıştır. Travma veya allerjinin hastalığa predispozan zemin sağladığı düşünülmektedir. Literatürde domates, kahve ve havuç gibi besinlerin eozinofilik sistite yol açabileceği gösterilmiştir. Yine antiastmatik bir ilaç olan tranilast da eozinofilik sistite neden olabilir. Eozinofilik sistit kendini genellikle hematüriye neden olan kronik rekürren sistit kliniğiyle göstermektedir.

Eozinofilik sistit bazan hemofili B ile beraber olabilir ve ciddi hematürilere yol açabilir. Bununla beraber eozinofilik sistitte eozinofilüri olmak zorunda değildir. Bu durumda hastalık kendini piyüri, albüminüri ve hematüri ile gösterebilir. Eozinofilik sistitlere sistoskopi yapılırsa mesanede kronik enflamasyon bulguları, submukozal hemorajiler hatta ülserler saptanabilir. Bazan sistoskopik olarak intravezikal tümör görünümü izlenebilir ve sakroiliyak eklemlerin artriti de tabloya eşlik edebilir. Bu durumda hastalık invazif mesane karsinomu ile karışabilir. Buna karşın eozinofilik sistit mesane kanseri ile de beraberlik sergileyebilmektedir.

Bir diğer önemli eozinofilüri nedeni de akut intersisyal nefrittir. Eozinofilüri akut intersisyal nefrit tanısında faydalı bir gösterge olmakla beraber pekçok yanlış negatif ve pozitiflikleri vardır. Özellikle idrar sedimentinde total lökosit sayısının % 5 'ni aşan eozinofil değerleri akut intersisyal nefrit tanısında faydalı olabilir ve akut intersisyal nefritin akut tübüler nekrozdan ayırımına katkıda bulunabilir. Akut intersisyal nefritte ateş, döküntü, hematüri, piyüri, proteinüri, hipertansiyon saptanabilir fakat eozinofilüri olmak zorunda değildir. Tanı böbrek biyopsisiyle konmaktadır. Karakteristik histolojik bulgu lenfosit, plazmosit ve eozinofil lökosit infiltrasyonudur.

Akut intersisyal nefrit ilaçlarca indüklenebilen bir patolojidir. İlaç hipersensitivitesine bağlı olarak ortaya çıkan akut intersisyal nefritler tüm böbrek yetmezliklerinin % 0.8-8 'ni oluşturmaktadır. Herhangi bir ilaç tedavisi sırasında ateş, artralji, deri döküntülerine makroskobik hematüri, periferik kan eozinofilisi ve eozinofilüri eşlik ederse akut intersisyal nefritten şüphelenilmelidir. İlaçların indüklediği intersisyal nefritte böbrek interstitiumunda epitelioid hücre granülomlarının daha sık görüldüğünü, eozinofilik infiltrasyonun daha belirgin olduğunu iddia edenlere karşın böbrek biyopsisinin etiyojijiyi aydınlatmada önemli bir rolü olmadığını bildirenler de vardır.

En sık akut intersisyal nefrit yapan ajanlar beta-laktam antibiyotikler ve nonsteroid antienflamatuvarlardır. Tiyazidli diüretikler, histamin-H2 reseptör antagonistleri, allopürinol, kotrimoksazol, furosemid, fenitoin, asiklovir, warfarin sodyum ve ticlopidin akut intersisyal nefrit yapabilecek diğer ilaçlardır.

*** EOZİNOPENİ:**

Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar periferik kan eozinopenisine neden olmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen enfeksiyöz strese verilen kateşolamin ve kortikosteroid salınımıdır. Bu hormonlar kemik iliği eozinofil depolarının boşalmalarını engellemekte, eozinofilleri kan havuzundan retiküloendotelial sisteme kaydırmaktadırlar. Viral enfeksiyonlarda salınan alfa-interferon da kan eozinofil düzeyini azaltan başka bir sitokindir. İnsülin, somatostatin gibi hormonlar, PGD2, PGE1 ve PGF2 alfa gibi araşidonic asid siklo-oksijenaz metabolitlerinin de periferik kan eozinofil düzeyini azaltıcı etkileri vardır. Çeşitli sınıf ilaçlar periferik kan eozinopenisine neden olabileceği gibi, marijuvana dumanına maruz kalanlarda ve major depresyonda da eozinopeni görülebilmektedir. Eozinopeni bazan sendromların bir bileşeni olabilmektedir. Literatürde myeloperoksidaz eksikliğine eşlik eden bir total periferik kan eozinopeni olgusu tanımlanmıştır.

*** EPİDİDİMİT:**

35 yaşın altında en sık görülen etkenler Gonokok ve Chlamydia 'dır. 35 yaşın üstündeyse koliform ve Pseudomonas aurogenosa ilk sıralarda yer alır.

*** EPİFİZYOLİZ:**

Kemiğin epifiz çizgisinden ayrılmasıdır. Krepitus alınabilir.

*** EPİGASTRİK FITİK:**

Yetişkin, ağır iş gören erkekte sıktır. Mide ve sindirim şikayetleri olur.

*** EPİGLOTTİT:**

Akut epiglottit, Hemofilus influenza 'ya bağlı olarak, daha çok çocuklarda görülen, fatal olabilen, üst solunum yolu tıkanmasına yol açan hızlı gidişli bir hastalıktır. Boğaz ağrısı, disfaji, ateş, stridor, hipersalivasyonu takiben akut stridor ortaya çıkar. 3-4 yaşta sıktır. Erişkinlerdeki akut epiglottit 'te hipertansiyon, alkol, kronik akciğer hastalığı ve rekürren tonsillit gibi predispozan faktörler bulunabilir. Muayene ederken dile basmak fatal havayolu obstrüksiyonuna neden olacağından boğaz bakısı indirekt laryngoskopi ile yapılmalıdır. Acilen trakeostomi veya endotrakeal entübasyon yapılması gündeme

gelebilir. Hemokültür olguların % 20 'sinden fazlasında pozitifdir. Tedavide üçüncü kuşak sefalosporin, seftazidim veya kloramfenikol kullanılabilir. Mortalite % 7 civarındadır.

* EPİLEPSİ:

Grand-mal tipi epilepside tonik-klonik iktus olur. Tonik dönem 30 saniye kadar sürer. Klonik dönemde sekresyonlar yutulamadığı için ağızdan "köpükler" gelir. Bu dönemde Babinski bilateral pozitifdir. Pupillalar bilateral fiks ve dilatedir. Epileptik nöbette gözler açık ve fiksdir. Postiktal dönemde dezoriente ve uyur. Grand-mal epilepsinin status 'u letal olabilir.

20 yaştan üstünde nöbet olursa buna "geç epilepsi" denir ve mutlaka etiyojinin araştırılması gerekir.

Kontrol altına alınamayan epilepside erken dönemde cerrahik girişim düşünülebilir. Epilepsinin cerrahi tedavisinde en başarılı girişim temporal lobektomidir. Ekstratemporal epilepside odakların egsizyonu olguların % 63 'nde başarılı olmuştur.

Nerdeyse tüm epilepsi tiplerinde benzodiazepin ve valproat kullanılabilir. Generalize parsiyel motor epilepside fenobarbital veya fenitoin kullanılır. Absans ve myoklonide dion ve etosüksimid tercihtir. Fenobarbitalle stabil düzeye 2-3 haftada ulaşılır. Pirimidon yıkılınca fenobarbitale döndür. Grand-mal tedavisinde kullanılan difenil hidantoin, petit-mal tipte tersine nöbetleri artırır.

* EPİNEFRİN: BAKINIZ ADRENALİN

* EPİSPADİAS:

1/10.000 görülür. Üretra penisin dorsoline açılır. Epispadiasta mesane yoktur ve symphysis pubis birleşmemiştir.

* EPİSTAKSİS:

En sık soldandır ve en sık neden travmadır. Kisselbach-Little alanı kanar.

* EPİTÜBERKÜLOZ:

Genişlemiş hiler lenf nodlarının bronşa bası yapması ve erode etmesi lobar konsolidasyon ve kollapsla sonuçlanabilir. Bu fenomene epitüberküloz denir ve genelde çocuklarda görülür. Epitüberküloz en sık orta lobu tutar. Epitüberküloz terimi Eliasberg ve Neuland tarafından tanımlanmıştır.

* EPO: Eosinophil Peroxidase

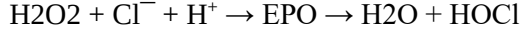
Eozinofil lökositler sekretuar yapılarında (Golgi, endoplazmik retikulum) ve sitoplazmik granüllerinde peroksidaz aktivitesi taşımaktadırlar. Myeloperoksidaz tip endojen peroksidazlar granüler endoplazmik retikulumun endomembran sisteminde oluşup bazı retikuloendotelyal sistem hücreleri ve fagositlerde lizozomlar içinde depolanmışlardır. Temel görevleri bakterisid etkinlik olup eozinofil lökositler, peritoneal makrofajlar ve Kupfer hücrelerinde yoğunlaşmışlardır. Eozinofil peroksidaz, arjinin, lösin ve aspartik asidden zengin, suda kötü çözünen, pH'ı 11'den büyük olan, bir HEM prostetik grubu taşıyan, glikoprotein yapıda bir moleküldür. EPO, absorpsiyon spektrumunun ve HEM prostetik gruplarının farklılığı nedeniyle nötrofil ve monosit myeloperoksidazından ayrılmaktadır. Nötrofil ve eozinofil lökositlerin beraberce bulunduğu ortamda eozinofil lökositleri işaretlemek için homovanilik asid kullanılabilir. Homovanilik asid EPO ile kuvvetle okside edilirken nötrofil myeloperoksidaz enzimiyle ancak çok zayıf bir reaksiyon vermektedir.

EPO molekül ağırlığı 50.000-58.000 Dalton arasında değişen H zinciri ile molekül ağırlığı 10.500-15.500 Dalton arasında değişen L zincirinden oluşmaktadır. Bu iki subünit arasında disülfid köprüleri yoktur. Hafif zincir nötrofil myeloperoksidaz enziminin hafif zincirine benzer bir morfoloji taşıırken ağır subüniteler depolanma fazında agregatlar oluşturma eğilimindedirler.

Eozinofil lökositlerin EPO içeriği 1 milyon hücre için 15 mikrogram olup üç mekanizma ile hücre dışına salınmaktadır. Birinci mekanizmada EPO spesifik granülün matriksinden hücre membranına "Piecemeal sekresyon" ile taşınmaktadır. İkinci mekanizmada granül membranı hücre membranıyla füzyon gösterir ve buna aktif sekresyon adı verilir. Üçüncü mekanizmada EPO granülden hücre sitoplazmasına bırakılmaktadır. EPO daha sonra hücre membranını parçalayarak ekstrasellüler alana ulaşmaktadır. Buna da pasif sekresyon adı verilmektedir. Pasif EPO sekresyonu dejenere olmuş veya olan eozinofil lökositleri ilgilendirmektedir. Salgılanan EPO 'nun bir kısmı ekstrasellüler boşluğa dahil

olurken bir kısmı da eozinofil lökositin membranına bağlanmaktadır. EPO kollajen lifler, elastin, lenfosit, monosit, trombosit, fibroblast ve endotel hücrelerine de bağlanabilen bir molekül olup özellikle lenfosit, monosit ve endotel hücrelerince internalize edilmektedir. Mast hücreleri ve bazofil lökositler de EPO uptake sistemine sahip olduklarından histolojik kesitlerde EPO(+) hücreler olarak görülebilirler.

EPO, hidrojen peroksidin varlığında halid iyonlarını son derece reaktif olan hipohalöz aside dönüştürmektedir. Aşağıdaki reaksiyonda klorid iyonlarından hipokloröz asidin sentezi gösterilmiştir:



Klorür diğer halid iyonlara göre biyolojik sistemlerde 1000 kat daha fazla bulunmasına rağmen deneysel çalışmalar EPO'nun bromür iyonuna daha fazla bir afinite gösterdiğini düşündürmektedir. EPO/H₂O₂/halid sistemi bakteriler, parazitler ve tümör hücrelerine karşı toksisite gösterdiği gibi pnömositleri ve nazal epiteli de parçalayabilmektedir. Oksidaz sistemlerince üretilen klorlu oksidanlar hücrede yüksek düzeyde bulunan taurin ve hipotaurin ile nötralize edilebilmektedir. EPO/H₂O₂/halid sistemi ise albümin ve jelatin gibi proteinlerce veya azid, aminotriazol gibi HEM protein inhibitörlerince inaktive edilebilir.

EPO 'nun konjenital eksikliği ilk kez Yemenite Jews tarafından gösterilmiş ve otozomal resessif bir geçişi olduğu öne sürülmüştür. Daha sonra başka araştırmacılar da hereditör EPO eksikliği olgularını yayınlamışlardır. Nörolojik bulgularla kendini gösteren Kuf's hastalığında da hem nötrofillerin hem eozinofillerin peroksidaz aktivitelerinde kısmi bir kayıp oluşmaktadır.

*** EPO & ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE:**

Eozinofil spesifik granüllerinde depolanmış vaziyette bulunan EPO eozinofil fagositozunu takiben fagozomun içine boşaltılabileceği gibi ekstrasellüler aralığa da serbestlenebilmektedir. EPO, H₂O₂ 'nin bulunduğu ortamda klorürden hipokloröz, bromürden hipobromöz asid oluşturan bir proteindir. Hipokloröz asid (HOCl) hedef hücrelerde metiyonin rezidülerini oksitlemekle beraber kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Ancak amino grubu taşıyan bileşiklerle tepkimeye girdiğinde N-kloramin içeren moleküller oluşturularak daha uzun ömürlü ve HOCl 'ye denk bir destrüktif potansiyel ortaya çıkarmaktadır. Hipokloröz asid ve hipobromöz asid taurin gibi beta-aminoasidlerle etkileşime girerek taurin bromamin ve taurin kloramini meydana getirmektedirler. Her iki bileşik de fizyolojik konsantrasyonlarda Schistosoma mansoni schistosomula 'larını öldürebilmektedir. EPO aynı zamanda tiyosiyanat (SCN⁻) molekülünü antimikrobiyal bir oksidan olan hipotiyosiyanata dönüştürmektedir.

EPO/H₂O₂/Halid sistemi hem fagozom içinde hem de ekstrasellüler aralıkta lokalize olabileceğinden intrasellüler ve ekstrasellüler antimikrobiyal aktiviteye hizmet edebilir. EPO sadece eozinofil toksisitesine katkıda bulunmaz. Mast hücre, nötrofil veya makrofaj membranına da bağlanabilir ve bu hücrelerden gelen H₂O₂ 'yi kullanarak yukarıda tanımlanan hücrelerin antimikrobiyal aktivitelerine de destek olur. Gerek mast hücre gerekse diğer fagositlere bağlanan EPO 'nun bakterisidal aktivitesi serbest EPO 'dan daha fazladır. EPO doğrudan mikroorganizmanın yüzeyine de bağlanabilir. Staph. aureus ile beraber kültüre edildiğinde EPO 'nun % 40'ı bakteriye bağlanmakta ve mikroorganizmanın mononükleer fagositlerce öldürülmesini arttırmaktadır. EPO/ H₂O₂/halid sistemi bu haliyle bakterilere (E. coli, Staph. aureus, Legionella pneumophila, Mycobacterium leprae), funguslara, Schistosoma mansoni 'nin schistosomula'larına, Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi'nin trypomastigotlarına ve Trichinella spiralis'in yeni doğmuş larvalarına karşı toksik etkinlik göstermektedir.

Pekçok parazitik hastalıkta doku ve periferik kan eozinofilisine IgE yüksekliği de eşlik etmektedir. Periferik kan eozinofil sayısını arttıran stimulusların hipodens eozinofillerin oranını da arttırdığı bilinmektedir. Diğer yandan hipodens eozinofiller IgE aracılı stimulusa EPO salınımıyla yanıt vermektedirler. Dolayısıyla parazitik hastalıklara eşlik eden IgE yüksekliği antikor bağımlı EPO aracılı sitotoksositeye de işlerlik kazandırmaktadır. Bununla beraber parazitik hastalıklarda eozinofil CD23 ekspresyonunun azaldığı öne sürülmüştür.

*** EPSON TUZU: MAGNEZYUM SÜLFAT (MgSO₄)**

*** EPX: Eosinophil Protein X . BAKINIZ EDN**

*** EREKSİYON:**

Parasempatik sinirlerden salınan asetilkolin, endotelden sekonder bir myorelaksanın salgılanmasına neden olur. Sonuçta parasempatik uyarı, trabeküler düzkas gevşemesini ve penis heliksindeki arterlerin dilatasyonunu sağlayarak ereksiyona yol açar. Bu, laküner boşlukların genişlemesine ve venüllerin tunika albuginea 'ya bastırıp sıkıştırarak kanın geri dönüşünün engellenmesine yol açar. Bu süreç "korporal veno-oklüzif düzenek" olarak anılır. Tunika albuginea, kendisine penetre olan venüllerde venöz dönüşü engelleyecek derecede sert olmalıdır. Trabeküler düzkas ve heliks arterlerinin sempatik innervasyonla indüklenen konstriksiyonu, kavernöz sinuslardaki kan basıncını venöz basınç düzeyine yaklaştırarak penisini yumuşak hale getirir.

*** ERGONOMİ:**

İşyerinde çalışanlar ile işyerinin fiziki yapısı arasında uyumu sağlamak.

*** ERGOSPIROMETRİ:**

Pulmoner egzersiz testidir. Daha çok sporcularda performans tayininde ve çalışan kişilerde de iş değişikliği ve maluliyet tayininde yurt dışında kullanılmaktadır. Ülkemizde de birkaç merkezde kullanıma girmeye başlamıştır. Kişinin belli egzersizle harcadığı maksimum oksijen tüketim kapasitesi (VO₂max) ve bunun metabolik eşdeğeri olan enerji gereksinimi (METS) hesaplanır. VO₂max 'ın 25 ml/kg/dk ve METS'in 7.2'nin üzerinde olması kişinin her türlü iş de çalışabilecek performansda olduğunu gösteren en alt değerleridir.

*** ERİONİT: Fibröz zeolit**

Nonasbest bir lifsel mineraldir.

*** ERİTEMA ENDURATUM:**

Vaskülitli lobüler pannikülitir. Orta çaplı arter ve venlerin tutulması karakteristiktir. Bu vasküler tutulum nedeniyle eritema nodosum ve varyantından ayrılır. Erken dönemde lobül nötrofillerle enfiltridir ve yaygın yağ nekrozu bulunur. Geç dönemde olguların yarısında kazeifikasyon içeren granülomlar oluşur. Nodüller ülserleşip sikatris bırakabilir.

*** ERİTEMA ENFEKSİYOZUM:**

2 yaşın altındaki üst solunum yolları enfeksiyonlarının en sık nedeni 5. ve 6. hastalıklardır. Eritema enfeksiyozumun diğer adı 5. hastalıktır. Sanki yanağa tokat atılmış gibidir: Şeytan tokatı

*** ERİTEMA MÜLTİFORME:**

Streptokoklar, Herpes, Yersinia, Histoplazma, EBV gibi ajanlardan başka sulfonamidler, kotrimoksazol, difenil hidantoin, nonsteroid antienflamatuvar, tetrasiklin, kodein, kinin, izoniazid, rifampisin, furosemid ve glikokortikoidler de tablodan sorumludur. Erken devrede ürtikere benzeyebilir. Daha sonra santral kısımda renkte açılma ile birlikte kabarcık oluşur. Buna iris veya hedef lezyonu denir. Lezyonlar daha çok ellerin dorsal kısmında ve ekstremitelerin ekstensor kısımlarında yoğunlaşır.

Stevens-Johnson sendromu eritema multiformenin deriyle birlikte en az 2 mukozal yüzeyin tutulduğu şiddetli şeklidir.

*** ERİTEMA NODOSUM:**

Genellikle bilateral,tibianın ön yüzünde,ayak bilekleri veya dizlerin üzerinde yerleşen,seyrek olarak da uyluk,gluteal bölge,üst ekstremiteler ve vücudun diğer bölgelerinde oluşan,3-6 haftada ülserleşmeden kendiliğinden gerileyen,çapları 1-15 cm.arasında değişen,sayıları 2-50 arasında olabilen,deriden kabarık,kırmızı ve sıcak,basmakla çok ağrılı nodüllerdir.

*** ERİTEMA NODOSUM & ETİYOLOJİ:**

Başlıca etiyolojik faktörler aşağıda belirtilmiş olmakla beraber % 50 olguda altta yatan neden bilinemez.

1) Enfeksiyöz (Streptokok, Tüberküloz, Lepa, Yersinia enterocolitica, Leptospiroz, Tularemi, Salmonella, Shigella, Brusella, Psittakozis, Campylobacter, Kedi tırmığı hastalığı, Lenfogradüloz venereum, CMV, HBV, Koksidioidomikoz, Histoplazmozis, Blastomikoz, Toksoplazma, Giardiyaz, Amebiyaz) . (% 18) olguda poststreptokoksik vaskülit sonucu eritema nodosum oluşmaktadır.

- 2) Sarkoidoz
- 3) İlaçlar (sülfonamid, oral kontraseptif, bromidler)
- 4) Crohn hastalığı, kolitis ülseroza
- 5) Behçet hastalığı
- 6) Lenfoma-Lösemi

* ERİTEMA NODOSUM & KLİNİK:

Eritema nodosum 20-45 yaşta, kadınlarda sıktır. Genelde unilateraldir ve bacakların alt kısmında görülür. Eritema nodosum, çeşitli antijenik uyarılara karşı oluşan, deri altı yağ dokusunun geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak kabul edilir. Prepubertal eritema nodosum erkek ve kadında eşit iken, gebeliğin 1-2. trimestrinde eritema nodosum sık görülür. Son trimesterde kaybolması ise dikkat çekicidir. Sarkoidozda % 20 oranında eritema nodosum görülür. Yeni başlayan eritema nodosumda ateş, titreme, kırgınlık vb. sistemik reaksiyonlar eşlik edebilir. Nodüller rekürrens yaparsa yüksek ateş de persiste edebilir. Olguların % 60 'nda ayak bilekleri ve dizlerde artralji vardır. Eritema nodosum 'un üzerindeki kırmızı renk mora, daha sonra kahverengine dönüşür. Kahverengi pigment birkaç hafta kalır. 4 ay ile 1 yıl arasında sürebilir.

"Subkutan nodüler migratuvar pannikülit", eritema nodosum 'un bir varyantıdır.

* ERİTEMA NODOSUM & TEDAVİ:

Ciddi veya tekrarlayan eritema nodosumda nonsteroid antienflamatuvarlar veya steroidler kullanılabilir. Behçet hastalığına bağlı eritema nodosumda seçilecek ilaç kolşisindir. Eritema nodosum genelde 3 ay içinde remisyona girer.

* ERİTERMALJİ: Wein-Mitchell hastalığı

Avuç içi, ayak tabanında şiddetli yanma ve ağrı olur. Organı sığağa tutmakla ağrı stimüle olur. El ve ayaklar çok kırmızıdır. Belki hafif siyanotik olabilir. Periferik arterlerde pulsasyon tam ve kuvvetlidir.

* ERİTOBLASTOZİS FETALİS:

Fetüsdeki Rh faktörü anneye geçebilir. Ama kan akımı devamlı anneden çocuğa doğrudur. Rh faktörü en çok doğum esnasında plasenta çıkarılırken anneye geçer. Bu durumda 24 saat içinde anti-Rh antikor vererek bu faktöre verilen immün yanıtı önleriz.

* ERİTROMİSİN:

Makrolid antibiyotiktir. 50s ribozomal alt ünite bağlanır. Streptomyces erythraeus 'tan elde edilir. RNA bağımlı protein sentezini önler. Akut eklem romatizmalı olguları rekürrensten korumak için, penisilin allerjisi olan durumlarda, eritromisin kullanılmaktadır.

Eritromisin gastrik asitle inaktive olduğu için esterifiye formları veya enterik kaplı modelleri kullanılır. Eritromisin 'in stearat esteri ince barsağın üst kısmında hidrolize olup serbest hale geçer. Per oral alımını takiben epigastrik rahatsızlık hissi, bulantı, kusma, ishal yapabilir. İntravenöz kullanımı tromboflebite yol açabileceği için 250 ml. serum fizyolojik ile sulandırılıp 1 saatin üzerindeki bir sürede verilmelidir. Yarılma ömrü 1.5 saattir. Verilen dozun % 15 'i değişmeden idrarla atılır.

En önemli yan etkisi kolestatik sarılıktır. İlacın kesilmesiyle geri döner. 10 günün üzerinde eritromisin estolatın kullanılması durumlarında sık olmayarak görülür. Gebelikte bu risk daha fazladır. Eritromisin geçici sağırlık yapabilir. Oral antikoagülan, digitoksin ve steroid etkisini artırır. Teofilin ve sikloserin toksisitesine neden olabilir.

* ERİTROPOETİN:

Molekül ağırlığı 304.000 Dalton olan ve 165 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. Molekülün % 60 'ı protein, % 40 'ı karbonhidrattır. Eritropoetini 1977 'de Miyake ve arkadaşları keşfetmiştir. Hormonun biyolojik etkinliği glikozillenmesine bağlıdır ve molekülden siyalik asidin uzaklaştırılması, karaciğer aracılığıyla hızla inaktive edilip dolaşımdan alınmasına yol açmaktadır. Eritropoetin, peritübüler bir intersisyum hücrelerinde sentezlenir. Eritropoetin sentezi büyük ölçüde böbreğin oksijenlenme düzeyine göre belirlenir. Oksijenlenme düzeyini ise böbrekte bulunan ve olasılıkla bir HEM proteini olan hipoksiye duyarlı bir yapı saptar. Fetal yaşam sırasında eritropoetin sentezi başlıca karaciğerde olur. Ağır hipoksi sırasında karaciğerdeki eritropoetin sentezi toplam üretimin % 10 'nu

oluşturur. Eritropoetini kodlayan gen 7. kromozom üzerindedir ve genomik DNA 'nın 5.4 kilobazlık bir bölgesinde tek bir kopya halinde bulunur. Gen 4 intron ve 5 eksondan oluşur. İnsan eritropoetin reseptörü geni 19p kromozomu üzerinde bulunur. Eritropoetin reseptörü 508 aminoasitlik bir polipeptitten ibarettir. Eritropoetin, reseptörüne bağlanınca endositozla hücre içine alınır. Eritropoetin DNA yıkımını geciktirir ve eritroid progenitör hücrelerde apoptozisi önler. Megakaryositler üzerinde eritropoetin reseptörü vardır ve eritropoetin trombositoz yapıcı etkisi de mevcuttur. Eritropoetin sabahları düşük olma eğilimindedir.

Teofilin muhtemelen adenoazin tipi reseptörleri bloke ederek eritropoetin düzeyini düşürür. Demir eksikliğinde hemoglobin 11 gr/dl. 'nin altına indiğinde serum eritropoetin düzeyi bazal değerlerin üzerine çıkar. Eritropoetine yanıt veren eritroid öncüllerin kemik iliğinde olgunlaşıp retikülosit olarak salıverilmesi için günler geçebileceğinden, eritropoetin eritropoez üzerindeki etkisi çok ani olmamalıdır. İntravenöz bolus eritropoetin verilmesi % 10 olguda, kimi zaman kemik ağrısıyla da beraber olan influenza benzeri sendroma yol açar. Kronik hastalık anemisi bulunan hastalarda eritropoetin üretimindeki azalmanın nedeni IL-1 veya TNF-alfa serbestleşmesi olabilir. Kronik böbrek yetmezliklilerde eritropoetin kullanılması hipertansiyon riskini artırır. Bunun nedeni herhalde yükselen hematokritin periferik damar direncini artırmasıdır. Hematokritin yükselmesi aynı zamanda konvülsiyon riskini de artırır.

*** ERİTROPOETİN & ENDİKASYON:**

Başlıca endikasyonları: Diyaliz yapılan kronik böbrek yetmezlikli olgular, romatoid artrit gibi kronik enflamatuvar hastalıklar, hemoglobinopatiler, neoplaziler, myelodisplastik sendrom, kemoterapi ve radyoterapi sonrası, prematürelerdeki anemidir.

*** ERİTROPOETİN & EOZİNOFİLOPOEZİS:**

Normal insan mononükleer hücreleri eritropoetin varlığında metilselülozlu ortamda kültüre konulduklarında 2 tip benzidin(+) multisentrik koloni oluşmaktadır. Birisi eritroblastlar iken ötekisi eozinofil progenitörlerdir. Bu gözlem eritropoetin de eozinofilopoez sürecinde rol oynayabileceğini göstermektedir

*** ERİTROPOEZ:**

19 günlük embriyoda eritropoez başlamaktadır. Umbilikal kesedeki damarlardan hemositoblastlar oluşur. Bu devredeki eritropoez megaloblastik ve intravaskülerdir. 11. haftada umbilikal kesedeki eritropoez durur. Ama 6. haftada karaciğerdeki eritropoetik aktivite artmıştır. Hepatik eritropoez ekstrasvaskülerdir. 24. haftaya kadar karaciğer primer eritropoez yeridir. Kemik iliğinde 10-11. haftada eritropoez ve granülopoez başlar. Pronormoblast 7. günde eritrosit olur. Megaloblastik anemi, talasemi, sideroblastik anemide inefektif eritropoez vardır.

*** ERİTROSİT:**

Genç eritrositlerde frajilite düşük, ozmotik dirençleri yüksektir. Kırmızı seri hücrelerinde vaküolizasyon varsa alkol alıyordur. Eritrositlerin bikonkav şeklini koruması, enerji gerektiren bir süreçtir. ATP eksikliği eritrosit deformabilitesini artırır

*** ERİTROSİT & ÖLÇÜM:**

Hastadan alınan periferik kan 1/100 oranında sulandırılır. Sulandırma işleminde Hayem solüsyonu kullanılır. Thoma lamında 40 küçük kare sayılıp 10.000 ile çarpılırsa mm³ 'deki eritrosit sayısı bulunur. Hayem solüsyonu içinde NaCl, Na₂SO₄ ve sublime vardır. Hayem solüsyonu hafif hipertoniktir.

*** ERİTROSİT SEDİMENTASYONU:**

Sedimentasyona etki eden faktörler: Yerçekimi, kan şekilli elemanlarının yaptığı kümeciklerin çapı, plazmanın spesifik ağırlığı, şekilli elemanların spesifik ağırlığı, plazmanın viskozitesidir. Kanda albümin düzeyi arttıkça sedimentasyon hızı azalır. Globulin ve fibrinojen arttıkça sedimentasyon hızı artar. Çökme hızını en çok arttıran protein fibrinojendir. Anemide kan sedimentasyon hızı artar. Kadında gebelikte sedimentasyon 40-45 mm/sa düzeyine çıkabilir.

*** ERİZİPEL:**

Derinin diffüz, lenfanjitik, akut bir enfeksiyonudur. En sık (% 80) yüzde, (% 15) bacak ve ayakta yerleşmiştir. Enkübasyon süresi 1-3 gündür. Bulantı, kusma deride gerginlik olur. Erizipel keskin sınırlıdır. Büller yapabilir. Lenfanjit yaptığı için sık sık nüks eder. Bu yüzden tedavi 2-3 hafta sürer. Erizipel atağı immünite vermez. Erizipel bir çeşit sellülittir.

*** ERKEN VURU:**

Heyecan, sinirlilik, sigara, alkol, yorgunluk, çay, kahve, dijital, gastrointestinal bozukluklar, toraks cerrahisine bağlı olarak görülebilir.

*** EROİN & AKCİĞER:**

Eroine bağlı nonkardiyak pulmoner ödem sık görülür. Bu patolojinin mekanizmaları şunlardır:

- 1) Alveolokapiller membranda direkt toksik etki sonucu permeabilite artışı
- 2) Santral sinir sistemi hasarına bağlı nörolojik cevap
- 3) Allerjik veya hipersensitivite reaksiyonu ve permeabilite artışı sonucu alveolokapiller membranda akut hipoksik etki .

Nonkardiyak pulmoner ödem ilacın ilk intravenöz kullanımından hemen sonra ortaya çıkabilir. Tipik olarak intravenöz puşeden hemen sonra dispne ve somnolans görülür. Pulmoner ödem aşırı doz nedeniyle olur. Akut yüksek doz nedeniyle hospitalize edilenlerin % 40 'ında ciddi hipoksi ve hiperkapniyle birlikte olan pulmoner ödem görülür. Pulmoner kapiller wedge basıncı, kardiyak patolojiler eşlik etmediği sürece normaldir.

Hastaların yaklaşık yarısında kusma sonucu aspirasyon pnömonisi görülür. Eğer akciğer ödemi tedavisiyle 24-48 saat içinde regresyon görülmezse bu olasılık akla gelmelidir. Ödem tablosunda destek tedavi ve intravenöz nalokson verilir. Septik şartlarda intravenöz enjeksiyon yapılması sonucu tromboflebit, trikuspid endokarditi ve septik emboli sık görülür. Kronik eroin kullanıcılarında bronşektazi ve nekrotizan bronşitin sık olması eroinin etkisiyle gastrik içeriğin aspire edilmesine bağlanmıştır.

*** ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ:**

Orta yaşta sıktır. Spontan kanama, hematoma, tromboemboli, dalak ven trombozu ile gelebilir. Periferde megakaryosit parçacıkları ve bol trombositler saptanır. Lökositlerde sola kayma vardır.

*** ESB: EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES**

ESBL 'ler ilk olarak 1984 'de tanındılar ve bugün tüm dünyada yaygın olarak görülmektedirler. ESBL ürettiği ilk bulunan tür Klebsiella olup onu E. coli izledi. ESBL üretiminin neden Enterobacteriaceae familyasında oldukça yaygın olmasına karşın diğer Gram-negatif organizmalarda görülmediği açıklanamamaktadır.

*** ESCHERİCHİA COLİ:**

160 'dan fazla tipi tanımlanmıştır. 1 gram feçeste 100 milyon kadar E. coli vardır.

*** ESCHERİCHİA COLİ & PNÖMONİ:**

E. coli 'nin Klebsiella pneumonia 'dan sonra toplum kökenli pnömonilerde en sık görülen Gram negatif basil olduğu belirtilmiştir. Gram-negatif pnömonilerinin % 20-25 kadarından sorumlu olduğu sanılmaktadır.

Sıklıkla üriner veya gastrointestinal sistemden hematogen yolla akciğere ulaşır. Bilateral alt lobları ilgilendiren bronkopnömoni yapar. 48 saatten fazla yaşayanlarda ampiyem sıktır. Alveoler eksudada mononükleer hücreler hakimdir. Alveoler duvarlardaki nekroza bağlı apse oluşumu pek beklenmeyen bir bulgu olmakla beraber plevral efüzyon sıktır. Karın ağrısı, disfaji, bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. Çocuklarda E. coli pnömonisi rezolüsyonu sırasında pnömatosel oluşabilir. Olguların % 25 'nde hemokültür pozitif olarak bulunur. Tedavi fluorokinolonlar, kotrimoksazol, antipseudomonal aminoglikozidler, sefalosporinler veya imipenem iledir. Mortalite % 30 civarındadır.

*** ESKAR:**

3. derecede yanıkta deri soluk, kuru, kadife gibidir. Buna eskar denir.

*** ESRAR:**

Esrarın psikoaktif maddesi olan delta-9 tetrahidro kannabinol güçlü bir bronkodilatatördür.

*** ESMER YAĞ DOKUSU:**

Kimyasal yoldan ısı oluşumunda dokulardaki esmer yağ miktarı önemlidir. Esmer yağ hücrelerinde bol miktarda mitokondri vardır ve bu hücreler sempatik sinir lifleriyle temastadır. Sempatik uyarım ile mitokondriler özel bir proteinin sentezini yaparlar. Bu protein elektron transport zincirinde ATP oluşumunu bozar. Sonuçta oksidatif fosforilasyonla büyük bir ısı açığa çıkar. Çocuklarda bu yolla metabolizma hızı % 100 'e kadar çıkabilmektedir. Tiroid hormonları da esmer yağ hücrelerinin metabolizmasını arttırarak ısı oluşumunu uyarır.

*** ESWL: Ekstrakorporal litotripsi.**

Pyelokalikseal yapının deforme olduğu sekonder olgularda fiberoptik fleksibl nefroskoplarla bile kaliks içi parçacıkları temizlemek mümkün değildir. Rezidü taşları temizlemek için kontrollü inversiyon terapisi kullanılabilir. Kontrollü inversiyon terapisinde uygulanan vibrasyon ve perküsyonla parçacıklar düşmektedir. Parçacıkların pasajını kolaylaştırmak için üreter pasajını tam bloke eden taş caddesi (Steinstrasse) oluşmadan DJ daimi kateteri konulabilir.

En önemli dezavantajı pyelokalikseal yapı ve üreterde rezidü taş parçacıklarının retansiyonudur. Özellikle alt kalikseal yapılarda takılan fragmanların eliminasyonu için perkütan nefrolitotripsi, üreteroskopik girişimler ve fors diürez denenmiştir. Perkütan nefrolitotripsiden sonra hematüri, perirenal hematoma ve kutanöz fistüller oluşabilir.

*** ETAMBUTOL:**

15-25 mg/kg. dozda kullanılır. Bakteriyostatiktir. Gastrointestinal sistemden büyük oranda ve hızla emilir. Biyotransformasyona uğramadan hızla böbreklerden atılır. Doğal rezistans oranı 10.000 'de 1 'dir. En sık görülen yan etki doza bağlı olarak gelişen tek yada çift taraflı retrobulber nevrittir. Genellikle tedavinin 2. ayından sonra oluşur. Optik sinir üzerine toksik etkili olduğu için görme keskinliğinin azalması, görme alanının daralması, bulanık görme, santral skotom, yeşil-kırmızı renk körlüğü oluşabilir. Görme keskinliği izlenemeyen çocukta (7 yaşın altında) genellikle etambutol kullanılmaz. Nadiren periferik nöropati, baş ağrısı, allerjik döküntüler, artralji, hiperürisemi yapabilir.

*** ETAMİVAN:**

Kronik obstrüktif akciğer hastalarında akut solunum yetmezliği döneminde solunum stimulanı olarak kullanılabilir.

*** ETİK:**

Kararsızlığını ve kaygısını belli eden, sıradan acil durumlarda eli ayağına dolaşan bir hekim hastalarının güvenini çabucak kaybeder. Sakin kalabilen bir hekim, hastasına kontrolün kendisinde olduğunu, henüz herşeyin kaybedilmediğini sezdirerek onda umut uyandırır. Primum non nocere: (Öncelikle zarar vermeyiniz) demektir.

*** ETİLEFRİN:**

Direkt alfa ve beta-1 sempatomimetiktir. Venöz ve arteriyel vazokonstriksiyon yaparak periferdeki volümü mobilize eder.

*** ETİYONAMİD:**

Bakteriyostatik etkilidir. Tüberküloz basilinde protein sentezini durdurur. İzoniazid 'den 10 kez daha zayıf ama streptomisin 'den 2 kez daha kuvvetlidir. (2 x 500 mg.) kullanılır. Gastrointestinal sistemden tam ve çabuk emilir. Beyin-omurilik sıvısına geçer. Tüberküloz ilaçları içinde en fazla yan etkiye yol açandır. Olguların yarısında iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı, kusma görülür. Diyare, fotosensitivite, jinekomasti, hepatotoksiste, periferik nörit, postural hipotansiyon, döküntüler ve psikişik bozukluklara neden olabilir.

*** ETOPOSİD: VP-16 'YA BAKINIZ.**

*** EKSPEKTORAN: BAKINIZ MUKOKİNETİK**

*** EKSPEKTORASYON:**

Günde 3-4 defa 15-20 damla doymuş potasyum iyodür eriyiği iyi bir ekspektorasyon sağlar. İyoda duyarlılığı olanlarda amonyum klorür (NH₄Cl) veya sodyum benzoat kullanılabilir. Ekspektorasyon için günde 3 litre hidrasyon yeterlidir.

*** EKSTRAKORPORAL SİRKÜLASYON:**

1958 yılında Dodrill, ekstrakorporal sirkülasyon sonrası akciğer komplikasyon sıklığını % 15-25 arasında bulmuştur. En sık görülen komplikasyonda atelektazidir (McGowan FX jr et al. JU Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 968-77).

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS:**

Çok hücreli organizmalarda hücrelerin çoğu birbirleriyle bağlantılı bir sistem halinde toplanmış olup bu topluluğa “doku” adı verilmiştir. Çeşitli dokular birbirleriyle kombinasyon yaparak “organ” adı verilen daha büyük fonksiyonel üniteleri oluşturmaktadırlar. Dokudaki hücreler ekstrasellüler matrikste depolanan makromoleküllerin arasında yer almışlardır. Bu matriks hücre ve dokuları bir arada tuttuğu gibi üzerinde hücrelerin hareket edebileceği bir yüzey olarak da görev görebilmektedir. Bağ dokusunda matriks makromoleküllerini başlıca fibroblastlar sentezleyip salgılayarak kıkırdakta fibroblastın yerini kondroblast, kemikte ise osteoblast almaktadır.

Başlıca iki sınıf ekstrasellüler matriks makromolekülü vardır. Birincisi glikozaminoglikanlar olup proteinlere kovalan bağlarla bağlanıp proteoglikanları oluştururlar. İkinci sınıf makromoleküller ise fibröz proteinler olup strüktürel (kollajen, elastin) ve adeziv (fibronektin, laminin) olmak üzere iki alt kategoride incelenebilmektedirler. Glikozaminoglikanlar yoğun negatif yük taşıyan heterojen bir polisakkarid zincir grubunu tanımlamaktadır. Glikozaminoglikanlar kuvvetle negatif yük taşıdıklarından çevrelerine sodyum katyonlarını çekmekte ve bu nedenle yüksek ozmotik aktivite sergilemektedirler. Bu halleriyle önemli derecede su tutma potansiyali taşırlar ve bağ dokusunda son derece hidrate, jel benzeri bir zemin maddesini oluştururlar. Fibronektin fibroblast gibi hücrelerin matrikse bağlanmasında, laminin ise epitel hücrelerinin bazal laminaya tutunmasında görevlidir. Kollajenler ise çok hücreli hayvanların hepsinde bulunabilen fibröz proteinlerdir. Bağ dokusundaki hücrelerce sentezlenen kollajen molekülleri total protein içeriğinin % 25 ‘ni oluşturmaktadırlar. Glikozaminoglikanlar dokuyu kompressif güçlere kollajenler ise gerginlik güçlerine karşı korumaktadırlar.

Dokudaki pek çok hücre kendisini çevreleyen ekstrasellüler matriks ile fokal temaslar göstermektedir. Matriks ile intrasellüler aktin filamanları arasındaki bağlantıyı sağlayan bu plaklarda integrin adı verilen matriks reseptörleri bulunmaktadır. İntegrinler, birbirine kovalan bağlarla bağlı olmayan iki transmembran glikoprotein subünitten oluşmaktadır. Bu subünitler alfa veya beta diye adlandırılmaktadır. İntegrinin ekstrasellüler parçası ekstrasellüler matriks proteinlerinden birini bağlarken intrasellüler parçasında talin, vinculin veya alfa-aktinin gibi bir bağlantı proteini bulunmaktadır. Bu bağlantı proteini hücrenin aktin filamanlarını bağlamaktadır. Cadherinler hücreleri bir arada tutmak için integrinler ise hücreyi ekstrasellüler matrikse bağlamak için sitoskeleton ile etkileşmek zorundadırlar. Pek çok integrin, hücre içinde aktin filamanlarını bağlarken hemidesmozomda yer alan alfa 6 beta 4 integrin intermediyer filamanları bağlamaktadır. İntegrinlerin alfa zincirinin ekstrasellüler bölümünde 3 veya 4 adet divalen katyon bağlama yerleri de bulunmaktadır.

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & AKCİĞER:**

Pulmoner matriks başlıca tip I ve tip III kollagen, elastin, fibronektin ve proteoglikanlardan oluşmaktadır. Alveoler bazal membran ise esas olarak tip IV kollagen ve lamininden oluşmaktadır.

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & METALLOPROTEİNAZ:**

Matriks metalloproteinazları; ekstrasellüler matriks ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren homolog bir enzim ailesidir. Nötral pH’da aktif olan, multigenik bu endopeptidaz ailesinin tüm üyeleri proenzim olarak fibroblastlar, osteoblastlar, kondrositler, endotel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller gibi çeşitli bağ dokusu hücrelerinden salgılanırlar. Bu enzimler embriyogenezis, morfogenezis, doku remodeling, yara iyileşmesi, ovulasyon,

laktasyon, embryonun implantasyonu gibi fizyolojik süreçlerde ve tümör hücre invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi patolojik süreçlerde rol almaktadırlar. Tümör dokusunun büyümesi ve tümör hücresinin yayılabilmesi için ekstrasellüler matriksin bariyer fonksiyonunun aşılması gerekir. Maliyın tümörler bu bariyeri aşmak için metalloproteinazları kullanmaktadırlar.

Metalloproteinaz mRNA 'sı kodlandıktan sonra translasyon gerçekleşir ve enzim proenzim halinde salgılanır. C-fos ve c-jun metalloproteinaz gen ekspresyonunda önemli regülatörlerdir.

Metalloproteinaz aktivatörleri, molekülde korunmuş halde bulunan PRCGVPDV bölgesinde sistein rezidüleri ile kompleks yapmış olan çinko molekülünü serbestleştirerek konformasyonel bir değişikliğe yol açarlar.

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & METALLOPROTEİNAZ & ANJİYOJENEZİS:**

Tümör dokusu ile indüklenen anjiyogenezisde ilk fenomen bazal membrandaki çözülmedir. Anjiyogenezisi tetikleyen faktörler tip IV ve tip V kollajen içeren bazal membran yıkımı için metalloproteinaz sentezlettirirler. Ekstrasellüler matriksten salınan enzimlere ek olarak konak fibroblastları ve mast hücreleri de salgıladığı faktörler ile bazal membranın çözünürlüğünü arttırırlar.

TIMP-1 ve TIMP-2 'nin topikal olarak kullanılması ile civcivlerde koryoallantoik membranda spermin ile indüklenmiş anjiyogenezisin inhibe olduğu gösterilmiştir. TGF-beta TIMP-1 oluşumunu stimüle ettiğinden endotelial hücre proliferasyonunu inhibe ederek anti-anjiyogenik faktör olarak davranır.

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & METALLOPROTEİNAZ & DERİ:**

Deride yer alan kollajen ve elastik moleküller, proteolitik aktivitenin artmış ekspresyonu ile dejenerasyon gösterirler. Dermal fibroblastlar sadece belirli sayıda replikasyon yeteneğine sahiptir. Belirli bir yaştan sonra gelişen deri atrofisinin yaşlı dermal fibroblastlardaki yüksek metalloproteinaz aktivitesine bağlı olduğunu iddia eden çalışmalar vardır.

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & METALLOPROTEİNAZ & EKLEM:**

Eklem hasarının mediyatörü özellikle kollajenazlardır. İmmünoreaktif kollajenaz kırıkda erezyon bölgesinde saptanmış ancak erezyon olmayan bölgede saptanmamıştır. Romatoid artrit gibi enflamatuvar eklem hastalıklarında sinovya polimorfonükleer lökositlerle doludur. Proteinazlar gerek bu hücrelerden gerekse makrofajlardan salınabileceği gibi enflamasyonun yokluğunda kondrosit ve sinoviositlerden de salgılanabilmektedir.

TGF-beta ve kortikosteroidler metalloproteinaz sentezini inhibe ederek osteoartrit ve diğer romatizmal hastalıklarda kullanılabilirler.

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & METALLOPROTEİNAZ & EMBRYOGENEZİS:**

Fertilize olmamış oositlerde metalloproteinaz 9 ve TIMP-1 mRNA bulunmaktadır. Döllenmeden sonra her ikisi de blastosit implantasyonu sırasında artmaktadır. Blastositin uterus epiteli ve stromayı invaze edebilme yeteneği metalloproteinazlarla ilişkilidir. Fare embryosunun gelişimi sırasında kollajenaz, jelatinaz ve stromelysin düzeyleri embryonun uterin duvara implante olduğu zamanla uyumlu olarak artar. Bu durum desidua ve embryo tarafından üretilen TIMP ile ortadan kaldırılabilir. TGF-beta insan trofoblast hücre kültürüne eklendiğinde TIMP-1 mRNA artışı ile birlikte trofoblastların invazif özelliklerinde azalma meydana gelmektedir.

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & METALLOPROTEİNAZ & İNHİBİTÖR:**

Alfa-2 makroglobulin genel bir proteinaz inhibitörü olmakla beraber yüksek molekül ağırlığı nedeniyle dokulara zor girer. CRP 'nin antikollajenaz aktivitesi vardır. Glukokortikoidler kollajenaz gen ekspresyonunu inhibe ederler. TGF-beta sıçanlarda transin olarak bilinen stromelysin 'in gen ekspresyonunu inhibe eder. Metalloproteinazlar çinko iyonu içerdiklerinden şelatlayıcı ajanlarla inhibe olabilirler. Organik civa bileşikleri matriks metalloproteinazlarını inaktive edebilir. Anjiyotensin II metalloproteinazları inhibe ederek myokarddaki kollajeni korumaktadır. Batimastat ve marimastat adlı iki sentetik metalloproteinaz inhibitörü bilinmektedir. Batimastatın yarılanma ömrü 28 gün olmakla beraber insolübl olduğu için oral biyoyararlanımı düşüktür. Marimastatın yarılanma ömrü 15 gün olup oral biyoyararlanımı iyidir.

Bunların yanında spesifik bazı doku metalloproteinaz inhibitörleri de tanımlanmıştır: TIMP (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases). TIMP aktivitesi için bütünlüğü bozulmamış yapı gereklidir, yapının bozulması (örnek tripsin) ile aktivite kaybolur. TIMP, metalloproteinaz aktivitesini hem proenzim aktivasyonu aşamasında hem de substrat parçalanması sırasında regüle etmektedir.

TIMP aktivitesi bFGF, EGF, TGF-beta, IL-1 beta, IL-6, retinoik asid, onkostatin, forbol esterleri gibi faktörlerce arttırılabilir. Konkanavalin A ve deksametazon tedavisi sonrasında ise TIMP aktivitesi inhibe olmaktadır. Kemik remodeling süreci, meme bezlerinin küçülmesi, korpus luteumun prematür hasarının önlenerek hamileliğin devamının düzenlenmesinde TIMP aktivitesi önemlidir.

Osteoartrit eklemlerde metalloproteinaz-TIMP dengesi TIMP aleyhine bozulmuştur. TIMP 'in tümör invazyonu ve metastazında baskılayıcı rol oynadığına ilişkin giderek artan kanıtlar gözlenmektedir. Benign tümörlerde maliyetli olanlara göre TIMP miktarı daha fazladır. İnvasif tümörlerin daha az miktarda TIMP içerdiği ve her bir tümörün içinde, örneğin; kapsüler bölgede daha çok, santral bölgede daha az bulunması gibi bölgesel olarak TIMP-1 düzey farklılıkları gösterdiği saptanmıştır. Fare B-16, F-10 melanom hücrelerinin akciğere metastazı TIMP ile inhibe edilebilmiştir.

Son zamanlarda insan glioma hücre kültür ortamından 3 yeni metalloproteinaz inhibitörü daha (IMP-1, IMP-2, IMP-3) elde edilmiştir (J Neuro Oncol 1994; 18: 89).

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & METALLOPROTEİNAZ & İNHİBİTÖR & TIMP-1:**

Primer gen ürünü, X kromozomu üzerinde tanımlanmış 20 kDa ağırlığında bir protein olup yapısında konformasyonel mobilitayı sağlayan 6 adet disülfid bağı içermektedir. Aktif formu 28 kDa ağırlığında bir siyaloglikoprotein olup molekül glikozilasyon ile aktive olmaktadır. Özellikle makrofajlar olmak üzere birçok hücrede üretilir ve salgılanır. Trombositlerde rezidü olarak bulunur. Amniyon sıvısı, sinovyal sıvı gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunur.

TIMP-1 spesifik olarak metalloproteinazlara karşı aktivite gösterir, diğer metalloendopeptidazlar üzerine inhibitör etkisi yoktur. TIMP-1 metalloproteinazın aktif formuna yüksek afinite ile nonkovalan bağlarla, 1/1 oranında ve irreversibl olarak bağlanır. TIMP-1 MMP-9 ile ilişkili olarak salgılanır ve ayrıca jelatinaz B'nin proformuna bağlanabilir. TIMP-1 'in eritrosit üretimini arttırıcı etkisi vardır. Bazı hücrelerde spesifik yüzey reseptörlerine bağlandığında replikasyonu uyarmaktadır.

Bir grup araştırmacı intrakraniyal tümörün invazyon potansiyali ile TIMP-1 düzeyleri arasında ters ilişki bulmuştur. TIMP-1 'in sistemik olarak uygulanması ile artrit farelerde eklem hasarının azaldığı gösterilmiştir.

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & METALLOPROTEİNAZ & İNHİBİTÖR & TIMP-2:**

21 kDa ağırlığında glikozile olmamış bir proteindir. TIMP-1 ile benzerlik gösteren 12 sistein rezidüsü vardır. TIMP-1 ve TIMP-2 'nin % 40 oranında aminoasid dizin benzerliği vardır. Dağılımı iyi bilinmemekle beraber eklem kıkırdaklarından izole edilmiştir. TIMP-2 kan-beyin bariyerinin proteolitik sızıntısını azaltmaktadır. Aktive olmuş metalloproteinazlara bağlanma yönünden TIMP-1 ile benzerdir. MMP-2 'nin proformu ile 1/1 oranında kompleks yapmaktadır. TIMP-2 sentezi forbol esterleri ile uyandırılmaz ve TGF-beta ile inhibe olmaz.

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & METALLOPROTEİNAZ & İNHİBİTÖR & TIMP-3:**

21 kDa ağırlığında nonglikozile metalloproteinaz inhibitörüdür. CHIMP-3 diye de adlandırılır. TIMP-3 ekstrasellüler matriksten transforme olmuş hücrelerin ayrılmasını kolaylaştırır ve morfolojik değişiklikleri başlatır.

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & METALLOPROTEİNAZ & KANSER:**

İnsan kanserlerinde tümör ile infiltre olmuş stromal hücrelerde matriksi degrade eden proteaz sisteminin komponentleri sıklıkla saptanmaktadır. Bu da kanser invazyonunda stromal hücrelerinde aktif rol oynadığını düşündürmektedir.

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & METALLOPROTEİNAZ & KARACİĞER:**

Hepatik fibrojenesis hem karaciğer hücrelerinin hem de ekstrasellüler matriksin oluşturduğu dinamik bir bütündür. Hepatik ekstrasellüler matriksin kalite ve kantitesindeki major değişiklikler ile karaciğerde yer alan hepatosellüler hücreler, İto hücreleri, depo hücreleri ve lipositlerin aktivasyonu fibrotik yeni matriksin gelişiminde esas rolü oynamaktadır. Sirotik karaciğer altı kattan daha fazla

ekstrasellüler matriks içermektedir. Sirozun erken aşamalarında Disse aralığında tip III, tip V kollajen ve fibronektin miktarları artmıştır. Karaciğer fibrozisinden geri dönüş multipl ekstrasellüler matriks komponentlerinin ve tip 1 kollajenin dejenerasyonunu gerektirir. Diğer yandan aktive karaciğer hücrelerinin apoptozis yolu ile ortamdan uzaklaştırılması fibrozisin geri döndürülmesi için bir yol olabilir.

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & METALLOPROTEİNAZ & SINIFLAMA:**

Matriks metalloproteinazlar substrat spesifitesine göre 4 ana grupta sınıflandırılabilir: Kollajenazlar (MMP-1, MMP-8, MMP-13), jelatinazlar (MMP-2, MMP-9), stromelysin'ler (MMP-3, MMP-10, MMP-11), membran tipi metalloproteinazlar.

MMP-1: Fibroblast kollajenaz, intersiyel kollajenaz: 1962 'de ilk kez kurbağa yavrusunun kuyruk kısmının çözünmesini sağlayan bir proteaz olarak tanımlanmıştır. Latent formu 55 kDa, aktif formu 43 kDa ağırlığındadır. Tip I, II ve III kollajeni sindirir. Ayrıca tip VII ve X kollajenin yıkılımında rol oynar.

MMP-2: Jelatinaz A: Latent formu 72 kDa, aktif formu 66 kDa ağırlığındadır. Tip IV, V, VII, X kollajeni, jelatin, elastin, laminin ve fibronektini parçalar.

MMP-3: Stromelysin 1: Transin: Latent formu 57 kDa, aktif formu 46 kDa ağırlığındadır. Stromelysin üretimi fibroblast ve kondrositlerdeki büyüme faktörleri, sitokinler ve tümör promoterleri ile indüklenmektedir. Substratları: Proteoglikanlar, laminin, fibronektin, tip III, IV, V, IX kollajen ve jelatinlerdir.

MMP-7: Matrilysin: Putative matrix metalloproteinase 1, PUMP1: Ek metalloproteinaz olarak da bilinen bu molekülün latent formu 28 kDa, aktif formu 19 kDa ağırlığındadır. Metalloproteinaz ailesinde stromelysin 'lerin bir alt grubu olarak bilinir. Jelatin, elastin, fibronektin, laminin, entaktini parçalama özelliği nedeniyle stromelysin'lere benzer geniş bir substrat spesifitesi gösterir.

MMP-8: Nötrofil kollajenaz: 75 kDa büyüklüğündeki proenzimin aktif formu 58 kDa ağırlığındadır. Nötrofil kollajenazda, fibroblast kollajenazda bulunmayan 6 glikozilasyon sahası vardır. Tip I, II ve III kollajeni yıkmaktadır.

MMP-9: Jelatinaz B: Latent formu 92 kDa, aktif formu 84 kDa ağırlığındadır. Jelatin ve tip IV bazal membran kollajeni için substrat spesifiktir. Diğer substratları tip I, III, V kollajen, elastin ve fibronektindir.

MMP-10: Stromelysin 2: Transin 2: Latent formu 57 kDa, aktif formu 46 kDa ağırlığındadır. Fibronektin, tip III, IV, V kollajen ve jelatinlere etki gösterir.

MMP-11: Stromelysin 3: Alfa-1 proteaz inhibitörleridir.

MMP-12: Metalloelastaz: Elastin, fibronektin ve kazeini parçalar.

MMP-13: Kollajenaz 3: Tip I kollajeni parçalar.

*** EKSTRASELLÜLER & MATRİKS & METALLOPROTEİNAZ & YAPI:**

Metalloproteinaz başlıca 5 bölgeden oluşmaktadır.

- 1- Predomain: 80-90 aminoasid içeren aminoterminal propeptiddir. Molekülü sekresyon için hedefleyen, ancak daha sonra uzaklaştırılan ve latent enzimde bulunmayan sinyal peptid dizesidir.
- 2- Prodomain: Enzim aktivite olduğunda çıkarılır ve yüksek derecede korunmuş PRCGVDPV dizesi içerir. Prodomain yapısında bulunan sistein rezidülerinin enzimin latent formunun korunmasında rol oynadığına inanılır. Prodomain 'in çıkarılması, inaktif proenzimin aktif forma dönüşmesini sağlar.
- 3- Katalitik bölge: Histidin rezidüleri içeren, bakteriyel metalloproteinazlardan termolizine analog olan ve fonksiyonel stabilitenin korunması için gerekli olan çinko iyonunu içeren bölgedir. Jelatinaz A ve B, katalitik bölgelerinde fibronektinin kollajen bağlayan bölgesi ile etkileşime girmede fonksiyonel rolü olan sisteinden zengin jelatin bağlayan bir ekstra domain içerirler.
- 4- Prolinden zengin bölge: Katalitik bölge ve son bölge arasında yer alır.
- 5- Hemopeksin benzeri bölge: Son kısımda HEM bağlayan moleküllere dizin benzerliği nedeniyle, hemopeksin olarak adlandırılan bölge yer alır. Bu bölge N ve C terminal kısımları bağlayan disülfid bağı içerir ve katalitik bölgeye 5-10 aminoasitlik prolinden zengin bir bölge ile bağlanır. Metalloproteinaz 7 dışında tüm metalloproteinazlarda bu bölge vardır. Bu bölgenin fonksiyonu bilinmemekle birlikte substrat spesifitesini sağlama yada plazminojen aktivatör ürokinaz

sistemine analog olma özelliği ile, hücre yüzey reseptör alanını tanıma fonksiyonu gösterdiği ileri sürülmektedir. Bu bölgenin substrata bağlanma dışında matriks metalloproteinazın inhibitörü ile etkileşiminde de rol oynar.

*** EKSTRENSEK ALLERJİK ALVEOLİT: BAKINIZ PNÖMONİ & HİPERSENSİTİVİTE**

*** EKSTROFİA VESİCA:**

Erkeklerde 3-4 kat daha sıktır. Erkeklerde epispadias, kadında bifid klitoris ile beraberdir. Symphysis pubiste ayrılma, linea alba 'da genişleme, abdominal duvarda defekt ve umbilikal herni, mesane ön duvar yokluğuyla karakterizedir. Ekstrofia vesica tedavi edilmezse ileride mesane kanserine zemin hazırlar. Ekstrofia vesica olanların % 50 'sinde rektal inkontinans vardır.

*** E VİTAMİNİ: BAKINIZ TOKOFEROL.**

*** EVRİM:**

20. yüzyıl insanı, zaman içinde yer değiştirmiş taş devri insanıdır. Nükleer DNA 'nın spontan mutasyon oranı her bir milyon yılda % 0.5 'dir. Bu demektir ki insanın yerleşik düzene geçişinden bu yana, yani 10.000 yıllık süreçte genlerimizde milyonda 5 değişiklik olmuştur.

*** EVRİM & HÜCRE:**

Hücrelerin olağanüstü kompleks içeriğinin bir plazma membranının içinde paketlenmiş halinin 3.800 milyon yıl önce yaratıldığı düşünülmektedir. Hücrelerin varoluş amacı yeni oluşan genleri sürekli evrim geçiren zor çevre şartlarından korumaktır.

*** EWİNG SARKOMU:**

İlk kez 1921 yılında James Ewing tarafından, genellikle uzun kemiklerde görülebilen, küçük yuvarlak hücrelerden meydana gelen, vasküler ve hemorajik bir tümördür. En sık 2. dekatta görülür. 16 yaş altında yıllık insidans milyonda 2 iken 16-22 yaşları arasında milyonda 4 'tür. Periferik nöroepitelyoma denilen bir nöroektodermal tümöre benzer genetik, moleküler ve sitogenetik özellikler taşır. Ewing sarkomu, aynen küçük hücreli akciğer karsinomu gibi sistemik bir hastalıktır. Olguların % 15-54 'ü ilk tanı esnasında uzak metastazlarla gelir. Çocuklarda osteosarkomdan sonraki primer maliyn kemik tümörleri arasında 2. sıradadır. Maliyn kemik tümörlerinin % 7 'sini oluşturur. En sık yerleşim yeri femur, pelvik bölge, ekstremiteler, vertebralardır. Metastazlar daha çok hematogen yolla meydana gelir ve en sık akciğeri (% 42) etkiler. Bununla birlikte kemik ve kemik iliği tutulması sıktır. Hastalığın nöral kılıftan ve nöroektodermal pluripotent hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir. Karında en sık retroperitoneal alanda, paravertebral bölgede, toraksta yine en sık paravertebral alanda bulunur. Primer tümör volümü, metastaz bulunması ve pelvik yerleşim prognozu kötü etkiler. Tümör göreceli olarak radyosensitiftir. Tedavide radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi kullanılabilir (Oto Ö ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 1997; 3: 13-7).

*** FABRY'S HASTALIĞI:**

X 'e bağlı geçiş gösteren bir hastalık olup alfa-galaktozidaz enzimi eksiktir. Glikosfingolipid ve trihegzoz seramid maddelerinin sistemik birikimi sonucu damar ve böbrek yetmezliği gelişir. Hastalar genelde 30-40 yaşlarında ölürlür. Yüksek ateş, akroparezi, genital bölge ve kalçada deri lezyonları vardır.

*** FAGOSİTOZ:**

Mikroorganizma veya solid partiküllerin bir cep oluşumuyla birlikte sitoplazmaya dahil edilmesi eylemidir. Dijestif vaküol lizozom ile birleşince fagolizozom oluşur. Akut enfeksiyonlarda fagositoz yeteneği artar. Oksidatif olmayan mekanizmada hidrolitik enzimler, oksidatif olan mekanizmada ise süperoksit dismutaz ve myeloperoksidaz enzimlerinden açığa çıkan süperoksit, hidrojen peroksit gibi toksik metabolitler mikroorganizmayı parçalar. Kronik granülomatöz hastalığında oksidatif yıkım yolu çalışmadığından bakteriyel enfeksiyonlara eğilim oluşur.

Hiperozmolarite fagositozu inhibe eder. Çünkü fagositozla aşırı mineral yüklenilmiş olur. Hipofosfatemide fagositozu inhibe eder. Çünkü fagositoz eylemi ATP 'ye ihtiyaç duymaktadır. Diyabetes mellitüsde hiperglisemi nedeniyle fagositoz baskılandığından piyogenik ve mantar enfeksiyonlarına

eyilim ortaya çıkar. Kortikosteroidler membran stabilitesini arttırdığı için lizozom membranı parçalanıp dijestif vaküole açılmaz.

*** FAKTÖR 8:**

Yarılama ömrü 11 saattir.

*** FALLOT TETROLOJİSİ:**

Eforla artan şiddetli siyanoz, hipokrat parmağı, efor intoleransı, büyümede gecikme, polisitemi, EKG 'de sağ aks sapması vardır. Pulmoner stenoz üfürümü duyulur. (% 20 olguda) aort kavsi sağdadır. Akciğer hilusundaki damar gölgeleri azalmıştır. Aort, pulmoner arter ve ventrikül aynı zamanda dolar. Oysa aort, pulmoner arterden 5-6 saniye sonra dolmalıdır. Scatting gözlenebilir.

*** FAMILİYAL AKDENİZ ATEŞİ:**

Çocukluk yaşlarından başlayan, intermittan ateş ile kendini gösteren bir hastalıktır. Ateş, karın ağrısı, plevral ve peritoneal sıvı birikimi, eritemli deri lezyonları, baş ve eklem ağrılarıyla birlikte. Ataklar yıllarca süren bir sessizlikten sonra bile geri dönebilir. Arap, Musevi, Türk ve Ermeni ırkında sıktır. Seröz zarları tutan bu hastalığın seyri sırasında % 40 oranında plörezi atağı görülmektedir. Tedavide Colchisin kullanılır.

*** FAMILİYAL JORDANS ANOMALİSİ:**

Nötrofil, eozinofil ve monositlerde sitoplazmik vaküollerle seyreden fakat lökosit fonksiyonlarını bozmayan familial Jordans anomalisi buna örnek olarak verilebilir.

*** FAMILİYAL POLİPOZİS:**

13 yaşın üstünde görülür. Zaman zaman gelen karın ağrısı, diyare, bol mukus, kanama gözlenebilir. Hastalarda malinyite gelişebilir.

*** FAMOTİDİN:**

H2 reseptör antagonistidir. Biyoyararlanımı % 40-45 'dir. Tek metaboliti S oksididir.

*** FANCONİ-BİCKEL SENDROMU:**

Fanconi-Bickel Sendromunda GLUT-2 yoktur. Bu sendromda sırasıyla karaciğer ve böbrekte transmembran glukoz geçişinin ortadan kalkmasının neden olduğu bir hepatomegali ve renal tübülopati vardır.

*** FANCONİ SENDROMU:**

İskelet anomalisi ve pansitopeni vardır.

*** FANTOM TÜMÖRÜ:**

Minör fissür içinde toplanan sıvının posteroanterior akciğer grafisinde kitle imajı vermesidir. Diüretik tedaviyle birkaç günde iyileştiğinden hayalet (fantom) tümör denilmiştir.

*** FARABİ:**

İbni Sina 'nın hocasıdır. İslamiyette aklın öncülüğünü benimseyen felsefenin kurucusudur.

*** FARİNJİT:**

Çoğunlukla soğuk algınlığının bir komponentidir. Faringotonsillitlerin % 80-90 'ı viruslarla meydana getirilir. Özellikle Rhinovirus, Corona virus, parainfluenza ve adenovirusların ilk sırada geldiğini belirtmek yerinde olacaktır. Adenovirus ve EBV ile enfekte olguların yarısında ağır eksudatif farinjit oluşur. Bazı adenovirus serotipleri ateş, konjunktivit, farinjit ve servikal lenfadenit ile karakterize bir sendrom yaparlar. Faringokonjunktival ateş denilen bu sendrom bazan çocuklar arasında epidemi yapmaktadır. Herpes simplex, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae ve Yersinia enterocolitica diğer farinjit nedenleridir.

Farinjitli olan hastalar tipik olarak faringeal eritem ve ödem, tonsiller eksuda, anterior servikal lenfadenopati ve ateş geliştirirler. Bu hastalardaki disfajinin nedeni faringotonsiller ödem, hiperemi ve

servikal lenfadenopatidir. Etken A grubu beta-hemolitik streptokoklar ise tonsil veya farinks üzerinde beyaz membranlar gözlenebilir. Genel olarak tüm farinjitlerin % 15 'ne A grubu beta-hemolitik streptokoklar neden olur; ancak çocuklarda tüm boğaz ağrılarının yarıya yakını Strep. pyogenes 'e bağlıdır.

Faringotonsillitlerin çoğu spontan düzelir. Başlıca komplikasyonlar peritonsiller apse, servikal veya retrofaringeal apsedir. Ajan streptokok ise akut glomerulonefrit veya akut eklem romatizması oluşabilir. Komplikasyonlar genelde bakterilere bağlı ortaya çıkar ve tedavisi (10 gün) penisilin G ile yapılır.

* FARİNJİT & MEMBRANÖZ:

Başlıca 6 nedenden ileri gelmektedir.

- 1) A grubu beta-hemolitik streptokoklar
- 2) Difteri → Grimsi farinjeal membranın çevresinde minimal hiperemi vardır. Servikal lenf bezleri o kadar büyüyebilir ki "boğa boynu" görünümü oluşabilir. Nabız, ateşle orantısız bir şekilde artar. Hasta kabakulak zannedilebilir. Difteri antitoksini hayat kurtarıcı olabilir.
- 3) Vincent Anjini → Kötü ağız hijyeni olanlarda Gram-negatif bakteriler, anaeroplara, spiroketler, Borrelia vincenti ve diğer anaerobik fuzobakterilerce meydana getirilir. Tedavi penisilin ile yapılır.
- 4) Enfeksiyöz Mononükleoz → Olguların % 80 'nde farinjit vardır. Bazan da membran formasyonu meydana gelir. Korizal semptomlar yoktur. Splenomegali ve posterior servikal lenf bezleri tanı koydurucu olabilir. Tonsiller büyür. Bazı vakalarda bu büyüme o kadar fazla olur ki fatal üst havayolu obstrüksiyonu meydana gelebilir. Periferik kanda atipik mononükleer hücreler (Downey) vardır. Paul-Bunnell testinde heterofil antikorlar saptanır. Paul-Bunnell testi negatif ise EBV-spesifik IgM aranmalıdır.
- 5) Kandidiyazis
- 6) Lösemi gibi kan diskrazilerinde

* FARİNK:

Solunum ve sindirim yolu olmak üzere iki işlevi bulunan farinks herhangi bir kemik veya kıkırdığa sahip değildir. Bu nedenle kolapsa karşı korunamaz ancak yutma sırasında fizyolojik olarak kolapsa uğrar. Farinksin arka kısmı vertebralarla komşudur.

* FASCIOLA HEPATICA:

Fasciola hepatica, erişkinleri 2-3 cm. boyunda, 1-1.5 cm. eninde, yaprak şeklinde morfoloji gösteren, safra yollarında yaşayan bir trematoddur. Safra yollarındaki erişkin parazitlerin yumurtaları barsağa ulaşır ve dışkıyla atılır. Yumurtalar nemli toprakta uygun ısıda gelişirler ve 15-20 gün içinde miracidium teşekkül eder. Yumurtanın kapağını iten miracidium suda yüzer ve arakonakçısı olan tatlısu gastropodlarının vücuduna girer. Miracidium arakonakçada sporokist ve redia safhalarını geçerek cercaria 'ları oluşturur. Arakonakçıyı terkeden cercaria 'lar suda yüzerler ve çekmenleriyle su bitkilerinin yapraklarına yapışarak metacercaria halini alırlar. Su bitkilerini yiyen veya bu suları içen insan ve hayvanların sindirim sistemine ulaşan metacercaria 'ların dış kabukları erir ve daha sonra safra yollarına ulaşarak erişkin hale geçerler.

Fasciola hepatica primer enfeksiyonundan 3 hafta sonra ince barsak lamina propria tabakasında yoğun bir eozinofil lökosit infiltrasyonu oluşmakta ve oral reenfeksiyona karşı güçlü bir direnç gelişmektedir. Fasciola hepatica enfeksiyonu aynı zamanda 4-6. haftalarda maksimum düzeyine ulaşarak 14. haftada normale dönen bir intestinal mast hücre hiperplazisini tetiklemektedir. Fasciola hepatica primer enfeksiyonunda karaciğerde enflamatuvar hücreler ve bağdokusu ile dolu hemorajik tünellerin meydana geldiği, parazitin safra kanallarına girmesiyle bu reaksiyonun daha şiddetlendiği gözlenmiştir. Atimik hayvanlarda Fasciola hepatica 'nın migrasyonu karaciğerde sınırlanamayan bir hasarın meydana geldiği bildirilmiştir. Dolayısıyla bu gözlem T hücre bağımlı reaksiyonların Fasciola hepatica 'nın tetiklediği hasarı modüle edebileceğini göstermektedir.

Fasciola hepatica enfeksiyonu kemirgenlerde hem periferik kan hem kemik iliği eozinofilisini tetikleyen bir parazitozudur. Eozinofillerin immün serumun varlığında kistten yeni çıkmış olan Fasciola hepatica 'nın tegumentine adezyon gösterebileceği bilinmektedir. Bununla beraber Fasciola hepatica 'ya bağlanan eozinofillerin paraziti öldüremedikleri izlenmiştir. Bunun nedeni belki de parazitin yüzeyindeki antijen-antikor komplekslerinin oluşturduğu tabakadır. Kaldı ki Fasciola hepatica salgıladığı katepsin L proteinaz ile konakçı immünoglobulinlerini parçalayarak juvenil kistlere eozinofillerin adezyonunu önlemektedir. Her ne kadar eozinofillerin antikor bağımlı juvenil Fasciola hepatica adheransı

nötrofillerden uzun süreli olsa da parazit, dış glikokaliks tabakasında hızlı bir turnover yaparak granülositlerin yakın temasa girmesine pek izin vermemektedir.

*** FEBRİL PNÖMONİTİS SENDROMU: BAKINIZ NÖTROPENİ & FEBRİL & PNÖMONİ**

Nötropenik bir hastada ateş ile birlikte pnömonitis olmasıdır.

*** F DALGALARI:**

Flutter dalgalarıdır. EKG 'de atriyum dalgaları testere dişi gibidir.

*** FEF25-75:**

Maksimum ekspiryum ortası akım hızıdır. Lt/sn olarak ifade edilir. Zorlu ekspirasyonun efora bağlı olmayan segmentidir. Orta ve küçük havayolu obstrüksiyonunu gösteren en duyarlı parametredir.

*** FEF50:**

Zorlu vital kapasitenin % 50 'sindeki akım hızıdır.

*** FEF75:**

Zorlu vital kapasitenin % 75 'indeki akım hızıdır.

*** FEKONDASYON:**

Sperm, coitus 'ta fallop kanalını baştan başa 5 dakika içinde geçebilmiştir. Bu hız spermin yüzerek yapabileceği hızın 10 katıdır. Sperm hayvancığı ortalama 5 mm/dak hızda ilerler. Spermatozoidin kapasitasyon devresi 3 saat sürer. Bu esnada akrozomdaki proteaz açığa çıkmaktadır.

Ovum, overlerden atıldıktan sonra ancak 24 saat canlı ve döllenmeye elverişli durumunu koruyabilir. Sperm hayvancığı ise 72 saate kadar dayanabilir.

*** FELDSPAR:**

(Na⁺) ve (K⁺) alüminyum silikattır.

*** FEMORAL HERNİ:**

Çevresi sert dokularla kaplı olduğundan boğulma riski fazladır. Kasıkta nevralji şeklinde ağrı, bulantı, kusma şikayeti vardır. Uyluğu karınlarına çektiklerinde ağrı kaybolur. Buna 'Astley Cooper' belirtisi denir. Femoral fitik vena saphena magna varisiyle karışabilir. İçeri sokulabilen femoral fitik ligamentum inguinale altından çıkmış psoas apsesiyle karışabilir.

*** FENİTOİN:**

Difenil hidantoin. Dilantin ve eptantoin tablet diye formları vardır. Uzun süreli fenitoin kullanımında lenfadenopati görülebilir. En sık servikal bölgeyi tutar.

*** FENOBARBİTAL:**

Hücum dozu 15-20 mg/kg. 'dır. Doz günde 2 defada verilir. İdame dozu 5 yaşın altındakilerde 2-3 mg/kg. iken 5 yaşın üstündekilerde 3-5 mg/kg. 'dır. Luminal tablet diye formu vardır.

*** FENOKSİBENZAMİN:**

Alfa adrenerjik bloker.

*** FENTANİL:**

Primer olarak karaciğerde metabolize olur. İntravenöz verildiğinde etkinin başlangıcı anidir. Solunum üzerine etkisi analjezik etkisinden uzun sürebilir. Çizgili kas ve yağda birikir. (0.1) mg. Fentanilin analjezik etkisi 10 mg. morfine eşdeğerdir. Kaslarda rijidite görülebilir.

*** FENTOLAMİN:**

Alfa adrenerjik bloker.

*** FEOKROMASİTOMA:**

Hastalık baş ağrısı, çarpıntı, terleme, hipertansiyon atakları ile başvurabilir. Kan volümü düşük olduğu için yükseltilir. Aritmi de varsa beta blokerler kullanılır. Çukolata, çay, kahve gibi yiyecekler minimum 2 gün yasaklanıp idrarda vanilil mandelik aside bakılır.

* FERRİTİN:

Apoferitin molekül ağırlığı 465.000 Dalton'dur. Ferri demir taşıyan ve kendi ağırlığının % 23 'ü kadar demir bağlayabilen renksiz bir proteindir. Retikuloendotelial sistemde fazla miktarda bulunan ferritin 4500 demir atomunu bağlar. Apoferitin molekülünün dış yüzünde ferro demiri ferrik demire oksitleyen enzimatik bölgeler bulunur. Demirin depo şekli olan ferritin barsaklardan başka karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunur. Tüm ferritin 'in ancak % 1 'i plazmadadır. Ekstrasellüler ferritin 'in direkt demir metabolizmasından çok myelopoezis, immüno-supressif aktivite ve lenfosit proliferasyonu üzerinde regülatör etkisi olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir.

Ferritin bir tümör markırı olarak kullanılabilir. Bununla beraber maliyn hastalıklar dışında enfeksiyonlarda, karaciğer hastalıklarında, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği ve hemopoetik sistem hastalıklarında ferritin düzeyi artmaktadır. Malinyitelerde serum ferritin düzeyini yükselten mekanizmalar:

- 1) Enflamasyon
- 2) Doku nekrozu
- 3) Tümör hücrelerinin ferritin salgılaması
- 4) Retikuloendotelial sistemde demir depolarının artmasıdır.

* FET: ZORLU EKSPİRYUM ZAMANI

Zorlu vital kapasite manevrası sırasında trakea üzerinden steteskopla ekspiryum zamanı ölçülür. FET 5 saniyeden kısa ise ileri derecede havayolu obstrüksiyonu yoktur. 6 saniyeden uzun ise FEV1/FVC < % 50 'dir.

* FETAL SOLUNUM:

İlk kez 1888 'de Ahfeld, fetusun ritmik solunum hareketlerine dikkat çekmiştir. İntrauterin 13. haftada solunum hareketleri başlar. Düzensiz, epizodik, abdomene paradoks bir harekettir. İntrauterin respiratuvar aktivite nedeniyle amniyotik sıvı akciğerler tarafından aspire edilir. Solunum hareketlerinin frekansı 30-90/dak. arası değişir. Fetal solunum hareketleri özellikle diyafragmatik aktivite nedeniyle oluşmaktadır. İn hale edilen sıvının miktarı fetusun yaşı ve büyüklüğüyle artar. Terme yakın 190 ml/gün olur. Respiratuvar hareketler esnasında -2 ile 20 mm.Hg arasında intratrakeal basınç değişimleri saptanmıştır. Doğuma yakın fetal solunum hareketleri azalır. Maternal aktivite ile respiratuvar hareketler artar. Yine maternal kan glukoz seviyesine paralel olarak fetal solunum hareketleri, yemeklerden sonra artar. Plasental yetmezlikte ve fetusun sağlığının tehlikede olduğu durumlarda ise fetal solunum hareketleri azalır, şekli değişir ve yerini gasping tipi zorlu solunum alır. Travay esnasında pH ve PO₂ 'deki düşmenin olduğu durumlarda fetal kalp frekansındaki deselerasyonlara paralel olarak fetal solunum hareketleri de azalır.

* FETOPATİ:

30 yaş ve üzerindeki kadınlarda geç fetus ölüm riski % 40 daha fazladır. Yine 35 yaşın üstünde erken doğum, düşük doğum ağırlığı riski artar. Bunun nedeni herhalde anne yaşının artmasıyla uteroplasental perfüzyonun azalmasıdır.

* FETUS:

Fekondasyondan 9-12 gün sonra laküner devre başlar. Buna hemotrofik beslenme denir. Embryo, 2. ayın sonunda fetus adını alır. Fetus ağırlığı, fetus yaşının kübüyle orantılıdır.

* FETUS & BÖBREK:

Gebeliğin ikinci yarısında fetal böbrekler idrar çıkarma yeteneğine sahiptir ve normalde in utero idrar çıkartılır.

* FETUS & ENFEKSİYON:

HBV, HSV, HIV genelde doğum esnasında bulaşır. Ama CMV her zaman bulaşabilir.

*** FETUS & KAN:**

3 haftada vitellus kesesi ve plasentanin mezotelyal tabakalarında çekirdekli eritrositler yapılırken 1 hafta sonra nukleusu olmayan eritrositler fetal mezenşim ve fetal damarların endotelinde yapılmaya başlar. Altıncı haftada karaciğer, 3. ayda dalak, kemik iliği ve öteki lenfoid dokular da kan yapımına başlar.

Tam gelişmiş fetusta demirin yaklaşık 1/3 'ü karaciğerde depolanır ve bu demir doğumdan aylarca sonra ek hemoglobin oluşumu için kullanılabilir.

*** FETUS & KAS:**

Fetus, adaleler oluşur oluşmaz hareket etmeye başlar. Ama bunu ancak 4-5 aylıkken farkedebiliriz.

*** FETUS & SİNİR:**

Myelinizasyon ancak postnatal birinci yılda tamamlanır.

*** FETUS & SOLUNUM:**

Gebeliğin ilk trimestrinin sonunda başlayan solunum hareketleri fetal hayatın son aylarında inhibe olur. Doğuma kadar alveol epitelinden salgılanan bir sıvı akciğer boşluklarının temiz bir sıvı ile dolmasını sağlar.

*** FIÇI GÖĞÜS: Barrel chest.**

Yardımcı kasların sternumu yukarı ve dışa doğru çekmesi sternal açının büyümesine ve sonuçta toraks ön-arka çapının artmasına neden olur. Uzun süreli çekme işlemi fiçi göğüs deformitesini oluşturur. Hiperinflasyon durumunda göğüs kafesi inspirasyon pozisyonunda olduğundan genişlemiştir ve her iki tarafta hareket kısıtlanmıştır. Bu pozisyonda interkostal kasların etkinliği azalır ve yardımcı solunum kasları inspirasyonda aktif rol alırlar. Akciğerlerin hiperinflasyonuna bağlı olarak diyafragma basık olduğundan inspirasyonda, diyafragmanın kontraksiyonuyla göğüsün aşağı kesimleri içeri doğru çekilir. Hastada büyük bir enerji karşılığında ortaya çıkan negatif intratorasik basınç diyafragmayı da inspirasyonda yukarı çeker. Ekspirasyonda ise intratorasik basıncın yükselmesi diyafragmayı aşağı doğru iterek karın ön duvarını bombeleştirir.

Amfizemde FRC 'nin artışı toraks ön-arka çapını artırarak fiçi göğüs görünümünü ortaya çıkarır. Bu hastaların çoğunda yan tarafta interkostal aralıktaki, inspirasyonda içe çekilme veya taraklanma hareketi görülür. Bu olgularda interkostal çekilmeyle birlikte karın içe doğru hareket ediyorsa bu duruma paradoks solunum denir ve durum solunum yetmezliğinin klinik belirtisidir.

*** FITİK: HERNİ 'YE BAKINIZ.**

*** FİBRİNOJEN:**

Akut faz reaktantı ve pıhtılaşma sistemindeki 1 no 'lu faktördür. Endotel hücre adezyonu, yayılması ve proliferasyonuna öncülük eder. Surfaktantı inaktive eder. Eritrosit agregasyonunu hızlandırarak kan viskozitesini artırır.

*** FİBRİNOLİTİK TEDAVİ & KOMPLİKASYON:**

Hemoraji trombolitik ajanların kullanımı sırasında görülen major bir risktir ve kontrendikasyonların temelini oluşturur. En önemli komplikasyonlar intrakraniyal kanamaya yol açabilecek serebrovasküler yada kraniyal travma anamnezi, intraserebral tümör veya kontrolsüz ciddi hipertansiyondur. Tedavi sırasında gastrointestinal, üriner veya serebrovasküler kanama riski mevcuttur. Trombolitik ilaçlar patolojik veya hemostatik pıhtı arasında ayırım yapmazlar. Vasküler injury 'lerin iyileşmesi için en azından 7-10 gün geçmesi gerekir. Fibrinolitik tedavide kateter giriş yerlerinde hematomlar oluşabilir. Aktif iç kanama, 2 ay içinde olmuş serebrovasküler aksidan ve diğer aktif intraserebral süreçler mutlak kontrendikasyon oluşturur. Büyük ameliyat, doğum, invazif girişim, son zamanlarda ciddi gastrointestinal kanama geçirmek relatif kontrendikasyonlardır.

Fibrinolitiklerin saklanma güçlükleri söz konusudur. Fibrinolitik tedaviye bağlı fatal idiosenkraziler gelişebilir. Fibrinolitik tedavi öncesi APTZ, trombosit sayısı, fibrinojen düzeyine bakılmalıdır.

*** FİBRİNOLİTİK TEDAVİ & PULMONER EMBOLİ:**

ABD 'de pulmoner emboli olgularının en az % 10 'u fibrinolitik tedavi almaktadır. Fibrinolitik tedavi derin ven trombozu rezolüsyonunu hızlandırır, yatış süresini kısaltır, rekürren derin ven trombozu frekansında ve postflebitik sendrom insidansını düşürür, sağ ventrikül fonksiyonunu ve pulmoner perfüzyonu hızla düzelttiği için mortaliteyi azaltır. Rezidü kalmasını engelleyerek kronik pulmoner hipertansiyondan korur. Bütün bunlar iddia edilen ama henüz tam anlamıyla kesinleşmemiş tezler olduğu için biz şimdilik sadece ciddi, ispatlanmış iliofemoral trombozu olanlara fibrinolitik tedavi denenebilir, demektedir. Aslında sadece heparin alan derin ven trombozlarında postflebitik rezidülerin frekansı o kadar fazladır ki fibrinolitik tedavi kullanırlılığını haklı çıkarabilir. Pulmoner embolide fibrinolitik tedavi düşünülüyorsa pulmoner anjiyografi yapıp kateter bırakılmalıdır. Önce 250.000 ünite streptokinaz inisiyal bolus veya 30 dakikalık infüzyonla doyurma dozu olarak verilir. Ardından 24 saat süreyle 100.000 ünite/saat streptokinaz ile devam edilir. Allerjik reaksiyonlar nedeniyle streptokinaz uygulamasından evvel hastaya antihistaminik ve steroid verilir.

Pulmoner embolide biz şu nedenlerden dolayı fibrinolitik tedaviyi uygulamıyoruz:

- 1) Fibrinolitiklerin etkinliği aşağı yukarı heparinle aynıdır.
- 2) Toksisiteleri çok fazladır. (% 45) oranında hemoraji ve (% 1-2) oranında hemorajiye bağlı ölüm görülmektedir.
- 3) Pulmoner embolide enfarktüs nadir. Olsa bile ufak bir skarla iyileşiyor. Yani fibrinolitik vermeye pek gerek yoktur.
- 4) Masif olgular zaten ilk birkaç saat içinde öldüklerinden bize ancak çok ciddi olmayan olgular ulaşıyor. Onların da endikasyonu zaten yok.
- 5) Fibrinolitik tedavi çok pahalıdır.
- 6) Plazminojeni tükettikleri için fibrinolitik tedavi sonrası oluşan trombüslerin endojen fibrinolitik yıkımları daha zor olur.

*** FİBROADENOM & MEME:**

Memenin en sık görülen beniyin tümörüdür. 20-30 yaşta sıktır. Juvenil tip fibroadenom 10-12 günde büyür.

*** FİBROBLAST & AKCİĞER:**

Akciğer fibroblastlarının fagositik yetenekleri ve desmozomları olmayıp faktör VIII içermezler. MHC class II ve Fc reseptörleri taşımazlar. Akciğer fibroblastları fibronektin, tip 1 ve tip 3 kollagen sentezlerler. IL-1 reseptörü taşırlar. Bu reseptörün uyarılması kollagen sentezini arttırmaktadır.

*** FİBROBLAST & AKCİĞER & HETEROJENİTE:**

Thy 1 antijenini taşıyan fibroblastlar daha iğsi olup sıklıkla intrasellüler lipid partikül içermektedirler. Thy 1 antijenini taşımayanlar ise daha yuvarlakımsı olup son derece gelişmiş bir mikrotübüler ve mikrofilamentöz ağ içermektedirler. Thy 1 antijeni taşıyanlarda kollagen sentezi 2-3 kat daha fazladır. Gamma-interferon sadece Thy 1 antijeni olmayan fibroblastlarda MHC class II antijen ekspresyonunu tetikleyebilmektedir. Sadece Thy 1-negatif fibroblastların IL-1 sentezleyebildiği bunun da IL-1 beta değil IL-1 alfa olduğu düşünülmektedir.

*** FİBROBLAST & AKTİVASYON:**

Fibroblast üzerindeki CD40 reseptörünün uyarılması siklo-oksijenaz 2 ve PGE2 sentezini indüklemektedir. Gamma-interferon fibroblast üzerinde MHC class I antijenlerinin artışına, MHC class II antijenlerinin belirmesine yol açar.

*** FİBROBLAST & İNTEGRİN:**

Fibroblastlardaki integrin ekspresyonu enflamatuvar sinyallerce değiştirilebilir. Mesela dermal fibroblastlar IL-1 beta, TNF-alfa ve gamma-interferona maruz kaldıklarında yüzeylerindeki alfa 1 ve alfa 5 integrinlerin ekspresyonuvartmaktadır. Bunun tersine PDGF 'ye maruz kaldıklarında alfa 1 integrin ekspresyonu azalmakta ancak alfa 5 integrin ekspresyonları yine artmaktadır. Buna benzer olarak sıçanların akciğer fibroblastları TNF-alfa veya gamma-interferona maruzkaldıklarında yüzeylerinde alfa

6 beta 1 integrin ekspresyonu artmaktadır. Bu integrinise laminin reseptörüdür (Am J Med 1999; 107: 268-79).

*** FİBROBLAST & KALP:**

Kalpdeki fibroblastlar, kalp bir hasara maruz kaldığında fibronektin ve kollagen sentezlerler. Kardiyak fibrozis diyastolik disfonksiyonun major bir determinantı olup aritmiler için uygun bir zemin hazırlamaktadır.

*** FİBROKSANTOMA: HİSTİYOSİTOMA, KSANTOGRANÜLOMA**

Yumuşak dokunun primer tümörüdür. % 1 'den azı maliyn gidişlidir. Yalnız histolojik görünümü ile malinyiteyi ayırt etmek mümkün olmamaktadır. Nadiren lipoprotein bozuklukları ve deri lezyonlarıyla birlikte trakea ve bronkusta yerleşir.

Philips, 1937 'de iki intratorasik ksantoma vakası yayınlamıştır. Her iki vakanın kostal açıda yerleştiği bildirilmiştir. Pulmoner fibroksantomaların çoğu küçük, periferik, sarı renkli sert nodüller şeklindedir. Sağlam plevrayla örtülüdürler. Olguların çoğu asemptomatiktir. Lezyonların hemen hepsi akciğer parankiminde yerleşir. Konservatif pulmoner rezeksiyon seçilecek tedavi yoludur.

*** FİBROMA:**

Sert, kireç beyazlığında girdaplı bir dokudan ibarettir. (% 10) bilateralidir. Oldukça ödemli olabilir. Kistik dejenerasyon görülebilir.

*** FİBROMYALJİ & PRİMER:**

Hastalık kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrıları, multipl hassas noktalarla karakterize, etiyojisi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır.

*** FİBRONEKTİN:**

Fibronektin tüm omurgalı canlılarda bulunan bir glikoprotein olup üzerinde kollajen, hücre ve heparin bağlayan iki subünitin bir çift disülfid bağı ile birleştiği bir dimerdir. Plazma fibronektini solübl bir fibronektin olup kan ve diğer vücut sıvılarında dolaşmaktadır. Kanın pıhtılaşmasını, yaranın iyileşmesini ve fagositozu arttırmaktadır. Plazma fibronektini başlıca karaciğer hücrelerince salgılanmaktadır. Solübl fibronektin dışındaki diğer fibronektin molekülleri hücre yüzeyinde lokalizedir veya ekstrasellüler matrikste depolanan "insolübl" fibronektin filamanları şeklinde dizilmişlerdir. Molekül ağırlığı 220.000 Dalton'dur. Hücre yüzeyindeki ve ekstrasellüler matriksteki fibronektin molekülleri ek disülfid köprüleriyle birbirine bağlanmışlardır. Hepatosit, fibroblast, makrofaj ve tip 2 pnömositlerce üretilir. Mezenşimal hücrelerin proliferasyon ve akümülyasyonunu sağlar. Fibronektin hücreye integrin adı verilen özgül reseptörler aracılığıyla bağlanır. Fibronektini bağlayan en az 8 integrin (VLA-4, VLA-5 gibi) ve laminin molekülünü bağlayan en az 5 integrin (VLA-6 gibi) tanımlanmıştır. Normal myokard dokusunda fibronektin, myositleri birbirinden ayıran düzgün, ince septalar halinde gözüktür.

*** FİBRONEKTİN & FİZYOLOJİ:**

Temel rolü fibroblast ve epitel migrasyonu, bağdoku hücrelerinde proliferasyon ve bağdoku matriks oluşumunun uyarılmasıdır. Fibronektin molekülünün en önemli yapısal özelliği çok sayıda bağlanma yeri taşımasıdır. Bu sayede fibroblastlar ile matriks komponentleri arasında bir köprü oluşturmakta ve bu hücrelerin normal doku çatısı bozulmuş bölgelerde toplanmasına neden olmaktadır. Aynı özelliği nedeniyle fibrine bağlanarak trombüs odaklarında, C1q 'ya bağlanarak immün kompleks depozisyonu olan yerlerde, denatüre kollajene bağlanarak doku hasarı olan bölgelerde birikmektedir.

Fibronektin hücreye integrin adı verilen özgül reseptörler aracılığıyla bağlanır. Fibronektin üst solunum yollarında Gram(+) bakterilerin floraya yapışmasına yardımcıdır. Streptokoklar lipoteikoik asid aracılığıyla epitelyal yüzeydeki fibronektine bağlanırlar. Fibronektin opsonin görevi görebilir. Normal myokard dokusunda fibronektin, myositleri birbirinden ayıran düzgün, ince septasyonlar şeklinde görülür.

*** FİBRONEKTİN & İMMÜNOLOJİ:**

TGF-beta, PDGF ve EGF (Epidermal growth factor) fibronektin üretimini artırır.

*** FİBRONEKTİN & PATOLOJİ:**

Akut enflamatuvar olaylarda bronkoalveoler lavaj sıvısında fibronektin düzeyi artar. İntersisyal akciğer hastalıklarında fibronektin üretimi 10-20 kat artmaktadır. Alveoler makrofajlar ve tip 2 pnömositlerden salınan fibronektin bronşiyal salgının disülfid bağlarını ayırıp akışkanlığını sağlar.

*** FİBROSARKOM:**

Radyo ve kemorezistandır. Hipoglisemi hastalığa eşlik edebilir.

*** FİBROTORAKS:**

Plevra boşluğunda fibröz dokunun birikmesi demektir. Hemotoraks ve ampiyeme bağlı oluşabilir. Hastalıklı tarafta volüm kaybı olur. Diyafragma aynı tarafta yükselir. Mediasten hastalıklı tarafa çekilir. Bu tarafta göğüs hareketleri ileri derecede azalmıştır. Hastalıklı tarafta bronş drenajı ileri derecede bozulduğu için kronik enfeksiyon eğilimi artar.

Fibrotoraksta primer semptom dispnedir. Perküsyonla matite veya submatite alınır. Solunum sesleri derinden gelir. Zorlu vital kapasite çok düşmüştür. Ventilasyon/perfüzyon bozulduğu için hipoksemi vardır.

*** FİBROZAN ALVEOLİT:**

İdiyopatik pulmoner fibrozis, Hamman-Rich Sendromu, Ossler-Charcot Hastalığı diğer isimleridir. İlk kez 1975 yılında Liebow hastalığı 5 alt gruba ayırarak sınıflandırmıştır: Usual interstisyel pnömoni, deskuamatif interstisyel pnömoni, lenfoid interstisyel pnömoni, dev hücreli interstisyel pnömoni, bronşiyolit obliterans. Bunlardan idiyopatik pulmoner fibroze en uyanı usual interstisyel pnömonidir.

*** FİBROZAN ALVEOLİT & EPİDEMİYOLOJİ:**

Fibrozan alveolit hemen her zaman 50 yaşın üstündeki yetişkinlerde görülür. Toplumdaki sıklığı 3-4/100.000 gibidir.

*** FİBROZAN ALVEOLİT & ETİYOLOJİ:**

Bleomisin, metotreksat ve amiodaron fibrozan alveolite benzer bir tabloya yol açabilmektedir. Yine İnfluenza A2 virusunun fibrozan alveoliti indüklediği bildirilmiştir.

*** FİBROZAN ALVEOLİT & KLİNİK:**

Başlıca semptomlar efor dispnesi, taşipne, iştahsızlık, ateş, kilo kaybı, artralji ve myaljilerdir. Nefes darlığı ve nonproduktif hatta metalik öksürük vardır. Dispnenin nedeni fibrozisin J reseptörlerini uyarmasıdır. Hastaların % 60-70 'inde çomak parmak vardır. Akciğer oskültasyonunda olguların % 60 'nda özellikle bazallerde tüm inspirasyon ve ekspirasyonu kaplayan raller duyulur. "Sellofan raller" de denilen bu ek sesler fibrozis sonucu kapanmış bulunan periferik hava yollarının birden açılmasından oluşur. Siyanoz özellikle efor sırasında ortaya çıkar. Plevral efüzyon nadirdir. Varsa bu durumda romatoid artrit ve lupus araştırılmalıdır.

*** FİBROZAN ALVEOLİT & KOMPLİKASYON:**

Hastalığın gidişinde % 70 oranında parmaklarda çomaklaşma olur. Özellikle ayak parmaklarında belirgindir. Hipokrat parmağı oluşmasının en muhtemel nedeni akciğerin vazoaktif maddeleri tutma fonksiyonunun azalmasıdır. İleri dönem olgular bronkoalveoler cell karsinom, küçük hücreli akciğer karsinomu ve adenokarsinom ile beraber olabilir. İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının % 10 'unda akciğer kanseri gelişmektedir (Lynch JP, Toews GB. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998, Chapter 70). Pnömotoraks, akciğer enfeksiyonları, konjestif kalp yetmezliği ve tromboembolik olaylar diğer komplikasyonlardır.

*** FİBROZAN ALVEOLİT & LABORATUVAR:**

Olguların % 30-50 'sinde romatoid faktör veya anti-nükleer antikor pozitifdir. Gamma-globulin ve sedimantasyon düzeyleri artmıştır. İleri dönemde kanda immün kompleksler görülür ama bunların patogenezdaki rolleri belirgin değildir. İlk bozulan solunum fonksiyon testi parametreleri akciğer

volümlerinde azalma ve DLCO 'daki düşmedir. Hastalık apekslere doğru ilerledikçe akciğer volümleri azalır. Difüzyon kapasitesinin düşmesinin nedeni alveolokapiller membranın kalınlaşmasından çok difüzyon alanının daralmasıdır. Çünkü hastalık kapiller yatakta harabiyet meydana getirmektedir. Hastalık ilerledikçe restriktif patolojiye obstrüktif patern de eklenir. Bunun nedeni bronşiyollerin tutulmasıdır. Kompliyans çok düştüğü için restriktif tipte bir solunum bozukluğu ortaya çıkar ve solunum işi de artar. İdiyopatik pulmoner fibroziste serum anjiyotensin konverting enzim düzeyleri artmaz (Lynch JP, Toews GB. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998, Chapter 70).

*** FİBROZAN ALVEOLİT & PATOGENEZ:**

ANA, RF, lupus hücresi, hiperglobulinemi, cryoglobulinemi, eozinofili, Coombs testinin pozitifliği ve kompleman seviyesindeki azalma nedeniyle hastalığın bir hipersensitivite ve otoimmün hastalık olduğu kabul edilmektedir. Hakikaten de immünofluoresan boyamayla alveol duvarlarında immünoglobulinler ve kompleman birikimi ve bazan bronkoalveoler lavaj sıvısında immün kompleksler bulunur. Bu olgularda HLA-B28 ve HLA-DR2 sıktır. Hastalarda akciğer dokusunda EBV genomunun saptanmış olması temeldeki alveoliti EBV 'nin yaptığını düşündürmektedir. Anti-HCV sıklığı ise sık hospitalizasyona bağlanmıştır.

Fibrozan alveolitte hücre tipini ve lezyonun cinsini meydana getiren asıl patoloji Coombs ve Gell 'in sınıflamasına göre tip 3 immün yanıttır. Yani immün kompleksler akciğer damarlarına çöküp kompleman aktivasyonuna yol açarlar. İmmün kompleksler alveolar makrofajı aktive ettiğinde makrofajın büyük ve küçük molekül ağırlıklı nötrofil kemotaktik faktörler (IL-8 gibi) salgıladığını biliyoruz. Bu da fibrozan alveolitte gözlenen nötrofilik alveolit oluşumunu açıklayabilir. Alveolar makrofaj aktive olunca TGF-alfa, fibronektin ve AMDGF (Alveolar macrophage derived growth factor) gibi fibroblast uyarıcılarını salgılar.

Akciğer parankiminde hyalüronik asid sentezinin artması fibroblast aktivasyonunu gösterir. Fibrozan alveolitte alveolar epitel örtüsüne ve tip 2 pnömositlere karşı antikorlar olduğu bildirilmiştir. Ayrıca alveoler septumlardaki hücrelerin çoğunun aktive CD8(+) lenfositler olduğu gözlenmiştir. Yapılmış başka çalışmalarda intersisyal akciğer fibrozisli olgularda proteaz-antiproteaz ve oksidan-antioksidan sistemler arasında dengesizlik olduğu görülmüştür.

*** FİBROZAN ALVEOLİT & PATOLOJİ:**

Makroskobik olarak akciğerler sert, sirotik görünümündedir. Plevra nodüler ve pürütlüdür. İleri dönemlerde 0.5-1 cm. çaplı kistik boşluklar oluşur. Buna bal peteği akciğeri adı verilir.

Bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofillerin artışına karşılık lenfositler normal bulunur. Bronkoalveoler lavajdaki nötrofil sayısı % 18-20 'ye çıkabilir. Tip 1 epitel hücreleri ve endotel hasarı, alveol duvarında fokal kalınlaşma, intersisyal ve intra-alveolar fibrozis mevcuttur. Fibrotik alanlarda tip 1 kollajen artmaktadır. Fibroziste de bronş lavaj sıvısında hücre sayısı da 2-10 misli artar. Erken evrelerde pulmoner arteriyollerin mediyasındaki düz kaslarda hipertrofi olur. Daha sonra intimal proliferasyon ve fibrinoid nekrozlar gelişir.

*** FİBROZAN ALVEOLİT & PROGNOZ:**

Tedaviye erken başlanması, hastanın genç ve kadın olması, YRBT 'de buzlu cam bulgusu gözlenmesi iyi prognostik kriterlerdir. Tip 3 kollajenin fazla olduğu idiyopatik akciğer fibrozisi olgularının steroidden fayda görme olasılığı daha fazladır. Olguların % 15 'inde bronkoalveoler lavaj sıvısında lenfoaitoz vardır. Bu olgular steroid tedaviye daha iyi yanıt verirler. Bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofil fazlaysa siklofosfamide daha iyi yanıt verebilir. Akciğer parankiminde hyalüronik asid sentezinin artması fibroblast aktivasyonunu gösterir. Pulmoner arter basıncının 30 mm.Hg olması kötü prognozu gösterir. Ortalama sağkalım 3 senedir. Olguların % 5 'nde hızlı bir seyirle ölüm görülür. Spontan remisyon % 1 'dir.

Hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde solunum fonksiyon testleri altın standarttır. FVC 'nin % 60 'ın altında olduğu olgular tedaviye kötü yanıt verir ve prognoz kötüdür (Robertson HT. Semin Respir Crit Care Med 1994; 15: 1-9). DLCO 'nun % 45 'e indiği olgularda 3 yıllık yaşam % 50 gibidir. Sitokeratin 19 veya serum KL6 düzeyi yüksek olanlarda FVC ve DLCO 'nun daha hızlı düştüğü bildirilmiştir. Benzer şekilde surfaktan protein D yüksekliği de kötü prognozu gösterebilir. DTPA ile yapılan alveolokapiller permeabilite ölçümü prognoz tayininde yardımcı olabilir. DTPA 10 dakika tidal volüm ile solunur. Yarı ömrünün 40 dakikanın altında olması anormaldir. Ekshale edilen nitrik oksit ile

idiyopatik akciğer fibrozisi prognozu arasındaki ilişki belirsizdir. Kanda MCP-1 veya ITAC/CXCL11 gibi sitokinlerin prognozda rolleri tartışmalıdır. Gamma-interferon tedavisi alan ve plasebo alan idiyopatik akciğer fibrozisli grupta farklılık gösteren sitokin ITAC/CXCL11 bulunmuştur.

Total akciğer kapasitesinin prognoz ile korelasyonu yoktur. Solunum fonksiyon testi parametreleri alveolit ile fibrozisi ayıramaz. Akciğer volümleri ve DLCO ile kıyaslandığında egzersizin indüklediği alveoloarteriyel oksijen gradyenti histolojik bulgularla daha iyi korelasyon gösterir. Klinik-radyolojik-fizyolojik bulgulara dayalı skorlama sistemleri hastalığın aktivitesini gösteremezler ancak hastalık yaygınlığı ve ciddiyetini gösterirler (Schwartz DA et al. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 450-4). Galyum sintigrafisi hastalık aktivitesini, klinik gidişatı veya tedaviye verilecek cevabı tahmin edemez. Galyum sintigrafisinde Galyum-67 injekte edildikten 48 saat sonra sintigrafi yapılmaktadır.

*** FİBROZAN ALVEOLİT & RADYOLOJİ:**

Erken evrede olguların % 7 'sinde akciğer grafisi normaldir. Temel süreç kronik intersisyal pnömonidir. Daha çok bronkovasküler dallanmada artma vardır. Radyolojik bulgular öncelikle bazallerde ve periferde başlar. Alveolar duvar enflamasyonu sonucu gelişen aktif alveolite sekonder buzlu cam manzarası ve intersisyal fibrozis oluşur. En sık görülen değişim interlobüler septa ile sentrilobüler alanda kalınlaşma ve lobüler anatomisinin bozulmasıdır. Subplevral alandaki fibrozis visseral plevral yüzeylerle fissürlerde düzensiz kalınlaşmaya neden olur. Retikülasyonlar subplevral ve bazal alanlarda daha yoğundur. Plevrada sonlanan uzun fibrotik parankimal bandlar seçilebilir. İleri aşamalarda akciğerlerin alt kesimlerinde ve özellikle subplevral alanlarda yoğunlaşan bal peteği manzarası çarpıcı bir bulgudur. Bu görünümü oluşturan kistler 2-20 mm. arasında değişir. Bunlara sıklıkla traksiyon bronşektazileri eşlik eder. Traksiyon bronşektazileri, dilate pulmoner arterler son dönem akciğeri gösterir. Dilate periferik havayolları YRBT 'de hava bronkogramı görüntüleri verebilir. İlerlemiş evrelerde retiküler, granüler, nodüler ve retikülonodüler dansite artışları da göze çarpabilir. Plevral efüzyon ve mediastinal lenfadenopatiler nadirdir.

*** FİBROZAN ALVEOLİT & SINIFLAMA:**

5 tipi vardır:

- 1- Klasik intersisyal pnömoni
- 2- Bronşiyolit obliterans
- 3- Deskuamatif intersisyal pnömoni
- 4- Lenfoid intersisyal pnömoni
- 5- Dev hücreli intersisyal pnömoni

Yukarıdaki sınıflamaya rağmen bazen bu tabloların birbirine dönüştüğü veya aynı hastada aynı anda değişik safhaların bulunabileceği bilinmektedir.

Deskuamatif intersisyal pnömonide akciğerlerin distal hava yollarında granüler pnömositlerin deskuamasyonu ve belirgin makrofaj proliferasyonu vardır. Ayrıca intersisyal plazmosit, eozinofil ve lenfosit infiltrasyonu vardır. Hastalığın bu tipi kortikosteroid tedaviye iyi yanıt verir.

*** FİBROZAN ALVEOLİT & TANI:**

Açık akciğer biyopsisi tanıda altın standarttır. Ancak olguların üçte birinde tanı için açık akciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik tanı konulması için şu şartların olması yeterlidir. Kollagen vasküler hastalık, enfeksiyon, malignite, sistemik vaskülit olmadığını bildiğimiz 50 yaşın üstünde birisinde çevresel veya mesleki maruziyet öyküsü yoksa, ilaç reaksiyonu öyküsü alınmamışsa ve interstisyel akciğer hastalığına yol açabilecek konjenital bir neden (nörofibromatozis, tüberöz skleroz, Hermansky-Pudlak sendromu, depo hastalıkları) yoksa aşağıdaki 5 kriterin varlığında klinik tanı konabilir: a. bilateral bazallerde velcro ralleri, b. restriktif patern (FVC, FEV1 'de düşme, DLCO 'da ve alveoloarteriyel gradyente azalma), c. akciğer grafisinde bibaziler retiküler dansite artışları, d. 6 aydan uzun süreli efor dispnesi, e. transbronşiyal biyopsi veya bronkoalveoler lavajın spesifik bir hastalığı (sarkoidoz, histiositoz, pulmoner alveoler proteinozis) düşündürmemesi.

Enflamatuvar sebepli fibrozisli hastaların % 25 'i fibrozan alveolit tanısı alırken fibrozan alveolit olduğu halde başka tanı alanların oranı % 8 'dir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin tanıya katkısı % 88 'dir. YRBT 'de yanlış negatiflik % 11 iken yanlış pozitiflik oranı % 13 'dür.

Bronkoalveoler lavajın tanıda yeri var ancak takipte pek yoktur, seri bronkoalveoler lavaj incelemeleri önerilmemektedir. Diğer yandan bronkoalveoler lavaj sıvısında beklenen nötrofilik ve/veya eozinofilik alveolit olsa da olguların % 15 'inde lenfositik alveolit saptanmaktadır (Schwartz DA et al. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 450-4).

*** FİBROZAN ALVEOLİT & TEDAVİ:**

Olguların ancak % 10-30 'unda kortikoterapiyle objektif yanıt görülmektedir. İlk 3 ay 1 mg/kg prednison, sonraki 2-3 ay 0.5 mg/kg prednison verilip 6. ayın sonunda 0.25 mg/kg 'a düşülür ve idame doz bu şekilde devam edilir. İlk ayın sonunda DLCO 'da yükselme meydana gelmediyse ilaç kesilir. Bazı kaynaklar (1 mg/kg) 'dan başlanan metil-prednizolon tedavisinde yanıtı görebilmek için en az 3-6 ay geçmesi gerektiğini ifade etmişlerdir. Kortikosteroidler olguların % 45-50 'sinde subjektif, % 20 'sinde objektif iyilik sağlar. Solunum fonksiyon testlerinde % 10-15 'lik bir düzelme tedaviye yanıt alındığını gösterir. Tedaviye yanıt genellikle kısmi ve geçicidir.

Hastaların çoğunda sadece yüksek doz steroid yeterli değildir. Tablonun bozulmaya devam ettiği hastalarda düşük doz prednizolon ile immünosupressif bir ilaç olan siklofosfamid kombine edilir. Kortikosteroid tedaviye refrakter kalan veya kortikosteroid yan etkileri söz konusu ise immünosupressif ajanlar kullanılır. Ancak immünosupressif ilaçların etkilerini göstermeleri için 4-6 ay gerekir. Siklofosfamid per oral 1-2 mg/kg 'dan kullanılabilir. Total doz 200 mg/gün 'ü aşmamalı ve tedavi süresi 6 ayı geçmemelidir. Siklofosfamid tedavisine başladıktan sonra ilk 2 ay klinik iyileşme beklenmemelidir. Siklofosfamidin anemi, lökopeni, trombositopeni, hemorajik sistit, mesane kanseri, lösemi, hematolojik kanserler, Herpes zooster enfeksiyonu, erkekte infertilite, kadında over yetmezliği gibi yan etkileri vardır. Aynı şekilde azatiyopürin de 1-2 mg/kg 'dan 3-6 ay verilebilir. Günlük doz 200 mg/gün 'ü geçmemelidir. Metotreksat ve D-penisilamin ile yapılan tedavi denemeleri hayal kırıklığına neden olmuştur. Antifibrotik ajan olarak kolşisin, penisilamin veya pirfenidon kullanılabilir. Colchisin 0.6-1.2 mg/gün 3-6 ay verilebilir. Makrofajlardan IGF-1 ve fibronektin salınımını baskılamaktadır. Tedavide sitokin veya proteaz inhibitörleri, prolin inhibitörleri ve gen tedavileri denenmektedir.

*** FİBROZİS:**

Pek çok dokuda hasar meydana geldiğinde bunu enflamasyon ve tamir süreci izlemektedir. Neyse ki hasar minimal ise tamir süreci normal anatomi ve fonksiyonları yerine getirir. Ancak hasar büyük ve tekrarlayıcı ise tamir süreci sıklıkla skar dokusu veya fibrozis bırakır. Fibrozis, yoğun fibroblast akümülyasyonu, kollagen gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin birikimi ve normal doku çatısında distorsiyon ile beraber olan enflamatuvar bir süreç ile karakterizedir. Fibrozis bilindiği üzere sadece akciğeri tutan bir süreç değildir; beyin, böbrek, karaciğer, deri gibi organlarda da doku hasarını takiben fibrozis oluşabilmektedir. Akciğerdeki fibrozis klasik olarak intersisyumu tutsa da havayolu içinde (bronşiolitis obliterans), alveol içinde (organizing pneumoniae) veya bronşların çevresinde de (peribronşiyal) yerleşebilmektedir.

İskemi, vaskülit, toksinler fibroze yol açabilirler. Fibroblast proliferasyonunda, önce kompetans faktörleri olarak bilinen fibronektin ve PDGF, daha sonra progresyon faktörleri (IGF-1) etkili olmaktadır.

Fibroblastlar, bazal membranda da hasar olması halinde bu defektif bölgelerden alveol boşluğuna geçip çoğalabilmektedir.

TGF-beta 'ya bağımlı fibrozis modellerinde dokuya anlamlı mast hücre akümülyasyonu olduğu dikkati çekmektedir. Zaten pek çok fibrozis modelinde mast hücre hiperplazisi olduğu ifade edilmiştir.

Proteazlar, nöropeptidler, lökotrienler, pıhtılaşma kökenli bazı faktörler, retinoik asid, askorbik asid, endotelin-1, IGF-1, IL-1, IL-4 kollagen depozisyonunu tetiklemektedir.

*** FİBROZİS & İNHİBİSYON:**

Kortikosteroidler, TNF-alfa, paratiroid hormon ve PGE2 molekülleri kollagen depozisyonunu inhibe etmektedir. IL-1 normal insanların fibroblastlarında PGE2 sentezletebilirken idiyopatik akciğer fibrozislielerde bunu yapamamaktadır.

*** FİBROZİS & MEDİYATÖR:**

Fibrojenik mediyatörler 3 ana sınıfta toplanılabilir:

- 1- Büyüme faktörleri: TGF-beta, PDGF, bFGF, IGF, CTGF
- 2- Sitokinler: IL-1, IL-4, IL-13, TNF-alfa, GM-CSF

3- Peptidler: endotelin-1, endotelin-3

* FİCK KANUNU:

Bir doku tabakasının içinden geçen gaz miktarı, doku tabakasının alanı ile doğru, kalınlığı ile ters orantılıdır.

* FİKSASYON:

% 10 'luk formalin veya % 95 'lik etanol fiksatif olarak kullanılabilir.

* FİLARIYAZİS & EVRİM:

Wuchereria bancrofti ve Brugia malayi, erişkinleri lenf yollarında, larvaları ise (mikrofilarya) kanda yaşayan nematodlardır. İnsan lenf sisteminde bulunan dişi erişkin parazitlerin yumurtalarının içinde gelişen larvalar sistemik dolaşıma ulaşırlar. Culex, Aedes, Mansonia veya Anopheles cinsi sivrisinekler insanı sokunca periferik kandan bu larvaları alırlar. İki kez gömlek değiştiren parazit daha sonra sivrisineğin hortumuna gelir ve sivrisineğin insanı ısırmasıyla kesin konağına kavuşmuş olur. Deriden giren larvalar lenf damarlarına varır ve ortalama 5-6 ay sonra erişkin erkek ve dişileri meydana getirirler. Adült filaryalar aynı zamanda venöz duvarı penetre ederek de damar lümenine ulaşabilirler, ardından matür ve immatür mikrofilaryaları periferik dolaşıma boşaltabilirler. Filaryalar gerek mekanik etkiyle gerek yarattığı enflamatuvar yanıt nedeniyle lenfa akımını obstrükte edebilmektedirler. Koruyucu immünite, filaryaların indüklediği lenfatik enflamasyonu şiddetlendirerek filaryazise özgü lezyonların oluşumunu kolaylaştırmaktadır.

* FİLARIYAZİS & İMMÜNİTE:

Lenfatik filaryazise verilen pekçok doku cevabı atimik hayvanlarda da gelişebildiğinden T lenfositlerin bu doku reaksiyonlarında önemli bir rol oynamadığı düşünülmektedir. Bu reaksiyonlar: Lenfatik fibrozis, lenfanjiektazi, intralenfatik tromboz, parazit kalsifikasyonu, bütünlüğünü kaybeden parazitlerin çevresindeki dev hücre ve makrofaj akümülyasyonudur.

Dokuda mikrofilaryaların çevresinde yoğun bir lenfoplazmositer infiltrasyon meydana gelmekle beraber mikrofilaryalara verilen immün cevapta major efektör hücrelerin eozinofiller olduğu öne sürülmüştür. Granülosit ve makrofajlar IgG, IgE veya komplemanın varlığında mikrofilaryalara bağlanıp onları öldürebilirler. Onchocerca volvulus ve Brugia malayi mikrofilaryalarının öldürülmesinde dominant rolü eozinofillerin oynadığı bildirilmiş olmakla beraber Wuchereria bancrofti, Dipetalonema viteae ve Dirofilaria immitis enfeksiyonlarında nötrofillerin mikrofilarya öldürücü etkisi eozinofillerin çok önünde bulunmuştur. Dirofilaria immitis enfeksiyonunda mikrofilaryalara adezyon gösteren dominant granülosit tipi nötrofillerdir. Dirofilaria immitis insan akciğerinde nodüler lezyonlar meydana getirebilmektedir. Brugia malayi mikrofilaryalarına verilen antikor bağımlı eozinofil aracılı sitotoksik cevabın ise ancak hücre/hedef oranı arttığında ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Mikrofilaryal hasarın ilk bulgularından birisi kütiküler tabakaların dezentegrasyonudur. Brugia malayi enfeksiyonunda mikrofilarya ve adült filaryaların öldürülmesi lenfatik sistemde trombüs veya granülomların oluşumuyla bağlantılıdır. Nötrofil lökosit ve makrofajlar, Brugia malayi mikrofilaryalarına gerek antikorun varlığında gerek komplemanın varlığında bağlanıp öldürebilmektedir. Ancak makrofajların antiparaziter sitotoksitesi nötrofillerden fazladır. Enfekte olmamış hayvanın lökositlerinin spesifik antikor varlığında mikrofilaryalara adezyon yeteneğinin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise makrofajlar en büyük potansiyeli göstermiş oysa yalnız birkaç eozinofil parazite bağlanabilmiştir. Görüldüğü üzere lenfatik dokuda yerleşen filaryaların neden olduğu enflamatuvar cevabın major komponentini makrofajlar oluşturmaktadır. Aktive makrofajlar granülositlerle beraber mikrofilaryaların lenfoid dokulardan temizlenmesinde görev alırlarken salgıladıkları alfa-1 antitripsin ve alfa-1 antikimotripsin ile doku destrüksiyonunu sınırlamaktadırlar.

Makrofajlar aynı zamanda eozinofillerin mikrofilaryalara gösterdiği sitotoksik reaksiyonu da arttırmaktadırlar. Bu olayda muhtemelen komplemanın alternatif yolunun katkısı mevcuttur. Brugia malayi ve Loa loa 'nın enfektif dönem larvalarının komplemanın alternatif yolunu aktiflediği bilinmektedir. Bu aktivasyon parazitin kütiküler yüzey komponentlerinin C3 ile etkileşimi sonucunda meydana gelmektedir. Brugia malayi enfeksiyonunda tedaviyi takibeden 2 ay boyunca serum kompleman düzeyinin dereceli olarak yükselmesi enfeksiyöz dönemde komplemanların progressif olarak tüketildiğini düşündürmektedir. Buna karşın kompleman aktivasyonu veya eozinofil lökositlerin adheransı Loa loa ve

Brugia malayi 'nin enfektif dönem larvalarının canlılığını etkileyememiştir. Zaten granülositlerin mikrofilaryalara kompleman bağımlı adezyonu parazit matürasyonu ile değişmektedir. Diğer yandan Loa loa enfeksiyonu olanların serumunda antikomplemanter aktivite saptanmıştır. Bu gözlem filaryal enfeksiyonlarda immünosupresyon meydana geldiği hipotezini de desteklemektedir. Filaryal enfeksiyon kronikleştikçe makrofaj aktivasyonunun ve buna paralel olarak sistemik granüloamatöz enflamatuvar yanıtın azalmasının bir nedeni de bu immünosupresyon olabilir.

Mikrofilaryalara granülositlerin antikor bağımlı adheransı indometasin ile inhibe edilebilirken lökotrien sentez inhibitörleri etkisiz bulunmuştur. Mikrofilaryal motiliteyi azaltan veya durduran ilaçlar (nifedipin, lidokain, klorokin) mikrofilaryalara antikor absorpsiyonunu ve granülositlerin mikrofilaryalara adezyonunu azaltmaktadır.

Eozinofillerin Brugia malayi ve Brugia pahangi mikrofilaryalarına gösterdiği sitotoksik reaksiyonda MBP, ECP ve EDN 'in de rolü olmakla beraber mikrofilaryaların öldürülmesinde molar bazda en potent toksin EPO/H₂O₂/halid sistemidir. En potent halid ise iyodür olup bunu bromür ve klorür izlemektedir. EPO, 5. 10⁻⁹ molar gibi düşük konsantrasyonlarda H₂O₂/halid sistemi üzerinden, hatta H₂O₂ 'nin olmadığı ortamda bile mikrofilaryaları öldürebilmektedir. Brugia türü filaryalara verilen enflamatuvar cevaba granülosit, lenfosit, makrofajlar dışında fibroblastlar da katılmaktadır. Mast hücreleri ise salgıladıkları heparin ile eozinofil katyonik proteinlerin mikrofilaryaları öldürücü etkisini inhibe etmektedir. Testosteron, Brugia pahangi 'ye verilen eozinofili cevabını baskılamakta ve Brugia pahangi 'ye karşı koruyucu immünitede ana rolü imün dalak hücreleri oynamaktadır.

*** FİLARİYAZİS & TEDAVİ:**

Filaryal hastalıkların tedavisinde kullanılan dietilkarbamazin, olgulara çoğu kez ciddi bir enflamatuvar yanıt meydana getirmektedir. Mazzotti reaksiyonu adı verilen bu yanıt esnasında plazma MBP ve EDN düzeylerinin artması patogeneizde eozinofil degranülasyonunun olduğunu düşündürmektedir. Mazzotti reaksiyonunda artralji, pruritus, ateş, hipotansiyon ve taşikardi ortaya çıkmaktadır. Antihelmintik tedavide kullanılan levamizolün de eozinofil lökosit degranülasyonunu tetikleyici etkisi vardır.

*** FİLİKTENLİ KONJUKTİVİT:**

Tüberküloz basillerine karşı hipersensitiviteyi yansıtır. Bununla beraber eritema nodozumdan farklı olarak enfeksiyonun ilk haftasında oluşması şart değildir. Avrupa-dışı toplumlarda, düşük sosyoekonomik sınıflarda ve çocuklarda sıktır. Filikenli konjuktivit genellikle tüberküloz enfeksiyonunun ilk 1. yılı içinde görülür. Sıklıkla tek gözü tutar. Fotofobi, lakrimasyon ve irritasyonla başlar.

Karakteristik bulgu 1-3 mm. çaplı sarımsı-gri renkte, limbusa lokalize, konjuktival kesenin kenarından limbusa doğru giden dilate olmuş damar demetiyle beraber olan veziküllerdir. Tedavide % 1 'lık hidrokortizon damlatılması yeterlidir. Kemoterapiye rağmen lezyonlar devam ediyorsa tüberkülin 'e desansitizasyon yapılması etkili olabilir.

*** FİLİZ:**

Birkaç elementce zengin yerlere "filiz" denir. Divriği 'de demir, Ergani 'de bakır, Antalya 'da krom, Konya 'da alüminyum filizi vardır.

*** FİNASTERİD:**

Testosteronu dokudaki aktif şekli olan dihidrotestosterona dönüştüren 5-alfa redüktaz enzimini inhibe eder. Benign prostat hiperplazisinde faydalı olabilir ama cinsel disfonksiyon da meydana getirir. Yanıt alınması için 6-12 ay geçmesi gerekir. Serumda prostat spesifik antijen düzeyini düşürdüğü için prostat kanserini maskeleyebilir.

*** FİO₂:**

İnspire edilen oksijenin yüzde fraksiyonudur. Saf oksijen ile solunuluyorsa FiO₂: 1 demektir. FiO₂: 1 ise akciğerlerde absorpsiyon atelektazileri gelişebilir. Bu yüzden ameliyathane hariç FiO₂ 'yi 0.7-0.8 'in üzerine çıkarmamalıyız. Mekanik ventilasyon uygulamasında FiO₂: 0.6 'dan başlayıp saturasyon % 90 'nın üzerinde kalacak şekilde tedricen FiO₂: 0.4 'e düşülmelidir. Bu düzeyde önemli bir oksijen toksisitesi beklenmemektedir.

*** FİSTÜL:**

Fistül ağzında granülasyon dokusu varsa içinde yabancı cisim (yabancı cisim, ölmüş bir kemik, tampon veya dikiş materyali) olabilir. Fistülün etrafı sert, bir veya birden çok sinus varsa ve hele bir de sarı tanecikler çıkıyorsa aktinomikoz düşünülür. Fistül akut dönemde granülasyon dokusuyla kaplıyken kronik dönemde epitelize olur. Gastrointestinal fistüllerde total paranteral nütrisyonu ek olarak somatostatin verilmesi tedavi süresini kısaltır.

*** FK506:**

23 üyeli yeni bir makrolid türevidir. Belirgin immünosupressif etkileri vardır. Siklosporin gibi IL-2 sentezini ve bağlanmasını baskılayarak T hücre fonksiyonlarını etkilemektedir.

*** FLAPPING TREMOR:**

Hastanın kolu öne doğru uzatılır ve el dorsofleksiyona getirilir. Hastadan parmaklarını açarak ellerini bu pozisyonda tutması istenirse hastanın elleri bilekten itibaren kaba, aritmik ve kuş kanadı çırpınışı gibi tremor gösterir. Akut hiperkapni, karaciğer yetmezliği ve bazı entoksikasyonlarda görülür.

*** FLEBİTİS MİGRANS:**

Göç edici tromboflebitler tromboanjitis obliterans 'ın erken belirtisidir. 45 yaşın üstünde görülen flebitis migrans ise gizli kalmış kanseri düşündürür.

*** FLEBOTOMİ:**

3 veya 4 günlük aralarla 300 cc. kadar venöz kanın alınmasıdır. Amaç hematokriti maksimum % 50 'ye düşürmektir.

*** FLEBOTROMBOZ:**

Ven duvarında trombüs vardır. Ama enflamasyon olmadığı için tromboflebit kliniği yoktur. Flebotrombozda akciğer embolisi riski tromboflebite göre daha fazladır.

*** FLEGMON:**

Çok hızlı seyreden sellülitlere flegmon denir. Gazlı flegmon anüs ve rektumda sıktır. En sık neden streptokok 'tur. Sınırlanma eğilimi yoktur. Dokuda çoğu zaman nekroz yapar. Nekroz ve cerahati vücut yabancı cisim kabul eder ve atmak ister. Ateş, titreme, kusma ve ishal gibi toksik etkiler gözlenebilir. Flegmonlu kol veya bacak şişmiştir.

*** FLEP:**

Dolaşımı durduracağı için fleplerin üzerine sargı sarılmaz.

*** FLORA & OROFARİNGS:**

Streptokok, Stafilokok, Pnömonokok, Laktobasillus, Candida, Haemofilus, Branhamella catarrhalis, Actinomyces, anaerobik vibrio 'lar, anaerobik spiroketler ve fusiform basiller vardır.

*** FLUKTİASYON:**

Lezyonun fluktiasyon verip vermediğini anlamak için Paget deneyini yapabiliriz. Yani tümörün ortasına basarız. Solid tümörün en sert yeri ortası iken kistik lezyonun en yumuşak yeri ortasıdır. Yumuşak sarkomlar veya çok kanlı damarlar fluktiasyon verebilir. Musculus vastus medialis, Musculus sacrospinalis ve parmak uçlarında normalde fluktiasyon alınabilir.

*** FLUMAZENİL:**

Spesifik bir benzodiazepin antagonistidir. Kısa etki sürelidir (15-40 dak) ve eliminasyon yarıömrü 50 dakikadır. Benzodiyazepinleri düzenli alan olgularda verildiğinde yoksunluk sendromuna yol açabilmektedir.

*** FLUOKSETİN:**

Bir P450 2D6 substratı olduğu için imipramin metabolizmasını inhibe eder.

*** FLUOR:**

İnsan vücudunda toplam 14 gram kadar fluor vardır. Vücuttaki bazı enzimleri inhibe eder. Ama kemik ve diş gelişimi için özellikle çocuklukta çok gereklidir. Osteoporozu önleyici etkisi olduğu bildirilmiştir. Günlük fluor ihtiyacı 1-2 mg kadardır. Aşırı miktarda fluor alımı kemiklerde yoğunluk artışına ve kemik-kas birleşme noktalarında kalsifikasyona yol açar.

*** FLUOROKARBON:**

Fluorokarbonlar nisbeten inert, yüksek gaz çözücü kapasite taşıyan, yüzey gerilimini düşürücü etkinlik ve yüksek akışkanlık gösteren bir grup bileşiktir.

*** FLUOROKİNOLON & FARMAKOKİNETİK:**

Kinolonlar lipofilik, amfoter maddelerdir. Antiasitler ve antihistaminikler kinolonların emilimini bozar. Nalidiksik aside benzeyen fluorokinolonlar piperazin halkası içerirler. Kinolonların nalidiksik aside üstünlüğü biyoyararlanımlarının ve yarılanma ömürlerinin daha fazla olmasıdır. Nalidiksik aside göre kinolonlar proteinlere daha az bağlanırlar. Norfloksasin ve perfloksasin piperazin halkası içerirken siprofloksasin ek olarak siklopropan içerir. Per oral alındıktan 1-2 saat sonra serumda maksimum düzeye ulaşır. Karaciğerde piperazin halkası oksitlenir. Granülosit ve makrofaja girebilir. Akciğer, bronş mukozası, böbrek, çizgili kas, kalp kası, prostat ve göz yaşında seruma göre daha yoğun olarak toplanır. En yüksek konsantrasyona safrada ulaşır. Ofloksasin 'in bronş sekresyonundaki yoğunluğu serumla aynı iken siprofloksasinde bu derece penetrasyon yoktur. Üstelik ofloksasin balgamda seruma göre daha uzun zaman kalır. Kinolonlar diyalizata geçer ve böbrekle atılır. Kinolonlar, teofilin metabolizmasını inhibe ederler. Kafeinin konvülsif etkisini artırır. 3-4 bardak kahve etki için yeterlidir. Kinolonlar simetidin, warfarin, klordiazepoksid toksisitesini arttırmırlar. Ofloksasin renal, diğerleri hem renal hem biliyer sistemden atılır.

Kinolonlar deriye iyi geçerler ve insan makrofajları içine hızla penetre olabilirler.

*** FLUOROKİNOLON & FİZYOLOJİ:**

Fluorokinolon antibiyotiklerin esas hedefleri Gram-negatif bakterilerde DNA giraz ve Gram(+) bakterilerde DNA topoizomeras IV 'dür. Bakteri DNA 'sı "superpoint" denilen bir mekanizmayla RNA çekirdeğine sıkıca sarılmıştır. Bakteri kromozomu, bakterinin 100-200 misli uzundur. Sıkıştırma işlemini "GİRAZ" lar yapar. Giraz inhibisyonu sonucunda bakteri, DNA açılımını yapamaz. Yapsa da yapıştırılmaz. Egzonukleazlara duyarlılık gelişir. Fluorokinolon antibiyotikler yüksek dozlarda memeli DNA-Giraz A 'yı da inhibe ederler. 40 mg/kg. gibi çok yüksek dozlarda immünosupressördürler. Alfa interferon yapımını % 50 azaltırlar.

Kinolonlar, L plazmid oluşumunu ve aktarımını engellerler. Kinolonun etkisini gösterebilmesi için RNA sistemi normal olarak çalışmalıdır. Protein sentezinin kloramfenikol veya tetrasiklinle inhibe edilmesi kinolon etkilerini inhibe eder. Kinolonlara karşı direnç oluşumu DNA-giraz A subünitesinin sentezini düzenleyen kromozomal giraz A genindeki tek basamaklı mutasyona bağlıdır. Mutasyon plazmidlerle değil kromozom üzerinde olduğu için bakteri türleri arasında yayılması sınırlı kalır.

*** FLUOROKİNOLON & SPEKTRUM:**

Bu grup antibiyotikler fluor atomu sayesinde Stafilokok gibi Gram-pozitif mikroorganizmalara, piperazin halkası ile de Pseudomonas aeruginosa ve aerobik Gram-negatif bakteri türlerine karşı geniş spektrumlu bakterisid etki gösterirler. Kinolonlar Staphylococcus aureus 'a orta derecede etkilidir. MIC 0.5-1 mg/L olup bu grupta en aktif olan siprofloksasindir. Mikoplazmalar kinolonlara duyarlıdır. Yalnız Mycoplasma pneumoniae siprofloksasine nisbeten dirençlidir. Fluorokinolonlar anaeroplara daha az etkilidir. Gonokoklarda tek doz siprofloksasin 'in yeterli olduğu söylenmektedir. Kinolonlar meningokok portörlerine karşı etkilidir. Ama Chlamydia, Riketsiya, Üreaplasma, Nokardiyalar kinolonlara dirençlidir. Plasmodyum falsiparumda norfloksasin kullanılmıştır. Deri apsesinde, diyabetli sellülitlerde kullanılır.

*** FLUOROKİNOLON & TOKSİSİTE:**

En sık yan etki (% 1-5) gastrointestinal sistemdedir. Kinolonlar bulantı ve abdominal sendrom yapabilirler. En düşük yan etki insidansı ofloksasin 'de, en yüksek siprofloksasin 'dedir. Kinolonların tümü geçici artraljiye sebep olabilir. Fotosensitivite özellikle nalidiksik asid ve perfloksasinde sıktır. Vaskülit yapabilirler. Fenbrufen ile enoksasin 'in beraber alınması konvülsiyona yol açabilir. Eklem,

böbrek, oküler, akustik toksisiteleri vardır. Erken yaşta alınan kinolon kronik artroz deformans 'a yol açabilir. Özellikle alkali idrarda kristalüriye neden olabilirler. İntersisiyel nefrit, hematüri görülebilir. Kinolon alanda baş ağrısı, baş dönmesi, anksiyete, depresyon, öfori, uyku bozukluğu görülebilir. Kinolonlar köpekte irreversibl lentiküler opasite, testis hasarı, spermatogenezde azalmaya yol açmıştır. Kinolon kullanımı sırasında oluşan sistolik ve diyastolik hipotansiyon, histamin deşarjına bağlanmıştır. Kinolonlar teratojendir. Fetüsde immatür kartilajda erezyon yapar ve ossifikasyonu geciktirirler. Fluorokinolonlar Mg++ ile kompleks oluşturarak kondrotoksisite gösterirler. Yavru köpek ve sıçanlarda uzun süreli yüksek doz kinolon kartilaj dejenerasyonuna yol açmıştır. Bu nedenle gebelik, laktasyon ve 18 yaşın altında kullanılmamalıdır.

(% 4-16) oranında barsakta candida kolonizasyonuna yol açarlar. Tinnitus, göz, dermatolojik, gastrointestinal toksisitesi vardır. Simetidin, metoklopramid kinolon toksisitesini artırır. Ayrıca kinolonlar warfarin 'in karaciğerdeki metabolizmasını inhibe ederler. Hemolitik anemi, lökopeni ve pseudotumor serebri tablosuna yol açabilirler.

*** FLUOROSKOPI & KLİNİK:**

Fluoroskopide hareket eden oluşumlar izlenebilmektedir. Diyafragma hareketleri, gastrointestinal sistemin peristaltik aktivitesi gibi. Yine anjiyografi ve girişimsel radyolojik işlemler sırasında da fluoroskopiden faydalanılmaktadır.

*** FLUOROSKOPI & MEKANİZMA:**

X ışınları baryum platinosiyanid, çinko sülfid ve kalsiyum tungstat gibi bazı kristallerde floresans etki oluşturur. Fluoroskopik ekran bu kristal maddelerden birisi ile kaplanır ve X ışını ile karşılaştığında ışıyarak, ışının yolu üzerindeki maddelerin absorpsiyon özelliklerine göre ortaya çıkan görüntünün çıplak göz ile incelenebilmesini sağlar. Radyografinin aksine fluoroskopide X ışınını absorbe eden yoğun oluşumlar siyah, az absorbe eden alanlar ise daha beyaz olarak gözükürler. Dolayısıyla fluoroskopi ekranındaki parlaklık ekrana ulaşabilen X ışını miktarı ile doğru orantılıdır.

*** FLUOROURASİL:**

5-fluorourasil bir pirimidin analogudur. Radyoterapi ile beraber uygulandığında radyasyonun etkilerini artırır.

*** FMLP & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Eozinofil lökosit kemotaksisine neden olabilen bir bileşik de fMLP 'dir. fMLP bakteriyel kökenli bir tripeptid olup molekül yapısı formil-metiyonil-lösin-fenil alanin 'den ibarettir. fMLP bu haliyle ECF-A tetrapeptidlerin sentetik bakteriyel analogu gibidir. Bununla beraber normal şartlarda eozinofiller fMLP reseptörü taşımazlar ve fMLP 'ye cevap vermezler. TNF, γ -IFN, IL-3, GM-CSF 'ye maruz kalan eozinofiller fMLP reseptörü ekspresse etmeye başlarlar. fMLP nötrofil ve eozinofil lökositlere kemotaktik etkili bir peptid olup nötrofil ve eozinofillerde kompleman reseptör ekspresyonunu ve oksidatif reaksiyonlarını arttırmaktadır. Literatürde eozinofil lökosit LTC4 sentezini uyaran en güçlü stimulusun fMLP olduğu öne sürülmüştür. fMLP aynı zamanda eozinofillerin ekstrasellüler glukoz alınımlarını artırırken eozinofil lökositlerden LDH, TxB2 ve EPO salınımına neden olmaktadır.

*** FOKAL SEGMENTAL GLOMERÜLOSKLEROZ:**

Çocukta minimal lezyon hastalığından sonra, yetişkinde membranöz glomerulonefritten sonra en sık nefrotik sendrom nedenidir. Olguların % 30-50 'sinde hipertansiyon ve böbrek yetmezliği vardır. 6 aylık prednisolon ile tam remisyon oranı % 40 'dır.

*** FOLİK ASİD:**

Çocuk doğurma çağındaki kadınların yeterli miktarda (0.4 mg/gün) folik asid alması durumunda nöral tüp defektlerinin yarısının önlenebileceği bildirilmiştir.

*** FOLLİKÜLER LENFOMA: Brill-Symmer hastalığı**

*** FOLLİKÜLİT:**

Saç folliküllerinde ortaya çıkan, merkezlerinde bir püstül bulunan kırmızı, küçük, kaşıntılı papüller ile karakterizedir. Olguların çoğunda sorumlu organizma Staphylococcus aureus ‘tur. İlerlemiş follikülit sonucunda fronkül yada daha yaygın bir apse formu olan karbonküller oluşabilir.

*** FONKSİYONEL ENDOSKOPIK SİNUS CERRAHİSİ:**

Bilgisayarlı tomografideki gelişmeler sayesinde intranazal anatomik yapıların detayları daha da kolay, anlaşılabilir ve gözle görülebilir hale gelmiştir. Fonksiyonel endoskopik sinus cerrahisi, iyi aydınlanma, görüntünün mükemmelliği, intranazal en uzak noktalara ulaşabilme sorununun olmaması, öte yandan burun deliklerinden girilerek çalışılabilmesi, eksternal birer insizyon ve sikatrise olanak vermemesi nedeniyle bu yöntem popüler hale gelmiştir.

Cerrahi yaklaşım 0, 25, 30, 70 derece endoskoplara uygulanmaktadır. Endoskoplara takılan kamera gibi apereylerle görüntü daha da mükemmel hale gelmekte ve ekranlardan izlenebilmektedir. Operasyon lokal veya genel anestezi ile uygulanabilir. Burun deliklerinden girilerek çalışılması, operasyon süresinin kısalığı ve en önemlisi de endoskopun nazal kavite içinde rahatça açısının değiştirilebilmesi nedeniyle görüntü sahasının oldukça geniş olması ve görüntü sorununun olmaması nedeniyle istenilen bölgede çalışılabilme gibi avantajları vardır.

*** FONTAİN OPERASYONU:**

Sağ atriyum direkt pulmoner artere anastomoze edilir.

*** FORAMEN OVALE:**

Otopsilerin % 34 ‘nde foramen ovale ‘de az-çok açıklık saptanmıştır.

*** FORMALDEHİD:**

İnhalasyonu laryngo ve bronkospazm, trakeit, glottis ödemi yapabilir.

*** FORMİK ASİD:**

Keskin, boğucu özellikte bir organik asiddir. Isırganotu ve karınca zehirinde bulunur. Derişik çözeltisi cilt üzerinde derin yaralar açar.

*** FOSFESTROL: (Honvan)**

Östrojenik etkili bir ajandır. Su tutuluşu yaptığından diüretikle birlikte verilir. Kalp yetmezliği gelişirse dijitalizasyon yapılır. İntravenöz yolla 0.5-1 gr, 5 gün boyunca hücum tedavisi olarak verilir. Daha sonra 300 mg/gün oral idame tedavisi ile devam edilir. Endikasyonu: Prostat kanseri

*** FOSFODİESTERAZ:**

Makrofajlarda tip 1, endotel hücrelerinde tip 2, nötrofil, eozinofil lökosit ve monositlerde tip 3 ve tip 4 fosfodiesteraz enzimi bulunmaktadır. İnsan eozinofillerindeki major fosfodiesteraz izoenzimi fosfodiesteraz IV olmakla beraber fosfodiesteraz IV enzimi mast hücreleri, T lenfositleri, nötrofil lökosit ve monositlerde de bulunmaktadır. Fosfodiesteraz V, cGMP ‘yi yıkarken fosfodiesteraz III ve IV cAMP ‘yi parçalamaktadır. Fosfodiesteraz III inhibisyonu özellikle havayolu düzkasının gevşemesinde önemli rol oynamaktadır. Hücre içinde artan cAMP, kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarını açarak düzkas gevşemesine neden olabilmektedir.

*** FOSFODİESTERAZ & İNHİBİTÖR:**

Teofilin nonselektif bir fosfodiesteraz enzim inhibitörü iken, zardaverine tip 3 ve tip 4, rolipram sadece tip 4, milrinone sadece tip 3 ve zaprinast sadece tip 5 fosfodiesteraz enzimlerini inhibe etmektedir. Dipiridamol ve papaverin fosfodiesteraz enzimini inhibe eden diğer bileşiklerdendir.

*** FOSFODİESTERAZ & İNHİBİTÖR & ALLERJİ:**

Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri allerjenin tetiklediği havayolu enflamasyonu ve bronşiyal hiperreaktiviteyi azaltabilmekte eozinofillerde FMLP ‘nin indüklediği süperoksid anyon üretimini % 60 oranında inhibe etmektedir. İnsan eozinofillerinde intrasellüler cAMP düzeyinin primer olarak tip 4 fosfodiesteraz enzimiyle düzenlendiği sanıldığından gözler bu enzim üzerinde yoğunlaşmıştır. Tip 4 fosfodiesteraz enzim inhibitörü rolipram antijenin indüklediği bronkokonstriksiyonu, bronşiyal

hiperreaktiviteyi ve 24. saatteki eozinofil infiltrasyonunu inhibe edebilmiş ancak tip 3 fosfodiesteraz inhibitörü milrinone ve tip 5 fosfodiesteraz inhibitörü zaprinast bu etkileri gösterememişlerdir.

Tip 4 fosfodiesteraz enzim inhibitörlerinin etkisi havayollarından çok eozinofiller üzerinde yoğunlaşmıştır. Allerjen inhalasyonu ile oluşturulan geç faz astmatik yanıtta rolipram ile eozinofil infiltrasyonunun % 82 oranında azaltılabileceği bildirilmiştir. Rolipram eozinofillerin PAF, C5a, IL-8 ve eotaksine verdiği kemotaktik yanıtı azaltmaktadır. Tip 4 fosfodiesteraz inhibitörleri allerjen maruziyeti ile tetiklenen IL-5 salınımını baskıladıkları gibi IL-5 'in indüklediği bronşiyal eozinofili de tip 4 fosfodiesteraz enzim inhibitörlerince supresse edilebilmektedir. Buna karşın tip 1, tip 3 ve tip 5 fosfodiesteraz enzim inhibitörlerinde böyle bir etkinlik bulunmamaktadır. Tip 3 ve tip 5 fosfodiesteraz enzim inhibitörlerinin tersine rolipram eozinofillerin kutanöz akümülyasyonunu engelleyebilmiştir. Tip 4 fosfodiesteraz enzim inhibitörlerinin antijen inhalasyonuna verilen bronşiyal eozinofili ve bronşiyal nötrofili yanıtlarını engelleyebileceği bildirilmiş olsa da rolipram 'ın antijen inhalasyonuna verilen bronşiyal nötrofiliyi engelleyemediğini belirtenler de vardır. Eozinofil akümülyasyonunu engelleyici aktivite muhtemelen tip 3 ve tip 4 fosfodiesteraz enzim inhibitörü olan zardaverine 'de de vardır.

Rolipram ile antijenin indüklediği bronkospazmın inhibe edilebileceğini bildirenler olmakla beraber buna katılmayanlar da vardır. Bununla beraber rolipram muhtemelen antijenin indüklediği havayolu aşırıcevaplılığını azaltmaktadır. Monositlerden TNF-alfa salınımını, eozinofil lökositlerden LTB4 salınımını baskılayan rolipram eozinofilde LTC4 sentezini de inhibe etmektedir. Antijenin indüklediği havayolu plazma eksudasyonunu azaltan rolipram eozinofil lökosit membranından arazidonik asidin serbestlenmesini de supresse edebilmektedir. Rolipram, eotaksin ve PAF 'ın indüklediği eozinofil CD11b ekspresyonunu azaltmakta ve eozinofil lökositin C5a aracılı degranülyasyonunu zayıf bir biçimde inhibe etmektedir. Rolipram bu etkilerine ek olarak eozinofil lökosit respiratuvar burst aktivitesini de inhibe etmektedir.

* FOSFOFRUKTOKİNAZ:

Fruktoz-1-fosfat 'ı fruktoz-1,6-difosfat 'a çevirir.

* FOSFOLİPID:

İnsan vücudundaki başlıca fosfolipidler lesitin, sefalin ve sfingomyelindir. Fosfolipidler, dokulardaki kimyasal reaksiyonlarda gerektiğinde fosfat kökünü vermektedirler. Tromboplastin esasında bir sefalindir. Bazı sefalin moleküllerinin oluşumu için ortamda inozitol bulunmalıdır. Fosfolipidler yavaş metabolize edildiklerinden bu moleküllerden yağ asitlerinin ayrılması büyük boyutlara ulaşmaz. Fosfolipidlerin nöronlarda bulunuşlarının nedeni belki de haraplanmayacak bir fiziksel nitelik taşımalarıdır.

Karaciğerde trigliseritler biriktiğinde fosfolipid oluşumu da artar.

* FOSFOR & BİYOLOJİ:

Doğada inorganik veya organik fosfat esterleri şeklinde bulunur. Tüm fosforun % 80 'i kemiklerde çözünmeyen kalsiyum tuzları şeklinde depolanır. Fosfor fosfolipidlerin yüksek enerjili fosfat bağlarının bulunduğu ATP ve GTP gibi bileşiklerin, nükleoproteinlerin ve fosfat esteri şeklinde karbonhidrat yapısında yer alır.

Fosfat vücut tamponları için önemlidir. Besin maddeleriyle yeterli miktarda fosfor alınır. En önemli atılım yolu idrarladır. Kalsiyum metabolizmasını düzenleyen kalsitriol, parat hormon ve kalsitonin aynı zamanda fosfor metabolizmasını da düzenler. Parat böbreklerden kalsiyum atılımını azaltırken fosfat atılımını artırır. Koruyucu mekanizma olan bu işlemde kalsiyum ve fosforun konsantrasyonları ters orantılı olarak değiştiği için kemikteki kalsiyum fosfatın çözünürlüğü artar.

Serum fosfor düzeyi doğumda 4-9.5 mg/L, çocuklarda 4-7 mg/L ve yetişkinlerde 3-4.5 mg/L 'dir. Plazma fosfat kontrolü başlıca 4 şekilde kontrol edilir:

- 1) Kalsiyum konsantrasyonu
- 2) Kalsitonin
- 3) Parat hormon
- 4) STH (Growth hormon): Growth hormon böbrek tubuluslarından fosfatın geri emilimini sağlar.

* FOSFOR & KİMYA:

Fosfor genellikle katı halde P₄ moleküllerinden oluşur. P₄ molekülü tetraedr bir yapıdadır. Beyaz ve katıdır. Bu katıda P₄ moleküllerini Van Der Waals kuvvetleri bir arada tutar. Fosforun hidroksitleri asit özellik gösterir.

*** FOSGEN:**

İrritan bir gazdır. Suda çözünürlüğü düşük olduğu için etkisini distale ulaştığında gösterir. Yaygın kapiller permeabilite artışı, hipotansiyon ve şok yapabilir.

*** FOTOALLERJİK REAKSİYON:**

Fotoallerjik reaksiyonların morfolojisi sıklıkla allerjik kontakt dermatite benzemektedir. Erüpsiyon sıklıkla aniden başlar, egzematöz veya likenoid dermatite doğru ilerleyebilir. Fotoallerjik ilaç reaksiyonları tip 4 hipersensitivite reaksiyonu sonucu oluşurlar. Bir hipoteze göre ultraviolet ışınları ilaçların hücre yüzeyine bağlanmasını kolaylaştırmaktadır. Bir diğer hipoteze göre ilaçlarda fotokimyasal değişiklik meydana gelmekte ve immünolojik reaksiyon başlamaktadır.

*** FOTODİNAMİK TEDAVİ:**

İşlemden 3 gün önce hastaya intravenöz olarak hematoporfirin türevleri, aminolevulinik asit ve fotofirin II verilir. Bu maddeler turn-over 'ı yüksek olan maliyn hücrelerce tutulur ve ultraviolet ışığıyla floresans verirler. 3 gün sonra genel anestezi altında fiberoptik bronkoskopi eşliğinde 630 nm. Dalga boyundaki argon-pumped-dye laseriyle 15-20 dakika süren ışınlama yapılır. Hematoporfirin türevlerinin, argon laser ve tunable dye laser ile lokal aktivasyonu toksik oksijen radikallerinin oluşmasına sonuçta da enflamatuvar reaksiyon ve doku nekrozuna yol açar. Bronş duvarındaki nekroz sonucu perforasyon, masif hemoraji yada fistül oluşabilir. Fotosensitizasyon gelişebileceği için tedaviden sonra en az 1 ay güneş ışığına maruz kalınmamalıdır. İşlemden hemen sonra hücrelerde gross bir morfolojik bozukluk yoktur. Ama 6-38 saat sonra mukozal ödem, hücrelerde hidropik dejeneresans ve nekroz görülür. Hasta, nekrotik materyali genellikle öksürerek atar. Nekrotik materyal fiberoptik bronkoskopi ile temizlenmezse fibrozis nedeniyle bronş stenozu gelişir.

Fotodinamik tedavide lezyonun genişliği 3 cm 'den fazla olmamalıdır. Bronş duvarına 4 mm 'den fazla penetre olmamalı ve fiberoptik bronkoskopi lezyona ulaşılabilmelidir.

*** FOURNIER GANGRENİ:**

Erkeklerde penis ve skrotum, kadınlarda vulva ile birlikte perine ve karın duvarının fulminan, sinerjistik enfeksiyonuna bağlı nekrotizan fasiitisidir. İlk defa 1883 yılında Jean Alfred Fournier tarafından tanımlanmıştır.

*** FOURNIER GANGRENİ & AJAN:**

Debrite edilen dokularda genellikle karışık bir mikroorganizma florası saptanmasına rağmen ilk defa Meleney, bu progressif sinerjistik gangrende etiyolojik ajanın stafilokok ve mikroaerofilik anaeroplardır olduğunu bildirmiştir. Bu gangrenin progressif seyretmesinin asıl nedeni stafilokokların taşıdığı hyaluronidazdır. Anaeroplardır değişik yollarla heparinaz üreterek trombosit agregasyonuna ve akselere koagülasyona yol açarlar. Böylece gangrenin patogeneğinde esas rolü oynayan vasküler trombozların oluşumunu sağlarlar.

*** FOURNIER GANGRENİ & KLİNİK:**

Olguların % 25 'i idiyopatiktir. Erkeklerde sıktır. Sağlıklı kişilerde ani olarak başlayan ve dramatik bir şekilde birkaç saat içinde fulminan hale gelen bir tablo söz konusudur. Hastalık tipik olarak skrotumda kaşıntı ve ağrı ile beraber başlar. Üşüme ve titremeye ateş yükselir. Penis ve skrotumda şişlik, morarma ve hassasiyet gelişir. Palpasyonda ciltaltı krepitasyon alınır. Halsizlik, bulantı, kusma, nadiren ileus ve deliryum görülebilir. Nadiren demarkasyon hattı gelişip spontan drenaj oluşabilir. Sıklıkla jeneralize olup sepsis tablosuna çevirir. Dokuların tam nekrozu 4-6 hafta alır.

*** FOURNIER GANGRENİ & PREDİSPOZİSYON:**

Dişabet, debilite, ateroskleroz, alkolizm, agranülositoz, kronik kalp hastalığı önemli predispozan faktörlerdir. Bu faktörlerden bir veya birkaçının bir arada bulunduğu durumlarda lokal travmalar, perineal veya genital bölgenin cilt enfeksiyonları, anal fissür, inguinal adenit, penil erezyonlar,

epididimit, seminal vezikülit, steril şartlarda yapılmayan üretral kateterizasyonlar Fournier gangreni gelişimine yol açabilirler.

*** FOURNIER GANGRENİ & TEDAVİ:**

Hızlı bir şekilde kan, idrar, debrite edilen doku ve püy kültürleri alınmalıdır. Bundan sonra acilen cerrahi drenaj, geniş yara debritleme, gerekirse idrar ve/veya gaita diversiyonu yapılmalıdır. Debritleme sonrası açık yara bakımı uygulanır. Bu amaçla en sık H₂O₂ ve povidon-iodin ile irrigasyon yapılmaktadır. Bu tedaviye ek olarak 90 dakika boyunca 3 atmosfer basınçta hiperbarik oksijen tedavisi verilebilir. Hastalara tanı konulur konulmaz Gram-negatif, Gram(+) ve anaerobik bakterileri içeren bir antibiyoterapi başlatılır. Tüm bunlara rağmen mortalite oranı % 50 'lere ulaşmaktadır.

*** FRAKTÜR:**

Ayak tabanı üzerine düşünce pelviste oluşan kırığa "indirekt kırık" denir. İki kırık parçası arasında yumuşak doku girerse arada fibröz bir doku meydana gelir ve sonuçta pseudoartroz oluşur. İki kırık parçası arasında yumuşak doku girmesine İTERPOZİS denir. Büyük kırıklardan sonra hipertermi, subkter gözlenebilir. "Yaş ağaç kırığında" kısıklık ve fonksiyon bozukluğu olmaz. İççe girmiş kırığa "impacted fracture" denir. Vücutta en sık görülen kırık Pouteau-Colles kırığıdır.

*** FRANCİSELLA TULARENSİS:**

Küçük, Gram-negatif bir kokkobasildir. Başlıca rezervuar enfekte memelilerdir. Özellikle tavşanlar ve onların parazitlerinde yerleşir. İnsana bulaşma, hayvan leşleriyle temas, hayvan ısırması veya bu hayvanlardaki parazitik artropodlarla bulaşır. Giriş yolu deriyse deride ülserasyon ve lokal lenfadenit yapar. Oküler kontakt konjunktivit, oral kontakt farinjit, karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyareye yol açar. Tüm bu yollar ajanın bakteriyemi yapması için yeterlidir. Bu bakteriyemi sırasında pnömoni gelişebileceği gibi nadiren inhalasyonla da pnömoni oluşturabilir. Akciğerde daha çok bronkopnömonik infiltrasyonlar yapar. Hastalık sürecinde nekrotizan granülomlar ortaya çıkabilir.

*** FRC: FONKSİYONEL REZİDÜEL KAPASİTE**

Normal bir ekspirasyondan sonra akciğerde kalan hava miktarıdır. Basit spirometre ile ölçülemez. Azot yıkama, helyum dilüsyon ve vücut pletismografisi ile ölçülebilir. Helyum ve nitrojenin kullanılmasının nedeni bu gazların alveol kapillerlerine geçmemesidir. FRC, difüzyon olayının cereyan ettiği bölümdür. FRC seviyesinde akciğerlerin kollapsa olan eğilimi, göğüs duvarının genişlemeye olan eğilimiyle denge halindedir. FRC, TLC 'nin % 40 'ıdır (2000 cc). FRC 'nin beklenenin % 120 'sinin üzerinde olması durumunda hiperinflasyondan söz edilir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında FRC artar, restriktif akciğer hastalıklarında azalır. Kollabe olmuş veya sıvı ile dolmuş alveoller FRC 'nin azalmasına neden olurlar.

FRC = Rezidüel volüm + ekspirasyon rezerv volümü

TLC = FRC + inspirasyon kapasitesi

*** FREMITUS: Titreşim.**

*** FRENİK SİNİR PARALİZİSİ:**

Ön boynuz hücrelerini etkileyen hastalıklar, difteri, kurşun zehirlenmesi, beriberi ve alkol nevrinde frenik sinirde paralizisi oluşabilir.

*** FRONTAL SİNUS:**

Orta meatusa açılır.

*** FROZEN CHEST:**

Maliy plevral mezotelyomada, hastalığın bulunduğu taraftaki hemitoraksta genişlemenin kısıtlı olmasına "donmuş göğüs" denir. Bu durumda ekseriya o taraftaki omuz düşüktür.

*** FRÖCHLİCH SENDROMU: Adiposogenital sendrom**

LHRH salgısı düşük olup hipotalamusun doyma merkezinde anormallikler vardır.

*** FSH: Follikül stimüle edici hormon**

Granuloza ve Theca hücrelerindeki LH reseptörlerinin sentezini uyarır. Yüksek afiniteli östrojen bağlayıcı proteini, inhibini üretir. Zona pelucidanın yanı sıra foliküler sıvının ve bazal membranın temel maddeleri olan mukopolisakkaritlerin sentezini harekete geçirir.

*** FTA-ABS: Floresan Treponemal Antikor Absorpsiyon**

*** FUNGUS:**

Ökaryotik hücre yapısı gösterirler. Dimorfik (difazik) mantarlar 37 °C 'de maya kolonisi kurarken oda ısısında küf şeklindedirler.

*** FUNGUS & BOYA:**

Funguslar hematoxilen-eosin boyasıyla iyi değerlendirilemez. PAS boyasıyla boyanmalarına karşı dokularda diğer PAS(+) elemanlardan ayırt edilmeleri zor olabilir. Gomori-methenamin silver boyasıyla morfolojik ayrımı iyi değerlendirilebilir. Kriptokokun kapsüllü formları müsin boyalarıyla boyanır. Dolayısıyla müsin boyaları Kriptokokun diğer funguslardan ayırt edilmelerini sağlar.

*** FUNGUS & KÜF:**

Küf mantarları çok hücrelidirler. İplikli uzantıları ve bir boru sisteminden oluşurlar. Bir hif çapı 2-10 mikrondur. Yani bakteriden büyüktür. Her hif bölmesinde 1 veya 2 nukleus bulunur. Bölmeler arasında delikler olduğu için sitoplazma akıp durur. Bazen hiç bölme olmaz. Bölmesiz hifler bölmeli hiflerden daha kalındır. Küf mantarı hif yumağı şeklinde ürer. Havayla temas eden miçellere aerial (reproduktif) miçel denir. Bazı miçeller de besi yerine dalarlar. Bunlara da vejetatif miçel denir. Hifler morfolojik olarak taraksı, raket, spiral olabilir.

*** FUNGUS & MAYA:**

Maya mantarları tek hücrelidir. 2-5 mikron çapında olup tek veya çok tomurcuklu olabilirler. Büyüyenler ana hücreden kopar. Kopmazlarsa pseudohifler oluşur. Maya kolonileri tereyağı damlasına benzer.

*** FUNGUS & SINIFLAMA:**

- 1- Zygomycotina: Mantar hifleri bölmesizdir. Sporangium denilen bir kesede zygosporlar bulunur.
- 2- Basidiomycotina: Cinsel birleşme basidium denilen tokmakımsı bir yapıda olur. Oluşan sporlara da basidiospor denilir.
- 3- Ascomycotina. Mantar hifleri bölmelidir. Ascus denilen bir kesede sporlar cinsel birleşme gösterirler. Oluşan sporlara ascospor denilir.

*** FUNGUS & SİTOLOJİ:**

Dışta bir çeper, sitoplazmada depo görevini gören bazı granüller, nukleusta çekirdekçik bulunur. Çeper genelde kitin ve steroller içerir ve mantar hücrelerini korur. Çeperini kaybeden mantar hücresi protoplasta dönüşür. Bazı mantarlarda kapsül vardır.

*** FUNGUS & SPOR:**

Mantarlar bir tek hücreden köken alırlar. Buna spor denilir. Üreme yeteneği olan mantar hücrelerine spor denilmektedir. Mantar sporları eşeyli ve eşeysiz diye ikiye ayrılır. Askospor, zygospor, oospor ve basidiosporlar eşeyli, artrospor, blastospor, klamidospor, sporanjiospor ve konidiosporlar ise eşeysiz sporlardır.

*** FUROSEMİD:**

Henle kıvrımının medüller ve kortikal bölümünde (Na⁺) ve (Cl⁻) reabsorbsiyonunu inhibe eder. Epitelyal hücrelerin lümenal yüzünde Na-K-2 Cl kotransport mekanizmasını engeller. Plazma proteinlerine % 91-99 oranında bağlanır. Plasentayı geçer. Uygulanan dozun normalde % 12 'si safrayla itrah edilir. Hiperlipidemi, hiperürisemi, hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi, glukoz intoleransı görülebilir. Furosemid çoğu kez reversibl olan işitme bozuklukları ve tinnitusa yol açabilir. Furosemid bir antranil asid türevi olduğu için alkali ortamda tuz teşkil ederek erir. Paranteral uygulanmaya mahsus

çözeltili karbonik asidin sodyum tuzunu içerir. Çözeltinin pH 'ı 9 'dur. pH 7 'nin altına düşerse etken madde çökebilir. Furosemid ile digoxin beraberce kullanılacaksa, furosemid 'in hipokalemik ve hipomagnezemik etkilerinin myokardı dijitalle duyarlı kılacağı unutulmamalıdır. Salisilatlar renal sekresyonda furosemid ile yarışır. Furosemid sisplatin ve aminoglikozid nefrotoksitesini arttırabilir. Kortikosteroidlerle furosemidin beraber kullanımı hipokalemiye zemin hazırlar. Lityumun renal klirensini azaltır.

* FÜZİDİK ASİD & FARMAKOLOJİ:

Fusidium coccineum 'dan elde edilen bir antibiyotiktir. Dar spektrumludur. Gram(+)'lere özellikle Staphylococcus aureus 'a etkilidir. Mycobacteria, Neisseria ve bazı protozoa türlerine (Giardia Lamblia, Plasmodium falciparum) de etkisi vardır. Bakteriyel protein sentezini inhibe eder. Funguslar ise bu antibiyotiğe dirençlidir. Antibiyotiklerin neden olduğu ve Clostridium difficile tarafından oluşturulan pseudomembranöz enterokolitte metronidazol kadar etkilidir.

* FÜZİDİK ASİD & MEKANİZMA:

Füzidik asid bakteriyostatik ve bakterisitik etkili steroid yapıda bir antibiyotiktir. Etkisini tetrasiklinler veya makrolidler gibi ribozoma bağlanarak göstermez. Peptid subünitlerin translokasyonu için gereken bir faktörü inhibe ederek peptid zincirinin uzamasını engeller. Aynı etkiyi memeli hücrelerinde de göstermesi muhtemeldir. Bununla beraber host hücrelerine penetrasyonu zayıftır.

* FÜZİDİK ASİD & METABOLİZMA:

Gastrointestinal sistemden kolayca emilir. Yarılanma ömrü 10 saattir. Plazma proteinlerine % 95 oranında bağlanır. Hemen hemen bütün vücut sıvı ve dokularına kolayca penetre olur. Toksisitesi nisbeten fazladır. Metabolitleri başlıca safrayla atılır. Klasik doz 3 x 500 mg. Günlük maksimum doz 3 gramdır.

* FÜZİDİK ASİD & YAN ETKİ:

İmmüno-supresif etkinliği olduğu söylenen füzidik asid antiviral özelliği nedeniyle AIDS 'te de kullanılmıştır. Başlıca yan etkisi hepatotoksisitedir. İntravenöz infüzyonu hızlı olursa hipokalsemi, venospazm ve tromboflebit meydana getirebilir. Gastrointestinal sistem irritasyonu gözlenebilir. İlacın ışıktan korunması önerilmektedir.

* FÜZYON:

Bir füzyon reaksiyonunda 2 atom çekirdeği şiddetle çarpışır ve eriyerek birleşirler. Füzyon reaksiyonları son derece yüksek sıcaklıklara gereksinim gösterirler. Çünkü çekirdeklerin eriyebilmeleri için muvazzam bir hızla çarpışmaları gerekir. 55 milyon derece gibi yüksek bir sıcaklıkta, bir gazın içindeki tanecikler saniyede ortalama 1100 km 'lik bir hızla hareket ederler.

* FVC: Force Vital Capacity

Derin bir inspiyumu takiben zorlu bir ekspiyumla çıkartılan bir hava hacmidir.

* GABA & ANATOMİ:

En yaygın inhibitör mediyatördür. GABAerjik nöronlar beyin ve omuriliğin her tarafına yayılmışlardır. Bu nöronların çoğu uzun aksonlu değil, kısa ara nöronlardır. Bazı yerlerde nörotransmitter, çoğu yerde ise nöromodülatör görevi yapar. Serebral kortekste piramidal hücreleri postsinaptik olarak inhibe eden stellat hücreler GABAerjiktir. Yine Purkinje hücrelerinin uçlarından GABA serbestlenir.

Medulla spinalis arka boynuz gri cevherindeki ara nöronlar, nukleus cuneatus ve nukleus gracilis 'teki ara nöronlar GABAerjiktir. Ve burada primer duysal nöronların uçları üzerinde presinaptik inhibisyon yaparlar. Böylece ağrı dışında kalan duyum impulslarının santral geçişini değiştirip kontrol edebilirler. Striatumdaki GABA nöronları kolinerjik nöronlarla eksite edilir. Nigrostriatal dopamin nöronlarıyla inhibe edilir. Serebellumdan Deiters çekirdeğine kadar olan GABAerjik yol ile beyin sapı ve Medulla spinalis gri cevherlerinde yer alan GABAerjik ara nöron sistemleri de kas tonusu ve segmental spinal refleksler üzerinde inhibitör bir etki yaparlar. Spastisite gibi kas tonusunun arttığı durumlarda GABA agonistleri kullanılır. Medulla spinalisde periferik somatik duyumları ileten primer duysal nöronlarda GABAerjik presinaptik inhibisyon gereksiz ayrıntıların atılmasına yardımcıdır.

*** GABA & FİZYOLOJİ:**

GABA, santral sinir sisteminin ana inhibitör nöromediyatörüdür. Santral sinir sistemi içindeki tüm sinapsların % 30 'nda nörotransmitter olarak GABA kullanılır. GABA postsinaptik membran üzerinde veya aksoaksonik sinapslarda ana sinapsın presinaptik membranı üzerinde yer alan GABA reseptörlerini aktive eder. Presinaptik membrandaki GABA reseptörü, bitişğinde bulunan klorür kanallarıyla kenetlenmiş durumdadır. Postsinaptik reseptörün GABA tarafından aktivasyonu klorür kanallarını açar, başka bir deyişle klorür kondüktansını artırır. Konsantrasyon gradiyentine uyarak klorür iyonu hücre içine akar ve hiperpolarizasyon meydana gelir. Presinaptik GABA reseptörlerinin de yakınındaki klorür kanallarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır.

*** GABA & MEKANİZMA:**

GABA ya presinaptik inhibisyon yapar yada postsinaptik hiperpolarizasyona yol açar. Santral sinir sistemindeki GABAerjik nöronların çoğu kısa aksonlu ara nöronlardır. Postsinaptik membranda potasyum ve klorür geçirgenliğini artırır. GABA, başlıca glutamik asidin dekarboksilasyonu ile sentezlenir. Bu reaksiyonda B6 vitamini katalizördür. GABA kan-beyin bariyerini aşamaz. GABA kendi reseptörüne bağlanınca (Cl^-) iyonoforu açılır ve (Cl^-) iyonları postsinaptik hücreye akarak lokal hiperpolarizasyon oluştururlar.

*** GABA & METABOLİZMA:**

Sitoplazmaya geçen GABA, GABA transaminaz enzimi tarafından süksinik semialdehide yıkılır. İnaktif olan bu madde bir dehidrogenaz enziminin sayesinde süksinat haline getirilip sitrat siklusuna girer. Sonuçta süksinat → malat → oksaloasetat → sitrat → alfa-keto glutarat → glutamat oluşur. Zaten GABA, glutamatın dekarboksilasyonu ile oluşan bir üründür.

Sinaptik aralığa salınan GABA 'nın inaktivasyonu esas olarak reuptake ve uptake suretiyle düzenlenmektedir. Difüzyonun da kısmi rolü vardır. Sinir ucundan başka sinapsı saran glia hücreleri de reuptake yaparlar. Bu olaylar hücre membranında yerleşmiş düşük ve yüksek afiniteli iki aktif transport pompası tarafından gerçekleştirilir.

*** GABA & PATOLOJİ:**

GABA hiperaktivitesi emosyonel durgunluğa yol açar. Parkinson hastalığında nigrostriatal dopamin yolunun işlev dışı kalmasıyla "akinezi" tipi devinim azlığı ortaya çıkar. Çünkü denge GABA ve asetilkolin etkinliğindeki artışa dönmüştür. GABA inhibisyonu hem pallidum hem nigrostriatal sistem üzerinde artmıştır. Huntington hastalığında bu kez pallidal ve nigrostriatal dopamin nöronları üzerindeki inhibisyon kalkar. Nigrostriatal dopamin nöronlarının hiperaktivitesi nedeniyle pallidum aşırı derecede çalışır ve medulla spinalise aşırı bir impuls bombardımanı meydana gelir. Sonuç: hiperkinezi.

*** GABA RESEPTÖRÜ & FARMAKOLOJİ:**

GABA-A reseptörleri bikukullin adlı bir alkaloid ile bloke edilebilirken GABA-B reseptörleri bloke edilemez. Pikrotoksinin ise GABA 'nın sinaptik etkilerini antagonize eder; ama onun kendi reseptörlerine bağlanmasını bozmaz. Pikrotoksinin, klorür iyonoforuna bağlanır ve GABA reseptörlerinin uyarılması sonucu klorür kanallarının açılmasını inhibe eder. Tıpkı pikrotoksinin gibi barbitüratlar da klorür iyonoforuna bağlanır.

*** GABA RESEPTÖRÜ & FİZYOLOJİ:**

GABA reseptörüne kenetli bir inhibitör proteinin reseptörü allosterik bir şekilde etkilediği saptanmıştır. GABA reseptörlerinin çok yakınında benzodiazepin reseptörleri vardır. GABA reseptörüne bitişik olan GABA-modulin, reseptörün GABA 'ya karşı olan afinitesini inhibe eder. Benzodiazepin molekülleri kendi reseptörlerine bağlandıklarında GABA-modulin 'i inaktive ederler ve böylece GABA reseptörü üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar. Benzodiazepin reseptörlerinin aktive olduğu durumlarda GABA-reseptör bağlantısıyla (Cl^-) iyonoforu maksimum açılır. Her hücrede GABA-reseptör-klorür iyonoforu-benzodiazepin reseptör kompleksi yoktur. Fenitoin (difenil hidantoin) reseptörü de tıpkı benzodiazepin reseptörleri gibi GABA reseptörünün çok yakınında yer alır. Barbitüratlar direkt olarak klorür iyonoforunu açarlar.

*** GAİTADA GİZLİ KAN:**

Hastaya demirsiz (et ve yeşil sebzeden fakir) diyet verip benzidin deneyi yapılır. Kancalı kurt, Necator americanus, divertikül, polip, fissür, rektit, çocukta Meckel divertikülü sıkça kanar. Guvaic testi gūnaşırı 5 kez (+) ise kolon kanseri var, denilebilir. 5 kez (-) ise kolon kanseri ihtimali oldukça düşer.

*** GALANİN:**

Solunum sistemi motor sinirlerinde lokalizedir. Gastrointestinal sistemde kolinerjik sistemin etkilerini azaltan bir nöromodülatördür.

*** GALAKTORE:**

Aşırı süt gelmesidir. LTH fazlalığı galaktoreye yol açar.

*** GALAKTOSEL:**

Emzirme döneminde sıktır. Fizik muayenede yuvarlak, hareketli ve kistik kıvamda bir kitle mevcuttur.

*** GALYUM-67 SİNTİGRAFİSİ:**

Galyum-67 'nin yarılanma ömrü 78 saattir. Enjeksiyondan sonra optimal görüntüleme zamanı 48-72 saattir. İntravenöz verilince serum proteinlerine (özellikle transferrin) bağlanır. Vasküler permeabilitenin arttığı yerlerden ekstrasvasküler alana geçerek lökosit membranına tutunur. Dolayısıyla cerahat odağını saptamak için kullanılır. Gaz ve assit yalancı gölge verir. Galyum-67, normal akciğer dokusu tarafından tutulmaz. Sarkoidozun tanısı ve tedaviye verdiği yanıtın izlenmesinde kullanılabilir. Sarkoidozda Galyum-67 sintigrafisiyle "Lambda görünüşü" ve "Panda başı" denen tipik görünümeler vardır. Lenfoma, melanoma, hepatoma, akciğer karsinomu ve lepra dahil granülomatoz hastalıklarda Galyum-67 kullanılabilir.

Galyum, enflamasyon odağında bol miktarda bulunan laktoferrine bağlanır. Dolayısıyla akut enflamasyonda Galyum-67 sintigrafisi kullanılabilir. Degranüle olan nötrofillerden laktoferrin açığa çıkar. Makrofaj laktoferrin-Galyum kompleksini fagosite eder. Dolayısıyla kronik enflamasyonda da Galyum kullanılabilir. Galyum, tümör hücreleri üzerinde bulunan transferrin reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer. Başlıca lizozomlarda konsantre olur. Hücre içine girdikten sonra diğer demir bağlayıcı proteinlerle birleşir. Galyum-67, biyolojik olarak demir iyonu analogu gibi davranır. Sarkoidozdaki "Panda başı" görünümünün nedeni, galyumun göz, lakrimal bez, parotis ve nadiren de submandibular bez tarafından tutulmasıdır. Kemik iliğinde minimal bir galyum tutulumu olmaktadır. Lenfoma taranmasında Ga-sitrat kullanılmıştır. Lenfomaların pek çok tipinde ve özellikle Burkitt Lenfomada transferrin reseptör ekspresyonu saptanmaktadır.

*** GAMMA GLUTAMİL TRANSFERAZ:**

Membrana bağlı bir glikoproteindir. Kas hariç bütün dokularda bulunur. Bronş fırçamsı kenar hücrelerinden salgılanır.

*** GAMMA-İTERFERON:**

Mononükleer fagositlerin primer aktivatörüdür. Molekül ağırlığı 21.000 ile 24.000 Dalton arasında değişir. Homodimer yapıda bir glikoproteindir. Geni 12. Kromozomda kodlanır. Kaynak T hücreleri, mononükleer fagositler ve naturel killer hücrelerdir. T ve B hücrelerinin farklılaşmasında rolü vardır. T hücrelerinin makrofajı aktive etmesinde, nötrofil, endotel ve naturel killer aktivasyonundan da sorumludur.

*** GAMMA-İTERFERON & ANTİJEN EKSPRESYONU:**

Makrofaj ve endotel hücrelerinin yüzeyinde HLA sınıf 1 ekspresyonunu sağlamakta ve bu şekilde bu hücrelere "antijen sunucu hücre" özelliğini kazandırmaktadır. Gamma-interferon MHC-1 ekspresyonunu arttırırken MHC-2 ekspresyonunu azaltır. IL-1, TNF-alfa ve gamma interferon, nötrofil yüzeyinde PR3 ve myeloperoksidaz ekspresyonuna yol açarken diğer yandan glomerül epiteline lökosit granül antijenlerinin ekspresyonunu uyarır.

*** GAMMA-İTERFERON & ENDOTEL:**

Endotel hücrelerinin yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyararak lenfosit adheransına olanak tanımaktadır.

*** GAMMA-İTERFERON & ENFEKSİYON:**

Gamma-interferon *Pneumocystis carinii* 'ye bağlanıp öldürebilir.

*** GAMMA-İTERFERON & FİBROBLAST:**

Gamma-interferon fibroblast proliferasyonu ve aktivitesini inhibe etmektedir.

*** GAMMA-İTERFERON & İMMÜNOLOJİ:**

Gamma-interferon, lenfotoksin (TNF-beta) sentezini artırır. Killer lenfosit aktivitesinde artışa yol açar. Gamma-interferon IgG2a sentezini uyarırken IgE sentezini baskılar.

*** GAMMA-İTERFERON & MEKANİZMA:**

Hücre içinde sentezlenen interferon ekstrasellüler sıvıya salgılanır ve ilgili hücrenin spesifik reseptörlerine bağlanır. İnterferon reseptörleri hücre membranındadır. Hücre içi çift zincirli RNA 'ya bağımlı protein kinaz üretimini uyarır. Dolayısıyla viral protein sentezini baskılar. İnterferon hücre içinde 2'-5' oligoadenilat sentetazı uyarır. Sonuçta oligonükleotid sentezi meydana gelir. Bu da çift zincirli RNA varlığında, virusun mesajcı RNA 'sını parçalayan ENDORİBONÜKLEAZLAR 'ı aktive eder. Hücre içi enzim yapımının baskılanmasıyla protein sentezi ve hücre bölünmesi azalır.

*** GAMMA-İTERFERON & YAN ETKİ:**

İnterferonlar türe özgüdür. Subkutan veya intramüsküler biyoyaralanımı % 80 civarındadır. Yüksek dozda interferon reversibl kemik iliği depresyonu yapar. 6 ayın üstünde gamma-interferon kullananların % 30 'nda periferik ve santral sinir sistemi bozuklukları meydana gelir. Letarji, konfüzyon, parestezi ve hipotansiyon görülebilir.

*** GAMMA KAMERA:**

İçinde sodyum iodyd kristali vardır. Kristalin içinden gamma ışını geçince bu kristal parlamaktadır. Bu parlama daha sonra elektrik enerjisine çevrilir.

*** GANGREN & KURU:**

Gangrenli dokuda ısı ve dokunma duyusu yoktur. Siyah, kuru, büzüşmüş dokuya vurursak mat bir ses çıkar. Gangrenli-sağlam doku arasında sillion d'élmination vardır. Gangren gittikçe ilerleyip kemiğe ulaşır ve spontan amputasyona gider. Reynaud hastalığı, Buerger hastalığı, diyabet, emboli, ateroskleroz ve donma nedeniyle kuru gangren gelişebilir. Diyabet ve embolide yaş gangren daha sık görülür.

*** GANGREN & YAŞ:**

Sağlam dokular da tutulur. Veziküller açılınca altta siyah-yeşilimtrak plaklar görülür. Yaş gangrenli bir entoksikasyon halindedir. Ateş yüksek, dil kurudur. Bol bol terler. Genel durum bozuktur.

*** GANSİKLOVİR:**

Gansiklovir myelosupressif ve santral sinir sistemine toksik etkili bir ilaçtır.

*** GARDNER SENDROMU:**

Osteom, diş anomalileri, barsak polipleri ve desmoid tümörler ile karakterizedir.

*** GASP REFLEKS: BAKINIZ SOLUMA REFLEKSİ.**

*** GASTREKTOMİ:**

Bilroth I → Parsiyel gastrektomi + gastroduodenostomi

Bilroth II → Parsiyel gastrektomi + gastrojejunostomi

*** GASTREKTOMİ & TÜBERKÜLOZ:**

Gastrektomi sonrası tüberküloz gelişme olasılığı normal popülasyonun 5-10 katı düzeyindedir. Gastrektomiyi takibeden 1-16 yıl içinde tüberküloz gelişme insidansı % 0.4-5 arasında bulunmuştur (Carolyn H. Chest 1991; 99: 245-7).

Gastrektomi sonrası intestinal malabsorbsiyona sekonder steatore, kilo kaybı, B12, folik asid eksikliği, D vitamini eksikliği oluşabilmektedir. Normalde mideye giren yağların % 5 'i dışkı ile atılmaktayken gastrektomi hastalarında bu oran % 10-15 'lere çıkmaktadır. Yine de bu derecedeki bir steatore kilo kaybı ve diyare yapmaz. 1-25 dihidroksi D vitamini düzeyinin azalması makrofaj fonksiyon bozukluğuna ve dolayısıyla tüberküloza eğilim kazandırabilir. Diğer yandan malabsorbsiyon nedeniyle tüberküloz ilaç dozları subterapötik düzeylerde kalıp ilaca rezistan basillerin oluşmasına da zemin hazırlayabilir (Utkaner G ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1992; 6: 39-43).

*** GASTRİNOMA: ZOLLİNGER-ELLİSON SENDROMU**

Langerhans adacıkları içindeki adenom gastrin salgılayabilir. Genelde maliyindir. Gece artan diyare ile hastalar başvurabilir. Hiperklorhidri, multipl ülserler gözlenebilir. Ülserler atipik yerleşimlidir. Kanama ve delinme sıktır. Normalde gece açlık salgısında HCl düzeyi: 18 mEq/L 'dir. Eğer 100 mEq/L 'nin üzerindeyse gastrinomadır.

*** GASTRİT:**

Akut eroziv gastritte medikal tedavi % 50-60 geçerlidir.

*** GASTROENTERİT:**

Başlıca ajanlar Salmonella, Stafilokok, Clostridium welchii 'dir. Pediyatrik yaş grubunda sorumlu etken sıklıkla Rota viruslardır.

Stafilokoksik besin zehirlenmesinde genel olarak ilk belirti hipersalivasyon iken Salmonella gastroenteritinde baş ağrısı ve üşümedir. Gastroenteritli hastaların büyük çoğunluğunda sulu ve kansız diyare, hafif ateş, karın ağrısı, bulantı ve halsizlik vardır.

*** GASTROİNTESTİNAL SİSTEM & İMMÜNİTE:**

Gastrointestinal traktus pekçok antijen ve mikroorganizmayla sürekli olarak temasta olan bir sistemdir. Spesifik ve nonspesifik elemanlardan oluşan iyi gelişmiş bir savunma sistemine sahiptir. Gastrointestinal mukozal immün sistemin sellüler komponenti ilk kez gebeliğin 11. haftasında ortaya çıkmakta ve doğumdan sonra bakteriyel kolonizasyon sürecine bağlı olarak hızla stimüle edilmektedir.

*** GASTROÖZEFAJİYAL REFLÜ:**

Gastroözofageal reflü, mide ve barsaktan özofagusa asit, pepsin, pankreas ve safra sekresyonlarının hareketidir. Fizyolojik fonksiyonları normal olan diyafragma reflü oluşmasında en büyük engeldir. Bununla beraber sağlıklı insanlarda % 94 oranında gastroözefajiyal reflü atakları görülebilmektedir. Özofagusa 24 saat içinde toplam 1 saate kadar olan asit reflüleri sıklıkla semptom vermez. Bu durum fizyolojik reflü olarak kabul edilmektedir. Bunun bir hastalık olarak kabul edilmesi için haftada 1 veya daha sık pirozis ve/veyaregürjitasyonun bulunması gerekir.

*** GASTROÖZEFAJEAL REFLÜ & KLİNİK:**

Bu olgularda haftada birden daha sık pirozis (retrosternal yanma: göğüs kemiği arkasında rahatsız edici bir yanma duygusu olup sıklıkla yemeklerle ilişkilidir ve yukarı doğru yayılır) ve regürjitasyon (acı, ekşi su veya yenilen, içilen gıdaların ağıza geri gelmesi) yakınmaları olmaktadır. En belirgin yakınmalar pirozis ve regürjitasyon olmakla beraber, kronik öksürük, ses kısıklığı, boğazda sürekli bir şey varmış hissi, horlama, boğaz ağrısı, göğüste ağrı ve sıkıntı hissi gibi ekstraözofageal reflü bulguları da görülebilmektedir. Pirozis ve regürjitasyon her olguda görülmemektedir. İzmir Menderes'te Bor S ve arkadaşlarının çalışmasında (Gastroenterology 2001; 120: A233) erişkinlerde haftalık pirozis sıklığı % 10, regürjitasyon % 15.6 iken hastalık % 20 olarak saptanmıştır. Koufman JA (Laryngoscope 1991; 101 (suppl 53): 1- 78) ise kronik öksürük yakınması olan olgularda haftada birden daha sık pirozis oranı % 16 olarak bulunmasına karşın, 24 saatlik pH monitörizasyonu ile % 55 olguda gastroözefajeal reflü saptandığını bildirmiştir. Reflü sıklıkla geceleri ortaya çıkmakla beraber kişi uyanırken ve dik pozisyondayken de oluşmaktadır. Yapılan bir çalışmada gece boyunca izlemlerde reflüye rastlanmamış, gündüzleri reflü atakları izlenmiştir (Young S, et al. Respir Med 1991; 85: A7-A12).

* GASTROÖZEFAJİYAL REFLÜ & KOMPLİKASYON & AKCİĞER:

- 1- Kronik öksürük yakınmasıyla başvuran olgularda gastroözefajeal reflü prevalansı % 10-40 olarak bildirilmektedir. Ing AJ ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (Thorax 1991; 46: 479-83) özofagusa lidokain verilerek öksürük refleksinin afferent kolu inhibe edilmiş, öksürük oluşumu önlenmiştir. Öksürük refleksinin efferent kolu da inhale ipratropium ile bloke edilmiş, ancak özofagusa verilen ipratropiumun etkili olmadığı görülmüştür. Bugün en çok üzerinde durulan görüş; kronik öksürük oluşumunda distal özofagusun uyarılmasında mide özsuyunda bulunan asidin tek mediyatör veya uyarıcı olmadığı, bunun yanı sıra alkali içerik, safra ve pankreas sıvıları, prostoglandinlerin de sorumlu olduğu şeklindedir (Ayık SÖ, Erdiñ M. Toraks Dergisi 2003; 4: 191-7).
- 2- Aspirasyon materyalinin larinks ve nazofarinkteki reseptörleri uyarak refleks santral apneye ve bradikardiye yol açtığı gibi, çapı küçük olan havayollarında obstrüktif tipte apneye yol açabileceği unutulmamalıdır.
- 3- Pnömoni: 1946 yılında Mendelson tarafından tanımlanmıştır.
- 4- Akciğer apsesi
- 5- Kronik bronşit
- 6- Bronşektazi
- 7- Akciğer ödemi
- 8- İntersisyel fibrozis
- 9- Bronkospazm: Gastroözefajiyal reflüde görülen bronkospazm 2 nedenden kaynaklanabilir:
A) Özefagus mukozasında bulunan ısı, gerginlik ve aside duyarlı reseptörlerin uyarılması (ki bronkospazm açısından en önemlisi aside duyarlı olanlardır)
B) Bronş mukozasındaki irritan reseptörlerin uyarılması.
- 10- Astım: Belirgin bir reflü semptomu olmayan stabil astımlı olgularda 24 saatlik pH monitörizasyonla olguların % 57 'sinde (Yönetçi N ve ark. Solunum 1993; 16: 770-7) veya % 62 'sinde (Harding SM, et al. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 34-9) gastroözofajeal reflü saptanmıştır.
- 11- Uyku-apne sendromu

* GASTROÖZEFAJİYAL REFLÜ & PROFİLAKSİ:

Bu hastalar sık ama az miktarda yemek yemeler, yemeklerden hemen sonra yatmamaları, kiloları fazla ise zayıflamaları, reflüyü arttıracak yemek ve içeceklerden (yağlı yemekler, çukolata, alkol) kaçınmaları ve sigara içmemelidirler. Mümkün olduğunca baş ve sırt yükseltilerek uyunmalıdır. Mide asidini azaltıcı medikal tedavi uygulanmalıdır.

* GASTROÖZEFAJİYAL REFLÜ & TANI:

Tanıda radyoloji, Bernstein testi, manometri, endoskopi, biyopsi, sintigrafi ve intraluminal pH tayini (kısa veya uzun süreli) yapılabilir. Gastroözefajiyal reflüden şüphelenilen olguya öncelikle özefagus ve midenin baryumlu radyolojik tetkiki yapılır. Bu tetkikte reflü saptanmadığı durumda bile pH tayini yapılmalıdır. Tattle testinde 1-2 saatlik intraözefajiyal pH tayini yapılsa da ideal olan 24 saatlik pH tayinidir. Test pozitif çıkarsa hastanın kullandığı teofilin, beta 2 agonist ve kortikosteroidler kesilir. Test negatifleşirse gastroözefajiyal reflüye bu ilaçların sebep olduğu düşünülür. Yirmi dört saatlik pH monitörizasyonunun duyarlılığı %90-100, özgüllüğü %66 olarak bildirilmektedir (Ziment I, et al. Pulm Pharmacol Ther 2002; 15: 261-6). Teknik nedenler, kateterin yanlış yerleştirilmesi, diyetin iyi düzenlenmemesi nedeniyle yanlış pozitif ve yanlış negatif olarak değerlendirilebilmektedir. Ayrıca asidik olmayan reflülerde de pH monitörizasyonu normal bulunabilir. Kesin tanı, reflü tedavisinden sonra hastanın öksürük yakınmasının geçmesiyle konulmaktadır.

24 saatlik pH monitorizasyonunda alt özefagus sfinkterinin 5 cm üzerine alt sensor, bunun 15 cm üzerine ise üst sensor yerleştirilir. Patolojik reflü diyebilmek için DeMester skoru kullanılır: (Ayık SÖ, Erdiñ M. Toraks Dergisi 2003; 4: 191-7).

Alt sensor için

1. pH 'ın 4 'ün altına indiği sürenin; total zamanın % 4.2 'sinden, ayakta kalınan sürenin % 6.3 'ünden, yatar durumda olan sürenin % 1.2 'sinden fazla olması
2. Toplam reflü sayısının 50 'den fazla olması
3. En uzun reflü süresinin 9.2 dakikadan daha fazla olması

Üst sensor için

1. pH 'ın 4 'ün altına indiği sürenin; total zamanın % 1.1 'inden, ayakta kalınan sürenin % 1.7 'sinden, yatar durumda olan sürenin % 0.6 'sından fazla olması
2. Toplam reflü sayısının 5 'den fazla olması
3. En uzun reflü süresinin 3 dakikadan daha fazla olması

* GASTROÖZEFAJEAL REFLÜ & TEDAVİ:

Tıbbi tedavide antiasitler veya aljinik asid, prokinetik ajanlar (sisaprid, metoklopramid, betanekol), H2 reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri kullanılabilir. Medikal tedavinin başarı oranı % 70-100 ve öksürüğün iyileşme zamanı ise 90-180 gün arasında değişmektedir. Tedavide proton pompa inhibitörlerinin kullanılması başarı oranını artırır. 3 aylık tıbbi tedaviye yanıt vermeyenlerde fundoplikasyon gibi cerrahi yöntemlere başvurulur. Reflü tedavisinde kullanılan betanekol ise kolinerjik etkili olduğundan astım ve KOAH 'lılarda kullanılmamalıdır. (Ayık SÖ, Erdiñç M. Toraks Dergisi 2003; 4: 191-7).

* GAUCHER HASTALIĞI:

Lizozomal depo hastalıkları içinde en yaygın görülenidir. Glikoserebrozidaz enzimi eksik olduğu için glikozil seramid makrofajda birikir. Söz konusu enzim şekerlere bağı lipidlerin yıkımı için gereklidir. Otozomal resesif kalıtılır. Hepatosplenomegali, hepatik fibrozis, trombositopeni, anemi, kemik tutulumu olabilir. Distal femurun yayılması, yani "Erlenmeyer kabı deformitesi" klasik bir belirtidir. 3 klinik tipi vardır: Tip 1 en sık rastlanan tiptir, nörolojik bulgu vermezken tip 2 olgular ağır nörolojik belirtilerle hayatın ilk 2 yılı içinde ölürlür. Tip 3 Gaucher hastalığında nörolojik bulgular geç başlar ve kronik seyirlidir.

* GAY-LUSSAC YASASI:

Bir gazın volüm ve kitlesi sabit kalmak kaydıyla basınç ve ısı arasında doğru orantı vardır.

* GAZ & KİNETİK AKTİVİTE:

Süspansiyon halindeki tanecikler taşıyıcı gaz moleküllerinin devamlı itmesi ile karşılaşılır ve bu nedenle her yönde, çok büyük hızla çok kısa mesafeler katederler. Tanecikler küçüldükçe hızları artar. Bu geçirilebilen aktivite ve hareket gücü taneciklerin çoğunun yakın yüzeylere yayılmasına sebep olur ve bu durum "aerosolün difüzyonu" olarak tanımlanır. Tanecik birikimine etkili olan bu kuvvet 0.1 mikron veya daha küçük taneciklere etkilidir.

Moleküller arasında oldukça büyük mesafeler bulunduğundan gazlar sıkıştırılabilme niteliğine sahiptirler. Bir gaz üzerine basınç uygulandığında moleküller birbirine yaklaşır ve aralarındaki boşluklar daralır. Molekül çarpışmalarının büyük enerjisi ısı haline geçtiğinden bir gazın sıkıştırılması ısı ve aynı zamanda basınç meydana getirir. Moleküller sıkıştırılma ile birbirine daha yakın hale geldiklerinden çarpışma sıklığı artmakta ve bu nedenle ısı ve basınç yükselmektedir.

* GAZ & PLAZMA:

Katı, sıvı, gaz hali maddenin yeryüzünde bulunabildiği haldir. Oysa uzayda maddenin dördüncü bir hali vardır. Plazma, bir kısım atomların ve moleküllerin iyonlar halinde bulunduğu, ayrıca serbest elektronlar içeren bir karışımdır. Böyle bir iyonlaşma milyonlarla ifade edilen sıcaklık derecelerinde olabilir. Normal koşullar altında bir gaz manyetik bakımdan nötr iken yüksek sıcaklıklarda iyonize olur. Bu iyonizasyon 8400 santigrad derecenin üzerindeki sıcaklıklarda başlar. Sıcak iyonize bir gaza "plazma" denir. Plazma manyetik olarak tutsaklanabilir. Fakat yoğunluğu çok düşük olmalıdır. Bu düzey yeryüzünde deniz yüzeyindeki havanın yoğunluğunun yüzbinde biri kadardır. Yalnız manyetik alanın kuvveti, bir plazmayı fusion için gereken sıcaklıkta tutabilirse çok müthiş bir enerjiye kavuşabiliriz. Fusion için Deuterium veya Tritium kullanılabilir. Tritium 'u lityumdan elde edebiliriz. Dünyanın Deuterium rezervleri milyonlarca yıl, lityum ise birkaç bin yıl yeter.

* GAZLI GANGREN:

Büyük kas-damar yıkımları veya çok kirli yaralanmalardan sonra anaeroplardan tarafından oluşturulur. Önceleri sıkıntı, huzursuzluk, uykusuzluk, bulantı vardır. Ateş ve nabız artarken yara yerinde

hem ağrı hem gerginlik vardır. Yara çevresinde hipo-anestezi vardır. Gazlı gangren ilerleyince kol-bacak oynatılmaz. Ekstremiteler gergin, parlak, tunç veya ölü yaprak rengindedir. Kısa zamanda mor lekeler, yer yer veziküller oluşur. Yara civarındaki ödem serttir. Dokuda sonör ses ve krepitasyon alınır. Genel durum bozuk, nabız çok hızlıdır.

*** G-CSF:**

Molekül ağırlığı 18.000-20.000 Dalton olan bir dimer polipeptiddir. Kodlayan geni 17. kromozomda yerleşmiştir. G-CSF 'nin kemik iliği myeloid progenitörlerini uyarmasıyla olgun nötrofillerin ortaya çıkması arasında in vitro koşullarda 7-14 gün geçer. G-CSF, nötrofil adezyonu, kemotaksis, fagositoz ve süperoksit anyon üretimini artırır. Nötrofillerden arasıdonik asid salınımı, oksidatif metabolizmalarını, antikora bağlı hücrel toksisitelerini potansiyalize eder. Enfeksiyon esnasında G-CSF verilmesi lökositoya yol açar. Nötrofillerin enfeksiyon yerinde toplanmaları artmış ve sonuçta mikroorganizmaların üreme ve yayılımları sınırlanmıştır. Myeloid lösemi ve bazı solid tümörlerin matürasyon ve proliferasyonunu uyarır. Normal şartlarda plevradan G-CSF salgısı olmaktadır. Subkutan uygulaması, intravenöz uygulamaya göre daha etkili ve daha az toksiktir. Kullanımı sırasında artralji, myalji, hafif dizüri, sıvı retansiyonu, LDH, ALP, SGOT, SGPT enzimlerinde artış görülebilir. Nadiren dispne, perikardit, hipoksi, sistolik hipotansiyon ve perikardit yapılabilir.

Neupogen 'in 500.000 Ü/kg/gün dozdan 14 gün boyunca kullanılması önerilmektedir.

Kemik iliğinde CD33(+) ve CD34(+) progenitör hücreler değişik tipte granülosit kolonileri oluşturabilirken CD33(-) ve CD34(+) olanlar sadece eozinofil kolonilerini oluşturmaktadır. G-CSF veya IL-3 ile enkübe edilen CD33(+) CD34(+) hücreler 6 gün sonra CD34 antijenlerini kaybetmektedirler. Bu antijenin kaybı ise IL-5 'e olan duyarlılığı arttırmaktadır. Bu gözlem her ne kadar matür eozinofiller G-CSF reseptörü taşımasalar da G-CSF 'nin eozinofilopoezis sürecinin erken dönemlerinde rol alabileceğini göstermektedir.

*** GEBELİK & AKCİĞER & ASTİM:**

Gebelikte düzeyi artmış progesteron, tüm vücuttaki düz kasların gevşemesine yol açar. Bu havayolu düz kasları için iyi bir durum olabilir. Ancak gastroözefajeal sfinkterin gevşemesi reflü ve yanmaya neden olarak astım atağını tetikleyebilir (Mansfield LE. Ann Allergy 1989; 62: 158-63). Havayolu düz kaslarında gevşeme yapan sıklık AMP konsantrasyonu, 14. ve 24. haftalarda 2 kez pik yapar (Gönüllü U, Alper D. Yeni Tıp Dergisi 1990; 7: 195-205). Gebelikte astım semptomları en çok 24 ile 36. gebelik haftası arasında görülür (Schatz M et al. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 509-17).

Gebe astımlı atakla gelmişse, hipoksemi olmadan respiratuar alkaloz varlığında bile nazal oksijen tedavisi yapılmalıdır. Respiratuar alkaloz annede hem uterin arterlerde vazokonstriksiyon yapar hem de oksihemoglobin dissosiasyon eğrisini sola kaydırır (Öztürk C ve ark. Tüberküloz ve Toraks 1990; 38: 151-5).

Astmatik gebeler ile kontrol grupları arasında gebelik süresi, neonatal respiratuar sorunlar, Apgar skorları, hiperbilirubinemi, konjenital malformasyonlar ve bebekte solunumsal sorunlar açısından farklılık bulunmamıştır (Greenberger PA. Clin Chest Med 1992; 13: 597-605). Oral kortikosteroidler, deney hayvanlarında gebeliğin erken dönemlerinde yarı damak oluşumuna yol açmakla beraber aynı yan etki insanlarda görülmemiştir. Kromolin 'in ise teratojenik bir etkisi yoktur (Barnes PJ. Chest 1997; 111: 17-26). Teofilin de hamilelerde güvenli bulunmuştur (Stenius-Aarniala B et al. Chest 1995; 107: 642-7).

Gebeliği sırasında inhaler veya oral steroid alan stabil astımlı gebeye doğum odasına alındığında 100 mg hidrokortizon yapılmalıdır. Bunun amacı gebeyi travay süresince veya doğum esnasında ataktan korumak sezeryan gerekirse de genel anestezi açısından da hazırlamaktır. Bu doz gerekirse 8 saatte bir tekrarlanmalıdır (Polatlı M ve ark. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 541-54).

*** GEBELİK & AKCİĞER & DİSPNE:**

Gebelerin % 60-65 'nde dispne vardır. Bunun nedeni pulmoner ventilasyondaki büyük artmaya karşılık vital kapasitedeki ılımlı artıştır. Gebeliğin 3. ayından itibaren meydana gelen hiperventilasyon sonucu alveol ve arteriyel kanda CO₂ basıncının düşmesi sonucu ortaya çıkar. Dolayısıyla normal solunum mekanizmasına sahip kadınlar bozulmuş akciğer fonksiyonları olan kadınlardan daha fazla dispne geliştirmeye eğilimlidir.

*** GEBELİK & AKCİĞER & HAVAYOLU:**

Gebelikteki hormonal değişim üst havayollarında hiperemi, ödem, hipersekresyon ve frajilite yapar. Östrojen, hyalüronik asid komponentini arttırarak doku hidrasyon ve ödeme, müköz bezlerin hiperplastik hale gelmesine yol açar (Elkus R, Popovich J. Clin Chest Med 1992; 13: 555-65). Gebelerin çoğunda nazofarinksten bronşlara kadar bütün respiratuvar sistem boyunca kapiller genişleme olmaktadır. Bu durum enflamasyonun histolojik değişikliklerini taklit eder tarzda submukozada desiduvaya benzer hücrelerin görülmesiyle beraberdir. Havayolunda ödem ve konjesyon nedeniyle obstrüksiyon gelişir. Vokal kordlardaki konjesyon nedeniyle ses değişikliği ve termdeki bazı kadınlarda burun teneffüsünün zorlaşması gözlenebilir. Bununla birlikte FVC, FEV1 ve FEV1/FVC değeri gebelik süresince değişmez. Bu da gebelikte büyük havayollarının genellikle etkilenmediğini yansıtmaktadır (Özer F ve ark. Tüberküloz ve Toraks 1996; 44: 20-3).

Relaksin ve progesteron 'un trakeobronşiyal ağaçta düz kas relaksasyonu yapmasına rağmen çalışmalarda gebelik yaşına paralel olarak artan ve özellikle 3. trimestrde belirginleşen bir havayolu obstrüksiyonu ortaya çıkmaktadır.

*** GEBELİK & AKCİĞER & VENTİLASYON:**

Gebelik tarafından husule getirilen en erken ve en önemli solunum değişikliği istirahatte ventilasyonda meydana gelen artmadır. Gebelerin dakika ventilasyonu % 40 artar. Bu artış özellikle egzersizde belirgindir. Hiperventilasyonun nedeni solunum merkezinin eşiğini düşüren progesteron ile solunum merkezi iritabilitesini arttıran östrojendir. Hiperventilasyon 12. haftada başlayıp 16. haftada maksimuma ulaşır. Bu yükselişin soluk hacminin artmasıyla ortaya çıktığı gösterilmiştir. Gebelikte tidal volüm % 35-50 artar (Greenberger PA. Clin Chest Med 1992; 13: 597-605). Progesteronun bu artışta rol oynadığı ileri sürülmüştür. Progesteron özellikle solunum merkezinin karbondioksit duyarlılığını artırır. Hiperventilasyon nedeniyle alveol ve arter PCO₂ değerleri % 20-30 düşmektedir. Gilbert ve arkadaşları PCO₂ azaldığında nefes darlığı hissinin maksimum olduğunu belirtmişlerdir.

Gebelikte oksijen tüketiminin artmasının nedenleri: Fetusun metabolik ihtiyaçları, gebe uterus ve maternal dokunun oksijen kullanımı ve diyafragmanın aşırı çalışmasıdır.

DLCO gebeliğin erken evrelerinde çoğu kez artar ancak son trimestrde ve postpartum azalır. Birinci trimestrde % 15, ikinci trimestrde % 50, üçüncü trimestrde % 75 dispne oluşmaktadır.

*** GEBELİK & AKCİĞER & VOLÜMLER:**

Gebelikte göğüs kafesinin anatomisi, büyüyen uterus ve artan ligamentöz esneklik ile değişir. Diyafragma yukarı doğru yer değiştirirse de buna anteroposterior ve transvers çaplarda artış ve subkostal açının genişlemesi eşlik eder. İlk trimestrde substernal açı 70 derece iken 120 derece olur. Kosta bağlarının gevşemesinde östrojen, progesteron ve relaksin sorumludur. Gebelik esnasındaki solunum kostalden ziyade diyafragmatiktir. Diyafragmanın yukarı yükselmesiyle total akciğer kapasitesi % 4-5 azalırsa da diyafragmanın yukarı çıkması iki şekilde kompanze edilir: Diyafragma hareketlerinin artması ve toraks ön-arka ve transvers kutrunun 5-7 cm. artması (Polatlı M ve ark. Solunum Hastalıkları 1998; 9:541-54).

Gebelikteki hiperventilasyon nedeniyle tidal volüm, ilk trimestrden itibaren yükselir ve gebelik sonunda başlangıç düzeyinin % 35-50 'sine ulaşır.

Gebelik sürecinin havayolu fonksiyonlarına anlamlı bir etkisi yoktur. Bunun nedeni artan göğüs kafesi çapının inspiratuvar kapasitede artışa yol açmasıdır. Bu sayede gerek FEV1 gerekse vital kapasite korunur. Gebelik yaşına paralel olarak vital kapasite artmakta veya değişmemektedir. Vital kapasitenin azalması ise patolojiktir. Kalp hastalığı olan gebelerde aşikar pulmoner ödem tezahüründen evvel vital kapasite değerleri düşmektedir. Vital kapasite ile doğumun ekspulsiyon safhasındaki inspiratuvar apne süresi arasında yakın ilişki bulunmuştur. Gebelikte rezidüel volüm ve vital kapasitedeki artışa paralel olarak total akciğer kapasitesi artar.

Normal sağlıklı gebelerde ekspiratuvar yedek volüm 5-6. aydan sonra belirgin derecede azalır. Bu azalma inspiratuvar kapasite ve inspiratuvar yedek volümdeki artmayla kompanze edilir. Fonksiyonel rezidüel kapasite çoğu kez (% 17-20) oranında azalır. Fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalma yatma pozisyonunda ve 3. trimestrde daha belirgindir. Fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalma ve normal tidal solunum sırasında periferik havayolları kollabe olduğu için supin pozisyonda hafif hipoksemi ve alveoloarteriyel oksijen gradiyentinde 5-10 mm.Hg 'lık artış saptanabilir (Elkus R, Popovich J. Clin Chest Med 1992; 13: 555-65).

Normal gebelerin % 7-20 'sinde rezidüel volüm, % 4 'nde total akciğer kapasitesi azalır.

*** GEBELİK & DİYABET:**

Gebeliklerin % 5-10 'nda glukoz intoleransı olur ve % 1 'nde insülin tedavisi gerekir. Gestasyonel diyabet olanların % 60 'nda ileride gerçek diyabet gelişir. Diyabet gebeliğin ilk yarısında oluşmuşsa tip 1 diyabet olması daha mantıklıdır. Gebede glukoz düşük olma eğilimindedir. Gebeliğin ilk yarısında hipoglisemi atakları olur. İlk aylardaki hiperemesis nedeniyle ketonemi meydana gelir ve diyabetin tedavisi zor olur. HCG ve plasental laktogen insülin rezistansına yol açar. Fetal pankreas hücreleri gebeliğin 8. haftasından itibaren çalışmaya başlarlar.

Gebelikteki diyabet malformasyon oranını % 0.6 'dan % 4.8 'e çıkarır. Spontan abortus % 17-25, polihidramnion ise % 20 görülür. Kaudal displazi ve nöral tüp defektleri gestasyonel diyabette sıklıkla % 25-28 doğum asfiksisi görülür. Diyabetik anne çocuklarının % 25-50 'sinde doğum sonrası hipoglisemi gelişir. Glukoz % 40 mg 'ın altına inerse dekstroz verilir. (% 10-20) hipokalsemi ve hipomagnezemi görülür.

Gebeliğin ilk yarısında sürekli proteinüri olması diyabetik nefropatiyi düşündürür. Gestasyonel diyabette (% 20) oranında idrar yolu enfeksiyonu görülür.

*** GEBELİK & DİYET:**

Gebelikte 10-12 kilo alınır. Total kalori gereksinimi 1800-2400 Kcal. 'dır. Gebe 40 kalori/kg. ve 100 gr/gün protein almalıdır. Günde 1.5-2 gr. kalsiyum alınmalıdır. Yani her gün yarım kilo süt içmelidir. Gebelikte 2 gr/gün kalsiyum verilmesi kan basıncını azaltıp preeklampsi riskini düşürür. Normal bir kadın günde 5-7 gr. NaCl alırken gebe 10 gr. NaCl almalıdır. Genelde gebelikte florür artar. Bu yüzden lavaj yapılmaz. Demir eksikliğinde amnion zarı geriler.

*** GEBELİK & DOLAŞIM:**

Gebelikte kalp atım hacmi 9-28. haftalarda % 25-40 artar.

*** GEBELİK & ENFEKSİYON:**

Gebelerde % 5-15 asemptomatik bakteriüri vardır ve bu olguların % 40 'ı pyelonefrit adaydır.

*** GEBELİK & FİZİK MUAYENE:**

Gebelikte sürrenal kortekste zona fascicularis ve zona retikulariste hipertrofi meydana gelir. Sonuç: pigmentasyondur. Gebelikte mamilla, yüz, karın, dış genital organ ve anüsteki pigmentasyon belirgindir. Linea alba, linea fusca adını alır. Alın-yanak ve ağızdaki pigmentasyon "cloasma gravidarum" adını alır.

Gebelikte deri incilir, subcutis dokusunun elastik lifleri birbirinden ayrılır. Subkutan dokulardaki damarlar epidermiste görünür, hale gelir. Buna "stria" denir. Doğumdan sonra sikatrize olup sedeki iz bırakır. Gebelikte karın duvarı-kalça ve femur masajı yapmak stria gravidarum oluşumunu engeller. Eski stria sikatrisleri inci gibi parlarken yeniler mavi-kırmızıdır

Gebeliğin 2. ayının sonunda uterus kaz yumurtası kadarken, 3. ayın sonunda erkek yumruğu kadar olur. Dördüncü ayın üstünde uterus, senfiz pubisi geçer.

Başlıca gebelik belirtileri: Amenore, bulantı, kusma, meme değişiklikleri, lividite, stria, pigmentasyon, sinirsel-ruhi değişiklikler, karın çevresinin büyümesi ve çocuk hareketleridir. Gebe 18-20. haftada çocuk hareketlerini hissedebilir.

Gebeliği Piskaçek, Dickinson, Hegar belirtileriyle önceden anlayabiliriz.

*** GEBELİK & HORMON:**

Gebelikte serbest testosteron artar. Yine gebelikte glikokortikoid klirensi azaldığından kortizol düzeyleri 2-3 kat artar. Ancak kortizole reseptör düzeyinde bir duyarsızlık vardır. Bunun bir nedeni progesteron, deoksikortikosteron ve hatta aldosteronun reseptöre bağlanmak için kortizol ile yarışmasıdır. Diğer neden ise kortizol bağlayan globulin 'in artmasıdır (Stiles GL et al. Physiol Rev 1984; 64: 661-743).

*** GEBELİK & İMMÜNOLOJİ:**

Gebeliğin 22. haftasında IgG 'nin transplasental aktif transportu başlar.

*** GEBELİK & VAJİNAL KANAMA:**

Gebelerin % 6 'sında kanama olur. Ya diyabetiktir yada kanama desidua veya koryon villuslarından köken alıyordur. Genital sistemden gelen hemoraji: abortus imminens, insipiens, inkomplet, komplet, missed abortus, mol hidatiform, tubar rüptür veya tubar abortus, serviks polipi veya kanseri, erezyon, varis patlaması, placenta previa, ablatio placenta nedeniyle oluşabilir.

*** GEBELİK & KOMPLİKASYON:**

- 1-Hamileliğin sonunda yapılan coitus ile erkeğin verdiği mikroorganizmalar puerperal enfeksiyona yol açar.
- 2-Gebelikte semfiz ve iliosakral eklemlerde meydana gelen değişimler statik insuffizans yaratır ve lordoz nedeniyle bel ağrısı duyulabilir.
- 3-Gebeliğin ikinci yarısından sonra fazla NaCl alımı ödeme yol açar.
- 4-Gebelik atonisi nedeniyle kabızlık ve meteorizme eğilim oluşur.
- 5-Anne yüksek doz B6 vitamini alırsa yenidoğanda relatif B6 eksikliği meydana gelir ve konvülsiyon eğilimi artar.
- 6-Gebeliğin başlamasından 2-4 hafta sonra kusmalar olur. Kusmalar % 50-60 sabahları görülür ve primiparda sıktır. İlk aylarda NaCl kısıtlanması vomitusu arttırır.
- 7-Çok sıcak ve çok soğuk su uterus kontraksiyonlarını teşvik eder.

Gebelikte başlıca ölüm nedenleri: Enfeksiyon, hemoraji, toksemi, kalp hastalığı

*** GEBELİK & LABORATUVAR:**

Gebelikte fibrinojen 2 katına yakın bir artış yapar. Eritrosit volümü 250 cc. artarken plazma volümü 1250 cc. artar. Bu yüzden 2. trimestrde hemoglobin düşer. Gebelikte sedimantasyon artar. Albumin 3.5 gr. olması gerekirken 2-2.5 grama kadar düşer. Gebelik 2. ve 3. trimestrlisinde kolesterol, trigliserid ve LDL-C düzeyleri anlamlı derecede artar. İlk trimestrde kolesterol hafifçe düşme sonra sürekli artma eğilimindedir. Serum trigliserid konsantrasyonu bütün gebelik boyunca sürekli artar.

*** GEBELİK & MORFOLOJİ:**

Endoservikal bezlerin büyüklük ve bükümlüğü çarpıcı şekilde artar. Gebeliğin ikinci ayının sonunda süt bezleri fonksiyon görmeye başlar. Gebelikte uterus içi basınç 60 mm.Hg 'ye çıkar.

*** GEBELİK & TEST:**

Ascheim-Zondek testi farede yapılır ve 3-5 günde sonuç alınır. Friedmann testi tavşanda yapılır. Tavşanda ovulasyon spontan değil, coitus esnasındadır. Tavşanın kulak venine 10 cc. hamile kadının idrarı verilir ve 24 saat sonra laparotomi yapılır. Corpus hemoragicum, corpus luteum varsa kadın gebedir. Hobgen testi dişi kurbağada, Galli-Mainini testi erkek kurbağada yapılır. Hobgen testinde idrar verildikten 4-12 saat sonra ovulasyon ve bol yumurta atılacaktır. Galli-Mainini testinde kurbağa sırtından idrar verilir, 1 saat sonra idrarda spermeler görülür.

Mens anomalisi, salpenjit tüberküloz, over kistleri, menapoz, pelvik enflamasyon, kanser, corpus luteum persistansında yanlış pozitif sonuç alınabilir. Pregnosticon testi hemaglutinasyon-inhibisyon testidir. İdrarda 1000-3000 İÜ/L. HCG varsa test (+)'dir. Amenoreden 8 gün sonra 2 saat içinde sonuç verir.

*** GEBELİK & TROMBOZ:**

Venöz tromboemboli riski gebe bir kadında aynı yaşta gebe olmayan bir kadına göre 5 kat daha yüksektir. Gebelik süresince tromboz, sıklıkla alt bacak venlerinden veya derin venöz sistem iliofemoral segmentinden başlar ve sol bacakta gelişme oranı daha fazladır. Derin venöz trombozların çoğu antepartum dönemde olduğundan pulmoner emboliler en sık postpartum dönemde gelişir (Toglia MR, Weg JG. N Engl J Med 1996; 335:108-114).

*** GEÇİCİ İSKEMİK ATAĞ:**

Eğer tedavi verilmezse sonraki 5 yıl içinde nüks % 25 civarındadır.

*** GEİGER CİHAZI:**

Geiger cihazı asal gazları iyonlaştırır ve gamma ışını enerji düzeyindeki değişmeler, iyonlaşmanın yarattığı elektrik işaretleri olarak fark edilir.

*** GEMCİTABİN:**

Pirimidin antimetaboliti.

*** GEMFİBROZİL:**

Kan trigliserid düzeyini düşürmektedir.

*** GEN:**

Hücredeki DNA 'nın tümü gen gibi görev yapmaz. Çünkü kromozomların genlerden başka bir sürü fonksiyonel görevi vardır. Tüm DNA, gen gibi görev yapsaydı 2 milyon esansiyel protein olması gerekirdi. Oysa maksimum 30.000 esansiyel protein vardır ve hepsi de aynı hücrede değildir.

*** GEN TEDAVİSİ:**

Gen tedavisi, doğuştan olan genetik hatayı düzeltmek veya hücreye yeni bir fonksiyon sağlamak amacıyla fonksiyon gören genin hücre içine sokulması olarak tanımlanmaktadır.

*** GEN TEDAVİSİ & KANSER:**

Kanser için hen tedavisinde iki temel yaklaşım vardır:

- 1- Tümörün bir parçası çıkarılır ve tedavi edici gen dışarıda yerleştirilir. İlaçlar veya radyasyon ile üremesi yetersiz hale getirilen hücreler tümör aşısı şeklinde hastaya tekrar verilir.
- 2- Tedavi edici gen tümör hücrelerine in vivo verilir.

Yabancı genleri hücre içine vermenin pekçok yolu vardır: kalsiyum fosfat ile presipitasyon, polikasyon-DNA kompleksi, lipid-DNA kompleksi, lipid vezikül içinde DNA, yüksek hızlı tungsten partikülleri, elektroporasyon (yüksek voltaj elektrik akımı ile), retroviruslar, DNA virüsleri. Bu yöntemler ne yazık ki stabil DNA girişi bakımından etkin olmayıp in vivo kullanıma kolayca ayarlanamazlar. Gen aktarımının en etkili metodu muhtemelen, yabancı genlerin canlıdaki tümör hücrelerine direkt bir teknikle verilmesidir.

Retroviral aktarma sistemleri en iyi geliştirilmiş sistemlerdir. Ancak tüm tümör hücrelerine retrovirus ile gen transferi yapılamamaktadır. Bazı tümör hücrelerinde virusun hücreye girmesi için gereken yüzey reseptörü yoktur. Diğer yandan her tip tümörün in vitro kültürü yapılamamaktadır. Kaldı ki in vivo olarak solid tümörlere direkt gen transferi teknik olarak zordur.

Adenovirusların gelişmiş konakçı özgülükleri vardır. Adenovirus ve Herpes virüsler da gen transferi açısından incelenmektedir.

*** GENİTAL ENFEKSİYON: BAKINIZ VENERAL ENFEKSİYON**

*** GENİTOÜRİNER TÜBERKÜLOZ: ÜROGENİTAL TÜBERKÜLOZ 'A BAKINIZ.**

*** GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER:**

Endodermal sinus tümörü, teratom, koryokarsinom

*** GGT: Gamma-glutamil transpeptidaz .**

Kolestazda alkalen fosfatazla beraber artar. Böbrekte de bulunur. Nefrotik sendrom, böbrek kanseri, alkolizmde GGT artar.

*** GHON FOKÜSÜ:**

Ghon foküsü küçük bir kazeöz bronkopnömonidir. Büyüklüğü 1.5-2 cm. kadardır. Foküsün etrafındaki jelatinöz ödemli saha "perifokal reaksiyon" olarak adlandırılır. Ghon foküsü + lenfanjit + lenfadenit üçlüsüne primer kompleks denir. Lenf bezi komponenti çok defa akciğer komponentinden daha büyüktür.

*** GHON KOMPLEKSİ:**

Akciğerin alt lob periferinde kalsifiye parankimal lezyonla birlikte aynı taraftaki hiler lenf nodunda kalsifikasyon saptanmasıdır.

*** GIDA ALLERJİSİ & ETİYOLOJİ:**

- 1) Heredite: Süt allerjisi olan çocukların % 60 'nda ailenin başka fertlerinde de süt allerjisi vardır.
- 2) Yaş: Erken süt çocukluğu döneminde özellikle süte, yumurtaya ve soya proteinine allerji daha fazladır.
- 3) Kimyasal yapı: Gıda antijenleri suda eriyebilen glikoproteinlerdir. Molekül ağırlığı genellikle düşüktür (60.000-110.000). Bu antijenler ısı, asit ve proteazlara dayanıklıdır.

*** GIDA ALLERJİSİ & HİSTOLOJİ:**

Barsak sık antijenik uyarı aldığında villus yapısı bozulur ve barsak geçirgenliği artar.

*** GIDA ALLERJİSİ & KLİNİK:**

En sık allerjiye yol açan besinler çikolata, süt, yumurta, domates, portakal, mısır, buğday unu ve yer fıstığıdır. Çikolata süttten 3 kat daha çok allerjik reaksiyona neden olur. Oral allerji sendromu taze sebze, meyve, fıstık alımını takiben orofarinkste kaşıntı ve ödem ile tanımlanmaktadır.

Akut ürtiker/anjiyoödem besin allerjisinin en yaygın bulgularındandır. Genellikle besin alımını takiben dakikalar içinde belirir. İshal ve kusma besin alımını takiben en erken ortaya çıkan gastrointestinal sistem bulgularıdır ve sıklıkla anafilaktik reaksiyonun bir komponentini oluşturur. Gıda allerjilerinde respiratuvar sistem bulguları yaygındır. Larynjeal semptomlar disfoni, stridoran akut larinks ödemeine kadar değişebilir. Wheesing ve astma semptomu çeşitli çalışmalarda % 17-24 arasında bulunmuştur. Besinler atopik dermatitli çocuklarda semptomları başlatabilir. Atopik dermatitli çocukların % 20-40 'nda besin allerjileri primer olarak sorumlu tutulmaktadır. Ürtikerli çocuklarda besinlerle Prick testi pozitifliği % 31 olarak bildirilmiştir.

*** GIDA ALLERJİSİ & PREDİSPOZİSYON:**

Geçici IgA eksikliği olan bebek ve çocuklarda lamina propriada plazmositlerin IgA yapımı azaldığından besin allerjisi bu grupta daha yüksek oranda görülmektedir.

*** GIDA ALLERJİSİ & PREVALANS:**

Amerika popülasyonunun 1/3 'nü kapsayan bir çalışmada gıda allerjisi prevalansı % 14 olarak bulunmuştur. İnek sütü allerjisinin ise toplumda % 0.3-7.5 arasında görüldüğü bildirilmektedir.

*** GIDA ALLERJİSİ & PROFİLAKSİ:**

Otoantijenler gibi besin antijenleri de tolere edilebilen antijenlerdir. Doza bağımlıdır. Düşük dozlar hipersensitif reaksiyonları, yüksek dozlar ise toleransı indükler. Klinik uygulamada yenidoğan ve süt çocuklarında yabancı proteinli besinler geç ve az miktarda önerilmektedir.

*** GIDA ALLERJİSİ & PROGNOZ:**

Gıdalara genellikle 1-2 yıl içinde tolerans gelişir. Nadiren 10 yaşına kadar sürebilir. İnek sütü ve soya dan kısıtlı diyet ile düzelir.

*** GIDA ALLERJİSİ & SEMPTOM:**

Besin alımıyla nezle, burun tıkanıklığı, yorgunluk, migren, hiperreaktivite veya artralji meydana gelebilir.

*** GIDA ALLERJİSİ & SÜT:**

3 yaşın altındaki çocuklarda inek sütü allerjisi % 2.5 civarındadır. İnek sütü proteini kazein ve Whey proteini. Whey proteini alfa-laktoglobulin, beta laktoglobulin, serum albumini ve inek sütü immünoglobulini içerir. En allerjik inek sütü proteini beta laktoglobulindir.

*** GIDA ALLERJİSİ & TOLERANS:**

Yenidoğanda barsak bariyerinin yetersizliği ve yaşla giderek matürite kazanmasından "oral tolerans" olarak bahsedilir. Önceden reaksiyon verilen besine daha sonra reaksiyon verilmemesi şeklinde kabaca tanımlanabilir. Oral tolerans sürecinin T lenfositlerce indüklendiği sanılmaktadır.

*** GIARDİYAZİS:**

Giardia intestinalis ince barsaklarda çoğunlukla duodenumda, nadiren safra kesesi ve safra yollarında yaşayan kamçılı bir protozoon olup daha çok çocukları bazan erişkinleri enfekte etmektedir. Arakonakçısı olmayan ve kesin konağı insan olan Giardia, mukozaya emici diskleriyle yapışır fakat dokuları istila etmez. Monositler Giardia intestinalis 'e karşı spontan sitotoksiste gösterirlerken Giardia 'ya verilen antikor aracılı sitotoksiste ise büyük ölçüde nötrofiller, kısmen eozinofillerce yerine getirilmektedir. Giardia lamblia yüzey proteinlerini değiştirerek immün sistemden kaçan bir parazittir. Kronik diyare nedenidir. Steatore, sekonder laktoz intoleransı, B12 vitamin malabsorbsiyonuna neden olabilir.

*** GIBBS-DONNAN DENGESİ:**

Hücre zarının içinde ve dışındaki elektrolitlerin dağılımını inceleyen teoridir. Buna göre hücre içinde ve dışında bulunan anyon ve katyonların toplamı eşittir ve bu değer 155 mEq/L civarındadır.

*** GILBERT SENDROMU:**

Bilindiği üzere bilirubin suda nerdeyse hiç çözünmediğinden birtakım moleküller ile konjuge edilmektedir. Karaciğerde bilirubin monoglukronid ve bilirubin diglukronidleri oluşturan enzim ise üridin difosfat glukronil transferazdır. Konjuge edilen bilirubin ise daha sonra safraya dökülür. Ankojuge bilirubin albümine çok sıkı bağlandığından böbrekler ankojuge bilirubini atamazlar. Gilbert sendromunda UDP glukronil transferaz aktivitesi normalin % 25-30 'na düştüğünden ankojuge hiperbilirubinemi meydana gelmektedir.

Gilbert sendromu asemptomatik sarılıklar ile karakterize beniyen bir hastalıktır. İlk kez 1901 yılında Augustine Gilbert ve Pierre Lereboullet tarafından tanımlanmıştır. Sendrom hemoliz ve altta yatan bir karaciğer hastalığı olmamasına rağmen tekrarlayan sarılık atakları ile karakterizedir. Açlık, alkol, dehidratasyon, stres, enfeksiyonlar, zorlu egzersiz veya menstrüal siklus sarılığı tetikleyebilir. Bilirubin seviyeleri genelde 6 mg/dl 'nin altındadır. 1/3 olgudaise normal sınırlardadır. Bu sarılık atakları genelde kendiliğinden geçer belki hastalar bu esnada genel yorgunluk veya abdominal bir rahatsızlık hissinden bahsedebilirler. Toplumun % 5 'nde gözlenen bu sendrom genelde rastlantı eseri farkedilir. Gilbert sendromlu olgularda bilirubin seviyelerinde hep hafif biryükseklik vardır. Gilbert sendromlularda kaşıntı, idrar-feçes renginden yana bir şikayet olmaz. Gilbert sendromunda diğer karaciğer fonksiyon testleri bozulmaz.

Hastalığın tanısında rifampisin testi kullanılabilir. Rifampisin bilindiği üzere bilirubinin hepatosite alımını ve atılımını inhibe etmektedir. 900 mg tek doz bilirubin alımından 4-6 saat sonra serum bilirubin düzeyindeki artış 1.5 mg/dl 'yi geçiyorsa kişi Gilbert sendromudur. Tanı için karaciğer biyopsisi yapmaya gerek yoktur. Hemolizden ayırıcı tanı için retikülosit sayımı yapılabilir. Tedavi semptomatiktir.

*** GİNGGOBİLOBA EKSTRESİ:**

PAF antagonistidir. Kapiller kan akımını düzenlediği iddia edilmektedir. Claudicatio intermittan, hafıza ve entellektüel zayıflamada kullanılır.

*** GLANZMANN HASTALIĞI: TROMBASTENİ 'YE BAKINIZ.**

*** GLİBORNURİD:**

Sülfonilüre grubundan bir oral antidiyabetiktir. Biyoyaralanımı % 90, proteinlere bağlanma oranı % 90 'dır. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 8 saattir. Etki süresi 24 saattir. Metabolitlerinin 2/3 'ü idrar 1/3 'ü dışkıyla atılır. Günlük doz 75 mg 'ı geçmemelidir (Gluril tablette 25 mg. glibornurid vardır).

*** GLİKOJEN:**

Karaciğer hücreleri ağırlıklarının % 5-8'i, kas hücreleri ise ağırlıklarının % 1-3 'ü kadar glikojen depo edebilmektedir.

* GLİKOJENOLİZ:

Glikojenoliz, glikojenezdeki kimyasal reaksiyonların tersine dönüşüyle gerçekleşmez. Bu işlemde glikojen polimerinin her bir dalındaki glikoz molekülleri dizisinden glikozlar birer birer, fosforilaz enzimiyle katalize edilen fosforilasyon işlemi ile ayrılır.

Epinefrin ve glukagon hücre içinde cAMP 'yi arttırarak fosforilazı aktive eden kimyasal reaksiyonlar çağılayanı başlatır. Glukagon başlıca karaciğerde cAMP 'yi arttırdığından daha çok karaciğer glikojen depolarını boşaltır.

* GLİKOLİZ:

Glikoz molekülünün 2 pirüvik aside parçalanması demektir. Pirüvik asid daha sonra mitokondri matriksine kolaylaştırılmış difüzyon ile geçip koenzim A ile birleşir. Glikolizde ATP oluşumunda net verim % 43, maksimum verim % 66 gibidir.

Bilindiği üzere glikoz hücre içine girere girmez glikokinaz veya hegzokinaz tarafından glikoz-6-fosfata dönüştürülür. Bu ise fosfofruktokinaz enzimi tarafından fruktoz-1,6-fosfata çevrilmektedir. ATP fosfofruktokinazı inhibe ettiğinden hücre içinde ATP artınca glikoliz de otomatik olarak durmaktadır.

* GLİKOLİZ & FOSFOGLUKONAT YOLU:

Glikozun % 30 'u karaciğerde ve hatta ondan daha fazlası yağ hücrelerinde bu yolla yıkılır. Fosfoglukonat yolu, özellikle sitrat siklusundaki enzimlerden bağımsız olan hücrelerde, bazı enzimatik anomaliler bulunduğu zaman enerji metabolizmasında önemli bir alternatif oluşturur. Fosfoglukonat yolunda: 1 glikozdan 1 CO₂, 4 H ve 5 karbonlu D-ribüloz oluşmaktadır. Başlangıçta reaksiyona giren her 6 molekül glikozdan 5molekül glikozun tekrar sentezi yapılır. Böylece fosfoglukonat yolu bir siklik yol olup her dönüşünde 1 molekül glikoz metabolize edilir. Reaksiyon şu şekilde özetlenebilir: Glikoz + 12 NADP + 6 H₂O → 6 CO₂ + 12 NADPH₂. Hücrelerde aktivite yokluğu sonucu glikoliz yavaşladığı zaman fosfoglukonat yolu çalışarak (başlıca karaciğerde) hücrelere taşınması devam eden fazla glikozu parçalar ve NADP oluşarak asetil radikallerinin uzun yağ asidi zincirlerine dönüşümüne yardımcı olur.

* GLİKONEOJENEZ:

Hücrede karbonhidrat azalması veya kan şekerinin azalması glikoneojenezi hızlandıran temel uyaranlardır. T4 hormonu glikoneojenezi hızlandırır. Hipoglisemi esnasındasalgılanan kortizol protein katabolizmasını harekete geçirir ve bunun sonucunda aminoasitler vücut sıvılarında artar. Alanin, basitçe deaminasyona uğrayarak glikoza çevrilir. Daha karmaşık yapıdaki birçok aminoasit de 3-4-5-6-7 karbonlu şekerlere çevrilip fosfoglukonat yolunda glikozu oluştururlar.

* GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLER & DİRENÇ:

Enterokoklarda farklı klinik öneme sahip 3 değişik direnç tipi saptanmıştır:

VanA tipi dirençte enterokoklar hem vankomisin hem de teikoplanin 'e dirençlidirler. Dirence neden olan gen plazmid üzerinde olduğu için diğer bakterilere aktarılabilir ve indüklenebilir özelliktedir. VanA tipi direnci sağlayan VanA geni, glikopeptidlerin varlığında bile hücre duvarı sentezini devam ettiren ve modifiye depsipectidlerin sentezini sağlayan VanA ligaz enzimini kodlamaktadır.

VanB tipi direnç sadece vankomisine karşıdır ve düşük düzeydedir. Teikoplanin 'e karşı direnç ise yoktur. Bu tür direnç indüklebilir olmakla beraber transfer edilemez.

VanC tipi direnç sadece Enterococcus gallinorum 'da gösterilmiştir. Bakteriye vankomisine karşı minimum direnç kazandırmakta ancak teikoplanin 'e duyarlılık devam etmektedir.

Henüz çok aydınlatılmamış VanD ve VanE tipi dirençler de tanımlanmıştır.

* GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLER & ENDİKASYON:

Glikopeptid antibiyotikler gastrointestinal sistemden emilmedikleri için paranteral yolla kullanılırlar. Birçok dokuya penetrasyonları yeterlidir. Glikopeptid antibiyotiklerin en önemli kullanım alanları metisiline dirençli stafilokokların etken olduğu endokardit, sepsis ve osteomyelit gibi ciddi enfeksiyonlardır. Streptokok ve Enterokok endokarditlerinde, ortopedik ve kardiyak emplant cerrahisinde kullanılabılırler. Clostridium difficile ile oluşan psudomembranöz enterokolitin tedavisinde oral yolla verilebilirler. Bunun dışında kronik hemodiyaliz hastaları, özel durumdaki enfektif endokardit profilaksisi ve enfeksiyonun kateter kaynaklı olduğunu düşündüren yada tedaviye üçüncü günde yanıt

alınamayan febril nötropenik hastalarda profilaksi amacıyla glikopeptid antibiyotikler kullanılabilir. Buna karşın pseudomembranöz enterokolit profilaksisi veya metisiline dirençli stafilokokların eradikasyonu amacıyla glikopeptid antibiyotiklerin kullanılması doğru değildir.

*** GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLER & MEKANİZMA:**

Grubun ilk temsilcisi 1956 yılında kullanıma giren vankomisinidir. Etkilerini bakteri hücre duvarı sentezini önleyerek gösterirler. Bu etki peptidoglikan tabakasının aminoasit D-alanil-D-alanin ucuna bağlanarak zincirin uzamasının durdurulması ile oluşur. Hücre duvarı sentezinde beta-laktam antibiyotiklerin etkilediği safhanın daha öncesinde etkili olurlar. Bu temel mekanizmanın yanı sıra sitoplazmik zarın geçirgenliğini bozma ve RNA sentezinin inhibisyonu gibi sekonder etkileri de vardır. Bu durum glikopeptid antibiyotiklerin hücre duvarı olmayan protoplastlar üzerindeki etkinliğini de açıklamaktadır.

*** GLİKOPEPTİD ANTİBİYOTİKLER & SPEKTRUM:**

Glikopeptid antibiyotikler sadece Gram(+) 'lere etkili olan bir antibiyotik grubudur. Büyük molekül yapısına sahip olduklarından lipid dışı membranı penetre edemezler ve Gram-negatif bakterilere karşı etkisiz kalırlar. Terapötik dozlarda Enterokoklara karşı bakteriyostatik, etki spektrumunda yer alan diğer bakterilere karşı bakterisid etkilidirler. Glikopeptid antibiyotikler Leuconostoc, Pediococcus türlerine ve laktobasillere etkili değildir. Bununla beraber Flavobacterium meningosepticum, bazı Pasteurella multocida, Borrelia burgdorferi ve Neisseria gonorrhoeae suşlarına etki gösterebildiği de izlenmiştir.

*** GLİKOPROTEİN:**

HCG, FSH, LH ve TSH alfa ve beta peptid zinciri, siyalik asitli karbonhidrattan oluşmuş glikoproteinlerdir. Siyalik asit parçası, söz konusu molekülleri metabolik yıkımdan korur.

*** GLİKOZ & METABOLİZMA:**

Glikoz, hücreye girer girmez glikokinaz (karaciğer) veya hegzokinaz tarafından glikoz-6-fosfat 'a çevrilir. Glikozun fosforilasyonu karaciğer, böbrek tubulus ve barsak epitel hücreleri dışında irreversibl bir reaksiyondur. Bu hücrelerdeki fosfataz enzimi yukarıdaki reaksiyonu geri çevirebilmektedir.

*** GLİSEMİ:**

Kan glukoz düzeyi 110 mg/dl 'nin altında olmalıdır. (115-140 mg/dl) arasındaysa glukoz intoleransı, (160 mg/dl) 'nin üzerindeyse diyabet denilir.

*** GLİSERİN:**

(CH₂OH.CHOH.CH₂OH) formülüyle gösterilir. Renksiz, tatlı lezzetli bir sıvı olup su ve alkol ile karışır.

*** GLİSİN & NÖROTRANSMİTER:**

Omurilik ve beyin sapında yer alan önemli bir inhibitör nöromediyatördür. Medulla spinalis gri cevherindeki ara nöronların büyük bir kısmı GABAerjik ve glisinerjik nöronlarca oluşturulur. Glisinin inhibitör etkisi striknin tarafından ortadan kaldırılır. Glisin reseptörü, GABA reseptörü gibi membranda klorür kanallarıyla ilişki gösterir. Striknin, glisinin etkisini reseptör düzeyinde değil, klorür kanalı düzeyinde antagonize eder. Tetanus toksini sinir uçlarından glisin salıverilmesini inhibe ederek konvülsiyon yapar. Glisin retinada da nörotransmitter görevi görmektedir.

*** GLİSSON ÜÇGENİ:**

Arteria hepatica, vena porta, safra kanalikülleri ve parankim doku uzantılarını içermektedir.

*** GLOBÜL LÖKOSİT:**

Histolojik kesitlerde eozinofil lökosit veya mast hücrelerine benzeyen, gözlemciyi yanıltabilecek bir başka hücre de globül lökositlerdir. Kemirgenler, koyun, kedi, köpek ve sığırlarda gözlenen ve geniş globüller inklüzyonlara sahip bu hücrelerin içinde eozinofillere spesifik olan "mikrogranüller" bulunmaktadır.

*** GLOKOM & TEDAVİ:**

Göz sıvısının oluşumunu engellemek ve pupillayı daraltmak akut glokomun iki tedavi şeklidir.

*** GLOMERULONEFRİT & MEMBRANOPROLİFERATİF:**

Düşük komplemanlı bir primer nefritik sendromdur. Özellikle adolesan dönemde görülen bir glomerulonefrittir ve akut nefritik sendrom ile karakterlidir. Klasik veya alternatif yoldan kompleman aktivasyonu doku hasarı meydana gelir. Hastalarda 3-5 yılda son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Tedavide yaygın bir görüş birliği olmamasına rağmen hastalarda kortikosteroidler ve antitrombosit ilaçlar faydalı olabilir. Böbrek biyopsisinde ;

- ~ Işık mikroskopunda; mezenjiyal matrikste yaygın proliferasyon ,
- ~ İmmunofluoresan mikroskopunda; glomeruler bazal membranda C3 depolanması ,
- ~ Elektron mikroskopunda; mezenjiyal hücre ve matriksin glomerüler bazal membran ile endotelial hücreler arasına ağ şeklinde girmesi, bu hücrelerde çekilmeler olması gözlenmektedir.

*** GLOMERULONEFRİT & POSTSTREPTOKOKSİK:**

Düşük komplemanlı bir primer nefritik sendromdur. Klasik akut glomerulonefrit prototipidir ve A grubu beta hemolitik streptokoklar ile oluşur. Geçirilen bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası veya aynı mikroorganizmalarla oluşan deri enfeksiyonu sonrası yaklaşık 10-14 günlük bir latent dönem sonrası ortaya çıkar. Hastalarda hematüri + ödem + hipertansiyon triadı vardır. Kompleman seviyelerine bakılacak olursa özellikle C3 ve C4 düzeyi düşük bulunur. Bu durum 6 hafta kadar devam eder. Yapılan böbrek biyopsisinde patolojik incelemede:

- ~ Işık mikroskopunda; proliferatif hücre birikimi ,
- ~ İmmunofluoresan mikroskopunda; kapiller duvarda C3 ve IgG birikimi (granüler depolanma)
- ~ Elektron mikroskopunda; bu bulgulara ilaveten subepitelial kanama odakları vardır.

Poststreptokoksik glomerulonefrit hastada enfeksiyon sırasında kullanılan antibiyotiklerle de oluşabilir. Nefritojen streptokoklar 4-5 tanedir. Hastalık % 90-98 iyileşir. Yalnız sekel olarak poststreptokoksik glomerulonefritte hafif bir proteinüri (1 gr/L 'nin altında) olabilir veya hafif bir hematüri kalabilir.

*** GLOMERULONEFRİT & TEDAVİ:**

Proliferatif glomerulonefritlerde siklofosamid, nonproliferatif glomerulonefritlerde klorambusil ve siklosporin sitotoksik olarak kullanılmaktadır.

*** GLOMUS AORTİCUS:**

Arkus aortanın alt ve üst kısmında 4 ayrı bölgede lokalizedir. Afferent innervasyonları Cylön siniriyle sağlanır. Cylön siniri vagus içinde seyreder. Glomustaki kemoreseptörlerin uyarılması solunum hızını, derinliğini ve dakika volümünü artırır. Temperatur artışı, glomus kan akımının azalması da bu kemoreseptörleri uyarır. Glomus reseptörlerinin lokal uyarımı periferik vasküler dirençte azalmaya, bronşiyal tonusta ise artmaya neden olur. Glomus reseptörlerinin uyarılması aynı zamanda sürrenal korteks ve medulla sekresyonlarında artışa neden olmaktadır. Vücutta en fazla kan akımı olan dokudur. Hipoksi, hiperkapni ve asidoz glomusları uyarır. Hiperkapni, hipoksiye verilen cevabı potansiyalize eder. Glomus caroticus reseptörlerinin lokal uyarımı bradikardi yaparken glomus aorticus kemoreseptörlerinin uyarılması taşikardi ve sistemik vazokonstriksiyon yapmaktadır.

*** GLOMUS CAROTİCUS:**

Arteria carotis communis 'in bifurkasyon yerinde, Arteria faringea ascendens 'in proksimal kısmında yer alan bir nodüldür. Kanlanması bu arterdendir ve gramı başına 20 ml. kan alır. Afferent innervasyonu Hering siniri ile. Hering siniri 9. kafa çiftiyle birleşir. Glomus caroticus 'u innerve eden afferent aksonların hücre gövdeleri ganglion petrosus 'dadır. Ayrıca sempatik servikal traktustan gelen pregangliyoner efferent aksonlar da içerir. Glomus karotikuslar hem kandaki oksijenin parsiyel basıncına hem de kanın oksijen içeriğine karşı hassastırlar. Glomus karotikusların bilateral egsizyonu hipoksiye bağlı hiperventilasyonu tamamen hiperkapniye bağlı hiperventilasyonu ise % 20 oranında ortadan kaldırır. Hiperkapni, hipoksiye verilen cevabı potansiyalize etmektedir.

Dopamin 'in kemoreseptör aktivitesini deprese ettiğini ve bu depresyonun dihidroergotamin ve fenoksibenzamin ile kaldırılabilirdiğini biliyoruz. Hipoksiyle uyarılan yapılar kemoreseptördeki 9. sinir afferent sonlanmalarıdır. Glomus hücreleri ise afferent sinir sonlanmalarının duyarlılığını ayarlayan dopaminerjik inhibitör ara nöronlardır.

Tip 1 glomus hücreleri, tip 2 destek hücreleri ve bağ dokusundan ibarettir. Tip 2 hücresi, bir veya daha fazla sayıda tip 1 hücresinin etrafını çevirir. Tip 1 glomus hücreleri kimoduyarlıkla ilişkilidir, genellikle ovoiddirler ve küçük uzantıları vardır. Nissl cisimciği ve dense core veziküller ihtiva ederler. Tip 1 hücreleri ayrıca çok sayıda sinaptik vezikül ihtiva ederler. Dense core veziküller katekolamin, sinaptik veziküller ise dopamin içerirler. Tip 1 hücreleri tip A ve tip B hücreleri diye ikiye ayrılırlar. Nervus glossofaringeus 'dan gelen afferent liflerle, pregangliyoner sempatik lifler tip A hücrelerinde sonlanırlar. Nöronlarla tip A hücreleri arasında presinaptik ve postsinaptik bağlantılar vardır. Yani tip A hücreleriyle afferent sinir sonlanmaları arasında resiprok innervasyon vardır. Resiprok innervasyon tip A ve tip B hücreleri arasında da vardır.

* GLOMUS TÜMÖRÜ:

Glomus hücreleri, vasküler yapı ve nonmyelinize sinir liflerini içerir. En sık parmak, penis, kulak, baş ve boyunda sıktır. Bir çeşit hemanjiyomdur. Soğukta ağrılıdır.

* GLOTTİS:

Yutma esnasında glottisin kapanması gıdaların trakeaya girmesine engel olur.

* GLUKOMANNAN: (PROPOL)

Şu an ülkemizde de kolayca bulunabilen bir ajandır. Öğün ve araöğünlerden en az yarım saat önce 1-2 bardak su ile alınır. Günde 6 kez kullanılabilir. Uzun süreli kullanımlarında önemli bir yan etki saptanmamıştır. Bu nedenle sadece diyet sırasında değil günlük beslenmenin bir parçası olarak da kullanılabilir.

* GLUKOTORAKS:

Damar dışına yerleştirilen santral venöz katetere bağlı olarak gelişir.

* GLUKOZ İNTOLERANSI:

Hipertansiyon, tiyazidli diüretikler, beta-blokerler glikoz intoleransına neden olurlar. Beta-blokerler periferik insülin duyarlılığını arttırır. Egzersiz, insülin duyarlılığını arttırır.

* GLUKOZ TOLERANS TESTİ:

Yemekten sonraki 1. saatte glisemi düzeyi 200 mg/dl, 2. saatteki glisemi düzeyi 140 mg/dl. 'nin altında olmalıdır. Oral glikoz tolerans testi yapılan normal kişilerin % 35 'nde hipoglisemi oluşabiliyor.

* GLUT: GLUKOZ TRANSPORTER

GLUT 'lar kolaylaştırılmış (enerji kaynağına bağlı olmayan) transporttan sorumlu, farklı genler tarafından kodlanan bir protein sınıfıdır. 1999 yılına kadar 7 tip GLUT saptanmıştır. Bütün GLUT 'larda proteinin hücre membranına sokulmasını sağlayan 12 hidrofobik transmembran bölge bulunur.

* GLUT & FİZYOLOJİ:

GLUT-1 tüm insan hücrelerinde ekspresse edilir. Glukoza yüksek afinite gösterir ve hipoglisemide ekspresyonu artar. GLUT-2 başlıca karaciğer, böbrek, pankreasın beta hücrelerinde, ince barsakta ve hipotalamusun bazı bölgelerinde ekspresse edilir. GLUT-2, GLUT-4 'ün tersine glukoza karşı düşük bir afiniteye ancak yüksek bir transport kapasitesine sahiptir. GLUT-1 ve GLUT-2 glukozdan çok galaktoza afinite göstermektedir. GLUT-3 başlıca beyin, böbrek, plasenta ve pankreasın beta hücrelerinde ekspresse edilmektedir. GLUT-4 glukozun kas ve yağ dokusu gibi insüline duyarlı dokulara girmesinde önemli bir rol oynar. GLUT-4 sitoplazmik veziküllerde bulunur. İnsülin etkisiyle bu veziküller hücre membranına transloke olurlar. GLUT-5 ince barsakta bol miktarda ekspresse edilir ve özellikle fruktoza afinite gösterir. GLUT-7 karaciğerde bulunur. GLUT-2 'ye benzer bir endoplazmik retikulum taşıyıcısıdır.

*** GLUT & PATOLOJİ:**

Gestasyonel diyabetin nadir formlarında GLUT-2 gen kodlamasında nokta mutasyonları saptanmıştır. Fanconi-Bickel Sendromunda GLUT-2 yoktur. Bu sendromda sırasıyla karaciğer ve böbrekte transmembran glukoz geçişinin ortadan kalkmasının neden olduğu bir hepatomegali ve renal tübülopati vardır.

*** GLUTATYON:**

Aktif sülfhidril grubu taşıyan bir tripeptid olup hücre içindeki proteinlerin ve membran poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonunu önler. Alt solunum yolu yüzey epitel sıvısında plazma düzeyinin 100 katı konsantrasyonda glutatyon vardır (Repine JE et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 341-7).

*** GLUTRİL: BAKINIZ GLİBORNURİD**

*** GM-CSF:**

GM-CSF molekül ağırlığı 22.000 Dalton ile 23.000 Dalton arasında değişen, kemik iliğinde CD34(+) hücrelerde DNA sentez zamanını kısaltarak etkisini gösteren, hem myeloid (nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit) hem eritroid progenitör hücrelerin büyümesini uyaran glikoprotein yapıda bir sitokindir. Kodlayan geni 5. kromozomda yer alır. GM-CSF, normal ve neoplastik pek çok hücre tarafından üretilir. Endotel, epitel, fibroblast, monosit ve T lenfositler tarafından üretilir.

Nötrofil, eozinofil ve makrofajları aktive edip ömürlerini uzatır.

Normal T lenfositlerinde GM-CSF reseptörlerinin bulunmamasına karşın in vitro çalışmalar GM-CSF 'nin insan lenfositlerinin ve in vitro aktive olmuş T hücrelerinin IL-2 'ye bağlı proliferasyonunu ve uzun vadede normal lenfositlerin ve in vitro aktive T hücrelerin büyümesini artırır. GM-CSF, IL-2 'nin indüklediği sitotoksik aktiviteyi artırır. Makrofaj, nötrofil ve eozinofillerde IL-1 ve TNF-alfa üretimini uyarır. Nötrofil migrasyonunu inhibe eder.

*** GM-CSF & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Kanser kemoterapisinde IL-3 'ün kullanılması periferik kanda nötrofil, eozinofil ve lenfositlerin sayısını artırırken GM-CSF 'nin kullanılması nötrofil, eozinofil ve monositlerin artışına neden olmaktadır. GM-CSF konsantrasyonunun 1 ng/ml olduğu ortama ekilen insan eozinofillerinin 7. günde canlılık oranları % 73 iken GM-CSF 'nin olmadığı kontrol ortamındaki eozinofillerin % 96 'sı ölmektedir. Diğer yandan nötrofil ve eozinofiller GM-CSF ve IL-3 'ün bulunduğu ortama beraberce konulduklarında 4. günden sonra nötrofil lökositler ölmüş fakat eozinofiller yaşamaya devam etmişlerdir.

Deneyisel çalışmalarda Schistosoma mansoni antijenine maruz kalan hayvanlarda periferik kan eozinofilisinin meydana geldiği bilinmektedir. Oysa bu yanıt atimik hayvanlarda meydana gelmemektedir. Bu gözlem T lenfositlerin eozinofilopoezdeki dominant rolünü bir kez daha göz önüne sermekle beraber T lenfositleri olmayan hayvanlarda eozinofillerin tamamen yok olmadığı da gözlenmiştir. Bunun nedeni muhtemelen IL-3, IL-5 ve GM-CSF gibi primer eozinofilopoetinlerin T lenfosit dışı kaynaklarca da sentezlenebilmesidir. Histolojik çalışmalar GM-CSF 'nin T lenfositleri dışında monosit, makrofaj, düzkas, fibroblast, osteoblast, keratinosit, trofoblast, endotel hücrelerinden trakeal epitel hücrelerine kadar değişen geniş spektrumdaki bir hücre grubunca ekspresse edilebildiğini göstermiştir

*** GM-CSF & İMMÜNOLOJİ:**

Genleri transfeksiyona uğratarak GM-CSF salgılaması sağlanmış tümör hücrelerini taşıyan farelerde tümör yıkımı artmaktadır. Acaba GM-CSF antitümör bağışıklığı artırıyor mu?

*** GM-CSF & KLİNİK:**

10 mikrogram/kg 'dan kullanılır. Leucomax adında bir preparatı vardır. Ateş, kemik ağrısı, myalji, baş ağrısı, minör gastrointestinal semptomlar, enjeksiyon yerinde ağrı ve enflamasyon yaratabilir. Yüksek doz GM-CSF hipotansiyon, trombotik epizod, plevral ve perikardiyal epizod meydana getirebilir.

*** GOBLET HÜCRESİ:**

Goblet hücreleri yüksek molekül ağırlıklı mukus glikoproteinler salgılayanın dışında prolifer olup silli respiratuvar epitele diferansiye de olabilirler. Trakeobronşiyal ağacın proksimal bölümünde, özellikle büyük bronşların bifurkasyonlarında daha fazla görülürler. Yetişkin bir insan trakeasında 6000-7000/mm² sıklıkta bulunurlar. Çapı 1 mm 'nin altındaki bronşiyollerde ise nadiren bulunurlar. Goblet hücrelerinin sinirsel kontrolünde asetilkolin mediyatördür. İrregüler bir bazal nukleus ve elektron mikroskobik incelemede içlerinde elektron-lüsen 800 nm çaplı granüller göze çarpmaktadır.

*** GOLGİ CİSİMİ:**

Endoplazmik retikulumdan gelen taşıma vezikülleri burada işlem görerek lizozom, sekret vezikülleri vb. haline dönüşür. Salgı hücrelerinde sekret Golgiden çıkar. Endoplazmik retikulumda yapılamayan bazı karbonhidratları (siyalik asid, galaktoz) sentezleme yeteneği vardır. Golgi, endoplazmik retikulumdan gelen sekresyonları yoğun pakeler haline getirir. Çevredeki aminoasid 3-5 dakikada endoplazmik retikuluma ulaşır, 20 dakika sonra Golgi apareyindedir ve 1-2 saat içinde hücre dışına salgılanmış olarak görülür.

Golgi, küçük miktarda proteine bağlı sakkarit polimerleri de oluşturur: Kondroitin sülfat ve hyalüronik asid gibi. Bunlar, müköz ve öteki bez sekresyonları arasında salgılanan proteoglikanların en önemli bileşenleridir. Yine intersiyel aralıklarda kollajen liflerle hücrelerin arasını dolduran temel maddenin en önemli komponentidirler ve ayrıca kemik ve kıkırdakta da organik matriksin başlıca elementidirler.

*** GONADOBLASTOM:**

Y kromozomu taşıyan disgenetik gonadlardan çıkar. Bu yüzden bu hastalarda sıklıkla primer amenore görülür. Radyoterapiye duyarlı bir tümördür.

*** GONADOTROPİN:**

Gebelikte hipofizde depolanan gonadotropinler belirgin derecede azalırken menapozda şiddetle artar. Özellikle östrojen ve daha az ölçüde progesteron ön hipofizden FSH ve Lhsekresyonlarını azaltır. Hipofizer gonadotropik hücreler küçük bazofillerdir. 17 alfa hidroksilaz eksikliği sendromunda aşırı progesteron varlığında, kusurlu östrojen steroidogenezi nedeniyle negatif feed-back olmaz. Bu yüzden LH ve FSH ileri derecede artar.

Kadında luteal hücrelerden, erkekte Sertoli hücrelerinden salgılanan İnhibin hipofiz ön lobu sekresyonunu ve özellikle de FSH salınımını baskılar.

*** GONARTROZ:**

Kalça eklemi tüberkülozudur. Diğer eklem tüberkülozları gibi sekonderdir ve genellikle monoartrit şeklindedir. Genellikle epifizde yerleştiği için ve yeni kemik gelişimi olmaksızın eklem yüzlerinde destrüksiyon yaptığından kalıcı deformitelere ve periartiküler soğuk apseye neden olur. Antitüberkülo ajanların sinovyal sıvıya geçişi zor olduğundan gonartroz sıkça nüks eder. Nonspesifik artritlerde dekalsifikasyona bağlı eklem yüzlerinde sklerozun görülmesi radyolojik olarak karakteristiktir. Tüberküloz artritinde ise yeni kemik oluşumu olmaksızın ileri derecede destrüksiyon varken skleroz saptanmaz. Antitüberkülo tedaviye alınan vakalarda cerrahi tedavi genellikle tıbbi tedavinin 6. ayında uygulanır. En sık artrodez, ardından sinoviektomi, artroplasti veya amputasyon uygulanabilir.

*** GOOD SENDROMU:**

Hipogammaglobulinemi ile timomanın beraberliğidir. İlk kez 1954 yılında Robert Good tarafından tanımlanmıştır. Timomalı olguların % 10 kadarında hipogammaglobulinemi vardır. Genellikle 40-50 yaşlarında görülür. Yakınmalar timoma ile ilişkili (göğüs ağrısı, öksürük, dispne, disfaji, stridor, vena kava superior sendromu, Horner sendromu) olabilir veya hasta asemptomatiktir. Bazen de zemindeki immünosupresyon nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilir. En sık görülen enfeksiyonlar sinopulmoner enfeksiyonlardır. Good sendromu, myastenia gravis, pür eritrosit aplazisi, pernisiyöz anemi veya idiyopatik trombositopeni ile birlikte olabilir. Toraks BT 'de bronşiyolitits obliterans veya organize pnömoni, bronşektazi veya konsolidasyon alanları görülebilir. B ve T4 lenfositlerde azalma, CD4/CD8 oranında azalma ile karakterizedir. Timomanın cerrahi olarak çıkarılması Good sendromunun ortaya çıkışını engellememektedir. Antikor yetersizliğini düzeltmek için

immünglobulin replasman tedavisi uygulanmaktadır (Biber Ç ve ark. Solunum Hastalıkları 2005; 16: 132-6).

*** GOODPASTURE SENDROMU: Anti-glomerüler bazal membran hastalığı**

Tablo, normal kompleman düzeyli sekonder bir nefritik sendromdur. Akciğerde hemoptiziler ve akut glomerulonefrit ile karakterizedir. Anti-glomerüler bazal membran antikorlu içeren bir sendromdur. Serumda da antikorlar saptanır. Sendrom, ilk kez 1919 yılında Goodpasture tarafından tanımlanmıştır. Hastalık 16 yaşın üstünde görülür. Erkeklerde 4 kez siktir. Sigara ile ilişkilidir. Goodpasture sendromu olup eş zamanlı pulmoner hemoraji geliştirenlerin neredeyse % 100 'ü sigara içmektedir. Hastalığın seyri oldukça değişkendir. Bazan spontan olarak remisyona girebileceği gibi kısa sürede fatalite ile de sonuçlanabilmektedir. Hasta kanında anti-glomerüler bazal membran antikorunun titresini tayin etmek, alveoler ve/veya glomerüler bazal membran boyunca IgG için lineer dağılım gösteren (+) immün fluorensansın varlığı tanı için yeterlidir. Biyopside; glomerülde epitelyal kresentler vardır. Tedaviye direnç olabilir ve tedavi güçleşebilir. 1 gram metil prednizolon (pulse) ve plazmaferez tedavide kullanılır. Hastalarda ileri dönemde diyaliz endikasyonu doğar (Aubrey MC et al. Clin Chest Med 2000; 21: 11-35).

*** GÖBEK:**

Neoplastik olaylar göbeğe metastaz yaparsa "pantolon düğmesi şeklinde göbek" oluşur. Göbek çevresi dış gebelikte mavi, akut pankreatitte sarı, hidatik kist perforasyonunda kirli yeşil renk alır. Göbekte ektoptik endometrium parçaları varsa göbek genişler ve ağrır. Mens esnasında buradan kan gelir. Yenidoğanda göbek fıtığı normaldir. Göbekteki bir delikten idrar geliyorsa Urachus fistülü olabilir. Göbekten feçes geliyorsa duktus omfalomezenterikus kapanmamıştır.

*** GÖĞÜS:**

Halk arasında "döş" göğüs manasına gelir: Döşüm sancır !

*** GÖĞÜS AĞRISI & ETİYOLOJİ:**

Nöromusküler ve iskelet kökenli göğüs ağrısı yapan hastalıklar:

- 1) Servikal vertebraların artriti, spondiliti, hernisi
- 2) Servikal kosta ve Skalenus Antikus Sendromu
- 3) Omuz ekleminin artriti, bursiti
- 4) İnterkostal nörit, fibrozit, myozit
- 5) Tietze sendromu
- 6) Göğüs duvarı tromboflebiti
- 7) Zona
- 8) Toraks, vertebra ve spinal kord tümörleri
- 9) Travmatik yaralanma ve kırıklar

*** GÖĞÜS AĞRISI & KLİNİK:**

İnterkostal kasların fibromyozitinde ortaya çıkan göğüs ağrısı derin inspiryumla ve öksürükle artar. Nefes darlığı olan astma veya amfizemli olgularda öksürükle ilişkili olan göğüs duvarının alt yan yüzlerinde ağrı olabilir.

*** GÖĞÜS KAFESİ: BAKINIZ TORAKS**

*** GÖRME:**

Gözün merceği zonula lifleriyle asılmıştır. Bu lifler uzağa bakmada gerilir, böylece lens düzleşir. Yakına bakarken zonula lifler, siliyer kasların gerilmesiyle gevşer ve lens esnekliği dolayısıyla eski kambur biçimini alır. Uzağa akomodasyonda uzak bir noktadan gelen birbirine paralel ışınlar lensin arka noktasında net olarak toplanır. Uzağa akomodasyon işleminde retina da arka odak noktasında bulunur. Retina reseptörlerinde net bir görüntü oluşur. Uzağa ayarlanmış göz yakındaki noktaları bulanık görür. Çünkü bunların görüntüsü retina ardında oluşur. Yakına akomodasyonda lensin kamburluğu dolayısıyla kırma kuvveti artar. Yakın bir noktanın görüntüsü retina bölgesine taşınır ve netleşir. Yakına akomodasyonda uzak bir nokta net görülmez. Çünkü arka odak retina üzerine düşmez.

*** GÖZ:**

İris, korpus siliyare ve koroidea ‘dan oluşan uveal traktus içinde çok sayıda pigment hücreleri barındıran zengin bir damar ağından oluşur. Tek gözde pupil genişlemesi, bilateral pupil refleksinin kaybı ya hemorajiye ya da intraserebral herniasyona bağlıdır.

*** GÖZ & FİZYOLOJİ:**

Işığa bakılınca musculus siliaris kasılır.

*** GÖZ İÇİ BASINÇ:**

Göz yuvarının biçimi bir yandan dış tabaka sklera, bir yandan da çevreye karşı gelen göz içi basıncı ile korunur. Bu basıncın sabit tutulmasında göz sıvısının oluşumu ve akışı esnasındaki denge başlıca rolü oynar. Göz sıvısı gözün arka odacığındaki processus ciliaris ‘te oluşur. Ön odacığa ve Schlemm kanalı yoluyla venöz sisteme akar. Bu akış tıkanırsa göz içi basıncı yükselir. Ağrıya ve retina patolojisine neden olur.

*** GÖZ & METASTAZ:**

Metastatik tümörler intraoküler tümörlerin en yaygın şekli olup sanılanın aksine primer uveal maliyn melanomlardan daha sıktır. Karsinomlu hastalarda göze metastaz insidansı % 1-10 arasındadır. Orbitaya metastaz daha seyrek, aynı anda orbital ve oküler metastaz olması ise oldukça nadirdir. Uvea % 60 oranıyla metastatik göz içi tümörlerinin en çok seçtiği bölgedir. Uveanın büyük ölçüde (% 85) posterior segmenti tutulur. Metastazlar göze hematojen yolla ve internal karotid arter dallarından gelir. Buradan oftalmik artere, daha sonra da siliyer damarlara ve uveal trakta geçer.

Göze meme tümörlerinin geç, akciğer tümörlerinin ise erken metastaz yaptıkları bilinmektedir. Primer odak % 40 meme, % 17-29 akciğerdir. Göz metastazlı hastalarda oküler semptomlar % 80 görme kaybı, % 20 ağrıdır. Bunun yanı sıra egzoftalmi, retina patolojileri, kitle, uveit, sekonder glokom da görülebilir.

Göz metastazlarında tedavi, cerrahiden çok radyoterapi, kemoterapi veya hormonoterapi şeklinde olmalıdır. Ağrı ile karakterize glokom gelişirse cerrahi girişim endikedir. Oküler ve orbital metastazlardan sonra sağkalım 7 aydır. Koroideanın maliyn melanomunda enükleasyon küratif iken metastazlarında palyatif radyoterapi yapılmaktadır.

*** GRAF FOLİKÜLÜ:**

Foliküler dönemde granüloza katı avaskülerdir ve steroidojenetik bir fonksiyonu yoktur. Kanlanma ve LH ‘ya geçit verilmesiyle Theca hücreleri östrojen salgırlar. Theca hücrelerinin sentezlediği östrojeni granüloza hücrelerinin yüksek afiniteli proteini bağlar. İşte bu andan sonra granüloza hücrelerinde proliferasyon başlamıştır. Ovulasyon olduktan sonra luteinize granüloza hücreleri hızla damarlanır. Ovulasyon sonrası luteinize theca hücreleri yine östradiol sentezlemeye devam ederler. Cumulus oophorus ‘a ait 3000-4000 granüloza hücresi vardır. Ovulasyona aday folikül, sentezlediği östrojen ve inhibin ile negatif feed-back ‘i harekete geçirip FSH sentezine ket vurur. FSH üretimi kısıtlandığı için rakip foliküller FSH uyarısından mahrum kalırlar. Kendi içinde arttırdığı östrojen ve granüloza hücrelerinde çoğalttığı FSH reseptörleriyle mevcut FSH moleküllerini bağlayarak gelişmeyi yalnız kendi tekeline alacaktır. Rakip folikül FSH ‘yi kullanamayınca androjenden östrojen sentezleyemeyecektir. İçteki androjen artışı da atreziyi tetikleyecektir.

*** GRAFİT:**

Saf kristal halde bir karbondur. Madenlerde doğal halde bulunan grafit SiO₂ içerir. Elmas gibi sıcakta erimez. Elektrik akımını nakleder. Sertliği az olmakla beraber çizme kabiliyeti olduğu için kurşun kalem yapımında kullanılır.

*** GRAFT & ARTERİOSKLEROZ:**

Kalp transplantasyonu yapılan hastalarda 1 yıldan sonraki birinci ölüm nedenidir. Transplantasyon sonrası üçlü immünosupressif tedavi alanlarda 5 yıllık sağkalım % 80-85 ‘dir. Graft arteriosklerozu, transplantasyondan 3-5 ay sonra bile ortaya çıkabilir ve 5 yıl içinde hastaların % 90 ‘nda anjiyografik olarak saptanabilir. İntimada konsantrik proliferasyon, epikardiyal koroner arterlerin proksimal ve distal tüm uzunluğu boyunca tutulması, hatta intramyokardiyal damarların da lezyona

katılması ve kalsifikasyonun nadir olması nedeniyle klasik aterosklerozdan ayrılır. Klasik aterosklerozdan bir diğer farkı da, graft arteriosklerozunda lamina elastica interna 'nın salim kalmasıdır. Döşeyici endotel çoğunlukla düzenlidir. İntimal proliferasyon modifiye düz kas hücreleri ve lipid yüklü makrofajları içerir. Doğal edinsel ateroskleroz daha fokal olup daha çok kalsifiye veya kolesterol kristalleri içeren plaklardan ibarettir. Graft arteriosklerozunda damar lümeninin daralması iskemiye yol açar. İskeminin yansımaları subendokardiyal myositlerde vaküolizasyon ve küçük koagülasyon nekrozları (enfarkt) şeklindedir. Genç hastaların kendi kalplerinde ateroskleroz daha az olmasına rağmen transplante edilen kalplerde tüm arter dallarında graft arteriosklerozu belirgindir.

*** GRAFT & REJEKSİYON:**

3 fazda gerçekleşir:

- 1) Tanıma fazı → Alıcının T helper lenfositleri transplante organın endotelial hücre yüzeyindeki antijenleri tanır.
- 2) Proliferasyon fazı → Tanıma işlemini gerçekleştiren T helper 'lar ise T efektör ve B lenfositler gibi prekürsör hücrelerin yapımını uyarır.
- 1) Destruksiyon fazı → Aktive T killer, B lenfosit, nötrofil ve mediyatörleri grafti hasarlarlar. Siklosporin 'in aktive T lenfositlerine etkisi olmadığından akut rejeksiyonda kullanılmaz. Akut rejeksiyon atağının vazgeçilmez ilacı kortikosteroidlerdir.

*** GRAFT & REJEKSİYON & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Deneyisel çalışmalar, eozinofil lökositlerin transplantasyon immünolojisine de katılan hücreler olduklarını ve insan allograftlarının reaksiyonunda sitotoksik T lenfositleriyle beraber çalıştıklarını düşündürmektedir.

Eozinofil lökositler, akciğer, karaciğer, böbrek transplantlarına infiltrate olabilmektedirler. Bunun nedeni akciğer transplantasyonundan sonra alveolar makrofajlarca yapılan RANTES ekspresyonu veya karaciğer allograftlarından sonra IL-5 gen ekspresyonunun artışı olabilir. Diğer yandan rejekte edilmiş insan böbrek dokusunu infiltrate eden alloreaktif T hücre klonlarının molekül ağırlığı 41.000 Dalton olan monomerik bir glikoprotein salgıladığı tesbit edilmiştir. Bu lenfokin ise eozinofillerin kemotaksis ve aktivasyonuna neden olmaktadır.

Eozinofiller arter transplantasyonuna verilen graft aterosklerozu sürecine katılmaktadırlar. Koroner arter transplantasyonu yapılan fakat graft aterosklerozu nedeniyle arterleri çıkarılan olgularda RANTES ekspresyonu meydana geldiği oysa normal koroner arterlerde bu ekspresyonun olmadığı bildirilmiştir. Korneal transplantasyondan sonra oluşan enflamasyon ve vaskülarizasyon sürecinde PAF 'ın önemli bir rolü olduğundan bu olgularda da doku eozinofilisi görülebilmektedir.

Karaciğer allograftlarının histolojik tetkiki, akut sellüler rejeksiyon tanısında altın standarttır. Histopatolojik incelemede eozinofillerin görülmesinin akut sellüler rejeksiyon için spesifik olduğu ve rejeksiyon ciddiyetiyle beraber eozinofil sayısında artış olduğu bildirilmiştir. Tıpkı karaciğer transplantlarında olduğu gibi renal transplantta verilen red yanıtı esnasında eozinofilik infiltrasyon veya periferik kan eozinofilisi görülebilmektedir. Renal allograftta verilen rejeksiyon yanıtında doku enflamatuvar eksudasında % 4 'ün üzerinde eozinofil lökosit bulunmasının % 91 spesifitesi ve % 78 sensitivitesi olduğu öne sürülmüştür. Akciğer transplantasyonu yapılan deney hayvanlarında 2-4 gün sonra doku eozinofilisi, 3. günde vaskülit gelişmiştir. Eozinofil infiltrasyonu 4. günde sellüler infiltratın % 20 'sine kadar çıkmıştır. Bunu takiben 7-8. günlerde perivasküler, peribronşiyal ve interstitial lenfosit infiltrasyonu meydana gelmekte bunu akciğer parankiminin nekrozu izlemektedir.

Karaciğer allograft rejeksiyonunda ise özellikle portal traktustaki eozinofil infiltrasyonu ve periferik kan eozinofilisinin spesifik markırlar olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni muhtemelen biliyer sistem ve serumdaki yüksek IL-5 konsantrasyonudur. Karaciğer transplantasyonunda görülen periferik kan eozinofilisinin rejeksiyon yanıtından önce veya eşzamanlı olarak ortaya çıkabileceği, periferik kan eozinofil sayısı yüksek olanların rejeksiyon yanıtı açısından riskli grubu teşkil edebilecekleri bildirilmiştir.

*** GRAFT VERSUS HOST REAKSİYONU:**

Kemik iliği transplantasyonu yapılan olguların % 10-80 'nde gelişir. Vericinin kemik iliğindeki T lenfositlerin alıcı dokulardaki farklı özellikte antijenlere saldırması sonucu gelişen, deri döküntüsü, diyare, karaciğer disfonksiyonuyla karakterize bir hastalıktır. Graft versus host reaksiyonu, 1-3. aylar

arasında enfeksiyon için en önemli risk faktörüdür. Graft versus host reaksiyonu ile ilişkili olarak en sık CMV 'ye bağlı intersiyel pnömonitis görülmektedir. Ek immüno-supressif sağaltım uygulanması gereken olgularda asperjillozis sıklıkla gelişir.

Transplantasyondan sonra 4. aydan itibaren bağışıklık sistemi giderek toparlanmaya başlar. Ancak kronik graft versus host reaksiyonu gelişen olgularda hem hücresel hem sıvısal bağışıklık defektleri sürer. Kronik graft versus host reaksiyonunda gelişen bronkopulmoner sikka sendromunda kapsüllü bakterilere bağlı pnömoni riski artar.

*** GRAHAM YASASI:**

Bir gazın bir sıvı içindeki difüzyon hızı, difüzyon katsayısı ile doğru, yoğunluğunun kareköküyle ters orantılıdır.

Bir gazın 1 mikronluk bir uzaklığa 1 santimetre karelik bir alandan 1 atmosferlik basınç altında 1 dakikada diffüze olan ml. olarak miktarına "difüzyon katsayısı" denir.

*** GRAM-NEGATİF BAKTERİ:**

Gram-negatif bakterilerin duvarında teikoik asid yoktur.

*** GRANÜLOM & ETİYOLOJİ:**

Dokuda granülom oluşumunu uyaran metaller, alüminyum, berilyum, baryum, kobalt, altın, lantanid, titanyum ve zirkonyumdur.

*** GRANÜLOMATÖZ HASTALIK:**

- 1) Sarkoidoz
- 2) Crohn hastalığı
- 3) Temporal arterit
- 4) Granüloamatöz hepatit

*** GRANÜLOMATÖZ HASTALIK & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Eozinofil lökositler granüloamatöz enflamatuvar reaksiyonlara eşlik edebilmektedirler. Bunun en klasik örneği Wells' sendromu, granüloamatöz prostatit ve akut idiyopatik intersiyel myokardittir. Akut idiyopatik intersiyel myokarditte dev hücreler içeren kardiyak granüloamatöz lezyonların etrafında eozinofil lökositlerin varlığı dikkati çekmektedir. Deney hayvanlarında karbon lifi ve naylon sütürlere verilen yabancı cisim tipi granüloamatöz yanıtı eozinofil lökositlerin de katıldığı bilinmektedir. Schistosomiasis adlı paraziter hastalığın ise granüloamlar ve doku eozinofilisi ile beraber olduğu bilinmektedir. Eozinofilik granüloama ise geç tipte hipersensitivite reaksiyonuna benzer bir hücresel savunma reaksiyonudur. T lenfositlerince lokal olarak sentezlenen IL-5 ile granüloamların içine eozinofillerin çekildiği sanılmaktadır.

*** GRANÜLOMATÖZ HEPATİT:**

Aylık, yıllık periyotlar halinde zaman zaman remisyon gösteren ve uzun süren ateş ile karakterizedir. Tüberküloz, mikobakteriyoz, bruselloz, histoplazmoz, sifilis, sarkoidozis, Hodgkin hastalığı ve bazı neoplazmlarda ortaya çıkabilir. Kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konur.

*** GRANÜLOSİTOPENİ & OTOİMMÜN:**

Aminopirin, klorpromazin, klorpropamid, altın tuzu, hidralazin, metimazol, metil-DOPA, para-amino salisilik asid, semisentetik penisilinler, prokainamid, kinin, propranolol, tiyoürasil 'e bağlı oluşabilir. İlaça başlandıktan sonraki 6-10 gün içinde üşüme-titrelemeyle gelen yüksek ateş, artraljiler ortaya çıkar. İlacın kesilmesiyle 1-2 hafta içinde tablo düzelir. Mortalitesi % 5-10 'dur.

*** GRANÜLOZA HÜCRELİ TÜMÖR:**

Granüloza hücreli tümörler, over kanserlerinin % 10 'u, tüm over tümörlerinin % 2 'sini teşkil eder. % 95 unilateraldir. 40-60 yaşta siktir. Granüloza hücreli tümör nadiren androjen salgılayabilir. Lokal invazyon yapabilir. Nüks eğilimi fazladır. (% 60) postmenapozaldır. Bir overdeki granüloza hücreli tümör diğer overde değişikliklere yol açar. Diğer over küçüktür, corpus luteum içermez. Korteksi polikistik overde olduğu gibi kollajenden zengindir.

*** GRANÜLOZA HÜCRELİ TÜMÖR & HİSTOLOJİ:**

Over dokusu, granüloza hücre artışına teka hücreleri ve stromal elemanları arttırarak yanıt verir. Solid, içinde kistik, kanama ve nekroz alanları içeren gri-sarı-beyaz renkte bir tümördür. Bunun nedeni stromasının lipidden zengin olmasıdır. Mikrofoliküler, makrofoliküler, trabeküler (insular), tübüler (alveolar), diffüz sarkomatö tipleri vardır. Mikrofoliküler tip granüloza hücreli tümörde Call-Exner cisimcikleri görülür. Artmış östrojen nedeniyle endometriyal kistik hiperplaziye ve adenokarsinoma zemin hazırlar.

*** GRANÜLOZA HÜCRELİ TÜMÖR & KOMPLİKASYON:**

Postmenapozdaki granüloza hücreli tümör kendini uterin kanama şeklinde gösterir. Östrojen salgısı yüzünden endometriyal hiperplazi aracılığıyla vajinal kanamaya yol açar. Granüloza hücreli tümör % 5-20 rüptüre olarak hemoperitoneum ve akut batına yol açar. Pubertas prekoks tablosuna yol açar. Göğüsler büyür, pubik ve aksiller pilozite, düzensiz uterin kanama, beyaz vajinal akıntı, kemik gelişiminin hızlanması göze çarpar. Pubertas prekoksta fark olarak progesteron da artmıştır.

*** GRAVES HASTALIĞI: BAKINIZ BASEDOW-GRAVES HASTALIĞI**

*** GREGORY BELİRTİSİ:**

Karnın göbekte sol spina iliaka anterior süperior arasına bastığımızda Mc. Burney noktasında ağrı olmasıdır ve bir akut apandisit bulgusudur.

*** GREPAFLOKSASİN:**

Bir fluorokinolon antibiyotik olup Gram(+) 'lere karşı niseten artmış fakat Gram-negatif 'lere karşı azalmış bir aktivite gösterir.

*** GREY SENDROMU:**

İnfanlarda glukronid konjugasyon sistemindeki immatürite nedeniyle yüksek doz kloramfenikol verilince kemik iliği aplazisi gelişir.

*** GRİP:**

Tipik semptomlar ateş, öksürük, myalji ve boğaz ağrısıdır. Grip aşısı sonbahar ayında uygulanmalıdır.

*** GRUBER-WİDAL TESTİ:**

Salmonella typhii için kullanılır. Ama Vibrio parahemoliticus, Campylobacter, Yersinia pseudotuberculosis yalancı pozitifliği yol açabilir. Yine Candida sepsisi, miliyer tüberküloz, siroz ve kollajenozlarda yalancı pozitiflik olabilir.

*** GUATR:**

15-35 yaşta sıktır. Dünya popülasyonunun % 5 'inde görülmektedir. Parankimatö (yumuşak), kolloidal (çok yumuşak) veya nodüler (sert) guatrlar diye üçe ayrılırlar. TSH artışı tiroid hiperplazisine yol açar. Kolloid folikül gelişimi nodüler yapılaraya yol açar. Nodülarite oluştuktan sonra artık irreversibl devreye girilmiş demektir. Tiroidde kist, kanama, kalsifikasyon bunu izleyecektir. Retrosternal guatrdaki boyun ve göğüs üst kısmı venleri belirginleşebilir. Evre Ia guatr palpasyonla anlaşılabilir iken evre Ib 'deki guatr hiperekstansiyonla gözlenebilir. Evre 2 'de hiperekstansiyona bile gerek kalmaksızın fark edilir. Evre 3 çok belirgin iken evre 4 'de boğa boynu söz konusudur.

*** GUATR & İNTRATORASİK:**

Bütün guatr vakaları içinde % 1-10 sıklıkta görülür. Substernal veya intratorasik guatr ilk kez 1749 yılında Haller tarafından tanımlanmıştır. Yaklaşık insidansı 1/10.000 gibidir. İntratorasik guatr 50 yaşın üstünde sıktır ve kadında 9 kat fazla görülür. Mediastendeki kitlelerin % 10 'nun intratorasik guatr olduğu iddia edilmektedir.

İntratorasik guatrın boyundaki tiroid beziyle hiç bir anatomik bağlantısı yoktur. Genellikle ön-üst mediastende manubrium sterni 'nin arkasında lokalizedir. Servikal tiroid dokusu, kas ve fasyaların

anatomik yapısında herhangi bir bozukluk, yer çekimi ve negatif intratorasik basınç etkisiyle toraks içine genişleyebileceği gibi, tiroid dokusunun embriyoner yaşamda izlediği kaudal göç işlemine paralel olarak ektopik tiroid dokusu dilden süperior-anterior mediastinal kompartımanlar, kalp ve hatta perikard içine kadar bulunabilir.

İntratorasik guatr BT’de fokal kalsifikasyon veya skar alanları içerebilir. İyot tutulumu veya dışarıdan iyot alımına bağlı olarak lezyonun dansitesi artmaktadır. BT çekimi sırasında iyotlu kontrast maddenin mediastinal tiroid dokusu tarafından absorpsiyonu ile 100 Hounsfield ünitesinden daha yüksek dansite değerlerine rastlanmasının tanıda önemli olduğu ifade edilmiştir.

Mediastinal tiroidler çoğunlukla fonksiyon görmezler ve dolayısıyla iyot-131 ile işaretlenmezler. Ancak birlikte bulunan servikal tiroid çıkarılırsa fonksiyona başlarlar. Bazan da tersine mediastinal tiroid çalışır ve çıkarılınca servikal tiroid fonksiyon görmeye başlar. Klinik bulgular mediasten organlarının kompresyonuna bağlıdır. İntratorasik guatr içinde karsinom gelişme ihtimali % 3 gibidir.

İntratorasik guatrların ciddi kompresyon bulguları veya hayatı tehdit edici kanamalara yol açabilmeleri, maliyn transformasyon veya enfeksiyon odağı olabilme ihtimalleri nedeniyle asemptomatik hastalarda bile tiroidektomi yapılmasını önerenler vardır. Servikal “collar” insizyonla torasik girişe uzanan guatr dokusunun çıkarılabileceği pekçok yazar tarafından kabul edilmektedir. Olguların % 1-2 ‘sinde buna ek olarak mediyan sternotomi ihtiyacı doğmaktadır. Geniş anterior guatrlarda servikal girişim + sternotomi, posterior mediastinal guatrlarda ise servikal girişime ek olarak anterior torakotomi önerilmektedir. Falor ve arkadaşları servikal girişimle primer intratorasik guatrların tam olarak rezeke edilemeyeceğini, çünkü bu lezyonların damarlarını toraks içi vasküler yapılardan aldıklarını bildirmişler ve intratorasik guatr olgularına sağ torakotomi uygulamışlardır.

*** GUİLLAN-BARRE SENDROMU: ENFEKTİF POLİNÖROPATİ**

Bir poliradikülönöropati olan bu sendromda hastalarda yavaş ilerleyen ve dört ekstremitayı tutan paralizi vardır. Periferik duyu kaybı ve ekstremitelerde zayıflık vardır. Bazan bacaklardan başlayıp yukarılara doğru ilerleyen flask paraliziler ve tendon reflekslerinin kaybıyla karakterizedir. Sendrom, kuduz, hepatit-B veya grip aşılarını takiben oluşabilir. Sendromun bulber formunda reversibl bilateral vokal kord paralizisine bağlı hipoventilasyon ortaya çıkabilir. Solunum kasları tutulduğu % 20-50 civarıdır. Beyin-omurilik sıvısında protein çok artmış ama lökositler bununla uyumsuz olacak derecede az artmıştır: Albüminositolojik dissosiasyon.

*** GUT:**

Eklem mayisindeki ürik asid kristalleri özellikle polarize ışık mikroskopuyla görülür. Gut genelde monoartrit yapar ve en sık metatarsofalanjiyal eklemi tutar. Metatarsofalanjiyal eklem şiş, kızamık ve ağrılıdır. Olguların % 90-95 ‘i erkektir. Ürik asid distal nefron, toplayıcı kanal ve pelvis renaliste birikir.

*** GUT & TEDAVİ:**

Hidrasyon, idrarın alkalizasyonu (7 gr/gün NaHCO₃), allopürinol (4x200 mg), gerekirse diyaliz uygulanabilir.

*** HAEMOPHİLUS İNFLUENZA:**

0.3-0.5 mikron uzunluğunda, hareketsiz, sporsuz, fakültatif anaerop, Gram-negatif pleomorfik bir bakteridir. Kokkobasil, kokkoid, kısa çomak, uzun çomak veya filamantöz şekillerde görülebilir. Pasteurellaceae familyasındadır. Doğal kaynak insandır. Üremesi için kanlı besiyerlerine ihtiyaç duyar. Bunun nedeni çoğalabilmesi için X=Hemin ve V=NAD faktörlerine gereksinimi olmasıdır. Zengin besiyerlerinde 6-18 saatlik ürünlerde belirgin kapsül varken bu kapsül otolitik enzimlerle çabucak eritildiğinden eskimiş kültürlerde görülemeyecek kadar azalır. Kanlı agar kültürlerinde stafilokok kolonilerinin çevresinde uydu koloniler şeklinde görülebilir. İndol sentezi ve üre hidrolizine göre Hemofilus ‘lar sınıflandırılır. Kapsüllü formları, polisakkarit yapısındaki kapsül antijenine göre a, b, c, d, e, f diye 6 ‘ya ayrılır. Tip b, nadiren de tip e ve f hastalık yapar. (b) polisakkarit aşısı 1.5-3.5 yıl korur.

*** HAEMOPHİLUS İNFLUENZA & DİRENÇ:**

Haemophilus influenza ‘da ilk kez 1970 yılında tetrasikline, 1972 yılında kloramfenikol, 1974 yılında ise ampisiline direnç bildirilmiştir. Haemophilus influenza ‘da beta-laktamaza bağlı direnç TEM-

1, ROB-1 veya VAT-1 enzimleri ile oluşabilmektedir. Ancak bunlar içinde en yaygın olanı TEM-1 beta-laktamazdır. Haemophilus influenza beta-laktamaz salgısı dışında penisilin bağlayan proteinlerini de değiştirebilir. Bu tipte bir değişim ilk kez 1980 yılında bildirilmiş olup esas olarak ampisiline karşı çok yüksek direnç oluştursa da sefalotin, sefaklor ve sefuroksim gibi sefalosporinlere karşı da gelişebilir.

Ampisilin direnci Fransa 'da % 28, İsrail ve İspanya'da % 26, buna karşın İtalya'da % 7 'dir. Kotrimoksazol direnci İspanya'da % 73, Türkiye'de % 22, Fransa'da % 21, İngiltere'de % 17'dir. Kinolona dirençli ilk H. influenza suşu 1994 yılında bildirilmiştir. Haemophilus influenza'nın bazı makrolid antibiyotiklere karşı intrinsek direnci vardır. Ancak yüksek dirençli suşlar (MIC > 128 mg/L) bildirilmemiştir.

*** HAEMOPHILUS INFLUENZA & PATOLOJİ:**

2 aylık-3 yaş arası çocuklar H. influenza enfeksiyonuna duyarlıdır. 3 yaştan sonra barsaktaki bakterilerin farklı antijenik komponentlerine karşı gelişmiş heterolog antikorlar H. influenza 'ya karşı korunmada rol oynarlar. Görüldüğü gibi H. influenza pnömonisi aslında küçük çocukların bir hastalığıdır. Ama artık bugün büyük çocuk ve adultlerde daha sık görülmeye başlamıştır. Bunun bir nedeni erken antibiyoterapi yüzünden koruyucu antikorların oluşmamasıdır.

Hemofilus influenza 'nın boğaz, sinüsler, akciğer ve menenjlere afinitesi vardır. Dolayısıyla Hemofilus influenza daha ziyade bebeklerde otit, sinüzit, epiglottit, trakeit, bronşit, bronşiyolit, menenjit, endokardit, perikardit ve bronkopnömoni nedenidir. Hemofilus influenza 'ya bağlı akut epiglottit 'in mortalitesi % 17 'dir.

Hemofilus influenza, nazofarinks florasında hemen her zaman bulunur. Hemofilus influenza, respiratuvar epitele ve epitelyal bazal membrana bağlanabilir. Hemofilus influenza 'nın lipo-oligosakkaritleri siliyer aktiviteyi azaltırken diğer bazı ürünleri ise silya kaybına neden olur. Kapsülsüz formları çocuklarda % 60-80, kapsüllü formları % 3-4 oranında görülür. Kronik bronşiti olanların % 60 'ndan fazlasının mukoid balgamında kapsülsüz formlar izole edilebilir. Bu formların bakteriyemik veya nonbakteriyemik pnömoniye yol açabileceği söylenmektedir. Hemofilus influenza 'nın zorunlu insan paraziti olduğu söylenmiştir.

*** HAİRY CELL LÖSEMİ:**

Tüm lösemilerin % 2 'si Hairy cell lösemidir ve 50 yaş civarındaki erkeklerde sıktır. Maliyn hücreler başlıca kemik iliği, dalak ve karaciğeri istila ederler. Pansitopeniye bağlı kanama ve enfeksiyonlara yatkınlık gözlenir. Lenfadenopati pek yokken pansitopeni daha ön plandadır. Normal lenfositler asid fosfataz (+)'tirler ve tartarat ile boyayı bırakırlar. Oysa Hiary cell lösemi hücreleri tartarata rezistan asid fosfatazdırlar. Hiary cell lösemide CD5 (-) beklenir.

İnterferonun en seçkin olarak kullanıldığı hastalık Hairy cell lösemidir. 1980 'li yıllara kadar splenektomi ile tedavi edilirken, artık günümüzde ilk tercih olarak interferon kullanılmaktadır. Hairy cell lösemide alfa ve beta interferon etkiliyken gamma-interferon etkisizdir. Hairy cell lösemide TNF 'nin indüklediği DNA sentezi interferon tarafından baskılanır. Yalnız cevap alınması için Hairy cell lösemide 16 ay interferon kullanılması gerekir. İnterferona karşı oluşan antikorlar tedaviye direnç oluşumuna yol açabilir. Hairy cell lösemide interferonun kullanılma amacı:

- 1) Natural killer aktivasyonu
- 2) Pluripotent lenfomyeloid kök hücrelerin myelomonositik hücrelere doğru gelişimine yardımcı olması
- 3) B hücresi büyüme faktörlerine cevabı azaltmasıdır.

*** HALBAN HASTALIĞI: Persistan corpus luteum**

PGF2-alfa yokluğu sonucunda oluşur. Corpus luteum persistansında ovaryel faaliyetler baskılanır.

*** HALDANE ETKİSİ:**

Hemoglobinin (H⁺) 'ni bağlaması deoksijenasyon olayını fasilite eder. Buna Haldane etkisi denir.

*** HALLUKS VALGUS:**

Ucu dar topuklu ayakkabı kullanan 40 yaşın üstündeki hanımlarda sıktır.

*** HALOJEN:**

Periyodik cetvelde 7A grubunda yer alan atomlardır. Halojenler doğada metal bileşikleri halinde bulunurlar: (NaCl, CaF₂, NaI, MgBr₂, NaAlF₆)

İki halojen atomu kararlı bir halojen molekülü oluşturur: (F₂, Cl₂, Br₂, I₂). Kararlı halojen molekülleri arasında zayıf Van Der Waals kuvvetleri vardır. Bu yüzden halojenlerin erime ve kaynama sıcaklıkları, birçok elementlerin erime ve kaynama sıcaklıklarından düşüktür. Atom numarası ve molekül hacmi arttıkça Van Der Waals kuvvetleri de artar. Bu sebeple fluordan iyoda (F→Cl→Br→I) gidildikçe erime ve kaynama sıcaklıkları artar. Bunun sonucu olarak oda koşullarında fluor ve klor gaz, brom sıvı, iyot ise katı haldedir.

Halojenli hidrojenler 25 santigrad derece ve 1 atmosferde gaz halindedir. Bu gazlar suda çözünür ve asidite gösterirler. Halojenlerin iyonlaşma enerjileri metallerin iyonlaşma enerjilerinden çok büyüktür. Periyodik cetvelde yukarı doğru çıkıldıkça atom çapı küçüleceğinden elektron verme etkinliği azalmaktadır. Bu nedenle asitlik güçlerine göre halojenür asitler şöyle sıralanır: HI > HBr > HCl > HF

HF aynı zamanda cama da etki etmektedir: $\text{SiO}_2 + 4 \text{HF} \rightarrow \text{SiF}_4 + 2 \text{H}_2\text{O}$

* HALOPERİDOL:

Terfenadin 'in yapısal analogudur. Dopamin (D2) antagonistidir. Kan-beyin bariyerini geçebilir.

* HALOTHAN:

(CF₃-CHClBr) şeklinde formülize edilir. Hepatotoksik bir ilaç olduğu gibi otoimmün hepatit yapabilir. İlacın % 60 'ı akciğerlerle elimine olur. Kalbi kateşolaminlere duyarlı kılar. Bradikardi, hipotansiyon, solunum depresyonu yapar. Beta-mimetik etkisi nedeniyle bronkodilatatördür. Halothan biyotransformasyonu, faz 1 reaksiyonları olarak tanımlanan oksidatif ve redüktif metabolizma yollarıyla gerçekleşir. Her iki metabolizma da hepatositlerde, monooksijenaz enzim sistemi ve sitokrom P-450 aracılığıyla endoplazmik retikulumda meydana gelir. Sonuçta halothan metabolitleriyle beraber serbest oksijen radikalleri oluşur.

* HAMARTOM:

İlk defa 1904 yılında Albrecht tarafından organa ait normal doku komponentlerinin anormal karışımının tümör benzeri yapı oluşturması olarak tanımlanmıştır.

BAKINIZ PULMONER & HAMARTOM

* HAMMAN-RİCH SENDROMU:

1933 yılında Hamman ve 1944 yılında Rich, dispne ve progressif akciğer fibrozisiyle 6 ayda kor pulmonale nedeniyle ölen 4 olgu tanımladılar. İdiyopatik akciğer fibrozisinin bir alt tipidir. Daha önceden sağlam bir kişide günler-haftalar içerisinde akut olarak ortaya çıkan fulminan formda akciğer hasarıdır. 2000 yılından sonra yapılan sınıflamada akut interstisyel pnömoni kategorisinde değerlendirilmektedir. 1-2 haftalık prodrom döneminden sonra hastada ateş, öksürük ve dispne gelişir. 40-50 yaşta sıktır. Cinsiyet farkı yoktur. Toraks BT 'de bilateral yamalı, simetrik infiltrasyonlar ve buzlu cam görünimleri vardır. Radyolojik lezyonlar subplevral bölgede yoğunlaşmışlardır. Kortikosteroid tedavisinin etkili olup olmadığı net değildir. Ancak destek tedaviyle iyileşenlerde hastalık nüks etmez ve solunum fonksiyonları önemli derecede düzelir.

* HAND-SCHÜLLER-CHRİSTİAN HASTALIĞI:

Orta yaşta görülen, hipofiz ve kemikleri tutan, histolojik olarak histiyositoz-X 'e benzeyen bir hastalıktır.

* HANTAVİRUS:

Kemirgenlerle taşınan bir RNA virusudur. Hemorajik ateş ve renal sendromla seyreder.

* HAPTEN:

Molekül ağırlıkları genellikle 8000 Dalton 'dan küçüktür. Çok seyrek antijen gibi davranırlar. Bağışıklık cevabı uyandırabilmesi için haptenin protein gibi antijenik bir madde ile birleşmesi gerekir. Haptenerler genellikle ilaçlar (sülfonamid gibi), tozdaki kimyasal maddeler, hayvan tüyleri, çeşitli endüstriyel kimyasal maddelerdir.

*** HAPTOGLOBİN:**

Akut faz reaktantıdır. Antioksidan rolü vardır. Anjiyogenezisi stimüle eder.

*** HARKİNS OPERASYONU:**

Duodenal ülserde yapılır. Selektif vagotomi, antrektomi, gastroduodenostomi 'den ibarettir. Nüks % 1'in altındadır.

*** HARRINGTON TÜPÜ:**

Selestin tüpü de denir. Kauçuk bir tüpün içinde çelik spiraller vardır. Özefagus kanserinin olduğu yere çelik spiraller getirilir. Genişliği 2-2.5 cm.olabilir.

*** HASHİMOTO TİROİDİTİ:**

İlk belirti boyunda ağırlı şişliktir. Etraf dokuya yapışmaz. Orta derecede hipotiroidi vardır. Makrositik megaloblastik anemi vardır. Hastalığın başındaki lenfositler infiltrasyona bez önce hiperplazi ile yanıt verir. Hafif tireotoksikoz olabilir. **BAKINIZ LATS.**

*** HASSELBACH ÜÇGENİ:**

İçte musculus rektus abdominis, yanda arteria epigastrica inferior, altta ligamentum inguinale vardır. Direkt inguinal herni işte bu üçgenden ortaya çıkmaktadır.

*** HAVA BRONKOGRAMI:**

Bronşlar normalde alveoller içindeki havayla çevrilidirler. Bronşlar ince duvarlı olduğu ve alveollerle çevrili oldukları için bronşlar filmde görülmezler. Bronşlardaki havanın göğüs filminde görülmesine " HAVA BRONKOGRAMI" denir. Havayla dolu bronş su dansitesindeki bir olayla çevrelenirse hava bronkogramı ortaya çıkar. Normalde hilustan 2-3 cm. sonra artık bronşlar görünür değildirler. Lezyonun içinde hava bronkogramı varsa lezyon kesinlikle akciğer içindedir. Pnömoni, akciğer ödemi, akciğer enfarktüsü gibi olaylarda hava bronkogramı görülebilir.

*** HAVA EMBOLİSİ: BAKINIZ**

*** HAVA HAPSİ:**

Vital kapasite ile zorlu vital kapasite arasında 300 ml 'den fazla fark olmasıdır. Normal sağlıklı kişilerde vital kapasite ile zorlu vital kapasite arasındaki fark 200 ml 'den azdır (Erturan S. Solunum 2000; 2: 126-8). İntravenöz verilen Ksenon gazının sudaki çözünürlüğü zayıf olduğundan akciğerden ilk geçişte hemen tamamı alveole geçer. Alveolden tam temizlenme 90 saniyeden kısadır. Bu teknik, küçük havayolu obstrüksiyonlarının neden olduğu hava hapsi alanlarını tesbit etmede kullanılır.

Hava hapsi, alveol içi basıncın ekspiryumda anormal şekilde pozitif kalmasına neden olmaktadır. Buna inrensek PEEP denilmektedir. Ekspiryum sonu pozitif basınç verilerek oto-PEEP azaltılabilir.İntrensek PEEP 'in azaltılması solunum işini de azaltır (Fleury B et al. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 822-7).

*** HAVA KİRLİLİĞİ:**

Havanın doğal bileşiminin çeşitli nedenlerle değişmesidir. Sigara dumanı, soba ve fırın yakıtları, kızarmış yağlar, oda spreyleri, boya ve ciladan kaynaklanan azot oksit, karbon monoksit, karbon dioksit, sülfür dioksit ve formaldehit gibi gazlar ev içi hava kirliliği nedenidirler. Isınma ve sanayide kullanılan yakıtlardan ve egsozlardan açığa çıkan sülfür dioksit, ozon, azot oksitler, asit aerosoller ve partiküller ise dış ortam hava kirliliğine neden olurlar.

Bina dışı hava kirliliğinden partiküller, kükürtlü maddeler, azotlu maddeler, ozon, karbon monoksit ve ağır metaller sorumludur. Dış ortam hava kirliliğinde en önemli faktör SO₂ 'dir. 1 ppm kadar küçük konsantrasyonda bile astımlılarda bronkospazma yol açabilir. Mekanizmasının duysal sinir lifleri üzerinden olduğu sanılmaktadır. Çünkü kromolin grubu etkin olmaktadır (Sheppard D et al. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 873-8). Bir diğer hava kirliliği nedeni olan ozonun etkisi enflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla duyarlılığı arttırmak şeklindedir.

Ozon ve NO₂ insan bronş apitel hücrelerinden TNF-alfa, GM-CSF ve IL-8 salınımına neden olurken dizel egzoz partikülleri IgE salgılayan hücrelerde ve epsilon mRNA sentezinde artışa yol açmaktadır. Dizel egzoz partikülleri aynı zamanda epiteli hasarlayıp mukosilyer klirensi bozarlar.

*** HAVAYOLU:**

Solunum yollarına günde yaklaşık 10-üzeri-10 parçacık girer. Solunum yolları afferent liflerden zengindir. Havayolu savunma refleksleri aslında nosiseptif karakterdedir. Dış etkenlere karşı santral hava yolları süratle ve şiddetle cevap verirken cevabın kolaylıkla reversibl olduğu; küçük havayollarının cevabının ise yavaş fakat sürekli olduğu bilinmektedir.

*** HAVAYOLU & AKIM:**

Hava akımına direnen 3 kuvvet vardır:

- 1) Akciğerlerin esnekliği
- 2) Havayolu direnci
- 3) Dokuların harekete karşı direnci (organın inertia 'sına bağlı olan bu kuvvet çok az olup ihmal edilebilir.)

Akciğer direnci havayolu ve doku komponentlerinden oluşmakta ve basıncın akım hızına oranı olarak hesaplanmaktadır. Havayolu direnci, hava ile iletken havayolları arasındaki sürtünmenin sonucunda oluşur. Diğer taraftan doku direnci akciğer parankiminin viskozitesini yansıtmaktadır. Ekspiratuvar kapasitenin ilk % 20 'sindeki hava akım hızı, şahsın uygulayacağı efora bağlıken, vital kapasitenin geri kalan kısmındaki hava akım sürati, uygulanan efora değil, akciğerin esnek geri çekilme basıncına bağlıdır. Havayolu akımını sağlamak için gerekli basınç, inspiyumda akciğerlerin esneksel direnciyle havayolu direncini, ekspiryumda ise sadece havayolları direncini yenmek için kullanılır.

Periferik akciğer alanlarında havayolunun kesit alanı arttığı için akım laminar karakter kazanır. Türbülant akım ise daha çok büyük havayollarında, özellikle yüksek akım hızlarında ortaya çıkar. Türbülant akımın bulunduğu havayollarında direnç artmaktadır. Bu tür bir akımı sağlamak için gerekli basınç, laminar akıma göre daha fazladır. Türbülant akımların meydana getirdiği direnç gazın dansitesiyle ilişkilidir. Gazın dansitesinin düşmesi durumunda türbülant akımların meydana getirdiği direnç te azalmakta ve hava akım hızı artmaktadır. Trakeobronşiyal dallanmalar hizasındaki girdaplara "transitional akım" adı verilir.

*** HAVAYOLU & ANATOMİ:**

Üst solunum yolu anatomik olarak 5 bölüme ayrılır: oral kavite, burun, farinks, larinks ve trakea. Bazıları ise kord vokallerin altını alt solunum yolu olarak kabul ederler.

*** HAVAYOLU & BASINÇ:**

İntratorasik havayolları plevra basıncının, ekstratorasik havayolları da atmosfer basıncının etkisi altındadır. Ekstratrakeal basınçtan intratrakeal basıncın çıkartılması transmural basıncı vermektedir. Pozitif transmural basınç havayollarını daraltır. Ekstratorasik havayollarında inspiyasyon esnasında transmural basınç pozitifdir. Şu halde yukarı hava yolları inspiyasyonda dardır, ekspirasyonda genişler. İntratorasik havayollarında ise transmural basınç ekspirasyonda pozitif olduğundan dardır, inspiyasyonda genişler. Alveolden eşit basınç noktasına kadar olan periferik segmentte transmural basınç pozitifdir ve havayolları açıktır. Eşit basınç noktasından trakeaya kadar olan santral segmentte ise transmural basınç negatifdir ve burası dinamik kompresyona maruz kalan bölümdür.

Eşit basınç noktasından sonra bronş içi basınç peribronşiyal basınçtan daha düşük olacaktır ve periferik havayollarını daraltmaya yönelik net bir kuvvet ortaya çıkacaktır. Eşit basınç noktaları normalde segmenter bronşlar hizasında bulunmakla beraber FVC 'nin % 25 ekspirasyonu sırasında periferdeki küçük havayollarına kayar. Bir diğer deyişle ekspiryum sırasında akciğer volümü küçüldükçe akciğerin elastik geridönüş basıncı da azalacağı için "eşit basınç noktası" ekspiryum boyunca distal hava yollarına doğru ilerler. Bunun sonucu olarak da düşük akciğer volümlerinde maksimal ekspirasyon hava akımını akciğerin elastik geri dönüşü ve küçük havayollarının direnci tayin etmektedir.

Akıma gösterilen direnç nedeniyle bronş içi basınç havayolları boyunca değişmektedir.

*** HAVAYOLU & DİRENÇ:**

Havayolları direnci ağızla alveol arasındaki basınç farkının akım hızına oranıdır. Ağız basıncı atmosfer basıncına eşit olup sıfırdır. Böylelikle alveol basıncını akım hızına bölünce rezistansı buluruz. Havayolu akım hızı bir pnömotakograf ile ölçülür. Alveol basıncı ise bir vücut pletismografi ile indirekt olarak hesaplanır. Total havayolu direnci 1-2.5 cm.H₂O/L.sn 'dir.

Havayolu direncini etkileyen faktörler:

- 1- Solunan havanın fizik özellikleri (viskozite, yoğunluk)
- 2- Hava akımının hızı
- 3- Havayolunun total kesit alanı

*** HAVAYOLU & DİRENÇ & FİZYOLOJİ:**

Burun boşlukları, nazofarinks, larinks ve trakea hava akımı yavaş olduğunda direncin yaklaşık % 50 'sini meydana getirir. Hatta bazı kaynaklarda total havayolu direncinin yarısından sadece burunun sorumlu olduğu söylenmektedir. Normal şahıslarda total non-elastik direncin % 90 veya daha fazlasını havayolu direnci meydana getirir. Doku visküz direnci ise % 10 'dan daha küçük bir bölümünü teşkil eder. Akciğerlerin hareketi esnasında birbiri üzerinden kayan dokuların sürtünmesi doku visküz direncini meydana getirir.

Havayolu direnci helyum gibi düşük yoğunluklu gazlarla azalırken kükürt hegzaflorid gibi yüksek yoğunluklu gazlarla artar. Gazların yoğunluğu barometre basıncıyla değişmektedir. Dalgıçlarda artmış barometrik basıncın gaz yoğunluğunu arttırması sebebiyle havayolu direnci artarak solunumu bozacak seviyelere yükselebilir. Bunun tersine yüksek irtifalarda havayolu direnci azalmaktadır.

Havayolu yarıçapının 4. kuvvetiyle ters orantılıdır. Hava akışı, egzersizde olduğu gibi, girdaplı ise direnç de dereceli olarak büyür. Havayolu direnci, akış hızının karesiyle artar.

*** HAVAYOLU & DİRENÇ & VENTİLASYON:**

Total havayolu direncine periferik havayollarının katkısı % 10-20 kadardır. Havayolu direnci büyük havayolu çapındaki değişikliklere son derece duyarlıdır. Havayolu direnci, non-elastik direncin en büyük bölümüdür. Sadece nazofarinks, larinks ve trakeanın direnci nonelastik direncin yavaş solunumda % 20 'si, hızlı solunumda % 45 'idir. Havayollarında rezistansın artması ekspiryumda havanın akım hızını düşürür, dolayısıyla karşımıza obstrüktif tipte bir bozukluk çıkar.

Havayolu direnci akımla değişir. Normalde havayolu direnci 500 cc/sn. 'lik bir akım için 2 cm.H₂O/L.sn 'dir. Total non-elastik direnç normalde 1.8 cm.H₂O/L.sn. 'dir ve bu direncin ancak % 10 'u türbülasyon direncidir. Patolojik hallerde non-elastik direnci arttıran en önemli faktör türbülasyon direncindeki artıştır. Astmada bu nedenle havayolu direnci 5 cm.H₂O/L.sn. 'ye çıkabilir.

*** HAVAYOLU & ENFEKSİYON:**

Solunum yoluyla bulaşan mikroorganizmalar aerosollerle yayılabilmek için atmosfere maruz kalmak ve kuruluğa direnç göstermek zorundadırlar.

Alt solunum yolu enfeksiyonları denilince akut bronşit, kronik bronşit alevlenmesi ve pnömoni akla gelmelidir.

*** HAVAYOLU & ENFEKSİYON & VİRUS:**

Solunum sistemine afinitesi olan başlıca viruslar: İnfluenza, Parainfluenza, RSV, Adenovirus, Rhinovirus, Measles, ECHO, Coxackie, Reoviruslar, Herpes simplex, EBV, Varicella zooster, CMV, HIV, Corona virus, Papilloma virusu 'dur.

Viral solunum yolu enfeksiyonlarının kuluçka dönemi: 1-4 gündür. Tonsillektomi viral solunum yolu enfeksiyonlarına predispozisyon yaratmaz. Sigara içenlerde viral solunum yolu enfeksiyonlarının insidansı aynı fakat hastalık ağır seyirlidir. Virus aerosol veya eller aracılığıyla burun boşluğu ve farinkse gelip çoğalır. İlk bulgular burun tıkanıklığı veya akıntısı, öksürük, aksırık, boğazda yanma hissi, hafif ateş, baş ağrısı, iştahsızlık ve titremedir. Akut dönemde burun salgıları çok fazladır. Çocukların genel olarak ateş reaksiyonu daha güçlüdür. Hastalıkta koku ve tat duyuları kaybolur. Mukoza ödemi sonucu, kulak ve sinuslarda basınç hissi oluşabilir. Enfeksiyon trakeobronşit yapmışsa öksürmekle substernal bölgede yanma tarzı ağrı duyulabilir. Belirtiler genellikle 5-7 gün, ağır olgularda 2 hafta sürer. İyileşme genellikle bir, % 25 olguda 2 haftada gerçekleşir. İlk patolojik bulgu hiperemi, ödem ve lökosit infiltrasyonudur. Silli kolumnar epitelin dökülmesi en belirgin olarak 2-5. günlerdedir. Epitelin yenilenmesi 14. günde olur.

*** HAVAYOLU & KIKIRDAK:**

Havayollarında kıkırdak en küçük bronşlara kadar gider. Bronşiyollerde artık kıkırdak yoktur. İntrapulmoner havayollarında kıkırdaklar plaka şeklinde dizilmişlerdir. Bu plakalar kollajen ve elastinden oluşan longitudinal bantlarla bağlanmışlardır. Aşağı havayollarına doğru kıkırdak plakalar küçülür ve yoğunluğu azalır. Bağlantıyı sağlayan fibröz tabaka da küçülür.

*** HAVAYOLU & KÜÇÜK:**

İç çapı 2 mm 'den küçük bronşlara küçük havayolları denir. Çapı 2 mm'den az olan küçük havayollarında Goblet hücrelerinin artmış olması bize küçük havayolu hastalığının var olduğunu ve bu olgularda KOAH 'ın gelişebileceğini düşündürmelidir. Normalde küçük havayollarında Goblet hücreleri ya yoktur yada çok azdır. Bununla beraber Goblet hücre hiperplazisinin hem astım hem KOAH'ta görülebileceği unutulmamalıdır.

*** HAVAYOLU & MEKANİK:**

Maksimum akım hızı, Vmax75, FEV1/FVC oranı santral, Vmax25 ve Vmax50 ise küçük havayolu obstrüksiyonunu gösteren parametrelerdir. En sık kullanılan parametreler FEF50 ve FEF75 iken standart parametre FEV1 'dir. Çünkü en az değişiklik gösteren parametredir. İnspiratuvar (intratorasik) basıncın negatifliğiyle orantılı olarak pulmoner kapiller damarlardaki kan volümü artar ve DLCO yükselir. Obstrüksiyonu olan hastalarda laminer akım türbülant akım haline gelerek ilacın dağılımını ve alt havayollarına ulaşımını bozabilir.

*** HAVAYOLU & MUKOZA & İMMÜNİTE:**

Havayolu mukozasının spesifik savunması temel olarak sekretuvar immüniteye bağlıdır. Salgısal immünite esas olarak adenoid ve tonsiller gibi mukoza ile ilişkili lenfoid dokularda organize olmuş B lenfositlerince yürütülmektedir. Bu bölgelere göç eden bellek hücreleri immünoglobulin salgılayan plazmositlere dönüşmektedirler. Lokal olarak üretilen ve J zincirleri ile birbirine bağlanan immünoglobulin dimerleri "sekretuvar component" adı verilen bir epitelyal reseptör aracılığıyla selektif olarak glandüler hücreden taşınmaktadır.

*** HAVAYOLU & MUKOZA & ULTRASTRÜKTÜR:**

Havayolu mukozası kabaca pseudostratifiye silli silindirik kolumnar epitelin bir bazal laminaya oturtulmasıyla oluşturulmuştur. Pekçok bazal lamina tip 4 kollajen, laminin, entactin gibi glikoproteinler dışında perlecan gibi büyük heparan sülfat proteoglikanları da içermektedir. Bazal lamina, epitel hücrelerinin diferansiyasyonunu ve metabolizmasını düzenlediği gibi epitel hücre kutuplarının ayarlanması, komşu plazma membranlarındaki proteinlerin organizasyonu ve hücrelerin spesifik migrasyonu için uygun yol görevini de görmektedir. Doku hasarlandığında epitel, kas ve sinir elemanları kaybedilse bile bazal lamina sağlam kalarak rejenere olan hücrelerin migrasyonu için bir kalıp görevi görmektedir. Bazal lamina fibroblastların epitel ile temasını engellerken sinir uzantıları, makrofaj ve lenfositlerin geçişine olanak tanımaktadır.

Desmozom türü bağlantılar epitel-epitel temasından sorumlu iken hemidesmozomlar epitel hücrelerini bazal laminaya bağlamaktadır. Desmozomları oluşturan adezyon molekülleri "cadherin" sınıfı iken hemidesmozomlarda bunun yerini daha çok integrinler (alfa 6 beta 4 integrin gibi) almıştır. Buna ek olarak hemidesmozomdaki intrasellüler bağlantı proteini desmozomlardan farklıdır. İntrasellüler bağlantı proteinleri adından da anlaşılacağı üzere epitel hücresi içinde bulunan, bir ucu sitoskeletona tutunmuş diğer ucuyla da ekstrasellüler aralıktaki cadherin veya integrini bağlayan çivilerdir. Epitelyal yüzeyde hücreleri birbirine bağlayan transmembran bağlantılar cadherin 'ler adı verilen kalsiyum bağımlı hücre adezyon molekülleriyle sağlanmaktadır. Pekçok cadherin molekülü 700-750 aminoasit rezidüsünden oluşan ve ekstrasellüler parçasında kalsiyum bağlayan bölgeler içeren transmembran glikoproteinlerdir. Cadherinlerin oluşturduğu hücre-hücre adezyonu immünoglobulin süperfamilyasının oluşturduğu hücre-hücre adezyonuna göre çok daha güçlü olduğundan hücreleri birarada tutan ve doku bütünlüğünden sorumlu güçte major rolü cadherinlerin oynadığı düşünülmektedir. Dolayısıyla desmozom türü bağlantıları cadherinlerin, hemidesmozom türü bağlantıları ise integrinlerin yaptığı düşünülürse epitel hücrelerini birbirinden ayırmaktansa bazal membrandan koparmanın daha kolay bir iş olduğu anlaşılabilir.

Epitel hücresinin lümene bakan yüzüne paralel şekilde seyreden aktin filamanları silyaların altında hücrenin sitoplazmik yüzünü çepeçevre saran demetler oluşturmaktadır. Her bir epitel hücresinin aktin filamanları komşu hücrenin aktin filamanları ile cadherinler aracılığıyla birleşmektedir. Kontraktıl aktin filamanları böylece epitelyal yüzey boyunca tüm epitel hücrelerini birbirine bağlayan transsellüler bir ağ oluşturmaktadır. Bu ağın kontraksiyonu myozin motor proteinlerince gerçekleşmekte olup epitel yüzeyinin inip çıkmasına ve invajine olarak epitelyal tübüllerin oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Hücreler arasındaki desmozomlar sitoskeletonu membrana tesbit ederek hücreleri birbirine bağlayan indirekt süreksiz bir ağ oluşumuna katkıda bulunurlar. Hücre tipine göre desmozomlara bağlanan intermediyer filamanlar da değişmektedir. Kalp kası hücrelerinde desmin filamentler varken epitel hücrelerinin çoğunda keratin filamentleri desmozomlara bağlanmaktadır. Pemfigus hastalığında cadherinlere karşı gelişen otoantikorlar keratinositlerin dökülmesine neden olmaktadır. Ancak hastalığın sadece deriyi tutması nedeniyle derideki desmozomların diğer dokulardan farklı bir biyokimyasal yapı taşıdığı zannedilmektedir.

Doku hücreleri arasında “gap junction” adı verilen 2-4 nm. çapında kanallar bulunmaktadır. Bu kanallar hem kimyasal hem elektriki sinyalleri anında komşu hücreye iletebilmektedirler. Böylece kalp kası hücrelerinin kontraksiyonu, barsak peristaltik hareketleri ve mukosilyer transport senkronize edilmektedir. Bu şekilde bir hücre-hücre iletişimi ilk kez 1958 ‘de gösterilmiş olmakla beraber fizyolojik sürecin “gap junction” ile ilişkili olduğu takibeden 10 yıl içinde anlaşılmıştır. Bu kanallar 1000 Daltondan küçük, suda eriyebilen kimyasal maddeler ve iyonların geçişine olanak sağladıklarından maksimum fonksiyonel aralıklarının 1.5 nm. civarında olduğu sanılmaktadır. Bu “gap junction” üniteleri ‘connexon’ adı verilen transmembran proteinlerce inşaa edilmişlerdir. Bir hücrenin “gap junction” kanalının ağzı komşu hücrenin “gap junction” kanalının ağzına denk gelmektedir. Gap junction üniteleri her zaman açık değildirler. Yüksek kalsiyum konsantrasyonu ve düşük pH düzeylerinde saniyeler içinde reversibl olarak kapanmaktadırlar. Hasarlı hücrede pH düşer ve kalsiyum konsantrasyonu artınca “gap junction” üniteleri de kapanarak sağlam hücreleri zararlı uyarandan korurlar.

*** HAVAYOLU & OBSTRÜKSİYON:**

Akciğerin elastin-kollajen doku yapısındaki proteolitik harabiyete bağlı elastisite kaybı nedeniyle küçük havayollarında meydana gelen obliterasyon, distorsiyon ve fibrozis nedeniyle oluşan havayolu obstrüksiyonu irreversibl komponenti oluştururken bronş düzkas kontraksiyonu ve mukus hipersekresyonu ile oluşan hava akımı obstrüksiyonu reversibl komponenti oluşturur.

*** HAVAYOLU & OBSTRÜKSİYON & BÜYÜK:**

İnspirasyon ve ekspirasyonda hava akımlarında sınırlama vardır. Ekstratorasik obstrüksiyonda akım-volüm eğrisinin inspirasyon kolunda; intratorasik obstrüksiyonda ekspiratuvar kolunda; sabit (fiks) obstrüksiyonda (ör: trakeal striktür, kord vokal paralizi) ise hem inspirasyon hemde ekspirasyon kolunda sınırlama-yassılaşma-düzleşme vardır.

Büyük havayolu obstrüksiyonunda havayolu direncinde artma ve hiperinflasyon vardır: RV/TLC artmıştır. Ani veya ciddi hiperinflasyonda vital kapasitede azalma vardır ancak akciğer kompliyansı normaldir. Obstrüksiyon genel bronş obstrüksiyonu şeklinde ve reversibl ise bronkodilatatör sonrası düzelir.

*** HAVAYOLU & OBSTRÜKSİYON & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Paris’te atopi, astım ve bronşiyal hiperreaktivite anamnezi vermeyen 1980 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada % 5 ‘in üzerinde periferik kan eozinofilisi bulunan olgularda FEV1 ‘in düşük çıktığı saptanmıştır. 912 olgu üzerinde yapılan diğer bir epidemiyolojik çalışmada sigara içmeyenlerde periferik kan eozinofilisinin kronik havayolu obstrüksiyonu açısından bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Periferik kan eozinofil düzeyinin astımlılarda solunum fonksiyon testleri, arteriyel oksijen düzeyi ve nonspesifik bronşiyal hiperreaktivite ile anlamlı korelasyon gösterdiği iddia edilmiştir.

Astım atağı olanlarda genellikle 350/mm³ ‘ün üzerinde periferik kan eozinofil düzeyine rastlanmaktadır. Atopik astımlılarda atopik olmayan astımlılara göre periferik kan eozinofil düzeyi daha yüksek olma eğiliminde olsa da bazan normal eozinofil düzeyleri ile karşılaşılabilir. Bazı araştırmacılar ise periferik kan eozinofilisi ile astım tipi (ekstrensek-intrensek) arasında anlamlı bir ilişki görmediklerini; astımlılarda kan-balgam eozinofil düzeyleri arasında anlamlı bir orantı olmadığını saptamışlardır.

Eozinofiller özünde havayolu fonksiyonunu etkileyebilecek hücrelerdendir. Bunun nedeni eozinofillerin TXA_2 , PGD_2 , PGF_2 alfa, PAF, LTC_4 gibi potent düzkas kasıcı mediyatörler salgılamalarıdır. Deneysel çalışmalar O_2^- ve H_2O_2 'nin bronkokonstriksiyona neden olabileceğini göstermiştir. Eozinofiller salgıladıkları oksijen radikalleri ile de havayolu obstrüksiyonuna neden olabilirler. Eozinofiller LIF (Leukemia Inhibitory Factor) sentezlemekte ve ayrıca LIF reseptörü de taşımaktadırlar. LIF ise havayolunun taşıkininlere verdiği kontraktıl cevabı arttırmaktadır.

Eozinofiller bu mekanizmalar dışında salgıladıkları katyonik proteinlerle de bronkospazma neden olabilirler. MBP, trakeanın asetilkoline verdiği kontraktıl cevabı arttırmakta, hem MBP hem EPO intratrakeal yolla verildiğinde 1 saat sonra ortadan kaybolan bir bronkokonstriksiyona yol açmaktadırlar. EPO/ H_2O_2 /halid sisteminin respiratuvar epiteli parçalayabileceği bilinmektedir. Bronşiyal epitelin ortadan kaldırılması ise havayolu düzkasının tonüsünü arttırmakta ve bronkoaktif ajanlara verdiği relaksasyon yanıtını azaltmaktadır. Buna karşın epitelin olmaması halinde MBP 'nin havayolu düzkasını kasıcı etkisinin de ortadan kalkacağı öne sürülmüştür.

Güçlü bronkokonstriktör etkinlik taşıyan lökotrienlerin eozinofiller ile ilişkisi de araştırılmıştır. Geç faz allerjik reaksiyonda BAL sıvısında sülfidopeptid lökotrienlerin saptanabilir düzeye ulaştığı bildirilmiştir. Segmental antijen maruziyetine bırakılan olgularda havayolu peptid lökotrien havuzuna en büyük katkıyı eozinofil lökositlerin yaptığı sanılmaktadır. İnsan akciğerinde major araşidonik asid metabolizma yolu 15-lipoksijenazdır. 15-lipoksijenaz aktivitesi ise havayolu epitel hücreleri ve eozinofillerde konuşlandırılmıştır. Eozinofil lökositin VLA-4 aracılığıyla fibronektine bağlanması (yani dokuda yerleşmesi) durumunda LTC_4 salınımı da potansiyalize olduğundan havayolu obstrüksiyonuna eozinofillerin katkısı artmaktadır.

Eozinofil lökositlerin bu potent bronkokonstriktör etkinliklerine rağmen klinik çalışmalar iki kutba ayrılmıştır. Bir kısım araştırmacılar BAL sıvısındaki eozinofil sayısı ve balgam ECP düzeyinin obstrüktif ventilatör parametreler ile pozitif korelasyon gösterdiğini; astımlılarda serum ECP, serum EPX ve serum EPO düzeyleri ile FEV1 arasında ters orantı olduğunu bildirmişlerdir. Status astmatikusta ise havayolu obstrüksiyonu ile periferik kan eozinofil düzeyi arasında bir ilişki saptanamamış ancak balgam eozinofil düzeyi ile akciğer fonksiyonları arasında negatif korelasyon olduğu öne sürülmüştür. Bunlara karşın astımlılarda serum ECP ve serum EPX düzeyleri ile FEV1 arasında anlamlı ilişki saptamayan araştırmalar da göze çarpmaktadır. İş böyle olunca araştırmalar sitokin düzeyine kadar inmiştir. Bazı araştırmacılar bronş mukozasındaki IL-5 mRNA(+) hücrelerin sayısı ile FEV1 arasında negatif korelasyon saptadıklarını bildirirken bazıları serum IL-5 ile FEV1 arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Havayolunda IL-5 (+) hücrelerin çoğunu T lenfositler oluşturduğundan antijen inhalasyonuna verilen bronkokonstriktör yanıtın da bu hücrelerce kontrol edildiği sanılmaktadır.

Antijene verilen havayolu cevabı (erken faz, geç faz, kombine) bir ölçüde antijenin tipine bağlı olsa da inhalasyon antijenlerine verilen bronkokonstriktör cevap lenfosit stimülasyonu ile modifiye edilebilmektedir. Astımlılarda BAL sıvısı IL-2 düzeyi ile FEV1 arasında ters orantı saptanmasının nedeni de muhtemelen budur. Havayolu obstrüksiyonu ve Strongyloides stercoralis enfeksiyonu olan olgularda antiparaziter tedaviyle mikroorganizma eradike edildikten sonra bile spirometrik parametrelerde anlamlı bir değişiklik oluşmamıştır. Bu gözlem havayolu obstrüksiyonu sürecinde eozinofillerden daha önemli hücrelerin var olabileceğini göstermektedir. Deneysel şartlarda antijene spesifik CD4(+) T lenfositlerin transfer edildiği hayvanlarda allerjenin indüklediği bronkokonstriktör yanıt ve bronşiyal eozinofili kolayca oluşturulabilmiştir.

Havayolu obstrüksiyonu sürecine lenfosit ve eozinofil dışındaki hücreler de karışabilirler. Antijen inhalasyonundan sonra myofibroblastlarda % 15 'lik bir artış ortaya çıkmaktadır. Subepitelyal myofibroblastlar aynı zamanda salgıladıkları GM-CSF ile eozinofillerin hayat sürelerini uzatıp onları apoptozisten koruyabilirler. Kronik bronşitli popülasyonda yapılan bir çalışmada havayolu obstrüksiyonu olanlarda bronşiyal mukozada artmış miktarlarda T lenfosit ve makrofajlar saptanmıştır. Bu gözlem makrofajların da havayolu obstrüksiyonu sürecinde rol alabileceklerini göstermektedir. Diğer yandan antijen maruziyetine akciğer dokusunda verilen sisteinil lökotrien sentezinden esas olarak alveoler makrofajların (eozinofiller değil) sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Havayolu obstrüksiyonundan sorumlu tutulabilecek bir diğer sellüler odak ise mast hücreleridir. Astım atağında havayolu mast hücrelerinin lökotrienler gibi araşidonik asid türevlerini salgıladığı bilinmektedir. Mast hücreleri astımda ve kronik bronşitte havayolu obstrüksiyonuna katkıda bulunabilmektedirler.

*** HAVAYOLU & OBSTRÜKSİYON & ETİYOLOJİ:**

Bronş obstrüksiyonu kısmi veya tam olabilir. Kısmi obstrüksiyonlar 2 grupta incelenir: a) yan geçit b) çek-valf tipi. Tam tıkanmalar atelettaziye, kısmi tıkanmalar ise hiperinflasyona neden olurlar. Atmosferde nitrojen olmasaydı tam tıkanmalarda atelettazi dakikalar içinde gelişecekti. Bronş obstrüksiyonunun komponentleri: Mukoza ödemi, bronkospazm, hipersekresyon, bronşiyoler kollaps Havayolu obstrüksiyonu temel olarak 3 gruptadır:

- 1) İntraluminal: Yabancı cisim ve sekresyonlar
- 2) Mural: Havayolu duvarı ve epitelinden kaynaklanan nedenlerdir. Bronş tümörleri, astımdaki bronkospazm, kronik bronşitteki mukus bezi hipertrofisi, bronş duvarı enflamasyonu ve ödemi bu gruptadır.
- 3) Ekstramural: Büyümüş bir lenf bezinin dıştan basısı gibi nedenlerden peribronşiyal amfizemde elastik dokunun radiyer şekilde kaybına kadar değişir.

*** HAVAYOLU & OBSTRÜKSİYON & FİZYOLOJİ:**

Havayollarını daraltmaya çalışan kuvvetler peribronşiyal basınç ve bronş düzkaslarının kontraksiyonudur. Havayollarını açık tutmaya çalışan kuvvetler ise intraluminal basınç ile peribronşiyal bağ dokusunun tutucu etkisidir.

Ağır havayolu obstrüksiyonu olan olgular akciğer ödemi olmaya eğilimlidirler. Bunun nedeni inspirasyon sırasında azalmış intrapulmoner basıncın kapillerler üzerine emici etkiyle alveollere serum sızmasına yardımcı olmasıdır. Yine inspirasyon sırasında sağ kalbe daha çok kan akımı olurken sol kalpten kan atımı engellenir. Bu yüzden de inspirasyonda akciğerde progressif olarak kan birikir ve pulmoner kapillerlerde hidrostatik basınç artar. İntratorasik basınç yükseldiği için venöz dönüş zorlaşmıştır.

Dolaşım üniform, fakat ventilasyon bozuk olduğu için ventilasyon/perfüzyon dengesizliği ortaya çıkar. Her ne kadar akciğerler didaktik yönden tek bir alveoler üniteden ibaretmiş gibi görünseler de, esasta pek çok üniteden oluştuğundan, normalde dahi bir çok akciğer bölgeleri farklı zamanlarda boşalırlar. Farklılık, obstrüktif akciğer hastalıklarında daha belirgin olur. Obstrüktif akciğer hastalıklarında "eşit basınç noktası" gitgide daha küçük bronşlara kayar.

*** HAVAYOLU & OBSTRÜKSİYON & KÜÇÜK:**

Küçük havayolu patolojisini saptamak için Vmax25, Vmax50, helyumlu akım-volüm eğrisi, kapanma volümü ve frekansa bağlı kompliyans gibi tetkikler kullanılır. FEF25-75 küçük havayolu obstrüksiyonu parametresidir. Kıkırdagi olamayan, ancak akciğerlerin elastik kuvvetiyle gerginliğini koruyan küçük bronşlarda kollaps daha önce oluşur ve ventil olarak ekspirasyonu engeller. Bu amfizemin gelişmesine veya progresyonuna neden olur.

Küçük havayolu obstrüksiyonunun bir bulgusu da kapanma volümünün artmasıdır. Ekspirasyon havasının tümüyle atılamaması nedeniyle FRC artar. FRC 'nin artması ise solunum kaslarının yorulması için yeterlidir. Küçük havayollarında akım laminer olup gazların viskozitesine bağlıdır. Bu nedenle % 80 helyum, % 20 O₂ gibi dansitesi havadan düşük bir gaz karışımı inhale ettirildikten sonra ölçülen akım-volüm eğrisinde anlamlı bir düzelme bize akımın türbülant olduğu bölgelerde husule gelebilecek (santral havayolları) bir obstrüksiyonu gösterecektir.

Periferik havayolu distorsiyonu kronik bronşitte fibrozise, amfizemde ise elastik geridönüş özelliğinin azalmasına bağlıdır. Küçük havayolu obstrüksiyonunun komponentleri: Goblet hücre proliferasyonu, mukus tıkaçları, düzkas kitlesinde artış, nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrozise bağlı distorsiyon, submukozal gland hipertrofisi, mukus hipersekresyonu.

Bronşiyolitın ön planda olduğu obstrüksiyonlarda inspirasyon ve ekspirasyon hava akımlarında sınırlama vardır ancak havayolu direnci bazan normal olabilir. Akciğer kompliyansı ise normaldir. Kronik bronşit ve astımın ön planda olduğu obstrüksiyonlarda ekspirasyonda daha belirgin olmak üzere hava akımı sınırlanmış ve havayolu direnci artmıştır. İleri dönemde veya ataklarda hiperenflasyon bulguları ortaya çıkar. Obstrüksiyon astımda çoğunlukla reversibl kronik bronşitte genelde irreversibldir. Amfizemin ön planda olduğu küçük havayolu obstrüksiyonunda özellikle akım-volüm eğrisinin ekspirasyon kolunda sınırlama, uzama vardır. Havayolu direnci normal de olabilir, hiperenflasyon bulguları bulguları vardır. Bronkodilatatöre solunum fonksiyon testleri bazında objektif gösterilecek yanıt yoktur veya kabul edilebilir sınırlarda değildir (reversibilite negatiftir). Akciğerlerin elastisik geri çekme direnci (elastik recoil) azalması sonucu kompliyans artmıştır.

*** HAVAYOLU & OBSTRÜKSİYON & PATOLOJİ:**

Yaygın "akut" havayolu obstrüksiyonunun en sık nedeni jeneralize bronşite sebep olan mide içeriğinin aspirasyonudur.

Bronş obstrüksiyonu olan hastaya mekanik ventilasyon uygulandığında PEEP oluşur. Bronş obstrüksiyonunun her tipinde hemen daima öksürük vardır. Obstrüksiyon derecesi arttıkça öksürük te artar. Bronş obstrüksiyonu nedeniyle sekresyonların drenajı bozulunca birikmiş olan sekresyonlarda bakteriler kolayca ürer ve enfeksiyona neden olurlar. Enfeksiyon daha çok sekresyon, ödem ve daha çok öksürük oluşturarak bir kısır döngüye yol açar.

Havayolu obstrüksiyonu parametreleri incelendiğinde normal insanlarda sabah ve akşam değerleri arasında diurnal değişim olduğu gözlenir. Sabah ölçülen değerler daha düşüktür. Fakat normal bireylerde sabah-akşam değerleri arasındaki fark % 10 'nun altındadır.

*** HAVAYOLU & OBSTRÜKSİYON & ÜST & ETİYOLOJİ:**

Üst solunum yolu obstrüksiyonu yapan başlıca patolojiler:

- 1-Enfeksiyonlar: Akut epiglottit, laringotrakeobronşit, Ludwig anjini, trakeit, retrofarinjeal veya peritonsiller apse, akut tonsillit, larinjit, difteri
- 2-Allerjik reaksiyonlar: Anafilaksi, anjiyoödem
- 3-Travmalar: Fasiyal, larinjeal, trakeobronşiyal
- 4-Yabancı cisim aspirasyonları
- 5-İnhalasyona bağlı zedelenme
- 6-Vokal kord disfonksiyonu
- 7-Tümörler: Farinks, larinks, trakeobronşiyal
- 8-Hemoraji: Sublingual, retrofarinjeal veya endolarinjeal hematoma
- 9-İyatrojenik: Trakeal entübasyon
- 10-Obstrüktif uyku-apne sendromu

*** HAVAYOLU & OBSTRÜKSİYON & ÜST & KLİNİK:**

Üst havayolu obstrüksiyonu tam veya kısmi olabilir. Kısmi üst solunum yolu obstrüksiyonu ile daha sık karşılaşılır. Stridor üst havayolu obstrüksiyonunun spesifik bir bulgusudur. İnspiratuvar stridor ekstratorasik obstrüksiyonu gösterir, darlık sıklıkla vokal kordlarda veya üzerindedir. Bifazik stridor ise subglottik veya trakeal lezyonlarda duyulabilir. Subglottik stenoz trakeal entübasyona bağlı olabilmekle beraber % 85 nedeninin gastroözefajeal reflü olduğu bildirilmiştir (Koufman JA. Laryngoscope 1991; 101: 1-78). Boynun fleksiyonu ile stridorun şiddeti artıyorsa darlığın torasik outlet 'de olduğu düşünülmelidir. Stridor ile gelen bir çocukta köpek havlar tarzda öksürük varsa laringotrakeobronşit (krup)akla gelmelidir. İnspirasyon sırasında ekstansiyonda çekilecek boyun grafipleri krup ve epiglottitin ayırımında yararlıdır. Krupun klasik radyolojik bulgusu "çan kulesi" belirtisidir.

Üst havayolu obstrüksiyonu yapan lezyonlarda MVV düşüklüğü bazan solunum fonksiyon testleri içindeki tek anormallik olabilir.

*** HAVAYOLU & OBSTRÜKSİYON & ÜST & PROGNOZ:**

Üst havayolu obstrüksiyonları ciddi tablolara yol açmaktadır. Bunun nedeni üst havayolu kesit alanının intrapulmoner düzeyle kıyaslandığında ileri derecede düşük olmasıdır. Trakea düzeyinde kesit alanı 2.5 cm² iken, bronşiyoler düzeyde 180 cm² 'ye ve alveoler düzeyde 50-75 m² 'ye çıkmaktadır. Üst havayolunun en dar olduğu bölge glottis olup yabancı cisim obstrüksiyonları özellikle burada olmaktadır.

*** HAVAYOLU & REMODELİNG:**

Havayolu remodeling deyince akla havayolunda meydana gelen strüktürel değişiklikler akla gelmektedir. Subepitelyal fibrozis, myofibroblast akümüasyonu, havayolu epitelinde dökülme, havayolu düz kas hücrelerinin hiperplazi ve hipertrofisi, Goblet hücreleri ve müköz glandlarında meydana gelen hiperplazi astımda gözlenen havayolu remodeling sürecinin komponentleridir. Hatta bazı araştırmacılar bu listeye perikondral fibrozisin de eklenmesi gerektiğini önermektedirler (Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1005-13).

Yeni tanı konulmuş astımlılarda hem havayolu enflamasyonu hem de havayolu remodeling süreci aktiftir. Enflamasyondan ne kadar zaman sonra remodeling sürecinin ortaya çıktığı belli değildir. Ancak mesleksi astımla ilgili çalışmalar, remodeling sürecinin duyarlaşmadan kısa bir zaman sonra meydana

geldiğini düşündürmektedir (Am Rev Respir Dis 1992; 145: 160-8). Havayolu remodeling sürecinin muhtemelen havayolu obstrüksiyonuna da katkısı bulunmaktadır. Çünkü mesleksel astımda duyarlaştırıcı ajanın uzaklaştırılması remodeling sürecinin de regresse olmasına neden olmaktadır (Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 489-94). Bazı araştırmacılar subepitelyal kollagen tabakasının kalınlığı ile astım ciddiyeti arasında ilişki bulunduğunu ifade ederken bazıları ise anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (Clin Exp Allergy 2000; 30: 42-5).

Astımda havayolu remodeling sürecinde matrikste biriken moleküller primer olarak kollagen I, kollagen III ve tenascin 'den oluşmaktadır. Belki buna kollagen V ve fibronektin de eklenebilir.

*** HAVAYOLU & ÜST:**

Burun deliklerinden trakeaya kadar uzanır. Kabaca krikoid kıkırdağın üstüne denir. Üst solunum yolu sekresyonları mililitrede 10 üzeri 7-10 mikroorganizma içerir.

*** HAVACILIK:**

Mitolojide Daedulus ve oğlu İcarus kanat takıp uçarak Girit adasından kaçmayı denerler. Oğlu İcarus çok yükselince güneşin sıcaklığı kanatları yapıştıran bal mumunu eritir ve denize düşüp boğulur. Babası Daedulus ise bu akibete düşmez. Hazarfen Ahmet Çelebi Galata Kulesinden Üsküdar-Doğancılar mevkiine kadar uçmayı başaran ilk insan ve ilk Türktür.

*** HAVACILIK & FİZYOLOJİ:**

Atmosferin ağırlığı nedeniyle deniz yüzeyinde yoğun olan hava basıncı yükseldikçe düşer. Yükseklerde hava yoğunluğunun azalması, solunum mekaniğini etkiler. Maksimal solunum kapasitesi yükseklerde, deniz yüzeyine göre oldukça artar. Çünkü yükseklerde hava yoğunluğu düşer. Havanın ısısı yükseklerde azalır. Yerin merkezinden uzaklaştıkça yerçekimi azalacağından yüksek irtifalarda sıçrama, atlama gibi atletik faaliyetler kolaylaşır. Atmosferin kimyasal bileşimi 20.000 metreye kadar pratik olarak değişmez. 19.215 metrede total basınç 47 mm.Hg. 'dır ki akciğerdeki su buharı basıncına eşittir. Yani bu düzeyde akciğerde su buharından başka gaz bulunmuyacağından PO₂ sıfırdır. Bu düzeyde vücut sıvıları kaynamaya başlayacaklardır (ebullism).

*** HAVANIN ÇİĞ NOKTASI:**

Havanın su buharı ile doymuş hale geldiği ısıdır. Belli bir ısıda havanın relatif nemliliğinin % 90 olduğunu farzedelim. Havanın ısısı düşecek olursa havanın su kapasitesi azalacaktır. Isı belli bir düzeye düştüğünde ise relatif nemlilik % 100 sınırına ulaşır. İşte bu noktada havada daha fazla tutulamayan su buharı gözle görülebilen küçük damlacıklar halinde yoğunlaşmaya ve toplanmaya başlayacaktır. Bu ısı derecesi havanın çİğ noktasıdır. Bu fenomeni sıcak ve rutubetli bir havada buzlu soğuk içkilerin konduğu bardak ve şişelerin etrafında görmekteyiz.

Dünya yüzeyine yakın bir hava kitlesi çİğ noktasına ulaştığı zaman içindeki su fazlası çok ince fakat gözle görülebilir su damlacıkları haline geçer ve bu damlacıklar hafiflikleri nedeniyle havada sis halinde asılıp kalırlar. Daha yükseklerde büyük hava kitlelerinin ısısı soğuk hava akıntılarıyla düşürüldüğü zaman fazla su genellikle yağmur veya kar halinde aşağı düşmektedir.

*** HAZ:**

Organizmalar, tepki gösterdikleri uyaranları, acı yada haz veren yada iki özelliği barındıran uyaranlar olarak algırlar. Acıyla ilişkili kaçınma yanıtı güçlü başlar, ancak çabuk zayıflar. Hazla ilişkili yaklaşma yanıtıysa daha zayıf başlamakla birlikte daha uzun sürer. Dolayısıyla herhangi bir uyaranın acı veren yönleri ilk anda gerçekte olduğundan çok daha yoğun algılanır. Yani her zaman ilk yanıtlarda durumun acı veren yönlerini abartma şeklinde bir çarpıtma vardır. Doğru algının ilk fizyolojik çarpıtmayı düzeltmesi için bir süre geçmesi gerekir. Zaman içerisinde başlangıçta acı vermiş olan yaşantılar nostaljik bir altın parıltısıyla çevrelenebilirler. Çünkü belleğin acı veren yönleri, haz veren yönlerinden daha çabuk yok olur.

Doğuştan gelen en temel hazlardan biri, dokunmadır. Bir başka öğrenilmemiş, ilkel haz kaynağı da ılık banyolardır. Genellikle birilerinin sarılması insanın kendini daha iyi hissetmesini sağlar. Bebeklerin emzirilmesinde hem beslenme hem de dokunma söz konusudur. Öğrenilmiş, öncelikle toplumsal nitelikli haz veren deneyimler, özellikle anne sevgisinin yarattığı temel üzerine kururlar. Ellerin dokunuşu: 1) tutulmak 2) şefkat 3) aktarılan gücü sembolize edebilir.

Seven bir eş, karısına yada kocasına sevgi ve cinsellik yoluyla yoğun haz veren bir uyarandır. Fenotiyazinler gibi major trankilizanlar (nöroleptikler) hem acı hem haz sistemini küntleştirirler. Barbitüratlar, minör trankilizanlar ve alkol acı sistemini baskılar. Kokain, antidepressanlar haz sistemini uyarırlarken opium türevleri acıyı baskımlarken haz sistemini uyarırlar. Kortikosteroidler ise öncelikle subnörolojik endokrin düzeyde etkilerini gösterirler.

Freud ‘ün oedipus kompleksi nedeniyle canlı kendinin ilk gereksinimini karşılayan kişiye bağlanır. Anneye yakın olmak çocuğa rahatlık verir. Bedensel temas rahatlık duygusu verir.

*** HCG: Human koryonik gonadotropin**

Plasentadaki sinsisyotrofoblastlarca salgılanır. Molekül ağırlığı 39.000 Dalton olan bir glikoproteindir. Anne corpus luteum ‘unu destekler. Östrojen reseptör antagonistidir. LH etkisi FSH etkisinden daha fazladır. Ovumun nidasyonundan sonra HCG artar. İkinci ayda 50.000 İÜ. olur. Dördüncü ayda minimum düzeye iner ve tüm gebelik boyunca bu düzeyde kalır. Postnatal ikinci haftada kaybolur. HCG sabah idrarında daha fazladır. HCG, erkekte leydig hücrelerini uyararak testosteron yapımına yol açar.

*** HCO₃: BAKINIZ BİKARBONAT**

*** HDL: High density lipoprotein**

Kolesterolü periferik dokulardan katabolize edildiği karaciğere doğru taşır.

*** HEGAR 1 BELİRTİSİ:**

Gebelik belirtilerinden birisidir. Uterusdaki gevşeme isthmusda çok belirgindir. İsthmus yumuşamasına hegar 1 belirtisi denir.

*** HEGAR 2 BELİRTİSİ:**

Gebelik belirtilerinden birisidir. Uterus ön duvarının vajin ve hariçteki elle katlanmasıdır.

*** HEİNER SENDROMU:**

Öksürük, dispne ve wheesing nöbetleriyle seyreden bir sendrom olup ilk kez 1962 ‘de Heiner tarafından tanımlandı. İnek sütüyle beslenen bazı çocuklarda wheesing, tekrarlayan kusma, ishal, demir eksikliği anemisi, gelişme geriliği ve kronik akciğer hastalığı ile karakterizedir. Pulmoner hemosiderozise neden olabilir. Sütün diyetten çıkarılmasıyla remisyon sağlanır. Sütle yapılan deri ve presipitan antikor testi pozitifdir.

*** HEİSENBERG TEORİSİ:**

Heisenberg ‘in belirsizlik teorisine göre elektronun herhangi bir andaki yeri (x) ve hızı (P) aynı anda bilinemez. Bir maddenin x ‘ini tam bilirsek P ‘sini tam bilemeyiz. Aynı şekilde elektronun çekirdekten uzaklığını tam bilirsek enerji düzeyini tam bilemeyiz. Bir taneciğin yerini ve hızını ölçebilmek için o taneciği görmek gerekir. Bunun için de taneciğe ışık göndermek gerekir. Oysa bu ışığın dalga boyu elektrona bir enerji verip onun yerini ve hızını değiştirir. Bu yüzden elektronların çekirdek etrafında belirli ve dairesel yörüngeler izledikleri söylenemez. Heisenberg belirsizlik teoremi bize şu sonucu vermektedir: Bir sistemi gözlemeye başlarsak o sisteme o anda müdahale etmiş oluruz.

*** HEKSAMETİLMELAMİN: Hexastat 100 mg**

Etki mekanizması antimetabolit gibi S fazına spesifiktir. Endikasyonu Over kanseri ve bronş kanseridir.

Doz: 12 mg/kg, Per oral (21 günde bir)

*** HELİCOBACTER PYLORİ:**

Kılıflı, 4-6 kamçılı, 0.5-3 mikron boyutlarında, spiral biçimli Gram-negatif bir basildir. Proteaz, lipaz ve fosfolipaz enzimleri vardır. Sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık ortamda yaşayanlarda H. pylori prevalansı yüksektir. 60 yaşta prevalans % 40-60 ‘dır. Non-otoimmün gastrit ve peptik ülserin başlıca nedenidir. Mide kanseri ve mide lenfomasıyla da ilişkili olduğu söylenmektedir. Hiç bir çevresel rezervuar bilinmediğinden bulaşmanın insandan insana olduğu düşünülmektedir. İnsan dışkısından H.

pylori üretilebilmiştir. *Helicobacter pylori* 'nin üremesi için en uygun ortam: ılık ve nemli bir mikraerofilik çevredir.

Midenin yanı sıra özefagus, duodenum ve Meckel divertikülü gibi mide epiteli bulunan metaplazik bölgelerde, submukozada mide epiteline bitişik konumda yerleşebilir. Üreazı parçalayarak amonyak ve bikarbonat açığa çıkartır. Amonyak sayesinde, çok duyarlı olduğu mide asidinden kendini korur. *Helicobacter pylori* kolonizasyonu için adezyon yeterli değildir. Hareketli organizmalar daha virulandır. *Helicobacter pylori* inokülasyonu akut gastrit ve hipoklorhidri yapar. Bu vakaların bir kısmı ileride asemptomatik kronik gastrit olacaktır. Non-otoimmün antral gastritte *H. pylori* prevalansı % 100'e yakındır. Duodenal ülseri olan hastaların hemen hepsinde *H. pylori* 'ye bağlı antral gastrit vardır. Sadece H2-reseptör antagonisti alan hastalarda nüks % 80 iken *H. pylori* eradikasyonu yapılanlarda % 10 civarındadır.

Tedavi 2 hafta süreyle (2 gr/gün tetrasiklin) + (750 mg/gün metronidazol) + (8 tablet/gün bizmut) 'dur. Tetrasiklinin yerine amoksisilin veya klaritromisin kullanılabilir. Suşların % 30 'nda metronidazol rezistansı vardır. Amoksisiline karşı rezistans bildirilmemiştir.

* HELYUM:

Dokularda daha az erir ve 3 atmosfer basınçtan sonra N₂ (azot) gibi narkoza yol açmaz. Atmosferde milyonda 5 konsantrasyonda bulunur. Bugün helyumun tek kaynağı doğal gazdır. Pahalıdır. Isıyı iyi iletmediği için dalgıcın ısı kaybına neden olur. Helyumun düşük dansitesi nedeniyle ses kalitesi değişir. Hava bulunduğu zaman 2 atmosfer basınçtaki maksimum istemli ventilasyon ile helyum kullanıldığı zaman 20 atmosfer basınçtaki maksimum istemli ventilasyon birbirine eşittir. Helyumun difüzyonu azotun 2.5 katıdır. Suda çözünürlüğü ise azotun 1/3 'ü kadardır. Helyum dekompresyon sendromundan korumaz. Sadece emniyetli tolerans süresini uzatır. Uzun süre helyum-oksijen karışımı inhale etmekle, bu karışımdan 3 defa derin inhalasyon yapmak arasında büyük bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Heliox: % 20 oksijen % 80 helyum karışımı

Trimix: % 20 oksijen % 40 helyum % 40 azot karışımıdır.

* HELMINT:

Helmintler de diğer parazitler gibi serbest hayattan parazit yaşama uyum sağlamışlardır. Serbest yaşayan şekillerdeki hareket organelleri körelmiş veya tamamen kaybolmuştur. Bit ve pire gibi kanatlı bazı artropodlar kanatsız hale gelmişlerdir. Bazı parazitlerin ise sindirim sistemi tamamen körelerek ozmoz ile beslenir hal almışlardır. Parazitlerin omurgalılarda yaşayabilmeleri, kendilerini konakçının immün sisteminden koruyacak evrimsel adaptasyonlara sahip olmasıyla mümkündür. Bazı parazitler kendilerine bağlanan antikorları parçalayan ektoenzimler ekspresse ederlerken bazıları da fagositlerin oksidanlarına karşı birtakım antioksidan mekanizmalar geliştirmişlerdir. Helmintik parazitlerde varolan tegumental membran yine paraziti immün efektör hücrenin sitotoksik etkisinden korumaktadır. Diğer parazit savunma mekanizmalarından ilgili konularda ayrıntılarıyla bahsedilecektir. Ancak parazit hayat sikluslarının karışıklığı, parazitin konakçı savunmasından kaçış yolları nedeniyle parazite karşı oluşturulan immün yanıt sıklıkla koruyucu immünite ile paralel bir gidişat izlememektedir. İnsanda helmint enfeksiyonları üç sınıfta incelenebilir: Cestod enfeksiyonları, nematod enfeksiyonları, trematod enfeksiyonları.

Cestodlar, vücutları yassı, halkalara ayrılmış, sindirim sistemleri bulunmayan, besinlerini ozmozla temin eden, erişkin şekillerinde kirpik ve diken taşımayan ancak vücutlarının ön kısmında (scolex) yapışma organları taşıyan, hermafrodit endoparazitlerdir. 3-5 mm kadar ufak olabildikleri gibi 8-10 metreye ulaşanları da mevcuttur. *Hymenolepis türleri* ile *Taenia saginata* erişkinleri, insanda intestinal traktusta yaşayan cestodlar iken *Echinococcus türlerinin* larvaları dokuda yaşamaktadır. *Taenia solium* ise larvaları dokuda (*cysticercus cellulosus*), erişkinleri intestinal traktusta yaşayan bir hastalık oluşturmaktadır.

Makrofaj ve eozinofiller nematodları öldürebilme potansiyeline sahip hücrelerdir. Trematodlar ve örtü taşımayan nematodlar eozinofil lökositlere karşı duyarlı gibi görünmekle beraber kılıflı nematodlara karşı nötrofiller eozinofillerden daha aktiftir. Konakçı organizma nematod enfestasyonlara karşı hem sellüler hem de humoral immün yanıt vermektedir. İntestinal traktusta yaşayan nematodlar: *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale* ve *Trichuris trichiura*, *Necator americanus* ve *Strongyloides stercoralis* intestinal traktusta yaşayan nematodlardır. Kan ve dokuda

yaşayan nematodlar: *Triclinella spiralis*, *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa loa* ve *Onchocerca volvulus*

Trematodlar lokalizasyonlarına göre intestinal traktus, karaciğer, akciğer ve kanda yaşayanlar olmak üzere 4 alt sınıfta incelenebilir. Bu konuda karaciğerde yaşayan bir trematod olan *Fasciola hepatica* ve kanda yaşayan trematodlardan (*Schistosoma*) bahsedilecektir. Trematodlar vücutları yaprak şeklinde, halkalara ayrılmamış, sindirim sistemleri basit ve kör bir kese şeklinde, özel yapışma organına sahip helmintlerdir. Vücutlarının dış kısmı yani derileri elastiki bir tabakadan ibaret kütikula ile örtülmüştür. Genellikle iki adet olan yapışma organlarından birisi önde (ağız çekmeni) diğeri vücudun ortasındadır (karın çekmeni). Bazı türlerde genital çekmen adı verilen üçüncü bir yapışma organı vardır. Barsaklar vücut dışına açılmayıp anüs ile nihayet bulmaz, onun yerine vücudun yanlarına dallar vermişlerdir. *Schistosomalar* hariç bütün trematodlar hermafrodittir. Trematod yumurtaları iki tiptedir. Birincisi çift cidarlı, kapaklı yumurtalardır. İkincisi ise çift cidar ve kapağı olmayan ancak içlerinde larvanın teşekkül ettiği ve bir diken taşıyan yumurtalardır. Bu tür yumurtalar dokuda yırtık ve kanamalara neden olabilirler. Yumurtadan çıkan miracidium gastropodların vücuduna girerek sporokist halini alır. Sporokistler daha sonra redia 'lara transforme olurlar. Redia 'ların içinde cercaria 'lar meydana gelir. Cercaria 'ların iki çekmeni, iki çekumu, önde delici organları, boşaltım ve sinir sistemleri, arka kısımlarında yüzmeye yarayan kuyruk tarzında organelleri vardır. Cercaria 'lar gastropodlardan çıkınca kuyruklarını kaybeder ve yuvarlak bir morfolojiye sahip metacercaria 'ları oluştururlar [208].

* HEM: Ferroprotoporfirin IX

* HEMAGLİTÜNASYON & PASİF:

Bir yüzeyi bizce bilinen antijen yada antikorla kaplayıp hastada karıştını bulmaya yarar. Genelde eritrositler antijenle kaplanıp antikor aranır. Eğer eritrosit antikorla kaplanırsa buna "tersine döndürülmüş pasif hemaglitünasyon" denilir. Mesela hepatit B hastalığında eritrositler anti-HBs ile kaplanıp uygun antijen için tarama yapılır. Romatoid artritte romatoid faktör de benzer bir formülasyonla aranır. Bilindiği üzere romatoid faktör IgG 'ye karşı oluşmuş IgM tipte otoantikordur. Üzeri IgG ile kaplanmış lateks partiküllerini hasta serumuyla karşılaştırınca aglitünasyon oluyorsa romatoid faktör pozitifdir.

* HEMANJİYOM:

Kadında 6 kat daha fazladır. Orta yaşın üstünde semptom verir. Nasofarinks, mide ve akciğerde sıktır. Karın içinde hemanjiyom en sık karaciğerde özellikle karaciğer sağ lobunda sıktır. Hemanjiyom kanamaya çok eğilimlidir ancak maliynleşmez.

Hemanjiyomları üçe ayırabiliriz:

- 1) Nevus flammeus: Çilek lekesi hemanjiyomlar konjenitaldir. Yüz, boyunda sıktır. Basmakla kabarıklık silinir. 1-2 yıl içinde kaybolurlar.
- 2) Kavernöz hemanjiyom: Konjenitaldir. Genişlemiş arter, ven, arteriyovenöz şantlardan ibarettir.
- 3) Süperfisiyel: kapiller: stawbery hemanjiyom: Şarap lekesi hemanjiyomlar konjenitaldir. İntradermaldir. Genelde venüllerin büyümesinden oluşur. Yüz, kasık ve aksiller alanda sıktır.

Hemanjiyomun tedavisinde skleroz oluşturup hemanjiyomu hapsedmek yatar. Ülserleşirse zaten kendiliğinden skleroz oluşur. İnfrared ve koterizasyon ile de skleroz oluşturulabilir. İntrahepatik hemanjiyomda lobektomi uygulanır. Egsizyon yapılamayan hemanjiyomun içine kortizon verilip ardından kriyoterapi denenebilir.

* HEMANJİYOPERİSİTOMA:

İlk kez 1942 yılında Stout ve Murray tarafından tanımlanan maliyn potansiyelli nadir bir vasküler tümördür. Tümör kapiller endotelden köken alır ve tümör hücreleri fagositik aktiviteye sahiptir. Kapiller perisitik hücrelerin bulunduğu hemen her yerde gelişen tümör insan vücudunda yüzeysel veya derin lokalizasyon gösterebilir. Yüzeysel yerleşimli tümörlerin yaklaşık % 25 kadarı uyluğun subkutan dokuları ile kaslarında görülmüştür. Kadın genital organları, retroperitoneum, omentum, sigmoid kolon, beyin, meninks, nazofarinks, akciğer parankimi, solunum yolları ve toraks duvarı tümörün yerleşebileceği diğer yerlerdir. En sık 40-60 yaşları arasında görülür. Akciğer tutuluşu nadirdir.

Hemanjiyoperisitoma genellikle büyük çaptadır, yaklaşık yarısı maligndir. Sık rekürrens gösterir ve sık metastaz yapar. Maliyn potansiyelinden ve radyorezistan oluşundan dolayı hemanjiyoperisitomanın en seçkin tedavisi cerrahi egsizyondur. Tümörün aşırı vaskülarizasyonu

nedeniyle cerrahi mortalite yüksektir. Cerrahi sonrası radyoterapi önerilmekle beraber kemoterapinin rolü tartışmalıdır (Bayram AS. Akciğer Arşivi 2003; 4: 110-2).

*** HEMARTROZ:**

Sinovyal membranda enflamatuvar değişikliklere yol açar. Bu da kıkırdak dejenerasyonu, eklem immobilizasyonu, kas ve kemik atrofisi döngüsünü indükleyebilir. Eklem aralığındaki fibrin organize olur ve mafsalları farelerinin gelişmesi için nukleus görevi görebilir. Travmatik efüzyonların aspirasyonu yaralanmadan 24 saat sonra yapılır. Her aspirasyonda ayrı iğne girişi kullanılır.

*** HEMATOKRİT:**

% 55-60 'a kadar artmadıkça viskozitenin fizyolojik önemi olmadığı kanısı vardır.

*** HEMATOM:**

Plastik cerrahideki en büyük başarısızlık nedenidir. Ölü boşlukları ortadan kaldırmak, hematoma oluşumunu önlemek için basınçlı sargı kullanılır.

*** HEMATOPOEZİS:**

Kemik iliği, hematopoez işlevini destekleyen bir fibroblastik stroma ve bunu döşeyen dallanmış vasküler sinuslardan ibarettir. Stroma esas olarak sinusları saran retiküler hücreler ve hematopoetik mesafeleri çevreleyen dallardan oluşmaktadır. Öyle ki bu yapı hematopoetik hücrelerin planlı bir şekilde tanzim edildiği süngerimsi bir ağı andırmaktadır. Hematopoetik progenitör hücreler bir yandan eritroid, myeloid ve lenfoid öncü hücreleri oluştururken öte yandan osteoklastları da meydana getirmektedirler.

*** HEMATÜRİ:**

Eritrosit dismorfizmi % 50 'nin üzerindeyse idrar yolu kanaması üst idrar yollarından geliyor, demektir. Benign rekürren hematüride her enfeksiyon sonrası ılımlı bir hematüri olabilir. İdrarda eritrosit çoksa dansiteyi yükseltir.

*** HEMİPLEJİ:**

Trigliserid ve kolesterolü yüksek olanlarda risk fazladır.

*** HEMİTORAKS OPASİFİKASYONU:**

- 1) Masif plevral efüzyon
- 2) Travmatik hemotoraks
- 3) Ampiyem
- 4) Fibrotoraks
- 5) Akciğerin tamamına yakını tutan pnömoniler
- 6) Ana bronşu tıkayan lezyonlar
- 7) Bronş rüptürüne neden olan künt travmalar
- 8) Diyafragma hernisi veya travmatik diyafragma rüptürü
- 9) Pnömorektomi
- 10) Tek taraflı destroyed lung

Kalp ve mediasten itilmeksizin tek taraflı homojen opasite bronş obstrüksiyonu ve plevra metastazı yapmış bir akciğer kanseri olabilir.

*** HEMOBİLİA:**

Safra yollarına kanama olmasıdır. Kolik tarzında ağrı, hafif sarılık, melenaya yol açabilir.

*** HEMODİYALİZ:**

Ekstrakorporel sirkülasyon esnasında trombosit membran reseptörlerinde değişiklik olmaktadır (J Clin Invest 1986; 78: 340-8). Hemodiyaliz, hipofosfatem ve alkaloz yaratarak hemoglobinin oksijene affinitesini artırır ve oksijen transportunu bozabilir.

*** HEMOFİLİ:**

Olguların % 85-90 'ı hemofili A, % 10-15 'i hemofili B 'dir. İkisi de X 'e bağlı resesiftir. Hemofili A 'da faktör 8 eksiktir. Hemofili C 'de faktör 11 eksiktir ve otozomal dominant geçişlidir. Faktör 8, % 5 'in üzerindeyse hafif, % 1-5 arasındaysa orta, %1 'in altındaysa ağır hemofili söz konusudur. Ancak ağır hemofilide pıhtılaşma zamanı artar.

*** HEMOFİLİ-A:**

1 Ü/kg. faktör 8 verirse faktör 8 oranı % 2 artar. Faktör 8 eksikliği X 'e bağlı resesif kalıtılır.

*** HEMOFİLUS İNFLUENZA PNÖMONİSİ:**

Hemofilus influenza üst solunum yollarının normal bir elemanı iken kronik bronşitte alt solunum yollarında kolonize olur. Dolayısıyla kronik bronşit ve bronşektazide H. influenza pnömonisi daha sıktır. Enfeksiyöz ajan da genellikle kapsülsüz formlardır. Bir çalışmada adütlilerin % 42 'sinde boğaz kültüründe kapsülsüz H. influenza suşları saptanmıştır. Kronik bronşitli olgularda bronş biyopsisinde H. influenza antijeni gösterilebilir. Yine trakeobronşit ve pnömonili olgularda kapsülsüz suşlara karşı antikorlar gösterilmiştir.

Hemofilus influenza toplum kökenli pnömonilerin % 3-6 'sından sorumlu tutulmuştur. Nikotin Hemofilus influenza 'nın çoğalmasını uyarır. Diğer yandan bu bakteri endojen histidinden histamin de sentezleyebilmektedir.

*** HEMOFİLUS İNFLUENZA PNÖMONİSİ & KLİNİK:**

Alkolizm, diyabet, splenektomi, immünoglobulin ve kompleman defektleri, KOAH başlıca predispozan nedenlerdir. Hemofilus influenza genellikle sadece havayolu mukozasında enflamasyon yaratırken (bronşit, bronşiyolit) viral enfeksiyon sonrası gelişmişse (% 50 olguda önceden ÜSYE vardır) bronşiyal ağaca penetre olup tipik bronkopnömoni tablosuna neden olur. Bununla birlikte lobar pnömoni, miliyer görünüm, apse, parapnömonik plörezi ve ampiyem görülebilir. Histopatolojik görünüm intersisyel pnömoni, bronş ve bronşiyollerin submukoza hücrelerinde destrüksiyon şeklindedir. Hemofilus influenza pnömonisi altlarda sıktır. Olguların % 75 'nde multilober, yama tarzı bronkopnömonik infiltrasyonlar vardır. Plevral efüzyon (% 50), apse oluşumu (% 5-6) oranında görülür. Pnömatosel ve sferik infiltrasyonlar görülebilir.

*** HEMOFİLUS İNFLUENZA PNÖMONİSİ & TEDAVİ:**

1981 'de H. influenza suşlarının % 6 'sı ampisiline dirençliken bugün bu oran gittikçe artmaktadır. Gözlemler Hemofilus influenza suşlarında % 15-30 oranında beta-laktamaz salgısı olduğundan ampisilin direnci olduğunu göstermektedir. Tedavide sefuroksim, sefaklor, bactrim, azitromisin, klaritromisin, 3. kuşak sefalosporinler, amoksisilin + klavulonat kullanılabilir. Bununla birlikte Hemofilus influenza 'nın da L formları tanımlanmıştır. L formları ozmoza dirençlidir. Hücre duvarı sentezini engelleyen antibiyotik kesilince L formu eski haline dönebilmektedir. Bakteriyemik formdaki H. influenza pnömonisinde mortalite % 33 iken nonbakteriyel formdaki % 10 'dur. Fatal menenjit ve epiglottit gelişimini engellemek için aşıları yapılagelmektedir.

*** HEMOGLOBİN:**

Dokuda hemoglobin, O₂ 'yi verirken [H⁺] 'yi alır ve [K⁺] 'yı da serbestler. Eritrosit membranı [K⁺] 'ya geçirgen değildir. [HCO₃⁻] plazmaya geçerken [Cl⁻] ise eritrositin içine girer. Buna **klor kayması** denir. Hemoglobinin CO 'ya afinitesi O₂ 'nin 250-300 katıdır.

*** HEMOGLOBİN & AFİNİTE:**

Her bir hemoglobin molekülü 4 molekül oksijeni bağlar. Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisini değiştiren primer faktörler: Eritrosit yaşı, pH, PCO₂, vücut ısısı, 2-3 difosfoglisarat, yükseklik, CO, hemoglobinin yapısıdır. Eritrosit içinde glikoliz sonucu oluşan 2-3 difosfo gliserat intrasellüler pH 'ı düşürür ve hemoglobinin oksijene afinitesini azaltır. **BAKINIZ DİFOSFO GLİSERAT.**

ATP, hemoglobinin oksijene afinitesini azaltır. Yalnız eritrosit içindeki ATP 'nin çoğunluğunun (Mg⁺⁺) iyonlarına bağlı olması ve dolayısıyla inaktif bir halde bulunması nedeniyle, bu maddenin reaksiyondaki rolü önemsizdir. Propranolol da hemoglobinin oksijene afinitesini düşürür. Asidozun kendisi hemoglobin dissosiasyon eğrisini sağa kaydırırken, eritrositte 2-3 difosfo gliserat düzeyini düşürerek bir miktar da sola kaydırır. Yalnız difosfo gliserat azalması saatler sonra oluşur.

Klinikte oksijenin hemoglobine olan afinitesi en iyi P50 ile gösterilir. P50, normal koşullarda (pH: 7.40, PCO₂: 40 mm.Hg, ısı: 37°C) hemoglobinin yarısının oksijene olduğu durumdaki parsiyel basınçtır. Normalde P50 26-28 mm.Hg arasındadır. Hemoglobinin oksijene afinitesi ne kadar çoksa P50 de o kadar düşüktür. **BAKINIZ BOHR ETKİSİ** . Oksijenle birleşme sırasında hemoglobinin kurterner yapısında meydana gelen değişiklikler bazı NH₂, NH gruplarının iyonizasyonunu değiştirerek CO₂ 'nin karbamino halinde taşınmasını engeller.

Deoksi hemoglobinde demir atomu, porfirin halkasından ve distal histidin düzeyinden 0.6 angström dışarı çıkmıştır. Demir atomunun 6 elektronundan ikisi serbest halde, yörüngelerinde hızla döndüklerinden demirin efektif çapı 2.18 angström kadar büyür ve demir atomu HEM 'in nitrojenleri arasına giremez. Bir HEM grubunun oksijenlenmesi sırasında demirin değerliliği değişmez fakat serbest elektronları bağlanarak yörüngede dönmeye başladığından demir atomunun çapı küçülüp nitrojen atomları arasına girerek proksimal histidin ile demir arasındaki bağın eğilmesine yol açar. HEM konfigürasyonundaki bu küçük değişim, bir seri intra ve intersubüniter etkileşme için tetiği çekerek büyütülür ve tuz köprülerinin kırılmasıyla molekülün oksijen afinitesi artar. Perutz ilk oksijen molekülünün muhtemelen beta zincirine bağlandığını bildirmektedir.

* HEMOGLOBİN & ANOMALİ:

1) Hemoglobin molekülünün dış yüzündeki aminoasitlerdeki bir değişme, diğer moleküllerle olan reaksiyonları etkiler. Örneğin HbS 'in jelifikasyonu veya HbC 'nin kristalizasyonu gibi.

► Hb. İstanbul = Beta zinciri 92. aminoasid histidin iken glutamat olmuştur.

► Hb. Zurich = Alfa zinciri 87. aminoasid histidin iken arjinin olmuştur.

2) Bazı hemoglobinlerde tuz bağları, Bohr protonlarını etkileyen aminoasitlerde değişme olmuştur. Oksijene afinite artar ve HEM-HEM interaksyonu bozulur. Tuz bağlarının bozulması ve oksijen strüktürde (R biçimi) oksijene afinitenin artışının sonucunda polisitemi görülür:

► Hb. Rainier = Beta zincirinde 145. aminoasid tirozin iken histidin olmuştur.

► Hb. Bethesda = Beta zincirinde 145. aminoasid tirozin iken sistein olmuştur.

► Hb. Hiroshima = Beta zincirinde 146. aminoasid histidin iken aspartat olmuştur.

3) 2-3 difosfo gliseratın hemoglobine bağlandığı yeri etkileyen aminoasid değişiklikleri şunlardır:

► Hb. Little Rock = Beta zincirindeki 143. aminoasid histidin iken glisin olmuştur.

► Hb. Abruzzo = Beta zincirindeki 143. aminoasid histidin iken arjinin olmuştur.

4) Hb. Sphepherd's Bush = Beta zincirindeki 18. aminoasid glisin iken aspartat olmuştur. Aspartik asid oksijen biçimine uyduğu halde deoksi duruma uymaz, denge bozulur. Oksijene afinite artar. Bu şekilde tersiyer strüktürde oksijen ve deoksi biçimler arasındaki dengenin bozulmasına neden olan aminoasid değişimleri de unstabil hemoglobin oluşumuna neden olurlar.

5) Hemoglobinin kuvarterner yapısını etkileyen mutasyonlar:

► Hb. Kansas = Beta zincirinin 102. aminoasidi aspartat iken treonin olmuştur. Treonin aspartatın yaptığı bağı yapamayınca deoksi durumda yaygın transformasyonlara yol açar. Bu ise HEM 'i etkiler ve oksijene afinite düşer. Polisitemi gözlenmese de familial siyanoz vardır. Hemoglobinin oksijen durumdan deoksi duruma geçerken en çok hareket eden bölgesi burasıdır. Hemoglobin Kansas 'lılar kas faaliyetlerine iyi dayanamazlar.

► Hb. Richmond = Beta zincirinin 102. aminoasidi aspartat iken lizin olmuştur. Ama Hb. Kansas 'taki gibi siyanoz gözükmez. Çünkü lizin aspartatın yaptığı bağı yapar.

► Hb. Yakima = Beta zincirindeki 99. aminoasid aspartat iken histidin olur.

► Hb. Kempsey = Beta zincirindeki 99. aminoasid aspartat iken asparajin olur. Son iki hemoglobinde deoksi durumda hidrojen bağlantısı yapan yerde aminoasid değişmesi olduğu için tüm molekülde dengesizlik meydana gelir. Artan oksijen afinitesi nedeniyle polisitemi görülür.

► Hb. Brigham = Beta zincirindeki 100. aminoasid prolin iken lösin olur. Normalde prolin treonin ile deoksi durumunda hidrojen bağı yapmaktadır. Lösin geçince bu bağ güçsüzleşir.

► Hb. San diego = Beta zinciri 109. aminoasid valin iken methionin olur. Bu pozisyon alfa 1-beta 1 kontakt yeridir.

► HbF 'in oksijen afinitesinin yüksek olmasının nedeni olarak 2-3 difosfo gliseratı bağlayan grupların düşük afinite olması sorumlu tutulmuştur.

* HEMOGLOBİN & KİNETİK:

Ven kanında hemoglobin satürasyonu % 70-75 civarındadır. Hemoglobin satürasyonunu etkileyen faktörler: PO₂, pH, vücut ısısı, organik fosfatlardır.

Methemoglobinemi ve karbonmonoksit entoksikasyonunda kısmen oksitlenen veya karbonmonoksit ile birleşen hemoglobin tetramerinde meydana gelen değişiklikler oksijenle birleşmede olduğu gibi, geri kalan HEM gruplarının oksijen afinitesinin artmasına bağlıdır. Bununla birlikte karbon monoksitin bütün eritrositlerde kolayca homojen olarak dağılması nedeniyle hemoglobinin oksijen afinitesi artar ve bu defa doku oksijenasyonu da güçleşir. Isı arttıkça hemoglobin dissosiasyon eğrisi sağa kayar.

*** HEMOGLOBİN & KİMYA:**

Molekül ağırlığı 66.700 Daltondur. [Fe⁺⁺] içeren bölümü O₂ 'yi bağlarken [H⁺] verebilme ve bağlayabilme yeteneğine sahip imidazol grupları da vardır. Hemoglobinin boyutları 50x55x65 angströmdür. Hemoglobin, herbirine bir HEM grubu tutunan 4 polipeptid zincirinden yapılmış bir tetramerdir. Hemoglobinin % 96 'sını HbA (2 alfa, 2 beta) oluşturur. Alfa zincirinde 141, beta zincirinde 146 aminoasit vardır. HEM grupları alfa zincirlerinde 87, beta zincirinde 92. aminoasit olan histidin kalıntısına (Fe⁺⁺) ile bağlıdır. HEM grubunun sentezi mitokondride, globin sentezi ise ribozomlarda gerçekleşir. HEM 'in yokluğunda globin zincirlerinin sentezi de durur.

Tam bir hemoglobin molekülünde 4 subünite belirli aminoasitler arasındaki gevşek bağlarla birbirine tutunduğu gibi, aynı zincirdeki aminoasitler arasında ki bağlar da moleküle küresel, bükülmüş bir şekil (tersiyer yapı) verir. Hemoglobin subünitelerinde HEM grupları polipeptid zincirlerindeki hidrofob ceplere gömülüdür. Hemoglobin, deoksi konformasyonunda gergin, oksijen konformasyonunda ise gevşektir. T (gergin: tense) strüktüründe oksijen afinitesi azdır. HEM-HEM interaksyonu adı verilen bu olay oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinin sigmoid şekilde olmasına neden olur. Böylece PO₂ 'deki küçük düşmelerde bile yeterli miktarda oksijen dokulara boşaltılabilir. Hemoglobinde oksijenlenme sırasında Bohr protonlarını veren spesifik asid grupları vardır. Bu grupların oluşturdukları tuz köprüleri hemoglobinin deoksi konformasyonunda gergin durumda fikse olmasını sağlarlar.

(Fe⁺⁺) atomları bir yandan protoporfirin halkasındaki 4 nitrojen atomuna 4 bağla diğer yandan da polipeptid zincirinin belirli yerindeki histidinin nitrojenine 1 bağla bağlanırken, karşı taraftaki histidine ve öteki aminoasit kalıntılarına da gevşek bağla tutunur. Polipeptid zincirlerinin kıvrımları, HEM gruplarındaki (Fe⁺⁺) atomlarını ayırarak oksijenin bu atomlar arasında köprü kurmasına engel olduğu gibi oksijenin moleküle girişini de kontrol edip kısıtlar.

*** HEMOLİTİK ANEMİ & KONJENİTAL:**

Pryvat kinaz, hegzokinaz, glukoz fosfat izomeraz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliklerinde konjenital non-sferositik hemolitik anemi oluşur.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde eritrositler antimalaryal ilaçlar, sülfonamidler, nitrofuran türevleri, fenasetin türevi analjezikler ve vitamin K analoglarına maruz kalınca veya bakla yeyince (FAVİZM) hemoliz oluşur. Glukoz-6-fosfat → 6-fosfo glukonat reaksiyonunu katalizleyen glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enziminin eksikliğinde fosfat pentoz yolundan gelen NADPH₂ molekülleri oluşamaz ve eritrosit kendini oksidan ajanlardan koruyamaz.

Fosfoenol pryvat → pryvat reaksiyonunu katalizleyen pryvat kinaz eksikliğinde eritrositlerde enerji yetersizliği nedeniyle otohemoliz gelişir.

*** HEMOLİTİK ANEMİ & LABORATUVAR:**

Toksik hemolitik anemide (Naftalin, anilin, rezorsin, fenol) eritrosit içindeki Heinz cisimciklerini brillant-krezil-bleu ile boyarız.

*** HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM: GASSER SENDROMU:**

Genelde barsak enfeksiyonu sonrası ani hemolitik kriz oluşur. Orta derecede trombositopeni, böbrek yetmezliği oluşur. Yaymada eritrosit şekilleri bozuk ve eritrosit parçacıkları mevcuttur. Hemen periton diyalizi yapmak gerekir.

*** HEMOLİZ:**

Redükte glutatyon, eritrositi okside edici elemanlardan korur. Bakla naftalin, aspirin, Para-amino salisilik asid, sülfonamid ve kininlerin oksidan etkileri vardır. Hemoliz ozmotik şartlarda normalde binde

35-45 arasındadır. Hipokrom eritrositlerin ozmotik direnci fazladır. Hemolizle açığa çıkan hemoglobin, 2-3 difosfo gliserat ihtiva etmediği için oksijene afinitesi çok fazladır.

*** HEMOPEKSİN:**

Antioksidan rolü vardır.

*** HEMOPERİKARDİUM:**

Genelde posttravmatik bir konstriktif perikardittir. Kalp büyür. Kanla beraber hava da girmişse tipik "değirmen sesi" duyulur.

*** HEMOPERİTUVAN:**

Karın boşluğunda serbest kan bulunmasıdır. Karın boşluğundaki serbest kan Cullen arazını (Pankreatit 'e bakınız) verir. Travmatik karaciğer ve dalak rüptürü, mide-duodenum rüptürü, genital tümör venlerinde rüptür gibi pek çok neden söz konusu olabilir.

*** HEMOPNÖMOTORAKS:**

Plevral aralıkta hava ve kan bulunması durumudur. Supin pozisyonundaki hastada yer çekimi etkisiyle kan daha çok apekte, plevral aralıktaki serbest hava ise akciğer tabanı düzeyinde toplanır.

*** HEMOPTİZİ:**

Larinksin altındaki dokuların hastalıklarından kaynaklanan kanlı balgam çıkarmadır. Hemoptizi, kardiyopulmoner hastalıkların korkutucu ve önemli semptomlarından birisidir. Kanama odağı sıklıkla bronşiyal sirkülasyondur. Bununla birlikte subklavyen, aksiller, interkostal ve frenik arterlerin de akciğer parankimine kollateralleri vardır. Bir başka kanama kaynağı da üst gastrointestinal sistemdir. Hemoptizi eylül-mart aylarında sıktır. Egzersiz, 15 derecenin altındaki sıcaklık, zorlu konuşma, enfeksiyon hemoptiziye fasilite eder. 24 saatte 300 cc, 48 saatte 600 cc kanama çeşitli kaynaklarca masif hemoptizi olarak kabul edilmiştir.

*** HEMOPTİZİ & ANJİYOGRAFI:**

Kanama odağının radyolojik veya bronkoskopik lokalizasyonun takiben en sık yapılan işlem arteriyografidir. Bronşiyal arterler küçükse, torasik aortadan köken alıyorsa, zemindeki hastalık nedeniyle normal mediastinal anatomi distorsiyone olmuşsa anjiyografik vizüalizasyon zor olur. Başlıca anjiyografik bulgular şunlardır: Parankimal hipervaskülarite, vasküler hipertrofi veya tortüozite, kapiller staz, bronkopulmoner şant, anevrizma formasyonu, damarda trombüs, nadiren opak maddenin bronşa geçişi aktif kanama sırasında görülebilir. Tabii bu durumda embolizasyon en rağbet gören işlemdir.

*** HEMOPTİZİ & BRONKOSKOPİ:**

Hemoptizi başlı başına bir bronkoskopi endikasyonudur. Hem bir malinyiteyi ekarte etmek hem de kanamanın nereden kaynaklandığını göstermek bakımından önemlidir. Zamanında yapılan bronkoskopi % 80 lokalizasyonu ve etiyojolojiyi ortaya çıkarır. Hemoptizi olgularının % 33-60 'nda akciğer grafisi ve fizik muayenenin tanıya faydası yoktur. Bunun başlıca nedeni öksürükle kanın her iki akciğere geniş ölçüde dağılmasıdır. İşte bu yüzden hemoptizi olgusunda kanama lokalizasyonunun yapılabilmesi için primer prosedür bronkoskopidir. Endobronşiyal adenom, karsinom, yabancı cisim, bronkolit olanlarda bronkoskopiyle kanama nedeni saptanabilir. Hemoptizilerde erken bronkoskopinin önerilmesinin başlıca nedeni tanı ihtimalinin ve lokalizasyon şansının fazla olmasıdır. Lokalizasyonun saptanması terapötik girişimlere (topikal tedavi, blokaj tedavisi, anjiyografi, embolizasyon, cerrahi) kılavuzluk sağlar.

Fiberoptik bronkoskop kullanımının daha kolay olması, üst lob ve distal akciğer alanlarına daha kolaylıkla ulaşılması nedeniyle ilk planda tercih edilmelidir. Hemorajinin aspirasyon kapasitesini aştığı durumlarda, kanama yüzünden bronşiyal ağaç gözlenemezse, fiberoptik ile lokalizasyon çabası boşuna ise rijid bronkoskopi yapılmalıdır. Gerekirse yine rijid bronkoskopun içinden fiberoptik bronkoskop gönderilebilir. Rijid bronkoskopun avantajı aspirasyon yeteneğinin fazla oluşu, sürekli açık bir havayolunun temini, sokulabilecek enstrümanlar için daha geniş bir havayolu pasajını sağlamasıdır. Dezavantajı genel anestezi gerekmesi ve vizüel kapasitesinin daha az olmasıdır. Bazı otörler pek çok olguda hemoptizinin 4 gün içinde yatıştığını ve 4. günde bronkoskopiye yapmanın en uygun zaman

olacağını belirtmektedirler. Bronkoskopiyle masif hemoptizi nedeni saptanamamış olgulara bronşiyal ve hatta gerekirse pulmoner anjiyografi yapılmalıdır.

* HEMOPTİZİ & ETİYOLOJİ:

Bronşiyal dolaşım hemoptizilerde daha ön planda rol oynamaktadır. Bunun bir nedeni tüm trakeobronşiyal sistem boyunca uzanıyor olması, diğeri yüksek basınç sistemine bağlı olmasıdır. Bronşiyal sirkülasyon sistemik kan basıncı değerlerine sahipken pulmoner sirkülasyonun sistolik basıncı 15-20 mm.Hg, diyastolik basıncı 5-10 mm.Hg gibidir. Yine pek çok hemoptizi olgusunda bronşiyal arteriyel ağaçta hiperplastik ve tortüöz değişiklikler mevcuttur. Masif hemoptizi olgularının (% 10) 'ndan azından pulmoner arteriyel sistem sorumludur. Pulmoner arteriyel kanama en sık akciğer apsesi, Rasmussen anevrizmaları ve pulmoner arteriyovenöz malformasyonlara bağlıdır.

Hemoptizi etiyojisinde % 80 enfeksiyöz nedenler yer alır. Bronş karsinomu (% 35) en sık nedendir. Eski literatürde masif hemoptizilerin (% 90) 'ı bronşektazi ve akciğer apsesine bağlanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde minör, major ve masif hemoptizinin en sık nedeni kronik bronşit ve akciğer kanseridir. Bunları tüberküloz ve sekelleri (bronşektazi) takibetmektedir. Üçüncü dünya ülkelerindeki hemoptizi olgularının bir özelliği de daha genç olmalarıdır. Dolayısıyla bu ülkelerde kronik bronşit ve akciğer kanseri oranları düşük olmaktadır (Gönlügür U. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1999; 21: 76-80). Normal akciğer grafili olgularda hemoptizi etiyojisini saptamada fiberoptik bronkoskobun başarısı % 9-94 arasında değişmekle beraber hemoptizilerin % 24-56 'sının idiyopatik olduğu bildirilmiştir (Güneş Ö ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2001; 15: 6-13).

Başlıca hemoptizi nedenleri:

- 1) Kardiyak → Mitral stenozu, trikuspid endokarditi
- 2) Hematolojik → Koagülopati, dissemine intravasküler koagülasyon, trombositopeni, trombosit disfonksiyonu
- 3) Enfeksiyöz → Nekrotizan pnömoni (Klebsiella, Stafilokok, Legionella), akciğer apsesi
 - a) Viral: İnfluenza, Varicella
 - b) Fungus: Aspergillus, Mucor, Histoplasma, Madura, Blastomyces, Coccidioides
 - c) Parazit: Ascaris, Ekinokok, Amebiyaz, Trişinoz, Paragonimiasis, Strongyloidiazis, Clonorchiasis
- 4) Neoplastik → Bronş adenomu, karsinomu, metastazi (endobronşiyal metastaz en sık meme, kolon, böbrek karsinomu ve melanomlarda olmaktadır), özefagus, tiroid, larinks ve farinks kanseri
- 5) Travma → Aort anevrizması, bronş rüptürü, yağ embolisi, trakeal-innominat arter fistülü, pulmoner kontüzyon
- 6) Pulmoner → Bronşit, bronşektazi, büllöz amfizem, kistik fibrozis, bronkolitiaz, pnömoni, tüberküloz, trakeit, akciğer enfarktüsü, rüptüre kist hidatik, intralober bronkopulmoner sekestrasyon
- 7) İyatrojenik → Bronkoskopi, akciğer biyopsisi, Swan-Ganz kateteri, transtrakeal aspirasyon, lenfanjiyografi. Transbronşiyal biyopsi sonrası % 2-9 hemoptizi olur. Swan-Ganz kateterizasyonu sırasında pulmoner arter rüptürü gelişirse % 50 olguda mortalite riski vardır.
- 8) Vasküler → Aort anevrizması, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, arteriyovenöz malformasyonlar, vasküler protezler.

" Hemoptizi, aynı zamanda primer pulmoner hipertansiyonun da erken bir bulgusudur "
- 9) İlaçlar → Aspirin, antikoagülan, penisilamin, solventler
- 10) Sistemik hastalıklar → Goodpasture Sendromu, Lupus eritematozus, idiyopatik pulmoner hemosiderozis ve vaskülitler (Wegener, Henoc-Schoenlein purpurası, Churg-Strauss Sendromu)
- 11) Diğer → Amiloidoz, bronkoplevral fistül, yabancı cisim, endometriyoz, radyasyon fibrozisi, hipertansiyon

* HEMOPTİZİ & GLOMERÜLONEFRİT:

En sık nedenler:

- 1- Goodpasture Sendromu
- 2- Wegener Granülomatozisi
- 3- Akciğer ödemi yapmış glomerülonefritler
- 4- Akut glomerülonefritle komplike olmuş streptokok veya pnömokok pnömonisi
- 5- Pulmoner emboli ile komplike olmuş renal ven trombozu

* HEMOPTİZİ & HEMATEMEZ:

Gastrointestinal sistemden gelen kan trakeobronşiyal sisteme geçip iritan reseptörler üzerinden öksürüğe yol açarak hemoptizi kliniği verebileceği gibi akciğerden gelen kanın yutulmasıyla hematemiz kliniği de oluşabilir. Gerçek hemoptizi açık kırmızı renklidir ve sıklıkla balgamla karışmıştır. pH alkalendir ve mikroskopisinde hemosiderinle yüklü makrofajlar vardır. Hematemiz daima koyu renklidir. Bunun nedeni oksidasyon ve besin partikülleriyle bulaşmış olmasıdır. Hematemizin pH 'ı asidiktir. Hemoptizi köpüklü olabilir ama hematemiz köpüklü olmaz. Hemoptizide kanamadan önce hırıltı ve öksürük varken hematemizde önce bulantı ve kusma olur. Hematemiz ve hemoptizi arasında kesin ayırıcı tanıya gidebilmek için her iki sisteme de endoskopik işlem yapmak gereklidir.

* HEMOPTİZİ & MYCETOMA:

Tüberküloz, kanser, akciğer apsesi, sarkoidozis, akciğer enfarktüsü, bullöz amfizem, bronşektazi, romatoid artrit ve ankilozan spondilitte akciğerde kavite formasyonu meydana gelebilir. İşte bu kaviteye yerleşen funguslar akciğerde mantar topunu oluştururlar. Mycetom kavitesinin duvarı fibröz, değişen derecelerde kronik enflamatuvar hücre içeren, granülasyon dokusundan zengin vasküler bir yapıdır. Kaviteyi döşeyen damarlar bronşiyal arterlerin dallarıdır. Mycetomdan en sık izole edilen *Aspergillus fumigatus* 'dur. Diğer aspergilluslar ve *Mucor* da izole edilebilir. Söz konusu mantar aslında bir saprofittir. Nekrotik sellüler debris, fibrin, mukus içinde hifleriyle yayılır. Mycetomluların % 50-90 'nda hemoptizi vardır. İmmüno-supresse olgularda en sık gözlenen yine *Aspergillus fumigatus* 'dur. Miçelleriyle anjiyo-invazyon ve parankimal destrüksiyon yaratır. Hemorajinin nedeni:

- 1) Mantar topunun vasküler granülasyon dokusuna yaptığı mekanik travma
- 2) *Aspergillus* ile ilişkili endotoksin
- 3) *Aspergillus* ile ilişkili proteolitik aktivite
- 4) Tip 3 hipersensitivite reaksiyonu nedeniyle vasküler duvarda injury oluşması öne sürülmüştür.

* HEMOPTİZİ & PATOGENEZ:

A) BRONŞEKTAZİ: Bronşektatik duvardaki bronkopulmoner venöz anastomozlar ilk kez Turner-Warwick tarafından tarif edilmiştir. Bronşektatik segmentte görülen anatomik değişiklikler: Bronşiyal arteriyel hipertrofi, peribronşiyal ve submukozal bronşiyoler arteriyoler pleksusta yoğunlaşma, pulmoner arteriyel yatakla anastomozların artmasıdır. Bronşektazideki kanama submukozal pleksustaki genişlemiş, tortüöz bronşiyal damarlardan kaynaklanır.

B) BRONŞİT: Bronşiyal duvarın kıkırdak desteğini ortadan kaldırarak veya alveoler fibrozis nedeniyle parankimal retraksiyon oluşturarak bronşta dilatasyona neden olur. Patogeneizde her enflamatuvar süreçte vasküler permeabilitenin arttığını ve vazodilatasyon olduğunu unutmamak gerekmektedir.

C) KİSTİK FİBROZİS: Olguların % 60 'nda hastalıkları süresince hemoptizi olmaktadır. Hastaların % 5-7 'sinde bu kanama masiftir. Orijin sıklıkla bronşiyal arterlerdir. Bu hastaların otopsilerinde yaygın bronşektazi, bronkopnömonik infiltrasyon ve akciğerde mikroapseler gösterilmiştir. Bronşlardaki enflamatuvar süreç vasküler hipertrofiye ve bronkopulmoner anastomozlarda artışa yol açar. Hem bronşektazi hem de hastalığın indüklediği pulmoner hipertansiyon hemoptiziye yardımcı faktörlerdir.

D) ARTERİYOVENÖZ MALFORMASYONLAR: Olguların % 33-50 'sinde malformasyonlar multipl, % 8-20 'sinde bilateralidir. Hastaların % 60 'ı herediter hemorajik telenjektazi (Osler-Rendu-Weber Sendromu) 'dur. Siroz, mitral stenoza, metastaz ve pulmoner şistozomiyazis edinsel pulmoner arteriyovenöz malformasyon nedenidirler. Malformasyonların çoğu pulmoner ağacı besleyen arteriyel sistemden kaynaklanır. Bu hastaların % 10 'nda hemoptizi vardır. Arteriyovenöz malformasyonu drene eden ven duvarındaki dejeneratif olay damar rüptürüne sebebiyet verebilir.

E) MİTRAL STENOZU: Başlıca pulmoner venöz hipertansiyon nedenidir. Valvülotomi ve valv replasmanı yapılmadan önce mitral stenoza olgularının % 20-50 kadarında hemoptizi oluyordu. Masif hemoptizi ise % 9-18 oranında görülüyordu. Pulmoner venöz basınç artınca kan bronşiyal venlere doğru akmaktadır. Sonuçta submukozal venöz pleksus engorje olur. Kan azygos ve interkostal venlerle sağ kalbe döner. Bronşiyal submukozal venöz pleksustaki varikö dilatasyonların üzerine gelen bir üst solunum yolu enfeksiyonu hemoptiziye presipite eder.

F) VASKÜLİT: Wegener granülomatosisinde hemorajinin nedeni pulmoner kapillerlerde diffüz vasküler injury oluşmasıdır. Anti-bazal membran antikorlarının olduğu her durumda da (hızlı ilerleyen progressif glomerulonefrit, idiyopatik pulmoner hemosideroz) aynı mekanizma sorumludur.

G) AKCİĞER KANSERİ: Olguların % 7-10 'nda ilk semptom hemoptizidir. En az % 20 'sinde de hastalık seyri boyunca hemoptizi olmaktadır. Masif hemoptizi genelde nadir görülen bir antitedir. Hemoptiziyle gelen akciğer kanserlilerin çoğunluğu epidermoid karsinomdur. Ama bu da şaşırtıcı olmamalıdır. Çünkü epidermoid karsinom santral yerleşen ve sıklıkla kaviteleşen bir tümördür. Hemoptiziyle başvuran akciğer kanserli olguların % 22-33 'nde anormal akciğer grafisi, % 10-13 'nde normal akciğer grafisi vardır. Hemoptizinin nedeni tümör yatağı içindeki damarlarda nekroz ve enflamasyondur.

H) KARSİNOİD TÜMÖR: Zengin vaskülarizasyona sahip oldukları ve endobronşiyal yerleştikleri için sıklıkla hemoptiziye neden olurlar. Olguların % 45-83 'nde hemoptizi vardır. Karsinoid tümörü besleyen sistem bronşiyal sirkülasyondur.

I) HEMATOLOJİK MALİNYİTE: Bu olgularda pulmoner hemoraji sıklıkla fungal enfeksiyonla beraberdir. Lösemi olgularının % 33-50 'sinde okkült hemoptizi ve aspergillus enfeksiyonu vardır. Pulmoner damarların fungal invazyonu tromboza yol açar. Sonuçta da ilgili damarda distal iskemi ve hemoraji meydana gelir.

* HEMOPTİZİ & TANI:

Bronş karsinomu, bronşektazi olgularında eskiden rağbet gören bir işlem de bronkografidir. Bir çalışmada masif hemoptiziyle gelen normal akciğer grafili olguların % 15 'nde bronkografik olarak bronşektazi gösterilmiştir. Semptomatik bronşektazili olguların yaklaşık yarısında hemoptizi olmaktadır. Günümüzde artık bronkografinin yerini toraks BT almıştır. Toraks BT aktif hemoraji varken çekilmemelidir. Bronkoskopiyle tanı konulamayan olgular için en iyi testin toraks BT olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte rutin toraks BT çektirilmesi masif veya submasif hemoptiziler için önerilmemektedir. Akciğer grafisi normal olan ve bronkoskopi ile kanama odağı saptanamayan olguların yarısında Toraks BT ile anormallik tespit edilmiştir. Bu % 50 'lik olgunun yarısına kesin tanı konulurken diğer yarısında ise hemoptizi doğrulanmıştır.

Kanama yerinin saptanması için Tc-99m sülfür kolloid ile işaretli eritrositler kullanılabilir. Yalnız bu tekniğin pek çok yanlış pozitif ve negatiflikleri vardır. Mitral stenozu, trikuspid endokardit, pulmoner hipertansiyon düşünülen olgularda EKO tanıya yardımcıdır. Kanserde balgam sitolojisi, pulmoner embolide ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi çekilebilir. Yağ embolisi düşünülen durumlarda ise fizik muayene, bronkoalveoler lavaj ve rutin idrar tetkiki yapılmalıdır. Hemoptizi olgularının % 25-50 'sinde akciğer grafisi normaldir.

* HEMOPTİZİ & TÜBERKÜLOZ:

Hemoptizi aktif veya inaktif akciğer tüberkülozunda gözlenebilir. Hemoptizi bir aktivite kriteri değildir. Bununla birlikte aktif olanlar ve radyolojik olarak yaygın hastalığı bulunanlarda hemoptizi daha ciddi olma eğilimindedir. Tüberküloz relaps yapabilir veya inaktif sekeller üzerinde sekonder enfeksiyonlar gelişebilir. Hemoptizili tüberkülozluların sıklıkla kaviteleri vardır. Akut tüberküloz pnömonisi distal alveol ve yakınındaki damarlarda nekroza yol açarak bronşiyal ülserasyon ve damar perforasyonuna neden olur. Tüberkülozdan ölümlerin % 5-7 'si masif hemoptizidendir. Aktif tüberküloz veya primer enfeksiyon sırasında Rasmussen anevrizmalarının rüptürü iyi bilinen bir masif hemoptizi nedenidir. Yine tüberkülozda pulmoner arterlerin anevrizmal kısımlarında rüptür oluşabilir. Tüberküloz basillerinin tunika media ve tunika adventisyayı tutarak lokal enflamasyonla buralarda destrüksiyon yaratması sonucunda damar duvarı kavite içine doğru herniye olur. Varolan enflamasyon arttıkça veya pulmoner arter basıncı yükseldikçe kavitenin içindeki bu anevrizma (Rasmussen anevrizması) yırtılabilir.

Tüberkülozdaki hemoptizi nedeni 1- bronşiyal arter erezyonu, 2- fungal enfeksiyon süperpozisyonu, 3- Rasmussen anevrizması olabilir.

Primer tüberküloz enfeksiyonunun geç komplikasyonu olarak da hemoptizi ortaya çıkabilir. Kalsifiye lenf nodları bronşiyal duvarı aşındırırken bronşiyal arterleri erode edebilirler. Bu kalsifiye lenf nodları bronkolit formasyonuna neden olarak da hemoptiziye yol açabilirler. Bronkoliti olanların 2/3 'nde hemoptizi vardır. Tüberküloz tarafından destrükte edilen normal akciğer parankiminde bronşektaziler meydana gelir. Bu bölgedeki hipervaskülarize, dilate, tortüöz damarların bronşiyal ve pulmoner sirkülasyonla anastomozları vardır. Yine tüberküloz kavitelerinde mycetoma gelişirse hemoptizi olabilir.

* HEMORÖİD:

Sürekli oturan, şişman, kabız, gebelerde sıktır. Yine ata çok binenler, rektum veya pelvis tümörü olanlar, vena porta veya cava akımında engel olanlar hemoroide eğilimlidir. İç hemoroidler mukozayla örtülüyken dış hemoroidler deri ile örtülüdür. İç hemoroidler ağrısızdır. Dış hemoroidler vena cava inferiora dökülürler. Hemoroidler litotomi pozisyonunda 3-7-11 'de sıktır. Dışkılama sırasında fışkırır tarzda daha sonra damla damla kanama gelir. Tromboze olmuş dış hemoroid fibrotik bir hal alıp hemoroid memesine dönüşür.

*** HEMOSİDERİN:**

Demirin bir depo şeklidir. Özellikle paranteral yolla aşırı demirin verildiği durumlarda karaciğerde hemosiderin denilen demiroksit birikir.

*** HEMOSTAZ:**

Küçük damar kanamalarını durdurmak için (1/100.000) 'lik epinefrin kullanılır. Yine 5 dakikalık tampon kapiller damar uçlarında koagulum oluşturur. Tampon, serumla ıslaksa daha etkilidir. Küçük-orta boy damarlar için koterizasyon, 4/0, 5/0 katgüt kullanılabilir. Büyük damarlar için nonabsorban sütür materyali kullanılır.

*** HEMOTORAKS:**

Plevra sıvı hematokriti kan hematokritinin % 50 'sinden fazlaysa hemotoraks adı verilir.

*** HEMOTORAKS & ETİYOLOJİ:**

Hemotoraks, hemen değişmez bir biçimde travmayla birlikte dir. Nadiren diğer nedenler (hemofili, arteriyovenöz fistüller, duktus arteriozus perforasyonu, trofoblastik hastalıklar, metastazlar, pulmoner emboli) söz konusudur. İnterkostal arterlerden birinin yırtılması, subplevral bir blebin veya plevra yapışıklığının yırtılması sonucu oluşabileceği gibi splenik arter anevrizmasının rüptüründe sol hemidiafragma aracılığıyla sol hemotoraks gelişebilir. Hemotoraksta iyatrojenik nedenler (torasentez, plevra biyopsisi, transtorasik biyopsi, subklavyen ven kateterizasyonu) önemli bir yer tutar.

*** HEMOTORAKS & KOMPLİKASYON:**

Plevral aralıkta kanın koagüle olması ampiyem ve fibrotoraks riskini artırır. Bu nedenle intraplevral fibrinolitikler ile pıhtı eritilir.

*** HEMOTORAKS & TEDAVİ:**

Hemotoraks tedavisinde kalın (36-40 no) bir toraks tüpü takılır. Tüpten gelen kan saatte 200 ml 'den fazla ise acil torakotomi endikasyonu vardır.

*** HENDERSON-HASSELBACH DENKLEMİ:**

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

$$[\text{CO}_2]/[\text{H}_2\text{CO}_3] = 400-800$$

$$[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2] = 20$$

*** HENoch-SCHÖNLEİN PURPURASI & AKCİĞER:**

Henoch-Schönlein purpurasında akciğer tutuluşu genellikle difüzyon kapasitesinde düşmeye yol açan intersisyal patern şeklindedir. Nadiren nekrotizan vaskülite bağlı minör veya major hemoptiziler görülebilir.

*** HENoch-SCHÖNLEİN PURPURASI & EPİDEMİYOLOJİ:**

Genellikle çocukluk çağında görülür ve 4-8 yaşları arasında pik yapar. Yetişkinlerde Henoch-Schönlein purpurası çok daha nadir görülür ama ortaya çıktığında çocuklara göre daha ağır seyreder ve renal tutulum ön plandadır.

*** HENoch-SCHÖNLEİN PURPURASI & KLİNİK:**

Eklemdede ağrı, şişlik, kanlı mukuslu feçes, kolik tarzında karın ağrısı, hemorajik nefrit gelişebilir. Kapillerleri tutar. Geçici anjiyonörotik ödem görülebilir. Çocukluk çağı glomerülopatilerinin % 15 'ni Henoch-Schönlein purpurası oluşturur. Hematüri ve/veya proteinüri olguların % 30-70 'nde görülür. Çocuklarda cilt bulguları ön plandadır. Simetrik bilateral alt ekstremiteler ve gluteal bölgede purpuralar izlenir. Renal bulgular, sistemik semptomların görülmesinden birkaç gün ile 4 hafta arası bir süre sonra ortaya çıkar ve genellikle de reversibldir. Hastaların çoğunda hematüri ve proteinüri asemptomatiktir veya beraberinde hafifçe yükselmiş kreatinin bulunabilir (Sarioğlu N ve ark. Akciğer Arşivi 2001; 1: 29-31). Tabloya nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliği ve hipertansiyon eşlik edebilir. Henoch-Schönlein purpurası aynı zamanda tüberküloz ile beraberlik sergileyebilir (Ulukavak T et al. Pres Med 1999; 28: 2228).

*** HENOC-SCHÖNLEİN PURPURASI & PATOGENEZ:**

Henoch-Schönlein purpurası, venül, arteriyol ve kapillerlerde immün kompleks (özellikle IgA) depolanması ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık klasik olarak cilt ve glomerüllerdeki postkapiller venülleri tutan lökositoklastik bir vaskülitir.

*** HENOC-SCHÖNLEİN PURPURASI & TEDAVİ:**

Hastalık genellikle 4 hafta sürer ancak 2 yıldan uzun süren olgular da bildirilmiştir. Olguların % 90-95 'de tam remisyon bildirilmiştir. Çocuklarda genellikle semptomatik tedavi yeterlidir. Yetişkinlerde özellikle ekstrakapiller glomerülonefrit geliştiğinde kortikosteroidler ve immünosupressif ilaçlara ihtiyaç duyulabilir (Sarioğlu N ve ark. Akciğer Arşivi 2001; 1: 29-31).

*** HENRY YASASI:**

Belli bir ısı derecesinde; gazların bir sıvıdaki çözünürlükleri o gazın parsiyel basınçlarıyla doğru orantılıdır. Belli bir sıvının 1 ml 'sinde standart basınç ve belirtilen ısı derecesinde çözünebilen gaz miktarı o gazın çözünme katsayısı adını alır ve ısıyla ters orantılıdır. Plazmada 37 °C derece ve 760 mm.Hg basınç altında oksijenin çözünme katsayısı 0.023 ml, CO₂ 'nin ise 0.510 ml 'dir.

*** HEPARAN SÜLFAT:**

Kemik iliği stromasının bir komponenti olan **heparan sülfat** IL-5 bağımlı hücre klonlarının proliferasyonunu artırarak eozinofilopoezis sürecine katkıda bulunmaktadır.

*** HEPARİN:**

İlk kez 1916 'da Dr. William Howell 'in laboratuvarında çalışan Mc. Lean tarafından betimlendi. Standart preparatları domuz mukozası yada sığır akciğerinden hazırlanan heparin, dönüşümlü sıralanmış D-glukozamin ve glukronik asid veya iduronik asid kalıntılarından oluşan bir glukozaminoglikandır. Heparin sülfatlanmış bir proteoglikandır ve proteoglikanların en önemlisidir. Heparinler, hayvanların akciğer ve barsak mukozasından elde edilirler. (Na⁺) ve (Ca⁺⁺) tuzları mevcuttur. Heparin, endotelden büyüme faktörlerinin açığa çıkmasına neden olur.

*** HEPARİN & BİYOKİMYA:**

Multipl, kimyasal olarak benzeşik ama primer şeker dizilimi, moleküler ağırlığı ve elektriksel yükü birbirinden farklı mukopolisakkaridlerden oluşmuştur. Molekül ağırlığı 3000 ila 40.000 arasında değişen, elektroforetik incelemede 20 farklı heparin vardır. Dolayısıyla heparin preparatlarının heterojen antikoagülan aktivitesi vardır. Hastaya verilen heparin moleküllerinin 1/3 kadarının antikoagülan etkinliği vardır. Heparin, molekülünde bulunan sülfat gruplarının sıklığı nedeniyle güçlü anyonik bir maddedir. Hatta vücutta oluşan en asidik maddedir, denilebilir. Bu yüzden kolayca katyonik nitelikli maddelere (proteinler) bağlanır.

*** HEPARİN & ENFLAMASYON:**

Heparin enflamatuvar süreçlerde histamin, bradikinin ve prostaglandin E antagonisti gibi etkinlik sergileyebilecek bir molekül grubudur. Heparin aynı zamanda IL-5 'i de bağlayabilmektedir. IL-5/heparin etkileşimi EDTA ile inhibe olurken düşük konsantrasyondaki çinko iyonlarıyla artmaktadır. Heparin, eozinofil lökosit MBP ve histaminaz salınımını indüklese de anyonik özelliğiyle ECP, MBP

ve EPO 'ya bağlanmakta ve eozinofil katyonik proteinleri nötralize etmektedir. Heparin bu haliyle antikor bağımlı eozinofil aracılı sitotoksiteyi inhibe eden bir ajandır.

Heparin deney hayvanlarında eozinofillerin akciğere infiltrasyonunu önleyen bir etkinlik sergilemektedir. Bunun nedeni heparinin lenfosit blastogenezisi üzerindeki supressif etkinliği veya kemotaktik faktörlerin doğrudan nötralizasyonu olabilir. Diğer yandan heparinler eozinofillerin mobilizasyon mekanizmasına da zarar verebilirler. Heparine 10 dakika süreyle maruz kalan eozinofillerin RANTES ve fMLP 'ye verdiği kemotaktik yanıt bozulmaktadır. Heparin, PAF veya allerjenin tetiklediği havayolu eozinofil akümülyasyonunu baskılamaktadır. Bununla beraber heparinin ancak yüksek dozlarda antijene verilen bronşiyal eozinofiliyi inhibe edebileceği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise 100 Ü/kg standart intravenöz heparin tedavisiyle PAF 'a bağlı havayolu aşırıcevaplılığının engellenebileceği ifade edilmiştir.

*** HEPARİN & FİZYOLOJİ:**

Heparin in vitro PGI2 'i inhibe eder. Bununla birlikte antitrombin III ile trombosit agregasyon yeteneğini azaltır. Heparin ayrıca lenfosit ve osteoblastları da inhibe eder. Heparinin damar duvar permeabilitesi üzerine etkisi vardır.

*** HEPARİN & METABOLİZMA:**

Heparin endotel ve makrofajdaki reseptörlerine bağlanıp hücre içine alınır. Daha sonra da depolimerize edilir. Molekül ağırlığı arttıkça heparin klirensi artar. Heparin birçok plazma proteinine bağlanır: Vitronektin, fibronektin, Von Willebrant faktörü, trombosit faktör 4, histidinden zengin glikoprotein gibi. Yarılanma ömürleri 30 dakika-3 saat arasındadır.

*** HEPARİN & PIHTILAŞMA:**

Heparin pıhtıyı eritmez ama pıhtının büyümesini ve yeni pıhtı oluşmasını engeller. Dolayısıyla pıhtının yayılmasını ve rekürrensini engeller. Heparin pulmoner emboliyi önleyemez. Ama trombüs oluşumunu engellediği için yeni embolizasyona da indirekt olarak mani olur. Heparin, trombüs üzerine trombosit agregasyonunu engeller. Böylelikle heparin, büyümeyen trombüslerin erimesini de indirekt olarak kolaylaştırır. 15.000-20.000 ünitelik heparin bolusu, trombosit agregasyonu sonucu mediyatör açığa çıkışını engeller. İnsanların tersine köpekte heparin, pıhtı rezolüsyonunu artırır. Literatürde 500-600 Ü/kg. heparinin yeni pıhtı oluşumunu durdurduğu belirtilmiştir. Fakat heparinin kg. başına verilmesi doğru değildir. Çünkü heparinlerin protein ve endotele bağlanmaları çok farklıdır.

Heparin antitrombin III ile birleştiğinde, onda moleküler konfigürasyon değişikliğine yol açar. Faktör 2, 9, 10 'u inaktive eder. Antikoagülan özellikleri, antitrombin III 'e yüksek afinitesi olan özgül bir pentasakkarid dizisine bağlıdır. Antitrombin III seviyesi normalin % 60 'na inerse heparinin etkisi belirgin derecede azalır.

*** HEPARİN & TEDAVİ:**

Başlangıçta heparin infüzyonu 1000-1300 Ü/saatdir. Heparin infüzyon şeklinde verilemiyorsa (4x1) subkutan veya intravenöz verilebilir. Heparin tedavisinde pıhtılaşma zamanı normalin 1.5-2.5 katı olmalıdır. Heparinle konvansiyonel tedavi 7-10 gün ve ardından 3-6 ay süreli oral antikoagülyasyondur. Ama artık her iki ilaç eşzamanlı başlanmakta ve protrombin zamanı arzu edilen düzeye ulaşınca (4-5 gün) heparin kesilmektedir. Antikoagülyasyon, yeni embolilerin oluşmasını % 50 oranında azaltır. Bir çalışmada kontinü heparin infüzyonunun 4 saatlik bolus enjeksiyonluk uygulamaya göre hemorajik komplikasyonları azalttığı ama emboli rekürrensini daha fazla olduğu iddia edilmiştir. Hastada tromboflebite ait klinik belirtiler yoksa heparin tedavisine başlandıktan 10 gün sonra mobilize edilebilir.

Heparinle antikoagülyasyonda en çok kullanılan test APTZ 'dir. APTZ, kontrolün 1.5-2.5 katına çıktığında trombüse fibrin ve trombosit kümelenmesini durdurur. Fakat bunun bir istisnası, heparin tedavisine başladıktan sonraki 30 dakika içinde halen bir trombosit agregasyonu olduğudur.

*** HEPARİN & TROMBOSİTOPENİ:**

Heparin tedavisine bağlı trombositopeni immünolojik bir olaydır ve heparin-trombosit faktör 4 kompleksine karşı oluşan antikorlar tarafından oluşturulur. 4 günden uzun süre heparin kullananlarda görülen "white clot" sendromunda trombosit sayısı genellikle 55.000/mm³ 'ün altındadır. Arteriyel ve/veya venöz sistemde inatçı ve ekstremiteleri tehdit eden beyaz trombüsler gelişir. Trombositlerden

zengin trombüsler damarı tıkayarak cilt nekrozuna yol açabilirler. IgG-heparin immün kompleksine bağlı trombositopeni en sık tedavinin 3-15. günlerindedir ve ilacın kesilmesinden sonra 4 gün içinde normale döner. İnek akciğerinden elde edilen heparinde trombositopeni riski % 15 iken domuz barsağından elde edilende risk % 6 gibidir.

Tanıda heparin-trombosit faktör 4 IgG antikor testine bakılabilir. Ancak geç sonuç verir. Tedavide tüm heparinler kesilmelidir. Heparine bağlı trombositopeni gelişmiş olgularda tromboz varsa argotroban gibi bir direkt trombin inhibitörü kullanılabilir. Argotroban etkinliği APTZ ile takip edilir, karaciğerde metabolize edildiğinden böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Başka bir direkt trombin inhibitörü olan lepirudin ise böbreklerce atılmaktadır (Lewis BE et al. Circulation 2001; 103: 1838-1843).

*** HEPARİN & YAN ETKİ:**

Heparin intravenöz veya subkutan uygulanabilir. Kullanım sırasında intramüsküler enjeksiyon yapılması hematom riskini gündeme getirir. Heparin kemikte tip 1 kollajen ve DNA sentezini inhibe eder.

Heparin, gastrointestinal, üriner ve serebrovasküler kanama riskini artırır. Hemorajik komplikasyonlardan kaçınmak için dikkat edilmesi gereken en önemli nokta heparin dozudur. Heparine bağlı kanamalarda infüzyonu durdurursak 1 saat içinde kanama durmalıdır. Devam ediyorsa 50 mg. protamin verilebilir.

*** HEPATİT:**

Viral, alkolik, otoimmün, ilaca bağlı, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, hemokromatozis durumlarında hepatit olabilir. **VİRAL HEPATİT** 'e bakınız.

*** HEPATİT & VİRAL & A:**

Fekal-oral yolla bulaşır. Kuluçka süresi 15-45 gündür.

*** HEPATİT & VİRAL & B:**

HBV bir Hepadna virustur. Tropikal bölgelerde HBV enfeksiyonu % 20 'lere kadar ulaşır. HBsAg kapsidi 20 nm 'lik kürecik ve tübüllerden ibarettir. HBsAg 'nin molekül ağırlığı 2.5 milyon kadardır. Türkiye 'de HBsAg pozitifliği % 7 'ye kadar çıkmaktadır. Anti-HBs pozitifliği % 45, Anti-HBc pozitifliği ise % 5-10 civarındadır. Yani Türkiye 'deki her iki insandan biri HBV ile temas ediyor. Anti-HBe pozitifliği DNA 'nın hepatosit DNA 'sına entegre olduğunu gösterir.

Mikroorganizma paranteral yolla bulaşır. Kuluçka süresi 1-5 aydır. Çocukta % 30-90 kronikleşirken erişkinde % 5-10 kronikleşir. Primer karaciğer kanserlilerin % 80 'nden HBV sorumlu tutuluyor. HBV immün kompleksler oluşturarak ürtiker yapabilir.

Kronik hepatit-B 'lilerin % 30-40 'nda alfa-interferon ile uzun süreli remisyonlar elde edilebilir. 4 ay süreyle, haftada 3 kez 5-10 milyon/gün kullanılır. Hepatit-B aşısı 1 ay arayla 2 doz yapılır. 6 ay sonra rappel vardır. HBV aşısı dondurulmaz. HBsAg(+) olan annenin çocuğuna ilk 12 saat içinde 0.5 ml. intramüsküler HBV aşısı yapılır. 1 ve 6. ayda rappel dozlar yapılır.

*** HEPATİT & VİRAL & C & BULAŞMA:**

Hem paranteral hem fekal-oral yolla bulaşır. Mukozada lezyon bulunması durumunda mukozalardan da geçebilmektedir. Gebelik sırasında anneden bebeğe bulaşma riski % 1-3 'dür. Enfekte olan kişilerin % 80 'nde 6 ay içinde hastalık kronikleşmektedir. Oysa bu oran hepatit-B 'de % 10 gibidir.

*** HEPATİT & VİRAL & C & EPİDEMİYOLOJİ:**

HCV 1989 yılında bulunmuş olmasına rağmen Fransızların % 1 'i bu virüsü taşımaktadır. Dahası HCV ile enfekte olmuş kişilerin % 80 'nde viremi sürmektedir. Kuluçka süresi 1-3 aydır. RNA virusudur.

*** HEPATİT & VİRAL & C & KLİNİK:**

Posttransfüzyon hepatitlerin % 90 'nda etken HCV 'dir. Bu virus % 50 olguda kronik hepatite yol açar. Kronik diyebilmek için transaminaz yüksekliğinin 6 ayın üzerinde sürmesi gerekir. Kronikleşenlerin % 20 'sinde siroz gelişir.

*** HEPATİT & VİRAL & C & TEDAVİ:**

Tedavide alfa-interferon kullanılır.

*** HEPATİT & VİRAL & KOMPLİKASYON:**

EBV, CMV, Herpes simpleks ve Adenoviruslar akut hepatite yol açabilir ama immün sistemi normal olanlarda kronik hepatite yol açamazlar.

Viral hepatitin akut komplikasyonları: Karaciğer koması, Fulminan hepatit, karaciğer nekrozu (sarı karaciğer atrofisi) 'dır. Karaciğer komasında GABA reseptörleri artar. % 10 'luk serum glukozile kullanılabilir. Basit bir viral hepatit % 80-90 iyileşirken fulminan hepatit ancak % 5-10 oranında iyileşir. Viral hepatitte sarılığın bir-ikinci günü akut karaciğer nekrozu ihtimali en yüksektir.

Viral hepatitin geç komplikasyonları: Kronik hepatit, postnekrotik siroz, hepatoma, immün kompleks hastalığı (poliarteritis nodosa, glomerulonefrit)

*** HEPATOMEGALİ:**

3 yaşa kadar hepatomegali anlamlı değildir. Sirozda karaciğer kenarı künттür. Kenarı girintili-çıkıntılı, taş gibi sertse metastatik tümör düşünülür.

*** HEPATOPULMONER SENDROM:**

Karaciğer fonksiyon bozukluğunun yol açtığı akciğer içi damarsal anormallikler ile hipoksemi arasındaki ilişkidir. Sirozuların 1/3 'nde hipoksemi vardır. Sirozda hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon bozulmaktadır.

Hepatopulmoner sendromda akciğer perfüzyon sintigrafisi, kontrast enhanced ekokardiyogram veya pulmoner anjiyografi ile sendroma özgü yapısal anormallikleri saptamak, multipl inert gaz eliminasyon tekniği ile veya % 100 oksijen uygulamanının hipoksemiye etkilerini değerlendirerek akciğerde gelişen fonksiyonel bozuklukların tipini belirlemek mümkün olabilmektedir.

*** HEPATOSİT:**

Agranüler endoplazmik retikulum yüzeyi, membran yüzeyinin 30-40 mislidir.

*** HERAKLEİTOS:**

Durağan, değişmez hal doğal durum değildir. Sürekli değişme yetisi herşeyin içinde vardır.

*** HEREDİTER HEMORAJİK TELENJEKTAZİ:**

Yüz, nazofarinks, ağızda mukozal membranlarda, toraks ve tırnak yataklarında hemanjiyomlar vardır. Gastrointestinal sistem, respiratuvar sistem, santral sinir sistemi ve genitoüriner sistemi de tutabilir. Hastalık kadında sıktır. Pulmoner arteriyovenöz anevrizmalı hastaların yaklaşık yarısında deri veya müköz membranlarda telenjektazi ve telenjektazili hastaların 1/3 'ünden fazlasında akciğerde arteriyovenöz anevrizmalar vardır.

*** HEREDİTER LENFÖDEM: Milroy hastalığı**

*** HERİNG-BREUER REFLEKSİ:**

1868 'de Hering ve Breuer anestezi altındaki hayvanlarda akciğerin şişirilmesiyle diyafragma hareketlerinin inhibe olduğunu göstermişlerdir. Vagus yoluyla işleyen, akciğerin ekspansiyonuyla inspirasyonu durdurup ekspirasyonu başlatan bu reflekslere "Hering-Breuer refleksleri" denilmiştir. Vagotomide solunum yavaşlar ve derinleşir. Bu refleksin afferent uyarımları ısıya karşı hassas olan özel bir takım vagus lifleridir. Vagal afferent inputlar dorsal respiratuvar gruptan çıkan inspiratuvar impulsları inhibe eder. Bu refleks insan yenidoğanında da vardır.

*** HERMANSKY-PUDLAK SENDROMU:**

Okülokutanöz albinizm, görsel bozukluk (astigmatizm, konjenital nistagmus), trombosit disfonksiyonuna bağlı kanama (burun kanaması, diş eti kanaması) eğilimi, inflamatuvar barsak hastalığı, böbrek hastalığı ve akciğer fibrozisine bağlı semptomlarla kendini gösteren otozomal resesif bir metabolik hastalıktır. Lizozomal bir defekt nedeniyle akciğerde alveoler makrofajlarda, retiküloendotelial sistem, kemik iliğinde, barsak ve böbreklerde "Ceroid" adı verilen bal mumu benzeri

bir madde birikir. Bu hastalarda trombosit agregasyonunun ikinci fazında görev alan “yoğun cisimcikler” ya yoktur yada iyice azalmıştır.

* HERNİ & KLİNİK:

Fıtığın yapışmasına inkarserasyon, boğulmasına strangülasyon denir. Omfalomezenterik kanal fibrotik bant halinde kalıp barsağı karın duvarına bağlarsa torsiyon ve boğulmaya neden olabilir. Hernilerin % 9 ‘u karın duvarı yaralanmalarından sonra % 9 ‘u göbek fıtığı % 3 ‘ü femoral fıtık şeklindedir. % 2 ‘si epigastrik fıtıktır.

Fıtık kesesi içinde pankreastan başka her organa rastlanmıştır. Fıtık kesesi içinde en sık omentum majus 2- ince barsak girer. İçinde omentum varsa fıtık hamur kıvamındadır. Barsak varsa yumuşaktır. Fıtık omentum ile doluysa mat, barsaklar varsa timpan ses duyulur. Fıtığın içinde barsak varsa redüksiyon sırasında bir gurultu duyulabilir. Fıtık uzun zamandır sürüyorsa içeri sokmak mümkün olmaz. Çünkü fıtık kesesi içindeki omentum keseye yapışmıştır. Dizleri bükmeden bacakları dikine kaldırırsak fıtık belirginleşir: Carnett testi.

Fıtıkların % 75 ‘i kasık fıtığıdır. İnguinal hernilerin % 60 ‘ı direkt, % 15 ‘i indirektir. Apandisit ameliyatı geçirende fascia transversalis iyi dikilmediyse kasık fıtığı daha sıktır. Muskulus obliquus abdominis internus kırılaşmaya başladığı yer = Spigelian Hattıdır. Burası zayıf bir bölge olarak hernileşmeye müsaittir. Direkt inguinal hernide % 8-10, indirekt inguinal hernide % 2 nüks olur. Başlıca nüks nedenleri kötü materyal, kötü teknik, doku zayıflığı, enfeksiyondur. Nüks için predispozan faktör varsa retansiyon dikişi atılır. Herni operasyonunda non-absorban materyal kullanılır. Postoperatuar 1.5-2 ay ağır iş yaptırılmaz.

* HERNİ & MORGAGNİ:

Önde retrosternal, içinde çoğu kez omentumun bulunduğu Morgagni hernisi, sağ kardiyofrenik açığı kapatabilir. **BAKINIZ DİYAFRAGMA & HERNİ**

* HERNİ & STRANGÜLASYON:

Tek bir ans dolmuştur. Valvula conniventes ‘e ait çizgiler kaybolmuştur. Kolon gazları kaybolabilir. Radyogramda çok geniş bir ans görülür. Haustra girintileri yoktur. Ağrı ani, devamlı ve çok şiddetlidir. Gaz-feçes çıkışı yoktur. Kusma hemen hemen ağrıyla eş zamanlıdır. Kusma sık ve boldur. Barsak ve mezenter içine bol su kaybedildiği için erkenden bir şok tablosu oluşur. Öksürük ile strangüle fıtık büyümmez. Karında hassasiyet ve direnç vardır. Boğulmanın başlıca kriteri rebound ‘dur. Boğulmuş fıtıkta genel durum hızla bozulur. Parasentez yapılırsa kanlı bir peritoneal sıvı alınabilir. Strangüle herni 6 saat içinde opere edilmelidir, yoksa rüptüre olup peritonite gider. Strangülasyonun en sık nedeni britler, fıtıktır. Çevresi sert dokularla çevrili olduğu için femoral herninin boğulma riski fazladır.

* HERPANJİNA SENDROMU:

Coxsackie A virusuna bağlı orofaringeal mukozada küçük veziküller ve mukoza ülserleri vardır. Klinikte ateş, boğaz ağrısı ve halsizlik görülür.

* HERPES GESTASYONALİS:

Perivasküler lenfosit, eozinofil infiltrasyonu, subepidermik papüller vardır. Bazal membran lamina lucida ‘sında IgG, C3 bulunur. Püstüller ve hipokalsemi sıktır. Tedavide steroidler kullanılır.

* HERPES SİMPLEX:

Tip 1 dudakta, tip 2 genital bölgede yerleşir. İntranükleer, tüm nükleusu kaplayan, buzlu cam görünümünde inklüzyonlar yapar. Skuamöz hücre veya bronş epitel hücrelerinde Molding etkisi gösteren multinükleasyonlar oluşturur.

Çocuklarda jinvostomatit, erişkinlerde faringotonsillit, immünosupressif olgularda trakeit ve pnömoni yapmaktadır.

* HETEROFİL ANTİKOR DENEYİ:

Enfeksiyöz mononükleoz tanısında kullanılan bir aglütinasyon testidir. Difteri olmuş birine attan elde edilen anti-toksin içeren serum verilirse o kişi at serumuna karşı heterofil antikor oluşturabilir. Bazan herhangi bir hastalığa ait olmayan heterofil antikorlar da görülür. Bunlara Forsman antikoru da

denir. Enfeksiyöz mononukleozda elde edilen heterofil antikorlar kobay böbrek ekstresiyle absorbe edilmez, ama hastalığa ait olmayan heterofil antikorlar absorbe edilir. Buna karşın enfeksiyöz mononukleozda oluşan heterofil antikorlar kaynamış sığır eritrositleriyle absorbe olmaktadır. İşte bunların varlığı PAUL BUNNEL deneyi ile anlaşılır. Enfeksiyöz mononukleoz seyrinde IgM tipinde heterofil antikorlar oluşur. Heterofil antikorlar geçirilmiş enfeksiyözmononukleozda araştırılmaz. Çünkü katabolize olmuşlardır.

*** HEV: Hepatit E virusu**

Kalisiviruslar ailesine benzeyen bir RNA virusudur. Kuluçka süresi 2-9 ortalama 6 haftadır. Klinik tablo ateş ve gastroenterit şeklinde başlar. İkterin ortaya çıkmasıyla bu bulgular kaybolur. İkterli dönem 3-6 hafta sürer. Olguların % 5 'nde görülen fulminan hepatit hamile kadınlarda sıktır. HEV, fekal-oral yolla bulaşmaktadır.

*** HEVESY: György (1885-1966)**

Hafniyum elementini bulan Macar kimyacıdır. Tarihte ilk kez radyoaktif izotopları izleyerek canlılarda biyofizik incelemeler yapmıştır.

*** HFJV: High Frequency Jet Ventilation**

Bu modda havayollarına dakikada 300 'e varan hızda aralıklı hava püskürtülür. Genellikle çocuklarda kullanılan bu teknikte tidal volüm küçük havayolu basıncı düşük olduğu için bu ventilasyon sırasında hasta spontan olarak soluyabilmektedir.

*** HIÇKIRIK:**

İrade dışı, ritmik, kronik spazmodik diafragma kasılmalarıdır. Peritonit, akut mide dilatasyonu, ince barsak distansiyonu, üremik yaşlılarda olabilir.

*** HIV: Human Immunodeficiency Virus**

Primer olarak lenfotropik bir retrovirustur. Sitopatik etkisi yanında CD4 hücrelerini indükleyerek, bunların enfekte olmamış lenfositleri de içeren sinsitia oluşturmaya neden olur. Böylece HIV enfekte bir lenfosit, birçok diğer lenfositin fonksiyonlarını bozar. HIV, lenfositin yüzeyindeki CD4 reseptörlerine bağlandığı için solübl ve hücrel antijenlere verilen cevap bozulmaktadır.

HIV, monositlerde sitopatik etki yapmaz ama monosit fonksiyonunu bozar. Monosit kemotaksis yapamaz ve killing fonksiyonu devre dışı kalır. Dahası virus için rezervuar görevi görür ve HIV virusunu santral sinir sistemine taşır.

HIV-1 enfeksiyonlu anneden yenidoğana virusun bulaşma riski % 13-40 'dır. HIV(+) 'lilerde bakteriyel pnömoni riski 5-80 kat fazladır. HIV(+) 'lilerin % 30-50 'sinde Mycobacterium Avium Complex vardır. Bu yüzden rifabutin ile profilaksi yapılmaktadır.

*** HİATUS HERNİSİ & KLİNİK:**

Tüm fıtıkların % 1 'idir. (1/1000) sıklıkta görülür. İleri yaşta, şişman kadında, kabızlık, gebelik, kronik bronşit gibi karın içi basıncı artmış kişilerde sıktır. Hiatus hernisi pek belirti vermez. Substernal yanma en sık görülen belirtidir. Mide sıvısının özefagusa geçmesi pirozis 'e (yanma) yol açar. Yer süpürürken, ayakkabı bağlarken, yatarken pirozis oluşabilir. Reflü özefajit de bir öksürük nedenidir. Hiatus hernisinde disfaji geç bir bulgudur.

Hiatus hernisinde kardiya basıncı düşer. Arteria gastrica sinistra 'nın mide kardiyasını yeterli şekilde asmamış olması ve freniko-özefajeal ligamentin yetersizliği etiolojide yer alan faktörlerdir. Hastaların % 10 'nda Senn triyadı vardır: (Hiatus hernisi, safra kesesi hastalığı, divertiküloz koli). Hiatus hernililerin % 20 'sinde duodenal ülser vb. gibi yandaş bir hastalık vardır.

Hiatus hernisi → Barret özefagus → özefagus perforasyonuna götürebilir. Hiatus hernisi % 95 sliding hernidir. Sliding hernide özefajit sıktır. % 5 rolling herni (paraözefajeal herni) görülür. Rolling hernide fıtık kesesi içinde mide vardır. Özefagus normal boyunda, kardiya diafragma altındadır.

*** HİATUS HERNİSİ & RADYOLOJİ:**

Hiatus hernisinde hasta Trendelenburg pozisyonuna alınıp karnına yastık konarak grafi çekilir. Hastalık PA akciğer grafisinde çift kontur verir. Midenin içindeki hava nedeniyle hava-sıvı seviyesi görülebilir.

*** HİATUS HERNİSİ & TEDAVİ:**

Hiatus hernisinde özefagoskopi yapılmasının nedeni özefajiti öğrenmektir. Özefajit yoksa cerrahi düşünülmez. Özefajit geçmiyorsa, kanama ve boğulma gibi komplikasyonlar söz konusuysa hiatus hernisi opere edilir. Paraözefajeal herniler daha sık boğulur. Hiatus hernisinde Nissen funduplicatio veya Hill gastropexi yapılabilir.

*** HİBRİDOMA & TEKNOLOJİ:**

Deney hayvanları önce protein, hücre veya hücre membranı gibi antijenik maddelerle immünize edilirler. Hayvanda antikorlar oluştuğundan sonra dalağından lenfositler izole edilir ve bunlar myeloma hücreleriyle hibridom hücreler meydana getirilir. Hibridom hücreleri hipoksantin aminopteridin timidin 'den oluşan kültür ortamında selektif olarak üretilirler. Füzyona uğramayan lenfositlerle myelom hücrelerinin bu ortamda yaşamaları mümkün değildir ve zamanla elimine olurlar. Hibridom hücreleri B lenfositler gibi antikor üretirlerken myelom hücreleri gibi de sınırsız bir şekilde çoğalırlar. Daha sonra belli seleksiyon metodları ile klonlar birbirinden ayrılarak monoklonal antikorlar elde edilmiş olur.

*** HİDATİDOZİS: KİST HİDATİK**

Hidatik kist, Echinococcus granulosus'un ara konağın dokularında oluşan bir larva (metasestod) evresidir. Gerek erişkin şekilleri gerekse larva şekillerinin hem evcil hem de yabani hayvanlarda bulunmaları nedeniyle hastalıkla savaş zorlaşmaktadır.

*** HİDATİDOZİS & AKCİĞER & KLİNİK:**

Tüm kist hidatiklerin % 20-25 'i akciğerde yerleşir. Yine çocuklarda en sık yerleşim yeri akciğerlerdir. Karaciğerdeki sinüzoidal kapillerlerden geçmeyi başaran larvalar ile; hipogastrik ve hemoroidal venler yada lenfatiklerle kalbe ulaşanlar, akciğerde yerleşirler. Akciğerlere ulaşma hematojen, lenfatik, transdiyafragmatik ve nadiren inhaler yolla olabilir. Vena kava ile vena porta arasında bulunan vena coronaria ventriculi (Spalthoz bağı) ile parazit doğrudan akciğere gelebilir (İnci İ ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 1997; 3: 28-33).

Akcığer kist hidatigi % 8-20 bilateralidir. Kist hidatik sağ akciğerde sola göre 2 kat daha fazladır. Akciğerde kist hidatik saptanan olguların % 10-60 'nda karaciğerde de kist hidatik vardır. Akciğer kist hidatikleri erkekte, karaciğer kist hidatikleri kadında siktir. Akciğer kist hidatikleri genelde unilateraldir.

Hastalık çoğu kez asemptomatik seyreder. Semptomlar kistin lokalizasyonu ve büyüklüğüne bağlıdır. Belli bir büyüklüğe ulaştıklarında bronş, damar gibi yapılara basarak öksürüğe neden olurlar. Kist büyüklüğünün iki katına çıkma zamanı ortalama 4-5 aydır (Kurutepe M. Heybeliada Tıp Bülteni 1996; 2: 7). Akciğer kist hidatiginde ilk semptom öksürüktür. Hastalar öksürükle birlikte soğan zarına benzeyen germinatif tabakayı ekspektore edebilir. Hemoptizi, öksürük, dispne, göğüs ağrısı ortaya çıkabilir. Yerleşim yerlerine göre parietal plevra irritasyonu ile göğüs ağrısı, diyafragma irritasyonu ile göğüs ağrısı, diyafragma irritasyonu ile omuz ve karın ağrısı gelişebilir.

*** HİDATİDOZİS & AKCİĞER & KOMPLİKASYON:**

Kist hidatikte en sık görülen komplikasyon perforasyondur. Kist rüptürü nedeniyle etrafa yayılan kız kistler hastalığın çevre dokulara sıçramasına yol açar. Rüptüre bağlı olarak kistlerde sekonder enfeksiyon ve apseleşme de görülebilir. Kist hidatik % 1-6 plevraya rüptüre olur. Operasyon sonrası tekrar kist gelişme riski % 10 civarındadır. Vena kava süperior sendromu ve Horner sendromu oluşabilir. Bronkoplevral, bronkobilyer fistül, sekonder amiloidozis diğer komplikasyonlardandır.

*** HİDATİDOZİS & AKCİĞER & PATOGENEZ:**

Köpekler, Ekinokok şeritini koyun, sığır, keçi, domuz gibi hayvanların kistli organlarını çiğ olarak yiyerek alırlar. Şeritler barsakta 5-12 ortalama 7 haftada gelişip yumurtalarını dışkıyla ortama saçarlar. Bu yumurtaları alan insanda kist hidatik meydana gelir. Echinococcus granulosus 'un embryonlu yumurtası, barsak kanalında açılıp mezenter dolaşımına girer. Vena porta yoluyla karaciğere

gelen onkosfer, akciğere gidip akciğer kist hidatiğini oluşturur. Karaciğere yerleşip rüptüre olan kistlerle transdiyafragmatik veya inhalasyon yoluyla da akciğer kist hidatiği oluşabilir.

*** HİDATİDOZİS & AKCİĞER & RADYOLOJİ:**

Patlamamış hidatik kistlerin akciğer grafisinde sınırları keskindir. Oval veya sferik görünimleri karakteristiktir. Alt lob posterior segmentte sıkırlar. Sağlam kistlerin büyüklükleri inspirasyon ve ekspirasyon sırasında değişim gösterir. Bu durum "Escurado-Nemerew belirtisi" olarak tanımlanmaktadır. Diyafragmaya yakın kistler "Batan güneş" (sunset sign) şeklinde görünüm verir. Kistin egzocyst tabakası yırtılıp havanın endocyst ile egzocyst arasında birikmesiyle "hilal belirtisi" ortaya çıkar. Hem egzocyst hem endocystin yırtılması ve sıvı içinde yüzmesiyle "nilüfer belirtisi" oluşur. Çift kubbe belirtisinde her iki membran yırtılmış ve sıvının bir kısmı ekspektore edilmiştir. Rezolüsyonu gecikmiş akciğer patolojilerinde kist hidatik mutlaka düşünülmelidir.

Aerik kistte germinatif tabaka ya tamamen ekspektore edilmiş veya dış tabakaya yapışmıştır. Kist içinde hiç sıvı yoktur. Hidroaerik kistte ise germinatif tabaka ya ekspektore edilmiş veya egzokiste yapışmıştır. Kist boşluğunda bir miktar sıvı vardır. Su üzerinde yüzen germinatif membran "nilüfer belirtisi" (sign of camelot) verir. Çevre fibröz doku yırtılıp, bununla kist arasına hava girerse hilal ay şeklinde hava gölgesi oluşur. Buna "meniskus belirtisi" denir. Tam çökmemiş bir germinatif membranın içine hava girerse "çift kubbe" görünümü ortaya çıkar.

*** HİDATİDOZİS & AKCİĞER & TANI: BAKINIZ HİDATİDOZİS & TANI**

Öyküde endemik bölgede yaşama önemli bir bulgudur. Kist sıvısı ve membranlarının ekspektorasyonu akciğer kist hidatiklerinin tanısı için önemlidir. Tanı için rutin laboratuvar incelemelerinin fazla bir önemi yoktur. Periferik kan eozinofilisi hastaların % 25 'nde görülmektedir.

Akcığer kist hidatiklerinin serolojik tanısında duyarlılığı en yüksek olan test IgG ELISA 'dır. İndirekt hemagglütinasyon testi ikinci sırada yer alır ve gerek tanı gerekse tedavinin izlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Hastalığın iyileşmesiyle serolojik titrasyonlar da aşamalı olarak azalır ama yıllarca pozitif de kalabilir. Yıllar sonra serolojide oluşan artış yeni kist oluşumuna işaret edebilir.

*** HİDATİDOZİS & AKCİĞER & TEDAVİ:**

Akcığer kist hidatiklerinin öncelikli tedavisi cerrahidir. Ancak komplike olmayan küçük kistlerde, çok fazla sayıda kist bulunması halinde, cerrahi tedaviyi tolere edemeyecek veya etmeyen hastalarda tıbbi tedavi uygulanır. Kemoterapi amacıyla benzimidazol türevleri (albendazol, mebendazol) kullanılır. Günde iki doz şeklinde albendazol (10-15 mg/kg) veya mebendazol (40-50 mg/kg) verilir. Yalnız 4 haftalık kürler arasında 1-2 haftalık ilaçsız dönemler bırakılır. En az 3 ay tıbbi tedavi sonrası kistte küçülme veya yapısal değişiklikler varsa tedavi süresi uzatılabilir.

Cerrahi tedavide ana amaç hastalığın total eksizyonu ve maksimum parankim korumadır. Segmentektomi, lobektomi ve pnömonektomiden olabildiğince kaçınmalıdır. En sık uygulanan cerrahi teknik torakotomi ile kist içeriğinin tamamen boşaltılması (kistotomi) ve kist kavitesinin kapatılmasıdır (kapitonaj). Bilateral kistler medyan sternotomi ile opere edilebilir. İkinci bir torakotomi ne hasta tarafından arzu edilir ne de tek seanslı operasyona göre avantajı vardır (Cetin G et al. Thorac Cardiovasc Surg 1988; 35: 114). Aynı şekilde posterolateral torakotomi ve frenotomi yapılarak aynı seansta hem akciğer hem de karaciğer kist hidatiği opere edilebilir. Lobun tamamı harap olmuşsa lobektomi önerilir. Yalnız kapitonaj, akciğer parankimini distorsiyone uğrattığı için multipl kistli olgularda bu önemli bir yan etki oluşturabilir (İnci İ ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 1997; 3: 28-33).

Cerrahiye adjuvan kemoterapi uygulamasının protoskoleksleri inaktive ederek nüks riskini azalttığı, ayrıca kist içi basıncı düşürerek kistin çıkarılmasını kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir. Adjuvan kemoterapi süresinin ne kadar olması gerektiği tam olarak bilinmemekle beraber, cerrahiden en az 4 gün önce başlanması, albendazol için en az 1 ay, mebendazol için en az 3 ay kullanılması önerilmektedir.

Hastalığın önemli bir özelliği, kendiliğinden gerileyebilmesi veya kimi zaman tamamen düzelmesidir. Spontan remisyon oranı % 13-28 'dir. Neden bazı kistlerin büyüme göstermediği, gerileyip kaybolduğu, bazılarının ise hızla büyüdüğü ve ek olarak yeni kistlerin gelişmesine neden olduğu tam olarak anlaşılamamıştır.

*** HİDATİDOZİS & AŞI:**

Kistlerden elde edilen antijenlerle oluşturulan immünite sadece kist oluşumundan sonraki devreye etkilidir. Kistlerin boyutunun küçük kalmasına veya kistin kalsifikasyonuna neden olabilmekte ama kist oluşumunu engelleyememektedir. Deneyisel çalışmalar hidatidozda aşılama için onkosferlerden elde edilen antijenlerin en uygun olduğunu göstermiştir. Bu antijenlerden özellikle EG95 koyunlarda % 96 koruyuculuk sağlamıştır. EG95 aşısı, bir ay arayla iki kez kas içine enjekte edildiğinde en az bir yıl koruma sağlamaktadır. Oluşan IgG antikorları kompleman varlığında onkosferi lizise uğratarak metasetoda dönüşmesini engellemektedir. Yalnız uzun süre yüksek antikor titreleri için aşının adjuvan ile birlikte kullanılması gerekir. Koruma oranı adjuvansız % 18 iken adjuvan ile % 96-98 'e çıkmaktadır (Gönlügür U, Gönlügür TE ve ark. Ekinokok antijenleri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 162-4).

* HİDATİDOZİS & ENFEKSİYON:

Echinococcus granulosus 'un erişkin şekli köpeklerin ve diğer etçil memelilerin ince barsaklarında, larva veya sulu kist (metasetod) denilen şekli ise otçul memeli hayvanların (koyun ve sığır) çeşitli iç organlarında yaşamaktadır. En sık rastlanılan etken E. granulosus iken seyrek olarak E. multilokularis 'e bağlı olgular bildirilmektedir. Parazitin insana bulaşması sıklıkla enfekte köpeklerden olmaktadır. Enfekte köpeklerin anüslerinde, kıllarında ve yattığı yerlerde çok sayıda yumurta bulunur ve insana fekal-oral kontaminasyonla kolayca bulaşabilir. Yine kirlenmiş gıda ve su yoluyla da bu yumurtalar alındığında da enfeksiyon oluşabilir. Türkiye 'de yapılan çeşitli araştırmalarda parazitin özellikle sokak köpeklerinde yaygın olduğu (% 0.3-59.2) gösterilmiştir.

Asıl enfeksiyon zinciri koyunlar ve çoban köpekleri arasındadır. Köpek, ekinokok şeritini koyun, sığır, keçi, domuz gibi hayvanların kistli organlarını çiğ olarak yiyerek alırlar. Şeritler barsakta 5-12 ortalama 7 haftada gelişip yumurtalarını dışkıyla ortama saçarlar. Bu yumurtaları alan insanda kist hidatik meydana gelir. Otçul memeliler gibi insanlar da parazit için arakonaktır. Parazit insanda ince barsak lümeninden portal dolaşıma geçerek karaciğer, periton ve mezenterlerde yerleşmektedir. Parazitlerin bir kısmı ise (% 10-20) portal dolaşımdan sistemik venlere geçerek akciğer ve mediyasten gibi ekstrahepatik organlarda hastalığa neden olmaktadır.

* HİDATİDOZİS & EPİDEMİYOLOJİ:

Ajan patojenin iki epidemiyolojik formu vardır: 1) Silvatik form: Kuzey Kanada ve Alaska 'da endemiktir. Arakonakçı geyiklerdir. 2) Pastoral form: Küçük ve büyük baş hayvancılık yapılan ülkelerde görülür. Arakonakçı koyun ve ineklerdir.

Parazitin yavaş büyümesi, kistin belli bir büyüklüğe ulaşınca dek uzun yıllar geçmesi ve bulgu vermemesi nedeniyle, hastalığın gerçek prevalans değerini belirlemek pek mümkün görünmemektedir. Diğer yandan hastalığın kontrolünün değerlendirilmesinde bir çok çalışmada gerçek prevalans değerlerinin yerine cerrahi insidans oranları kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü de nüfus surveyans çalışmalarında hastane kayıtlarının kullanılmasını önermektedir. Buradan hareketle her yüz bin nüfus için belli bir bölgede tanı konan hidatidoz olgularının sayısını veren insidans hesaplanmaktadır. İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde hidatidoz insidansı yüz binde 0.5 'in altındadır. Avustralya 'nın kırsal kesiminde yüz binde 2.6, Yunanistan ve Kıbrıs 'ta yüz binde 13, Yugoslavya 'da yüz binde 15 iken Uruguay 'da yüz binde 75, Arjantin 'in Rio Negro eyaletinde yüzbinde 143, Çin 'in bazı bölgelerinde yüz binde 197, Kenya 'nın Turkana bölgesinde ise yüz binde 220 gibi yıllık insidans oranları bildirilmektedir. Türkiye genelinde ise insidansın yüz binde 3.3-4 civarı olduğu ve her yıl 2000 kadar yeni olguya tanı konulduğu düşünülmektedir (Gönlügür U ve ark. Hidatidoz epidemiyolojisi. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 76-9).

Ülkemizde hidatidoz için yıllık indeks Aydın ili için yüz binde 1-2 civarında iken Kayseri 'de yüz binde 7 ve Konya 'da yüz binde 17 olarak hesaplanmıştır. Hastane kayıtlarına bakıldığında İzmir 'de insidans yüzbinde 6 çıkmaktadır. Oysa aynı bölgede serolojik ve ultrasonografik yöntemler kullanıldığında bir çalışmada insidansın yüzbinde 291'e, başka bir çalışmada % 3.5 'a tırmadığı görülmüştür. Pratikliği ve güvenilirliği nedeniyle saha taramalarında serolojik testler kullanıma girmiştir. Serolojik yöntemler ile Adana ili Yüreğir ilçesi Çotlu köyünde insidans yüzbinde 585 bulunmuştur. Bu yöntemler ile Elazığ 'da Et-Balık kurumunda çalışan 52 işçinin % 5.7 'sinde, Silivri 'deki 391 çiftçinin ise % 4.8 'inde anti-ekinokok antikorları gösterilmiştir. Söz konusu yüksek oranların riskli meslek grubuyla alakası olması mümkündür. Ancak Malatya 'da otçul hayvanlarla yakın teması olanların % 5.6 'sında, olmayanların ise % 5 'inde serolojik testler pozitif çıkmıştır. Bu da aynı bölgede yaşayan insanların hepsinin aynı oranda enfekte olma riskine sahip olduğunu düşündürmektedir. Yukarıdaki insidans değerleri arasında büyük farklılıklar olması nedeniyle ülkemizde kist hidatiğin gerçek sıklığının

ne olduğunu tam kestirmek pek mümkün görünmemektedir. Bazı kaynaklar 1961-1994 arasında 7.401, bazıları 1944-1994 arasında 13.006, bazıları ise 1987-1994 yılları arasında 21.303 kist hidatik olgusu olduğunu ifade etmektedir. Diğer yandan Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye 'de 1975-1994 yılları arasında operasyonla doğrulanmış 40.242 kist hidatikli hasta vardır (Gönlügür U ve ark. Hidatidoz epidemiyolojisi. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 76-9).

*** HİDATİDOZİS & EPİDEMİYOLOJİ & HAYVAN:**

Hidatidoz sıklığı dünyanın değişik bölgelerinde çok farklı çıkabilmektedir. 1976 yılında Kuveyt 'e Avustralya 'dan gelen koyunların % 90 'nda, Suudi Arabistan 'dan gelenlerin ise %35 'inde bu parazitoza rastlanmıştır. Koyunlarda hidatidoz sıklığı İtalya 'da % 91.3, Yugoslavya 'da % 80 iken Irak 'ta % 10-19, Libya 'da % 8, Fas 'ta % 5.3, Pakistan 'da % 3, Ürdün 'de % 1.3 ve İngiltere 'de % 1-3.3 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, koyunlarda kist hidatik sıklığının Kars 'ta % 48, Bursa 'da % 51, Konya 'da % 52, Sivas 'ta % 59 ve Van yöresinde % 68 civarında olduğunu görmekteyiz. Koyunlarda kistlerin fertilite oranları İtalya 'da % 8 iken Ürdün 'de % 44, Libya 'da % 73, Pakistan 'da % 81 ülkemizde ise % 61 olarak bildirilmiştir. Görüldüğü üzere kist hidatik ülkemizde insan sağlığını tehdit eden ve büyük ekonomik kayıplara yol açan yaygın bir hastalıktır. Koyunlara göre büyükbaş hayvanlarda enfeksiyon oranı daha düşüktür. Sığırlarda kist hidatik sıklığı İngiltere 'de % 1, Irak 'ta % 4-14, Fas 'da % 23 iken ülkemizde bu oran % 23-40 arasında değişmektedir (Gönlügür U ve ark. Hidatidoz epidemiyolojisi. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 76-9).

İnsanlarda kist hidatik en sık karaciğer, sonra akciğerde gözlenmekte iken gerek küçükbaş gerekse büyükbaş hayvanlarda en sık akciğerde yerleşmekte ve bunu karaciğer izlemektedir. Sivas Et ve Balık kombinasında 1985-1988 yılları arasında kesilen 44381 sığırın % 4.5 'unda akciğerde, % 3.4 'ünde karaciğerde kist hidatik görülmüştür. Yine bu 4 yıllık süre içinde kesilen 20830 koyunun % 32.4 'ünde akciğer, % 16.7 'sinde karaciğerde kist hidatik saptanmıştır. Bu da et tüketiminin yüksek olduğu bölgelerde kist hidatığın karaciğerde, bitkisel besin tüketiminin fazla olduğu yerlerde ise akciğerde yerleşme eğiliminde olduğu tezini ortaya çıkarmıştır.

Ara konaktaki kist taramaları dışında kesin konaklarda erişkin parazit sıklığı da araştırılmıştır. Yeni Zelanda 'da köpeklerin % 50 'sinde, Güney Avustralya 'dakilerin % 40 'ında, Hindistan 'ın Pencap bölgesindekilerin % 29 'unda, İzlanda 'dakilerin % 28 'inde E. granulosus enfeksiyonu saptanmıştır. Ülkemizde, köpek bağırsağında E. granulosus sıklığı Sivas 'ta % 16, Kayseri 'de % 24, Bursa 'da % 36 olarak bulunmuştur. Yine Sivas yöresindeki 52 kedi serumunun % 38 'inde anti-ekinokok antikorları saptanmıştır (Gönlügür U ve ark. Hidatidoz epidemiyolojisi. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 76-9).

*** HİDATİDOZİS & İMMÜNOLOJİ: BAKINIZ ECHİNOCCUS GRANULOSUS & İMMÜNİTE**

*** HİDATİDOZİS & KALP:**

İlk kardiyak ekinokokkozis olgusu 1836 'da Williams tarafından bildirilmiştir. Bundan 10 yıl sonra Griesinger, literatürü de tarayarak patolojik olarak teyit edilmiş 15 olgu bildirilmiştir. Kardiyak tutulumun % 0-2 arasında olduğu bildirilmektedir.

*** HİDATİDOZİS & KARACİĞER:**

Akciğer kist hidatikleri erkekte, karaciğer kist hidatikleri kadında sıktır. Hidatidoziste en çok karaciğer (% 60-70) tutulur. Karaciğer sağ lobu ön-altında sıktır. Karaciğer kist hidatığı ortalama 5 sene sonra dolgunluk yapınca bulgu verir. Dolgunluk, Glisson kapsülünü gererse ağrı olur. Karaciğerde basınç nekrozu meydana getirebilir. Damarlarda elastik doku olduğu için safra yollarına daha kolay açılır. Safrayla gelen bakteriler burada enfeksiyon, apse oluştururlar. Kist vena porta veya vena cava 'ya bası yapabilir. Genel bir kural olarak kist 5-10 cm. olmuşsa çıkartılır.

*** HİDATİDOZİS & KLİNİK:**

Kist hidatik gelişmiş ülkelerde daha çok ileri yaşlarda, gelişmekte olan ülkelerde ise genç yaşlarda görülmektedir. Olguların çoğunluğunu 11-30 veya 30-60 yaşları arasında bulan çalışmalar da bildirilmiş olsa da ülkemizdeki olguların yaş ortalamaları genellikle 30-40 arasında çıkmaktadır. Kadın-erkek oranını eşit bulan bir çalışma dışında hemen tüm serilerde kadın hakimiyeti göze çarpmaktadır. Olguların % 53-77 'si kadındır. Organ yerleşimi açısından kistlerin büyük çoğunluğu karaciğeri tutmakta

bunu akciğerler izlemektedir. Literatürde akciğer yerleşimini daha fazla bulan iki çalışma mevcuttur. Ancak bu araştırmacılar çalışmalarına özellikle göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi merkezlerini daha fazla almışlardır. Akciğerden sonra üçüncü sırayı seriye göre periton, dalak, kemik, böbrek gibi organlar almaktadır. Kist hidatik karaciğerde en sık sağ lobu, akciğerde en sık sağ tarafı tutmaktadır. Akciğerdeki lezyon genellikle tek olup alt loblarda daha sık görülmektedir. Tüm kist hidatikler için kadın hakimiyeti olmasına karşın 4911 olguyu inceleyen bir derlemede akciğer kist hidatik olgularının % 52 'sinin erkek olduğu ifade edilmiştir (Gönlügür U ve ark. Hidatidoz epidemiyolojisi. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 76-9).

*** HİDATİDOZİS & KOMPLİKASYON:**

Kist hidatikte en sık görülen komplikasyon perforasyondur.

*** HİDATİDOZİS & PROGNOZ:**

Hidatik kisti içindeki skolekslerin ölmesi için enfekte olması gerekir. Hidatik kist büyümesi ancak skolekslerin ölmesiyle mümkündür. Ancak nadiren skoleksler spontan ölürler.

*** HİDATİDOZİS & TANI:**

Hidatidozda parazitolojik tanı; ameliyat, ekspektorasyon, ince iğne biyopsisi gibi yollarla elde edilen kist sıvılarında kroşe ve skolekslerin mikroskop ile, kist membranlarının histolojik yapısının makroskobik ve mikroskobik muayenesi ile olmaktadır. Bununla beraber kist hidatik içinde her zaman kız kistler gibi özgün histolojik materyaller olmayabilmektedir. Steril kist adı verilen bu durum özellikle sığırlarda sık görülmekte ve tüm kistlerin % 90 'nı oluşturabilmektedir. Ancak bu durumda steril kistin duvarı histolojik olarak incelenirse yine hidatik kiste özgü olan endokist-egzokist ve perikist tabakaları gözlenmektedir. Diğer yandan bazı olgularda kist duvarının da dejenere olduğu bilinmektedir. Belirgin bir klinik tablonun olmaması ve yukarıdaki nedenlerden dolayı araştırmacılar kist hidatik tanısında serolojik testlere yönelmişlerdir. Serolojik testler sadece hasta olguları saptamak için kullanılmaz; asemptomatik kist taşıyıcılarının belirlenmesinde, hastalığın toplumdaki yaygınlığını ve varsa bir kontrol programının etkinliğini göstermek amacıyla da kullanılabilir. Buna ek olarak serolojik testler, olguların tedaviye verdikleri yanıtın izlenmesinde pahalı radyolojik tetkiklerin yerine kullanılabilir. Cerrahi sonrası küçük bir kist gizli kalmış olabilir veya cerrahi esnasında sekonder enfeksiyon gelişmiş olabilir (Gönlügür U ve ark. Kist hidatik tanısında serolojik testlerin değeri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 158-61).

Kist hidatikte serolojik yöntemlerin uygulanması 1906 yılında Ghedini, 1908 yılında Ymaz-Apphatic ve Lorentz ile yine aynı yılda Weinberg ve Parvu tarafından kompleman birleşmesi yönteminin kullanılmasıyla başlamış ve daha sonra çeşitli immünolojik yöntemler geliştirilmiştir. Anti-ekinokok antikorlarının tespiti için indirekt hemaglütinasyon (IHA), indirekt immünofluoresans (IFAT), lateks aglütinasyon, solid faz radyoimmünoassay, immünoelektroforez, counter immünoelektroforez ve ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) gibi teknikler kullanılabilirken ekinokok antijenlerinin tespiti için koaglütinasyon, counter-current immünoelektroforez ve ELISA kullanılmaktadır. Antikorlar cerrahi rezeksiyondan sonra bile uzun yıllar sebat edebileceğinden aktif veya yeni enfeksiyonu araştırmak açısından ekinokok antijenlerine bakılması daha doğrudur. Ancak kist hidatikli hastaların ancak % 33-85 'inde serumda solübl ekinokok antijenleri gösterilebilmiştir. Serolojik testlerin duyarlılığı % 60-90 'dır. Kistin çıkarılmasından sonra antikor titresinde düşme beklenir. Postoperatuvar 1 yıl geçmesine rağmen titreler halen yüksek ise rekürrens akla gelmelidir.

Koyun, keçi, domuz ve insan kökenli hidatik kist sıvılarında molekül ağırlıkları 8-116 kDa arasında değişen en az 15 protein fraksiyonu olduğu, ancak bu fraksiyonlardan 8 kDa ve 116 kDa 'luk fraksiyonlara sadece operasyonla kist hidatik olduğu ispatlanmış olgularda rastlandığı bildirilmiştir. Diğer fraksiyonlar ise başka bir parazit enfeksiyonlu hasta serumlarıyla çapraz reaksiyon vermiştir. Kist hidatik tanısında kullanılan serolojik testler ortak antijenler nedeniyle, Taenia solium, Taenia saginata, Hymenolepis nana, Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Fasciola hepatica, Schistosoma mansoni, Toxocara canis, Toxoplasma gondii, Trichinella spiralis, Oncocerca volvulus, Plasmodium enfeksiyonlarında yanlış pozitiflik verebilir. En fazla yanlış pozitiflik oranı Taenia türlerinde olmakla beraber bu enfeksiyonların % 3-6 kadarında hidatidoz serolojisi pozitif çıkmaktadır. Bu yanlış pozitifliklerden başlıca disülfid köprüsüyle birbirine bağlanan 38 kDa ve 20 kDa 'lık bir molekül sorumludur. Serolojik testlerde kullanılan antijenler, evcil hayvanlardaki fertil kist hidatik sıvısından soyutlanmaktadır. Bununla beraber kist sıvısında sadece parazit kökenli materyal değil aynı zamanda

konakçının serum komponentleri de bulunmaktadır. Konakçı kökenli protein ve antikorlar ise yanlış negatiflik ve pozitifliğin bir başka nedenidir (Gönlügür U, Gönlügür TE ve ark. Ekinokok antijenleri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 162-4).

Hidatidozda immün yanıt son derece zayıf olduğundan düşük konsantrasyondaki antikorları saptamak için duyarlılığı yüksek tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda pek çok yöntem geliştirilmiş olsa da hepsinin yanlış pozitiflik ve negatifliği bulunmaktadır. Antijenin kalitesi, saflığı, doğası; antikoru tip, hangi antijene yönelik olduğu ve kullanılan tekniğe göre serolojik testin duyarlılık ve özgüllüğü çok geniş bir aralıkta değişmektedir. İmmünolojik tanının özgüllük ve duyarlılığını arttırmak için aynı serumun birden fazla serolojik yöntemle test edilmesi gerekir. Birinci testin duyarlılığının, ikinci testin ise özgüllüğünün yüksek olması idealdir (Gönlügür U ve ark. Kist hidatik tanısında serolojik testlerin değeri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 158-61).

*** HİDATİDOZİS & TANI & ELİSA:**

ELISA testinde polistren plaklara emdirilmiş antijen molekülleri ve anti-immünoglobulin eklenmiş renksiz enzimin bulunduğu ortama hasta serumu dökülür. Serumda antikor varsa antijen-antikor-anti-immünoglobulin kompleksi oluşur ve enzim kromojen madde bağlı substratı ile birleşir. Test spektrofotometre ile değerlendirildiğinde absorbans ölçümleri kriter alınır ve belli bir eşik değerin (cut-off) üstü pozitif olarak kabul edilir. ELISA sonucu çıplak gözle de değerlendirilebilir. Oluşan renk, optik dansite değerleri ile irdelenir. Optik dansite değerleri pratikte antikor konsantrasyonunun belirlenmesinde de kullanılabilir. Mesela IgG ELISA testinde anti-insan IgG antikorlarına bağlı enzim alkalen fosfataz ise substratı olan renksiz nitrofenol fosfatı sarı renkli nitrofenoksite çevirecektir. Ülkemizde yapılan iki çalışmada IgG-ELISA 'nın özgüllüğü % 86-88 bulunmuş iken diğer araştırmalarda hep % 98 'in üzerinde sonuçlar alınmıştır. IgG ELISA son derece özgün bir test olmasına karşın duyarlılığı konusunda % 72-76 gibi oranlar yanında % 94-100 oranlarını bildirenler de vardır. Hasta olguları IgG ELISA 'nın yakalayamamasının nedeni kaliteli antijenlerin kullanılmaması olabilir. Saflaştırılmış ekinokok antijenlerinin kullanıldığı ELISA 'nın duyarlılığı % 73 iken işlenmemiş kist hidatik sıvısı kullanıldığında bu oran % 45 'e düşmüştür. Bu kadar düşük oranların nedeni anti-immünoglobuline konjuge edilen enzimin kötü kalitesi de olabilir. Araştırmalar Antijen 5 'in 38 kDa 'lık alt ünitesine göre Antijen B 'nin 12 kDa 'lık alt ünitesinin kullanılmasının ELISA 'nın duyarlılık ve özgüllüğünü arttıracakını düşündürmektedir. Bir araştırmada Antijen B 'ye yönelik IgG 'nin ELISA ile araştırılmasının duyarlılığı % 93 ve özgüllüğü % 90 bulunmuştur. Bununla beraber antijen olarak işlenmemiş kist sıvısı yerine Antijen 5 veya Antijen B gibi saflaştırılmış özgün antijenlere bakılması testin özgüllüğünü artırırken duyarlılığını azaltması beklenir. IgG ELISA pratik bir test değildir. 100 test kapasiteli her yeni özgün IgG ELISA kiti kullanılmadan önce, "cut-off" noktasının tespiti ve standardizasyonu için, 11 aynı sağlıklı bireyin serumuyla yeniden test yapılması gerekmektedir (Gönlügür U, Gönlügür TE ve ark. Ekinokok antijenleri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 162-4).

*** HİDATİDOZİS & TANI & İMMÜNOELEKTROFOREZ:**

Testte bir jelin içine optimal konsantrasyonlarda antijen ve antikor molekülleri konulur. Antijen, antikor ile karşılaştığında çökerek presipitasyon bandı oluşturur. İlk kez Chord ve Kagan hasta serumuyla karşılaşan kist sıvısı antijenlerinin hep aynı bölgede çok belirgin bir presipitasyon bandı verdiklerini gözlemişler, bu banda "Arc5" ve bunu yapan antijene de "Antijen 5" adını vermişlerdir. Önceleri testin kist hidatiğe özgün olduğu sanılmış ama daha sonra Taenia enfeksiyonlarında da pozitif çıkabileceği anlaşılmıştır. Bununla beraber testin özgüllüğü % 97 'nin üzerindedir. Duyarlılığı ise % 26-51 arasında değişmektedir. Bazı araştırmacılar ise "Arc5" görülmedikçe testin pek bir özgüllüğü olmadığını, uygulanmasının kolay olmadığını belirtmektedirler (Gönlügür U, Gönlügür TE ve ark. Ekinokok antijenleri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 162-4).

Sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi tekniğinde mikroorganizma protein ekstraktlarının molekül ağırlıklarına göre migrasyonel separasyona tabii tutularak fraksiyone edilmeleri, bir yandan antijenik profillerinin tespitine imkan sağlarken, diğer yandan fraksiyonların nitroselüloz asetat membrana kopyalanarak immobilize edilmeleri, bu fraksiyonlara karşı hasta serumunda oluşmuş antikorların tespitine de imkan vermiştir. Hatta hastalığın dönemine göre farklı protein fraksiyonlarına karşı antikor cevabı verilmesi nedeniyle bu teknik ile hastalıklarda dönem tespiti de mümkün hale gelmiştir. Bu teknikte multimerik proteinler gibi makromoleküller sodyum dodesil

sülfat veya üre gibi ajanlarla polipeptid bileşenlerine ayrılabilir. Bu denatüre edici ajanlar uzaklaştırıldığında ayrıştırılan proteinler yeniden oluşabilir.

*** HİDATİDOZİS & TANI & İNDİREKT HEMAGLÜTİNASYON:**

Testte tannik asitle duyarlaştırılmış eritrositlerin yüzey gerilimlerinin değişmesi sonucu antijen tutma özelliklerinden yararlanılmaktadır. Antijen ile kaplı koyun eritrositleri hasta serumuyla karşılaşınca çökmektedir. İHA ilk kez 1957 'de Garabedian ve arkadaşları tarafından kullanılmış, 16 hasta olgunun 13 'ünde (% 81) pozitif bulunmuştur. Testin duyarlılığı genellikle % 80-94 arasında değişmekle beraber % 54, % 56 veya % 65 gibi düşük duyarlılık oranı bulan çalışmalar da vardır. Bununla beraber testin özgüllüğü % 92-100 arasında değişmektedir. Kistin lokalizasyonuna göre antikor yanıtının değiştiği, akciğer kistlerinde serolojik testlerin duyarlılıklarının azaldığı bilinmektedir. Bazı araştırmacılar akciğer kistlerinin % 73 'ünde, karaciğer kistlerinin % 89 'unda İHA testini pozitif bulmuş iken başka bazı araştırmacılar akciğer kistlerinin % 59 'unda, karaciğer kistlerinin ise % 76 'sında İHA pozitifliğine rastlamışlardır. Akciğer kistlerinde görülen düşük seropozitivitenin bir nedeni immün kompleksler olabilir. Karaciğer kistli hastalarda İHA % 75 pozitif çıkmış ve % 12 'sinde immün kompleks tespit edilmiş iken akciğer kistlerinin % 42 'sinde İHA pozitif çıkmış ve % 50 'sinde immün komplekslere rastlanmıştır. Ekinokok türü ile ortak antijenler nedeniyle Taenia solium, Taenia saginata, Ascaris lumbricoides, Fasciola hepatica, Toxoplasma gondii ve Plasmodium enfeksiyonlarında da yanlış pozitiflik görülebilir. Bu nedenle kist hidatik tanısı için İHA 'da 1/360 ve üzerindeki titreler anlamlıdır. Çünkü düşük titrelerde yanlış pozitiflik riski artmaktadır (Gönlüğü U ve ark. Kist hidatik tanısında serolojik testlerin değeri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 158-61).

*** HİDATİDOZİS & TANI & İNDİREKT İMMÜNOFLUORESANS:**

Fluoressein izosiyanat, fluoressein izotiyosiyanat veya Rodamin B200 gibi fluoresans verici maddelerle işaretlenmiş antikor, antijen ile bağlanınca fluoresan mikroskop altında görülebilir hale gelmektedir. Pozitif preparatlar sarı-yeşil fluoresans vermektedir. Kist hidatik tanısında IFAT 'ı ilk kez 1964 yılında Azevedo ve Rombert kullanmıştır. Testin duyarlılığı % 90-98, özgüllüğü % 95-98 civarındadır. Akciğer yerleşimli kistlerde duyarlılık % 81, karaciğer kistlerinde ise % 90 bulunmuştur (Gönlüğü U ve ark. Kist hidatik tanısında serolojik testlerin değeri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 158-61).

*** HİDATİDOZİS & TANI & KOMPLEMAN BİRLEŞMESİ:**

(Weinberg testi) İlk kez 1906 yılında Ghedini tarafından kullanılmıştır. Bağışık serumdaki antikor, ekinokok antijeninin varlığında komplemanı bağlamaktadır. Weinberg testi tüm kist hidatik olgularının % 62 'sinde (13), akciğer kistli olguların ancak % 32-38 'inde pozitif çıkmaktadır. Weinberg testinde antijenin standardize edilmesinde bazı problemler vardır. Hidatik kist sıvısındaki bazı bileşikler doğrudan kompleman aktivasyonuna yol açtığından yanlış pozitiflik sıkıdır. Testin özgüllüğü % 77-78 düzeyindedir. Hidatik kistin cerrahi yolla çıkarılmasını takiben uzun dönemli izlemde Casoni ve Weinberg testlerinin 2-5 yıl süreyle pozitif kalması nedeniyle rekürrensleri göstermede değerleri yoktur. Diğer serolojik testlerde olduğu gibi Weinberg reaksiyonunun da akciğer kistli olgularda duyarlılığının düşük olmasının nedeni bu olgulardaki antikor düzeyinin düşüklüğüdür (Gönlüğü U ve ark. Kist hidatik tanısında serolojik testlerin değeri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 158-61).

*** HİDATİDOZİS & TANI & LATEKS AGLÜTİNASYON:**

İlk kez 1960 yılında kullanılan bu testte ekinokok antijenleri ile kaplanmış lateks partikülleri kullanılmaktadır. Hasta serumu ile karşılaşan lateks partikülleri 10 dakikada çökmektedir. Test daha çok pratikliği nedeniyle sero-epidemiolojik çalışmalar için kullanılmıştır. Testin duyarlılığı % 83, özgüllüğü % 94 'dür (Gönlüğü U ve ark. Kist hidatik tanısında serolojik testlerin değeri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 158-61).

*** HİDATİDOZİS & TEDAVİ:**

- 1) Cerrahi (Nüks % 10)
- 2) Kemoterapi
- 3) Ultrason veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde kistin aspirasyonu

*** HİDATİDOZİS & TEDAVİ & KEMOTERAPİ:**

Kist hidatik tedavisi uzun yıllar cerrahların elinde iken 1970 'li yıllardan sonra cerrahi rezeksiyon uygulanamayan hastalarda kemoterapi seçeneği araştırılmıştır. Mebendazol ve flubendazol insan kist hidatiğinde ilk denenen benzimidazollerdir. Benzimidazol içeren ajanlar ilk kez 1974 'de hayvan modellerinde kullanılmıştır. Benzimidazol karbamatlar, germinal tabakada tubulin inhibisyonuna, glukoz emiliminin blokajına, endoplazmik retikulum ile mitokondriyumda dejeneratif değişikliklere, lizozom artışına ve sellüler otoliz oluşumuna neden olurlar. Ayrıca kistin eksternal tabakasını etkileyerek belirgin enflamatuvar reaksiyon ortaya çıkarırlar. Protoskoleksler benzimidazol karbamatlara daha duyarlıdır. Sonuçta parazit-konak dengesi bozulur.

İlk kullanıma giren benzimidazol, mebendazol 'dür. Ancak oral alımlarda absorpsiyonu zayıf (% 2), plazma ve kist konsantrasyonu düşüktür. Ayrıca karaciğerde metabolize olup inaktif metabolitlerine dönüşür. Albendazol, mebendazole göre daha iyi emilir. Hepatik metaboliti olan albendazol sülfoksit de aktiftir. Bu metabolitin aynı dozdaki mebendazole göre serum seviyesi 10 kez daha yüksek ve 100 kez daha etkindir. Kemoterapide schistosomiazis tedavisinde kullanılan prazikuantel de önerilebilir. Kemoterapide 21 gün tedavi verilir ve 7 gün ara verilir. Tedavi kürlerinin 3-18 kez tekrarlanabileceği öne sürülmektedir. Tedavi süresi E. granulosus için 1.5 yıl, E. multilocularis için 5 yıldır. En belirgin etki tedavinin 2-3. aylarında ortaya çıkar. Cerrahi tedavi ve perkütan aspirasyonu yapılacak hastalara tedavi öncesi kemoterapi verilmesinin nüksleri azalttığı düşünülmektedir.

Mebendazol 50-200 mg/kg/gün dozunda Per oral kullanılır. İlacın gastrointestinal sistemden emilimi % 2 'den azdır. Yan etkiler ateş, alopesi, karaciğer enzimlerinde yükseklik, pansitopeni, glomerulonefrittir. İlaç teratojeniktir.

Albendazolün (10-15 mg/kg/gün) gastrointestinal sistemden emilimi düşük olmasına rağmen kist içi ilaç konsantrasyonu, serum düzeyinin % 22 'sine ulaşmaktadır. Dolayısıyla kist içi konsantrasyonu mebendazole göre daha fazladır. Yan etkileri ateş, lökopeni, karaciğer enzimlerinde yüksekliktir. Yan etkiler hafif ve geçici olup hastaların % 10-50 'sinde görülür. Karında rahatsızlık hissi, bulantı, kusma, ishal, iştahsızlık, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, ürtiker görülebilir.

*** HİDATİDOZİS & TEDAVİ & TAKİP:**

Kistin cerrahi prosedür ile çıkarılması hidatik kist antijenlerinin dökülmesine ve dolayısıyla immün yanıtın uyarılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle seropozitif olgularda nüks olmaksızın cerrahiden sonraki 3 aylık dönemde antikor titreleri yükselmeye devam etmektedir. Ancak postoperatif 6. aydan sonra antikor titreleri yükselmeye devam ediyorsa o zaman relaps düşünülmelidir. Kür elde edilen olgularda anti-ekinokok IgG antikorları kistin çıkarılmasını takiben birinci yılın sonunda azalmaya başlasa da pozitiflik 6 yıl sürebilmektedir. Cerrahi sonrası antikor titrelerindeki düşme akciğer kist hidatiğinde karaciğer kist hidatiğinden daha hızlı ve belirgin olmaktadır. Cerrahi işlem sonrası antijen düzeyleri yedinci günden sonra hızla azalmaktadır. Cerrahi rezeksiyon sonrası birinci ayda, kemoterapi sonrası 6. ayda serumda ekinokok antijeni kalmamaktadır. Bu nedenle erken postoperatif dönemde açığa çıkan antijenler, antikorlar ile kompleks oluşturup antikor düzeylerinde geçici bir düşüşe yol açabilirler. Cerrahi tedavi yapılan kist hidatik olgularının takibinde en iyi testler IHA ve IgG-ELISA bulunmuş iken kemoterapi ile tedavi edilenlerin takibinde kür ile en iyi korelasyon gösteren IgE-ELISA çıkmıştır. Diğer antikor alt tiplerine göre (IgA, IgG) ekinokok larvalarının öldüğünü gösteren en iyi parametre anti-ekinokok IgE düzeyidir. Dördüncü yıl sonunda kür sağlananların % 64 'ünde, rekürrens olanların % 100 'ünde IHA pozitif çıkmış iken IgE-ELISA ve immünoelektroforez kür sağlananların hiçbirisinde pozitif çıkmamıştır. Ancak rekürrens olanların % 46 'sında immünoelektroforez pozitif iken IgE-ELISA % 100 'ünde pozitif çıkmıştır. Spesifik IgE-ELISA 'nın operasyon öncesi tanı duyarlılığı % 24-44 arasında değişmekte iken kemoterapi takibinde % 100 düzeyinde duyarlılık ve özgüllüğe kavuşmaktadır. Yalnız cerrahi kür elde edilen pek çok olguda anti-ekinokok IgE düzeyinin uzun zaman yüksek kalabileceği de unutulmamalıdır (Gönlüğü U ve ark. Kist hidatik tanısında serolojik testlerin değeri. Akciğer Arşivi 2004; 5: 158-61).

*** HİDRALAZİN:**

N-asetil transferaz aktivitesi düşük olan hastalarda prokainamid, hidralazin ve izoniazide karşı lupus benzeri reaksiyonlara eğilim fazladır.

*** HİDROJEN SİYANÜR:**

Mobil yağının yanmasıyla oluşur. Sitokromlara bağlanarak doku düzeyinde oksidatif metabolizmayı önler. Laktik asidoz yapar. Tedavide sodyum tiyosülfat verilip methemoglobinemi yapılır.

*** HİDROJEN SÜLFÜR:**

Solunum merkezinde felç, öksürük, gözlerde yanma, uyku hali, sersemlik, deliryum oluşabilir. Vagatoni nedeniyle bradikardi vardır.

*** HİDROJEN & YAKIT:**

Hidrojen ideal bir yakıttır. Çünkü yakıldığında atık olarak saf su oluşmaktadır. Metan gazının iki katı bir enerji yoğunluğuna sahiptir. Depolanabilir ve taşınabilir. Evrenin yapı taşı olan hidrojen oksijenden sonra yeryüzünde en çok bulunan bir elementtir.

*** HİDROKLOROTİAZİD:**

Hidroklorotiazid verilmesiyle birlikte yaklaşık 1 saat içinde başlayan non-kardiyak pulmoner ödem oluşabileceği bildirilmiştir. Dispne ve hastaların 1/3 kadarında ateş görülür. Pulmoner wedge basıncı daima normaldir. Etki mekanizması bilinmemektedir. Hastaların 1/3 'ünde akut faz geçinceye kadar mekanik ventilasyon gerekebilir. İlacın kesilmesiyle 48-72 saatte düzelir.

*** HİDROKSİAPATİT:**

$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})_2$ kapalı formülüdür. Sertliği 5 'dir. Pembe ve mavi renktedir. Özgül ağırlığı 3.15 gr/cm³. Monoklinal sistemde ve hegzagonal sistemde kristalleşir. Hegzagonal sistemde dipiramidal kristaller şeklindedir.

*** HİDROKSİPROLİN:**

Büyüme hızı ve yaş ile büyük korelasyon gösterir. Kollajen metabolizmasının hem yıkımı hem sentezi esnasında plazma düzeyi artmaktadır. Kollajenden zengin gıdalar hidroksiprolin itrahnı çok artırır. Marfan sendromu ve Paget hastalığında (osteitis deformans) 'ta idrarla hidroksiprolin itrahi çok artar. Hidroksiprolin 'in t-RNA 'sı yoktur.

*** HİDROKSİÜRE:**

DNA sentezini inhibe eder. Baş-boyun kanserlerinde radyoterapinin etkisini arttırmak için kullanılabilir. Asıl endikasyonu kronik myelositer lösemidedir.

*** HİDROKSİZİN:**

Piperazin türevi birinci kuşak antihistaminiktir.

*** HİDROPNÖMOTORAKS:**

Hasta iki omuzundan tutularak sarsılması ve bu esnada toraksın dinlenmesi ile bir çalkantı sesi duyulabilir. Bu sese "hipokrat çalkantısı" denir.

*** HİDROPS:**

Safra kesesi hidropsu solunumla hareketlidir.

*** HİDROSEL:**

Konjenital inguinal herniden farkı üst sınırının belirgin olmasıdır.

*** HİDROTORAKS & HEPATİK:**

Hepatik hidrotoraks, asiti olsun veya olmasın terminal dönem karaciğer hastalığı olan hastaların % 4-10 'unda görülmektedir. Olguların % 70 'inden fazlasında sağ tarafta gelişmekle beraber solda veya bilateral de olabilir. Asit sıvısına verilen radyonüklid maddenin plevral aralığa geçtiğinin gösterilmesiyle tanı konulur. Tedavide diüretikler kullanılır. Ancak diüretik tedaviye refrakter olgularda transjuguler intrahepatik portosistemik şant uygulanabilir. Bu şant, refrakter olguların % 75 'inde etkilidir ancak ansefalopatiye neden olabilir (Gordon FD et al. Hepatology 1997; 25: 1366-1369).

*** HİDROTORAKS & PREDİSPOZİSYON:**

Plevra venlerinin drenajının hem sistemik hem de pulmoner venöz yatağa doğru dökülmesi nedeniyle hidrotoraks her iki venöz sistemi içine alan hipertansiyonlu hastalarda çok daha sık gözlenir. Genellikle trikuspid stenozu ve konstriktif perikardit gibi şiddetli sistemik venöz hipertansiyonlar hidrotoraksa predispozisyon yaratır.

*** HİGROMA:**

Lenfatik damarlardan köken alan, beniyin, yavaş gelişen, kistik boşluklar şeklinde konjenital tümörlerdir. En sık boyunda ve dorsum manustadır. Tedavi kistektomidir. Mediastinal kistik higromalar genellikle ön mediastende yerleşirler.

*** HİPERALİMANTASYON:**

Özefagus kanseri, kolitis ülseroza, pylor stenozunda hiperalimantasyon uygulanabilir. Sterkoral fistülde hiperalimantasyon tedavi edici olabilir.

*** HİPERBARİK OKSİJEN:**

Gazlı gangren, radyasyon nekrozu, gaz embolisi, karbonmonoksit zehirlenmesinde hiperbarik oksijen kullanılabilir. Başlıca komplikasyonları dekompresyon sendromu, azot anestezisi, avasküler kemik nekrozudur.

*** HİPEREZOZİNOFİLİK SENDROM:**

Herhangi bir nedene bağlı olmayan, en az 6 ay süren, $1500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde periferik kan eozinofilisi olan ve 6 aydan önce ölümle sonuçlanan bir sendromdur. İdiyopatik hipereozinofilik sendrom terimi ilk kez 1968 'de Hardy ve Anderson tarafından tanımlanmıştır. Hipereozinofilik sendrom, periferik kan ve kemik iliği eozinofilisine eşlik eden ve eozinofil lökosit infiltrasyonuna bağlı olarak gelişen bir veya daha fazla organ sistem disfonksiyonu ile karakterize bir tablodur. Hipereozinofilik sendrom, bilinen bir neden olmaksızın uzamış periferik kan eozinofilisi ile karakterize heterojen bir hastalık grubunu temsil etmektedir.

*** HİPEREZOZİNOFİLİK SENDROM & ENDOMYOKARDİYAL HASTALIK:**

Endomyokardiyal hastalık her ne kadar hipereozinofilik sendromun major ve orijinal bir komplikasyonu olsa da kritik bir kan eozinofil lökosit düzeyini geçiren hastalıklar (trishinoz gibi) endokardiyal hasara neden olabilmektedir. Bu kritik düzeyin $1000/\text{mm}^3$ olduğu öne sürülmüştür. Hipereozinofilinin neden olduğu kardiyak hasarda endokardiyumu oluşturan endotel hücreleri ve mikrovaskülatür primer hedeftir. Bu toksik etkinlikte eozinofil katyonik proteinlerin major rolü oynadığı sanılmaktadır. Çünkü poli-L-lizin ve poli-L-arjinin gibi katyonik proteinler de aynen eozinofil katyonik proteinleri gibi kardiyotoksik etki göstermektedir. Pozitif yüklü granül proteinleri negatif yüklü endokarda bağlanıp oksidatif bir stres veya destrüktif bir potansiyel sergileyebilmektedirler. Bu hasar ise trombozisi tetikleyebilmektedir. Literatürde hipereozinofilik sendromlu bir olguda tüm sol ventrikül endokardiyumu boyunca uzanan bir trombüsün orta derecede mitral regürjitasyona neden olduğu bildirilmiştir.

Hipereozinofilik sendrom endokarda olduğu kadar myokarda da toksik etki göstermektedir. Eozinofil katyonik proteinleri kalp hücrelerinin membran permeabilitesini arttırarak sodyumun intrasellüler alana kaymasına ve Na^+/K^+ ATPaz aktivasyonuna neden olmaktadır. Histolojik olarak myositlerin dejenere olduğu, myofibrillerde dezentegrasyon meydana geldiği, myositler arası mesafenin genişlediği ve çizgili boyanma paterninde kaybın ortaya çıktığı izlenebilir.

Eozinofil granül proteinleri kardiyak myositlerin mitokondrilerine de toksik etkinlik göstermektedir. Bu etki mitokondriyal piruvat dehidrogenaz ve 2-oksoglutarat dehidrogenaz enzimlerinin inhibisyonu şeklinde gelişebilmektedir. Ultrastrüktürel çalışmalar myositolize dev mitokondrilerin de eşlik edebileceğini ortaya koymuştur. Eozinofilik kalp hastalığı olanların kalp dokusundaki eozinofillerin % 60-90 'nın IL-5 mRNA ve IL-5 proteini ekspresse ettiği saptanmıştır. Bu gözlem kardiyak eozinofilik enflamasyonun lokal otokrin aktivasyon mekanizmalarının işlerlikte olduğunu düşündürmektedir. Eozinofil lökositler doğrudan veya granül proteinleri aracılığıyla olduğu kadar kalp mast hücrelerini aktive ederek de histopatolojik ve klinik tabloyu oluşturabilirler.

Brockington ve Olsen eozinofilik endomyokardiyal hastalığı histolojik olarak 3 devreye (akut nekrotik dönem, trombotik dönem, fibrotik dönem) ayırmış olsalar da kısa süreli hipereozinofilisi olan

olgularda bile eozinofilik myokardiyal apseler oluşabilmekte, bazan buna dev hücre reaksiyonu ve granüloma formasyonu eşlik edebilmektedir.

Kardiyomyopatiler; dilate, hipertrofik ve restriktif olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılabilir. Hipereozinofili olgularında restriktif veya dilate kardiyomyopati oluşabilmekle beraber asıl önemli olan restriktif tablodur. Restriksiyonu yaratan, endokardiyumu ve interventriküler septumu kalınlaştıran süreçte endomyokardiyal fibrozis önemli bir rol oynamaktadır. Hipereozinofilik sendromda küçük myokardiyal damarlarda tromboemboliler meydana gelebileceği gibi endokardiyal boşlukta da fibrin depozisyonu oluşmaktadır. Bu olgularda fibrinolitik aktivitenin azaldığı, spontan trombosit agregasyonunun ve hiperkoagülabilitenin meydana geldiğini düşündüren bulgular saptanabilir. Loeffler endokarditi gerek trombüslerle gerek endokardiyal fibrozis oluşturarak kapak disfonksiyonuna (stenoz veya regürjitasyon) ve diyastolik doluşun bozulmasına neden olabilir. Hipereozinofilik sendrom seyrinde hasta sinus sendromu, EKG anomalileri ve perikardiyal efüzyon ortaya çıkabilir.

*** HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM & KLİNİK:**

Hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle beraber en sık 20-50 yaşları arasında görülmektedir. Bilinen herhangi bir ırk veya etnik predispozisyon yoktur. Hipereozinofilik sendromluların % 75 'inin erkek olduğunu bildiren yayınlara karşın kadınlarda daha sık görüldüğünü iddia edenler de vardır.

Semptomlar tutulan organ sistemine göre çok değişmektedir. Genellikle subfebril ateş, halsizlik ve myaljilerden ibaret olan nonspesifik bir tablo vardır. İdiyopatik hipereozinofilik sendrom herhangi bir organ sistemini tutabilmekle beraber kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ve hematopoetik sistem tutuluşu tipiktir. Bununla beraber deri, böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sistem tutuluşu sıklıkla görülebilmektedir. Solunum sistemi tutuluşu (% 40-60), sinir sistemi tutuluşu (% 40-60), kalp tutuluşu (% 50), deri tutuluşu (% 25-56), gastrointestinal sistem tutuluşu (% 25-46), böbrek tutuluşu (% 10-20) oranında ortaya çıkmaktadır.

İdiyopatik hipereozinofilik sendromlu olguların % 60 'dan fazlasında gece öksürüğü vardır. Nefes darlığı ve wheezing ortaya çıkabilir. Hipereozinofilik sendrom akciğer tutuluşunda solunum fonksiyon testlerinde genellikle obstrüktif ventilatuvar defekt gözlenir. ARDS, plevral efüzyon ve pulmoner hipertansiyon ortaya çıkabilir. Akciğer grafisinde geçici fokal veya diffüz infiltratlar göze çarpabilir. Tutulan akciğer alanlarında histopatolojik olarak eozinofil lökositlerden oluşan yoğun bir intersisyal infiltrasyon vardır. Parankimde arada gözlenebilen nekrotik alanlar muhtemelen mikroembolilere bağlıdır. Ancak vaskülit saptanmayabilir.

İdiyopatik hipereozinofilik sendrom bazan ağız ve genital bölgeyi tutan tekrarlayıcı ciddi ülserasyonlarla ilk bulgularını verebilir. Cilt tutuluşuna bağlı vezikülo-büllöz lezyonlar veya eritema annülaire centrifugum benzeri lezyonlar oluşabilir.

Santral veya periferik sinir sistemi tutuluşu olguların % 60 kadarında ortaya çıkabilmektedir. Nörolojik tutuluş hipereozinofilik sendromda önemli bir morbidite nedenidir. Başlıca nörolojik manifestasyonlar: nöropsikiyatrik disfonksiyon, ataksi, periferik nöropati, vizüel değişiklikler ve hemiparezi gibi tromboembolik olayların sekelleridir. Periferik nöropati ile komplike olmuş bir olgunun sinir biyopsisinde myelinli liflerde tama yakın kayıp gözlenmiştir. Hipereozinofilik sendromda endotelial hasar nedeniyle vasküler geçirgenlik artınca sinir ödemi meydana gelmekte, artan endonöral basınç ise akson hasarına neden olmaktadır. Hipereozinofilik sendromda görülen periferik nöropatinin muhtemel patogenezi bu şekildedir. Bununla beraber histolojik gözlemler eozinofil lökositlerin periferik sinirlerin Wallerian dejenerasyonuna da katılabilecek hücreler olduklarını göstermiştir.

Olguların % 12-20 kadarında lenfadenopati saptanmakla beraber bazan hepatomegali, litik kemik lezyonları ve myelofibrozise eşlik eden jeneralize lenfadenopatiler ile hastalık kronik myeloproliferatif bir sendromu andırabilir. Hipereozinofilik sendrom aynı zamanda yumuşak doku ve sinovyumda fibrinoid dejenerasyon ve eozinofil lökosit infiltrasyonu yapabilen bir hastalıktır. Nonerozif poliartrit, periartiküler tutuluş ve subkutan nodüller nedeniyle bazan romatoid artriti taklit edebilir. Hipereozinofilik sendromda karaciğerdeki eozinofil lökosit infiltrasyonu ve degranülasyonu hepatosit nekrozuna ve kronik aktif hepatite sebebiyet verebilir. Literatürde hipereozinofilik sendromlu bir olguda her iki timpanik kaviteyi dolduran, eozinofil lökosit ve histiyositlerden oluşan granülasyon dokusu (obliteratif otit media) saptanmıştır.

Hipereozinofilik sendromlularda lökosit değeri 10.000-50.000/mm³ arasında olup lökositlerin % 30-70 'ni eozinofiller oluşturmaktadır. Lökositoz progressif seyredebilir ve eozinofilik blast

transformasyonu saptanabilir. Anemi ve trombositopeni kan tablosuna eşlik edebilir. Olguların % 25-38 'nde total serum IgE düzeyi artmıştır. Hipergammaglobulinemi görülebilir. Hastaların % 32-50 'sinde sirküle eden immün kompleksler tesbit edilebilir. İdiyopatik hipereozinofilik sendrom nadiren öldürücü düzeye ulaşabilen bir hiperkalsemiye sebep olabilir.

*** HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM & KOMPLİKASYON:**

Eozinofil lökositler uygun sinyali aldıklarında endoteli parçalayabilecek hücrelerdir. İdiyopatik hipereozinofilik sendromda organ hasarı hem eozinofilik infiltrasyona hem de tromboembolik olayların neden olduğu doku injury 'sine bağlıdır. Hipereozinofilik sendrom, tromboangiitis obliterans veya akut hepatik ven trombozu gibi komplikasyonlara neden olabilmekte, bazan dijital arterit ve trombozis yaparak dijital nekroza yol açabilmektedir. Eozinofillerin endotele gösterdiği toksik etkinlikte MBP gibi katyonik granül proteinlerinin önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Periferik kan eozinofil sayısı $350/\text{mm}^3$ 'ü geçtikten sonra serum MBP düzeyleri de yükselmeye başlamaktadır. Bununla beraber yapılmış klinik çalışmalar hipereozinofilik sendromda serum ECP ve MBP düzeylerinin hastalık ciddiyetiyle korelasyon göstermediğini ortaya koymuştur. Bunun nedeni belki eozinofil granül proteinlerinin kanda plazma proteinlerine kovalan bağlarla bağlanarak dolaşması olabilir.

*** HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM & PATOGENEZ:**

İdiyopatik hipereozinofilik sendromda ciddi düzeyde periferik kan eozinofilisini yaratan patolojinin ne olduğu bilinmemektedir. Hipereozinofilik sendrom bir neoplastik hücre klonunun eozinofil lökositlere diferansiye olmaları veya reaktif eozinofili yanıtının abartılı hal alması sonucunda oluşabilmektedir. Bir hipereozinofilik sendromlu olguda IL-4 ve IL-5 salgılayan T helper-2 benzeri lenfosit subgruplarının klonal proliferasyonu saptanmıştır. Yine bir grup idiyopatik hipereozinofilik sendrom olgusunda kemik iliği ve periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-5 mRNA düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Bu ve benzeri örnekler hipereozinofilik sendromun değişik etiyolojilerle oluşabileceğini göstermektedir. Olguların çoğunda ise hastalık kronik myeloproliferatif bir sendrom niteliği arz etmektedir. Bu gruptaki olgularda blastik hücrelerde artış ve bazı sitogenetik anomaliler gösterilebildiği için hipereozinofilik sendroma bir çeşit eozinofilik lösemi gözüyle bakanlar da vardır. İdiyopatik hipereozinofilik sendrom bazan bir granülositik sarkomu takibedebilir, plazma hücreli neoplazmlara, myastenia gravis ve primer sklerozan kolanjite eşlik edebilir.

Hipereozinofilik sendromda eozinofil lökosit üretimi arttığı gibi eozinofillerin periferik kan havuzunda kalma süreleri de artmıştır. Bu olgularda nötrofillerin kan yarılanma ömürleri 12.4 ± 2 saat iken eozinofillerinki 44 ± 2 saat olarak bulunmuştur. Hipereozinofilik sendromda eozinofillerin taşıdığı mitokondrilerin boyutları ve yüzey alanları artmaktadır. Bunun tersine granül sayısı ve volümleri azalmaktadır.

*** HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM & PROGNOZ:**

Hipereozinofilik sendromlu çocuklarda yapılan çalışmalar morbidite ve mortaliteyi belirleyen ana faktörün kalp tutulduğu olduğunu göstermiştir. Hipereozinofilik olgularda temel ölüm nedeninin progressif restriktif kardiyak hastalık olduğu bildirilmiştir. Eozinofil lökositler hem endokardiyumu oluşturan endotele hem de kardiyak myositlere toksik etki gösterebildiğinden hipereozinofili ile seyreden patolojilerde endomyokardiyal hastalık beklemek gerekmektedir. Bu hastalığa ise Loeffler 'in endomyokardiyal hastalığı adı verilmiştir.

Lökosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'den fazla olması, % 3 'ün üzerindeki bazofili, periferik kanda myeloblastların bulunması, kemik iliği hücrelerinde kromozomal anomaliler, refrakter kalp yetmezliği, yükselmiş B12 vitamin düzeyleri kötü prognoz kriterleridir. 1978 yılında yayınlanmış bir seride idiyopatik hipereozinofilik sendromlu olguların % 81 'nin tanıdan sonraki 1 yıl içinde öldükleri görülmüştür. Ölüm nedenleri konjestif kalp yetmezliği, azotemi, karaciğer yetmezliği, venöz tromboemboli, iç organ perforasyonları ve enfeksiyondur. Tedavi almayan idiyopatik hipereozinofilik sendromlu olguların ortalama hayatta kalma süreleri 9 aydır. 3-4 yıllık sağkalım ise ancak % 10-12 'ler düzeyinde kalmakta, en çok ölüm tanımı takibeden ilk sene içinde meydana gelmektedir. Bazan uygun tedaviyle hastaları 10 yılın üzerinde yaşatmak mümkündür.

*** HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM & TANI:**

1975 yılında Chusid ve arkadaşları idiyopatik hipereozinofilik sendromun tanı kriterlerini ortaya koymuşlardır:

- 1) Altı aydan uzun süreyle sebat eden $1500/\text{mm}^3$ 'ün üzerindeki periferik kan eozinofilisi
- 2) Organ tutuluşuna ait belirti ve bulgular
- 3) Periferik kan eozinofilisi yapabilecek allerjik, parazitik, vaskülitik veya neoplastik bir nedenin saptanamamış olmasıdır.

* HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM & TEDAVİ:

İdiyopatik hipereozinofilik sendrom ciddiyetine göre heterojen bir klinik tablo sergilemektedir. Bazı olgularda hafif, deri tutuluşuyla kendini gösteren bir tablo yaparken başka bir olguda multiorgan disfonksiyonu ile fatal bir seyir izleyebilir. İdiyopatik hipereozinofilik sendromun esas tedavisini kortikosteroidler ve alkile edici ajan hidroksiüre oluşturmaktadır. Flaum ve arkadaşları hipereozinofilik sendromluları hematolojik skorlarına göre ikiye ayırmışlar, düşük hematolojik skorları olanların spontan veya kortikoterapi ile remisyona girebileceklerini ancak yüksek hematolojik skorları olanlara sitotoksik tedavi yapılması gerektiğini bildirmişlerdir. Yüksek skorlu grubun myeloproliferatif sendroma benzer sitogenetik anomaliler taşıyabileceği ifade edilmiştir.

Progressif organ disfonksiyonu olanlara 1 mg/kg prednizon verilmelidir. Hasta stabilize olmuşsa doz kademeli biçimde azaltılıp 1 yıl boyunca minimal düzeyde tedaviye devam edilmelidir. Periferik kan lökosit sayısını $5.000-10.000/\text{mm}^3$ arasında tutmak için tedaviye 0.5-1.5 gr/gün hidroksiüre eklenmelidir. Standart tedaviye refrakter kalan olgularda siklosporin A, vinkristin, etoposid, troleandomisin veya alfa-interferon denenebilir. Alfa-interferon, haftada 3 gün 3 milyon ünite ve günde 3 milyon ünite dozunda kullanıldığında refrakter olgularda 2 yıl gibi uzun süreli remisyonları indükleyebilmektedir. Seçilmiş olgularda allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılabilir. Lökoferez veya eozinoferez ise ancak kan viskozitesinin çok arttığı ve hiperkoagülabilite ile beraber olduğu durumlarda faydalı olabilir.

* HİPERFOSFATEMİ:

- 1) İleri dönem böbrek yetmezliği
- 2) D vitamini fazlalığı
- 3) Hipoparatiroidizm, pseudohipoparatiroidizm
- 4) STH (Growth hormon) fazlalığı
- 5) Diyabet (Glukozun fosforilasyonu için fosfata ihtiyaç vardır)

* HİPERGLİSEMİ:

Niasin, dilantin ve trisiklik antidepressanlar hiperglisemi yaparlar. 2 gram glukoz için 1 ünite kristalize insülin verilir. Hiperglisemi, diyabette komplikasyon oluşturan genleri aktifler.

* HİPERİNFLASYON:

Hiperinflasyon durumunda göğüs kafesi inspirasyon pozisyonunda olduğundan genişlemiştir ve her iki tarafta hareket kısıtlanmıştır. Bu pozisyonda interkostal kasların etkinliği azalır ve yardımcı solunum kasları inspirasyonda aktif rol alırlar. Akciğerlerin hiperinflasyonuna bağlı olarak diyafragma basık olduğundan inspiryumda, diyafragmanın kontraksiyonuyla göğüsün aşağı kesimleri içeri doğru çekilir.

* HİPERİNFLASYON & RADYOLOJİ:

Sağ kardiyofrenik açıdan sağ kostofrenik açığa çizilen çizgi, diyafragma kurbunun en az 1.5 cm. altından geçer. Kurbun düzleşmesi amfizeme özeldir. Amfizemde kalp ile diyafragma arasında havalı bir bölge vardır. Sol lateral grafide retrosternal parlak alan, assenden aorta düzeyinde 2 cm 'i geçmez ve diyafragma 4 cm. kala biter. Amfizemde bu parlak alan genişler ve diyafragma yaklaşıp.

* HİPERKALEMİ:

- 1) Anoksi ve asidoz
- 2) Adrenal korteks yetmezliği
- 3) Şok
- 4) Dolaşım bozukluğu
- 5) Kronik böbrek hastalığı

* HİPERKALSEMİ & ETİYOLOJİ:

- 1) Granülo-matoz hastalıkların seyrinde (sarkoidozis gibi) görülebilmektedir. Bir çalışmada tedavi öncesi dönemde tüberkülozlu hastaların % 19 kadarında hiperkalsemi olduğu gösterilmiştir.
- 2) Hipertiroidizm, hiperparatiroidizm
- 3) Kemik metastazları
- 4) Karaciğer ve böbrek kanserleri
- 5) D vitamini fazlalığı
- 6) Aşırı süt ve alkali alanlarda
- 7) Multipl myelomda
- 8) Paget hastalığında
- 9) Böbrek transplantasyonu sonrası

* HİPERKALSEMİ & KANSER: BAKINIZ KANSER & HİPERKALSEMİ

* HİPERKALSEMİ & KLİNİK:

Serum kalsiyum düzeyinin 11 mg/dl 'nin üzerine çıkması hiperkalsemi sınırı olarak kabul edilmektedir. Albümini düşük olgularda aşağıdaki formüle göre düzeltilmiş serum kalsiyum konsantrasyonu hesaplanmalıdır: serum kalsiyum konsantrasyonu-(4-serum albümin düzeyi).

Kanda dolaşan aşırı kalsiyum, poliüri, gastrointestinal bozukluklar, ilerleyici dehidratasyon ve glomerüler filtrasyon hızının azalmasına neden olur. Bu da renal kalsiyum emiliminin artışına neden olarak hiperkalsemiyi şiddetlendirir. $[Ca^{++}] > (\% 12 \text{ mg})$ ise iştahsızlık, bulantı, yorgunluk, kabızlık, belki mental durumda değişiklikler ortaya çıkar. Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi $\% 12.8 \text{ mg}$ 'ın üstüne çıkarsa böbrek yetmezliği ve çeşitli organ-dokularda kalsiyum depolanması görülür.

* HİPERKALSEMİ & TEDAVİ:

Hidrasyon (4-5 L/gün), dihidropotasyum, kalsitonin, kortikosteroid (300-400 mg/gün), fosfat (1-3 gr/gün), diyaliz uygulanabilir. Son bir çare de (25 mikrogram/Kg.) dozda mitramisin 'in kullanılmasıdır.

* HİPERKAPNİ & AKCİĞER:

Alveol boşluğunda CO_2 'nin artması, O_2 'nin parsiyel basıncını azaltır. Artan CO_2 , hem doğrudan hem asidoz üzerinden hemoglobin saturasyonunu düşürür. Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisi sağa kayar. Hiperkapni, hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu agrave eder. Akut hiperkapni, belki de asidoz aracılığıyla, pulmoner damar direncini arttırır. Hiperkapninin havayolu düzkasında konstriksiyon yaptığı gösterilmiştir.

Hiperkapnik hastalarda tidal volüm düşüktür, inspirasyon süresi kısalmıştır.

* HİPERKAPNİ & BEYİN:

Karbondioksit serebral kan akımını ve beyin-omurilik sıvı basıncını arttırır.

Solunum havasına 15 mm.Hg CO_2 ilavesi belirgin hiperventilasyon oluşturacak şekilde solunum merkezini stimüle eder. Ancak artan düzeyler paradoks olarak depresyon yaratmaktadır.

* HİPERKAPNİ & ETİYOLOJİ:

Tek bir nedeni vardır: Alveoler hipoventilasyon. Alveoler hipoventilasyon, ön boynuz hücre myeliti, beyin sapı hasarı veya ansefaliti, karotid cisimciklerin çıkarılması, sedatif, morfin, eroin ve barbitüratlara bağlı meydana gelebilir. Alveoler hipoventilasyonun diğer bir nedeni de metabolik alkalozun kompanzasyonudur.

* HİPERKAPNİ & KARDİOVASKÜLER:

Hiperkapnide debi düşer. Kalp hızı ve kontraktilitesi azalır. Hiperkapni, multifokal ventriküler erken vurulara neden olabilir. Arter basıncı önce artar, CO_2 çok yükselip narkoz oluşunca düşer. Hiperkapnide kaslara olan kan akımı azalır. Deriye olan kan akımı arttığı için terleme ve deride kızarıklık vardır. Hiperkapni aynı zamanda (özellikle ventrikül üzerine) aritmojenik etkilidir.

* HİPERKAPNİ & KLİNİK:

Normalde % 5 CO₂ inhalasyonu kolayca tolere edilmesine rağmen, daha yüksek oranlar gitgide artan bir sıkıntı hissi uyandırır ve şahıs huzursuz ve uyumsuz bir hale gelir. Genellikle 80 mm.Hg PCO₂ 'de baş ağrısı, baş dönmesi, uyku hali, konfüzyon meydana gelir. Yapay havayolu obstrüksiyonu uygulanan normal şahıslar hiperkapniye maruz kaldıklarında solunum gücünü arttırmaktansa hiperkapniyi tolere etme yolunu tercih etmektedirler. Bunun nedeni PCO₂ 'yi düşürmek için gerekli olan effort o kadar fazla oksijene ihtiyaç gösterecektir ki solunum dışı kas aktivitesi için yeterli oksijen kalmayacaktır. İnspirasyon havasında CO₂ 'nin % 15 'e yükseltilmesi ventilasyonu daha fazla arttıramaz. Hiperkapniyle erişilebilen en yüksek ventilasyon 70-90 L/dak. kadardır. Böyle bir hastada şuur kaybolur, kas rijiditesi, tremorlar ve jeneralize konvülsiyonlar ortaya çıkar. CO₂ % 30 olduğunda derin bir anestezi hali oluşur. (% 40) konsantrasyonda ise artık ventilasyon yavaşlamaktadır. Akut PCO₂ düşüşleri ventilasyonu yavaşlatırken kronik PCO₂ düşüşlerinin böyle bir etkisi yoktur.

Aşırı terleme, papil ödemi, dezorientasyon görülebilir. Hipoksemik solunum yetmezliğinde ekstremiteler soluk ve soğuk iken hiperkapnik solunum yetmezliğinde kol ve eller ılık olup venöz damarlar belirgindir. Asteriksiz, deride vazodilatasyon, kemozis, progressif bilinç bozukluğu, konfüzyon, serebral vazodilatasyon nedeniyle kafa içi basınç artar ve baş ağrısı meydana gelir. Dezorientasyon, hezeyanlar, konfüzyon, delirler oluşabilir.

*** HİPERKAPNİ & METABOLİZMA:**

Hiperkapnide hücre içinde biriken asid metabolitler yüzünden glikoliz inhibe olur. Hiperkapni, hücre içi pH 'ı düşürerek beyin metabolizmasını bozar ve bu yolla narkotik etki oluşturur. Hiperkapnide hücreden plazmaya (K⁺) kaçışına bağlı hiperkalemi oluşur.

Hiperkapniyi kompanze etmek için ortaya çıkan NaHCO₃ retansiyonu ekstrasellüler sıvı volümünü artırır. Bu da ödem formasyonunu kolaylaştırır. Hipoksi ve hiperkapninin myokard fonksiyonunu deprese edici etkisiyle ekstrasellüler sıvı artışı kalbin yükünü artırıp sol kalp yetmezliğinin temelini atar. Hiperkapnide aldosteron ve ADH düzeyleri yükseldiğinden kan volümü artar, glomerüler filtrasyon oranı düşer.

Hiperkapnide plazma kateşolamin düzeyleri artar, iskelet kası kontraktibilitesi azalır.

Kronik hiperkapnide HCO₃⁻ iyonları beyin-omurilik sıvısına aktif transportla geçebilmek için yeterli bir süreye sahip olacakları için beyin-omurilik sıvısındaki [H⁺] normale gelecektir. Artık bu durumda yüksek CO₂ 'nin solunumu uyarıcı etkisi ortadan kalkmış olacaktır.

*** HİPERKAPNİ & TEDAVİ:**

Egzojen NaHCO₃ verilmesi CO₂ düzeyini yükseltebilir. CO₂ üretimini düşürmek için hipotermi, karbonhidrat alımını kısıtlamak, solunum kaslarını paralizisi etmek denenebilir.

Kronik hiperkapnik bir olguda mekanik ventilatörle PCO₂ değerinin normale indirilmesi santral bir solunumsal depresyona yol açar. Kronik hiperkapnide beyindeki kemosensitif alanlarda (HCO₃⁻) arttığı için PCO₂ 'nin normale düşürülmesi nöronal aktiviteyi belirgin derecede baskılar. Ayrıca bu esnada oluşan santral alkaloz da serebral vazokonstriksiyona yol açarak beyin kan akımını önemli derecede azaltır.

*** HİPERKOAGÜLABİLİTE:**

Nefrotik sendrom, diyabet, oral kontraseptif kullanımı, tümör ve travmalarda gözlenebilir.

*** HİPERKOLESTEROLEMİ:**

Bu hastalarda genetik bir defekt nedeniyle LDL reseptörü sentezlenemez. Sonuçta kolesterol kandan hücre içine alınamaz. Bu hastalar daha çocukluk yaşlarında ateroskleroza yakalanırlar. Heterozigot olanların kan kolesterol düzeyi, normalin 2 katı kadardır. Çünkü bunlar normal insandakinin yarısı düzeyinde LDL reseptörü ekspresse edebilmektedir. Bu kişiler 35 yaş civarında myokard enfarktüsüne yakalanırlar. Homozigot hastaların kan kolesterol düzeyi normalin 6 katına ulaşmaktadır. Homozigot olanlar en geç 20 yaşına kadar myokard enfarktüsünden ölürlər. Toplumda homozigot olanların sayısı tahminen milyonda birdir.

*** HİPERLÜSENSİ:**

Unilateral ise: teknik hata, mastektomi, pektoral kas yokluğu, skolyoz, lokalize fibrozis, pulmoner arter agenezisi, ana bronş hastalıkları, ana pulmoner arter tıkanması, lobektomi, ateletazi sonrası kompanzatriis amfizem

Bilateral ise: amfizem, astma, büllöz akciğer hastalığı, senil amfizem, bronşiyolitits obliterans, bilateral mastektomi

*** HİPERMAGNEZEMİ:**

Müsküler hipotoni, hipotansiyon, miksiyon güçlüğü, depresyon ve koma ile kendini gösterir. Başlıca hipermağnezemi nedeni kronik böbrek yetmezliğidir.

*** HİPERNATREMİ & ETİYOLOJİ:**

- 1) Dehidratasyon
- 2) Cushing sendromu
- 3) ADH eksikliği
- 4) Diyabet koması
- 5) Nazogastrik yolla beslenenlerde
- 6) Hipotalamus hasarında oluşabilmektedir.

*** HİPERNEFROMA: BAKINIZ RENAL HÜCRELİ KARSİNOM**

*** HİPEROKSİ:**

150-450 mm.Hg. 'lık oksijene maruz kalma süresi toksik değildir. Oksijen toksisitesinin en önemli sonucu konvülsiyonlardır. Yüzde, dudaklarda başlayan daha sonra diğer kaslara yayılan myokloniler, bulantı, vertigo, dispne, inkoordinasyon, anksiyete ve konfüzyon diğer bulgulardır. Oksijen toksisitesinde intersisyonel ödem, fibrozis, alveol duvarı hiperplazisi ve hipertrofisi, hyalen membran oluşumu gözlenilir. Saf oksijen solunumunda en büyük değişiklik tip 2 pnömositlerdedir. Golgi kompleksi ve endoplazmik retikulum sisternalarında genişlemelerin yanında osmium yoğun lameller cisimler artar. FiO₂ > % 60 olunca oksijen toksisitesi başlar.

% 100 oksijen solutulanlarda, alfa-1 antitripsin ve alfa-2 makroglobulin düzeylerinde azalma meydana gelir. Çünkü alfa-1 antitripsin ve alfa-2 makroglobulin oksidan strese en duyarlı proteinlerdir.

*** HİPERPARATİROİDİ:**

Falanks radyal kenarlarında subperiostal rezorpsiyon belirgindir. En sık nedenler sırasıyla parat adenomu, hiperplazisi, malinyitesidir. Patolojik kırık, nefrolitiazis, kolelitiazis, duodenal ülser, pankreatit, kabızlık gözlenebilir. Osteitis fibrosa cystica (Briant tümörü) olabilir. Hiperkalsemik kriz esnasında letarji, sersemlik, bulantı, kusma, aşırı yorgunluk, kemik ağrıları olabilir. Kemik trabekülleri inceler, transvers trabeküller kaybolur. Korteks daralır ve hastalık ilerledikçe kemikte kistler oluşur.

*** HİPERPİREKSİ:**

Şiddetli kolanjit, güneş çarpması, tümörlerde görülebilir.

*** HİPERPNE:**

Tidal volümün 800 cc. 'nin üzerinde olmasıdır.

*** HİPERSENSİTİVİTE & İLAÇ:**

Kemoterapötik ajanlardan L-asparajinazın IgE ile ilişkili hipersensitiviteye neden olduğu bilinmektedir. Metoreksata bağlı akciğer hastalığı gelişenlerin yarısında periferik kanda eozinofiliyle karakterize allerjik cevap oluşmaktadır .

Hipersensitivite reaksiyonuyla akciğer tutulumu yapan ilaçlar: Antibiotikler (nitrofurantoin, para-amino salisilik asid, penisilin, sülfonamidler, tetrasiklin), kemoterapötikler (metotreksat, prokarbazin, azatioprin), karbamazepin, klorpropamid, altın, hidroklorotiazid, imipramin, ibuprofen, naproksen, sulindak 'tır. Bu ilaçlar aynı zamanda kanda ve/veya bronkoalveoler lavaj sıvısında % 10 'un üzerinde eozinofiliyle karakterize eozinofilik infiltrasyonlara neden olmaktadır.

*** HİPERSENSİTİVİTE & MYOKARDİT:**

Sülfonamid, metil-DOPA, penisiline bağlı myokardit gelişebilir.

* HİPERSENSİTİVİTE & PNÖMONİTİS: BAKINIZ PNÖMONİ & HİPERSENSİTİVİTE

* HİPERSENSİTİVİTE & SINIFLAMA:

1963 yılında Coombs ve Gell hipersensitivite reaksiyonlarını 4 sınıfa ayırdılar:

- 1) Anafilaktik tip
- 2) Sitotoksik tip
- 3) İmmün kompleks tipi
- 4) Gecikmiş tip

► TİP 1 İMMÜN YANIT: 1921 'de Dr. Prausnitz, balığa karşı hassas olan hastası Kustner 'in serumunu kendisine intradermal olarak enjekte etmiş ve daha sonra aynı yere balık antijeni uygulamıştır. Böylece antikorların pasif olarak transferiyle bir kişiden diğerine deri hassasiyeti geçirilmiştir. Ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi tip 1 ani hipersensitivite reaksiyonu sonucunda ortaya çıkar. Tip 1 immün yanıtta ödemin 3 mm 'nin üzerinde olması antijenik duyarlılığı gösterir. Tip 1 immün yanıt antijenle karşılaştıktan sonra 10-15 dakika içinde gelişip kısa sürede kaybolur.

► TİP 2 İMMÜN YANIT: Coombs ve Gell sınıflamasına göre sitotoksik tip immün yanıtıdır. Dokuya spesifik, sitotoksik antikorlar (IgG, IgM) komplemanın varlığında hücre veya dokudaki antijenik bir elemanla reaksiyona girerler. Transfüzyon reaksiyonu, Hashimoto tiroiditi, pernisiyöz anemi, Goodpasture sendromu ve otoimmün hastalıklar (hemolitik anemi) bu gruptadır.

► TİP 3 İMMÜN YANIT: İmmün komplekslere bağlı vaskülitir. Organizmada sürekli olarak dolaşan immün kompleksler retiküloendotelial sistem tarafından uzaklaştırılır. İmmün komplekste antijen, antikora göre çoğunluktaysa kompleks damar duvarına çöker. Endotel hücrelerinin altındaki kapiller bazal membran veya lamina elastica interna boyunca tutulan bu immün kompleksler kompleman sistemini aktive ederler. Lezyon yerinde toplanan trombosit ve mastosit gibi hücrelerden açığa çıkan vazodilatör aminler kapiller permeabiliteyi artırırlar. Lezyon çevresinde toplanan nötrofiller ve makrofajlardan salgılanan lizozomal enzimler ve süperoksit anyonlar damar cidarını tahrip ederler. Vasküler nekroza trombosit agregasyonu eşlik edebilir. ARTHUS TİPİ reaksiyon da denilen Tip 3 immün yanıtta uygun antijenle karşılaşıldığında komplemanı bağlayan presipitan antikorlar vardır. Ekstremitelerde alerjik alveolit, bağ doku hastalıkları, poliarterit ve fibrozan alveolit bu gruptadır.

► TİP 4 İMMÜN YANIT: Gecikmiş tip hipersensitivite enflamatuvar T-helper 1 hücrelerin in vivo bir aktivitesidir. Önceden antijen + class II kombinasyonuna karşı sensitize edilmiş CD4+ T-helper 1 hücreleri aynı kombinasyona tekrar maruz kaldıklarında makrofajları çeken ve aktive eden lenfokinler salgırlar. 24-72 saat sonra lokal enflamatuvar cevap ortaya çıkar. Makrofajlar antijenik stimulusu fagosite edip tahrip ederler. Gecikmiş hipersensibilite intrakutan testlerle gösterilir.

* HİPERSPLENİZM:

Dalağın kemik iliği üzerinde baskılayıcı etkisi vardır. Tonsillit, stomatit, ülserler, yüksek ateş görülebilir.

* HİPERTANSİF NEFROPATİ:

Mezanjiyumla kapiller lümeni arasında gözenekli bir endotel bulunur. Mezanjiyal hücreler TxA2, endotelin, anjiyotensin 2 'ye cevap olarak kasılabilir. Bu da mezanjiyumun glomerüldeki mikrodolaşımı düzenlemede önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Pressör dozdan düşük miktarda anjiyotensin 2 makromoleküllerin mezanjiyumdan yok olma hızlarını düşürüp alınmalarını arttırır. Belli kimi makromoleküllerin mezanjiyumda anormal depolanması lokal enflamasyona, bu arada hücre proliferasyonu ve aşırı matriks üretimine yol açar. Hipertrofik glomerüllerde glomerüler kapiller çapının artışı, Laplace yasasına göre duvar gerilimini arttırarak hasara katkıda bulunabilir. Mezanjiyal kasılmayı arttıran maddeler glomerül kapiller basıncını arttırırlar. Hipertansiyon glomerüler endotel hasarı yapar ve sonuçta makromoleküller mezanjiyuma geçerek epitel hasarına neden olurlar. Daha sonra da in situ enflamatuvar ve mikrotrombotik düzenekler etkinlik kazanır.

Nitrik oksid, sıçanda mezanjiyal hücre mitogenezi inhibe eder. Anjiyotensin 2, mezanjiyum hücrelerinde fosfolipaz A2 'yi aktive ederek araziidonik asid metabolizmasını harekete geçirir. Oluşan prostanoidler ise PAF sentezini indükler.

* HİPERTANSİYON & DAMAR:

Hipertansiyonda normal basınç-hacim ilişkisi temelden değişikliğe uğrar. Hipertansiyonda vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi meydana gelmektedir.

Hipertansiyonda periferik vasküler direnç artar. Laplace kanununa göre: $T = p.r/m$
T = arter duvarı gerginliği m = medya tabakası kalınlığı

Normotansif ve hipertansiflerde T sabit kaldığından basıncıdaki artış, arter duvarı kalınlığında da bir artışa yol açar. Medya lümenine doğru gelişir ve sonuçta medya/lümen oranı artar. Bu da vazokonstriktör yanıtın artışı demektir. Bu yapısal patoloji belki de vasküler düz kasın nitrik okside verdiği tonik vazodilatatör yanıtı da bozabilir. Büyük arter hipertrofisinin önde gelen sonucu, damar cidarı kompliyansının azalmasıdır.

İnsanda arteriyel kompliyansı değerlendirilmeye yönelik olarak, nabız dalgası analizi, karotid, brakial yada radyal arterlerin B-mod ultrason görüntülenmesi dahil bir dizi teknik geliştirilmiştir. Bu tekniklerin kullanımıyla hipertansiyonlu hastaların arter uyumunda saptanan çarpıcı azalmalar öncelikle damar duvarındaki sertleşmeye bağlanmıştır. Bu, büyük elastik damarlarda kardiyak siklusla ilişkili basınç dalgalanmalarının hafifletilmesini sağlayan normal Windkessell etkisinin kaybıyla sonuçlanır.

* HİPERTANSİYON & ENDOTEL:

Hipertansiyonda besinlerle yüksek miktarda potasyum alınmasının endotel üzerine koruyucu etkisi vardır. Hipertansiyonda endotel hücre disfonksiyonu olmaktadır. Hipertansif arter endotelinin bazal NO (nitrik oksit) salınımı azalmıştır.

* HİPERTANSİYON & ETİYOLOJİ:

Eritrositlerde karşılıklı Na-Li (sodyum-lityum) taşınma hızı, esansiyel hipertansiyon riskinin bir göstergesidir. Barorefleks duyarlılığındaki azalma hipertansiyonu şiddetlendirebilir.

* HİPERTANSİYON & KALP:

Hipertansiyonda kalbin iş yükünde kronik bir artışa paralel olarak sol ventrikül hipertrofisi gelişmektedir. Sol ventrikül kütlesi artışı ve değişmeden kalan ventrikül hacmiyle birlikte bulunan konsantrik hipertrofi periyodu hipertansif kardiyomyopati sürecinin karakteristik özelliğidir. Sol ventrikül kütlesindeki artışın yaklaşık % 25 'i kardiyak myositlerce sağlanmaktadır. Buna perimyosit artışı ve perivasküler fibrozis de eşlik etmektedir. Myokardiyal fibrozis süreci başlangıçta diyastolik fonksiyonu bozmakla beraber atrofi ve myosit kaybı ile zamanla sistolik disfonksiyona da neden olmaktadır.

* HİPERTANSİYON & LİPİD:

Hipertrigliseridemi → insülin rezistansı → hiperinsülinemi triyadı hipertansif hastalarda yığılma gösterir. Tedavi edilmemiş hipertansiyonlu hastalar hipertrigliseridemik olma eğilimi taşırlar. Daha yüksek total kolesterol düzeyi ve (total kolesterol/HDL-C) oranına sahiptirler.

* HİPERTANSİYON & PREVALANS:

60, 70, 80 yaşlarında hipertansiyon prevalansı sırasıyla (% 5), (% 12), (% 23) civarındadır. Ülkemizdeki erişkinlerin % 15 'nde hipertansiyon vardır.

* HİPERTANSİYON & PROGNOZ:

Gündüz ve gecenin diğer zamanlarında gözlemlenen kan basıncı değerlerinden çok, sabah kan basıncı artışı kardiyak ve iskemik epizodların frekansı ve ani ölüm oluşumuyla bağlantılıdır. Kan basıncının 24 saatlik zaman dilimi içinde en yüksek değerine ulaşma frekansı sol ventriküler disfonksiyonla önemli ölçüde ilişkilidir. Gece kan basıncı düşüş derecesi ise özellikle kadın hastalarda sol ventriküler kitle ile ters orantılıdır. Hipertansiflerin % 60-65 'nde sol ventrikül hipertrofisi görülür. Framingham çalışmasında EKG 'de sol ventrikül hipertrofisi bulguları olanların 4 yıllık mortalite oranları % 25 olarak saptanmıştır. Kan basıncını normale döndürmek yaşam süresini uzatır ve kalp, böbrek yetmezliği ve inme sıklığını azaltır.

* HİPERTANSİYON & TEDAVİ:

Normotensif deneklerle karşılaştırıldıklarında hipertansif hastalar, yalnızca ortalama kan basıncı düzeylerindeki artışlarla değil, aynı zamanda kan basıncı dalgalanmalarındaki artan genliklerin büyümesiyle de karakterize edilirler.

*** HİPERTERMİ:**

Enfeksiyon olmadan ateş artar. Mesela Addison ve kalp yetmezliğinde deriden geçen kan akımı azaldığı için ısı artımı oluşur. Hipertermi ventilasyonu artırır. Bunun nedeni herhalde 1) solunum merkezindeki nöronların metabolik aktivitelerinin artması 2) asidoz veya 3) kemoreseptör deşarjlarının artmasıdır.

*** HİPERTİROİDİ & AKCİĞER:**

Tirotoksikozlu hastalarda vital kapasite azalmaktadır. Hipertiroidide proksimal iskelet kaslarının zayıflığı bilinen bir gerçektir. Sarkolemma membranının permeabilitesinden tiroid hormonların sorumlu olduğu belirtilmiştir. Hipertiroidide metabolizmanın hızlanması ve anksiyete sonucu dakika ventilasyonunun artması; kilo kaybı ve myopati nedeniyle solunum kaslarının zayıflaması solunum sistemine ek bir yük getirebilir. Oksijen uptake 'inde artma olmasına rağmen difüzyon kapasitesi normal kalır. Yine bazı çalışmalarda hipertiroidide kompliyansın azaldığı ve küçük havayolu obstrüksiyonu olduğu söylenmiştir.

*** HİPERTİROİDİ & FİZİK MUAYENE:**

Dilde ve elde tremor gözlenebilir. Nabız basıncı artar. Dermografizm pozitifdir bu da hipertiroidideki vazomotor dengesizliği gösterir. Paroksizmal auricular fibrilasyon gözlenebilir. Proksimal kas zayıflığı, derin tendon reflekslerinde artma gözlenebilir.

*** HİPERTİROİDİ & KLİNİK:**

Basedow genç kadında, toksik multinodüler guatr ise orta yaşta sıktır. Toksik adenom ise her yaşta görülebilir. Hipertiroidili olgular çabuk heyecanlanır, çabuk ve çok terler. Elleri sıcak ve nemlidir. Çok yeme ve çok su içme olduğu için diyabetle karışır. Sıcağa tahammülsüzlük, sinirlilik, öksürük, çarpıntı, kilo kaybı, hemoptizi olabilir. İştah artmış ama halsizlik olmuştur. İshal, bol ve sık idrar gözlenebilir. Hipertiroidizmin ciddiliği oranında ishal sıktır. Hipertiroidide glukozüri ve amenore görülebilir.

*** HİPERTİROİDİ & LABORATUVAR:**

Hipertiroidide proteine bağlı iyot artar. Proteine bağlı iyot normalde % 4-8 mikrogramdır. Eritrositler normal bireylerde % 12-19 iyot tutarken hipertiroidide % 19 'un üzerine çıkar. Hipertiroidide radyoaktif iyot tutumu % 50 'nin üzerine çıkar. Normalde bu tutuluş % 20-50 arasında olmalıdır. Bazal metabolizma % 15 kadar artar.

*** HİPERTİROİDİ & TEDAVİ:**

Antitiroid tedaviye günde 3-4 doza bölünmüş şekilde 300-600 mg. propiltiourasil veya 30-60 mg. metimazol ile başlanır.

*** HİPERTİROİDİ & KLİNİK:**

Kıl folikülü androjene hassastır. Tedavide östrojen + siproteron kullanılabilir.

*** HİPERTİROİDİ & KLİNİK:**

Kemoterapiden sonraki ilk hafta ürat nefropatisi oluşabilir. Ürik asid distal nefron, toplayıcı kanal ve pelvis renaliste birikir.

*** HİPERTİROİDİ & TEDAVİ:**

Hidrasyon, idrarın alkalizasyonu (7 gr/gün NaHCO₃), allopürinol (4x200 mg), gerekirse diyaliz yapılabilir.

*** HİPERVENTİLASYON:**

Tidal volümün 800 cc 'nin üzerinde olması ve aynı zamanda solunum sayısının dakikada 20 'yi geçmesi durumudur. Sağlıklı kişilerde egzersiz ile hem tidal volüm hem de solunum sayısı artmaktadır. Fakat yüksek iş hızlarında tidal volüm, vital kapasitenin % 50-60 'ında stabilize olarak, dakika ventilasyonundaki artışlar artık sadece artmış solunum sayısına bağlı kalmaktadır.(Perim K ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1993; 7: 37-40).

* HİPERVENTİLASYON & FİZYOLOJİ:

Oksijen dissosiyasyon eğrisinin S şeklinde olması nedeniyle hiperventilasyonda alveoller minimal oksijen absorbe edebilir. Oysa arteriyel-alveoler CO₂ arasındaki doğrusal ilişki nedeniyle hiperventilasyonda alveoller daha fazla CO₂ 'yi atabilirler.

* HİPERVENTİLASYON SENDROMU:

Aşırı ve uzun süreli istemli hiperventilasyon sonucunda alkaloz gelişip tetani oluşmasıdır. Nörotik kadınlarda sıktır.

* HİPOFİZ:

Nörohipofiz, adenohipofizden bağımsız olarak arteriyel kan akımından zengindir. Anterior loba kan sağlayan portal damarlar, nörohipofizdeki kapiller pleksuslardan derive olurlar. 10 mm 'nin altındaki hipofiz insidentalomalarında erken nöroşirürji yerine izlem tercih edilmelidir.

* HİPOFOSFATEMİ:

- 1) Hiperparatiroidizm
- 2) D vitamini eksikliğinde oluşan rahitis
- 3) Böbreklerden fosfor reabsorbsiyonunun bozulduğu Fanconi sendromunda
- 4) Karbonhidatların emiliminden hemen sonra
- 5) Sindirim sisteminde çözünmeyen fosfat tuzları oluşmasına neden olan anti-asitlerin (magnezyum hidroksit, alüminyum hidroksit gibi) uzun süre kullanımında

* HİPOGLİSEMİ:

Beta-bloker, salisilat, fenil butazon, kumadin, monoamin oksidaz inhibitörleri, sülfonamidler hipoglisemi yaparlar. Karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde glikoneojenez olduğu için hipoglisemi görülebilir. Malinyite, glikojen depo hastalığı, Addison hastalığı, alkole bağlı hipoglisemi oluşabilir.

Hipoglisemik epizodlar açlık hissi, terleme veya titreme, bulantı, bradikardi, yorgunluk, mental duyu kaybı ve konfüzyonlarla belirlenir. Pek çok hipoglisemili akut psikoz tanısıyla başvrur.

Mediasten tümörü olan bir hastada hipoglisemi varsa akla mezotelyoma, teratom ve fibrosarkom gelmelidir.

* HİPOGLİSEMİK KOMA:

Halsizlik, terleme, açlık ve çarpıntıyla başlayıp baş ağrısıyla sürebilen hipoglisemik komada sinirlilik, bulantı, kusma, sistolik hipertansiyon, bulanık görme, mental durgunluk, epileptiform nöbetler, amnezi ve hipotermi görülebilir.

* HİPOKALEMİ:

Çocukta tek başına bile paralitik ileus nedenidir. Başlıca semptomlar kas zayıflığı, kusma, konstipasyon, meteorizm, poliüri, polidipsi, impuls oluşumunda ve yayılımındaki bozukluk şeklindedir. Egzersizden sonraki hipokaleminin nedeni, dolaşımdaki katekolaminlerin beta-2 adrenerjik reseptörleri etkilemesidir. Başlıca hipokalemi nedenleri:

- 1) Diyare, kusma ve fistüllerde potasyumlu mayi kaybı
- 2) ACTH 'ın arttığı durumlar
- 3) Uzun süreli diüretik kullanılması
- 4) Adrenal steroidlerin aşırı salgısı

* HİPOKALSEMİ & ETİYOLOJİ:

- 1) Hipoparatiroidizm, pseudohipoparatiroidizm
- 2) D vitamini eksikliği

- 3) Akut pankreatit
- 4) Serum proteinlerinin azaldığı durumlar
- 5) Kronik böbrek hastalığı
- 6) Magnezyum eksikliği
- 7) D vitamini ve kalsiyum emilimini bozan gastrointestinal sistem hastalıkları

*** HİPOKAPNİ:**

Serebral vazokonstriksiyon, havayollarında rezistans artışına yol açar. ADH salgısını inhibe eder. Solunumsal alkalozda kardiyak debi azalır. Akciğerde şantlar artar, kardiyak aritmiler oluşur. Hipokapni ventilasyonu yavaşlatır hatta apne meydana getirebilir. Hipokapninin tek bir nedeni vardır. O da alveoler hiperventilasyondur.

Arteriyel CO₂ miktarındaki her 1 mm.Hg basınç azalışında beyin kan akımı % 4 azalır. Ancak bu düşüş lineer değildir. PCO₂ 25 mm.Hg 'nın altına düştüğünde serebral kan akımındaki düşme azalır. PaCO₂ 20 mm.Hg 'nın altına inerse serebral hipoksi oluşmaktadır. Hipokapniye karşı gelişen serebral vazokonstriksiyon, ekstrasvasküler pH değişiklikleri tarafından oluşturulur. Serebral kan akımı böbreklerin pH değişikliklerini kompanze edinceye kadar düzelmez.

*** HİPOKRAT ÇALKANTISI:**

Hidropnömotoraksta hasta iki omuzundan tutularak sarsılması ve bu esnada toraksın dinlenmesi ile bir çalkantı sesi duyulabilir. Bu sese "hipokrat çalkantısı" denir.

*** HİPOKRAT PARMAĞI: Osteoarthropathie hipertrofiante de Pierre-Marie**

Parmak ucu dokusunda artma, tırnak kökü derisiyle tırnak kökü arasındaki açının 180 dereceden daha fazla oluşu, tırnak köküne basınç yapıldığı zaman süngerimsi bir esnekliğin fark edilmesi ve tırnak kavsinin artmasıdır. Bronşektazi, konjenital siyanotik kalp hastalıkları, enflamatuvar barsak hastalıkları, akciğer kanseri başta olmak üzere malinyitelerde görülebilir.

*** HİPOKROM ANEMİ:**

Demir eksikliği, B6 vitamini eksikliği, talassemi sendromu, kronik kurşun entoksikasyonunda hipokrom anemi oluşabilir.

*** HİPOKSEMİ:**

Arter kanında oksijen parsiyel basıncının 75 mm.Hg 'nın altına düşmesidir.

*** HİPOKSEMİ & ENDOTEL:**

Kjelsen ve arkadaşları hipoksemi oluşturulmuş tavşanlarda intimal lezyonların endotel yırtılması sonucu oluştuğunu göstermişlerdir. Kronik hipoksi akciğerde hem hücre içinde depolanan hem de hücre yüzeyinde ekspresye edilen anjiyotensin-konverting enzimi baskılamaktadır. Dolayısıyla kronik hipoksinin aktif enzimin membrana taşınmasından ziyade enzim sentezini bozduğu düşünülmektedir (Oparil S, J Appl Physiol 1988; 65: 218-27).

*** HİPOKSEMİ & ETİYOLOJİ:**

- 1) Atmosferde oksijen azlığı
- 2) Havayolu obstrüksiyonu
- 3) Hipoventilasyon
- 4) Kas-sinir bozuklukları
- 5) Ventilasyon/perfüzyon dengesizliği
- 6) Difüzyon bozukluğu
- 7) Sağ-sol şantlar
- 8) Dolaşım yetmezliği
- 9) Anemi
- 10) Hücre enzim zehirleri (siyanür)

*** HİPOKSEMİ & HEMODİNAMİK:**

Hipoksemi endotelin salınımına yol açar. Endotelin ise kardiyositlerden atriyal natriüretik peptid salgısına neden olur. Dolayısıyla hipoksik olgularda hipovolemi beklenir. Hipoksi periferik arter direncini azaltır. Ilımlı hipoksida, solunumsal ve dolaşımsal cevaba bağlı olarak, beyin kan akımı artabilir veya azalabilir. Derin hipoksida ise hipokapniye karşın serebral kan akımı artar. Hipoksinin ilk ve en belirgin semptomları beynin entegratif fonksiyonunun azalması veya bozulmasından meydana gelir.

*** HİPOKSEMİ & HEMOKONSANTRASYON:**

Deniz seviyesinden 3000-5000 metreye çıkarılan memelilerde ilk 2 gün içinde hemoglobin konsantrasyonunda % 10-20 'lik bir artış meydana gelmektedir. Hemokonsantrasyon sayesinde akciğerde oksijen bağlanmasının dokularda ise oksijen kullanımının iyileşebileceğini ilk kez 20. yüzyılın başlarında Abderhalden söylemiştir. Bu hemokonsantrasyon sürecinde önceleri dalağın bir rolü olduğu öne sürülmüş olmakla beraber splenektomili hayvanların da yüksek irtifa maruziyetine hemokonsantrasyonla cevap verebildiği gösterilmiştir.

Dolaşımın ve hücre solunumunun dolayısıyla yaşamın devamlılığında sorumlu 3 otonomik refleks bulunmaktadır. Bunlardan birincisi kan hacmi ile vasküler tonus arasındaki dengeyi düzenleyen kardiyovasküler gerilim reseptörleridir. Büyük intratorasik venlerde, atriyum ve ventriküllerde bulunan kardiyovasküler gerilim reseptörleri bir yandan damarların kompliyans düzeyini diğer yandan da sodyum dengesini kontrol ederler. İkinci otonomik refleks sistemik arter basıncını doku oksijen ihtiyacını sağlayacak bir perfüzyon düzeyinde tutan baroreseptörlerdir. Üçüncüsü ise anlık parsiyel oksijen basıncı değişikliklerini algılayan tek duyu organı olan periferik kemoreseptörlerdir. Arteriyel kemoreseptörler bir yandan beyne uygun sinyalleri göndererek hiperventilasyona yol açarken diğer yandan su metabolizmasını etkileyerek hemoglobin konsantrasyonunu değiştirirler. Kemoreseptörler bu haliyle, kanın yeterli düzeyde oksijen ve karbondioksit bağlama kapasitesini de kontrol etmektedirler (Gönlügür U ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 34-6).

Yüksek irtifada akut maruziyette intravasküler volümün azaldığı bilinmektedir. Bu düşüklük büyük ölçüde kemoreseptörlerin idrarla su ve sodyum atıcı etkisinden kaynaklanmaktadır. Yüksek irtifada ortaya çıkan plazma volüm azalmasının atmosfer basıncı düşüklüğüne (hipobari) bağlı olduğu zannedilebilir. Ancak hipoksinin olmadığı düşük basınçlı kabinlerde renal sodyum atılımının artmadığı gösterilmiştir. Akut hipokseminin yarattığı hipovolemik süreçte hiperventilasyonun da rolü olabilir. Çünkü normoksida yapılan istemli bir hiperventilasyon bile plazma hacminin azalmasına neden olmaktadır. Hiperventilasyonda nefes alma sıklığı ve derinliği arttıkça intratorasik basınç dalgalanmaları pulmoner ve kardiyovasküler gerginlik reseptörlerini uyabilir. Bu gerilim reseptörlerinin uyarılması sistemik arteriyollerde dilatasyon ve refleks taşikardiye yol açabilmektedir. Sistemik arteriyoller dilatasyon ile beraber kardiyak debinin artışı sıvının ekstrasvazasyonunu teşvik edebilir. Ancak Schmidt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipoksemiye verilen hipovolemi yanıtında hiperventilasyon sürecinin önemli bir rolü olmadığını göstermişlerdir. Glomus caroticus 'un hipoksik perfüzyonu veya farmakolojik stimülasyonu böbrekten sodyum atılımını (natriürezis) arttırmaktadır. Fakat bu etki vagusun servikal zincir ganglionlarının çıkartılmasından sonra da devam etmiştir. Bu da kardiyovasküler gerilim reseptörlerinin natriüretik etkide rolü olmadığını göstermektedir. Tıpkı bunun gibi kemoreseptör aracılı natriüretik etkide ne santral venöz basıncın ne sağ atriyum basıncının ne de böbrek perfüzyon basıncının önemli bir rolü yoktur. Kemoreseptör aracılı sinyal böbrekten sodyum atılımını arttırırken potasyumu azaltmaktadır.

Akut hipoksemide plazma hacmindeki azalmayı suyun intrasellüler alana kaymasıyla açıklayanlar olmakla beraber tüm vücut sıvılarının azaldığını ifade edenler çoğunluktadır. İşin ilginç yanı ekstrasellüler sıvı hacmindeki azalmaya rağmen hipoksiye maruz kalan insan ve hayvanlarda su içme isteği ve tuzlu materyal tüketme arzusu da baskılanmaktadır. Akut hipoksemide ortaya çıkan su içme ve tuzlu materyal tüketimindeki bu azalma periferik kemoreseptörlerin inaktive edilmesiyle büyük ölçüde ortadan kalkmaktadır. Ancak bu inaktivasyon su içme arzusunu tamamen engelleyememiştir. Tuzlu su içme isteğinin azalmasının nedeni hipoksemi esnasında plazma aldosteron konsantrasyonunun düşmesi olabilir (Gönlügür U ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 34-6).

Hipoksemide serum ACTH ve glukokortikoid düzeyleri yükselmekte, arteriyel kemoreseptörlerin inaktive edilmesi ise hipoksiye verilen ACTH yanıtını baskılamakta veya önlemektedir. Hipoksemide salgılanan glukokortikoid hormonların da bazı dozlarda natriüretik etki yapabildiği unutulmamalıdır.

*** HİPOKSEMİ & HİPOTANSİYON:**

Periferik kemoreseptörler normokside bile belli bir aktivasyon düzeyine sahiptir. Hiperoksi söz konusu olunca bu aktivite anlamlı derecede azalmakta ve deneklerin hipertonic tuzlu su içme istekleri artmaktadır. Kemoreseptör aracılı sinyale verilen renal sodyum emilmesinin veya tuzlu materyal tüketme arzusunun depresse olamaması klinikte sodyum retansiyonu ve sistemik hipertansiyona yol açabilir. Bunun en klasik örneği Okamoto-Aoki sıçanlarıdır. Bu sıçanlar hipoksiye alındıklarında hipertansiyonları düzeltilmektedir.

Kedi, köpek gibi bazı hayvanlar hipoksiye maruz bırakıldıklarında sistemik arter basınçları düşmektedir. Oysa insanlarda bu etki ya minimal olmakta yada hiç olmamaktadır. Fare ve tavşanlar hipoksiye hipotansiyon ile yanıt vermemelerine rağmen onlar da insanlar gibi akut hipoksiye natriürezis ve diürezis ile yanıt vermektedirler. Hipokseminin hipotansiyon yaratıcı etkisinin insanlarda pek anlamlı olmadığı söylene de yüksek irtifalarda yaşayan insanların deniz seviyesindekilere göre daha düşük arter basıncına sahip oldukları, bu popülasyon grubunda hipertansiyon insidansının daha düşük olduğu bilinmektedir. Yalnız bunun tek istisnası Tibet halkıdır (Gönlügür U ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 34-6).

*** HİPOKSEMİ & HORMON:**

Hipoksemi, hipotalamik-hipofiz-gonadal aksı etkilemektedir. Hipobarik hipoksiye maruz kalan erişkin erkek albino ratlarda testis volümünün küçüldüğü ve Leydig hücre sayısının azaldığı tespit edilmiştir (Gosney JR. J Endocrinol 1984; 103: 59-62).

*** HİPOKSEMİ & KANSER:**

Hipoksemi, tümör hücrelerinin radyoterapiye hassasiyetini azaltır. Hipoksi ortadan kaldırılır hatta hiperoksi yaratılırsa tümör hücreleri tekrar radyosensibl olurlar.

*** HİPOKSEMİ & KLİNİK:**

Kanda PO₂ 'nin 40 mm.Hg olması hayati tehdit olduğunu göstermektedir. Hayatla bağdaşabilecek en düşük PO₂ değeri 18 mm.Hg 'dır.

Yargı değerlendirmesi bozulur, motor inkoordinasyon, siyanoz, dispne, apati, sersemlik, reaksiyon zamanında gecikme meydana gelir.

*** HİPOKSEMİ & LİPİD:**

Oksijen düzeyi yeterliyse pyruvat → asetil-CoA yoluna kayar ve lipojenez gider. Hipokside ise pyruvat laktat 'a dönüşür ve lipojenez inhibe olur. Diğer yandan kolesterol sentezi için 18 mol Asetil-CoA ve 18 mol NADPH gerekir. Ama NADPH glukozun direkt oksidasyonu ile oluşmaktadır. Dolayısıyla hipokside bu nedenle NADPH sentezi baskılanır. Sonuçta lipojenez inhibe olur. Kronik kor pulmonale 'lilerde lipid düzeyleri düşük olduğu için koroner kalp hastalığı daha az görülür.

*** HİPOKSEMİ & METABOLİZMA:**

Hipokseminin olduğu her durumda laktat birikimi sonucu myalji olabilir. Hücre oksijenlenmesindeki azlık ATP hidrolizine, dolayısıyla proton üretimine yol açar. Bu da pyruvik asidi laktat sentezine iter. Yani bir bakıma laktat/pyruvat oranı, hücre oksijenlenmesinin bir göstergesidir. Artan 2-3 difosfoglisarat vb. sayesinde hemoglobinin oksijene olan afinitesi azalır. Hipokseminin etkileri: 1) Pulmoner vazokonstriksiyon ve hipertansiyon

- 2) Kardiyak debide artış
- 3) Anaerobik karbonhidrat metabolizması
- 4) Sodyum tutulumuna yol açan nefropati
- 5) Myokard disfonksiyonu
- 6) Santral sinir sistemi bozukluğu (letarji, somnolans)

*** HİPOKSEMİ & METABOLİZMA & SU:**

Akut hipoksemiye verilen net cevap plazma hacmi düşüklüğü ve hemokonsantrasyon olsa da su tutucu mekanizmalar da harekete geçmektedir. Hipokseminde adrenalin düzeylerinin yükseldiği ve bunun vücutta su tutulmasına neden olabileceği bildirilmiştir. Hipoksemi aynı zamanda ADH salınımına da yol açmaktadır. Bunun nedeni hipokapni nedeniyle beyin kan akımının azalması olabilir. Ancak ADH böbrekte PGE2 sentezini arttırmaktadır. PGE2 ise ADH 'ın hidro-ozmotik etkisini antagonize eden bir

mediyatördür. Kaldı ki non-steroid antienflamatuar ajanlar ile bazal ADH salınımının ve PGE2 sentezinin bloke edilmesi akut hipoksinin diürez yapıcı etkisini önleyememektedir.

*** HİPOKSEMİ & PULMONER VAZOKONSTRİKSİYON & EVRE:**

Pulmoner arterler hipoksiye maruz kaldıklarında saniyeler içinde başlayan ama 3-5 dakika süren bir vazokonstriksiyon meydana gelmekte ancak ardından vazodilatatör bir reaksiyon ile vasküler tonüs normale dönmektedir. Buna erken faz veya faz I denilmektedir. Daha sonra vasküler tonüs kademe kademe artarak 40. dakikada zirveye ulaşır plato çizmektedir. Hipoksiye verilen geç faz (faz II) vazokonstriktör yanıt mutlaka endotel hücrelerinin varlığını gerektirmektedir. Oysa erken faz yanıt büyük ölçüde (tamamen değil) endotel-bağımsız bir reaksiyondur. Düz kasın kasılması için olmazsa olmaz süreç intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artışıdır. Geç fazda ekstrasellüler kalsiyum hücre içine akarken erken fazda intrasellüler kalsiyum depoları boşalmaktadır. Belki bu nedenden dolayı erken faz konstriksiyon kısa süreli olmaktadır.

Bu fazlar bize HPV sürecinde endotel aracılı ve düz kas aracılı mekanizmaların varlığını göstermektedir. Tabii bu durumda hem endotelde hem düz kas içinde hipoksiyi algılayan bir düzeneğin olması gerekmektedir. Erken fazı endotel ve düz kas beraberce oluştururken geç faz sadece endotel hücresi sayesinde ortaya çıkmaktadır.

*** HİPOKSEMİ & PULMONER VAZOKONSTRİKSİYON & EVRE & ERKEN:**

Hipoksinin vazokonstriksiyon yapabilmesi için ya endotelden salınan bir vazodilatatörün azalması veya bir vazokonstriktörün artması lazımdır. Erken fazda endotelden salınan nitrik oksit (NO) adlı vazodilatatör azalmaktadır. Pulmoner endotel hücrelerinde NO sentezi alveoldeki parsiyel oksijen basıncına bağlıdır. Dolayısıyla hipoksi NO sentezini bloke ederek pulmoner arteriyel tonüste artışa neden olmaktadır. Bununla beraber önceki satırlarda erken fazın büyük ölçüde düz kas bağımlı bir fenomen olduğu ifade edilmişti. Düz kasta hipoksiyi algılayan düzenek potasyum kanallarıdır. Glomus karotikus ve nöroepitelyal cisimcikler gibi oksijen algılayıcı niteliğe sahip bazı dokularda oksijene duyarlı potasyum kanalları olduğu gösterilmiştir. İlk kez Post ve arkadaşları hipoksinin köpek pulmoner arter düz kas hücrelerinde potasyum akımını inhibe ettiğini göstermiştir. Potasyum kanallarının açılması hücre içindeki potasyumun dışarıya kaçmasına neden olur. Pozitif yüklü potasyum iyonlarının kaybı hücrenin istirahat potansiyelinin daha negatifleşmesine (hiperpolarizasyon) neden olacaktır. Bu ise voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının (-30 mV) civarında kapanmasına ve vasküler düz kasın gevşemesine yol açar. Tersine, potasyum kanallarını kapatan bir uyarı voltaj-duyarlı kalsiyum kanallarını açar, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu artar ve düz kas kasılır.

Dört tip potasyum kanalından üçünün fizyolojik önemi vardır. *ATP-bağımlı potasyum kanalları*, hücre içinde ATP artınca kapanırlar, ADP artınca açılırlar. Dolayısıyla dokuda metabolik gereksinim olunca ADP artmakta bu ise vasküler düz kasta ATP bağımlı potasyum kanallarını açarak vazodilatasyon yapmaktadır. Böylece kan akımı ihtiyacı olan dokulara kaymaktadır. *Kalsiyum bağımlı potasyum kanalları* ise esas olarak kas tonüsünün düzenlenmesinde önemlidirler. Siklik-GMP bu kanalları açarak kas gevşemesine neden olmaktadır. Nitrik oksit hücre içinde cGMP 'yi arttırarak vazodilatasyon yapmaktadır. Kalsiyum bağımlı potasyum kanalları proksimal pulmoner arterlerde daha yoğun olduğundan NO 'nun vazodilatatör etkisi burada daha belirgindir. *DR (Delayed Rectifier) tip potasyum kanalları* ise pulmoner dolaşımdaki istirahat membran potansiyelini belirleyen dominant kanaldır. Hipoksi DR tip potasyum kanallarını inhibe edince membran depolarize olmakta, kalsiyum kanalları açılmakta ve vasküler düz kas kasılmaktadır. Bu mekanizma hipoksiye verilen endotel-bağımsız vazokonstriksiyonu açıklamaktadır.

Bir organın proksimal arterleri kanı iletme görevini üstlenmiş iken distal (rezistan) arterler o organın damar direncini kontrol ederler. Proksimal pulmoner arterler hipoksiye maruz kaldıklarında önce minör bir vazokonstriktör ardından uzun süreli bir vazodilatatör yanıt vermektedirler. Oysa distaldeki pulmoner arterler hipoksiye vazokonstriksiyon ile yanıt verirler. Böylece hipoksinin pulmoner yataktaki net etkisi vasküler direncin artışı ve pulmoner arter basıncının yükselmesidir. Proksimal ve distaldeki pulmoner arterlerin aynı uyarana farklı yanıt vermesinde embriyolojik kökenlerinin ayrı olmasının rolü olabilir. Proksimal pulmoner arterler 6. aortik kavisten, distal olanlar ise akciğer tomurcuklarından köken almışlardır. Ancak daha ayrıntılı incelemede proksimal pulmoner arterdeki hücrelerin % 15 'nin DR tipte, % 15 'nin kalsiyum bağımlı potasyum kanalı taşıdığı gözlenmekte, oysa distal arterlerde bu oranın % 65

'e % 3 olduğu fark edilmektedir. Bu da neden proksimal arterlerin hipoksiye vazodilatasyon, distal arterlerin ise vazokonstriksiyon ile yanıt verdiğini açıklamaktadır.

*** HİPOKSEMİ & PULMONER VAZOKONSTRİKSİYON & EVRE & GEÇ:**

Geç faz vazokonstriktör yanıtın bugün için "endotelin" adı verilen 21 aminoasitli peptidler sorumlu tutulmaktadır. Hipoksinin endotel hücrelerinde endotelin-1 (ET-1) gen ekspresyonunu indüklediği ve vasküler lümene salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir. Hipoksiye maruz kalmak ET-1 seviyelerinde ve pulmoner arter basıncında artış ile beraberdir. Nitrik oksit, ET-1 salgısını baskılayan bir ajandır. Dolayısıyla hipoksi nedeniyle NO sentezi bozulunca ET-1 salgısı üzerindeki baskı kalkmaktadır. Endotel hücrelerinde depolanan ET-1, intravenöz enjeksiyonu sonrasında önce kısa-geçici bir vazodilatasyon ardından uzun süreli, etkisi kolayca geri çevrilemeyen bir vazokonstriksiyon yapmaktadır. ET-1 bu etkisini voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını açarak göstermektedir.

ET-1 'in pulmoner arter düz kas hücrelerinde DNA sentezini ve proliferasyonu uyarıcı etkisi vardır. Dolayısıyla hipoksiye verilen vasküler remodeling sürecinde ET-1 'in rolü olabilir. ET-1 'in pozitif inotropik ve kronotropik etkisi hem hipoksiye verilen taşikardi yanıtında hem kronik hipoksinin tetiklediği sağ ventrikül hipertrofinde önemli olabilir. ET-1 aynı zamanda bronkokonstriktör olduğundan hipoksik koşullarda havayolu obstrüksiyonu eğiliminin meydana gelebileceği düşünülebilir. ET-1, pulmoner kapiller hidrostatik basıncı ve mikrovasküler permeabilityi artırarak akciğer ödemi de teşvik edebilir. Bu mekanizmalar hipoksiye yol açan bir hastalığın akciğer mekaniklerini daha çok bozma eğilimi yaratabileceğini göstermektedir.

*** HİPOKSEMİ & PULMONER VAZOKONSTRİKSİYON & İNHİBİTÖR:**

İnhalasyon anestezi ajanlarından izofluranın diğer ajanlara göre hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu daha düşük oranda inhibe ettiği bildirilmiştir (Anesthesiology 1977; 46: 111).

Pnömoni esnasında alveoler boşlukta eksuda birikimi nedeniyle oksijen transferi sekteye uğrar. Dolayısıyla bu alanlarda HPV oluşmalı ve konsolide alanlara kan gitmesi önlenmelidir. Ancak pnömoni gibi enflamatuvar hastalıklarda açığa çıkan vazodilatatör sitokinler HPV mekanizmasını kırarak şant fraksiyonunu arttırlar ve hipoksemiye neden olurlar. Bu hemen tüm vazodilatatör ajanlar için geçerlidir. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı nedeniyle kullanılan vazodilatatör ajanlar PaO₂ 'yi düşürmektedirler. KOAH 'lı bir hastada pulmoner hipertansiyonu düzeltmek amacıyla (oksijenoterapi yerine) diltiazem gibi bir kalsiyum kanal blokerinin kullanılması PaO₂ 'yi daha düşürecek, HPV 'yi şiddetlendirecek ve tabloyu ağırlaştıracaktır.

Nitrik oksit, inhalasyon ile bazı akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. İn hale NO, alveoler kapillerlerde hemoglobin ile karşılaşınca inaktive olmakta, methemoglobin oluşmakta ve etkisi pulmoner yatağa selektif kalmaktadır. İn hale NO 'nun gerek ARDS'de gerekse son dönem akciğer fibrozisinde pulmoner arter basıncını düşürüp arteriyel oksijenasyonu artırdığı gösterilmiştir. Oysa KOAH 'da inhale NO 'nun bu olumlu etkileri ortaya çıkmamaktadır. Çünkü NO da diğer vazodilatatörler gibi HPV mekanizmasını kırmaktadır. İn hale NO 'nun bronkodilatatör özelliğine rağmen normal insanlarda da PaO₂ 'yi düşürmesi, sağlıklı akciğerde bile HPV mekanizmasının aktif olduğunu göstermektedir.

*** HİPOKSEMİ & PULMONER VAZOKONSTRİKSİYON & PATOGENEZ:**

Parsiyel oksijen basıncının 80 mm.Hg 'nın altına inmesinden itibaren arter, arteriyol, ven ve venülleriyle tüm pulmoner sirkülasyon hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon adını verdiğimiz süreci harekete geçirirler. Yalnız bu reaksiyon arteriyol ve venüllerin arasında kalan kapiller alanda en şiddetli olarak meydana gelir. İlk 20 dakika içinde tonus hızla artmakta ve ardından hızla azalmaktadır (FAZ 1). Vazokonstriksiyonun olduğu devreye FAZ 1a, vazodilatasyonun olduğu devreye ise FAZ 1b denir. Ardından tonusun yavaşça, kendinden emin adımlarla yükseldiği döneme ise FAZ 2 adını verelim.

FAZ 1a = Bilindiği gibi endotelden sürekli olarak vasküler düz kası deprese eden bir faktör salgılanır. Endotel kökenli relakse edici bu faktöre kısaca EDRF denilir. EDRF 'nin sentezlenmesi için moleküler oksijen gerekir. Yani EDRF sentezi oksidatif fosforilasyona bağımlıdır. Hipoksi ortaya çıktığında tabiidir ki EDRF sentezi de bloke olacaktır. Yarılanma ömrü 10 saniyenin altında olan bu molekülün bir anda azalması vasküler düz kas üzerindeki inhibitör etkinin hızla zayıflamasına yol açar. Birkaç dakika içinde tonus bir pik çizer ve FAZ 1a oluşur.

FAZ 1b = Ksantini ürik aside çeviren ksantin oksidazın ürettiği H_2O_2 ve serbest oksijen radikalleri EDRF sentezine giderken bunlardan birisi olan süperoksit anyonları ise tersine EDRF 'ye sıkıca bağlanıp onu inaktive eder. Parsiyel oksijen basıncıyla orantılı olarak H_2O_2 sentezlenir. Hipoksi oluşunca süperoksit iyonları da azalacaktır. EDRF 'nin klirensinden sorumlu olan böyle bir ajanın azalması bu kez tersine relatif olarak EDRF aktivitesinde artışa neden olur. Böylece hipoksik pulmoner vazodilatasyon meydana gelir.

EDRF inhibitörlerinin kullanılması FAZ 1a 'yı ve FAZ 1b 'nin başlangıç kısmını ortadan kaldırır. FAZ 1b 'nin yani hipoksik vazodilatasyonun terminal relaksasyonu endotel bağımsızdır ve EDRF inhibitörlerince engellenemez. FAZ 1a ile FAZ 1b 'nin inisiyal relaksasyonu ise endotel bağımlıdır. Deneyisel olarak FAZ 1b 'nin inisiyal relaksasyon dönemini oluşturabiliriz. Süperoksit dismutaz denen enzim süperoksit anyonlarını ortadan kaldırır. Sonuçta relatif olarak EDRF aktivitesi artar ve vazodilatasyon meydana gelir. Yalnız bu deneyi yaptığımızda ilginç bir şey görürüz. Süperoksit dismutazın yol açtığı vazodilatasyon hipoksik pulmoner vazodilatasyondaki relaksasyondan daha fazladır. Bu da yukarıda saydığımız mekanizmanın (yani süperoksit anyonlarının azalmasına bağlı oluşan relaksasyonun) daha tam doyuma ulaşmadan başka bir fizyopatolojik süreç tarafından engellendiğini düşündürmektedir. Hakikaten de hipoksik pulmoner vazodilatasyon yani FAZ 1b 'nin terminal relaksasyon dönemi endotel bağımsızdır ve EDRF inhibitörleri bu dönemi etkileyemez. FAZ 1b 'nin terminal relaksasyon döneminde (K^+) kanal aktivasyonu olmaktadır. (K^+) kanalları aktive olunca hiperpolarizasyon meydana gelecek bu da (Ca^{++}) kanallarının kapanmasına yol açacaktır. İntrasellüler (Ca^{++}) konsantrasyonunun azalması ise relaksasyona yol açar.

FAZ 2 = Terminal relaksasyonu takiben tonusu yavaş yavaş arttıran fakat etkisi kolayca geri döndürülemeyen, gücüne güç katarak ilerleyen bir vazokonstriksiyon oluşur. FAZ 2, ekstrasellüler (Ca^{++}) 'un azaltılması veya kalsiyum kanal blokerleriyle ortadan kaldırılabilir. FAZ 2 'de fosfolipaz C aktivasyonu olmaktadır. FAZ 1b 'nin terminal relaksasyon dönemiyle FAZ 2 'nin her ikisinden de endotelin 'in sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin FAZ 2 'yi ortadan kaldırdığını daha önceden söylemiştik. Hipertansiyonu olan KOAH 'lılarda kalsiyum kanal blokerleri hipoksemiye arttırabilir. FAZ 2 'deki vazokonstriksiyonun uzun sürmesi, kolayca geriye çevrelememesinin nedeni endotelin-reseptör kompleksinin geç dissosiyasyonu olmasıdır.

*** HİPOKSEMİ & PULMONER VAZOKONSTRİKSİYON & TARİHÇE:**

Hipoksinin pulmoner dolaşımında (hem arter hem ven) vazokonstriksiyon yaptığını ilk kez 1946 yılında Von Euler ve Liljestrand ifade etmiştir. Gerek arteriyel gerekse alveoler hipoksi pulmoner damarlarda vazokonstriksiyona neden olabilmekte, alveoler PO_2 50-60 mm.Hg olduğunda HPV süreci başlamaktadır.

*** HİPOKSEMİ & RENAL VAZOKONSTRİKSİYON:**

Hipoksemi aslında renal vazokonstriksiyona yol açmakta dolayısıyla böbrek kan akımının azalmasına yol açmaktadır. Böbrek kan akımının azalması glomerüler filtrasyonu düşüreceğinden idrarla su ve sodyum atılımının azalması gerekmektedir. Ancak hipokseminin diğer sistemler (periferik kemoreseptör, hormonal mekanizmalar) üzerinden yarattığı etki daha baskın olmakta ve sonuçta böbrek kan akımının azalmasına rağmen natriürezis ve diürezis meydana gelmektedir. Hipoksemide görülen renal vazokonstriksiyonun nedeni muhtemelen beyin sempatik merkezlerindeki nonspesifik aktivasyondur ve amacı kanın serebral ve koroner sistemlere yönlendirilmesi olabilir.

*** HİPOKSEMİ & TİP:**

- 1) Hipoksik hipoksi
- 2) Anemik hipoksi
- 3) Histotoksik hipoksi
- 4) İskemik hipoksi

*** HİPOKSEMİ & VENTİLASYON:**

Hipoksemi başlıca kemoreseptörler üzerinden olmak üzere ventilasyonu uyarmaktadır. Yalnız bu kez ortaya çıkan hiperventilasyon nedeniyle PCO_2 düşünce solunum merkezi de inhibe olmaktadır. Sonuçta hipoksemiye verilmiş olan cevap kısıtlanmaktadır.

Yüksek irtifada birkaç gün geçtikten sonra santral $[H^+]$ normalleşir ve böylelikle periferik kemoreseptör aktivitesinin artışıyla beraber normal bir santral kemoreseptör aktivitesi sonucunda ventilasyon tekrar artar. Bu durum akut hipoksemiye göre kronik hipokseminin neden solunuma daha kuvvetli bir uyarın olduğunu açıklamaktadır. Yüksek irtifadan deniz seviyesine dönüşte hipokseminin düzelmesi nedeniyle bu kez ventilasyon azalmaktadır. Ama PCO_2 hipovekilasyon nedeniyle artınca solunum merkezi uyarılır ve ventilasyon tekrar artar.

* HİPOKSI & İNTRASELLÜLER:

Hücrelerdeki hipoksiyi saptamak için nitroimidazol türevleri kullanılabilir. Nitroimidazol türevleri, canlı hipoksik hücrelerde, sellüler parsiyel oksijen basıncıyla ters orantılı olarak, kovalan bağlarla bağlanırlar. Bu nitroimidazoller lipofil olduklarından ve serbestçe difüzyona uğradıklarından kan akışı belirgin biçimde azalsa bile hücre zarlarını kolayca geçerek hipoksik hücreleri saptayabilirler. İlacın bağlanmasından sorumlu nitroredüktaz enzimlerinin etkinliklerini yitirmeleri nedeniyle nitroimidazol molekülleri nekrotik hücrelerdeki hipoksiyi saptamayacaklardır. Yalnız nitroimidazoller böbrekle atıldıkları için renal iskemide kullanılmazlar.

* HİPOKSİK PULMONER VAZOKONSTRİKSİYON: BAKINIZ HİPOKSEMİ & PULMONER VAZOKONSTRİKSİYON

* HİPOMAGNEZEMİ:

Sodyum-potasyum ATPaz aktivitesi azaldığı için böbrek potasyumu koruyamaz ve hipokalemi gelişir. Magnezyum eksikliği, kalsiyumun myokard hücrelerine girişinin engellenememesine, kalsiyumun hücrelerden magnezyuma bağlı ATPaz aracılığıyla atılamamasına, kalsiyumun mitokondrilere girip kristaller oluşturmalarının önlenememesine ve fazla kalsiyumun sarkoplazmik retikulum içinde yalıtılmış durumda tutulmamasına yol açabilir. Ekstrasellüler sıvıda magnezyumun azalması düzkastaki kalsiyum miktarını arttırırken magnezyumun artması ise arter ve ven kasları dahil düz kaslarda kalsiyum miktarını düşürür.

Magnezyum lesitin kolesterol açıl transferaz ve lipoprotein lipazın önemli bir kofaktörü olduğu için eksikliği ateroskleroza zemin hazırlar. Magnezyumun HDL/LDL oranını arttırdığı söylenmiştir.

Hastaneye başvuranların % 11 'nde yoğun bakım hastalarının % 60 kadarında hipomagnezemi vardır. Hipomagnezemi genelde hipokalsemi ve hipokalemi ile beraberdir. Bu nedenle başlıca semptomlar iştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik, letarji ileri dönemlerde konsantrasyon güçlüğü, parestezi, kas krampları, konfüzyon görülür.

* HİPONATREMİ:

Hiponatremi klinikte baldır krampları, iştahsızlık, güçsüzlük, uyku hali, apati, konfüzyon, koma ile kendini gösterir. Başlıca hiponatremi nedenleri:

- 1) Gastrointestinal sıvı kaybı (uzun süreli kusmalar)
- 2) Diyabetes mellitus asidozunda (laktat ve benzeri asidler sodyumla birleştirilerek atılır)
- 3) Tübüler sistemin bozulduğu böbrek hastalıkları (sodyum ve potasyum yer değiştiremez)
- 4) Addison hastalığı
- 5) Diyabetes insipidus

* HİPOPARATIROIDİ:

Baş ağrısı, taşikardi, huzursuzluk vb. belirtiler paratiroid operasyonu sonrası 24-48. saatte olur. Trousseau ve Chvostek 'e bakmak gerekir. Uzun süren hipoparatiroidi katarakta yol açar.

* HİPOPNE:

10 saniye veya daha fazla süreyle oksijen saturasyonunda % 3 'lük düşme yada arousal gelişimiyle birlikte hava akımında en az % 50 azalma olmasıdır.

* HİPOSPADİAS:

Üretranın penisin ventral yüzüne açılmasıdır. Koroner, mid, proksimal, penoskrotal, skrotal, distal tipleri vardır. Hipospadiasta meatus darlığı vardır. Bu yüzden bu hastalara üretroplasti yapılırken meatotomi de yapılır. Hipospadiasta, praeputium glansı örtmez. Hipospadias operasyonunda perineal

üreterostomi yapılır. Hipospadias (1/400) görülür. Hipospadiaslı olgu sünnet ettirilmez. Oyun çocuğu döneminde hipospadias operasyonu yapılmalıdır. Meatus stenozu dışında diğer hipospadias komponentleri 1) üretra sonlanması deplasmanı 2) chordae. Bu yüzden tedavide meatotomiye ek olarak chorda rezeksiyonu da yapılır. Operasyon geç yapılırsa cinsiyet üzerinde hasar meydana gelir. Postoperatuvar üriner diversiyon kateteri tıkanırsa mesane spazmı oluşur. Ereksiyonla dikiş hattı açılabilir. Hematom, enfeksiyon diğer postoperatuvar komplikasyonlardır. Hipospadiasta postoperatuvar geç komplikasyonlar: üretrokutanöz fistüller, striktür, stenoz, divertikül

* HİPOTALAMUS:

Diensefalonun rostral parçasıdır. Üçüncü ventrikülün tabanını ve dış yan duvarlarının alt kısımlarını oluşturur. Önde chiasma opticum, arkada corpus mamillare vardır. Serotonin hipotalamik peptiderjik nöronların salgısını azaltırken noradrenalin artırır.

* HİPOTANSİYON & POSTURAL:

Postural hipotansiyon sempatik sinir sistemi bozukluğunu gösterir. Sersemlik hali, bayılma görülebilir. Splanknik yataktaki vazodilatasyona bağlı olarak yemek sonrası dönemlerde daha belirgin olan bu durum hastayı oturmaya hatta uzanmaya zorlayabilir. Diüretikler, vazodilatatörler, nöroleptikler, trisiklik antidepressanlar postural hipotansiyonu agrave edebilir.

* HİPOTERMİ:

Islak vücutla soğukta uzun süre kalınması, uzun mesafe yüzmelerinde vücut ısısının 34 santigrad derecenin altına indiğinde ısı düzenlenmesinde bozukluklar ortaya çıkar. Bu düzeyde hücre metabolizması depresse olur, uyuklama ve koma hali ortaya çıkar. Isı 33 °C derecenin altında ise bilinç kaybolur. Solunum yavaşlar ve yüzeyelleşir. Ventrikül fibrilasyonu ile arrest gelişir. Hipotermi arttıkça uyku ve hareketsizlik artar. 30 derecenin altında beynin oksijen ihtiyacı % 50 'nin altına iner. Isı düşmeye devam edip 29.4 derecenin altına inerse ısı düzenleme sistemi tamamen devre dışı kalır. Titreme olmaz. Bradikardi, aritmi, hipotansiyon, myozis, jeneralize ödem, uzun süreli donmalarda gangrenler gelişir. Hipotermide bradikininin konsantrasyonunu yükseltir. Yenidoğan, hipoksi ve hipotermi nedeniyle arttırılmış bradikininin etkisinden zarar görebilir. Doku ısısı donma derecesine geldiğinde vazodilatasyon gelişir.

Kemoreseptör duyarlılığı 23 derecenin altında felce uğrarken, beyindeki solunum merkezleri 18-20 derecede dahi normotermik koşullardaki gibi çalışmaktadır. Fakat beyin ısısı düştükçe kemoreseptörlere verilen cevap azalır.

Sağlıklı insanlarda uyku sırasında vücut ısısı 2 santigrad derece düşebilir. Hipotermi tedavisinde 43 santigrad dereceyi geçmeyen 40-42 derecelik su banyoları kullanılabilir.

* HİPOTİROİDİ:

Hipotoni, soğuğa karşı dayanıksızlık, terlemede azalma, kilo artışı, kabızlık, deri ve saç bozuklukları, amenore veya metroraji olabilir. Kuru deri, yorgunluk, boğuk ses, bellek kusuru, periorbital ödem, lateral kaş incilmesi, kolay kırılır saç, hipotermi, bradikardi görülebilir. Tedavide 150-200 mikrogram L-tiroksin verilir.

* HİPOTİROİDİ & SUBKLİNİK:

T3, T4 düzeylerinin normal ,TSH düzeyinin hafifçe yükselmiş olduğu, intravenöz protelin (400 mikrogram) uygulanmasına karşın abartılı bir TSH yanıtının geliştiği bir durumdur. Primer hipotiroidinin habercisi olabileceği gibi subakut tiroiditin iyileşme döneminde de görülebilir.

* HİPOVENTİLASYON:

Popülasyondaki oranı yüzbinde 2.5-10 gibidir. Akut polio, spinal kord injury 'si, myastenia gravis, nörolojik hastalıklar, nöroblastom, gangliyonöroma, hipotalamik disfonksiyonlar, myopati, skolyoz ve serebral hastalıklarda hipoventilasyon meydana gelebilir.

Alveoler hipoventilasyonu olanların pekçok semptomu nonspesifiktir. Uyku bozukluğu, çarpıntı, kabus, sabahları yorgunluk veya baş ağrısı, açıklanamamış kalp yetmezliği olarak kendini gösterebilir. Bu nedenle polisitemisi olan bir kalp yetmezliği olgusunu kor pulmonale açısından ele almak gerekir.

Uykudaki hipoventilasyonu göstermek için oksimetri veya kapnometre kullanılabilir. Alveoler hipoventilasyonu olan olgularda kas performansını ve serebral fonksiyonları restore etmesi nedeniyle non-invazif mekanik ventilasyonun olguları iyileştirdiği söylenmektedir.

*** HİPOVENTİLASYON & SINIFLAMA:**

A) Santral hipoventilasyon:

- 1) Nöromusküler hastalık
- 2) Toraks duvarı anormallikleri
- 3) Obstrüktif akciğer hastalıkları
- 4) Kistik fibrozis
- 5) Obstrüktif uyku-apne sendromu
- 6) Bronkopulmoner displazi

B) Konjenital hipoventilasyon:

- 1) Karnitin eksikliği
- 2) Mobius sendromu
- 3) Pryvat dehidrogenaz eksikliği
- 4) Chiari II malformasyonu

C) Akkiz hipoventilasyon:

- 1) Asfiksi
- 2) Enfeksiyon
- 3) Travma
- 4) Tümör
- 5) Enfarktüs
- 6) Obstrüktif uyku-apne sendromu

*** HİPOVOLEMİ:**

Kan volümünün % 25 'nin akut düşmesini tolere etmek için vücut ekstrasellüler sıvıyı intravaskülere kaydırır. Yalnız bu kompensasyon mekanizması 1 saatte % 75 oranında tamamlanır.

*** HİRUDİN:**

65 aminoasitli polipeptiddir. Trombin inhibitörüdür.

*** HİSTAMİN:**

Beta-imidazol etilamin. Molekül ağırlığı 111 Daltondur.

*** HİSTAMİN & AKCİĞER:**

Histamin, allerjik reaksiyonun hem erken hem de geç döneminde etkilidir. Damar permeabilitesini ve düzkas kasılmasını artırır. Direkt düzkas hücrelerini uyararak hem santral hem de periferik havayollarında bronkokonstriksiyon oluşturur. Yalnız histamine bağlı bronkospazm, periferik havayollarında daha belirgindir. Histamin hem direkt etkiyle hem alfa adrenerjik yanıtta artış hem de refleks vagal uyarılma ile mukus sekresyonunu artırır. Histamin trakeal lümene doğru NaCl akımını önemli derecede artırır.

*** HİSTAMİN & BEYİN:**

Histaminin beyinde en fazla bulunduğu yer hipotalamustur. Beyin korteksi, talamus ve mezensefalonda daha az miktarda bulunur. İnsan beyinde H1 reseptörleri en fazla serebral kortekste (özellikle parietal ve oksipital) bulunurlar. Hipotalamus, talamus ve bazı limbik yapılar ikinci sırada yer alırlar. Beyin kesitlerinde histamin bağımlı adenilat siklazın mevcut olduğu ve bunun hem H1 hem H2 agonistlerce aktive edilebildiği gösterilmiştir. Beyin sapının hemiseksiyonu, serebral korteksin çıkarılması, substansiya nigra içine 6-hidroksidopamin verilerek dopaminerjik yolların tahrip edilmesi, hipokampus ve mediyan önbeyin demeti lezyonlarında H1 reseptör etkilerinin kaybolmaması nedeniyle bu reseptörlerin nöronlardan çok glia hücreleri veya damarlarda lokalize olduğu düşünülmektedir.

*** HİSTAMİN & DAMAR:**

Histamin H2 reseptörü üzerinden direkt, H1 reseptörü üzerinden indirekt yolla vazodilatasyon yapar. Makromoleküllere karşı mikrovasküler geçirgenliği artırır. Postkapiller venüllerde endotelial aktomyozin filamentlerinin kontraksiyonuna neden olur.

* HİSTAMİN & EOZİNOFİL LÖKOSİT:

İlk kez Clark ve arkadaşları histaminin eozinofillere kemotaktik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Histamin aslında eozinofiller için hem kemotaktik hem kemokinetik etkili bir bileşiktir. Histaminin major metaboliti olan imidazol asetik asidin de bir ölçüde eozinofil kemotaktik aktivite sergilemesi mümkündür. Histamin doğrudan eozinofillere aktif bir mediyatör olsa da E-selektin ve P-selektin ekspresyonunu indükleyerek doku eozinofilisine yardımcı olabilmektedir. 1.25×10^{-6} molar konsantrasyonun altındaki histamin konsantrasyonu eozinofil kemotaksisini tetiklerken daha yüksek düzeyler kemotaktik deaktivasyona neden olmaktadır. Histaminin eozinofil kemotaktik aktivitesinin H2 reseptörleri üzerinden meydana geldiğini söyleyenler olduğu gibi H1 ve H2 reseptörlerinin beraberce bu etkinliği paylaştığını iddia edenler de vardır. Bir grup araştırmacı ise histaminin H1 ve H2 reseptöründen farklı bir reseptör aracılığıyla eozinofil kemotaksisini indüklediğini bildirmişlerdir. Deneysel çalışmalarda histaminin doza bağımlı olarak konjunktivada eozinofil infiltrasyonuna neden olduğu, konjunktival epiteli geçen eozinofillerin çoğunda degranülasyon meydana geldiği izlenmiştir. Bu gözlem dokuda histamin liberasyonuna yol açan uyarıların eozinofil kemotaksis, transepitelyal migrasyon ve aktivasyonunu tetikleyebileceklerini göstermektedir.

* HİSTAMİN & İMMÜNOLOJİ:

Morfin, meperidin, kürar, süksetonyum, gallamin, pentamidin ve teofilin histamin liberasyonuna yol açar. Yine pamuk, keten ve kenevir tozları histamin salınımına neden olur. Histamin düşük konsantrasyonda eozinofil migrasyonunu artırırken yüksek konsantrasyonda inhibe eder.

* HİSTAMİN & METABOLİZMA:

Sirkülasyonda 300 pg/ml düzeyinde olup sabah erken saatlerde en yüksek konsantrasyonuna ulaşır. Anafilaksi, ürtiker ve sistemik mastositozda kan histamin düzeyi artar. Histaminin % 50-80 'ni N-metil transferaz, % 30-45 'i ise diamin oksidaz ile metabolize olur.

* HİSTAMİN & NÖROLOJİ:

- 1) Sempatik merkezlerin aktivasyonu sonucu taşikardi ve hipertansiyon
- 2) H1 reseptörleri üzerinden ACTH, ADH ve LTH salınımını tetikler. H2 reseptörlerinin uyarılması ise LTH salınımını durdurur. Simetidin bu inhibisyonu kaldırdığından erkeklerde prolaktinemi ve jinekomastiye neden olabilir. Simetidin, hipofizer gonadotropinlerin salıverilmesini de bozarak testosteron oluşumunu da bozmaktadır.
- 3) Köpekte yüksek dozda histamin kemoreseptör trigger zon 'u uyararak emetik etki gösterir. Yalnız bu durumun fizyolojik önemi tartışmalıdır.
- 4) Hipotermi

* HİSTAMİN & NÖRON:

Histamin, santral sinir sistemindeki nöronların yanına mikroiyoctoforezle uygulandığında genellikle eksitasyon yapar. Bu etki H1 reseptörleri üzerinden meydana getirilmektedir. Histaminin bazı nöronlarda yaptığı deşarj inhibisyonunun H2 reseptörleri aracılığıyla olması muhtemeldir. Hayvan çalışmalarında histaminin vagal refleks arkının afferent ve efferent dalını etkileyebileceği gösterilmiştir.

* HİSTAMİN & RESEPTÖR:

Histamin 'in H1, H2, H3 reseptörleri vardır. H1 reseptörleri başlıca deri, solunum yolları, gastrointestinal sistem, beyin ve düzkasta bulunur. H2 reseptörleri ise cilt, akciğer, mide ve lökositler üzerinde bulunur. H3 reseptörleri daha çok santral sinir sisteminde lokalizedir.

H1 reseptör etkileri: Bronkokonstriksiyon, vazokonstriksiyon, vasküler permeabilite artışı, cGMP 'de artış, prostaglandin sentezi, atriyoventriküler nod ileti zamanında uzama ve taşikardi, aritmi, havayolu vagal afferent sinirlerin aktivasyonu

H2 reseptör etkileri: Bronkodilatasyon, vazodilatasyon, cAMP 'de artış, supressör T stimülasyonu, mukus ve gastrik asid sekresyonunda artış, özefagus spazmı, bazofilden histamin salınımının inhibisyonu, nötrofil birikim ve enzim salınımının inhibisyonu.

* HİSTEREZİS:

Operasyonla çıkarılmış olan bir akciğer tam olarak havasız hale getirildikten sonra şişirildiğinde, basıncın 15-20 cm.H₂O 'ya ulaşmadan önce şişmenin başlamadığı görülmektedir. Basıncın bu seviyenin üstüne çıkarılmasından sonra akciğerler şişmeye başlamakta fakat bu şişme düzensiz bir şekilde olmaktadır. Akciğerin bazı bölümleri sönük durumdayken bazı bölümleri gelişigüzel birdenbire şişmekte ve nihayet yaklaşık 40 cm.H₂O basınca erişildiğinde akciğer tam şişkin hale gelmektedir.

Akciğer etrafındaki basınç yeniden azaltıldığında ortaya çıkan sönme olayının basınç-volüm eğrisi şişirme halindeki eğriden farklı olmaktadır. Akciğer düzgün bir şekilde sönmekte, basınç sıfır olsa bile akciğerler hafifçe şişkin kalmaktadır. Şişme ve sönme eğrileri arasındaki bu farka ve akciğerin şiştikten sonra yeniden orjinal duruma dönmemesi haline HİSTERESİS denmektedir. Akciğerler hava yerine fizyolojik serumla şişirildikleri vakit daha aşağı basınçlarda ekspansiyona uğrar, düzgün bir şekilde şişer ve tam dolmaları için daha alçak bir basınca ihtiyaç gösterirler. Bu şartlar altındaki boşalmada daha az histeresis görülmektedir. Hava ve serum fizyolojik doldurulmasının arasındaki fark şişme esnasında hava-doku temas yüzeyinde bulunan yüzey gerilim kuvvetlerinin hava ile doldurmada çok daha büyük, sıvıyla doldurmada ise sıvı-doku temas yüzeyinde önemsenmeyecek derecede az olmasıdır.

Görüldüğü üzere akciğerlerin büzülme kuvvetinin 2 komponenti vardır. Bunlardan birincisi dokunun elastik elemanlarına diğeri ise yüzey gerilimine bağlıdır. Yüksek akciğer volümlerinde akciğer büzülme kuvvetlerinin hemen hemen yarısı yüzey gerilim kuvvetleriyle meydana getirilirken düşük akciğer volümlerinde ise bu etki nerdeyse ihmal edilebilecek düzeydedir. Düşük akciğer volümlerinde yüzey geriliminin alçak olmasının nedeni surfaktant maddesidir.

* HİSTEROSALPİNGOGRAFI:

% 20-40 'lık lipiodol kullanılır.

* HİSTİYOSİTOZİS-X:

Histiyositozis-X, sitoplazmik bir inklüzyon cisimciği (X body) içeren, CD1a yüzey antijenini taşıyan Langerhans hücrelerinin (histiyositlerin) proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bu histiyositlere granülositler de (özellikle eozinofiller) katılabilmektedir. Söz konusu histiyosit proliferasyonu tutulan organda (genellikle kemik) destrüksiyona neden olmaktadır. Diffüz interstisyel akciğer hastalığı nedeniyle açık akciğer biyopsisi yapılan hastaların % 5 'inden azında Histiyositozis-x saptanmıştır (Gaensler EA, Carrington CB. Ann Thorac Surg 1980; 30: 411-25).

* HİSTİYOSİTOZİS-X & BRONKOALVEOLER LAVAJ:

Genellikle sigara içenlerde görüldüğünden bronkoalveoler lavaj sıvısında alveoler makrofajlar artmıştır. Lenfositlerin de sayısı artmakla beraber toplam hücrelere oranı stabil kalır. Bazan % 6 'ya varan oranda eozinofiller, bazan da nötrofil veya mast hücrelerinde artış görülebilmektedir (Hance A et al. Ann NY Acad Sci 1986; 465: 643-56). Tanıda bronkoalveoler lavaj sıvısında artmış Langerhans hücrelerinin bulunması önemlidir. Langerhans hücreleri CD1 monoklonal antikoları ile gösterilebilmektedir. Histiyositozis-X 'de bronkoalveoler lavaj sıvısında % 1-25 oranında Langerhans hücresi görülebilmektedir. Diğer interstisyel akciğer hastalıkları ve bronkoalveoler karsinomda % 5 'i geçmeyen düzeylerde Langerhans hücrelerine rastlanılabilmektedir (Danel C et al. Eur Respir Rev 1992; 2: 83-8).

* HİSTİYOSİTOZİS-X & KLİNİK:

Hastalık 20-40 yaşta siktir Histiyositozis-X hastalarının çoğu (% 90-95) sigara tiryakisidir. Olguların % 25 'i asemptomatiktir. Başlıca semptomlar non-produktif öksürük, nefes darlığı, halsizlik, ateş ve kilo kaybıdır. Olguların % 10-15 'inde pnömotoraks görülür ve sıklıkla tekrarlar (Fichtenbaum CJ, Kleinman GM. Thorax 1990; 45: 905-6). Olguların % 10-20 'sinde solunum fonksiyon testleri normaldir. Radyolojik bulgular ne kadar yaygın olsa da solunum fonksiyon testleri ile korelasyon göstermez. Diğerlerinde obstrüktif veya restriktif patern saptanabilir. Akciğer volümleri korunmuştur.

Total akciğer kapasitesi normale yakındır. Difüzyon kapasitesi genellikle azalmıştır (Yazgan S ve ark. Akciğer Arşivi 2004; 2: 77-82).

Hastalık spontan regresyon, progresyon gösterebilir. Akciğer grafisinde kostofrenik sinusun tutulmamış olması iyi prognoz göstergesidir. Santral sinir sistemi tutulumuna bağlı diyabetes insipidus oluşabilir. İleri derecede azalmış difüzyon kapasitesi, diyabetes insipidus, yaygın kist ve büller, tekrarlayan pnömotoraks, ileri yaş, kemik dışında birden fazla organ tutulumu kötü prognostik kriterlerdir. Olguların % 20 'sinde kistik kemik lezyonları nedeniyle yassı kemiklerde patolojik kırıklara rastlanır. Kistik kemik lezyonları kostalar, pelvis ve kafatasında sıktır. Kemik lezyonları semptomatik ise palyatif radyoterapi uygulanabilir. (Sezer CÖ ve ark. Akciğer Arşivi 2001; 4: 156-8).

*** HİSTİYOSİTOZİS-X & TANI:**

Normalde alveol duvarında histiyosit yoktur. Langerhans hücrelerinde Fc ve C3b reseptörleri vardır. Kanda immün kompleksler mevcuttur. Bronkoalveoler lavajda mononükleer fagosit alveoliti vardır. Atipik histiyositik hücreler (HX hücreleri) mononükleer fagositlerden türemişlerdir. Normal alveolar makrofajlarda bulunmayan bir yüzey antijenine sahiptirler. Bu antijen monoklonal antikor, OKT6 tarafından gösterilebilir. Sigara tiryakilerinin alt solunum yollarında da artmış sayıda Langerhans hücresi vardır. Bir çok olguda S100 boyası tanısaldır.

Bronkoalveoler lavaj ile alınan sıvının elektron mikroskopik incelemesinde histiyositik hücrelerde Birbeck granüllerinin gösterilmesiyle veya bronkoalveoler lavaj sıvısının immünohistokimyasal analizinde CD1a yüzey antijenini taşıyan Langerhans hücrelerinin % 5 'den fazla olmasıyla tanı konulabilir (Çetinkaya E ve ark. Toraks Dergisi 2003; 4: 186-90).

*** HİSTİYOSİTOZİS-X & TARİHÇE:**

Eozinofilik granüloma terimi ilk kez 1940 yılında Lichtenstein ve Jaffe ile Otani ve Erlich tarafından kemikte osteolitik lezyonlar ve dokularda yoğun eozinofilik infiltrasyon bulunan hastalar için kullanılmıştı. Daha sonra Farber adlı araştırmacı, küçük çocuklarda görülen Letterer-Siwe hastalığı ve (egzoftalmi, kraniyal tutuluş ve diyabetes insipidus ile karakterize) Hand-Schüller-Christian sendromuyla benzerliklerini ortaya koymuştur. 1953 yılında Lichtenstein, bu grup lezyonların Histiyositozis X adı altında bir arada incelenmesini önermiştir (Çetinkaya E ve ark. Toraks Dergisi 2003; 4: 186-90). Hastalığın sınıflandırmasını 1953 yılında Lichtenstein şöyle yapmıştı:

- 1) Doku formu (Eozinofilik granülom)
- 2) Akut dissemine form (Letterersive hastalığı)
- 3) Kronik dissemine form (Hand-Schüller-Christian hastalığı)

*** HİSTİYOSİTOZİS-X & TEDAVİ:**

Etkili bir tedavi seçeneği yoktur. Rekürren pnömotorakslar için plörodez yapılabilir. Ancak ileride akciğer transplantasyonu düşünüüyorsa plörektomi yapılmamalıdır. Akciğer transplantasyonu son dönem vakalar için iyi bir seçenektir. Ancak transplante edilen akciğerde de eozinofilik granülom gelişebilir (Tazi A et al. Thorax 2000; 55: 405-16). Sigarayı bırakma sonrası 3 ve 6. aylarda spontan remisyona giren iki olgu bildirilmiştir (Moğulkoç N et al. Chest 1999; 115: 1452-5). Bir başka olguda ise sigarayı bıraktıktan sonra 14 yıl lezyonlar stabil kalıp sonra progresyon göstermiştir (Powers MA et al. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 503-7).

*** HİSTOPLASMA CAPSULATUM:**

Sitoplazması içinde ekseriya geniş bir vaküol ve 1 adet granül mevcuttur. Apse içinde mayaya benzer şekil ve sabouraud besiyerindeki miçele benzer şekil olmak üzere 2 formu vardır. Kültürde üreme yavaştır. Üreme için 37 derecede 4-10 gün gerekir. Sabouraud besiyerindeki koloniler pamuk gibidir. Koloniler yaşlandıkça renkleri kahverengiye döner. 7-20 mikron çapında, kalın duvarlı yuvarlak veya armut şeklinde klamidosporeleri vardır. Histoplasmanın balgamda tesbiti için taze örnek alınması gerekir. Özellikle kaviteli şekilde balgamda bol miktarda ajan mevcuttur. Histoplasma capsulatum, 2-4 mikron çapında ince ve refraktil bir kapsülle çevrili, yuvarlak veya oval, ekseriya bir kenarında ufak bir tomurcuk bulunan dimorfik bir mantardır. Histoplasma maya safhasındayken retiküloendotelial sistem hücreleri içinde görülür. Missisipi nehri ve bunun kollarının suladığı alanda sıktır. Lenf bezi, karaciğer, dalaktan sonra en sık akciğeri tutar. Histoplasma, Addison hastalığına neden olabilir.

*** HİSTOPLASMOZİS:**

Bronkopnömoni, intersisyel pnömoni, miliyer nodül, granülom, nekroz, apse, kavite, fibrozis şeklinde görünümeler meydana getirebilir. Akciğer kalsifikasyonu sıktır. Histoplazmin deri testi (Blastomyces dermatitidis, Candida albicans, Coccidioides immitis) ile çapraz reaksiyon verebilir.

*** HLA: HUMAN LEUKOCYTE ANTİGEN**

İnsanların major histokompatibilite antijenleridir. Class I, II, III olarak adlandırılan 3 farklı genetik proteinin şifrelediği tek birey genlerini ihtiva eden kromozomal bölgedir. Class I molekülleri vücudun bütün nükleotid içeren hücrelerinde membrana bağlı glikoproteinler olarak lokalizedir. Beta-2 mikroglobulin ile ilişkili tek bir polipeptiddir. Class I grubu 3 alt sınıfa (HLA-A, HLA-B, HLA-C) ayrılır.

*** HLA-B27:**

Ankilozan spondilit 'lilerin % 90 'ndan fazlası HLA-B27 doku antijenini taşır. Serbest toplumda HLA-B27 sıklığı % 3-8 'dir. HLA-B27 olanlarda üveit insidansı normal popülasyonun 10-20 katıdır yani (% 1) görülür.

*** HMG: Human menapozal gonadotropin**

Hem FSH hem LH etkisi vardır.

*** HODGKİN HASTALIĞI & AKCİĞER:**

Hodgkin hastalığının başlangıcından 1-4 yıl sonra olguların % 10 'nda akciğer parankim tutulumu ortaya çıkar.

*** HODGKİN HASTALIĞI & EPİDEMİYOLOJİ:**

Hastalık ilk pikini 15-25 yaşta, ikinci pikini 50 yaştan sonra yapar. İlk zirvede erkek-kadın tutuluşu aynıdır. Birinci zirvenin hangi yaşta pik yapacağı sosyoekonomik durum ve coğrafi bölgeye göre büyük değişiklik gösterir. Birinci zirvede mediasten tutuluşu, ikinci zirvede diyafragma altı lokalizasyon sıktır. Birinci pikte nodüler sklerozan tip daha sık görülür. İkinci pikde erkek tutuluşu daha fazladır. Hodgkin hastalığı gelişmiş ülkelerde sıktır. Yüksek sosyal sınıflarda ve küçük ailelerde daha fazla görülür.

*** HODGKİN HASTALIĞI & EVRELEME:**

Ann-Arbor sınıflaması:

EVRE I → Tek bir lenf düğümü bölgesi yada tek bir ekstralenfatik organ yada bölümün tutuluşu vardır.

EVRE II → Diyafragmanın bir tarafında 2 veya daha fazla lenf düğümü veya ekstralenfatik organ tutulmuştur.

EVRE III → Diyafragmanın her iki tarafında da tutuluş vardır.

EVRE IV → Bir veya daha az ekstralenfatik organın diffüz, dissemine tutuluşu veya karaciğer tutuluşu vardır.

Ateş, kilo kaybı, terleme gibi sistemik bulgular varsa B, yoksa A diye kodlanır.

*** HODGKİN HASTALIĞI & HİSTOPATOLOJİ:**

Histopatolojik olarak dörde ayrılır:

- 1) Lenfositten zengin tip
- 2) Nodüler sklerozan tip
- 3) Lenfositten fakir tip
- 4) Mikst sellüler tip

Anormal şekilli bazofil nükleoluslar taşıyan multinükleer " Reed-Steinberg " hücreleri görülebilir.

*** HODGKİN HASTALIĞI & KLİNİK:**

Olguların % 3 'nde herpes labialis vardır. Pel-Ebstein tipi ateşte birkaç gün veya haftalık düzensiz ateş dönemlerini yine birkaç gün veya haftalık ateşsiz dönemler izler. Olguların % 90 'nda süperfisyal lenf bezi tutuluşu vardır ve bunun % 60-80 kadari servikal lenf bezleridir. Lastik kıvamında, mobil, genellikle ağrısız bir lenfadenopati vardır. Sol servikal lenfadenomegali olanda abdomen, sağ

servikal lenfadenomegali olanda mediyasten tutuluşu sıktır. Olguların % 20-30 'nda hastalık mediyasten ve mezanter lenf bezlerinden başlar. Hastaların yaklaşık % 30 'nda başlangıçta dalak tutulmuştur. Palpabl dalakların % 75 'i attakedir. Hodgkin hastalığında karaciğer tutuluşu % 5-8 'dir. Splenik venöz kanı drene eden sol lob daha sık tutulur. Kemik iliği tutuluşu % 6-14, kemik tutuluşu % 1-35 'dir.

Hodgkinli hasta alkol aldıktan sonra ağrı duyar. Buna "Hostel fenomeni" denir. Ağrı hastalıklı bölge ve kemiklerde 30-60 dakika sürer.

Hodgkin hastalığının vertebra tutuluşunda disk genelde salim kalır. Vertebra tutuluşu olmaksızın, epidural aralıkta başlayabilir. Epidural aralığa, lenf bezlerinden intervertebral foraminaller yoluyla geçiş en sık görülen tiptir. Dura mater ve medulla spinalisi invaze edebilir.

*** HODGKİN HASTALIĞI & PLEVRA:**

Hodgkin hastalığı seyrinde % 30-60 plevral efüzyon, % 17-30 plevral nodülasyonlar meydana gelir.

*** HODGKİN HASTALIĞI & TARİHÇE:**

Hastalık ilk kez 1832 'de Thomas Hodgkin tarafından bildirilmiş; 1902 'de Reed histolojik görünümün tam bir tarifini yapmıştır. 1966 yılında Rye Hodgkin hastalığını sınıflamıştır.

*** HODGKİN HASTALIĞI & TEDAVİ:**

En başarılı kemoterapi MOPP 'dur. MOPP: Mekloreタミン, vinkristin, prokarbazin, prednison . Total cevap oranı % 26-89 civarındadır. 6 kür MOPP yeterlidir. MOPP başarısız kalırsa ABVD uygulanır. ABVD: Doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin

10 yıllık sağkalım % 70 civarındadır. Kadında bu süre daha fazladır. 40 yaşın üstünde prognoz kötüdür. Kadınlarda prognoz iyidir. Çünkü nodüler sklerozan tip kadında daha sıktır. Kortikosteroid içeren rejimlerin % 10 'nda femur başı nekrozu görülür.

Hodgkin hastalığı radyosensibldir. Hodgkin hastalığında radyoterapi 2 alana yapılır:

- 1) Manto alanı → Boyundaki lenfoid yapılar, supraklavikular bölgeler, aksilla ve mediyasteni içerir.
- 2) Ters Y alanı → Paraaortik, pelvik, femoral, splenik lenf nodları, karaciğer sol lobu, splenektomi yapılmadıysa dalak ışınlanır.

*** HOLLANDER TESTİ:**

İnsülin verilmesiyle vagus üzerinden mide asid salgısı uyarılır.

*** HOMEOSTAZİS:**

Homeostazis terimini ilk kez Walter Cannon ortaya atmıştır. Gerçekte bizim canlı kalmamız hemen tamamen kendi kontrolümüzün dışındadır; çünkü, yiyecek aramamıza neden olan açlık, kaçmamıza neden olan korkudur. Soğukluk duygusu ısınmamızı sağlar ve öteki güçler eş aramamıza ve üremeye neden olur. Yani insan otomatik hareket eden bir robottur ve duyarlı, duygulu olmak ve öğrenmek bu yaşamın otomatik parçalarıdır.

*** HOMOSİSTEİNÜRİ:**

Çok yüksek plazma homosistein düzeyleriyle karakterizedir. Ağır, prematüre arteriyosklerozla ilişkisi vardır.

*** HORLAMA:**

Horlama hemipleji için bir risk faktörü olabilir. Horlayanda uykuda apne-hipopne indeksi yüksektir. Erkek cinsiyeti ve obezitenin uykusu sırasındaki solunum düzensizliğiyle güçlü bir ilişkisi vardır. Normal popülasyonun % 20 'si horlar.

*** HORMON:**

Hormonlar, sinir sistemini tamamlayıcı bir regülasyon sistemi oluştururlar.

*** HORNER SENDROMU:**

Myozis, pitozis, enoftalmi, anhidrozis ve aynı tarafta omuz ve kol ağrısı vardır. En sık neden pancoast tümörünün stellar gangliyonu invaze etmesidir. Sonuçta akciğer apeksindeki C8, T1 ve T2

kökenli sinirler tutulur. Genellikle epidermoid, % 1-3 oranında küçük hücreli akciğer karsinomu tarafından oluşturulur.

*** HOSTEL FENOMENİ:**

Hodgkinli hastanın alkol aldıktan sonra ağrı duymasına "hostel fenomeni" denir.

*** HPV: HUMAN PAPİLLOMA VİRUSU:**

Servikal intraepitelyal neoplaziyle ilişkilidir. HPV 16 ve 18 'le ilişkili servikal neoplazi sıklığı immunosupresyonda 5 kat artar. HPV-16 sadece güneşe maruz kalan deri bölgelerindeki tümörlerde bulunur. HIV(+) kadınlarda servikal intraepitelyal neoplazi insidansı, HIV(-) kadınlardan 5-10 kat fazladır.

*** HRCT: High Rezolution Computerized Tomography. BAKINIZ YRBT**

*** HRF: Histamine releasing factor**

Nötrofil, eozinofil, lenfosit, trombosit, endotel ve makrofajlardan kaynaklanan histamin releasing faktörler (HRF) mast hücrelerini degranüle ederek nonspesifik bir enflamasyona allerjik natür kazandırabilirler. Bronkoalveoler lavaj sıvısından elde edilen HRF 'lerin molekül ağırlığı 15.000-25.000 Dalton arasında değişmektedir. Bu rakamlar mononükleer hücrelerden elde edilen HRF 'lerle uyum içindedir. HRIF 'ler (Histamin releasing inhibitor faktörler) ise diyalizabl (molekül ağırlığı < 3500 Dalton) ve nondiyalizabl inhibitörler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Nondiyalizabl inhibitörler molekül ağırlığı 8.000-10.000 ile 20.000-30.000 Dalton arasında değişen iki subfraksiyonda yerleşmişlerdir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında hem HRF 'ler hem de HRIF 'ler bulunmaktadır. Bu sitokinlerin bazofil ve mast hücrelerinin lokal regülasyonunda görev yaptıkları sanılmaktadır.

*** HSV: HERPES SİMPLEX VİRUS**

Deri lezyonları olması şarttır. Ultraviole-B ışını HSV enfeksiyonlarını reaktif eder.

*** HTLV-1:**

Adult T cell lösemiyle beraberliği sıktır.

*** HUGHES-STOVİN SENDROMU:**

1959 yılında Hughes ve Stovin periferik ven trombozu ile multipl pulmoner anevrizmaların beraberliğini ilk kez tanımlamışlardır. Tipik semptomlar rekürren ateş, üşüme-titrete, öksürük ve hemoptizidir. Masif hemoptizi nedeniyle hastalığın gidişatı genellikle fataldır.

Kirk ve Seal Hughes-Stovin sendromunda pulmoner arter anevrizmalarına sağ eksternal karotis arterde, Herb ve arkadaşları ise bronşiyal ve sol hepatik arterdeki anevrizmaların da eşlik edebileceğini göstermiştir. Patolojik olarak tutuluna arterlerde sellüler enflamatuvar infiltrasyon, elastik doku hasarı ve trombüs organizasyonu göze çarpabilir. Hughes-Stovin sendromu Behçet hastalığı ile anjiyografik ve histolojik benzerlikler sergilemektedir. Anevrizma formasyonu pulmoner vaskülitlerde tanımlanmamışken Behçet hastalığında görülmektedir. Behçet hastalığı için tipik olan oral-genital ülserasyonlar, deri lezyonları, iritis veya artralji Hughes-Stovin sendromlu olgularda genellikle yoktur.

Bazı araştırmacılar pulmoner arter anevrizmalarının septik embolusun apseleşmesi nedeniyle olabileceğini ifade etmektedirler. Hakikaten literatürdeki 2 olguda skrotal apse, birinde epididimit diğesinde ise ooforit saptanmıştır.

Sendromun tedavisi netleşmiş değildir. Bazı araştırmacılar Hughes-Stovin sendromunun Behçet hastalığı gibi kortikosteroid ve immünosupressifler ile tedavi edilmesini önermektedirler. Antikoagülan ve antitrombosit ajanlar masif hemoptizi riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Pulmoner anevrizmalar bir segment veya bir akciğere sınırlıysa cerrahik rezeksiyon yapılabilir. Yine embolizasyon işlemi uygulanabilir, ancak işlemin arteriyovenöz fistül, akciğer enfarktüsü, apse, spinal iskemi, bronşiyal veya özefajeal nekroz gibi komplikasyonları vardır.

*** HÜCRE KÜLTÜRÜ:**

Yapılan çalışmalar virusların neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının % 40 'nda hücre kültürlerinde üreme saptanamadığını göstermiştir. Hücre kültürlerinde virusların sitopatik etkileri 4. günden itibaren saptanabilir. Ancak bu süre bazan 1 haftadan daha uzun sürmektedir.

* HÜCRE MEMBRANI:

7.5-10 nm. kalınlığındadır. (% 55) protein, (% 25) fosfolipid, (% 13) kolesterol, (% 4) diğer lipidleri, (% 3) karbonhidrat içerir. Membrandaki integral proteinler suda eriyen maddeler için porlar içerirler. Periferik proteinlerin hemen hepsi enzim görevi üstlenirler. Glikolipid ve glikoproteinlerin "gliko" kısımları değişmez kural olarak hücrenin dışına doğru çıkıntı yapar. Yani hücrenin dış yüzü 'glikokaliks' denilen gevşek bir karbonhidrat örtüsüyle kaplıdır. Glikokaliks negatif yüklüdür ve diğer hücrelerle bağlantı yapar. Glikokaliks içindeki karbonhidratlar insülin gibi hormonlara reseptör görevi yaparlar.

* HÜCRE SIKLUSU:

G0: Mitozdan hemen sonra, hücreler metabolik bakımdan bir dinlenme dönemine girerler. Bu dönemde sitotoksik ilaçlar hücreler üzerinde genellikle etkisizdir.

G1: Hücre, bölünmesini tamamladıktan sonra G1 safhasına girer ve bu safhada hücrede normal miktarda DNA vardır. G1 fazında az da olsa metabolik aktivite başlamıştır. Bu safha 1-2 saat sürer.

S: Bu safhada aktif DNA sentezi yapılır ve 7 saat sürer.

G2: DNA sentezinin tamamlanmasından sonra hücre tekrar G2 denilen istirahat safhasına girer. Bu devrede hücrede normalin 2 katı kadar DNA vardır. Metabolik aktivite azalmıştır. G2 safhası 1-4 saat sürer.

M: Mitoz dönemi: hücrenin bölünme dönemidir. Yaklaşık 1 saat devam eder.

Bu dönemlerin arasında hücre herşeyin yolunda olup olmadığını kontrol eder ve uygunsa o zaman bir sonraki döneme geçer. En önemli aşama G1 'den S 'ye geçiştir. Çünkü hücre DNA 'yı sentezlemeden önce DNA 'nın bütünlüğünden emin olmalıdır. Emin olmadan S dönemine geçerse kontrolsüz hücre büyümesi ortaya çıkar.

* HVF: High Frequency Ventilation

Klasik ventilasyon modlarında gaz alışverişinin gerçekleşebilmesi, tidal volümün anatomik ölü boşluktan daha büyük olmasına bağlıdır. Ancak bu da özellikle ARDS 'te yüksek havayolu basınçlarına ve barotravmaya neden olmaktadır. HVF 'te ölü boşluktan küçük solunum volümleri çok yüksek solunum frekanslarında uygulanmaktadır (<150/dak). Bu yöntemle gaz alışverişi konveksiyon ile gerçekleşmekte, oksijenasyonda sağlanan düzelmelerin ise, ortalama havayolu basınç artışı ve oto-PEEP oluşmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Havayolu basıncı çok artmasa da HVF uygulanan olgularda yine de pnömotoraks gelişmektedir. Bunun nedeni yüksek olasılıkla hiperinflasyonudur. HVF uygulanımına bağlı hemodinamik bozukluk oluşmaktadır.

* HYALEN MEMBRAN HASTALIĞI: RESPIRATUVAR DİSTRESS SENDROMU

Vaginal doğum sırasındaki spontan ağrılar annede glikokortikoid salgısına neden olduğu için hyalen membran hastalığı riski düşer. Bunun nedeni steroidlerin tip 2 pnömositlerde beta-2 adrenajik reseptörleri arttırması ve surfaktan sentezini stimüle etmesidir. Sezeryan ve asfiksi bu hastalık için predispozan nedenlerdendir. Diyabetli annenin çocuğunda insülinin inhibitör etkinliği sebebiyle respiratuv distress sendromu siktir. Steroidler dışında TRH, T3, T4 ve metil-ksantinler de surfaktan sentezini stimüle etmektedirler.

Respiratuv distress sendromunda ilk 6 saatte dispne başlar. Periventriküler, intraventriküler, akut tübüler nekroz, nekrotizan enterokolit, karaciğerde hipoksik hasar, myokardda iskemik hasar meydana gelmektedir. Yenidoğani hipotermiden korumak, annedeki hipotansiyonu düzeltmek respiratuv distress sendromu açısından koruyucu önlemlerdir. Yine antenatal steroid tedavisiyle sendromun oluşmasını % 70 oranında azaltmak mümkündür. Egzojen surfaktan verilmesiyle neonatal mortaliteyi % 40, pnömotoraksı % 30-50 oranında azaltmanın mümkün olduğu söylenmiştir. Hastalığın mortalitesi % 35-90 arasında değişmektedir. PEEP 'e yanıtırlık, multi-organ disfonksiyonu, Gram-negatif sepsis kötü prognozu gösterir.

* **HYALÜRONİK ASİD:**

CD34(+) progenitör hücreler 10 mikrogram/ml 'nin altındaki hyalüronik aside maruz bırakıldıklarında proliferasyon hızları 3 kat arttığı gibi 3 haftanın sonunda kültür ortamındaki hücrelerin % 92-98 'i matür eozinofil lökosit olmuştur. Hyalüronik asid en basit glikozaminoglikan molekülü olup 25.000 'den fazla sülfatsız disakkarid ünitesinin düzenli sekanslarla tekrarından oluşmaktadır.

* **HYMEN:**

Hymen imperforatusta mavi röfle veren eski kan görülür. Hymen bombedir ve flüktiasyon verir. Annüler, semilunar, fimbriat, dentikular, lobat, falsiform, kribriiform hymenler vardır. Hymen yaşlandıkça kalınlaşıp sertleşir. Deliğin etrafı bol damarlıdır. Genelde ilk coitusda hymen yırtılır. İlk coitus sancılı ve az kanamalıdır.

* **HYMENOLEPİS:**

Hymenolepis nana ve Hymenolepis diminuta insan ince barsaklarında yaşayan cestodlardır. Hymenolepis nana insanda yaşayan cestodların en küçüğüdür. Hymenolepis nana enfeksiyonundan sonra intestinal villuslarda yoğun bir eozinofil lökosit akümüasyonu oluşagelmektedir. Bu akümüasyon barsakta reaktif oksijen metabolitlerinin anlamlı artışı ile beraberdir. Hymenolepis nana 'nın arakonakçısı yok ve kesin konağı insan iken Hymenolepis diminuta 'nın kesin konağı fare ve insan, arakonakçısı ise insektalar, koprofaj böcekler, un kurdu ve pire gibi haşerelerdir. Hymenolepis diminuta 'ya verilen rejeksiyon cevabında eozinofil lökositlere intestinal mast hücreleri de eşlik etmektedir. Komplemanlar Hymenolepis diminuta 'ya lökositlerin bağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Lökositlerin efektör rollerine rağmen deneysel çalışmalarda atimik hayvanların Hymenolepis nana 'ya direnç geliştiremedikleri gözlenmiştir. Bu da T lenfositlerin antiparaziter immünitadaki temel rolünü bir kez daha göstermektedir.

* **HYMENOPTERA: Arı**

* **HYSTERESİS: BAKINIZ HİSTEREZİS**

* **ICAM-1:**

LFA-1 'in ligandıdır. Kronik enflamasyonlarda ICAM-1 ekspresyonu azalmaktadır (Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 915-8). ICAM-1 T hücre aktivasyonu ve sitotoksik Thücre fonksiyonu için kostimülatör bir moleküldür.

Enflamasyonun olmadığı durumlarda tip 1 pnömositlerin apikal yüzünde bol miktarda ICAM-1 ekspresse edilirken tip 2 hücrelerde bu ekspresyon yok denecek kadar azdır. Tip 1 pnömosit apikal yüzeyinde kuvvetle ekspresse edilen ICAM-1 'in alveoler boşluktaki fagositlerin mobilite ve aktivitesini kontrol ettiği sanılmaktadır. Alveoler epitelin olduğu ortamda Klebsiella pneumoniae 'nın alveoler makrofajlarca fagositozu daha fazla olmaktadır. Bu etki tip 1 pnömosit yüzeyindeki ICAM-1 bloke edilince büyük ölçüde kaybolmaktadır (Am J Med 1999; 107: 268-79).

Sarkoidoz ve idiyopatik akciğer fibrozisinde pulmoner endotel hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonu artmaktadır.

* **IDDM: Insulin dependent diabetes mellitus**

PPD 'nin negatif olma ihtimali tip 2 diyabete göre daha fazladır. Bu da tip 1 diyabetteki T hücre disfonksiyonunu yansıtır. Hastalık başlangıcındaki ilk 6 ay içinde siklosporin kullanılabilir. Tip 1 diyabetlilerin % 10-15 'i komayla gelir.

* **IDDM & PATOGENEZ:**

Tip 1 diyabette hedef organda class II MHC antijenleri belirir. Antijen makrofaj tarafından fagosite edilip makrofaj membranında bulunan class II DQ molekülleri arasındaki çukura yerleştirilir. DQ molekülü alfa ve beta olmak üzere 2 zincir içerir. Alfa-52. aminoasit (arjinin) ve beta-57. aminoasitlerin (aspartat) antijenin çukura yerleştirilmesinde önemli bir rolü vardır. Bu çukurcuğa "Bjorkman çukurcuğu" denir. Aminoasitlerdeki bir farklılık T helper 'ların makrofajla sıkı iletişim kurmasına yol açar. Duyarlı T4 hücreler IL-2 salgılayarak B hücrelerini plazmosite dönüştürürlerken diğer yandan da interferon, IL-3, CSF salgırlar. Tip 1 diyabet tablosunun oluşabilmesi

için otoantikorların beta hücrelerinin % 90-95 'ni yok etmeleri gerekir. Patoloji 6. kromozomla ilgilidir. DR-3 ve DR-4 genlerinin önemli rolü vardır.

*** IDV: Intermittant demand ventilation**

Spontan solunum yapabilen bir hastanın aralıklarla ventilasyonunu artırma yöntemidir. Müteakip spontan solunum volümü pozitif basınçlı volümle artar. Anestezistler tarafından yıllardan beri kullanılır. Solunum balonunun aralıklı sıkılmasıyla IDV sağlanır.

*** IF-A: Inflammatory Factor of Anaphylaxis**

İlk kez Venge ve arkadaşları tarafından allerjene maruz bırakılan astmatiklerin havayollarında saptanan IF-A, HMW-NCF 'nin aksine düşük molekül ağırlıklı olup ısıya duyarlıdır. IF-A deriye enjekte edildiğinde 2-8. saatte nötrofil, 24. saatte monosit kemotaksisine yol açmaktadır

*** IgA:**

Normal plazma düzeyi: % 90-450 mg 'dır. IgA, serumdaki immunoglobulinlerin % 10-15 'ni teşkil eder. Vücudu istila etme yeteneğine sahip olmayan virusların mukozalarda üremelerine karşı organizmanın korunması serum antikorlarından ziyade salgısal immunoglobulin seviyeleriyle ilgili görünmektedir. Mukozalarda IgE, IgG, IgM sentezi supressör T hücreleri aracılığıyla inhibe edilmiştir. IgA plazmositlerce lokal olarak sentezlendikten sonra lateral intersellüler kanallarla bazal membranı geçip müköz membran yüzeyine ulaşır. Her gün 35 mg/kg IgA sentezlenir.

Nazal sekresyondaki total protein içeriğinin % 10 'u IgA 'dır. Bronşiyal sekresyonlardaki IgA 'nın % 10'u (7s) IgA, % 90 'ı (11s) salgısal-IgA 'dır. Salgısal IgA dimerik yapıda, J zinciri ve sekretuvar komponent içermektedir. Proteazlara dirençlidir. Salgısal IgA bakteriyel adezinleri bloke eder yani IgA ile karşılaşan bakteriler müköz membranlara yapışma kabiliyetini kaybederler. IgA, bazı bakteri egzotoksinlerini nötralize eder ama komplemanı bağlayamaz. Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, pnömokok, Hemofilus influenza ve Pseudomonas aeruginosa 'nın salgısal IgA proteazı vardır. Sekresyonlarda aynı zamanda IgG, IgM ve IgE de vardır. Sekresyonlardaki IgM 'in % 10 'nda tıpkı IgA 'da olduğu gibi sekretuvar komponent vardır.

*** IgA & EKSİKLİK:**

IgA yetersizliği genellikle IgG2 yetersizliğiyle beraberdir. Selektif IgA eksikliğinde anafilaksi riski nedeniyle immunoglobulin replasmanı yapılmaz. IgA eksikliği bulunan hastalarda sindirim yoluyla giren antijenlere karşı oluşan antikorlar plazmada normalden yüksek seviyelerde bulunur. Yani IgA, mukozal yüzeyden antijenin absorpsiyonunu sınırlar.

*** IgA & NEFROPATİ: (BERGER HASTALIĞI)**

Özellikle viral enfeksiyonlardan hemen sonra massif hematüri ile seyreder. Adolesan dönemdeki erkeklerde ortaya çıkar. Kalıcı mikroskopik hematüri görülebilir. Hastalarda böbrek yetmezliğinin gelişimi genellikle çok ileri yaşlarda ortaya çıkar. Bu hastalarda ayırıcı tanı zordur. Genellikle yalnız hematüri yakınması olduğu için ürolitiazis ile karışır. Böbrek biyopsisinde mezenjiyal hücrelerin fokal ve segmental proliferasyonu görülür. İmmünfluoresan mikroskobunda mezenjiyal IgA birikimi saptanır.

*** IgD:**

Antikor aktivitesi yoktur. Myeloma proteini olarak saptanmıştır. Plazma düzeyi: % 3 mg 'dır. Yarı ömrü 3 gündür.

*** IgE:**

IgE ilk kez 1960 'lı yılların sonunda eşzamanlı olarak iki ayrı araştırmacı grubu tarafından idantifiye edilmiştir. IgE, iki ağır ve iki hafif zincir içeren tipik monomerik bir immunoglobulindir. H zinciri IgG 'den daha uzundur. IgE 'nin molekül ağırlığı 198.000 Dalton kadardır. Yüksek oranda karbonhidrat içerir. Elektroforezde gamma-1 globulinleri arasında bulunur. Yarılanma ömrü 2 gündür. Plazma düzeyi % 3 mg 'ı geçmemelidir.

*** IgE & SERUM DÜZEYİ:**

Yaş, cinsiyet, atopi ve sigaranın serum IgE düzeyini etkilediği bilinmektedir. Tıpkı sigara gibi alkol içilmesi de IgE sentezini tetikleyebilmektedir. Hava kirliliği ve arabalardan çıkan egzoz gazı antijenlere duyarlılığı ve dolayısıyla IgE üretimini harekete geçirebilir. Bunlara karşın IgE yüksekliğinin alerjik olmayan durumlarda da görülebileceği unutulmamalıdır. Diğer yandan etnik köken de IgE düzeyini etkiliyor gibi görünmektedir. Bir çalışmada beyaz ırkta daha düşük IgE düzeyleri saptanmıştır. Bunun nedeni belki de diğer ırklardaki yüksek parazit yükü olabilir.

IgE yüksekliği respiratuar alerjiler (astım, alerjik rinokonjunktivit), parazit hastalıkları (özellikle helmintler), alerjik bronkopulmoner asperjillozis, viral enfeksiyonlar (respiratuar sinsisyal virüs, Epstein-Barr virüsü), atopik dermatit, Hodgkin hastalığı, Wiskott-Aldrich sendromu gibi durumlarda görülebilmektedir. IgE düzeyi bu hastalıkların tanısına yardımcı olmakla beraber tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde ve gelecekte alerjik bir hastalık gelişip gelişmeyeceğinde de faydalı olabilir. Sigara içenlerde yüksek IgE düzeyleri ve mesleksi allerjenlere karşı artmış deri testi pozitifliği çeşitli çalışmalarda saptanmıştır. O₃, SO₂, NO₂ gibi hava kirliliğine yol açan etkenlerin serum IgE düzeylerini yükseltebildikleri hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Tıpkı sigara gibi alkol de serum total IgE düzeyini arttırmaktadır (Clin Exp Allergy 1995;25: 756-64).

*** IgE & SERUM DÜZEYİ & CİNSİYET:**

Pek çok araştırmacı total IgE düzeyinin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu bulmuştur. Bunun nedeni erkeklerin daha fazla sigara içmesine veya erkeklerin sigaranın IgE 'yi arttırıcı etkisine karşı daha duyarlı olmaları olabilir. Ancak sigaranın etkisi dışlandığında bile total IgE düzeyi erkeklerde yüksek kalmaktadır. Bazı araştırmacılar ise kadın-erkek farkının 35 yaşın üzerinde veya 55 yaşın üzerinde ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Bunun nedeni belki menapozdaki hormonal değişikliklerin kadınlarda IgE 'yi düşürmesi olabilir. Bir araştırmacı grubu ise cinsiyet farkının sadece atopik olmayan olguları ilgilendirdiğini ifade etmiştir. Yukarıdaki bilgilerin tersine erkekler ile kadınlar arasında IgE düzeyleri açısından farklılık bulmayanlar hatta tersine kadınlarda daha yüksek değerler bulanlar da vardır.

*** IgE & SERUM DÜZEYİ & SİGARA:**

Sigara içilmesinin total IgE düzeyini arttırdığı bilinmekle beraber bazı araştırmacılar bu etkinin sadece erkeklerde ortaya çıktığını öne sürmektedir. İçilen her paket yılı sigara, serum IgE düzeyinde orantılı bir artış yapabilir veya yapmayabilir. Sigara içme süreci, yaşlanmanın serum IgE 'yi azaltıcı etkisini bloke etmektedir. Yaşlanma sürecinin IgE 'yi düşürebilmesi için sigaranın en az 8 yıl hatta 20 yıl önce kesilmesi gerekmektedir.

Sigaranın total gamma globülin düzeylerini düşürmesine rağmen hangi mekanizmalarla total IgE 'yi arttırdığı bilinmemektedir. Önceleri sigaranın solunum yollarında antijenlere mukozal geçirgenliği arttırdığı düşünülmüştü. Ancak sigara içilmesi total IgE 'yi arttırmasına karşın allerjen-spesifik IgE 'leri arttırmamaktadır. Diğer yandan sigara içicilerinde daha yüksek total IgE düzeyleri çıkmasına karşın bu olgularda cilt testleri daha fazla negatif bulunmaktadır. Bunun nedeni belki sigaranın oluşturduğu IgE 'lerin farklı bir nitelik taşıması olabilir.

*** IgE & SERUM DÜZEYİ & YAŞ:**

IgE düzeyleri, genel popülasyonda 8-14 yaşlarında zirve yapmaktadır. Puberte civarlarında zirve düzeyine ulaştıktan sonra timusun atrofiye olmasıyla beraber IgE düzeyleri de düşmeye başlamakta, bu düşüş yetişkinlik yıllarında da kademeli bir şekilde devam etmektedir. Puberte öncesindeki daha yüksek IgE düzeylerinin nedeni çocukların yetişkinlere göre alerjik reaksiyonlara daha fazla IgE sentezi ile yanıt vermeleri olabilir. Diğer yandan yaşlanma ile IgE düzeyinin düşmesinin nedeni aeroallerjenlere duyarlılığın ve sigara tüketiminin azalması ile ilişkili olabilir. IgE-yaş ilişkisi, atopisi olmayanlara göre atopiklerde daha belirgindir. Cilt testi pozitif çıkanlar, yani atopiklerde total IgE düzeyinin atopik olmayanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bir kısım araştırmacılar yaşlanma süreci ile IgE 'de meydana gelen azalmanın atopiklerde daha belirgin olduğunu söylerken, bazıları sadece atopiklerde görüldüğünü, cilt testi negatif çıkanlarda IgE 'nin yaş ile azalmadığını ifade etmişlerdir. Tüm bu çalışmaların tersine bazı araştırmacılar da yaş ile total IgE düzeyi arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir.

*** IgE & HELMİNTİK ENFEKSİYON:**

Pekçok helmintik parazit memeli konakçılarında doku ve kan eozinofilisi dışında güçlü bir IgE sentezine de neden olmaktadır. IgE antikorları farede helmintlere karşı geliştirilen immünitede esansiyel

bir rol oynamaktadır. Schistosomula 'ların öldürülmesinde IgE antikorları eozinofiller, trombositler ve mononükleer fagositlerle kooperasyona girmektedir. Anti-IgE 'nin kullanılması nötrofil ve eozinofillerin kompleman ile kaplı schistosomula 'lara karşı toksisitesini arttırmaktadır. Hipodens eozinofiller, IgE reseptör aracılı stimülasyona EPO salınımıyla yanıt vererek parazitlerin üzerindeki oksidatif stresi arttırmaları. Trombositler de taşıdıkları IgE reseptörleriyle immün efektör hücrelerdendir. Gerek schistosomiasisde gerek filaryazisinde parazitin trombositlerce IgE bağımlı bir mekanizmayla öldürülebileceği gösterilmiştir. Bu mekanizma sistemik dolaşıma karışan parazitlere karşı verilen savunma mekanizmalarından biridir. Kaldı ki trombositler parazitik enfeksiyonlarda salgıladıkları RANTES ile eozinofil lökosit reaktif oksijen metaboliti sentezini uyarak konakçı savunmasına katkıda bulunabilirler.

Nippostrongylus brasiliensis enfeksiyonunda IgE 'nin koruyucu bir rolü vardır. Parazitin organizmaya girmesini takiben IgE senteziyle paralel olarak 10-18. günlerde parazitin masif ekspülsiyonu meydana gelmektedir. Buna "self-cure" fenomeni adı verilmektedir. IgE sentezinin selektif olarak baskılandığı deney hayvanlarında *Trichinella spiralis* adlı nematodun kas larvalarının sayısı 2-3 kat artmış ve çizgili kaslarda *T. spiralis* larvalarına saldıran eozinofil sayısında anlamlı derecede azalma saptanmıştır. Bu örnekler helmintik enfeksiyonlara verilen immün yanıtın sellüler ve humoral sistemi beraberce aktive ettiğini göstermektedir. IgE, primer enfeksiyonda efektör rol üstlenmekle beraber koruyucu immünitede de görev alabilmektedir. Ancak parazitlere verilen koruyucu immünitede IgE 'nin rolü netleşmiş değildir. Anti-IL-4 ile spesifik IgE sentezinin inhibe edildiği fareler helmintik parazite karşı koruyucu immünite geliştirememişlerken anti-IL-5 ile eozinopenik bırakılan hayvanlarda koruyucu immünite bozulmamıştır. IgE antikorları helmintlere olduğu kadar protozoalara verilen koruyucu immüniteye de katılabilirler. İmmüno-supresse farelerde IgE antikorlarının *Toxoplasma gondii* 'ye karşı koruyucu bir rolü olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan IgE gibi anafilaktik sınıftan spesifik antikorlarla *Leishmania* ve *Toxoplasma* gibi protozoaların konakçı hücreleri invaze etmesi engellenebilmiştir.

IgE molekülleri *Schistosoma* 'nın deriden girişini takiben 24 saat içinde enflamatuar hücrelerin akümülyasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. IgE sentezi baskılanan farelerin sekonder ve tersiyer *Schistosoma* maruziyetlerinde parazitin eliminasyonunda kontrol grubuna göre 2-3 katlık azalma olduğu tesbit edilmiştir. Bu olumlu çalışmalara karşın Lewis ve arkadaşları anti-schistosomula antikorlarının transfer edildiği olgularda *S. mansoni* reenfeksiyonuna karşı koruyuculuğun oluşmadığını göstermişlerdir. Taylor ve Butterworth ise *S. mansoni* schistosomula 'larının yüzey antijenlerine karşı oluşturulmuş monoklonal antikorlar ile larvaların ne eozinofil aracılı ne de kompleman bağımlı destrüksiyonunun etkilenemediğini saptamışlardır.

Visceral Larva Migrans etkeni olan *Toxocara canis* ve *Toxocara cati* adlı nematodlara verilen immün yanıtta IgE 'nin önemli bir rolü olmadığı sanılmaktadır. *Toxocara canis* ile enfekte olmuş deney hayvanlarından elde edilen bronkoalveoler lavaj sıvısı eozinofillerinin IgE reseptörü taşımadıkları, dolayısıyla helmint larvalarını IgE bağımsız birtakım mekanizmalarla öldürdükleri sanılmaktadır. *Toxocara canis*, yüzey antijenlerini hızla değiştirip yenileyebilen bir parazit olduğundan konakçıda hiperglobulinemi ve eozinofili yanıtı oluşturmaktadır. Bu nedenle antikorlardan çok komplemanlar parazitin eliminasyonunda rol oynamaktadırlar. Eozinofil lökositler komplemanın varlığında 10 dakika içinde *Toxocara canis* larvalarının yüzeyine bağlanabilmektedir.

*** IgE & İMMÜNOMODÜLASYON:**

IgE 'nin immünomodülatör etkilerine verilecek diğer örnekler ise şu şekilde sıralanabilir:

- I) IgE, spesifik antijenin yokluğunda trombosit ve nötrofillerin sellüler fonksiyonları üzerine inhibitör etki gösterebilir
- II) IgE, spesifik antijenin varlığında bronşiyal düz kas kasılmasına neden olabilirken antijenin yokluğunda nonspesifik agonistlere verilen kontraktıl cevabı bronşiyal hiperreaktivite şekline çevirebilir.
- III) Dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan IgE, antijen prezentasyonunda belirleyici faktörlerden biri olabilir.

*** IgE & RESEPTÖR:**

Mastosit, makrofaj, trombosit, bazofil lökosit ve eozinofil lökosit membranında IgE bağlayan reseptörler vardır. Bir mastositin üzerinde 100.000-500.000 reseptör olduğu gösterilmiştir.

IgE reseptörü, molekül ağırlıkları 30.000 ve 50.000 Dalton olan alfa ve beta zincirlerinden oluşan bir glikoproteindir. Sitoplazmada sentezlenip buradan hücre membranına geçer.

*** IgE & RESEPTÖR & MAST HÜCRESİ:**

Mast hücreleri klasik olarak yüksek afiniteli IgE reseptörleriyle donatılmış olmakla beraber düşük afiniteli IgE reseptörüne karşı oluşturulmuş monoklonal antikorlara maruz bırakılınca histamin serbestlenmektedirler. Bu da mast hücreleri üzerinde düşük afiniteli IgE reseptörüyle ortak bir epitopun bulunduğunu göstermektedir. Bu epitop immünolojik histamin liberasyonunu modüle etmektedir. Son yıllarda çıkan yayınlar mast hücresi üzerinde hem yüksek hem de düşük afiniteli IgE reseptörünün olduğunu söylemektedir. Fare dokusundan alınıp kültür ortamında büyütülen mast hücreleri düşük ve yüksek afiniteli IgE reseptörleri açısından analize tabii tutulduğunda tüm hücre gruplarında düşük afiniteli IgE reseptörleri artmıştır. Buna karşın yüksek afiniteli IgE reseptörleri artma ve azalma şeklinde dalgalı bir süreç izlemişlerdir. Bu gözlem her iki IgE reseptörünün birbirinden farklı süreçlerce regüle edildiğini göstermektedir. Pertussis toksin, makrofajların IgE aracılı stimülasyonunu inhibe edebilmekte fakat IgE bağımlı mast hücre aktivasyonunu engelleyememektedir. Bu da düşük afiniteli IgE reseptörüyle yüksek afiniteli IgE reseptörünün aktivasyonunu takiben farklı sinyal mekanizmalarının harekete geçtiğini düşündürmektedir.

Gamma subünitlerine karşı oluşturulmuş antikorların kullanılması histamin liberasyonuna yol açmaksızın birtakım morfolojik değişikliklere (plazma membranının kabarması ve yayılması gibi) neden olmaktadır. Bu gözlem gamma subünitinin sinyal transdüksiyonunda rolü olduğunu göstermektedir.

Kemirgenlerde mast hücre yüzeyinde IgE reseptörleri dışında düşük afiniteli IgG reseptörleri de vardır. IgG reseptörlerinin dağılımı mast hücresinin diferansiyasyon ve matürasyonuna göre değişmektedir. Bu reseptörlerin (Fc gamma RII ve RIII) antijen molekülüyle köprüleşmesi de histamin salınımına neden olmaktadır.

*** IgE & RESEPTÖR & METABOLİZMA:**

IgE reseptörünün IgG reseptörüyle henüz tam olarak bilinmeyen bir etkileşimi mevcuttur. Deneyisel çalışmalarda yüksek afiniteli IgE reseptörünün gamma subünitine benzer birtakım moleküllerin fare makrofajlarında IgG2a reseptörü (Fc gamma RIIa) ve insan natural killer hücrelerinde IgG3 reseptörü (Fc gamma RIII veya CD16) ile birlikte hücre yüzeyinde bir kompleks oluşturdukları tesbit edilmiştir. Bu etkileşimin nedeni muhtemelen her iki reseptörün (alfa zincirleri farklı olmasına rağmen) beta ve gamma zincirlerinin aynı olmasıdır. Fc gamma RIIb reseptörünün stimüle edilmesi, mast hücresinin IgE aracılı aktivasyonunu inhibe edebilmektedir. Yüksek afiniteli IgE reseptörünün alfa ve gamma subünitleri ile Fc gamma RIII genleri insanda 1q23 kromozom bandında bulunmaktadır.

*** IgE & RESEPTÖR & TİP:**

3 tip IgE reseptörü vardır:

- A) Yüksek afiniteli IgE reseptörü (Fc epsilon RI): Mast hücreleri, bazofiller ve Langerhans hücrelerinin yüzeyinde bulunur.
- B) Düşük afiniteli IgE reseptörü (Fc epsilon RII): Eozinofil, lenfosit, trombosit, makrofaj, T ve B lenfositleri gibi pekçok enflamatuvar efektör hücrede bulunur. Düşük afiniteli IgE reseptörü molekül ağırlığı 45.000 Dalton olan bir glikoproteindir. Bu reseptörler nedeniyle IgE 'nin bir görevinin de bu enflamatuvar efektör hücrelerin aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. IgE sentezinin uyarılması mast hücrelerinde Fc epsilon RI, B lenfosit, monosit ve eozinofillerde Fc epsilon RII ekspresyonunu uyarmaktadır.
- C) Lektin tipi IgE reseptörler (Fc epsilon BP): Nötrofil ve aktive makrofajlarda bulunur.

*** IgE & SENTEZ:**

IgE sentezi, T hücreleri, B hücreleri ve antijen sunucu hücreler arasındaki kompleks bir etkileşimin sonucunda gelişmektedir. B lenfositlerinde IgE üretiminin tetiklenebilmesi için CD4 (+) T lenfosit ile B lenfosit arasında fiziksel bir temas oluşması gereklidir. Bu temas, lenfosit membran struktürlerinin aktif katılımını gerektirmektedir.

T ve B hücre teması esnasında B hücre yüzeyindeki MHC class II molekülleri T hücre yüzey reseptörleriyle etkileşime girmektedir. Bu etkileşimde birkaç yüzey adezyon molekülüne olduğu kadar IL-4 ve IL-13 gibi epsilon zincir transkript ekspresyonunu arttırıcı solübl faktörlere de gereksinim vardır. Bu solübl faktörler bazofiller, mast hücreleri ve T hücrelerince sentezlenebilmektedir.

*** IgE & SENTEZ & CD23:**

Foliküler dendritik hücrelerin T veya B lenfositlerle temasa gelmesi B hücresinin yüzeyinde 2 çift komplementer hücre yüzey proteininin (CD21/CD23) belirmesine ve B lenfositin plazmosite farklılaşmasına yol açmaktadır. CD23 aslında düşük afiniteli IgE reseptörünün ta kendisidir: Fc epsilon RII. CD21 ve CD23 aslında birbirinin ligandı olan moleküllerdir. CD23 taşıyan bir hücrenin B hücresi üzerindeki CD21 ile etkileşime girmesi IgE sentezini uyarmaktadır. CD23 'e yönelik monoklonal antikorlarla insanda IgE sentezi bloke edilebilmiştir. Lenfositler dışında monosit, makrofaj ve Langerhans hücreleri de CD23 (düşük afiniteli IgE reseptörleri) taşırlar ve yine solübl CD23 salgılayabilme yeteneğine sahiptirler. Dolayısıyla bu hücreler de B lenfositlerinde IgE sentezini tetikleyebilirler. Membrana bağlı CD23 molekül ağırlığı 45.000 Dalton olan bir tip 2 membran glikoproteini iken solübl CD23 25.000 Dalton molekül ağırlığındadır. İn vitro çalışmalarda fukoz-1-fosfat adlı bileşiğin IgE 'nin solübl CD23'e bağlanmasını inhibe edebileceği bildirilmiştir. Aynı bileşik CD23'ün CD21'e bağlanmasını da inhibe edebilir. Diğer yandan alfa-1 antitripsin, CD21 ve CD23 ekspresyonunu arttırarak B hücrelerinin IgE ve IgG4 üreten plazmositlere farklılaşmasını uyarmaktadır.

CD21 aynı zamanda alfa-interferon ve kompleman reseptörüdür. Diğer yandan CD21 normal plazma hücrelerinde bulunmakta ve bu hücrelerin stromal hücrelere adezyonunda görev yapabilmektedir. Epstein-Barr virusu CD21 sayesinde B lenfositleri enfekte etmektedir. Bu enfeksiyon ise CD23 ekspresyonunu arttırmaktadır. B hücre membranında antijen reseptörüyle CD21'in birbirlerine bağlanması T hücre bağımlı antijenlere verilen immün cevaplarda önemlidir. CD21 normal şartlarda T hücrelerinin üzerinde ancak düşük oranda ekspresse edilmektedir. Buna benzer şekilde CD23 de aktive olmamış T lenfositlerin pekçoğunda bulunmaz. Ancak in vitro çalışmalarda bir takım ajanlarla veya allerjen maruziyetiyle ekspresyonu indüklenebilir.

*** IgE & SENTEZ & CD28:**

Son yıllarda IgE sentezinde T hücre yüzeyinde ekspresse edilen CD28'in de rol oynadığı bildirilmektedir. CD28'in ligandları ise CD80 ve CD86 olup bu moleküller insan tonsiller B hücrelerinde ekspresse edilmektedir. CD86, (CD23-CD21) çiftleşmesine yardım ederek IgE ve IgG4 sentezinde selektif ve potent bir kostimulus olarak görev görmektedir. CD80 ve CD86 gibi kostimülatör moleküller ekspresse etmeleri nedeniyle lenf bezi kökenli T hücrelerini de aktive edebilme yetenekleri olduğu zannedilen mast hücrelerinin egzogen ve endojen antijenleri CD4(+) T lenfositlere sunumu farklı yollarla meydana getirilmektedir. Mast hücrelerince T lenfositlerine antijen sunumunda egzogen antijenlere gösterilen selektivite nedeniyle mast hücrelerinin (self-nonsel) ayrımında önemli görevler üstlendiği sanılmaktadır. Mast hücresi üzerinde bulunan bir diğer kostimülatör molekül de CD28 'dir. CD28 daha önceden T lenfosit ve natural killer hücrelerine spesifik bir protein olarak tanınmıştı. CD28 'in stimülasyonu mast hücrelerinde IL-13 transkript düzeyleri artmakta ve yüksek afiniteli IgE reseptör aracılı TNF – alfa salınımı artmaktadır.

*** IgE & SENTEZ & CD40:**

T ve B hücresi arasındaki etkileşimde rolü olan adezyon moleküllerinden birisi de CD40 'dır. CD40, B lenfositlerin yüzeyinde ekspresse edilen molekül ağırlığı 48.000 Dalton olan bir proteindir. Aktive edilmiş T hücreleri CD40 için bir ligand (CD40L) ekspresse ederler. Bu ligand germinal merkezlerdeki B hücrelerini apoptozisten korumaktadır. CD40 ligandın B hücre yüzeyindeki CD40 reseptörüyle birleşmesi B hücrelerinde proliferasyon, adezyon ve Ig class switching" olayını indüklemektedir. CD40L, immünoglobulin izotip belirlenmesinde santral rol oynayan bir moleküldür. CD40 ligand, aktive T hücreleri dışında bazofil, eozinofil ve mast hücrelerinin yüzeyinde de ekspresse edilebilen bir glikoproteindir. Şu haliyle IL-4 'ün varlığında mast hücreleri ve bazofiller de IgE sentezi için gerekli stimulusu oluşturabilirler ve T hücrelerinden bağımsız olarak IgE üretimini doğrudan doğruya regüle edebilirler.

*** IgE & SENTEZ & KONTROL:**

Spesiyalize CD4(+) T hücrelerince kontrol edilen bu immünolojik disregülasyon mekanizmasında allerjen spesifik T hücrelerin selektif stimülasyonu IL-3, IL-4, IL-5 ve belki de IL-13 salınımına yol açmakta ve allerjen spesifik sensitizasyon sürecini başlatmaktadır. Deneysel çalışmalar periferik kan mononükleer hücrelerince IgE sentezlenebilmesi için IL-4 ve IL-6 'nın mutlaka ortamda bulunması gerektiğini göstermektedir. İşin içine girildiğinde B lenfositlerince IgE sentezinde ana

stimulusun IL-4 olduğu anlaşılmaktadır. IL-4, monosit ve B lenfositlerinde düşük afiniteli IgE reseptörünün ekspresyonunu uyarmakta ve IgM üreten B lenfositleri IgE üreten plazmositlere transforme etmektedir. Diğer yandan IL-4 ile beraber salınan IL-3, IL-5, IL-6 gibi sitokinler allerjik cevapta rol oynayan efektör hücrelerin (eozinofil, mastosit) aktivasyon ve matürasyonunu da tetiklemektedir. IgE sentezinde IL-5 ve IL-6 'nın IL-4 'ün etkisini potansiyalize edici etkisi varken alfa ve gamma-interferon, PGE2 ve TGF-beta 'nın inhibitör etkisi söz konusudur.

Bu karışık mekanizmalar zincirinde asıl cevaplandırılması gereken soru IgE sentezinin regülasyonunda T-helper hücrelerin IL-4 mü yoksa gamma-interferon mu sentezleyecekleridir ? T-helper lenfositler IL-4 sentezlerlerse antijene karşı IgE üretimi de otomatik olarak harekete geçecektir. Eğer gamma-interferon sentezlerlerse daha baştan IgE sentezi inhibe olacaktır.

Atopik olguların periferik mononükleer hücreleri antijenle temasa getirilince daha az gamma-interferon ama artmış miktarlarda IL-4 serbestleşmişlerdir. Dolayısıyla bugün atopik olgularda artmış IgE sentezinin T helper-2 dominansına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte atopik olmayan (normal) insanlarda hangi antijene karşı gamma-interferon hangi antijene karşı IL-4 cevabının verileceğini belirleyen faktörler kesinleşmiş değildir.

T helper-1 yönünde diferansiyasyondan sorumlu kilit bir sitokin olan IL-12 başlıca makrofajlar tarafından sentezlenmektedir. IL-12 sentezi gamma-interferon ile arttırılırken IL-4 ve IL-10 ile inhibe edilmektedir. İnterferonların (özellikle alfa-interferon) T helper-1 cevabının ortaya çıkmasını tetikleyici rolleri bu aracı mekanizma üzerinden meydana geliyor, olabilir. Bu mekanizma diğer yandan IL-4 ile gamma-interferon arasındaki resiprokal ilişkiyi de açıklayabilir.

T helper 2 fenotipinin indüklenmesinde IL-4 'ün primer rolü hemen herkesce kabul edilmektedir. IL-4 'ün yokluğunda T helper hücreleri antijen stimülasyonu ile T helper-1 tipine diferansiye olacaklarken IL-4 'ün varlığında T helper-2 fenotipi oluşmaktadır. IL-4 'ün bu kilit rolü bilinmesine rağmen IgE sentezinde erken IL-4 sentezinin sellüler kaynağı tam olarak tesbit edilememiştir. Yapılan deneysel çalışmalar bu kaynağın T hücre bağımsız sellüler mekanizmalarca meydana getirildiğini düşündürmektedir. IL-4 'ün bazofil, eozinofil, mast hücreleri, CD4+ ve CD8+ T lenfositlerce sentezlendiği bilindiği için IgE sentezinde esas ilgi odağı mast hücreleri olacaktı gibi görünmektedir.

*** IgE & SENTEZ & MAST HÜCRESESİ:**

Mast hücrelerinin IgE sentezinde ilgi odağı olmalarının bir nedeni de bu hücrelerin aktive edildiklerinde IL-13 salgılayabilmeleridir. IL-13, IgE ekspresyonunu stimüle edebilme yeteneğine sahip bir moleküldür. Bu ve benzeri mekanizmalar B hücreleriyle mast hücreleri arasında bir pozitif modülasyon yaratarak atopiye zemin hazırlayabilirler. Diğer yandan mast hücrelerinden açığa çıkan PAF, T lenfositlerde IL-4 sentezini indirekt bir mekanizmayla indüklemektedir. Bu indirekt mekanizma MHC class II molekülleri ve monosit bağımlı bir mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir. PAF fosfolipid yapıda enflamatuvar bir mediyatör olup monosit, mast hücresi, nötrofil ve endotel hücrelerince sentezlenebilmektedir. PAF, periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-6 prodüksiyonunu da arttırarak IgE sentezinde IL-4 'ün etkisini potansiyalize edici etki gösterebilir.

*** IgE & SENTEZ & OTOKONTROL:**

IgE molekülünün bizzat kendisi, farklı düzeylerde kendi sentezini feed-back kontrol mekanizması ile düzenlemektedir:

A) CD23 (Fc epsilon RII) 'e bağlanan IgE, CD21/CD23 hücre-hücre etkileşimini inhibe ederek IgE sentezini durdurabilir.

B) IgE, Langerhans hücrelerinde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörü (Fc epsilon RI) 'e bağlanırsa T hücrelerine allerjen prezentasyonunu arttırır ve T hücrelerinin T helper-2 fenotipine diferansiye olmasını tetikler. T helper-2 lenfositler ise IL-4 salgılayarak IgE sentezini kamçılarlar.

C) IgE, fare bazofillerinde yüksek afiniteli IgE reseptörünün ekspresyonunu stimüle etmektedir. Dolayısıyla anti-IgE antikoru kullanarak sirküle eden IgE konsantrasyonu azaltılıp bazofillerin üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerinde anlamlı bir down-regülasyon sağlanabilir.

D) IgE, B lenfositlerinde düşük afiniteli IgE reseptörleri nin (Fc epsilon RII) ekspresyonunu stimüle ederek kendi sentezini kolaylaştırmaktadır.

E) Mast hücrelerinin yüksek afiniteli IgE reseptörleri üzerinden aktivasyonu CD21 ve CD40 ligandlarının ekspresyonunu arttırır, IL-4 gibi bazı sitokinlerin salınımını tetikleyebilir.

*** IGF-1: Insuline-like growth factor . BAKINIZ AMDGF.**

*** IgG:**

En iyi opsonin olan antikor IgG 'dir. Plazma düzeyi % 800-1800 mg 'dır. Plasentayı geçen tek immünoglobulindir. Doğumdan sonra ikinci yılda normal düzeyine ulaşır. Yarılanma ömrü 23 gündür. Günde 35 mg/kg IgG sentezlenir.

*** IgG & HELMİNTİK ENFEKSİYON:**

Parazitlerin öldürülme sürecinde IgG 'nin de rolü vardır. Parazitlerin eozinofillerce öldürülmesi hedeflerin spesifik IgE veya spesifik IgG moleküllerince örtülmesine bağlıdır. Eozinofil lökositler parazitleri gerek IgG gerekse IgE aracılı mekanizmalarla öldürebilmektedir. Hatta deneysel çalışmalarda IgG ile kaplı büyük yüzeylere eozinofillerin daha kolay bağlanabildiği gösterilmiştir.

T helper-1 tip immün yanıtlar genellikle IgG2a, T helper-2 tip immün yanıtlar ise IgE sentezi, mast hücresi ve eozinofil lökosit üretimiyle karakterizedir. Bu nedenle parazitik enfeksiyonlarda hem T helper-1 hem de T helper-2 lenfosit aktivasyonu oluyor gibi görünmektedir. Antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksitenin farede Schistosomiasis'e karşı koruyucu immünitenin oluşturulmasında görev alan esas faktör olduğu bildirilmiştir. Farede bu aktivite:

1) IgG2a – eozinofil lökosit Fc reseptörü

2) IgE – makrofaj ve mast hücresi Fc reseptörü düzenekleriyle regüle edilmektedir.

IgE ve IgG sistemleri arasında da karşılıklı kontrol mevcuttur. IgE sentezinde major stimulus oluşturan IL-4, eozinofil lökositlerle beraber 16 saat enkübe edildiğinde IgG reseptör yoğunluğunu azaltmıştır. Eozinofil bağımlı sitotoksik antikor aktivitesi olgunun lenfositlerinin parazit antijenlerine verdiği blastojenik yanıtla korelasyon göstermektedir.

*** IgM:**

Antikorların en ağırıdır. Pentamer ultrastrüktürde olup plasentayı geçemez. Merkaptotanol (redükleyici) ile 5 üniteye ayrılır ve aglütinasyon yeteneğini kaybeder. IgM, komplemanı en iyi aktive eden antikordur. Plazma düzeyi % 150 mg 'dır. Yarı ömrü 5 gündür. H ve L zincirlerinden başka J zinciri de içerir. Her 10 hafif zincire karşı bir J zinciri vardır. J zincirinin molekül ağırlığı 15.000 Dalton'dur. Antijenik uyarıda ilk oluşan antikordur. Fetus embryoner hayatta enfeksiyona uğrarsa o ajana karşı IgM sentezler. Doğumdan sonra 6-9. ayda normal düzeyine ulaşır. Her gün 8 mg/kg IgM sentezlenmektedir.

*** IL-1:**

Molekül ağırlığı 17.000 Dalton'dur. Alfa ve beta diye 2 formu var. Alfa formu 271, beta formu ise 269 aminoasitden oluşmaktadır. Protein yapıda olduğu için ısıya dayanıksızdır. 90 °C 'de 30 dakikada aktivitesini yitirir. IL-1 beta, toplam IL-1 aktivitesinin çoğundan sorumludur. Temel kaynak aktive mononükleer fagositlerdir. IL-1 genel olarak TNF 'ye benzer etkiler yapar fakat başlıca farkları IL-1 'in doku zararlanması yapmamasıdır. IL-1, TNF 'nin aksine hemorajik tümör nekrozu yapmaz. Yine IL-1, TNF 'nin tersine MHC ekspresyonunu etkilemez.

*** IL-1 & ATEŞ:**

IL-1 vasküler endotel hücrelerinde PGE2 sentezini uyarır. PGE2 beyin dokusuna geçer. Beyinde cAMP 'yi arttırarak termoregülatör nöronları stimüle eder. Nörotransmitterler aracılığıyla yeni bir ısı ayar noktası hedeflenir ve ateş yükselir.

*** IL-1 & ENDOTEL:**

IL-1 endotel hücrelerini aktive ederek ICAM-1 gibi moleküllerin ekspresyonunu uyararak lenfosit adezyonunu kolaylaştırır. TNF-alfa ve IL-1 hemorajik nekroz, tromboz ve intravasküler koagülasyon gibi patolojilerin oluşumundan sorumludur. IL-1 ve TNF-alfa endotel hücresinde GM-CSF, G-CSF, M-CSF üretimini sağlar ve endotel hücresinin prokoagülan aktivitesinden sorumludur. Her ikisi anjiyogenezisi indüklerler. Endotelde prostaglandin sentezini prokoagülanlar lehinde arttırır. Endotelde ve mononükleer hücrelerde lökositleri aktive eden kemokinleri salgılatır. PAF, PGE, NO aracılığıyla vazodilatasyon ve hipotansiyona yol açar.

*** IL-1 & FİBROBLAST:**

IL-1 fibroblast proliferasyonuna neden olmakta ve lokal ortamda uzun süreli salgılanması sonucu granülomlar oluşturmaktadır.

*** IL-1 & HEPATOSİT:**

IL-1 hepatositlerde ferritini artırır. Hepatosit 3B hücrelerinde hipoksinin yol açtığı eritropoetin sentezini durdurur. Hepatositte manganez süperoksid dismutazı aktive eder. IL-1, hepatositlerde akut faz reaktantlarının sentezini indükler.

*** IL-1 & KAS:**

IL-1, myositlerde proteolizi stimüle ederek serum kreatin fosfat konsantrasyonunu artırır. Uzun süreli ateşli hastalıklarda hastanın zayıflamasında bunun da rolü vardır.

*** IL-1 & KEMİK:**

Kollajen dokuya etkiyle osteoblastik aktiviteyi artırır. Kemik turn-over 'ı arttığı için alkalen fosfataz enzimin kan düzeyi de artar. Yine osteokalsin ekspresyonunu posttranskripsiyonel bir düzeyde inhibe eder. IL-1, osteoklast aktivasyonu üzerinden kemik rezorbsiyonuna yol açarken diğer yandan myositlerde proteoliz yapar.

*** IL-1 & KLİNİK:**

İntravenöz IL-1 verilmesi iştahsızlık, artralji, myalji, baş ağrısı ve hipotansiyona yol açmaktadır.

*** IL-1 & LENFOSİT:**

T lenfosit kemotaksis ve aktivasyonunu yapar. IL-2 sentezini stimüle eder. IL-1 hem endotel hücrelerinden hem de lenfositlerden yeni IL-1 salınımına yol açar. B lenfosit aktivasyonu ile antikor sentezini güçlendirir. IL-1, mononükleer hücrelerde lökositleri aktive eden kemokinleri salgılatır.

*** IL-1 & MAKROFAJ:**

Aktive T hücresi veya antijen-antikor kompleksleri makrofajları aktive edip IL-1 salgılatır. IL-1 makrofajlarda laktoferrin üretimini artırırken diğer makrofaj, nötrofil, T ve B lenfositlerin aktivasyonunu sağlar. IL-1 (alfa ve beta) diğer büyüme sinyallerinin varlığında orta derecede stimülatör aktivite gösterir.

IL-1 & METABOLİZMA:

IL-1, tıpkı TNF-alfa ve PAF gibi, fosfolipaz A2 aktivasyonuna neden olur. IL-1 beta anoreksijendir ve kortikosteroid üretimini uyarır. Kortikotropin releasing faktörün ve hipofizden ACTH salınımını uyarır.

IL-1, fibroblast ve synovia hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Kemik iliği hematopoetik hücreler üzerine proliferatif etkisi vardır. İskelet kasında protein sentezini belirgin derecede azaltır.

Beyinde yavaş dalga uykusuna neden olur. Depresyon yapar. Lipoprotein lipazı inhibe eder.

*** IL-1 & NÖTROFİL LÖKOSİT:**

IL-1 granülositleri de stimüle eder. IL-1, TNF-alfa ve gamma interferon, nötrofil yüzeyinde PR3 ve myeloperoksidaz ekspresyonuna yol açarken diğer yandan glomerül epitelinde lökosit granül antijenlerinin ekspresyonunu uyarır.

*** IL-1 & RESEPTÖR:**

Hücrelerde 2 çeşit IL-1 reseptörü vardır. Tip 1 reseptörler endotel, hepatosit, fibroblast, keratinosit ve T lenfositlerinde bulunurken tip 2 reseptörler B lenfositler, monosit ve nötrofillerde bulunmaktadır.

*** IL-2:**

Molekül ağırlığı 14.000-17.000 Dalton arasındadır. T hücre büyüme faktörüdür. Bu etkisini tirozin kinaz enzimi üzerinden yapar. B lenfositlerin büyümesi üzerine de etkisi vardır. T hücrelerinin lenfokin üretme potansiyaline sahip efektör hücrelere dönüşümünü sağlamaktadır. Naturel killer hücrelerin büyümesini ve sitolitik fonksiyonlarını stimüle eder.

IL-2, endotel hücre hasarı yapmakta, monosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu yüzden çeşitli maliyn hastalıklarda deneysel olarak kullanılmaktadır.

*** IL-2 & EOZİNOFİLOPOEZİS:**

IL-2 aslında lenfositler için kemoatraktan olup T lenfositlerin büyüme ve aktivasyonundan sorumlu bir sitokin olmakla beraber yüksek afiniteli heterodimerik IL-2 reseptörlerinin eozinofiller üzerinde bulunduğu anlaşılmıştı. IL-2'nin eozinofiller için de kemotaktik yeteneği olabileceği düşünülmüştür.

İnsan IL-2 molekülü kedinin eozinofillerinde matürasyon ve aktivasyonu indükleyebilirken insanda IL-2 'nin kemik iliğinde eozinofil koloni formasyonunu stimüle edici etkisi yoktur. Bununla beraber IL-2 lenfositlerde 5. kromozomda lokalize olan GM-CSF, IL-3 ve IL-5 genlerini aktive ederek eozinofilopoezi indirekt bir mekanizmayla stimüle edebilir. Ancak deneysel çalışmalar IL-2 'nin eozinofilopoezi inhibe edebileceğini de düşündürmektedir.

*** IL-2 & KANSER:**

IL-2, maliyn fenotipteki hücreleri öldürme yeteneğine sahip spesifik lenfosit subpopülasyonunu indüklemektedir. Tümöre infiltre olan lenfositlerin de bazı tümöral özellikleri tanıdıkları sanılmaktadır (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 411s).

*** IL-2 & RESEPTÖR:**

IL-2 reseptörü P55 ve P70 olmak üzere iki farklı yüzey proteininden oluşmaktadır.

*** IL-2 & YAN ETKİ:**

IL-2 alanların yaklaşık yarısında ARDS, bronşiyal hiperreaktivite, kardiyak veya nonkardiyak pulmoner ödem gibi pulmoner komplikasyonlar görülmektedir. Pulmoner toksisite gelişenlerin % 80 'inde nonkardiyojenik ödem ve 1/4 'ünde plevral efüzyon görülür. (% 10) 'unda ise havayolu obstrüksiyonu gelişir.

*** IL-3:**

Molekül ağırlığı 20.000-26.000 Dalton arasında değişen bir dimer olup bir çeşit koloni stimulan faktördür. Hematopoetik hücre kültürleri ve mast hücrelerinin büyüme faktörüdür. IL-3 yine immatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmasından sorumludur. IL-3, aktive T lenfositleri, mast hücreleri, eozinofil ve nötrofil lökositlerce sentezlenebilen, tercihen multipotent stem cell 'lere veya erken dönem unipotent stem cell hücrelere proliferatif etkinlik sergileyen bir hematopoetik büyüme faktörüdür. IL-3 kemik iliğinde eozinofil, bazofil, makrofaj, megakaryosit, normoblast, eritroblast ve mast hücrelerinin proliferasyonunu indüklediği gibi T lenfositlerin timus dışı farklılaşma sürecinde de muhtemelen rol almaktadır.

Matür eozinofillerin üretiminde IL-3, IL-5 'e göre ancak sınırlı bir etki gösterebilirken eozinofil progenitörlerine IL-5 'in 7 katı daha etkilidir. IL-3, myeloid prekürsörlerin G-CSF, M-CSF, GM-CSF ve IL-3 'e verdiği yanıtı 2-4 kat ancak eozinofil prekürsörlerinin IL-5 'e verdiği yanıtı 70 kat arttırmaktadır. IL-3, GM-CSF veya IL-5 ile kombine edildiğinde özellikle proliferatif yanıt ön plandayken eozinofil progenitörler GM-CSF + IL-5 kombinasyonuna maruz kaldıklarında diferansiyasyon etkisi daha öne geçmektedir. IL-3 kemik iliğindeki eozinofil koloni oluşturuu ünitelerin sayısını arttırdığı gibi bazofillerden histamin salınımına da yol açmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise histaminin eozinofil subklonları üzerinde farklılaşmayı stimüle edici etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir.

*** IL-4:**

Molekül ağırlığı: 20.000 Daltondur. IL-4 geni aktif T helper_2 hücreler ve mastositler tarafından sentezlenir. İnsanda IL-4 geni 5. kromozom üzerinde q23-31 pozisyonunda lokalizedir. Bu bölge aynı zamanda hematopoezin regülasyonunda rol oynayan birçok sitokini kodlar. IL-4, antienflamatuvar bir mediyatördür. IgE sentezi ve makrofaj aktivasyonu dışında T hücrelerinin büyüme ve ayrışımında, endotelde adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve endotelden monosit kemotaktik faktör salınmasından sorumludur. IL-4, makrofaj fonksiyonlarını baskılar. MHC. sınıf II antijenlerinin ekspresyonunu güçlendirir. IL-4 periferik kan mononükleer hücrelerinden TNF-alfa ve gamma-interferon yapımını inhibe eder ve B hücrelerini uyarır. IL-4 aynı zamanda mastosit büyüme faktörüdür.

IL-4 ‘ün membrana bağlı ve solübl 2 çeşit reseptörü tanımlanmıştır. IL-4 ve reseptör kompleksinin dissosiyasyonu oldukça yavaştır. IL-4 kendi reseptörünün ekspresyonunu artırır.

IL-4, B hücrelerde IgG1 ve IgE sentezi için dönüştürücü bir faktördür. Bu ağır zincir izotiplerine dönüşümü mRNA ‘nın transkriptlerini indükleyerek yapar. IL-4 tek başına B hücrelerden germ-line epsilon transkriptlerini başlatmaya yeterliyken, prodüktif E-mRNA ekspresyonu için poliklonal T hücreleri veya bir spesifik T hücre klonuyla ilişki kuran B hücreye ihtiyaç duyar. Gamma-interferon, E gen transkripsiyonunu inhibe ederek IL-4 antagonisti gibi davranır. IL-4 ile uyarılmış B hücre proliferasyonunu inhibe eder.

Fibroblast proliferasyonunu, kollagen gen ekspresyonunu ve kollagen sentezini teşvik etmektedir.

*** IL-4 & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Eozinofil lökositler IL-4 reseptörü de taşımaktadırlar. IL-4 ‘e maruz kalan eozinofillerde nukleus lobülasyonu artmakta ve nukleolus belirgin bir hal almaktadır. Bu da IL-4 ‘ün eozinofillere trofik etki gösterebileceğini düşündürmektedir. IL-4 ‘ün eozinofil lökositlerin farklılaşmasını teşvik ettiğini iddia eden yayınlara karşın bunun tersini iddia edenler de vardır. Deneyisel çalışmalarda IL-5 ile büyütülen eozinofil lökosit kültürüne IL-4 ‘ün eklenmesi koloni sayısını azaltmıştır. Bunun nedeni IL-4 ‘ün eozinofillerde apoptozisi tetiklemesi olabilir. IL-4, IL-5 sentezini artırırken GM-CSF sentezini inhibe edebilmektedir.

*** IL-5:**

IL-5, molekül ağırlığı 45.000 Dalton ile 46.000 Dalton arasında değişen, 115 veya 134 aminoasidden oluşan, iki homodimerin bir disülfid köprüsüyle birbirine bağlandığı, glikoprotein yapıda bir sitokindir. IL-5 geni 5. kromozomda bulunmaktadır. Sinyal transdüksiyonunda ilk 19 aminoasidin önemli rol oynadığı ancak IL-5 ‘in biyolojik etkilerinin ortaya çıkabilmesi için disülfid köprülerinin mutlak gerekli olduğu bildirilmiştir. İnsan IL-5 ‘i M-CSF, GM-CSF, IL-2, IL-4 ve insan büyüme hormonu ile homolog bölgeler taşımaktadır. IL-5 hem eozinofil hem bazofil lökositler için bir diferansiyasyon faktörü olup deney hayvanlarında B hücreleri üzerinde büyüme faktörü etkinliği de gösteren bir bileşiktir. Buna karşın insanlarda IL-5 ‘in B lenfositleri üzerinde böyle bir etkisi gösterilememiştir.

IL-5 eozinofil lökositlere hem kemotaktik hem kemokinetik etki gösterebilen bir sitokindir. IL-5 ‘in eozinofillere selektif bir kemotaktik faktör olduğunu öne sürenler olduğu gibi IL-5 ‘in hem eozinofil hem nötrofiller için kemoatraktan özellik taşıyabileceğini bildirenler de vardır. IL-5 ‘in indüklediği eozinofil migratuvar cevabı tirozin kinazlarca düzenlenmekte olup antijen inhalasyonuna pulmoner eozinofili yanıtının verilebilmesi lokal IL-5 ‘den çok sistemik sirkülasyonda IL-5 ‘in bulunmasına bağlıdır. IL-5 eozinofillerde beta 1 integrin aracılı fonksiyonları inhibe ederken beta 2 integrin aracılı fonksiyonları teşvik etmektedir. IL-5 eozinofillerin VCAM-1 ‘e adezyonunu inhibe etmekte ancak eozinofil yüzeyinde Mac-1 ekspresyonunu artırmaktadır.

IgA sentezini uyarır.

*** IL-5 & EOZİNOFİLOPOEZİS:**

IL-5, akut myeloblastik lösemi hücrelerini eozinofilik koloni formasyonuna yönlendirebilecek güçte bir sitokin olup eozinofillerde diferansiyasyon, büyüme, migrasyon ve degranülasyonu tetikleyebilmektedir. Önceleri EDF (Eosinophil Differentiation Factor) olarak adlandırılan IL-5 primer olarak T lenfositlerince sentezlenmekle beraber mast hücreleri ve eozinofil lökositlerce de ekspresse edilebilmektedir. Diğer yandan doğal killer hücrelerin de IL-5 sentezleyip salgılayabileceği gösterilmiştir. IL-4 doğal killer hücrelerden IL-5 salınımını artırırken IL-10 ve IL-12 bu süreci inhibe etmektedir. CD34(+) primitif hematopoetik progenitör hücrelerin IL-5 ‘e cevap verebilmeleri için en az 3 gün IL-3 ve GM-CSF ile enkübe edilmeleri gerekmektedir. IL-3 ve GM-CSF, eozinofil progenitör hücrelerin erken ve orta dönem diferansiyasyonuna etkili iken IL-5 esas olarak eozinofillerin terminal proliferasyon ve matürasyonu için gereklidir. Bu haliyle bakıldığında IL-5 ‘in etkisi daha çok eozinofilik myelositlerde odaklanmaktadır. Bu bilgiler periferik kan veya doku eozinofilisi yanıtının oluşumunda major sitokinin IL-5 olduğunu göstermektedir.

*** IL-5 & RESEPTÖR:**

Deney hayvanlarında eozinofil lökositlerin düşük ve yüksek afiniteli IL-5 reseptörü taşıdığı gösterilmiştir. IL-5 reseptörü 415 aminoasidden oluşan bir glikoproteindir. N-terminal ucunda 17 aminoasidden ibaret hidrofobik bir bölge, 322 aminoasidden oluşan glikozile bir ekstrasellüler fragman, 22 aminoasidli bir transmembran segment ve 54 aminoasidli sitoplazmik bir fragmandan oluşmaktadır. IL-5 reseptörü alfa ve beta olmak üzere 2 subünitten oluşmaktadır. Alfa zinciri IL-5 'e spesifik afinite gösterirken beta zinciri IL-3 reseptörünün ve GM-CSF reseptörünün beta zinciriyle aynı moleküldür. Alfa polipeptid zinciri tek başına düşünüldüğünde "düşük afiniteli" IL-5 reseptörünü oluştururken beta zinciri ile birleştiğinde "yüksek afiniteli" IL-5 reseptörünü teşkil etmektedir. GM-CSF reseptörünün alfa zinciri GM-CSF 'ye spesifik ve IL-3 reseptörünün alfa zinciri IL-3 'e spesifik iken beta zincirleri ortak kullanılan aynı bir moleküldür. IL-5 eozinofil lökositlerde IL-5 reseptörünün alfa zincirinin ekspresyonunu azaltırken IL-3 ve GM-CSF reseptörlerinin alfa zincirlerinin gen transkripsiyonunu arttırmaktadır. Böylece IL-5 eozinofillerde, kendi etkisini sınırlayıcı bir etki gösterirken eozinofilleri IL-3 ve GM-CSF etkilerine daha duyarlı kılmaktadır. Diğer yandan GM-CSF de IL-5 'in eozinofil lökositlere bağlanmasını arttırarak eozinofilopoez sürecine pozitif modülasyon getirmektedir. Her ne kadar IL-3 ve GM-CSF eozinofil yüzeyine bağlanma işleminde birbirleri üzerinde resiprokal inhibisyon meydana getirirler de granülosit proliferasyonu üzerinde sinerjik etkilidirler. Sonuç olarak söylenebilecek şey eozinofil lökosit diferansiyasyon ve üretimi üzerinde IL-3, IL-5 ve GM-CSF 'nin birbirlerinin etkilerini potansiyalize ettikleridir.

*** IL-6:**

Molekül ağırlığı 26.000 Daltondur. Endotel, epitel, mononükleer fagositler ve fibroblastlarca sentezlenir. B ve T lenfositlerin terminal diferansiyasyonunu sağlamaktadır. B hücrelerinin plazmositlere farklılaşmasını indükleyebilir. B lenfositlerden immünoglobulin salınımı için kofaktördür. Yine plazmositler, T hücreleri ve timositler için büyüme faktörüdür. Benzer şekilde kemik iliği hücreleri için erken dönem büyüme faktörüdür. Viral replikasyonu inhibe edebilir.

IL-6, T hücre aktivasyonunu gösteren bir markırdır. Hepatositten akut faz reaktanlarının salınımını düzenleyen major mediyatördür. Hepatik nonparankimal hücreler intraperitoneal endotoksine yanıt olarak IL-6 sentezlerler. Fare hepatositlerinde C3 'e bağlı IL-6 indüksiyonu histamin ile potansiyalize olur. IL-6 pirojenik olsa da somnojenik değildir. Hepatositlerde metalotionein 'in mRNA ve protein sentezini stimüle eder ve yine hepatositte manganez süperoksit dismutazı aktive eder. Hepatosit 3B hücrelerinde mikrozomal HEM oksijenazı indükler. IL-6 kortikosteroid sentezini uyarır, osteokalsin transkripsiyonunun zayıf bir inhibitörüdür.

Postoperatuvar IL-6 artar. Enflamatuvar stimulusdan 2 saat sonra IL-6 yükselmeye başlar ve 12. saatte pik yapar. Hiperglobulinemiye yol açar.

*** IL-7:**

Molekül ağırlığı 25.000 Dalton olan bir monomerdir. İmmatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmasında görevlidir.

*** IL-8:**

Monositlerden kaynaklanan nötrofil kemotaktik faktördür. Nötrofil, monosit ve lenfositlerin dolaşımdan dokulara geçmesini sağlayan kemotaktik peptidler ailesinin bir üyesidir. Monosit dışında makrofaj ve endotelden de salgılanır. Proteazlara dirençli olduğu için etki süresinin uzun olduğu bilinmektedir. Nötrofil ve lenfositlerin kemotaksis ve aktivasyonuna neden olan IL-8 enflamatuvar cevabı arttırabilir. Romatoid artrit ve psöriaziste serum IL-8 düzeyleri artmaktadır.

*** IL-9:**

İmmatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmasında görevlidir.

*** IL-10:**

Molekül ağırlığı 18.000 Daltondur. T helper 2 hücrelerce üretilir. T helper 1 sitokinleri baskılar. TNF, IL-1 ve IL-12 ile beraber kemokin üretimini azaltır. B lenfositlerini uyarıcı etkisi vardır. EBV virus genomuyla IL-10 'nun homolog olduğu bildirilmiştir. Enflamasyonu azaltıcı ve anejik etkileri vardır. Makrofajı supresse eder ama B hücrelerini stimüle eder. Mononükleer fagositlerin başlıca inhibitörüdür.

*** IL-11:**

T hücre bağımlı B hücre stimülatörüdür. Hematopoez, makrofaj proliferasyonu, akut faz protein sentezini artırır. Kolinerjik nöronal diferansiasyonu indükler. İmmatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmasında görevlidir. IL-11 de tıpkı SCF gibi IL-3 ile kombine edildiğinde eozinofil prekürsörlerinin farklılaşmasına katkıda bulunmaktadır.

*** IL-12:**

Molekül ağırlığı 70.000 Dalton olan bir heterodimerdir. T ve B lenfositleri, naturel killer ve monositlerce üretilir. Hücrel bağışıklığı düzenleyici rolü vardır. Sitotoksik T lenfosit ve naturel killer hücrelerin en güçlü aktivatörüdür.

*** IL-13:**

Makrofajı supresse eder ama B hücrelerini stimüle eder. Tip 1 prokollagen sentezini artırır.

*** IMV: Intermittant Mondatory Minute Ventilation**

Hasta respiratörle solurken muntazam aralıklarla respiratör durdurulur ve olgu spontan solunuma bırakılır. Respiratör kumandasında istenen dakika volümü seçilir. Hastanın kendi dakika ventilasyonu isteneni geçiyorsa ventilatör aktive olmaz. Aksine hastanın kendi solunumu istenen miktarı veremiyorsa, ventilatör dakika ventilasyonunu istenen düzeye çıkarıncaya kadar katkıda bulunur. Bu katkı gerek solunum sayısının artırılması gerekse de solunum derinliğinin artırılması şeklinde olabilir.

*** IPPB: Intermittent positive pressure breathing**

Ekspiryumda hava yollarındaki basınç atmosferik seviyeye düşer.

*** IPPV: Intermittent Positive Pressure Ventilation**

Respiratör aralıklı olarak pozitif basınçlı hava verir. İnspirasyon sonunda intratorasik basınç pozitif kalır. Ortalama havayolu basıncı ve tidal volüm artar. IPPV için sadece tidal volüm ve dakika solunum sayısının ayarlanması yetebilir. Bunun için tidal volümün 6-7 ml/kg ve solunum sayısının 8-10/dak. olması önerilir. Üçüncü bir ayar inspiryum/ekspiryum oranıdır. Bu oran 1/2 veya 1/3 olabilir. Bundan sonra cihaz, istenilen tidal volüme ulaşabilmek için kendiliğinden gaz akımını ayarlar. Bazı makinelerde inspirasyonda gitmesi istenen maksimum hava miktarının ayarlanması cihazın kendiliğinden uygun inspiryum/ekspiryum oranını bulmasını sağlar.

*** IRV: Inverse Ratio Ventilation**

İnspiryum/ekspiryum süresi normalin tersine dönmektedir. Ekspiryum süresi kısaldığı için ekspiryum sonuna dek gerçekleşmemekte ve oto-PEEP oluşmaktadır. Ekspiryum süresi kısaldığı için alveollerin yeniden kollabe olması engellenmiş olmaktadır. İnspirasyon süresini uzatırsak inspiryumdaki hava basıncı yüksek olacağı için ortalama havayolu basıncı artar. Görüldüğü gibi tidal volümü veya PEEP 'i arttırmadan da ortalama havayolu basıncı artırılabilir. Bunun sonucunda, hem solunuma katılan alveol sayısı hem de ortalama alveol basıncı artmaktadır. Tüm bunlar da oksijenasyonu iyileştirmektedir. Alveoler basıncın uygulandığı sürenin uzamasıyla kollateral alveoler ventilasyona olanak tanınmaktadır. Oto-PEEP düzeyinin çok artması barotravmaya neden olabilir, hemodinamiği bozabilir.

IRV alveolleri stabilize etmek ve arteriyel oksijenasyonu düzeltmek için PEEP 'e alternatif bir yöntemdir. PEEP 'te zirve havayolu basıncı artırılırken IRV 'de zirve havayolu basıncı artırılmadan ortalama havayolu basıncı yükseltilmektedir. Mesela status astmatikusda zirve havayolu basıncı çok yüksek olduğu için PEEP uygulanamaz ancak IRV denenebilir.

İnspiratuvar akım hızları azalmakta, inspiryum havası daha homojen dağılabilmekte, havayolu pik basıncı ve alveol basınçları azalmaktadır. Bununla birlikte inspiryum/ekspiryum oranının 1 'den yüksek olması hasta tarafından doğal karşılanmamakta, sıklıkla sedasyon ve paralizisi gerekmektedir.

*** ISI:**

2-3-4. parmakların dorsal yüzleri ısıya daha duyarlıdır.

*** ISI ÇARPMASI:**

Vücut ısısının yükselmesiyle birlikte periferik vasküler kollaps, deliryum, konvülsiyon ve bilincin tam veya kısmen kaybıyla karakterizedir.

*** ISI KOLLAPSI:**

Baş ağrısı, baş dönmesi, iştahsızlık, bulantı, kusma ile kendini gösterir. Aşırı nemli ve sıcak havalarda özellikle diüretik alanlarda kendini gösterir. Tansiyon arteriyel düşmüş, nabız basıncı artmıştır. Deri soğuk, pupillalar dilatedir. Vücut ısı normaldir. Tedavide hastaların soğuk bir ortama alınarak, kaybedilen elektrolitlerin verilmesi gerekir.

*** ISI ŞOK PROTEİNLERİ:**

Oksidatif, pH ve ısı gibi değişik streslere maruz kalan hücreler tarafından üretilirler. Bakteriler, özellikle fagositler içindeyken yoğun stres altındadır ve enfeksiyon sırasında bol miktarda ısı şok proteini üretirler. İnsanlar ve diğer memeliler de değişik stresler altındayken ısı şok proteini yanıtı verebilirler. Bakteriyel ısı şok proteinlerinin epitoplari insanınkilere yüksek derecede benzer.

*** IVEMARK SENDROMU:**

Dalak yokluğu ile birlikte her iki akciğerde 3 lob vardır.

*** IVOX: İntravenöz oksijenasyon**

Vena kava inferiora yerleştirilen yumak şeklinde toplanmış çok sayıda kılcal fibrilden oluşmaktadır. Her lifin içinde çapı 190 mikron olan bir lümen bulunmaktadır ve bu lümene % 100 konsantrasyonda oksijen verilebilmektedir. Lifi duvarı içte 20-30 mikron kalınlığında mikroporöz bir yapıdan ve bunun hemen dışında, gaz alışverişinin gerçekleştiği 1 mikron kalınlığındaki siloksan bir membran bulunmaktadır. Aletin toplam yüzey alanı 0.2-0.5 m² kadardır. Yani organizmanın gaz alışverişi gereksiniminin 1/3 ila 1/2 'sini karşılayabilmektedir. IVOX uygulanımı sırasında sistemik antikoagülasyon gerekmektedir. IVOX ancak kısıtlı bir süre (7-19 gün) uygulanabilmektedir. Alet için uygun intravenöz giriş yeri lazımdır.

*** İBNİ SİNA: (980-1037)**

Tıp, mantık, cebir, astronomi, geometri, felsefe, fizik ve ilahiyat üzerinde çalışmıştır. En ünlü kitabı 1 milyon kelime içeren "El-kanun"dur.

*** İDİYOPATİK AKCİĞER FİBROZİSİ: BAKINIZ FİBROZAN ALVEOLİT**

*** İDİYOPATİK EOZİNOFİLİK BRONŞİT:**

Bu klinik antite kendini kronik öksürük ve balgamda % 10 'u aşan eozinofil lökosit sayısı ile göstermektedir. Buna karşın eozinofilik bronşitle seyreden bu hastalıkta astımın karakteristikleri olan bronşiyal hiperreaktivite ve havayolu obstrüksiyonu yoktur. Günlük PEF değişiklikleri normal sınırlarda seyretmektedir. Astım olmadan ortaya çıkan bu eozinofilik bronşit siyanoakrilat veya metakrilat gibi kimyasal maddelere mesleksi maruziyeti olanlarda veya kronik silikozisin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Deney hayvanlarında intranasal polimiksin B verilmesiyle astım oluşmadan eozinofilik bronşit meydana getirilebilmektedir. İndükte balgamla yapılan çalışmalar, kronik öksürüğü olanların % 20 'sinden fazlasında eozinofilik bronşitin saptanabileceğini göstermektedir. Kronik eozinofilik bronşit bazan hipertrofik osteoartropati ile beraberlik sergileyebilmektedir.

Gerek astım olmadan ortaya çıkabilen bu eozinofilik bronşit tablosu gerekse parazitik enfestasyonların yoğun olduğu bölgelerde astımın sık görülmemesi bize astımda eozinofil lökositlerin perdenin önünde görülen figüran olduğunu, direktörün ise arka planda yerleştiğini düşündürmektedir.

*** İDİYOPATİK HIZLI İLERLEYEN GLOMERULONEFRİT:**

Hastalarda hızla gelişen bir böbrek yetmezliği vardır. Tedavisi güç bir glomerulonefrittir. Fiziopatolojik olarak kresent yapısı (ekstrakapiller proliferasyon) çok tipiktir. İmmün kompleksler veya anti-glomerüler bazal membran antikorları ayırt edilir ve dolaşımda da bulunabilirler. Bu hastalığın tedavisinde yüksek doz (pulse) metil prednizolon, immünosupresif ilaçlar, antiagregan ilaçlar denir. Bu tedavilerle fayda görmeyen olgularda plazmaferez uygulanır.

*** İDİYOPATİK HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM: BAKINIZ HİPEREOZİNOFİLİK SENDROM**

*** İDİYOPATİK PULMONER HEMOSİDEROZİS:**

İdiyopatik pulmoner hemosiderozis, tekrarlayan alveoler hemoraji sendromlarıyla karakterize bir hastalık olup etiolojisinde otoimmünite olduğu sanılmaktadır. Cöliak hastalığı gibi otoimmün hastalıkların seyrinde görülebilir (Ertekin V et al. Respir Med 2006; 100: 568-9). Daha ziyade çocuklarda görülen bir hastalıktır. Klinik tablo demir eksikliği, hipokrom mikrositer anemi, diffüz pulmoner infiltrasyonlarla karakterizedir. Anemi nedeniyle hastalar halsizlik ve iştahsızlıktan yakınabilir. Bazı olgularda eozinofili, lenfadenopati veya splenomegali saptanabilir. Radyolojik infiltrasyonlar apeksleri pek tutmaz. Tanıda Lupus, Goodpasture sendromu, enfeksiyon, neoplazi gibi diğer alveoler hemoraji nedenlerinin ekarte edilmesi gerekir (Soto RG, Soares MM. J Clin Anesth 2005; 17: 482-4). Çocuklarda akut, fatal seyirli alveoler hemorajilerle kendini gösterirken erişkinlerde kronik seyirlidir. Remisyon devrelerinde orta derecede lökopeni varken akut krizler esnasında lökositoz ve bazan % 20 'ye kadar varabilen eozinofili saptanır. Grafide apeksler ve kostofrenik sinuslar açık kalmak üzere her iki akciğerde diffüz miliyer veya retikülonodüler görünüm vardır. Alveol, intersisyel dokuda hemosiderin yüklü makrofajlar vardır. Alveoler makrofajlar hemoglobindeki demiri 36-72 saat içinde hemosiderin şeklinde biriktirirler. Bu demir Prusya mavisi ile gösterilebilir. Hemosiderin ile yüklü makrofajlar akciğerde 1-2 ay kalır. Açık akciğer biyopsisi yapılırsa hemosiderin ile yüklü makrofajlara karşın pulmoner vaskülit bulguları, immünoglobulin birikimi, granülomatöz inflamasyon veya nonspesifik inflamasyon gösterilemez. Akciğer parankimi hemosiderin infiltrasyonu nedeniyle tuğla veya pas rengindedir. Alveollerin etrafındaki kapillerler kıvrıntılı ve dilatedir. Zamanla akciğer fibrozisi gelişir. Mitral stenozu gibi akciğerde konjesyon yapıp sekonder pulmoner hemosiderozise yol açan olaylar ayırıcı tanıda göz önünde tutulmalıdır (Le Blanche AF et al. J Radiol 1991; 72: 35-41). Tedavide immünosupresif ve kortikosteroidler kullanılmaktadır.

*** İDİYOSENKRAZİ:**

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliğinde primakin alınınca hemolitik anemi gelişmesi idiyosenkraziye bir örnektir.

*** İDİYOVENTRİKÜLER RİTİM:**

Ventriküler hız genellikle dakikada 60-100 vuruşdur. İdiyoventriküler ritim selim ve geçicidir. Başlangıç ve bitiş anlarında füzyon vuruları görülür. Füzyon vuruları sinus vuruları ile ventriküler erken vuru arası biçime sahiptirler.

*** İDRAR:**

Çay rengi idrar hemoglobinüri, myoglobinüri, bilirubinüri, ürobilinojenüri durumlarında ortaya çıkabilir.

*** İDRAR YOLU ENFEKSİYONU:**

3 günlük antibiyoterapiye rağmen bakteriüri devam ediyorsa bakteri ya dokudadır yada üst idrar yolları enfektedir.

*** İKTER & İLAÇ:**

Klorpromazin, sulfadiazin, metil testosteron, izoniazid, halothan kolestatik sarılık yapabilir.

*** İLAÇ & AKCİĞER & ETİYOLOJİ:**

Azotiyopirin, bleomisin, busulfan, siklofosamid, klorambusil, hidroksiüre, melfalan, mitomisin, nitrozoüre, prokarbazin, bleomisin, sitozin arabinozid pulmoner toksisite yapabilir.

*** İLAÇ & AKCİĞER & KLİNİK:**

İlaça bağlı en sık gelişen pulmoner hastalık astımdır. İlaça bağlı astmaya yol açan en önemli ilaçlar aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvarlardır. D-penisilamin alveoler hemorajiye neden olabilir. İlaçların akciğerde yaptıkları hipersensitivite pnömonisi diffüz intersisyel akciğer hastalığı şeklinde görünür. İlaça başladıktan sonraki 2-6 ayda yakınmalar ortaya çıkar. Dispne, nonproduktif öksürük

sıktır. Hipoksemi oluşabilir, DLCO düşer. Bronkoalveoler lavaj sıvısında supressor T lenfosit ve IgG artışı tanıda yararlıdır. Histopatolojik bulgular ise nonspesifiktir.

*** İLAÇ & AKCİĞER & PNÖMONİTİS:**

İlaça bağlı pnömonitis 'de her ne kadar en sık lenfositik olsa da nötrofilik veya eozinofilik alveolit de oluşabilir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında genellikle CD8 hücrelerde artış göze çarpar. Nitrofurantoin ve metotreksat ise T helper alveoliti yaparlar. Tetrasiklin ve sulfasalazin genellikle eozinofilik alveolit yapar (Sayiner A. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 555-77).

*** İLAÇ & AKCİĞER & PROGNOZ:**

Tanı konulup ilacın kesilmesi ve steroid eklenmesi yoluna gidilmezse ilaç reaksiyonu ölümle sonuçlanabilir. İlaç akciğeri doza bağımlıdır. Doz arttıkça risk artar. Yaşlılarda risk fazladır. Sitotoksik ilaçlara bağlı akciğer hasarının prognozu daha kötüdür.

*** İLAÇ & HİPERSENSİTİVİTE & DERMATOLOJİ:**

İlaç allerjisinin en sık yansıdığı alan deridir. Deri döküntüleri ilaca bağlı gelişen en yaygın istenmeyen reaksiyonlardır. İlaç reaksiyonları en sık amoksisilin, kotrimoksazol, ampisilin ve kan ürünlerinde görülür. Beta-laktamlar, eritromisin, dihidralazin, kinidin, fenil bütazon ile daha az oranda şiddetli reaksiyonlar gelişebilir. Reaksiyon kadınlarda sıktır. Deri döküntüleri çok değişken olup en sık görüleni egzantemdir. Aminopenisilin (ampisilin, amoksisillin) tedavisinde % 3-5 oranında deri döküntüsü olurken enfeksiyöz mononukleozda ampisilin verilirse bu oran % 50-95 'e çıkar. Aminopenisilin ve diğer geniş spektrumlu penisilinler daha çok geç devrede görülen morbiliform deri döküntülerine yol açarlar. İlaça bağlı deri reaksiyonlarının % 46-94 'ü egzantemler veya morbiliform döküntülerdir. Genellikle simetriklerdir. İntertriginöz bölgeyi tuttuklarında deride belirgin masserasyona yol açabilirler. El ayakları ve ayak tabanlarını tutmaz. Eğer tutulmuşsa riketsiyal hastalık veya sekonder sifilisten ayırıcı tanıya gidilmelidir.

*** İLAÇ & HİPERSENSİTİVİTE & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Eozinofiller ilaçların indüklediği doku enflamasyonlarına katılmaktadırlar. Antibiyotiklerin neden olduğu eozinofilik vaskülit, ranitidin ve fenobarbitale bağlı eozinofilik myokardit, nonsteroid antienflamatuarların neden olduğu eozinofilik pnömoni, kinidin ile tetiklenen hepatit, diazepamla bağlı intersisyel nefrit, karbamazepine bağlı serozit bu konuda verilebilecek birkaç örnektir.

*** İLAÇ & HİPERSENSİTİVİTE & HEMATOLOJİ:**

İlaç hücre yüzeyindeki haptentik grupları tanıyarak dokuyla direkt reaksiyona girebilir. Penisilin kökenli hemolitik anemi ve muhtemelen kinin kökenli trombositopeni bu gruba örnektir.

İlaç ve antikordan oluşan immün kompleksler hücre yüzeyine absorbe olarak trombositopeni ve agranülositoza neden olabilir.

Metil-DOPA ve mefenamik asid eritrosit membranında yeni antijenik determinantların açığa çıkmasına neden olur. Otoantikorlar nedeniyle hemolitik anemi ve Coombs testi pozitifliği ortaya çıkar.

Sefalotin eritrosit membranını modifiye ederek immünoglobulinlerin nonspesifik absorpsiyonuna neden olur.

IgM içeren kompleksler daha sıklıkla hemolitik anemiyle, IgG içeren immün kompleksler daha fazla olarak trombositopeniyle beraberdir.

*** İLAÇ & HİPERSENSİTİVİTE & PATOGENEZ:**

İlaç allerjisi ilaçla ilk temasta ortaya çıkmaz. Antikor yapılması ve dokuda duyarlı hale gelmiş lenfositlerin oluşması için 7-14 günlük bir sürenin geçmesi gerekir. Ancak, kişi ilacın metaboliti yada benzer yapıdaki kimyasal maddeleri farkında olmadan besinler içinde alarak duyarlı hale gelmiş olabilir. Mesela penisilin 'in hayvan yemlerine katılması ve bu hayvanların etlerinin yenmesi sonucunda sensitizasyon süreci başlar.

*** İLAÇ & HİPERSENSİTİVİTE & PREVALANS:**

İlaçların allerjik reaksiyon geliştirme riski % 1-3 'tür. Hastaneye yatarak tedavi gören hastalarda ilaç allerjisi % 15-30 iken hastaneye ilaç allerjisi nedeniyle başvurma tüm hastaların % 0.2-29 'nda görülmüş ve bu reaksiyonların çoğu minör olarak değerlendirilmiştir.

*** İLAÇ & HİPERSENSİTİVİTE & PROGNOZ:**

Hastanede yatan hastalarda ilaç allerjisine bağlı ölüm 1/10.000 olup bu olguların çoğu terminal dönemdedir.

*** İLAÇ & HİPERSENSİTİVİTE & TANI:**

İlaç allerjilerinin araştırılmasında deri testlerine güvenilmez. Çünkü negatif deri testi gözlenmesi kişide hipersensitivite olmadığı anlamına gelmez. Mesela aspirin-induced astmada aspirine karşı cilt testi negatif olabilir.

*** İLAÇ & ATEŞ:**

En sık neden antibiyotiklerdir. Özellikle beta-laktam antibiyotikler ilk sırayı tutarlar. Bleomisin, amfoterrisin-B, metil-DOPA, kinidin, prokainamid ve fenitoin ilaç ateşine yol açabilir. İlacın verildiği bölgede oluşan steril apse veya flebitler de ateş nedenidirler. Doku nekrozu olmadığı takdirde ilacın kesilmesini takiben ilk 48-72 saatte ateşin düşmesi gerekir.

Spiroket hastalığının tedavisi esnasında ölen organizmalardan endotoksin salınımı sonucu ateş gelişebilir. Buna Jarisch-Herxheimer reaksiyonu denir. Kanser kemoterapisinde de neoplastik hücrelerin destrüksiyonunu takiben pirojen maddeler salınır.

*** İLAÇ & METABOLİZMA:**

Gündüz böbrek kan akımı daha yüksek olduğundan ilaçların atılımı gündüz daha hızlıdır.

*** İLAÇ & OTOİMMÜNİTE:**

İlaça bağlı otoimmünite kendini en sık sistemik lupus eritematozus şeklinde gösterir. Literatürde hidralazine bağlı lupus olgusu ilk defa 1953 'de bildirilmiştir. Hidralazin dışında prokainamid, izoniazid, metil-DOPA, klorpromazin ve kinidin en fazla sistemik lupus eritematozus gelişimine yol açan ilaçlardır.

*** İLAÇ & VASKÜLİT:**

Deri sıklıkla tutulur. Ciltte klasik lezyon keskin sınırlı, palpabl, parlak kırmızı, özellikle ayak bileği ve kalçada simetrik yerleşen purpurik döküntülerdir. Ciltte skar bırakmazlar. Penisilin, sülfonamid, hidantoin, iyodürler ve allopürinol en çok vaskülitte neden olan ilaçlardır. İlaçların neden olduğu vaskülit kendini klinikte glomerulonefrit, artralji, gastrointestinal kanama, periferik nöropati veya akciğer infiltrasyonu ile gösterir.

*** İLAÇ & YAN ETKİ:**

İlaçların neden olduğu istenmeyen etkilerin, hospitalize edilmiş hastaların yaklaşık % 2-5 'inde olduğu ve hastanedeki ölümlerin % 0.3 kadarının ilaçlara bağlı olduğu bildirilmektedir.

*** İLEOPSOAS TESTİ:**

Retrocaecal apandisitte ileri evrede ileopsoas kası tahrişinin artması nedeniyle hasta sağ uyluğunu sürekli bükür.

*** İLEUS:**

İnce barsak genişleyince valvula conniventes 'e ait kıvrımlar belirginleşir. Normalde (çocuk, yaşlı, hava yutanlar hariç) ince barsakta gaz olmaz. İnce barsak tıkanınca gazla dolar. Merdiven basamağı gibi bir görünüm oluşur. Paralitik ileusta ağrı şiddetini kaybeder ama sıklaşır. Sonunda şiddeti azalmış ama sürekli olan bir ağrı kalır. Laparotomi peritoniti, omurga kırığı, böbrek ve üreter hastalıklarında ileus oluşabiliyor. Periton içine safra, cerahat veya barsak içeriğinin dökülmesi, operasyon esnasında barsaklarla fazlaca oynanmış olması paralitik ileusa yol açabilir.

*** İMİPENEM:**

Bir karbapenemdir. İmipenem de diğer beta-laktamlar gibi bakteri hücre duvar oluşumundaki peptidoglikan sentezini inhibe eder. Antibakteriyel spektrumu çok geniş olup, Gram(+) ve (-), aerob ve aneorop bakterileri kapsar. 8 mg/L. konsantrasyondaki imipenem, klinikte önemli bakterilerin % 98 'nden fazlasını inhibe eder. Başlıca penisilin bağlayan protein-2 'ye bağlanır. Pseudomonas aurogenosa 'ya karşı tek başına kullanılmamalıdır. İmipenem, Gram(-) anaeroplara karşı en potent antibiyotiktir. İmipenem, beta-laktamazlara karşı oldukça stabildir. Ancak Pseudomonas maltofila 'nın salgıladığı çinko içeren beta-laktamaz imipenemi rahatlıkla hidroliz eder. Postantibiyotik etkisi 2-4 saat sürer. Aminoglikozidlerle sinerjistik, diğer beta-laktam antibiyotiklerle antagonistik etkisi vardır. İmipenem % 1 olasılıkla konvülsiyon yapabilir. Clostridium difficile dışındaki hemen tüm anaeroplara, metisiline dirençli Staf. aureus, E. facium, bazı koagülaz (-) stafilokoklar ve Corynebacterium JK dışındaki hemen tüm Gram(+)'lere, Pseudomonas maltofila ve Pseudomonas cepacia dışındaki hemen tüm Gram(-) 'lere etkilidir.

İmipenem, beta-laktamazlara oldukça dayanıklı olmasına rağmen böbrek tubuli hücrelerinden salgılanan dehidropeptidaz enzimiyle inhibe olduğundan, bu enzimin bir inhibitörü olan silastatin ile 1:1 oranında kombine edilerek kullanılır. İmipenem, Pseudomonas aerugenosa, Enterobacter, Serratia, Proteus gibi bazı bakterilerde beta-laktamaz sentezini uyarabilir. Tek başına kullanıldığı sürece kendisinin bu enzimler için iyi bir substrat olmaması nedeniyle önemli bir sorun olmayabilir. Ancak bu enzimler tarafından parçalanan diğer beta-laktamlarla kombine edilirse bunların inaktivasyonunu hızlandırabilir. İmipenem başlıca glomerüler filtrasyonla atılır. İmipenem tedavisi sırasında % 16 oranında kolonizasyon oluşmuştur. Bu oranın % 12 'si Candida 'ya aittir.

* İMMERSLUND-GRAESBEK ANEMİSİ:

Otozomal resesiftir. B12 vitamin malabsorbsiyonu söz konusudur.

* İMMOTİL SİLYA SENDROMU & EPİDEMİYOLOJİ:

Primer Siliyer Diskinezi, silyadaki konjenital defektlerin sonucu olarak görülen bir hastalıktır. Kartagener sendromu ise primer siliyer diskinezinin bir alt grubudur. İmmotil silya sendromu ilk kez Afzelius ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Nadir bir genetik hastalık olan primer siliyer diskinezinin tahmini prevalansı 1:20 000'dir. Hastalık çoğunlukla otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır, ancak diğer kalıtım şekilleri de tarif edilmiştir. Hastalık İsveç, Polonya ve Japonya 'da sıktır.

* İMMOTİL SİLYA SENDROMU & KLİNİK:

Erken çocukluk döneminde bol rinore, kronik rekürren sinüzit, otit, tekrarlayan bronkopulmoner enfeksiyonlar vardır. Klinik olarak, genellikle, hastalarda doğumdan hemen sonra, inatçı rinit, kronik ve ağır sekretuar otitis media ve pnömoni gibi bulgular ortaya çıkar. Bu semptomlar, situs inversus totalis veya daha komplike kalp defektleri ile birlikte olabilir. İleri yaşlarda, kadınlarda ektopik gebelik, erkeklerde ise immotil spermatozoa nedeniyle infertilite ortaya çıkar. Hastaların fenotipindeki değişikliklere bağlı olarak klinik tablo değişik yaşlarda ve değişik şekillerde ortaya çıkabilir. Yenidoğan döneminde nedeni açıklanamayan taşipne, pnömoni, rinit gibi bulguları olan ve özellikle situs inversus ve konjenital kompleks kalp defektleri olan hastalarda primer siliyer diskinezi düşünülmelidir. Hidrosefali ve ailede benzer öykü bulunması da primer siliyer diskinezi açısından önemlidir. Sütçocukluğu dönemi ve daha büyük çocuklarda ise atipik astım, kronik ve prodüktif öksürük, ağır gastroözofageal reflü ile birlikte rinosinüzit, pnömoni, bronşektazi ve kronik sekretuar otitis media bulguları ortaya çıkabilir. Erişkinlerde ise bulgular büyük çocuklarda olduğu gibidir, ancak sekretuar otitis media daha az sıklıkta görülür. Erişkinler, bazen de sadece subfertilite veya infertilite nedeniyle araştırılırken tanı alabilirler (Doğru D. Toraks Dergisi 2004; 5: E1-E7).

* İMMOTİL SİLYA SENDROMU & PATOGENEZ:

İnsanlarda silya, üst ve alt solunum yollarında, sinüslerde, orta kulakta, beyin ependiminde, fallop tüplerinde ve erkek genitoüriner sisteminde vas deferenste bulunur. Normalde sil yapısında santral bir çift mikrotübülün etrafında dokuz çift mikrotübül bulunmaktadır. Bu mikrotübüllerin birbiri ve santraldekiyle bağlantısını sağlayan iç ve dış dynein kolları ve radyal "spoke" adı verilen yapılar bulunmaktadır. Sil yapısındaki dynein kollarının yokluğu, iç ve dış dynein kollarının bağlantılarının olmayışı, radyal "spoke"ta yapısal defekt gibi bozukluklar olduğunda ise primer siliyer diskinezi hastalığı ortaya çıkmaktadır.

Eliason ve Afzelius siliyer motilitenin torasik ve abdominal organların levorotasyonu için gerekli olduğunu, siliyer titreşimin olmaması halinde dekstrorotasyon ve levorotasyon şansının eşit olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu teori immotil silya sendromlu olguların yarısında situs inversus totalis oluşumunu açıklamaktadır.

Patogeneizde parsiyel dynein kolu yokluğu, mikrotübül dizorganizasyonu, santral mikrotübül yokluğu, anormal uzun silya, radyal spokes yokluğu, compound silya gibi pek çok aksonemmal defektler gösterilmiştir. Silya hareketi için gerekli olan enerji ATP 'den sağlanmaktadır. ATPaz da dynein kollarının primer bir yapısal komponentidir. **BAKINIZ SİLYA**

İmmotil silya sendromlarında silyaların tam olarak immotil olmadığı, bazı hastalarda çeşitli derecelerde siliyer motilite olabileceği görülmüştür. Rossman ve arkadaşları immotil silya sendromlu hastaların silyalı bronş hücrelerinin % 40 'nda anormal yada kısıtlı siliyer hareket olduğunu yayınlamış; bu nedenle bu tabloya diskinetik silya sendromu veya anormal silya sendromu adı verilmesinin daha uygun olacağını belirtmişlerdir. Pederson ve Mygind, motilite oranı ile hastalığın kliniği arasında ilişki olabileceğini yayınlamışlardır.

*** İMMOTİL SİLYA SENDROMU & TANI:**

İmmotil silya sendromunda sakkarin transit zamanı normalde 5 dakika iken uzamıştır. Ayrıcı tanıda mutlaka kistik fibrozis, immün yetmezlik gibi kronik süpüratif akciğer hastalığına yol açan diğer nedenler dışlanmalıdır. Hastalığın tanısı için mukosiliyer klirensin, siliyer akım frekansının ve silyanın ultrastrüktürel yapısının değerlendirilmesi gereklidir. Mukosiliyer klirens, nazal sakkarin testi veya teknesyum ile işaretlenmiş albümin ile değerlendirilebilir. Hastalığın asıl tanısı için elektron mikroskopisi ile nazal biyopside elde edilen silyanın ultrastrüktürel yapısının gösterilmesi gereklidir.

*** İMMOTİL SİLYA SENDROMU & TEDAVİ:**

Silya fonksiyonlarını düzeltmek için özgül bir tedavi yoktur. En önemli amaç, mukus klirensini artırmak, solunum yolları infeksiyonlarını önlemek ve bakteriyel infeksiyonları tedavi etmektir. Mukus klirensini artırmak için kistik fibroziste de kullanılan göğüs perküsyonu, postüral drenaj gibi fizyoterapi egzersizleri uygulanmalıdır. Öksürük etkili bir klirens mekanizması olduğu için öksürüğü baskılayıcı ilaçlardan kaçınılmalıdır. Bronkodilatör yanıtı olan hastalarda salbutamol gibi bronkodilatörler kullanılabilir. Hastaların rutin aşılarını yaptırmaları, sigara dumanı ve hava kirliliği gibi iritanlardan uzak durmaları şarttır. Bronşit, sinüzit, otitis media gibi komplikasyonlar ortaya çıktığında, geri dönüşsüz hasarı önlemek için uygun antibiyotikler kullanılmalıdır. Cerrahi tedavi, ancak bazı özel durumlar için gündeme gelmelidir. Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ağır sinüzitlerde sinüs drenajı ve/veya nazal polipektomi gerekebilir. Lokalize bronşektazisi ve düzelmeyen ateletazisi olan ve bunun kronik infeksiyonlar için odak oluşturduğu düşünülen hastalarda lobektomi planlanabilir (Doğru D. Toraks Dergisi 2004; 5: E1-E7).

*** İMMÜNİTE & DOĞAL:**

Yutularak gastrointestinal sisteme girmiş organizmaların mide salgısı ve enzimlerle tahribi, lizozim, bazik proteinler, kompleman sistemi ve doku makrofaj sistemi doğal bağışıklık sisteminin komponentlerindendir. Doğal bağışıklık sayesinde domuz kolerası veya sığır vebasası olmayız.

Normal deriden mikroplar giremezken ter, yağ bezleri veya kıl foliküllerinden girebilir. Ter ve yağ bezlerinin salgıları asidik olduğundan mikroorganizmalar üzerinde inhibitör etki gösterir. Deriden başka göz yaşı, solunum yolları ve servikal sekresyonlarda lizozim bulunur. Yalnız kulakda muköz membran olmadığından lizozim bulunmaz. Tükürükte lizozomdan başka bol hidrolitik enzim vardır. Tükürük pH 'ı asid olup Vibrio cholera aside duyarlıdır. Vajina pH 'ı da mayalar için uygun değildir. Mukozadada bulunan IgA mikroorganizmaların bağlanacağı reseptörleri bloke eder. Floranın bakteriyel interferans faktörü nedeniyle diğer mikroorganizmalar ilgili vücut yüzeyine adezyon gösteremezler.

*** İMMÜNİTE & DOĞAL & ÖZGÜLLÜK:**

Doğal immünite, türe, ırja, kişiye, yaşa, hatta genetik yapı, hormonal ve vücuttaki bozukluklara göre özgülük gösterir. Sifilis etkeni insan ve maymunlarda hastalık yapabilirken diğer türlerde hastalık yapamaz. Tıpkı bunun gibi Bacillus anthracis de kuşlarda hastalık yapamamaktadır. Bu da kuşlarda şarbona karşı doğal direnç olduğunu göstermektedir. İnsanda siyah derili ırk, derin mantar enfeksiyonlarına daha duyarlıdır. Çok küçük bebekler ile aşırı yaşlılar enfeksiyona daha az dirençlidir.

Yeni doğanlarda IgM plasentadan geçemediği için E. coli enfeksiyonlarına duyarlılık vardır. Riketsia enfeksiyonları çocuklukta hafif geçerken ileri yaşlarda ağır seyreder. Puberte öncesinde vajina Neisseria gonorrhoeae enfeksiyonlarına duyarlıdır. Diyabetes mellitus glikozüri yaparak pyelonefrit gibi idrar yolu enfeksiyonlarına eğilim kazandırır. Hiperglisemi fagositozu baskıladığı için piyojenik enfeksiyonlara eğilim ortaya çıkar. Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikse Plasmodium falciparum 'a direnç kazanılır. Tıpkı bunun gibi Hemogloblin S taşıyanlarda da eritrosit fragilitesi arttığı için sıtmaya dirençli olunur. orak hücreli anemili olanlarda Salmonella grubu hastalıklar (osteomyelit, menenjit) daha çok görülmektedir. Splenektomi ise pnömokok bakteriyemisi riskini artırır. Paratiroid hastalıkları ise Candida enfeksiyonuna eğilimi artırabilir.

*** İMMÜNİTE & HÜCRESEL & NAKİL:**

Hücre sel bağışıklık iletilebilir. Ancak serum nakliyle değil, MHC kontrol edilip uygun lenfosit veya lenfosit ekstrelerini (transfer faktör) vererek antijene özgü hücre sel bağışıklık iletilebilir.

*** İMMÜNİTE & KAZANILMIŞ:**

İstilacı ajanlara karşı geliştirilen özgün bağışıklığa kazanılmış bağışıklı denir ve humoral ve hücre sel olmak üzere iki alt sınıfa ayrılır. Hücre içinde yerleşen mikroplara klasik olarak hücre sel dışında yerleşenlere ise klasik olarak humoral immün yanıt verilir. Bir hastalık etkeni veya ürünleriyle belli bir süre temas sonucu kazanılır.

*** İMMÜNİTE & KAZANILMIŞ & LENFOİD DOKU:**

Lenfoid doku olmazsa kazanılmış bağışıklık da oluşmaz. Lenfoid doku, vücutta istilacı organizma ve toksinlerin bütün vücuda geniş şekilde yayılmalarını engellemeye elverişli bir şekilde dağılmıştır. Örneğin gastrointestinal sistemdeki lenfoid doku (Peyer plakları) barsaklar yoluyla vücuda giren antijenlerle derhal karşılaşır. Boğaz ve yutağın lenfoid dokusu (tonsil-adenoid) üst solunum yollarından giren antijenleri yakalamak için son derece iyi lokalize olmuşlardır. Lenf düğümlerindeki lenf dokusu ise vücudun periferinden gelen antijenleri karşılarlar. Dalak ve kemik iliği dolaşım kanına geçmeyi başarmış antijenleri yakalamada özel bir rol oynarlar.

*** İMMÜNİTE & PASİF:**

Başka bir insanda belli bir mikroorganizmaya karşı oluşan antikorların başka birine aktarılması ile pasif immünite yaratılabilmektedir. İmmünite hemen oluşsa da invazif ajanlara karşı yeterli koruma gücüne sahip değildir. Bununla beraber primer toksik hastalıklarda koruyucu ve tedavi edici özelliğe sahiptir. Pasif immünite kısa sürelidir. Antikorlar protein yapıda oldukları için 3-4 hafta sonra yıkılırlar. İn utero pasif immünite, anneden geçen antikorlar ile oluşur. Eğer çocuk anne sütü ile beslenirse çocukta 4-6 ay süreyle pasif immünite yaratılabilir.

Standart gama globulin preparatları sağlıklı kişilerden elde edilirken hiperimmünoglobulin, ilgili hastalığı geçirenden elde edilmektedir.

*** İMMÜN KOMPLEKS:**

Antijen-antikor bağlanması nonkovalan ve reversibldir. Antikor veya antijen lehine bir fazlalık söz konusuysa antijen-antikor kompleksleri küçük kalmaya eğilimlidir.

Viral hastalıklarda, infektif endokarditte ve sistemik lupus eritematozusta immün kompleksler görülebilir. 11s 'den küçük kompleksler glomerüler bazal membranda çökerek glomerülonefrit, eklemlerde çökerek artrit yaparlar. Damar duvarında çöken immün kompleksler kompleman aktivasyonuna yol açarak granülosit, makrofaj kemotaksisine neden olurlar. Antijen-antikor kompleksleri makrofajlardan interlökin-1 salgılatır.

*** İMMÜN KOMPLEKS & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

IgA, IgG veya IgE 'li immün komplekslerle temasa gelen eozinofiller antijen-antikor komplekslerini fagositozla inkorpore etmektedirler. Bu etki antikor komponenti özellikle IgE ise daha belirgindir. Bu gözlem eozinofillerin mikroorganizmalara verilen antikor bağımlı sellüler sitotoksitesiteye olduğu kadar immün komplekslerin temizlenme sürecine de katılabileceklerini göstermektedir. Sirküle eden immün komplekslerin gözlenebildiği idiyopatik trombositopenik purpura olgularının yaklaşık yarısında kemik iliği eozinofil lökosit sayısının arttığı bildirilmiştir. Pemfigus vulgaris, pemfigus

vejetans, pemfigus foliaceus, büllöz pemfigoid ve granüloma fasciale gibi ciltte antijen-antikor komplekslerinin gözlenebildiği hastalıklara ise doku eozinofilisi eşlik edebilmektedir.

İmmün kompleks reseptörleri makrofajlarda (120.000-200.000/hücre), eozinofillerde (35.000/hücre), nötrofillerde (28.000/hücre) ve az miktarda da lenfositlerde (3500/hücre) bulunmaktadır. Deneyisel çalışmalarda nötrofil ve eozinofil lökositlerin tekli antijen-antikor komplekslerine bağlanmadığı fakat çiftli komplekslere bağlanabildiği gözlenmiştir. Bu da eozinofil lökositlerin agregre olmuş veya antijenle kompleks oluşturmuş immünoglobulinlere bağlanabileceğini göstermektedir. İmmün komplekslerle temasa gelen nötrofiller molekül ağırlığı 500 Dalton'dan küçük bir eozinofil kemotaktik faktör salgılamak agregre olmuş antijen-antikor kompleksleriyle temasa gelen eozinofil lökositler degranüle olurlar ve respiratuvar burst aktiviteleri de stimüle olur. Eozinofillerin immobilize immünoglobulinlere degranülasyon yanıtı verebilmesi için intrasellüler protein tirozin fosforilasyonu şarttır. Eozinofiller immobilize immünoglobulinlere degranülasyon yanıtı verdikleri gibi aynı zamanda IL-5, PGE1, PGE2 ve histamin salınımını inhibe eden bir bileşiği de ortama serbestlerler.

İlginç bir gözlem de IgE kompleksleriyle temasa gelen eozinofillerin EPO ve MBP salgılamaları ancak IgG kompleksleriyle temasa gelen eozinofillerin ise ECP salgılamalarıdır. Bu da eozinofil lökositte immünoglobulin reseptörlerinin farklı sinyal transdüksiyon mekanizmalarını kullanarak eozinofil granül proteinlerinin selektif sekresyonunu tetikleyebildiklerini göstermektedir.

* İMMÜNOGLOBULİN SÜPERGEN AİLESİ:

Birçok hücrenin yüzeyinde bulunurlar. ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 bu ailenin üyeleridir. En önemli fonksiyonları lökosit-endotel hücre adezyonu düzenlemeleridir.

* İMMÜNOGLOBULİN:

Organizma antijenle karşılaşınca retiküloendotelial sistemde bazı lenfosit grupları duyarlı hale gelirler ve plazmosite farklılaşarak antikor üretirler. Antikorlar IgG, IgM, IgE ve IgD diye sınıflandırılırlar. İmmünglobulinler 2 hafif, 2 ağır zincirden oluşan glikoprotein molekülleridir. Bu zincirler birbirine disülfid bağlarıyla bağlanırlar. Papainle antikor, 2 antijen bağlayıcı fragman (Fab) ve bir kristalize olabilen fragmana (Fc) ayrılır. İmmünglobulin 'in Fab kısmı antijene bağlandığı zaman Fc kısmında konformasyonel değişiklikler meydana gelir. Bu da C1q 'nun komplemanın klasik yolunu başlatmasına neden olur. Egzojen verileceklerse intramüsküler yol kullanılmalıdır. Antijen-antikor bağlanması nonkovalan ve reversibldir. İmmünoglobulinler 1400 kadar aminoasitten meydana gelir.

* İMMÜNOJEN:

Bağışık yanıt oluşturan madde.

* İMMÜNOJENİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA:

İmmünojenik trombositopenik purpuralıların % 25 'nde IgA düşüktür. Lamblia enfeksiyonu sıktır. Demir eksikliğine bağlı lökopeni olabilir. İmmünojenik trombositopenik purpurada ovulasyon esnasında burun kanaması sıktır. Çocukta peteşileri ağız ve gözde ararız. Olguların % 10 'nda splenomegali vardır. Olguların 2/3 'nde anti-trombosit antikorları saptanır. Akut immünojenik trombositopenik purpura % 90 tam şifa bulur. (% 10) 'u kronikleşir. Kronik immünojenik trombositopenik purpura remisyon-egzersasyonlarla yıllarca sürer. Olguların % 60 'ı 1-1.5 mg/kg. prednisona yanıt verir. (% 30) 'u steroide yanıt vermez. Plazmaferez, yüksek doz gamma-globulin uygulanabilir. Danazol, kolşisin, splenektomi diğer tedavi yöntemleridir. Splenektomi % 60 tam şifaya yol açar. Splenektomi, kronik immünojenik trombositopenik purpuralılara yapılır. (0.4 gr/gün) intravenöz gamma-globulin verildikten sonra splenektomi yapılır. Çocukta immünojenik trombositopenik purpura spontan remisyona girebilirken adultte girmez. Bu nedenle ilk planda splenektomi düşünülür. İmmünojenik trombositopenik purpuranın en önemli komplikasyonu beyin kanamasıdır. Trombosit 20.000 'nin altındaysa bu risk söz konusudur. Olguların % 1 'nde serebral hemoraji olur.

* İMMÜNOLOJİ & TARİHÇE:

İmmünos kelimesi Eski Roma 'da bazı kimselerin askerlikten muaf olmasını ifade etmekteydi. Modern immünooloji 1796 'da Jenner 'in çiçek aşısını bulmasıyla başlamıştır.

* İMMÜNOLOJİK TOLERANS:

Organizmanın kendi proteinlerine cevap oluşturmamasıdır.

*** İMMÜNOSUPRESYON & AŞI:**

IgA eksikliği dışında B lenfosit bozuklukları ve tüm T lenfosit bozukluklarında yetişkinlere canlı aşı yapılması kontrendikedir. Bununla beraber, koruyuculuk oranları daha düşük olsa da grip ve pnömokok aşıları yapılmalıdır. Antikor yanıtının düşük olması nedeniyle, pnömokok aşısı bu olgulara 6 yıl sonra yinelenmelidir. Aşıların genel olarak transplantasyon öncesi yapılması ancak kemik iliği transplantasyonu yapılmışsa nakilden 6-12 ay sonra yapılması önerilmektedir. Kompleman eksikliklerinde tüm aşılar yapılabilir.

*** İMMÜNOSUPRESYON & ENFEKSİYON:**

IgG düzeyi 200 mg/dl 'nin altına indiğinde enfeksiyon riski belirgin derecede artar. İmmünosupresyonda enfeksiyonlara en sık maruz kalan organ (% 75) akciğerdir.

*** İMMÜNOSUPRESYON & FUNGUS:**

Hücrel immünitesi bozuk olan hastalarda en sık neden olan mantar kriptokokkus neoformans iken nötropenisi olanlarda ve özellikle lösemili hastalarda invazif aspergillus enfeksiyonları oldukça fazladır.

*** İMMÜNOSUPRESYON & PNÖMONİ & ETKEN:**

İmmünosupresyonlu hastalarda en sık görülen pnömoni ajanı bakterilerdir. Lokalize infiltratlar sıklıkla bakteriyel orjinlidir. Toplum kökenli pnömoni etkenleri sağlıklı ve immünosupressif hastalarda benzerdir. Ajan % 85 Pnömokok, Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis iken % 15 atipik etkenlerdir.

İmmünosupresyonda en önemli fungal pnömoni etkenleri Aspergillus, Candida, Kriptokok ve Mucor türleridir. Doku invazyonunun gösterilmesi tanı için altın standarttır.

*** İMMÜNOSUPRESYON & PNÖMONİ & KLİNİK:**

Bir-iki hafta içinde gelişen subakut pnömoni tablosunda CMV, Aspergillus, Mucorales veya anaeroplara bağlı enfeksiyonlar düşünülmelidir. Yalnız CMV ve Aspergillus pnömonileri hem akut hem de subakut seyir sergileyebilirler. Haftalar-aylar içerisinde oluşan bir tabloda nokardiyoz veya tüberküloz akla gelmelidir. Kriptokok enfeksiyonları da kronik bir seyir izlemektedir. Diğer yandan bir etken, bağışıklığın baskılanma düzeyine paralel olarak hızlı veya sinsi bir seyir izleyebilmektedir. Mesela Pneumocystis carinii pnömonisi, AIDS 'li hastalarda sinsi-kronik seyirli iken AIDS dışı immünosupresyonlarda akut başlangıç gösterebilir.

İmmünosupresyon durumunda ortaya çıkan pulmoner enfeksiyonlarda mortalite % 45-100 arasındadır. Diffüz akciğer infiltrasyonu olanların yarısı ölür.

*** İMMÜNOSUPRESYON & PNÖMONİ & RADYOLOJİ:**

Pneumocystis carinii ve bakteriyel pnömonilerde (Enterobacteriaceae, Staf. aureus, Legionella) radyolojik progresyon hızlıdır. Hızlı yayılım gösteren akciğer infiltrasyonlarında plevral frotman duyulması daha çok virulan bakteriyel ve fungal (genellikle Aspergillus) enfeksiyon lehinedir. İmmünosupressif olgulardaki tüberküloz, pneumocystis carinii enfeksiyonlarında akciğer grafisi normal olabilir. Buzlu cam görünümü pneumocystis carinii enfeksiyonunu destekler.

Radyolojik olarak kabaca 5 tip lezyon sapanabilir:

- Lokalize konsolidasyon: Klasik bakteriler, Legionella, HSV, Varicella Zooster, Mucorales
- Diffüz konsolidasyon: Legionella, HSV, Varicella zooster, Toxoplasma gondii, Mucorales
- Miliyer patern: Mycobacterium tuberculosis, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis
- İntersisyal patern: CMV, HSV, RSV, Varicella zooster, Adenovirus, Pneumocystis carinii
- Nodüler patern: Coccidioides immitis, Cryptococcus, Histoplasma capsulatum, Mycobacterium tuberculosis, Nocardia, Aspergillus, Mucorales, Staf.aureus, anaerob bakteriler, Gram-negatif bakteriler

Kavite + nodüler lezyon = Nocardia, kriptokok, Aspergilus

Nodüller = Kaposi sarkomu, piyogenik enfeksiyon

Lober infiltrasyon = Bakteri, Aspergilus, Mucor

Kitle görünümü = Lenfoma, fungal enfeksiyon

Bilateral infiltrasyon = Legionella

Miliyer patern = CMV, Tüberküloz, Histoplasma

Retiküler patern = CMV, Pneumocystis carinii, pulmoner ödem, lenfanjitik karsinomatoz

Plevral efüzyon = Non-Hodgkin Lenfoma, Tüberküloz, Kaposi sarkomu

*** İMMÜNOSUPRESYON & PNÖMONİ & TANI:**

Ateş ve akciğer infiltrasyonu ile karşımıza çıkan immünosupresse hastaların yaklaşık 1/3 'ünde enfeksiyon dışı nedenler saptanmaktadır. Bunlar içinde özellikle radyasyon pnömonitisi ve kan transfüzyonu dışında veya ilk 24 saatte lökoaglutininlere bağlı olarak gelişen reaksiyonlar ve kalp yetmezliği ilk sırayı alan patolojilerdendir. Bu olguların otopside dahi % 15-20 'sine kesin tanı konamaz. Bununla beraber immünosupressif olgulardaki akciğer infiltrasyonunun enfeksiyona bağlı olma olasılığının % 80 'den fazla olduğu bildirilmiştir.

Bakteriyel pnömoniler nadiren yaygın, geniş konsolidasyonlar oluşturabilirler. Tedaviye rağmen hızlı progresyon izleniyorsa ve noninvazif tekniklerle tanı elde edilememişse invazif işlemlere gereksinim vardır.

*** İMMÜNOSUPRESYON & PNÖMONİ & YAKLAŞIM:**

Ateş ve akciğer infiltrasyonlarıyla gelen immünosupressif olgularda kabaca 3 grup patoloji düşünmek gerekir:

- 1) B hücre yetmezliği (Pnömonokok, Hemofilus influenza)
- 2) Nötropeni (Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Staf.aureus, Aspergillus, Candida)
- 3) T hücre yetmezliği
 - a) Mantar (Coccidioides, Cryptococcus)
 - b) Bakteri (Mycobacterium tuberculosis, Legionella, Nocardia)
 - c) Parazit (Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, Strongyloides stercoralis)
 - d) Virus (Herpes simplex, Varicella zooster, Adenovirus, Kızamık, RSV)

*** İMMÜNOSUPRESYON & PNÖMONİ & TEDAVİ:**

Klinik ve radyolojik düzelmenin yavaş olacağı bilindiğinden hemen antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Antibakteriyel tedavi süresi, pnömoninin toplum yada hastane kökenli olmasına göre, ateş düşmesinden itibaren, en az sırasıyla 7 ve 14 gündür. Tedavi başlangıcından itibaren 72. saatte ateşi düşmeyen hastalarda Gram-pozitif enfeksiyon lehine bir bulgu saptanmadıkça ampirik olarak glikopeptid eklenmesinin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.

*** İMMÜN SİSTEM:**

İmmün sistem 1 milyonu aşkın antijeni tanımlayıp ayırt edebilir. Kemik iliği ve timus immün sistemin primer lenfoid organlarını oluştururken dalak, Peyer plakları ve lenf nodları sekonder lenfoid organları oluşturur. Her bir lenfosit bir epitop veya determinant idantifiye eder. Gelişmesi ve farklılaşması sırasında her bir hücre kendi antijen spesifik reseptörlerini inşaa etmek için kullanılan genleri içeren DNA bölgelerini yeniden düzenler. Fagositik hücreler çevreden antijeni internalize ederler ve enzimatik olarak onu daha küçük fragmanlara indirgerler. Daha sonra bu fragmanları MHC. Class I ve II ile işbirliği içinde yüzeylerine koyarlar. Antijen sunucu hücreler monosit, makrofaj, santral sinir sistemindeki astrositler, derideki Langerhans hücreleri, karaciğerde Kupfer hücreleri hatta B lenfositler olabilir. İnsan immün sistemini üreten premordiyal stem hücreler fertilizasyondan yaklaşık 60 gün sonra belirirler. Fetüs karaciğerine daha sonra da hayatlarını sürdürecekleri kemik iliğine göç ederler.

*** İMMÜNOTERAPİ & ENDİKASYON:**

Alternaria cinsi mantarlar dışındaki küf mantarlarına karşı yapılan immünoterapinin etkinliği yoktur. İmmünoterapinin tartışmasız yararlı olduğu tek hastalık arı allerjisi. Hymenoptera venom immünoterapisi yaklaşık 1980 'den beri kullanılmakta olup Hymenoptera cinsi böceklerin neden olduğu sistemik allerjik reaksiyonları önlemede tek ve etkili tedavi olarak kabul edilmektedir. Oysa allerjik rinit ve astmada etkili ve güvenilir ilaçlar immünoterapinin önünde yer alır. Atopik dermatitte ise immünoterapinin etkinliği yoktur. Besin allerjisinde ise immünoterapi yapmak tehlikeli sonuçlara ve komplikasyonlara neden olabilir.

Bir olguya immünoterapi yapılabilmesi için allerjik hastalığın IgE aracılı olduğunun kanıtlanması esastır. Spesifik duyarlılığın semptomlardan sorumlu olduğunun gösterilmesi gerekir. İmmünoterapi planlanan hastaların aşı tedavisi öncesi ve sonrası kanlarında spesifik IgG4 fraksiyonu aranmalıdır.

*** İMMÜNÖTERAPİ & IgE:**

İnsan yüksek afiniteli IgE reseptörünün alfa subüniti solübl bir protein olarak verildiğinde IgE molekülünün yüksek afiniteli reseptöründen ayrılmasını fasilite etmektedir. Antijen maruziyetinden 48 saat önce bu solübl üniti kullanılması tip 1 allerjik reaksiyonu supresse etmektedir. Allerjik terapide bir diğer yöntem de IgE molekülünün sellüler reseptörüne bağlanmasını engellemek için IgE fragmanlarının kullanılmasıdır.

*** İMMÜNÖTERAPİ & KANSER: BAKINIZ KANSER & İMMÜNÖTERAPİ**

*** İMMÜNÖTERAPİ & KOMPLİKASYON:**

İmmünoterapide lokal reaksiyon oranı % 30 ‘dur. Bunun % 80 ‘i geç tip, % 20 ‘si erken tipte reaksiyonlardır. Sistemik reaksiyon oranı % 15-19 ‘dur. En sık görülen sistemik reaksiyonlar kaşıntı, ürtiker ve dispnedir. Alüminyum içeren aşı ekstreleri subkutan nodüllere neden olabilir. Uzun süreli hiposensitizasyon tedavisi IgE sınıfı antikorlarda azalma meydana getirir.

*** İMMÜNÖTERAPİ & TANIM:**

Hastanın duyarlı olduğu gösterilmiş allerjen ekstresinin giderek artan subklinik dozlarda hastaya verilmesi ve böylece hastanın immün cevabının modüle edilmesi yoluyla semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması yada ortadan kaldırılmasını amaçlayan tedavi yöntemidir.

*** İMMÜNÖTERAPİ & TARİHÇE:**

1911 yılında ilk kez İngiltere ‘de Leonard Noon ve ardından Freeman allerjik rinitte polen ekstreleriyle immünoterapi yapmışlardır.

*** İMMÜN YANIT & SINIFLAMA:**

Vücuda giren yabancı antijen, sadece antijen yüzeyinde belirlenen determinantları bağlayan ve tanıyan reseptörlere sahip lenfositleri uyarır: Tanıma → farklılaşma ve olgunlaşma → cevap → bellek .

1963 ‘te Coombs ve Gell hipersensitivite reaksiyonlarını şöyle sınıfladılar:

- Tip 1 immün yanıt (anafilaktik reaksiyon)
- Tip 2 immün yanıt (sitotoksik reaksiyon)
- Tip 3 immün yanıt (immün kompleks tipi)
- Tip 4 immün yanıt (geç tip hipersensitivite)

*** İMMÜN YANIT & SPESİFİTE:**

İmmün sistemin pekçok farklı antijeni idantifiye edebilme kabiliyeti iş bölümü ilkesine dayanır. Buna göre her bir lenfosit bir epitop veya determinant idantifiye eder. Gelişmesi ve farklılaşması sırasında her bir hücre kendi antijen spesifik reseptörlerini inşaa etmek için kullanılan genleri içeren DNA bölgelerini yeniden düzenler. Görünüşte her bir hücre bu işi rastgele bir tarzda yapar. Böylece başka bir benzeri olmayan antijen reseptörünü yapılandırmış olur. Bundan sonra o hücre ve alt klonları aynı antijenik spesifite ile reseptörleri belirler. Diğer yüzey molekülleri ve salgılanan ürünler lenfositlerin fonksiyonel yapılarını tanımlama amacına hizmet ederler. İmmün cevabın spesifitesi şu gerçeğin altında yatmaktadır. Vücuda giren yabancı antijen sadece antijen yüzeyinde belirlenen determinantları tanıyan ve bağlayan reseptörlere sahip lenfositleri stimüle eder. Bu spesifik bağlanmanın bir neticesi olarak bir immün cevap birkaç farklı fazları içererek başlatılır. Bu fazlar:

- 1) Tanıma
- 2) Farklılaşma ve olgunlaşma
- 3) Cevap
- 4) Bellek

*** İMPEDANS PLETİSMOGRAFİSİ:**

Bacaktan çıkan venöz kan akımının trombüslerle obstrükte olmasına dayanan bir inceleme yöntemidir. Baldırdaki kan volümündeki değişiklikler, baldır kaslarından geçen akım pasajında elektriki empedans (rezistans) değişikliklerine yol açar. Popliteal ven ve proksimalindeki trombüsün varlığı hem baldırdaki kan volümünde hem de empedans ta düşmeye yol açar.

Hasta supin pozisyonda, bacaklar 25 derece kaldırılmış ve dizler hafifçe fleksiyonda durur. Çapı 15 cm. olan oklüzif pnömotik bir manşet femoral bölgenin ortasına yerleştirilip 2 dakika süreyle 45 mm.Hg 'lık bir basınçla gerdirilir. Bu esnada baldırda çepeçevre yerleştirilmiş elektrodlar, elektriksel empedanstaki değişiklikleri saptayıp bir kağıda yazar. Maksimal venöz doluşu elde etmek amacıyla ardarda ölçümler alınır. Manşetin inflasyonu sırasında empedanstaki değişiklikler venöz kapasitansı yansıtır. Bir grafiğin horizontal aksına empedanstaki değişiklikler kaydedilir. Manşet söndürüldükten sonraki 3 saniye boyunca empedansta meydana gelen değişiklikler venöz outflow 'u yansıtır ve vertikal aksa kaydedilir. Grafikte bu iki kayıdın kesişme noktası, normal venogramı olup test yapılan pek çok hastadan elde edilen normal grafiklerle karşılaştırılır.

İmpedans pletismografisi, noninvazif ve uygulaması kolay bir testtir. Objektif değerler elde edilir. Sensitivitesi % 90 'nın üzerindedir. Yanlış pozitif sonuçlar hatalı pozisyona, izometrik kas kontraksiyonuna hatta anksiyeteli şahıslarda venöz kontraksiyona bağlı olabilir. Anksiyeteli şahıslarda koyacağımız bir EMG elektrodu ile venöz kontraksiyonu elimine edebiliriz. Ekstravasküler bir kitlenin venöz kompresyonu yanlış pozitif sonuçlara neden olur. İmpedans pletismografisinin pozitif çıkması, pulmoner emboli tanısını ne koydurtur ne de dışlar. Ancak tedavinin başlatılmasına yardımcı olur.

* İMPETİGO:

Rüptüre olan ve daha sonra kabuklanan püstüller ile karakterize yüzeysel bir deri enfeksiyonudur. En çok çocuklarda görülmektedir. Sorumlu organizma genellikle Streptococcus pyogenes 'tir.

* İMPETİGO HERPETİFORMİS:

Püstüler psöriazise benzer. Tedavisi oral steroiddir.

* İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ & TRANSTORASİK:

İşlem fluoroskopi, ultrasound veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılır. Genellikle 18 no 'lu, ince cidarlı, sivri uçlu, çelik iğneler kullanılır. Lezyona en yakın yerden ve kostalara paralel olarak girilir. Hava, ses dalgalarını tümüyle yansıttığından ve kemikler ultrason dalgasını oldukça incelttiğinden akciğer hastalıklarının tanısında ultrasonografinin değeri sınırlıdır. Ancak lezyon ile prob arasında havalı akciğer bulunmazsa real-time sonografi kullanılarak teşhis konup biyopsi uygulanabilir.

* İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ & TRANSTORASİK & ENDİKASYON:

Sarkoidozis, hemosiderozis, mikrolitiyaz gibi diffüz akciğer hastalıklarında, bronş karsinomu ve metastazlarında ince iğne aspirasyon biyopsisi endikasyonu vardır.

* İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ & TRANSTORASİK & KOMPLİKASYON:

Komplikasyon oranı % 1-10 'dur. En çok izleneni pnömotorakstır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi yapılan olguların 1/3-1/5 'nde pnömotoraks olmakta ve bu hastaların % 1-13 'ü kapalı su altı drenajına ihtiyaç göstermektedirler. Kanama ise en çok korkulan komplikasyondur. Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi sonrası hemoptizi hiç de nadir değildir. Transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisinde hemoptizi komplikasyonu % 3-10 'dur. (Chest 1981; 80: 300-3). Hava embolisi 2000 olgudan birinde görülür.

Maliyn lezyonlarda iğne trajesi boyunca implantasyon meydana gelebileceği için inoperabl olgulara uygulanmaması gerektiği söylenmiştir. Pekçok araştırmacı bu yüzden transtorasik ince iğne biyopsisine soğuk bakmıştır. Ancak bu nadir görülen teorik bir etkidir.

Enfeksiyonun yayılması, subkutan hemoraji, vagal reaksiyon, angina pectoris ve glottis spazmı diğer komplikasyonlardır. İşlemin mortalitesi 1/1000 'dir.

Khoury adlı araştırmacı pnömotoraks % 20, tüp drenaj endikasyonu % 10 ve kanama görülme oranı % 5 'den az ise yöntemin komplikasyon açısından başarılı olduğu görüşündedir.

* İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ & TRANSTORASİK & KONTRENDİKASYON:

Şiddetli pulmoner hipertansiyon ve amfizemde, antikoagülan kullanımı, hemorajik diyatez durumlarında kontrendikedir. Üremide trombosit fonksiyon bozukluğu olduğu için hemorajik diyatez vardır ve bu yüzden bu olgularda işlem kontrendikedir. Mekanik ventilasyon uygulanması, solunum yetmezliği, vena kava süperior sendromu ve solunum rezervinin az olduğu durumlar rölatif kontrendikasyon teşekkül ederler. Diffüz intersisyel akciğer hastalıklarında komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilmemektedir. Lezyonun vasküler veya hidatik kist olmasından şüpheleniliyorsa ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmamalıdır.

*** İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ & TRANSTORASİK & TANI:**

İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile maliyn olguların % 75-90 'na tanı konulabilmektedir. Yanlış pozitiflik oranı % 1-2, yanlış negatiflik oranı % 5-18 arasındadır. Beniyin patolojilerde işlemin sensitivitesi % 40-90 'lara düşmektedir. Sensitivitesi toplum kökenli pnömonide % 56, nozokomiyal pnömonide % 65, anaerobik pnömonide ise % 88 'dir.

1992 yılında Yuvan ve arkadaşları dikey çapı 3 cm 'den küçük periferik lezyonlarda ultrasonografi eşliğinde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulamış, maliyn nodüllerde % 92, beniyin nodüllerde % 83 başarılı sonuç elde etmişlerdir. Bu da nodül boyutunun tanı başarısı açısından önemli olmadığını göstermektedir (Chest 1991; 101: 926-30).

1974 'de Walls ve arkadaşları 27 pancoast tümörlü olgunun 26 'sına (% 96) transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi ile başarılı sitolojik tanı koymuşlardır. 1978 'de Sagel ve arkadaşları aynı yöntemle 21 pancoast tümörlü olgunun tümünde müsbet sitoloji tesbit etmişlerdir (AJR 1994; 163: 1357-64).

*** İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ & TRANSTORASİK & TARİHÇE:**

Transtorasik ince iğne biyopsisi ilk kez 1851 yılında Leibert tarafından tanımlanmıştır. Akciğere ilk kez 1883 yılında Leyden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapmış, 3 pnömoniliden birinde ajanı saptamıştır (Yalçınkaya S ve ark. Akciğer Arşivi 2002; 4: 182-5). Bundan 3 yıl sonra Menetrier bu yöntemi maliyn akciğer hastalıklarının tanısı için kullanmıştır. Menetrier balgam sitolojisi ile akciğer kanseri tanısı koyduğu hastasına transtorasik ince iğne biyopsisi yaparak tanıyı teyid etmiştir. İşlem için uzun süre Vim-Silverman iğnesi gibi kesici tip iğneler kullanılmışsa da 1960'lı yıllarda Dahlgren spiral iğne tekniği ile sitolojik muayeneye uygun aspirasyon materyalleri alınmaya başlanmıştır. Modern transtorasik ince iğne biyopsisi 1960 'larda Dahlgren ve Nordenstrom tarafından uygulanmaya başlanmıştır. Bu tarihlerde daha ince kalibreli iğneler kullanılmaya başlanmış ve komplikasyon sıklığı azalmıştır.

*** İNDİYUM-111:**

Lökositleri işaretlemek için kullanılabilir. İn-111 lökosit scanning ile çeşitli vücut kavitelerinde bulunan püyer lokalize edilebilir.

*** İNDOMETASİN:**

Normal sağlıklı erişkinlerde metakolin duyarlılığını artırır.

*** İNERT GAZ:**

Direkt etkiler esas olarak uyarılabilen dokuları tutmakta ve insanlarda en dramatik belirti narkoz olmaktadır. Narkoz eşiği molekül ağırlığının artmasıyla düşer. En düşük eşik Radon 'da, en yüksek eşik ise Helyum 'dadır.

*** İNERTİA:**

Cismin gitgide hızlanmaya veya yavaşlamaya karşı gösterdiği dirençtir. Gaz veya dokuların gitgide hızlanarak veya gitgide yavaşlayarak hareket etmeleri esnasında ortaya çıkan dirençtir.

*** İNFLİKSİMAB:**

Anti-TNF-alfa monoklonal antikorudur. Molekül ağırlığı 149.1 kDa 'dır. % 75 insan, % 25 fare kökenlidir. Antijen bağlayan variabl bölge fare kökenli iken IgG1 Fc ağır zincirleri ve kapa hafif zincirleri insan kökenlidir. İnfliksımab ile romatoid artritlilerin % 15 'inin tam remisyon, % 70 'inin kısmi remisyon gösterdiği, % 15 'inin yanıtızsız kaldığı bildirilmiştir. İnfliksımab ile hem eklemdeki enflamasyon yatışmakta hem de kronik eklem harabiyeti de azalmaktadır. Crohn hastalığında ise başarı

oranı % 45 civarındadır. Baş ağrısı, bulantı, ateş, titreme, kaşıntı, ürtiker, cilt döküntüleri, nadiren anafilaksi ve şok görülebilir. Behçet hastası bir olguda anti-TNF-alfa uygulamasını takiben üst kolda piyomiyozit gelişmiştir (Abadoğlu Ö, Kaptanoğlu E. Astım Alerji İmmünoloji 2004; 2: 16-21).

*** İNFLUENZA: GRİP, PAÇAVRA HASTALIĞI**

*** İNFLUENZA & ANTİJENİK VARYASYON:**

İnfluenza viruslarının en önemli özelliği antijenik yapısında her yıl sürekli olarak meydana gelen değişikliklerdir. Antijenik varyasyon, virusun iki dış glikoproteininde, yani H veya N ‘de meydana gelir. Bu değişiklik sınırlı düzeyde ise “antijenik drift”, yüksek düzeyde ise “antijenik shift” olarak isimlendirilir. Her yıl görülen epidemilerin nedeni antijenik drift, pandemilerin nedeni ise antijenik shifttir.

Antijenik drift her yıl veya birkaç yılda bir hem A hem B viruslarında görülür. Nedeni H veya N ‘yi kodlayan RNA segmentindeki nokta mutasyonlarıdır. Antijenik shift ise sadece A viruslarında görülür. H ve/veya N ‘de major bir değişiklik meydana gelir ve toplumda hiçbir bağışıklığın olmadığı yeni bir virus oluşmuş olur. Antijenik shift muhtemelen insan ve kuş virusları arasındaki gen değişiminin bir sonucudur. Antijenik shift için en iyi örnek 1957 Asya gribinde İnfluenza A virus subtipinin H1N1 ‘den H2N2 ‘ye değişerek 70.000 kişiyi öldürmesidir. Ardından H1N1 virusu 1977 Rus gribinde tekrar ortaya çıkarak bir pandemi yapmıştır.

*** İNFLUENZA & AŞI:**

Başlıca 3 tip aşı vardır: Tam virus aşısı, split virus aşısı ve subünit virus aşısı . İnfluenza aşıları her yıl WHO tarafından belirlenen iki A (A1N1 ve H3N2 subtipleri) ve bir B İnfluenza virusunu içerirler. Aşı her yıl ekim-kasım aylarında tekrarlanmalıdır ve önemli bir yan etkisi yoktur. Gebelere, altı aylıktan büyük herkese yapılabilir. Koruyuculuğu % 50-80 arasındadır. Sonbahar döneminde uygulanan trivalan İnfluenza aşılarının, 65 yaş üstü hastalarda İnfluenza ‘ya bağlı komplikasyonları % 30-60 oranında azalttığı gösterilmiştir (Hak E, et al. Drugs 2002; 62: 2413-20). Aşıdaki virus ile salgına yol açan virus aynı ise aşının enfeksiyondan koruma oranı % 80 ‘dir. Aşı yapıldıktan 10-15 gün sonra kandaki antikorlar koruyucu düzeylere yükselirler. Tayvan ‘da 1998 ‘den beri İnfluenza aşısının ücretsiz olarak uygulanmasından sonra kronik bronşit, amfizem ve astıma bağlı ölümlerde azalma olmuştur (Chen YH, et al. Vaccine 2004; 29: 2806-11).

İnfluenza ile komplikasyon riski yüksek olanlar (65 yaşın üzerindeki, KOAH ve astım gibi akciğer hastaları, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, immünosupresyon, böbrek yetmezliği, hemoglobinopati vb.) ile mikroorganizmayı bu kişilere taşıma riski yüksek olanlar (doktor, hemşire, hastabakıcı, laborant, diğer hastane personeli, huzurevi çalışanları) ve İnfluenzadan korunmak isteyen herkes aşı olmalıdır.

% 30 olguda enjeksiyon yerinde ağrı, şişme ve kızarma gibi lokal reaksiyonlar, % 1 olguda ise ateş görülür. Aşı, yumurtaya ve aşı içindeki diğer prezervatif maddelere karşı hipersensitivitesi olanlar için kontrendikedir.

*** İNFLUENZA & GEBELİK:**

Gebe kadınlarda İnfluenza hem anne için hem fetus için tehlikelidir. Annede pulmoner komplikasyonlar, fetüste spontan abortus riski vardır. Özellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestrindeki kadınlarda ciddi İnfluenza komplikasyonları ve ölüm riski vardır. İnfluenza enfeksiyonu düşük doğum ağırlıklı bebeklere, mental bozukluklara ve nöral tüp defektlerine neden olabilir.

*** İNFLUENZA & İSİMLENDİRME:**

WHO ‘nun önerisine göre: A/California/10/78 (H1N1)

Birinci hane nükleoproteine göre antijenik tip

İkinci hane virusun ilk izole edildiği yer

Üçüncü hane izole edilme sırası

Dördüncü hane izole edildiği yılın son 2 rakamı

Beşinci hane hemagglütinin ve nöraminidaz yüzey antijenlerine göre alt tipleri gösterir.

*** İNFLUENZA & KLİNİK:**

Kuzey yarımkürede, İnfluenza sezonu kasım ayından nisan ayına kadar olan dönemdir. Güney yarımkürede ise mayıs ayından eylül ayına kadar olan dönemdir. İnfluenza epidemileri ülkemizde kasım-mayıs ayları arasında görülmektedir. İnfluenza A virusu 2-3 yılda bir salgınlara, 10 yılda bir pandemilere yol açar. Epidemi, tipik olarak 5-7 haftada sona erer. En şiddetli ve yaygın epidemiler ve pandemiler A virusu ile meydana gelir. B virusu, özellikle okul ve askeri kamplarda görülen daha küçük ve hafif seyirli epidemilere yol açar. C virusu ise ateşsiz soğuk algınlığına benzer bir hastalığa neden olur.

Enkübasyon periyodu 18-72 saattir. Hastalığın şiddeti ile sekresyonlardaki virus miktarı arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Hastalık aniden yüksek ateş, titreme, halsizlik, baş ve kas ağrılarıyla başlar. Ateş ilk gün hızla yükselir, 38-41 °C arasında 2-3 gün seyredip düşer. Ateş nadiren 1 hafta devam edebilir. Üçüncü günden itibaren genel belirtiler yerini solunum sistemi belirtilerine bırakmaya başlar: Burun akıntısı, öksürük, boğaz ağrısı, retrosternal yanma hissi. Gençlerde servikal lenfadenomegali görülebilir. Hastalık genelde 1-2 hafta içinde şifa bulur. Geçirilen hastalık 1-2 yıl immünite bırakır.

*** İNFLUENZA & KOMPLİKASYON:**

- 1) Krup, bronşiyolit
- 2) Pnömoni
- 3) Myozit, rabdomyoliz, myoglobinüri
- 4) Reye sendromu, Guillan-Barré sendromu, transvers myelit, ansefalit
- 5) Myokardit, perikardit
- 6) Bakteriyel süperenfeksiyonlar (sinüzit, pnömoni, otitis media)

*** İNFLUENZA & KORUNMA:**

1-Enfekte olguların izolasyonu: Enfekte kişiler hastalık belirtilerinin başlamasından 1-2 gün öncesinden itibaren 5-6 gün süreyle virus saçarlar. Bebek ve çocuklar 1-2 hafta süreyle, bağışıklık sistemi baskılanmış olanlar ise aylarca virusu saçabilirler.

2-Spesifik antikorlar hastalığın ikinci haftasından itibaren ELISA, kompleman birleşmesi gibi yöntemler ile saptanabilirler. Spesifik antikorlar zaman içinde giderek azalsalar da yıllarca kalabilirler. Anti-H antikorları enfeksiyonun inhibe edilmesinde, anti-N antikorları ise hastalık belirtilerinin azaltılmasında etkilidirler.

3-Salgısal IgA

4-İnfluenzadan korunmada en etkili yöntem aşıdır. İnaktif İnfluenza aşıları 50 yıldan beri kullanılmaktadır

5-İnfluenza profilaksisinde 100 mg/gün amantadin enfeksiyonun ilk 2 günü içinde verilebilir. Bununla beraber İnfluenza-B enfeksiyonunda amantadin etkili değildir. Rimantadin 'in yan etkisi amantadin 'den az olduğu için tercih edilmektedir.

*** İNFLUENZA & MİKROBİYOLOJİ:**

İnfluenza virusları Orthomyxoviridae ailesinden RNA viruslarıdır. Nükleoprotein ve matriks protein antijenlerine göre A, B ve C olmak üzere üç tipi vardır. İnfluenza virusu genomu 8 tek sarmal RNA 'dan oluşur. Bu genom segmente olduğu için enfeksiyon sırasında genlerin yer değiştirme olasılığı çok yüksektir. Virusun lipid zarfının iç yüzeyinde matriks proteini vardır. Bu proteinin görevi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak virusun bütünlüğünü ve lipid zarfın stabilizasyonunu sağladığı sanılmaktadır. İnfluenza viruslarının yüzeyinde biri hemaglütinin, diğeri nöraminidaz olmak üzere iki antijen vardır. H antijeni virusun hücre reseptörüne bağlandığı bölgedir. N antijeni ise reseptörü parçalayarak virusun diğer hücrelere yayılmasını sağlar. 3 tip hemaglütinin ve 2 tip nöraminidaz 'ı vardır.

*** İNFLUENZA & PATOGENEZ:**

Ajan patojen, öksürme, hapsirme ve konuşma sırasında havaya saçılan damlacıklar içindeki virusların inhalasyonu ile bulaşır. Tokalaşma, öpüşme veya viruslarla kirlenmiş eşyalara temasla da bulaşabilir. Virus, hemaglütinini aracılığıyla burun, farinks veya bronşiyal epitel hücreleri yüzeyindeki nöraminik asid içeren reseptöre bağlanır. Virusun hücre içine girmesi direkt penetrasyon, endositoz veya füzyon yolları ile gerçekleşir. Virusun hücreye bağlanmasından tomurcuklanma ve çoğalmasına kadar geçen süre 4-6 saattir. Bu da enfeksiyonun saatler içinde pekçok solunum yolu epitel hücrelerine yayılması demektir. Histopatolojik olarak enfekte silyalı epitel hücrelerinde dejeneratif değişiklikler vardır. Bu hücrelerde daha sonra nekroz ve deskuvamasyon da gözlenebilir.

*** İNFLUENZA & PEDİYATRİ:**

İnfluenza enfeksiyonu çocuklarda yüksek morbidite oranına sahip olup çocuklar virusun major bulaştırmacılarıdır. İnfluenza çocukta daha ateşli seyretme eğiliminde olduğundan 5 yaşın altındakilerde % 10 febril konvülsiyonlar ortaya çıkarır. Çocuklarda nazal, gastrointestinal belirtiler ve otitis media daha sıktır. Uyku hali, deliryum, myozit ve pnömoni gibi komplikasyonlar çocuklarda daha fazla görülür.

*** İNFLUENZA & PNÖMONİ:**

Adültteki en bilinen viral pnömoni nedeni olan İnfluenza A virusu, İnfluenza B ile beraber düşünülürse adult viral pnömonilerinin % 50 'sinden fazlasını oluşturur. Epidemik formdaki viral pnömoninin en sık nedeni İnfluenza 'dır. İnfluenza virusları solunum yollarını döşeyen epitelde nekroz ve proliferasyon meydana getirirler. Bronş duvarları ödemli ve lenfositlerle infiltridir. İntra-alveoler hemorajik eksuda saptanabilir. Kalp hastalığı ve özellikle kalp kapak hastalığı olan erişkinlerde İnfluenza pnömonisi olasılığı fazladır. Yine son trimestrdeki gebelerde İnfluenza pnömonisi sıktır. Primer İnfluenza pnömonisinin mortalitesi çok yüksektir. Plevral tutulum çok nadirdir. Akciğer grafisinde hiler veya diffüz alveoler infiltrasyon dikkati çeker. İnfluenza pnömonisi 2-3 haftada temizlenir.

İnfluenza tight-junction 'ları bozar. İnfluenza A virus enfeksiyonlarının % 60 kadarında öksürük vardır. Primer İnfluenza enfeksiyonu trakeobronşit yapma eğilimindeyken hemorajik intersisyel bronkopnömoniye çevirebilir. Şiddetli İnfluenza virusu pnömonilerinde intraalveoler hyalen cisimcikler görülebilir. İnfluenza A virus enfeksiyonu respiratuvar epitele pnömokok adezyonunu artırır. Ayrıca nötrofillerin kemotaksis, degranülasyon ve oksidatif metabolizmalarını bozar.

*** İNFLUENZA & PREDİSPOZİSYON:**

Sigara kullanımı İnfluenza enfeksiyonları için bir risk faktörü oluşturur.

*** İNFLUENZA & PROGNOZ:**

1972-1992 yılları arasında, ABD 'de İnfluenza 'ya bağlı mevsimsel ölüm insidansı yüzbinde 9 idi. Bu ABD 'deki tüm ölümlerin % 1 'ini oluşturuyordu. 65 yaş üzerindeki kişilerde İnfluenza 'ya bağlı mortalite bu yaş grubu için daha genç kişilere göre 100 kat daha fazla bulunmuştur. 1980-1990 yılları arasında Fransa 'da 75 yaşın üzerindeki kişilerde mevsimsel İnfluenza 'ya bağlı ortalama ölüm yüzbinde 216 bulunmuştur. Bu rakam aynı yaş grubundaki Amerikalılar için yüzbinde 160 'dır.

*** İNFLUENZA & TANI:**

İnfluenza viruslarını kandan ve diğer ekstrapulmoner organlardan izole etmek çoğu zaman mümkün olmaz. Bununla beraber solunum yolu sekresyonları doku kültürüne ekilirse % 70 üçüncü günde, % 90 beşinci günde kültür pozitifleşir. İzolasyon yerine İnfluenza virus antijenleri immünohistokimyasal yöntemlerle solunum yolu sekresyonlarında gösterilebilir. Yüzey glikoproteinlerinin tanınmasına dayanan yöntemler antijenisitedeki değişikliklerden dolayı klinik kullanım için uygun değildirler. Bu sorun tipe özgü internal protein antijenlerine karşı monoklonal antikorlar kullanılarak halledilmiştir.

*** İNFLUENZA & TARİHÇE:**

İlk insan İnfluenza virusu 1933 'de izole edilmiştir. MÖ. 412 yılında Hipokrat tarafından öksürük ile başlayıp pnömoni ile devam ettiği bildirilen salgının ilk İnfluenza epidemisi olduğu sanılmaktadır. Dünya tarihinin en büyük pandemisi, 20-40 milyon kişinin ölümüne yol açan 1918 yılındaki İspanyol gribidir. 1957 'deki Asya gribi, 1968 'deki Hong Kong gribi ve 1977 'deki Rus gribi pandemileri Çin 'den başlayıp batıya doğru ilerlemişlerdir.

*** İNFLUENZA & TEDAVİ:**

Tedavi esas olarak semptomatiktir. Hastanın hidrasyonu sağlanır, yatak istirahatine alınır. İnfluenza için tek spesifik antiviral ilaç amantadin 'dir. Amantadine (symmetrel) gibi rimantadine de tedavide (flumadine) kullanılabilir. Bu ilaçlar düşük konsantrasyonlarda (< 1 mg/ml) İnfluenza A virusunun replikasyonunu inhibe eden trisiklik aminlerdir. Terapötik aktivite için semptomlar başladıktan hemen sonra 24-48 saat içinde alınmalıdır. Bu konsantrasyonlarda İnfluenza B 'ye etkili değildir. Etkili olabilmesi için 10-50 mg/ml. gerekir. Hastalık belirtileri ortaya çıktıktan 24-48 saat sonra başlanırsa

enfeksiyon şiddetini, sistemik ve pulmoner belirtilerin süresini % 50 oranında azaltır. Amantadin ve rimantadin, İnfluenza aşısı olmamış veya aşının kontrendike olduğu riskli hastalara önerilmektedir. Amantadin kullananların % 5-10 'nda sinirlilik, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu gibi santral sinir sistemi belirtileri görülür.

Bir nükleozid analogu olan ribavirin aerosol olarak uygulandığında İnfluenza A ve B 'ye karşı etkili bulunmuştur.

* İNGUİNAL HERNİ:

Direkt inguinal herni Hasselbach üçgeninden çıkar. Ayrıntılı bilgi için **HERNİ** kısmına bakınız.

* İNHALASYON TEDAVİSİ & FİZYOLOJİ:

Larinksteki jet akım trakeada türbülant hal alır. Bu durum partiküllerin trakea duvarına çarpmasını ve tutunmasını kolaylaştırır. Akciğer volümündeki azalma ise havayolu çapını enine arttırdığı için depolanmayı da çoğaltır ve periferden santrale kaydırır. Havayollarındaki sıvı tabaka serum ile izotoniktir. Eğer inhaler partikül hiperosmotik ise sıvı çekerek büyür. İnhalasyon tedavisi için en uygun partikül çapının 1-7 mikron olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan havayolunda ilerleyen partiküller % 100 'lere varan nemlilik ile karşılaşınca su alıp büyürler. Bu nedenle partikülün izoozmotik olması idealdir.

Solunum şekli partikül depolanmasında çok önemlidir. Dakika volümü partikül sayısını, akım hızı ise partikül tutulumunu etkiler. Tidal volüm arttığında alveole ulaşan hava oranı artar. Akım hızı artınca partiküller havayolunda daha az, alveolde daha uzun süre kalırlar. Ölçülü doz inhalerin kullanımı için ideal olan, FRC veya RV düzeyinden solunuma başlama ve 1 L/sn altında bir akım hızı ile solunumun devamıdır. Akım hızı 1 L/sn 'nin altında olduğunda inspirasyon havası gerek normal gerekse tıkalı bronşa eşit olarak dağılabilir. Obstrüksiyon bölgesinde laminar ve türbülant akımlar birlikte rol oynayarak "sıcak noktalar" denilen lokal birikimlere neden olurlar.

* İNHALASYON TEDAVİSİ & TARİHÇE:

MÖ. 3000 yıllarında Sümer, Mezopotamya, Babil uygarlıklarında Şaman kabileleri tarafından yasemine benzer datura bitkisi dumanından yapıldığına dair belgeler bulunmaktadır. İnhalasyon tedavisi, 1849 'da ilk sıvı püskürtücülerin, 1900 'lerde el nebülizerlerinin bulunuşu ile gündeme gelmiştir. Bu yöntemler tüberküloz tedavisinde önce popüler olmuş ama bazı hastalar ölünce inhalasyon tedavisi terk edilmiştir. Yirminci yüzyılın başlarında üst solunum yollarını ilgilendiren sorunlarda mentollü buharlar kullanılmış, atropa belladonna veya datura stramonium bitkileri gibi sigara gibi inhale ettirilmiştir. Bu gelişmeleri 1935 'de ilk inhale sempatomimetik kullanımı, 1950 'de de basınçlı ölçülü doz inhalerler izlemiştir.

* İNHALE PARTİKÜL & EPİDEMİYOLOJİ:

Akciğer sürekli olarak değişik çapta ve biçimde mineral partikül bombardımanına maruz kalmaktadır. Neyse ki solunum sisteminin savunma mekanizmaları bu partiküllerden pekçoğunu elimine edebilecek donanıma sahiptir. Ancak bir grup partikül bu savunma zincirini kırıp akciğer dokusunda birikebilmektedir. Bu birikim masum bir sentrilobüler akümülyasyonla sınırlı olabileceği gibi ciddi fibrotik veya neoplastik değişikliklere kadar gidebilmektedir. Yaşı ne olursa olsun normal bir insanın akciğerini çıkarıp ışık mikroskopunda incelediğimizde (lifsel veya değil) partiküllerin özellikle respiratuvar bronşiyol civarlarında yoğunlaştığını görebiliriz. Birikim gösteren partiküller atmosferik hava kirliliği olduğu kadar, ev içi veya meslek ile ilgili ortamlara göre değişmektedir.

* İNHALE PARTİKÜL & FİLTRASYON:

Havadaki partiküllerin filtrasyonu burunda başlar. Burada 10 mikrondan büyük tanecikler solunum havasından ayrılırlar. Suda çok çabuk eriyen O₃, NH₃ ve SO₂ büyük ölçüde solunum havasından alınırlar. Nazofarinkste hava akımının yönü değiştiğinden büyük tanecikler inertia 'ları nedeniyle buralara çöküp kalırlar. 2 mikrona kadar olan taneciklerin % 20 'si sıkışarak kümeleşme (impaction) aracılığıyla çökerler. (0.2-5 mikron) arasındaki taneciklerin esas çökme yolu sedimantasyondur. Sedimantasyon, akım hızının düşük olduğu akciğer bölgelerinde taneciklerin yerçekimi etkisiyle çökmesidir. Beşinci bronş bölünmesinden terminal akciğer ünitelerine kadar sedimantasyon en önemli çökme mekanizmasıdır. Sedimantasyonun en etkin olduğu bölgeler laminar akımın yavaş olduğu 15-23. bronş jenerasyonlarıdır. Havayollarında çöken hidrofil taneciklerin etkisi kitleleriyle doğru orantılı

olduğundan tanecik ne kadar büyükse etki o kadar fazladır. Bunun tersine hidrofob partiküller için küçük tanecikler daha önemlidir. Çünkü tanecikler akciğerin daha derinine inebilir ve burada uzun süre kalabilir.

Genel kural olarak çapı 10 mikrondan büyük tanecikler burun boşluğunda ve konkaların arasında, 3-10 mikron çapında olanlar ise ana bronşlar, lob ve segment bronşlarında tutulurlar. Çapları 0.5-3 mikron arasında olanlar ise terminal hava yollarına ulaşırlar. Solunumla alınmış partiküllerin temizlenmesinde en önde gelen mekanizma mukosiliyer transport sistemidir.

*** İNHALE PARTİKÜL & İNORGANİK & BİYOLOJİ:**

İnhale partikülün biyolojik sistemde hastalık yapıp yapmayacağını belirleyen faktörler şunlardır: Partikül tipi, partiküle maruz kalma süresi ve konsantrasyonu, diğer minerallerin varlığı, partikülün fizikokimyasal özellikleri (boyut, çözünürlük, migrasyon, yüzey özellikleri), kişisel faktörler.

Akciğerde var olan bir mineral partiküle verilecek cevap primer olarak bu partikülün fizikokimyasal özelliklerince belirlenir. Mesela yüksek konsantrasyonda ince partiküllü silika akciğerde silikoproteinozis yaparken daha düşük konsantrasyonda ve daha kalın boyuttaki silikaya kronik maruziyet sonucu silikotik nodüller oluşmaktadır.

Lifsel partiküllere verilen biyolojik cevapta lifin tipi, boyutu ve dayanıklılığı önemli komponentlerdir. Mesela mezotelyoma indüksiyonu için plevral veya peritoneal aralığa uzun ve ince lifler implante etmek gerekmektedir. Uzunluğu 8 mikron veya daha büyük, kalınlığı 0.25 mikron veya daha küçük olan lifler bu açıdan en tehlikeli olanlardır. Uzun lifler yine kısa olanlara göre akciğer fibrozisi yapma açısından daha risklidirler. Asbest maruziyeti olanlarda yapılan çalışmalar kısa liflerin daha hızlı temizlendiğini göstermiştir.

Crocidolite maruziyetine kalınan süre arttıkça lif sayısı da akciğerde artmaktadır. Bununla beraber aylarca bu minerale maruz kalan hayvanlara otopsi yapıldığında bazı hayvanlarda liflerin daha fazla biriktiği, fibrozis ciddiyetinin farklı farklı olduğu gözlenmiştir.

Genel olarak insan yapımı olan camı lifler çok dayanıklı değildirler. Cam elyafı fabrikası işçilerinde postmortem yapılmış bir çalışmada akciğer dokusunda bu liflere rastlanamamıştır. Yalnız graphite materyal üreten bir fabrikada uzun yıllar çalışmış olan bir olgunun akciğer dokusunda “asbest body” saptanmıştır. Ancak elektron mikroskopik inceleme yapıldığında demir-protein matriksin içindekinin cam lifler olduğu, dolayısıyla bu yapıların asbest body olmadığı anlaşılmıştır. Bu cam liflerin boyut özellikleri amosite ‘e çok benzerdir.

*** İNHALE PARTİKÜL & İNORGANİK & KANSER:**

Deneyisel gözlemler crocidolite liflerinin inhalasyonunun mezotelyoma oluşumunu tetikleyebileceğini oysa chrysotile asbestin bunu başaramayacağını düşündürmektedir. Liflerin toksikolojik özellikleri sadece lif boyutlarıyla açıklanamaz. Aynı zamanda yüzey özellikleri de önemlidir. Mesela erionite, crocidolite “ benzer boyut özellikleri sergilemekle beraber non-asbest bir liftir. Ancak mezotelyoma yapma potansiyali crocidolite ‘in çok üstündedir. Türkiye ‘de bazı bölgelerde son derece yüksek mezotelyoma insidansından erionite ‘in sorumlu olduğu söylenmektedir.

*** İNHALE PARTİKÜL & İNORGANİK & MARUZİYET:**

Gerek hayvan gerekse insan çalışmaları chrysotile ve amphibole asbest liflerinin akciğerdeki retansiyonunda belirgin farklar olduğunu ortaya koymuştur. Wagner ve arkadaşları amfibol asbeste sürekli maruz kalan farelerde akciğer dokusundaki mineral lif yoğunluğunun progressif olarak arttığını oysa chrysotile asbest maruziyetinde akciğerdeki lif yoğunluğunun bir plato seviyesine ulaştığını göstermişlerdir. Deneyisel çalışmalar eğer ortamda her iki lif de varsa bu durumda amfibol asbestin giderek daha fazla oranda akciğerde akümüle olacağını göstermiştir. Québec bölgesindeki madencilerde akciğerdeki liflerin % 75 ‘nin tremolite, % 25 ‘nin chrysotile olduğu saptanmıştır. Oysa çalışma ortamındaki tozda tremolit oranı çok daha küçüktür. Görüldüğü üzere chrysotile asbest maruziyetinde maruziyet süresinin (amphibole asbestin tersine) çok önemi yoktur. Lifin dayanıklılığının patojeniteyi belirleyen önemli bir faktör olduğu göz önüne alınırsa chrysotile asbestin temizlenme yarıömrü aylar iken amphibole asbestte bu süre yıllar hatta onyılları bulmaktadır.

*** İNHALE PARTİKÜL & İNORGANİK & MİNERALOGİ:**

Boy/çap oranı 3 'ün üzerinde olan parçacıklara "lifsel" partikül denir. Titanyum, alüminyum, feldspar lifsel yapıda olmayan inorganik partiküllerdir. Crocidolite, chrysotile, amosite, tremolite, mullite ise lifsel yapıdaki organik partiküllerdir. Silika, demir, talk, kaolin ve kalsiyum lifsel yapı sergileyebilir veya sergilemeyebilir.

*** İNHALE PARTİKÜL & ORGANİK:**

Organik partiküller bitkisel, hayvansal veya mikrobiyolojik orjinli olabilirler. Bu partiküllerin en önemli etkisi nonallerjik havayolu enflamasyonu yaratmalarıdır. Klinikte bu enflamasyon kendini halsizlik, baş ağrısı bazen diyare şeklinde gösterebilir. Organik partiküllerin bazıları antijenik karakter taşırlar ve sensitizasyona neden olurlar. Organik partiküllere kronik maruziyet zaman içinde bir toleransın gelişmesine yol açmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen makrofajlarda sitokin sentezinin bozulmasıdır. Dolayısıyla ilgili organik partiküle maruz kalındığında verilen yanıt sadece havayolu epiteli ile sınırlı kalmakta, morfolojik veya fonksiyonel değişiklikler meydana gelmemektedir.

Organik partiküller nadiren allerjik astma, hipersensitivite pnömonitisi veya toksik pnömonitis yapabilir. Bu tablolardan genellikle bakteriyel endotoksinler, bakteriyel enzimler veya mantar hücrelerinin duvarındaki 1-3-beta-D-glukan sorumludur.

Organik partiküller genel olarak endüstriyel ortamda bulunurlar. Ancak evlerde ve okullarda da bu partiküller gösterilmiştir.

Bitkisel kökenli organik partiküller en sık nikotin ve tannin 'dir.

Pratik olarak hemen tüm organik partiküllerin içinde endotoksin vardır: Tahıl tozu, domuz yetiştirme çiftliği, kümes hayvanları, kanalizasyon tünelleri gibi.

*** İNHALE PARTİKÜL & ORGANİK & KOMPLİKASYON:**

- 1- Organik tozlara akut maruziyet toksik pnömonitis yapabilir. Bu durumda üşüme-titreme, ateş, artralji ve myalji ile influenza benzeri bir tablo vardır. Organik tozlara maruz kalanların % 50-60 'nda toksik pnömonitis oluşmaktadır. Maruziyeti takiben 4-6 saat sonra toksik pnömonitis oluşmakta ve 1 gün sonra semptomlar yok olmaktadır. Tekrarlanan maruziyetler organizmada bir adaptasyona neden olmakta ve yüksek dozda maruziyet olmadıkça semptom oluşmamaktadır. Toksik pnömonitis en sık nedeninin endotoksinler olduğu sanılmaktadır.
- 2- Uzun süreli organik toz maruziyeti havayolu enflamasyonuna neden olabilir. Bu durumda hastada kronik nonproduktif öksürük vardır. Hastalar bunu "sürekli soğuk algınlığım var" diyerek ifade ederler. Bazan wheezing ve sinüzit semptomları da vardır. Tozlu ortam terkedilirse semptomlar dereceli olarak azalır. Organik toza maruz kalanların % 50-60 'nda bu tablonun olduğu bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar havayolu enflamasyonuna bazen bronşiyal hiperreaktivitenin de eşlik ettiğini ve hastaların nonallerjik astım tanısı alabileceklerini ifade etmektedirler.
- 3- Astma, astmatik atak
- 4- Kronik bronşit
- 5- Hipersensitivite pnömonitisi
- 6- Baş ağrısı, yorgunluk, diyare, eklem ağrıları, cilt problemleri

*** İNHALER & ÖLÇÜLÜ DOZ:**

Ölçülü doz inhalerler, küçük tüplere depolanan ilaçları atmosfere püskürtürken damlacık haline getiren araçlardır. 1950 'lerde kullanıma girmişlerdir. İlacın depolandığı metal tüp (canister) içerisinde etkin ilaç ile birlikte itici bir gaz ve partiküllerin stabilizasyonunu sağlayan surfaktan bulunur. Surfaktanlar oleik asit, lesitin ve sorbitan trioleat 'dır. Metal tüp içerisindeki basınç yaklaşık 3.5 atmosferdir. Tüp, karşısındaki aktivatöre doğru itildiğinde, itici gaz atmosferik basınca maruz kalır, dolayısıyla genişler ve ilacı aerosol hale getirmiş olur. İlaç püskürtülünce partiküller hızla hareket eder (100 km/sa) ve ilacın ısısı hızla düşer. Soğuk aerosol partikülleri yumuşak damağa çarpınca inspirasyon durur (soğuk freon etki).

Normal kişilerde aerosol partiküller akciğerde uniform şekilde dağılırken, KOAH 'lılarda nonuniformdur. Bazı hastalarda bulunan mukus tıkaçları veya inspire edilen havanın dağılımının düzensiz olduğu durumlarda aerosol partiküller küçük havayollarına erişemezler. İnhalerlerin prensibi Venturi etkisine dayanmaktadır. Atomizasyon ile elde edilen partiküllerin çoğunun çapı 5 mikrondan fazladır. Şayet atomize olan sıvı partikülleri hemen yolları üzerindeki bir engele çarpıtılacak olurlarsa, daha da ufak parçacıklara ayrılırlar ve 2 mikrondan daha küçük partiküller (aerosolizasyon) oluşur.

İnhalerler etken madde ile sevkedici (propellant) olan ve kısaca "freon" denilen fluoroalkan gazlarının karışımından ibarettirler. Freon konsantrasyonunun yükselmesi daha ince bir aerosolün daha hızlı bir fırlatma ile dışarı atılmasını sağlar (Siafakas NM, Bouros D. Eur Respir Rev 1994; 4: 68-70). Freonların kardiyotoksik olduğu gösterilmiştir. Ses kısıklığı freonlara bağlı nonspesifik mukoza irritasyonlarına, aerosolün kurutucu etkisine veya kandidiyazise bağlı olabilir. Başka bir ihtimal de lokal steroid myopatisi (vokal kord addüksiyon deformitesi) 'dir. Ses kısıklığı çocuklarda nadir görülen bir yan etkidir. Bunun nedeni belki de çocuklarda bu bölgedeki steroid reseptör yoğunluğunun düşük olmasıdır. İnhaler steroidin en sık bildirilen komplikasyonu orofaringeal kandidiyazistir.

Ölçülü doz inhaler kullanıldığında önce partiküldeki itici gaz buharlaşır ve partikül küçülür. Havayollarına girince nem doygunluğuna ulaşarak büyür ve periferde tutulur. Ölçülü doz inhalerde ilaç serbestleştğinde partikül çapı büyüktür ve akım hızı çok fazladır. Bu istenmeyen etkileri azaltmak için inhaleri kullanırken ağızdan 2-4 cm. uzaktan tutulması önerilmektedir. Ölçülü doz inhaler ile tek seferde alınan ilaç dozu, nebulizatör ile tek seferde alınan ilaç dozunun % 10 'u kadardır. Ölçülü doz inhaler hareketsiz bırakıldığında, içerisindeki ilaç ve katkı maddeleri dakikalar içinde tabakalanmaya başlar, yaklaşık 1 saatte tamamen tabakalanmış olur. Bu nedenle her kullanımdan önce ölçülü doz inhaler dikkatle çalkalanmalıdır. Bir püskürtmenin hemen ardından ikinci püskürtme yapılırsa, metal tüp ve içindeki maddelerin ısı kaybetmesi ve irrite edici olma riski artabilir. Dolayısıyla iki püskürtme arasında en az 30-60 saniye beklemek önerilmektedir (American Respiratory Care Consensus Committee. Respir Care 2000; 45: 589-96).

İnhalasyon araçlarını kullanırken hastaların % 90 'ı hata yapabildiği için inhalerin nasıl kullanılacağına bilinmesi önemlidir. İnhaler, iyice açılmış ağzın 4 cm. uzağında tutularak fonksiyonel rezidüel kapasiteden 5-6 saniye süren yavaş bir inspirasyonla uygulanmalıdır. Rezidüel volümden inspirasyona başlandığında, bazal bölgelerdeki havayollarının kapanması nedeniyle partiküller buralara erişemeyeceklerdir. İnspirasyonun sonunda 10 saniye süreyle soluk tutulması ve dudakları büzerek yavaş bir ekspirasyon yapılması yeterlidir. Optimal etkinin sağlandığı bu tekniğin uygulanmasında bile verilen dozun % 85-90 'ını üst solunum yollarında çökmektedir. Spreyin yüksek dozu orofarinjeal birikimi artırır. Aerochamber (spacer) kullanarak aerosol hızını azaltıp bu partikülleri kamaranın duvarında çöktürebiliriz. Bu şekilde orofarinjeal çökmenin 15 misli azaltılabileceği gösterilmiştir. Büyük partiküller hava odacığı içinde çökerken küçük partiküller daha periferdeki akciğer alanlarına daha iyi penetre olurlar. Kamara içinde aerosol olarak kalan partiküller ise selektif olarak aşağı solunum yollarına inhale edilir. Plastik hazneler elektrostatik yük içerebilir. Bu da yüklenmiş aerosol partikülleri çekerek aerosol çıkartımını azaltabilir. Deterjan ile yıkama bu yükü azaltır (Dolovich M. J Aerosol Med 1989; 2: 171-80).

Hava odacığı, özellikle ölçülü doz inhaler ile el-ağız koordinasyonu sağlayamayan çocuk ve erişkinlerde çok faydalı olup oral kandidiyazis riskini azaltmaktadır. Hava odacığı sistemlerinin hacmi 100-1000 ml arasında değişir.

*** İNHALER & KURU TOZ:**

Kuru toz inhaler sistemleri çok ufak ilaç partiküllerini, daha büyük agregatlar şeklinde depolar. Kuru toz inhalerden çıkan aerosol partiküllerin aerodinamik çapı 6 mikrondan küçük olacak şekilde hazırlanmıştır. Bunlara ince partikül de denmektedir. Kuru toz inhalerler inspirasyon akımı ile çalışan ve ilacın otomatik salınımını sağlayabilen sistemlerdir. Yani ilacın aerosol hale gelmesi için gereken enerji hastanın inspirasyonu ile sağlanır. Hastanın inspirasyon hızının zayıf, orta dereceli ve hızlı oluşuna göre, araçtan çıkan ince partikül miktarının da değiştiği in vitro deneyler ile gösterilmiştir. Hastanın inspirasyon hızı en az 30 L/dak olmalıdır. Bununla beraber ağır havayolu obstrüksiyonu olan hastalar bile bu hızda inspirasyon yapabilirler (Fink JB. Respir Care 2000; 45: 623-35).

Bazı preparatlarda dağıtıcı ajan olarak kullanılan laktozun kendisi kümeleşmeye yol açabilir. Bu durum partikül büyüklüğünü artırarak üst solunum yollarındaki birikimi fazlaştıracaktır. Tozun direkt iritan etkisi olabilir. Çevresel nem durumu ilacın fiziksel özelliklerini etkileyebilir.

*** İNHİBİN:**

Molekül ağırlığı 10.000 Dalton kadardır. Graff folikülünden salgılanır. FSH salgısını inhibe eder.

*** İNKONTİNANS:**

Nulliparda idrar inkontinansı varsa "spina bifida occulta" düşünülür.

* İNME:

En çok anterior myokard enfarktüsünde (% 0.2-6) ortaya çıkarken diğer bölgelerin myokard enfarktüslerinde bu oran % 1 gibidir. Sistolik hipertansiyonlu yaşlı erişkinlerde basamaklı olarak uygulanan klortalidon ve atenolol tedavisi, inme insidansını % 36 oranında azaltır. Karotis endarterektomisi, (% 70) ve üzerinde stenoz bulunan semptomatik olgularda inme riskini belirgin derecede azaltır.

* İNOZİTOL:

Şeker alkolüdür, suda iyi çözünür, tatlı ve lezzetlidir. Bazı hayvan ve mikroorganizmalar için büyüme faktörü olarak görev yapar. Lipotropik, yani yağ birikimini önleyici etkisi vardır. İnozitolün hegzafosforik asid türevi fitik asid olarak bilinir. Fitik asidin kalsiyum, magnezyum tuzuna fitin denilir.

* İNSİDANS:

1 yıl içinde hastalanan nüfusun yüzdesidir.

* İNSPİRASYON & ANATOMİ:

İnspirasyonda toraks anteroposterior, transvers ve longitudinal boyutlarda genişler. Bu 3 boyutlu volüm artışının sebebi inspirasyonda skalen ve interkostal kasların yukarı doğru kalkması ve diyafragmanın aşağı doğru inmesidir. Bir uçlarıyla boyun vertebralarının transvers çıkıntılarına yapışan skalen kaslar inspirasyonda kasıldıkları zaman birinci kostanın ön ucunu ve manubrium sterni 'yi yukarı doğru kaldırır. Birinci kostanın yükselmesi sadece toraks üst deliğinin anteroposterior çapını arttırmakla kalmaz. Aynı zamanda göğüs kafesinin üst bölümünü sabitleştirerek interkostal kasların kontraksiyonu ile diğer kostaların yükselmesini de sağlar.

* İNSPİRASYON & FİZYOLOJİ:

Hergün inspiyumla aldığımız havanın miktarı yaklaşık 10.000 litredir. Alveollerin şişmesi esnasında her bir alveol duvarının yüzey alanı artar ve yüzey gerilimi üstünlük kazanır. Yüzey gerilimi, yüzey alanı arttığı zaman daha büyüktür. Ölü boşluk inspire edilen havanın ısıtılması ve nemlendirilmesinden sorumludur. İnspirasyon sırasında biriken elastik enerjinin bir kısmı ekspiryumda ısı halinde dağılmaktadır. Normal bir solunumda inspirasyon/ekspirasyon oranı 1.1-1.4 arasındadır.

Havayollarında gazın hareket etmesi için gereken basınç çok düşüktür. Normal bir inspirasyonda 1 L/sn 'lik hava akımı sağlamak için havayollarında 2 cm.H₂O basıncından daha az bir basınç düşümü yeterlidir. Halbuki bir pipo içimi sırasında aynı akım hızını sağlamak için 500 cm.H₂O 'luk bir basınca ihtiyaç vardır. İstirahat şartlarında 500 ml 'lik bir tidal volümü sağlamak için 3 cm.H₂O basıncından daha az bir genişleme basıncı gerekmektedir. Buna karşın bir çocuk balonunda aynı hacim değişimi sağlamak için 300 cm.H₂O bir basınç uygulanmalıdır.

Derin anestezide asıl inspirasyon kası diyafragma. Çünkü diğer inspiratuvar kaslar anestezinin erken döneminde inaktive olurlar. İstirahat düzeyinde inspirasyon faaliyeti başlıca diyafragma ve interkostal aracılığıyla sağlanır. Derin inspiyumda diafragma 10 cm. kadar aşağı iner. 50 litre/dak 'nın üzerinde akım hızı gerektiren inspirasyon hareketleri genellikle yardımcı solunum kaslarının kontraksiyonuyla sağlanır.

* İNSPİRASYON KASLARI:

- 1) Diyafragma
- 2) Mm. intercostales externi
- 3) M. pectoralis major
- 4) M. pectoralis minor
- 5) M. sternocleidomastoideus
- 6) M. scalenus anterior, medius, posterior
- 7) M. latissimus dorsi
- 8) M. serratus anterior
- 9) M. serratus posterior superior

* İNSÜLİN:

Akut faz protein sentezini modüle eder. İnsülin düzeyiyle trigliserid ve VLDL arasında (+), HDL arasında (-) bir ilişki vardır. Hiperinsülinemi, ileride koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gelişeceğinin bağımsız bir göstergesidir. Yemekten 3-5 dakika sonra insülinin erken faz salgısı olur. Geç faz salgısı ise 45. dakikada gerçekleşmektedir.

*** İNSÜLİN & KRİSTALİZE:**

Subkutan enjeksiyonu takiben etkisi yarım saatte başlar. 1-3 saatte maksimum düzeye ulaşan etki 8 saat sürer. Etki süreleri, yapılarına çinko eklenerek değiştirilmiştir. Serum potasyum düzeyini etkilediği için kardiyotonik glikozidlerle beraber kullanırken dikkat edilmelidir.

*** İNSÜLİN & METABOLİZMA:**

Beta-blokerler, klofibrat, etanol, fenfluramin, salisilatlar, fenil bütazon, sülfonpirazon insülinin hipoglisemik etkisini artırır.

*** İNSÜLİN & METABOLİZMA & ŞEKER:**

İnsülin hormonu glikokinaz, glikojen sentetaz, glikojen fosforilaz, fosfofruktokinaz aktivitesini artırırken piruvat kinazı inhibe eder.

*** İNSÜLİNOMA:**

Pankreasın en sık görülen endokrin tümörüdür. Kadında sıktır. Klinikte hipoglisemiye bağlı baş ağrısı, psikolojik değişiklikler, hipersalivasyon, koma hatta ölüm görülebilir. Hipoglisemiye reaktif katekolamin salınımı nedeniyle sıkıntı, terleme, titreme, solukluk, çarpıntı ve epileptik atak görünebilir.

Olguların % 40-60 'nda ultrason, BT, MR ve sintigrafiye rağmen tümör lokalizasyonu yapılamamaktadır. Yine operasyon sırasında pankreasın palpasyonu ile insülinomaların % 20 'si tesbit edilememektedir. Bir çalışmada endoskopik ultrason ile % 88 'lik lokalizasyon oranı bildirilmiştir. Tedavide diazoksit denenişir.

*** İNSÜLİN REZİSTANSI:**

Normal miktarlarda insülin üretilirken, subnormal biyolojik cevabın neden olduğu metabolik abnormalitedir. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı olan hipertansiflerde plazma renin aktivitesi belirgin derecede artmıştır.

*** İNTEGRİN:**

Hücre-hücre veya hücre-substrat adezyonunu gerçekleştiren transmembran glikoproteinlerdir. Ağır (alfa) ve hafif (beta) zinciri içerirler. Her beta zinciri değişik alfa zincirleriyle birleşerek farklı ligand bağlayıcı özellikler meydana getirirler. Beta ve alfa zincirlerinin kombinasyonlarına göre 3 tip (beta-1, beta-2, beta-3) integrin vardır. Normal akciğer dokusunda, monoklonal antikorlar kullanılarak beta-1, beta-3 ve beta-4 integrinlerin bulunduğu gösterilmiştir.

*** İNTEGRİN & BETA-1:**

Beta-1 integrinlerin tümü VLA olarak isimlendirilir. VLA-1 'den VLA-6 'ya kadar tanımlanmışlardır. Lenfositlerde bulunurlar. Hücrelerin fibronektin, laminin, kollajen gibi ekstrasellüler komponentlere bağlanmasını sağlarlar. Antijenik stimülasyondan 2-4 hafta sonra belirirler. Tüm VLA 'ların hücre-matriks birleşmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. VLA-4 'ün hücre-hücre adezyonunda rol oynadığı gösterilmiştir.

*** İNTEGRİN & BETA-2:**

Sadece lökositlerde bulundukları için Leu-CAM olarak adlandırılırlar ve lökositlerin diğer hücrelere yapışmasını sağlarlar. LFA-1 ve Mac-1 bu grupta bulunur. TNF-alfa, GM-CSF, LTB4, C5a adlı bileşikler beta-2 integrinlerin ekspresyonunu arttırmaktadır.

*** İNTEGRİN & BETA-3:**

Diğer adları sitoadhezinlerdir. Trombosit ve bağ dokusu adezyonunda rol oynarlar.

*** İNTERFERON:**

Glikoproteindir. İnterferonlar türe özgüdür. Subkutan veya intramüsküler biyoyararlanımı % 80 civarındadır. Molekül ağırlıkları 17 kDa civarındadır. Antijenik yapıları farklı 3 tip interferon vardır.

*** İNTERFERON & ANTİKOR:**

Gamma-interferon IgG2a seçimini uyarırken IgE sentezini baskılar. Gamma-interferon, E gen transkripsiyonunu inhibe ederek IL-4 antagonisti gibi davranmakta ve IL-4 ile uyarılmış B hücre proliferasyonunu da engellemektedir.

*** İNTERFERON & ENDOTEL:**

Gamma-interferon endotel yüzeyinde class II MHC moleküllerinin ekspresyonunu uyarmakta, bu şekilde bu hücrelere antijen sunucu özellik kazandırmaktadır.

*** İNTERFERON & ENFEKSİYON:**

Gerek RNA gerekse DNA virus enfeksiyonlarında açığa çıkan interferon enfekte hücreden sağlam hücreye ulaşır onun da enfekte olmasını önler. İnterferon yalnızca viral uyarıların sonucunda oluşmaz. Bakteri endotoksinleri, çift sarmallı RNA, fitohemagglütininer, protozoonlar da interferon oluşturur. Tüm vertebralılar interferon oluşturabilir. İnterferon tipi hayvan türüne ve oluşturan hücreye özgüdür. Ama virusa spesifik değildir.

Gamma-interferon *Pneumocystis carinii* 'ye bağlanıp öldürebilir.

*** İNTERFERON & ENFEKSİYON & VİRUS:**

Hücre içi çift zincirli RNA 'ya bağımlı protein kinaz üretimini uyarır. Dolayısıyla viral protein sentezini baskılar. İnterferon hücre içinde 2'-5' oligoadenilat sentetazı uyarır. Sonuçta oligonükleotid sentezi meydana gelir. Bu da çift zincirli RNA varlığında, virusun mesajcı RNA 'sını parçalayan ENDORİBONÜKLEAZLAR 'ı aktive eder. Hücre içi enzim yapımının baskılanmasıyla protein sentezi ve hücre bölünmesi azalır. Bir hücredeki 50 molekül interferon viral koruyuculuğu sağlar.

*** İNTERFERON & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Eozinofilik enflamasyonların kontrolünde interferonlar kullanılabilir. Alfa-interferon T lenfositin proliferatif yanıtlarını inhibe ederken T lenfositte mitojen ve antijenlerce tetiklenen IL-5 ve GM-CSF gen ekspresyonlarını da inhibe etmektedir. Eozinofiller de lenfositler gibi alfa-interferon reseptörü taşımaktadırlar. Alfa-interferon eozinofillerden ECP,EDN ve IL-5 salınımını inhibe etmektedir. Alfa-interferon tedavisi periferik kan eozinofil sayısını azaltan bir tedavidir. Bunun bir nedeni (alfa,beta,gamma) interferonların kemik iliğinde megakaryosit, granülosit, makrofaj ve eritroid seriye ait progenitör hücrelerin koloni formasyonlarını baskılamasıdır. Alfa interferon ve gamma-interferonun eozinofil koloni formasyonunu ve eozinofil lökosit farklılaşmasını engelleyici etkisi vardır. Bunun bir nedeni hem alfa-interferonun hem gamma-interferonun IL-5 sentezini inhibe etmesidir.

Yapılan deneysel çalışmalarda gamma-interferonun havayollarına CD4(+) T hücre infiltrasyonunu inhibe ederek antijenin indüklediği bronşiyal eozinofiliyi önlediği gösterilmiştir. Buna benzer olarak beta-interferon da antijene verilen havayolu enflamasyonu ve bronşiyal hiperreaktivite yanıtını inhibe etmektedir.

*** İNTERFERON & FİZYOLOJİ:**

Hücre içinde sentezlenen interferon ekstrasellüler sıvıya salgılanır ve ilgili hücrenin spesifik reseptörlerine bağlanır. İnterferon reseptörleri hücre membranındadır. Alfa ve beta interferon reseptörleri çapraz reseptör uyumu gösterebilir.

*** İNTERFERON & LENFOSİT:**

HLA sınıf I ekspresyonunda ve killer lenfosit aktivitesinde artışa yol açar.

*** İNTERFERON & MAST HÜCRESİ:**

Hem IL-4 hem de gamma-interferon mast hücrelerinde MHC class II moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaktadır. GM-CSF, IL-4 'ün bu etkisini arttırırken ortama gamma-interferon eklenmesi mast hücresinin antijen sunucu özelliğini tamamen inhibe etmektedir.

* İNTERFERON & PATOLOJİ:

Hedef hücre ile etkileşerek, hücre yüzeyinde HLA, Fc reseptörü, tümöre bağlı antijen, beta-2 mikroglobulin gibi reseptörlerin yapımını arttıran interferonlar, hücrenin makrofajlar, sitotoksik T lenfositler, natural killer hücreler tarafından tanınmasını kolaylaştırır.

IL-1, TNF-alfa ve gamma interferon, nötrofil yüzeyinde PR3 ve myeloperoksidaz ekspresyonuna yol açarken diğer yandan glomerül epitelinde lökosit granül antijenlerinin ekspresyonunu uyarır.

* İNTERFERON & TEDAVİ:

Gamma-interferon kanser tedavisinde kullanılır. Çünkü aşırı üremeyi engelleyici etkisi vardır. Interferonun kullanıldığı başlıca hastalıklar: hairy cell lösemi, kronik myelositer lösemi, maliyın melanom, kaposi sarkomudur. Kuduz, hepatit ve Zona zooster gibi enfeksiyöz hastalıklarda da kullanılır.

* İNTERFERON & TİP:

İnferonun 165-187 aminoasidden ibaret 3 tipi vardır:

- 1- Alfa-interferon: 9. kromozomda en az 14 gen ile kodlanır. Makrofaj, non-T non-B lenfositlerden salgılanır.
- 2- Beta-interferon: 2-5-9. kromozomlarda kodlanır. Fibroblast ve epitel hücrelerinden salgılanır.
- 3- Gamma-interferon: 12. kromozomda kodlanır. Yalnızca lenfositlerce ve başlıca T lenfositlerince salgılanır. Alfa ve beta-interferon aynı tip reseptöre bağlanırken gamma-interferon başka bir reseptöre bağlanır.

* İNTERFERON & YAN ETKİ:

İnferonun başlıca yan etkileri: yorgunluk, halsizlik, ateş, artralji, baş ağrısı, ishal, iştahsızlık, alopesi, anksiyete, iritabilite artışı, trombositopeni, lökopeni, tiroid işlev bozukluğu, bulantı, kusma, kilo kaybı, influenza benzeri sendrom.

Alfa-interferon tedavisi görenlerin % 2 'sinde otoimmün hastalık gelişmektedir. Alfa-interferon 'un pansitopenik etkisi vardır. Yüksek dozda interferon reversibl kemik iliği depresyonu yapar. 6 ayın üstünde gamma-interferon kullananların % 30 'nda periferik ve santral sinir sistemi bozuklukları olur. Letarji, konfüzyon, parestezi ve hipotansiyon görülebilir.

* İNTERKOSTAL BÖLGE:

İnterkostal arterler doğrudan torasik aortadan köken alırlar. İnterkostal venler sağda azigos, solda hemiazigos venine dökülürler.

* İNTERLÖKİN: BAKINIZ IL-

* İNTERSTİSYEL AKCİĞER FİBROZİSİ: BAKINIZ FİBROZAN ALVEOLİT

* İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI & EPİDEMİYOLOJİ:

İnsidansı (belli bir sürede ortaya çıkan yeni olgu sayısı) için yüzbinde 3-26 arası oranlar verilmektedir. Bunların en az üçte biri idiyopatik akciğer fibrozisidir (Kayacan O. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2004; 52: 285-99).

* İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI & ETİYOLOJİ:

İntersiyel akciğer hastalıkları oldukça hetrojen özellik gösteren, 200 'e yakın hastalığı içeren bir topluluktur. Diffüz intersiyel akciğer hastalıklarının yarısı idiyopatikdir. Geri kalanlar ise 4 esas gruptadır. Bunlar ilaç reaksiyonu, pnömokonyoz, vasküler kollajen hastalıklar, primer akciğer hastalıklarıdır. Diffüz interstisyel akciğer hastalığının en sık nedeni mesleki ve çevresel inorganik ve organik toz maruziyetleridir.

Diffüz akciğer hastalıkları (1/3000-1/4000) görülür. Bunlar sarkoidozis, çiftçi akciğeri, histiyositoz-X, pulmoner hemosiderozis, nörofibromatozis, tüberöz skleroz, lenfanjitik karsinomatoz, ARDS, hipersensitivite pnömonitisi, bronşiyolitits obliterans, eozinofilik pnömoni, lenfanjiyoleiyomyomatozis ve vaskülitlerdir. İn hale edilen organik ve inorganik tozlar, ilaçlar, enfeksiyonlar, radyasyon, lenfanjitis karsinomatoza, transplant reddi nedeni bilinen interstisyel akciğer hastalıklarıdır.

Kalıtımsal nedenli interstisyel akciğer hastalıkları olarak nörofibromatozis, tüberöz skleroz, metabolik depo hastalıkları, Hermansky-Pudlak sendromu ilk akla gelenlerdir. Ancak sarkoidoz ve idiopatik akciğer fibrozisinin famiyal formları da bildirilmiştir (Kayacan O. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2004; 52: 285-99).

*** İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI & İLAÇ:**

Altın, amiodaron, azotiyopirin, bleomisin, busulfan, fenitoin, klorambusil, melfalan, metotreksat, mitomisin, nitrofurantoin, penisilin, propranolol, sefalosporinler, siklofosfamid, sulfasalazin interstisyel akciğer hastalığına neden olabilir.

*** İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI & KLİNİK:**

Bu hastalıkların 3 ortak özelliği vardır: 1-Eforla artan dispne ve kuru öksürük, 2- Akciğer grafisinde interstisyel tutuluş, 3- Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern.

Tükrük bezlerinde büyüme saptanan bir interstisyel akciğer hastalıklı olguda öncelikle sarkoidoz ve lenfositik interstisyel pnömoni düşünülmelidir. Havayolu obstrüksiyonu saptanan bir interstisyel akciğer hastalıklı olguda önce Churg-Strauss sendromu ve kronik eozinofilik pnömoni akla gelmelidir. Serum anjiyotensin-konverting enzim yüksekliği sarkoidoz dışında hipersensitivite pnömonisi, silikozis, berilyozis, ARDS, Gaucher hastalığında da görülebilir. İnterstisyel akciğer hastalığında egzersiz testi yapıldığında alveoloarteriyel oksijen gradiyenti artar.

*** İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI & LABORATUAR:**

Bir interstisyel akciğer hastalığının erken döneminde ilk bozulan parametre difüzyon kapasitesinde düşüklüktür. Difüzyon kapasitesi tetkiki interstisyel akciğer hastalığının progresyonu veya tedaviye verdiği yanıtı değerlendirmede kullanılabilir. Fibrozis arttıkça maksimum oksijen tüketimi azalır. Bir interstisyel akciğer hastalığında akciğer volümleri korunmuşsa obstrüktif bir komponentin de olduğu düşünülmeli ve akla histiyositozis-x, lenfanjiyoleiomyomatozis, tüberöz skleroz, nörofibromatozis, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, respiratuar bronşiyolit veya bronşiyolit obliterans gelmelidir.

Anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanan interstisyel akciğer hastalığında sarkoidoz, ilaçlar, sistemik lupus eritematozus, hepatit veya siroza eşlik eden interstisyel akciğer hastalığı düşünülmelidir.

Artmış anjiyotensin konverting enzim aktivitesi sarkoidoz, berilyozis, hipersensitivite pnömonisi, silikozis, Gaucher hastalığı ve ARDS 'de görülebilir.

*** İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI & PATOGENEZ:**

Bu hastalıklar genellikle ortak bir patogeneze sahiptir ve intersisyel alanla birlikte alveoler epitel ve endotel hücreleri de etkilenmiştir. Primer patogenetik olay alveolittir. Enflamasyon ve anormal onarım işlemi fazla miktarda kollajen ve ekstrasellüler doku elemanlarının üretimiyle birlikte mezenşimal hücre çoğalmasına yol açar. Alveolit kronikleştikçe alveoler yapı tahrip olur ve yerini fibröz doku ve kistik lezyonlara bırakır. Primer alveol hastalığı olmasına rağmen küçük havayolları da tutulur. Bu alanlarda dilatasyon, distorsiyon ve obstrüksiyon oluşur. Havayolu dışında arter ve venler de tutulur. İntersisyel akciğer hastalığı olanlarda makrofajlardan spontan IGF-1, AMDGF ve PDGF salınımının arttığı gözlenmiştir.

*** İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI & RADYOLOJİ:**

İntersisyel akciğer hastalığı olanların % 10-16 'sında başlangıçta akciğer grafisi normaldir. Radyolojik olarak üst lob tutuluşunun belirgin olduğu hastalıklar: sarkoidozis, silikozis, hipersensitivite pnömonisi, kömür işçileri pnömokonyozu, histiyositozis-X 'dir. Oysa idiopatik pulmoner fibrozis, skleroderma ve asbestozis alt loblari sever. (Raghu G. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998, Chapter 68).

İnterstisyel akciğer hastalıkları anatomik olarak sekonder lobülü tutarlar. Sentrilobüler nodüller respiratuar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığında, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi veya pnömokonyozlara bağlı olabilir. İnterlobüler septalarda belirginlik sol kalp yetmezliği ve lenfanjitis karsinomatoza dışında sarkoidozda da görülebilir. Panlobüler tutulumu buzlu cam görünümü denir. Konsolidasyondan farklı olarak buzlu cam görünümü içinde vasküler yapılar seçilebilir. Panlobüler

dansite azalması konstriktif bronşiyolite bağlı olabilir. Panlobüler dansite azalması ve artmasının beraberce olduğu durumlara mozaik patern adı verilir.

Göç edici pulmoner infiltrasyonlarda allerjik bronkopulmoner asperjillozis, Churg-Strauss sendromu, Loeffler sendromu ve kriptojenik organize pnömoni düşünülmelidir.

Aynı anatomik lokalizasyonlarda ortaya çıkan bilateral infiltrasyonlarda kriptojenik organize pnömoni, kronik eozinofilik pnömoni, ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı, radyasyon pnömonisinin relapsı hatırlanmalıdır.

Plevral efüzyonun eşlik ettiği bir interstisyel akciğer hastalığı, romatoid artrit, ilaç reaksiyonu, sistemik lupus eritematozus, asbestozis, lenfanjitis karsinomatoza, lenfanjiyoleiomyomatozis veya amiloidozis olabilir.

İnterlobüler septaların kalınlaşmasına bağlı olarak oluşan Kerley B çizgileri konjestif kalp yetmezliği, mitral kapak hastalığı, pulmoner veno-oklüzif hastalık, lenfanjitis karsinomatoza, lenfoma ve lenfanjiyoleiomyomatozis seyrinde görülebilir.

Diffüz mikronodüler paterne yol açan interstisyel akciğer hastalıkları: sarkoidoz, histiyositozis, miliyer tüberküloz, histoplazmozis, coccidiomycosis, su çiçeği pnömonisi, silikozis, hipersensitivite pnömonisi, respiratuar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, alveoler mikrolitiyazis, metastatik karsinomlar ve amiloidozis'dir.

Hiler veya mediastinal lenf adenopati bir interstisyel akciğer hastalığına eşlik ediyorsa öncelikle sarkoidozis, lenfanjitis karsinomatoza, lenfoma, tüberküloz, histoplazmozis, berilyozis, silikozis, amiloidoz, nadiren dilantin, idiyopatik akciğer fibrozisi veya kollagen vasküler hastalıklara bağlıdır.

YRBT 'de traksiyon bronşektazileri veya bronşiyolektazi gözlenmesi doku fibrozisini düşündürmektedir. Oysa buzlu cam görünümü olanların ancak % 65 'inde aktif enflamasyon saptanmıştır (Remy-Jardin M et al. Radiology 1993; 189: 693-8). Benzer şekilde sarkoidozlu olgularda YRBT 'deki buzlu cam görünümü ile aktif alveolit arasında ilişki bulunmamıştır (Nishimura K, et al. Radiology 1993; 189: 105-9).

*** İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI & SINIFLAMA:**

Hamman ve Rich adlı iki klinisyenin ölümle sonuçlanan progressif pulmoner fibrozli ilk olgularını 1933 'de yayımlamalarından sonra pulmoner fibrozisle seyreden, akut veya kronik, non-enfeksiyöz non-maliyn hastalıkların hepsi intersisyel akciğer hastalıkları başlığı altında toplanmıştır.

Kabaca 6 grup halindedirler:

- 1) Kollajenozlar: Skleroderma, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, ankilozan spondilit, polimiyozit-dermatomyozit
- 2) İlaçlar: Nitrofurantoin, sulfasalazin, amiodaron, propranolol, penisilamin, altın, dilantin, bleomisin, busulfan, prokarbazin, metotreksat, klorambusil, oksijen, mitomisin-c
- 3) Pnömokonyoz: Silikozis, asbestozis, berilyozis, kömür işçileri pnömokonyozu, siderozis, stanozis, talk
- 4) Hipersensitivite pnömonitisi (çiftçi akciğeri gibi)
- 5) İdiyopatik: Bronşiyolit obliterans organizing pneumoniae, primer biliyer siroz, idiyopatik trombositopenik purpura, enflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün hemolitik anemi
- 6) Diğerleri: Sarkoidozis, amiloidoz, eozinofilik granülom, lipoid pnömoni, Gaucher hastalığı, lenfanjitik karsinomatozis, bronkoalveoler karsinom, Nieman-Pick hastalığı, pulmoner lenfoma, lenfanjiyoleiomyofomatozis, tüberöz skleroz, AIDS, eozinofilik pnömoni, kemik iliği transplantasyonu, alveoler proteinozis, alveoler mikrolitiyazis, diffüz alveoler hemoraji sendromu

*** İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI & TEDAVİ:**

İntersisyel akciğer hastalığına yol açtığı bilinen bir etken varsa ilk ve en önemli aşama o etkenden uzaklaşmadır. Örneğin hipersensitivite pnömonilerinde hastalığa yol açan etkenden uzaklaşma ve kortikosteroidler ile tedavi hastanın 3-6 ay içinde tamamen eski haline dönmesini sağlayabilir. Yine kronik eozinofilik pnömonilerde 3-6 aylık steroid tedavisi ile klinik, fonksiyonel ve radyolojik iyileşme sağlanabilir. Diğer yandan fibrozisin oturmuş olduğu olgularda prognoz kötüdür. Bu hastalıklarda kortikosteroidler sitotoksik ilaçlar ile beraber kullanılmaktadır. Yine fibrozan alveolit ve Wegener granülomatozu gibi vaskülitik hastalıklarda kortikoterapiye sitotoksik ilaçlar eklenmektedir. Bu kombinasyon bile ancak hastaların % 20-30 'nda faydalı olabilmektedir. Bu kombinasyonun başlatılmış olduğu olgularda 6-12 ay geçmesine rağmen regresyon veya stabilizasyon elde edilememişse tedavi sonlandırılır. Plazmaferezis işlemi diffüz alveoler hemoraji sendromunda fayda getirebilir. Hipoksemisi

olan olgulara sürekli oksijenoterapi uygulanır. Rutin Pnömonokok ve İnfluenza aşılı yapılır. Son çare akciğer transplantasyonudur.

* İNTERVERTEBRAL DİSK & ANATOMİ:

Fibrokartilajinöz bir yapıdır. Damar ve sinir içermez. Başlıca fonksiyonu şoku absorbe etmektir. Atlantoaksiyel eklem dışındaki vertebralar arasında toplam 23 disk vardır. Torasik bölgede en ince, lomber bölgede en kalındır. Vertebrada sponjiyöz kemiğin çevresinde, arkada zayıf olan bir kemik kalınlaşması (epifizeal halka) vardır: "The randleiste of Schmorl" .

Disk, diskin ortasında nukleus pulposus, bunu altta ve üstte vertebra korpuslarından ayıran iki kıkırdak plağı ve kalın bir fibröz halka olan anulus fibrozus ibarettir. Nukleus pulposusu çevreleyen anulus fibrozis kıkırdak plaktan başlar, anterior ve posterior longitudinal ligamanlara ve vertebranın kemiğine yapışır. Anulus fibrozisin en kalın olduğu yer önde ve yanda "kuvvetli" anterior longitudinal ligamanlara bağlandığı yerdir. Anulus fibrozis arkada en incedir ve zayıf posterior longitudinal ligamana gevşek olarak bağlıdır. Posterior longitudinal ligaman, spinal kanal içinde uzanarak vertebra korpuslarını birleştirir. **BAKINIZ DİSK HERNİSİ**

* İNTERVERTEBRAL DİSK & ENFEKSİYON:

Mikroorganizma tanı ve tedavi amacıyla yapılan işlemlerde direkt inokülasyonla veya diğer bölgelerdeki enfeksiyonların yayılmasıyla oluşur. İlk durumda Gram(+) koklar, ikinci durumda Gram-negatif basiller önemli rol oynar. Tüberküloz gibi diğer enfeksiyonlar vertebrayı harap ederek indirekt olarak diski etkilerken Brucella doğrudan diski harap eder ve disk aralığını daraltır. Böylece vertebralarda füzyona neden olur. Brucella 'da lokal ağrı en erken belirtidir. 41-60 yaş arasındaki hastalarda özellikle Brucella spondiliti sıktır. Spondilitten 1-6 ay sonra radyolojik değişiklikler ortaya çıkar.

* İNTRAPULMONER BASINÇ:

Solunum esnasında havayolu direncini yenmesi gereken basınçtır. İnspirasyon ve ekspirasyonla azalıp artar. Hava akımı olmadığı zaman intrapulmoner basınç intratorasik basınca eşittir.

* İNTRATORASİK BASINÇ:

Hava, solunum sistemi içinde hareket halinde olduğu zaman intratorasik basınç, elastik dirence karşı gelen kuvvetle non-elastik dirence karşı gelen kuvvetin matematik toplamına eşittir. İntratorasik basınç plevra içi basınca eşittir. Ayakta veya dik oturur durumdaki şahısta özefagus içi basınç yine plevra basıncına eşittir. İntratorasik basıncın atmosfer basıncının üstüne çıkması, boyun venlerinde ekspirasyon sırasında daha belirginleşen dolgunluğa neden olur.

* İNTRAVENTRİKÜLER BLOK:

Taşikardi, myokardit, iskemi, dijital entoksikasyonu esnasında intraventriküler blok meydana gelebilir. Bunun sonucunda EKG 'de "elektriki alternans" ortaya çıkar.

* İNTRENSEK ALVEOLİT:

Nasıl inhalasyon yoluyla gelen antijenler ekstrensek alveolit yapıyorsa dolaşım yoluyla gelen antijenler de intrensek alveolit yapabilmektedir. Vaskülitler, idiopatik pulmoner fibrozis, Wegener granülomatozisi örnek olarak verilebilir.

* İNVAJİNASYON:

İnce barsak leiomyomları kanar ve invajinasyona yol açarlar. Yine Actinomyces barsakta poliplere yol açıp invajinasyona neden olur.

Çocukta sıktır. Yetişkinde invajinasyon nedeni genelde beniyen bir tümördür. Ağrı şiddetlidir ama devamlı değildir. Ağrısız zamanlarda dizlerini büküp sakince yatar. İnvajinasyonda dışkılama normaldir veya ishal vardır. İnvajinasyonda "ağaç çileği jölesi" şeklinde dışkı karakteristiktir. İnvajinasyon devam ederse solukluk, terleme, susuzluk ortaya çıkar. İnvajinasyonda karında sucuk şeklinde bir kitle hissedilebilir. Feçeste kan varsa "sucuk" mutlaka palpe edilir. İnvajinasyonda sucuk bazan anüsten dışarı çıkabilir. İnvajinasyonun prolapsustan farkı şunlardır: İnvajinasyonda deri-barsak arasında devamlılık

yoktur ve mukoza mordur. Prolapsusta ise mukoza ile deri arasında birleşme-devamlılık vardır ve mukoza gül rengindedir.

*** İNVAZİF BRONKOPULMONER ASPERJİLLOZİS & KLİNİK:**

İmmünoşüpresyon veya myelosüpresyon bulunan kişilerde ortaya çıkan en önemli fungal pnömonidir. Nadiren normal kişilerde de görülebilmektedir. Bununla beraber en büyük risk myelosüpresyondur.

Aspergillus damar içine invaze olup akciğer parankiminde nekroza neden olmaktadır. Klinikte pnömoni bulguları vardır. Hastalık yüksek ateş, yan ağrısı, nefes darlığı, öksürük ve hemoptizi ile seyreden nekrotizan, hızlı seyirli bir bronkopnömoni ile karakterizedir. Bazan nedeni bilinmeyen ateşe granülositopeni eşlik eder. Çünkü invazif pulmoner asperjillozis olgularının 1/3 'nde solunum semptomları radyolojik bulgulardan sonra ortaya çıkabilir.

Bilgisayarlı tomografide halo belirtisi, kavitasyon gösteren nodüler opasiteler olması, nötropeniden çıkarken kavitasyon ve hava yarımayı (air crescent) saptanması tanıyı destekleyen önemli bulgulardır.

*** İNVAZİF BRONKOPULMONER ASPERJİLLOZİS & RADYOLOJİ:**

Semptomlar ilk ortaya çıktığında olguların 1/3 'nde akciğer grafisi normaldir. Radyolojik olarak sınırları net olmayan, yuvarlak, yamalı tarzda bronkopnömonik infiltrasyonlar invazif asperjillozisin en sık görülen bulgudur. Bu gölgelerin Aspergillus'a bağlı vasküler invazyondan kaynaklanan infarkt alanlarını temsil ettiği sanılmaktadır. Diffüz infiltrasyonları ise daha çok akciğerin periferik kısmında yerleştiği bildirilmektedir. Tek yada multipl yuvarlak pnömoni alanları 7-28 günde yavaş yavaş büyür ve sonunda segmenter yada lobar konsolidasyonlara dönüşebilir. Konsolidasyon alanları içerisinde nadiren hava bronkogramı görülebilir.

İnvazif bronkopulmoner asperjilloziste hemorajik bir enfarkt ve ince enflamatuvar reaksiyondan oluşan duvarlara sahip koagülatif nekrozla karakterize olduğundan bazan lezyonun santralinde kanamaya bağlı hiperdens alanlar gözlenebilir. Bu nekrozun sonucu olarak oluşan kavite formasyonu başlangıçta radyolojik olarak genellikle gözlenmez. Kavitasyonun nötrofillerin infiltrasyon alanına mobilize olduğu, nötropeni halinin ortadan kalktığı dönemde meydana geldiğine dair belirtiler mevcuttur. Bu nedenle kavitasyon, defans yanıtını yansıtan olumlu bir belirtidir.

İnvazif bronkopulmoner asperjilloziste hiler lenfadenopati beklenmeyen bir bulgudur. Göğüs duvarı ve mediastinal oluşumların invazyonu nadirdir. Plevral efüzyon ise sadece akciğer enfarktüsü gelişen olgularda gözlenir.

*** İNVAZİF BRONKOPULMONER ASPERJİLLOZ & TANI:**

İmmünoşüpresif olgularda yüksek mortalite ve invazif girişimlerin güçlüğü nedeniyle, doku invazyonu gösterilmese bile, solunum sekresyonlarında Aspergillus saptanması tedavi endikasyonu olarak kabul edilebilir. Buna karşılık Aspergillus saptanmaması tanıyı dışlamaz. Yüksek riskli erişkin hastalarda serumda Aspergillus 'a özgü galaktomannan antijeninin saptanması veya titrasyonun artması invazif asperjillozis 'in erken tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

*** İNVAZİF BRONKOPULMONER ASPERJİLLOZ & TEDAVİ:**

Tedavide amfoterisin-B dezoksilat (1-1.5 mg/kg/gün) kullanılır. Amfoterisin B, % 5 dekstroz içinde verilmeli, serum sodyum, potasyum ve magnezyum düzeyleri izlenmelidir. Amfoterisin B infüzyonu sırasında ve sonrasında sıklıkla febril reaksiyonlar görülebileceğinden premedikasyon yapılmalıdır. Standart bir tedavi süresi yoktur, süre hastanın klinik durumuna göre ayarlanmalıdır. İlaç, klinik ve radyolojik olarak tam düzelme olana dek kullanılmalıdır. Böbrek toksisitesi saptanan, intravenöz amfoterisin B 'yi tolere edemeyen veya daha yüksek doz gerekenlerde lipozomal amfoterisin B kullanılabilir. Lipozomal amfoterisin-B 'nin koloni stimülan faktörlerle beraber kullanılması daha faydalı olabilir. Toksik profiline rağmen prognoz kötüdür. İtrakonazol ise tedavide yeni bir seçenektir. Hasta nötropeniden çıktıktan ve klinik ilerleme durduktan sonra oral itrakonazol tedavisi (400-800 mg) uygulanabilir. Tekrarlayan immünoşüpresif tedavi gereksinimi olan lösemik hastalarda tedaviden sonra sebat eden nodüler infiltrasyon, tek miçetoma ve kavitelerin cerrahik olarak çıkartılması önerilmektedir.

*** İPRATROPIUM BROMİD: (SCH 1000)**

Atropinin kuvarterner bir isopropil derivativesidir. 4 değerkli bir amonyum bileşigidir. Suda kolayca çözüdüğünden solunum sisteminde olabildiğince homojen dağılır. Lipidlerde az eriyen ve bu yüzden de biyolojik membranlardan çok az geçebilen lokal etkili bir bronkodilatatördür. Akciğere inhale edilen dozun ancak % 1'i pulmoner epitelden absorbe edilir. M2 ve M3 muskarinik reseptörleri birlikte bloke etmektedir. İpratropiyum 3 dakika içinde maksimum cevabın % 50 'sini, 30 dakika içinde % 80 'ni, 1.5-2 saat içinde % 100 'nü göstermektedir. Etkisi beta-2 agonistlerden geç başlar, 30-90. dakikada maksimum düzeye ulaşır ve 4-6 saat sürer. Eliminasyon yarı ömrü 3-4 saattir. İlacın 250 ve 500 mikrogramlık flakonları mevcuttur. Ölçülü doz inhaler preparatının her püskürtmesi 20 mikrogram ipratropium içerir. Beta blokerlerin neden olduğı astım atağında ilk tercih edilen ilaçtır. İpratropiyum bromür, gerek beta blokerler, gerek SO2 gibi iritanlara gerekse gastroözefajeal reflüye bağlı bronkospazmı bloke edebilmektedir.

5 yıl süreyle ipratropiyum bromür kullanan olgularda FEV1 düşme hızında bir değışiklik saptanmamıştır. Öksürüğe neden olabilir, vagusu irrite ederek veya inhibitör M2 reseptörlerini bloke ederek bronkospazma yol açabilir. Olguların % 20-30 'nda ağızda kuruluk ve kötü tad hissi yaratabilir. Bulanık görmeye neden olabilir. Mukosiliyer klirensi azaltabileceğı iddia edilmişse de böyle bir etkisi gösterilememiştir. İntravenöz verilmesi kûrariform etki yapacağından tercih edilmez. Aerosol şeklindeki ipratropiyum bromidin önemli yan etkilere sebep olması için normalde kullanılan dozun 100 kat fazlasının kullanılması gerekir.

Antikolinerjiklerin allerjik enflamasyon üzerine olumsuz etkileri vardır. Perenniyal allerjik rinitli olgularda ipratropiyum bromid ile histamine verilen nazal reaktivite artmış ve nazal lavaj sıvısındaki eozinofillerde 5 kata varan bir artış meydana gelmiştir. Antikolinerjik tedavinin astımda geri planda kalmasının bir nedeni de budur.

* İRİNİOTEKAN: CPT-11

Kamptotesin 'in suda çözünen bir analogudur. Şiddetli toksisite nedeniyle 1970 'lerde bu ajanla ilgili klinik çalışmalar durdurulmuştur. Daha sonra küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde denenilen irinotekanın bir faz II çalışmada % 30 'u geçen bir yanıt oranı oluşturabileceğı görülmüştür. İrinotekanın sisplatin ile kombinasyonu yanıt oranını % 50 'nin üzerine çıkarmıştır. İrinotekanın biranalogu olan topotekan ile de benzer sonuçlar alınmıştır.

* İRRİTABL KOLON SENDROMU:

İnsanların % 15-20 'sinde vardır. Stres olayın başlamasında çok önemli bir role sahiptir. Hem ince barsak hem kolonda motilite bozukluğu vardır. Ayrıca semptomların belirgin olduğı dönemlerde barsakta motilite artışıyla birlikte yüksek amplitüdlü basınç dalgaları da oluşmaktadır. Barsak hareketinden sonra karın ağrısının hafiflemesi, ağrıyla birlikte dışkının yumuşaması, ağrıya paralel olarak barsak hareketlerinin sıklaşması, karın gerginliğı gözlenebilir.

* İRRİTAN RESEPTÖRLER:

Akciğerde özellikle karinada yerleşmişlerdir. Stimülasyonları öksürük, taşipne ve bronkokonstriksiyona neden olur.

* İSCHİORECTAL APSE:

Os ischii ile musculuc levator anii arasındadır.

* İSKEMİK KALP HASTALIĞI & HİSTOLOJİ:

Başlıca 3 özellik saptanır:

- 1- Myositlerin biçim ve boyutları bozulmuştur. Atıklar ekstrasellüler alanda birikirler ve daha sonra makrofajlar ve fibroblastlar aracılığıyla fagosite edilirler.
- 2- Myositler ultrastrüktürel dejeneratif değışiklikler gösterirler. Bunun en belirgin örneğı myofibrillerin görülmeyişidir. Lipofüssin hücre bileşenleri yıkımının bir kanıtıdır. Mitokondrilerde de değışiklik vardır. Ancak akut hücresel nekroz bulgusu yoktur.
- 3- İntersisyumda olağandışı fazla miktarda matriks proteinleri bulunur. Ayrıca bu alanda çok sayıda makrofaj ve fibroblast da vardır. Ekstrasellüler alan genişler ve myokard hücreleri fibrotik septalarla birbirlerinden ayrılırlar.

*** İSKEMİK KALP HASTALIĞI & PROGNOZ:**

Kalp te kronik iskemi fibrozise yol açar.

*** İSKEMİK ÜLSER:**

Tromboz, ateroskleroz, emboli, Buerger hastalığı, diyabet, Reynaud hastalığında iskemik ülser görülebilir. Çok ağrılıdır. Gittikçe derinleşir. Çevresi soğuk ve mordur.

*** İŞÜRİ:**

Maksimal dolan mesanenin azar azar damlamasıdır. Karın duvarı gevşekse veya karın içi basınç arttırılamıyorsa işüri oluşur. Mesane taşları ve mesanedeki yabancı cisimler işüriye neden olurlar.

*** İYODOFORM:**

Sarı renkli, suda erimeyen, özel bir kokusu olan bir tozudur. Antiseptik olarak kullanılır. Isıtılınca iyot gazını verir.

*** İYONİK KATI:**

Katı halde çok sağlamdırlar. Erime noktaları çok yüksektir. Suda çok iyi çözünürler ve elektriği iyonlarla iletirler.

*** İYONLAŞMA ENERJİSİ:**

Atomdan bir elektronun atoma ait olamayacağı kadar bir uzaklığa kadar götürülmesi için verilmesi gereken enerjidir.

$X^0 \rightarrow X^{+1}$ ve elektronun açığa çıkması için E1 enerjisi gereksin

$X^{+1} \rightarrow X^{+2}$ ve elektronun açığa çıkması için E2 enerjisi gereksin

$X^{+2} \rightarrow X^{+3}$ ve elektronun açığa çıkması için E3 enerjisi gereksin; bu durumda $E3 > E2 > E1$ olarak çıkacaktır. Çünkü E1 'de bir protona bir elektron çekimi varken E2 'de bu oran 2 proton fazlalığı karşı bir elektron, E3 'de ise 3 protona 1 elektron olacaktır. Atomdan değerlik elektron olmayan bir elektron koparılacağı zaman bunun için gerekli enerji bir önceki iyonlaşma enerjisine göre çok büyük bir fark gösterecektir. Buna bir örnek olarak Alüminyum-13 'ü verelim.

Al-13: (1s²) (2s²) (2p⁶) (3s²) (3p¹)

Görüldüğü üzere değerlik elektron sayısı 3 olan alüminyumda $E1 < E2 < E3$ olacaktır ama $E4/E3$ oranı diğer, birbirini takibeden iyonlaşma enerjileri oranından büyüktür.

İki atom arasındaki A-B bağı düşünelim. A 'nın $E1 > B$ 'nin $E1$ 'i olsun. Bu demektir ki A atomu elektronları B 'den daha çok kendine doğru çekmektedir. Aradaki iyonlaşma enerjisi farkı ne kadar yüksek ise molekül o kadar iyoniktir.

*** İYONOSFER:**

Güneşin ultraviolet ışınlarıyla atmosfer molekülleri arasındaki fotokimyasal reaksiyon sonucu birkaç iyon tabakası oluşur. Yeryüzünden itibaren 50 ila 400 miller arasında yer alır. İyonosfer, radyo dalgalarının elektromanyetik dalgalarını yansıtması nedeniyle önemlidir. Bu bölgede ısı 2000 santigrad dereceye yükselir.

*** İYOT:**

Tüm insan vücudunda toplam 50 mg. kadar iyot vardır. Günde 100-200 mikrogram iyot alınır. İnce barsaktan emilen iyot plazma proteinlerine gevşek bağlanır. Ağızdan alınan iyotun 2/3 'ü idrarla atılır, 1/3 'ü tiroid bezine alınır. Tiroid bezinde 10-15 mg. iyot bulunur. Tiroidin iyot alıp kullanması TSH kontrolündedir. Ergenlik ve gebelikte iyot ihtiyacı artar. Uzun süreli iyot eksikliği tiroid bezi hipertrofisine neden olur.

*** İZOENZİM: BAKINIZ İZOZİM**

*** İZONİAZİD & DİRENÇ:**

Tüberküloz basili için izoniazide doğal rezistans oranı milyonda 1 'dir. Başlıca katG ve inhA gen mutasyonları ile izoniazid direnci gelişir. KatG mutasyonu izoniazid direncinin % 10-20 'sinden sorumludur. 1950'li yıllarda katalaz üretmeyen suşların izoniazide dirençli olduğu gözlenmiştir.

İzoniazide rezistan olan basiller peroksidazdan yoksundurlar. İzoniazide direnç kazanan basil virulansını kaybeder ve boyanma karakterlerinde değişiklik meydana gelerek Ziel-Neelson metoduyla boyanmazlar.

Yöredeki izoniazid direnç oranı % 4 ‘ün altında ise başlangıç tedavisi üçlü olabilir. Ülkemizde izoniazide karşı rezistans % 31 civarında bulunmuştur.

*** İZONİAZİD & FARMAKOLOJİ:**

İzoniazid tüberküloz basiline katalaz ve peroksidaz enzimlerini inhibe eder. İzoniazide dirençli mutantlarda her iki enzim aktivitesi düşük olarak bulunmuştur. Mikolik asid sentezini inhibe ettiği için hücre zarında yapısal bozukluklar meydana getirir. Hücrenin yapısal komponentleri hücre dışına çıkar.

İzoniazidin postantibiyotik etkisi vardır. Gereken dozun günde tek seferde verilmesi etkiyi artırır. İzoniazid, plevra ve meninks gibi zarları kolayca geçer, asetilasyonla inaktive olur. Eskimo, koreli ve japonlarda inaktivasyon hızlıdır.

*** İZONİAZİD & HEPATOTOKSİSİTE:**

1963 yılında Amerikan Toraks Derneğinin tüm tüberkülin testi pozitif kişilere, yaşa bakılmaksızın 1 yıl süreyle INH verilmesini kararlaştırdıktan sonra, 1969 ‘da Schärer ve Smith, INH alan olgularda % 10.3 oranında karaciğer fonksiyon bozukluğu görüldüğünü bildirmişlerdir (Özsöz A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1993; 7: 20-3). INH profilaksisi yapılmış 13.838 olguda hepatotoksitenin yaşlara göre dağılımı 0-20 yaş için % 0, 20-34 yaş aralığı için % 0.3, 35-49 yaş aralığı için % 1.2, 50-64 yaşlarında ise % 2.3 oranında olduğu; alkol kullanımı ile riskin arttığı bildirilmiştir (Kopanoff DE et al. Am Rev Respir Dis 1978; 117: 991-1001).

35 yaşın üstünde izoniazide bağlı hepatotoksiste oranı % 2 ‘dir. İzoniazidin hepatotoksik etkisinden monoasetil hidrazin sorumlu tutulmaktadır. İzoniazid vücutta asetil izoniazid → izonikotinik asid + monoasetil hidrazine dönüşür. Hızlı asetile edenlerle yavaş asetile edenlerde hepatotoksiste benzerdir. İzoniazidin hepatotoksik etkisinden monoasetil hidrazin sorumlu ise bu durumda hepatotoksitenin izoniazid dozu arttıkça artması lazımdır. Rifampisin eşzamanlı kullanımı hidrazin oluşum hızını artırabilir.

*** İZONİAZİD & TARİHÇE:**

İzoniazid 1912 ‘de keşfedilmiş ancak 1950 ‘li yıllardan itibaren kullanılmaya başlanmıştır.

*** İZONİAZİD & YAN ETKİ:**

N-Asetil transferaz aktivitesi düşük olan hastalarda prokainamid, hidralazin ve izoniazide karşı lupus benzeri reaksiyonlara eğilim fazladır.

İzoniazid toksik psikoz ve jeneralize epileptik konvulsiyonlar yapabilir. En sık görülen toksik etki periferik nöropatidir. En erken semptom parestezidir. Her 100 mg. izoniazid için 10 mg. piridoksin verilmelidir. Yalnız 50 mg/gün ‘ün üstünde verilen B6 vitamini izoniazidin etkisini azaltır. Kronik alkolizm, diyabet, gebelik, adolesan dönem, üremi, kanser, malnütrisyon, epilepsi, HIV ve ileri yaşta piridoksin kullanımı rutin olarak önerilmektedir.

*** İZOPRENALİN:**

Hem beta-1 hem beta-2 adrenerjik reseptörleri uyarır.

*** İZOPROTERENOL:**

Hem beta-1 hem beta-2 adrenerjik reseptörleri uyarır. Etki süresinin kısa olması yanında katekol-O-metil transferaz ile parçalanmasından oluşan 3 metoksi-izoproterenolün bronkospazma yol açıcı etkisi vardır. Bu nedenle bronkodilatör olarak kullanılmaz. Gastrointestinal sistemde parçalanır. Sistolik hipertansiyon, baş ağrısı, tinnitus, sinirlilik yapabilir.

*** İZOSİYANAT:**

İzosiyanatlar ilk olarak Wurtz ve arkadaşları tarafından 1848 ‘de tanımlanmıştır. Oldukça reaktif olan düşük molekül ağırlıklı kimyasal maddelerdir. Vücut proteinleriyle spontan reaksiyona girerler.

*** İZOZİM: İZOENZİM**

Katalitik aktiviteleri aynı, elektroforetik göçü, doku dağılımı, inhibitör ve aktivatörlere verdiği reaksiyon farklı olan biyolojik enzim formlarıdır. Mesela kreatin fosfokinazın 3 izozimi vardır.

*** İZOTOP:**

Atom numaraları aynı, kütle numaraları farklı (nötron sayıları farklı) atomlardır. Nötron atomun kimyasal özelliklerini etkilemez. Bu yüzden izotopların kimyasal özellikleri aynı fakat fiziksel özellikleri farklıdır.

*** JACKSONİEN EPİLEPSİ:**

Motor frontal bölgenin nöbetidir. Özelliği, anormal deşarjın motor homonkulus boyunca yayılmasıdır.

*** JACOB-CREUTZFELD HASTALIĞI:**

Adultte myoklonus ve demansla seyreden, fatal, subakut nadir görülen bir hastalıktır. Hastaların çoğu bir yıl içinde ölür. Hastalık etkeni deneysel olarak enfekte dokudan hayvanlara ve insanlara inokülasyon yoluyla bulaşabilmektedir. Etiyolojik etken formalin dahil alışılmış sterilizasyon prosedürleriyle etkisiz hale getirilemez. Ajan olarak yavaş virus enfeksiyonu veya prionlar sorumlu tutulmaktadır. Lezyonlar mikroskobik olarak gri cevheri tutar. Serebral kortikal nöronlarda kayıp, reaktif astrogliozis, sponjioform değişiklikler ve nöropilde çok sayıda vaküol varlığı saptanır.

*** JERVELL-LANGE-NIELSEN SENDROMU:**

QT uzaması, sağırılık ve aritmiler vardır.

*** JİNANDROBLASTOM:**

Östrojen ve androjen salgılayan bir over tümörüdür. İyi huylu, genelde tek taraflı ve küçüktür.

*** JİNEKOMASTİ:**

Östrojen benzeri ilaçlar (fenotiyazin, spironolakton, dijitalis glikozidleri) ve simetidin jinekomastiye neden olabilirler.

*** J RESEPTÖRÜ:**

Akciğerde jukstakapiller konumda yerleştirilmiş reseptörlerdir. İmpulsları merkeze myelinsiz sinirlerle nakloldüğünden ileti yavaştır. J reseptörlerinin uyarılması larinks addüktör kaslarında kasılma ile ani laryngospazma neden olur. J reseptörleri hızlı adaptasyon gösterir.

*** JUGULER VENÖZ DOLGUNLUK:**

Perikardit, vena kava superior sendromu, konjestif kalp yetmezliği, ileri amfizemde görülür.

*** JUKSTAGLOMERÜLER APARATUS:**

Afferent arteriyolün glomerüle girişindeki media tabakasında iri, poligonal, epiteloid hücreler vardır. Bir iki sıra halinde dizilen ve aslında vasküler düzkas hücrelerinin modifikasyonu ile gelişen bir yapı, myofilamentler ve zengin bir adrenerjik-mielinsiz sinir ağı taşır. Sitoplazmalarında granül içeren bu hücrelere "jukstaglomerüler hücreler" denir ve makula densa ile birlikte jukstaglomerüler aparatusu oluşturur.

*** JUNCTIONAL RİTİM:**

Üst nodal ritim ise P dalgaları negatiftir.

*** JUVENİL POLİP:**

15 yaşın altında görülür. Genellikle rektosigmoid bölgede 1-3 adet olarak gözlenir. En sık 5 yaş civarında görülür. Hematokezyaya yol açar.

*** JUVENİL POLİPOZİS:**

Adenomatöz poliplerden farklı olarak maliyn potansiyeli olmayan, çoğu kez kolonda, ince barsak ve midede yerleşebilen, sellüler stroma, dilate glandlarla karakterize, familial olması muhtemel, bazı konjenital anomalilerle beraber olabilen bir gastrointestinal polipozis türüdür.

*** KABAKULAK:**

Kabakulağa neden olan Mumps virusu aslında bir Paramyxovirustur. Mumps sadece insanda viremi yapar. Hastalık genelde unilateraldir ve ilk tutulan sağ taraftır. % 30-40 olguda 1-2 gün sonra diğer parotis bezi şişer. Parotis üzerindeki deri kızarıktır. Çiğnemekle ağrı vardır. Ateş 3-4 gün, parotis şişliği 1 hafta sürer. Lökopeni olabilir. Ateş düşüp tekrar yükselirse komplikasyon vardır. Mumps komplikasyonları: Menenjit, meningoensefalit, orşit (yalnız bu komplikasyon bülüğ çağının üstündekiler için geçerlidir), pankreatit, tiroidit, plörit, hepatit, artrit, otit interna, hemorajik nefrit. Kabakulak meningoensefalitinde mortalite % 0.5-1 'dir. Kabakulağa bağlı otit interna kalıcı sağırılık yapabilir. 10 gün yatak istirahati alanlarda % 90 komplikasyon görülmez. Ağır üremik sendrom kabakulak ile karışabilir. 10. günden sonra immün floresan yöntem, kompleman birleşmesi, hemaglutinasyon inhibisyon testleri yapılabilir. İdrar ve tükürükten üretilen mumps, dev hücreli sinsisyal görünüm yapar yani sitopatiktir. Doğal kabakulak enfeksiyonu ömür boyu immünite verir. Mumps atenüe canlı virus aşısı 10 yıl korur.

*** KADMIYUM & BİYOLOJİ:**

Kadmiyumun insan vücudundaki tam rolü bilinmemektedir. Fakat kükürt ile % 2.9 oranında "metalotionein" adlı proteinin yapısında yer aldığı gösterilmiştir.

Şimik bronkopnömoni, toksit nefrit, böbrekte kortikal nekroz ve proteinüri meydana getirebilir. Kadmiyum dumanlarının inhalasyonu nedeniyle pnömokonyoz gelişebilir. Ölüm nedeni sıklıkla böbrek yetmezliğindendir.

*** KADMIYUM & KİMYA:**

Kadmiyum metali nötronları absorbe eder. Bu yüzden nükleer füzyon tepkimelerini sınırlamakta kullanılır.

*** KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞI:**

Hiperkapni serebral vazodilatasyon nedeniyle kafa içi basıncını artırır. Artmış kafa içi basınç kafa travmalı olgularda beyin perfüzyonunu düşürerek sekonder beyin doku hasarı yaratmaktadır. Kafa içi basınç artışında Cheyne-Stokes solunumu görülebilir. Kafa içi basınç artışı durumlarında ponksiyon, serebellar herniyasyon riski nedeniyle kontrendikedir.

*** KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞI & TARİHÇE:**

1901 yılında Kocher intrakraniyal tümörlerde kafa içi basınç artışını 4 evreye ayırdı. Birinci dönemde tümör hacmindeki artış beyin-omurilik sıvısı ve ven hacminin azalmasıyla kompanze edilmektedir. İkinci dönemde kompanzasyon mekanizmaları yetersiz kaldığından hasta uykulu olmakta ve baş ağrısından yakınmaktadır. Üçüncü dönemde şuur bozukluğu, bradikardi ve hipertansiyon gelişmektedir. Dördüncü yani son dönemde şuur tamamen kaybolur, pupillalar fiks olur ve tansiyon düşer, hasta ölür.

*** KAFA TRAVMASI: BAKINIZ TRAVMA & KAFA**

*** KALA-AZAR:**

Akdeniz bölgesinin hastalığıdır. İntermittan ateş, lökopeni, lenfadenopati ve splenomegaliyle karakterizedir.

*** KALLİKREİN-KİNİN SİSTEMİ:**

Pıhtılaşma mekanizmasıyla yakından ilişkilidir. Prekallikreinden oluşan kallikrein kininojenden bradikinin sentezletir. Yine faktör XIIa, prekallikrein aktivatöre etki ederek plazminojenden plazmin oluşturur.

*** KALORİ:**

20 yaşın üstünde günlük kalori gereksinimi kadında 2300 Kcal, erkekte 3500 Kcal kadardır. Enerjinin % 40-50 'si karbonhidrattan gelmelidir.

*** KALP:**

İnsan kalbi adrenerjik bir organdır.

Toraks veya abdomen kompresyonunda kan kalbe geçer ve kalp içi basınç artar.

*** KALP & BOŞLUKLAR:**

Sağ atriyumda 5-8 cm.H₂O varken sağ ventrikülde 20-25 cm.H₂O basıncı vardır.

*** KALP & DİYASTOL:**

Diyastol esnasında (faz 4) kontraktil hücreler polarizedir.

*** KALP & İLETİM SİSTEMİ & ANATOMİ:**

Atrioventriküler düğümünden çıkan sol dalın 3 dalcığı ve sağ dal Purkinje ağına bağlanır.

*** KALP & İLETİM SİSTEMİ & FİZYOLOJİ:**

Bir otomatik hücrenin uyarı çıkarma hızı spontan diyastolik depolarizasyonunun (buna diyastolik transmembran potansiyeli de denir) eşik potansiyeli değerine ulaşması için geçen zamana bağlıdır.

Hızlı cevaplı hücreler çoğunlukla atriyum ve ventrikül kasları ile intraventriküler ileti sisteminde bulunurlar. İstirahat potansiyelleri (- 80,-90 mV) civarındadır. Eşik seviyesi (- 70 mV) gibidir. Hızlı (Na⁺) kanalları ve yavaş kanallar (Ca⁺⁺ ve Na⁺) içerirler. Tetradotoksin ile hızlı (Na⁺) kanalları bloke olur.

Yavaş cevaplı hücreler sinus düğümü ve daha az miktarda atrioventriküler düğüm, mitral ve trikuspid kapakta bulunurlar. İstirahat potansiyeli (- 70 mV), eşik seviyeleri ise (- 55 mV) gibidir. Yavaş cevaplı hücrelerde hızlı (Na⁺) kanalları yoktur. Yavaş (Ca⁺⁺)-(Na⁺) kanalları kobalt, manganez, nikel veya verapamil ile bloke edilir.

İleti hızı atriyumda 1-2 m/sn, atrioventriküler düğümde 0.02-0.05 m/sn, Hiss-Purkinje sisteminde 1.5-3.5 m/sn, ventriküllerde 0.4 m/sn kadardır. İnce liflerde (kontraktil hücreler veya transisyonel hücreler) ve intercalated disklerin daha az bulunduğu liflerde (P hücreleri) ileti, kalın hücreler göre (Purkinje hücreleri) daha yavaştır. Sonuçta, uyarı ince lifli veya intercalated disklerin az bulunduğu bölgeden kalın lifli bir bölgeye geçtiğinde hızlanır. Örneğin uyarının atrioventriküler junction 'ın NH bölgesinden Hiss-Purkinje sistemine geçmesi gibi.

*** KALP & İLETİM SİSTEMİ & HÜCRE:**

Kalpte 3 tip özelleşmiş hücre vardır: P hücreleri, transisyonel hücreler, Purkinje hücreleri. Sinus düğümünde çok sayıda P hücresi yer alır. Bu hücreler impuls oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Sinus düğümünde iletimin yavaş olması kısmen, burada intercalated disklerin bulunmamasından dolayıdır.

Purkinje hücreleri Hiss demeti dalları ve purkinje ağında bulunurlar. Çok sayıda intercalated disk, az miktarda T sistemi içerirler. Bu yüzden hücre aktivasyonu sırasında küçük elektriksel akımların kaybolmasını ve hızlı iletim özelliklerini kazanırlar. Kontraktil hücreler, intercalated disklerinin olmasına karşın, çok sayıdaki T sisteminin içinden geçen elektrik akımının kaybolmasından dolayı Purkinje hücreleri kadar iletken değildirler.

Diğer kalp hücrelerine göre sinus düğümü hücrelerinin spontan diyastolik depolarizasyonu en kuvvetlidir ve belli bir zaman içinde daha fazla uyarı çıkarabilirler. Elektrofizyolojik olarak sinus düğümü hücreleri yavaş diyastolik depolarizasyon gösterirler.

*** KALP & KONTÜZYON:**

Kalp duvarında kontüzyon olduğunda enfarktüse benzeyen ama trinitrinle geçmeyen göğüs ağrısı olur. Kalp kontüzyonu → myokard enfarktüsü, perikard tamponadı ve aritmilere (ventriküler fibrilasyon, taşikardi vs.) yol açabilir. Kalp kontüzyonunda perikard yaralanmışsa hemotoraks meydana gelir. Atriyum yaralanmasında kan, perikard boşluğuna gider. Ama atriyum basıncı 4-6 mm.Hg olduğu için kan tekrar atriyuma geri döner. Ventrikül yaralanmalarında geri dönemez.

Kalp kapak yaralanmalarında en sık aort sonra mitral yaralanır. Çünkü aort kapağı öne çok yakındır. Pulmoner kapak olmadan yıllarca yaşanabilir. Trikuspid yetmezliğini venöz pulsasyonla anlayabiliriz.

*** KALP & SİNTİGRAFI:**

Talyum-201 sintigrafisinde myokardiyal perfüzyon defektlerinde geç imajlarda redüstribsiyon gözlenmesi canlı fakat iskemik myokardı gösterir. Redüstribsiyon göstermeksizin geç imajlarda sebat eden defektler genellikle myokardiyal skar dokusunu gösterir. Yalnız kalıcı defekte bile canlı doku bulunabilir. Pozitron emisyon tomografisiyle geç redüstribsiyon imajlarında kalıcı talyum defektlerinin % 53 'nde metabolik aktivite saptanmıştır. Bunun sebebi, geç redüstribsiyonda plazma talyum konsantrasyonunun azalmasıdır.

*** KALP & SİSTOL:**

Her venrikül sistölüyle yaklaşık 60-70 ml. kan kalbi terkeder. Kalbin atım hacmi 120-140 ml 'dir.

*** KALP & TAMPONAD:**

Bakınız perikard & tamponad

*** KALP TRANSPLANTASYONU & PROGNOZ:**

- 1) Kalp transplantasyonu yapılan hastalarda 1 yıldan sonraki birinci ölüm nedeni GRAFT ARTERİYOSKLEROZU 'dur. Transplantasyon sonrası üçlü immünosupressif tedavi alanlarda 5 yıllık sağkalım % 80-85 'dir.
- 2) Transplantların % 40-50 'si oportünistik enfeksiyonlardan ölür. En sık CMV ve Toxoplasma görülür.
- 3) Kalp transplantlarının % 1-16 'sında malinyite saptanır ve sıklık, genel popülasyonun 100 katıdır. En çok görülenler epidermoid karsinom (% 38) ve lenfomalar (% 17)'dir. Siklosporin A 'nın da lenfoma gelişimi üzerine patogenetik rolü vardır. Lenfomaların büyük kısmı B hücreli ve büyük hücreli immunoblastik tiptedir.

*** KALP & TÜMÖR:**

Kalbin tümörleri % 75 selim olup en sık görüleni miksomadır. Diğer selim tümörler rabdomyom, papiller fibroelastom, fibrom ve hemanjiyomdur. Lipomlar, primer kardiyak tümörlerin % 8-12 'sini oluşturur (Kodallı N. Heybeliada Tıp Bülteni 2005; 12: 104-6).

*** KALP & VENTRİKÜL & SAĞ:**

Sağ ventrikül normalde ince duvarlı, yüksek volümlü, düşük basınçlı bir pompadır. Normalde duvar kalınlığı 0.5 cm 'den az ve hilal şeklinde bir yapıdır. Dilate olduğunda elipsoid bir şekle dönüşür.

*** KALP & YETMEZLİK & SAĞ:**

En sık neden sol kalp yetmezliğidir.

*** KALSİFİKASYON & DİSTROFİK:**

Travmaya uğrayan yerlerde ortaya çıkar.

*** KALSİTONİN:**

32 aminoasidden oluşmuş bir polipeptiddir. PGI2 sentezini artırır.

*** KALSİTRIOL:**

D3 vitamini karaciğerde 25. pozisyonda hidroksil alarak 25-hidroksi kolekalsiferol 'e dönüşür. Bu bileşik böbrekte 1 numaralı pozisyonda tekrar hidroksil alarak 1,25 dihidroksi kolekalsiferol oluşur. Bu madde kalsitriol adıyla bilinir ve hormon olarak kabul edilir. Kalsitriol barsaktan kalsiyum emilimini artırırken kemikten de kalsiyum çıkışını kolaylaştırır. Bu sayede hiperkalsemik eğilim oluşturur. Kalsitriol sitotoksiklere bağlı alopesiyi önler.

Gamma-interferon 'a maruz kalan makrofajlarda 1-hidroksilaz ekspresyonu olmaktadır. Bu enzim 25-hidroksi kolekalsiferolü aktif metabolit olan 1-25 dihidroksi kolekalsiferol 'e (kalsitriol) çevirir. Kalsitriol makrofajların matürasyonunu ve fagositoz aktivitelerini artırır.

*** KALSİYUM:**

Vücutta toplam 1200 gram kalsiyum bulunmaktadır. Özellikle amorf kalsiyum fosfat ve kristalleri şeklinde iskelet yapısında yer alır. Biyolojik yönden tek aktif elementtir. Hücre dışı kalsiyum konsantrasyonu hücre içinin 100 katıdır. Kalsiyum hücre dışından hücre içine pasif olarak taşınır. Besinle günde 1 gram kadar kalsiyum alınır ve bunun yarısı emilir. Besin maddelerindeki okzalik ve fitik asid gibi maddeler kalsiyum ile çözünmeyen tuzlar oluşturarak emilimi güçleştirirler.

Kalsiyum tuzları asit ortamda daha iyi erirler, alevi kırmızıya boyarlar ve amonyum okzalat ile beyaz çökelek verirler.

Kalsiyum emilimi D3 vitaminin aktif formuyla düzenlenir. Kalsiyum plazma düzeyi 5 mEq/L veya 10 mg/dl civarındadır. Plazmada kalsiyum 3 şekilde bulunur:

- 1) İyonik veya serbest kalsiyum (plazma kalsiyumunun % 50 'si)
- 2) İyonize olmamış kalsiyum (sitrat kompleksi) (plazma kalsiyumunun % 5 'i)
- 3) Proteine bağlı kalsiyum (plazma kalsiyumunun % 45 'i)

*** KALSİYUM & İNTRASİTOPLAZMİK:**

Çizgili kaslar dışındaki hücrelerde intrasellüler kalsiyum belli bir seviyeye gelince "calmodulin" adlı bir maddeye bağlanır ve ilgili protein kinaz aktivasyonuna göre net etki oluşur. Kalsiyumun hücre içine girişi voltaj bağımlı ve reseptör bağımlı kanallar aracılığıyla olur. Düzkas hücresinde cAMP, kalsiyumun sitoplazma dışına taşınmasını hızlandırırken kalsiyum girişini de engeller. Düzkasın içinde artan (Ca^{++}) adenil siklazı inhibe eder. Beta agonistler cAMP 'yi arttırarak, kolinerjik antagonistler ise (Ca^{++}) akımını azaltarak etki gösterirler.

*** KALSİYUM KANAL BLOKERİ:**

Kalsiyum kanal blokerlerinin sağladığı vazodilatasyon temel olarak arteriyel sistemde görülür ve afterload 'da belirgin bir düşme meydana gelir. Verapamil, nifedipin ve diltiazem daha çok voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına etki eder. **İNTRASELLÜLER KALSİYUM 'A BAKINIZ.**

*** KALSİYUM KANAL BLOKERİ & AKCİĞER**

Ancak reversibl havayolu obstrüksiyonunda faydalı olabilirler. Çünkü (Ca^{++}) aynı zamanda egzozitoz için de gereklidir. Kalsiyum kanal blokerlerinin astmatiklerde bazal bronşiyal tonus üzerine etkileri olmadığı, buna karşın egzersize, hiperventilasyona, histamin ve metakoline bağlı bronkospazmı önleyebildikleri gösterilmiştir. Fakat bu koruyucu etki kısmi olup kişiler arasında önemli farklılıklar gösterir. Astmatiklerdeki bronkospazmın daha çok reseptöre bağımlı kalsiyum kanalları tarafından regüle edildiği ve dolayısıyla da hücre içi kalsiyum kaynaklarının daha önemli olduğu düşünülmektedir.

*** KALSİYUM KANAL BLOKERİ & YAN ETKİ:**

Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin gibi) refleks taşikardi yaratarak proteinüriyi arttırırken fenil alkilamin grubu kalsiyum kanal blokerlerinde rebound fenomeni daha azdır. Dolayısıyla bu grup proteinüriyi azaltır. Kalsiyum kanal blokerleri sıcak basması, baş ağrısı, baş dönmesi, göz kararması yapabilir.

*** KAMPTOTESİN:**

Bir bitkisel alkaloiddir. Topomeraz II inhibitörüdür. Kemik iliği depresyonu yapar.

*** KAN BASINCI & FİZYOLOJİ:**

İstirahatte inspirasyon-ekspirasyon dönemlerinde sistolik kan basıncı değişikliği 8 mm.Hg 'nın üzerinde değildir. Uyku esnasında kan basıncı ortalama 20 mm.Hg düşer. Emosyonel stresler kan basıncını 15-25 mm.Hg arttırırlar. Sistolik arter basıncı esas dalga ve yansıyan dalgaların birbiri üzerine eklenmesi ile ortaya çıkar. Aort kavsı ve karotis cisimciklerindeki basınç reseptörleri, sistemik kan basıncı artınca uyarılırlar ve solunumu yavaşlatırlar.

*** KAN BASINCI & OSİLASYON:**

Kan basıncındaki dalgalanmalar ilk kez 1733 yılında Stephen Hales tarafından tanımlanmıştır. Bununla birlikte bu fenomen üzerinde daha ayrıntılı açıklamalar ancak 1960 'lı yılların sonlarında Oxford Üniversitesinde Bevan ve arkadaşları tarafından ambülan deneklerde kontra-arteriyel kan basıncı gözlemlene tekniğinin geliştirilmesiyle mümkün olmuştur.

*** KAN BASINCI & REGÜLASYON:**

İnsanda kan basıncını kontrol eden faktörler ve sistemler arasında renin-anjiyotensin sistemi, sempatik sistem, atriyal natriüretik faktörler, sodyum ve su tutulumu, damar duvarının özellikleri sayılabilir. Bununla beraber kan basıncı regülasyonunda nöral mekanizmalar ve özellikle periferik damarlara ve kalbe giden sempatik sinir sistemi elemanları dominant rol oynamaktadır.

Kan basıncı moleküler düzeyde adrenerjik reseptörlerin hızla uyarılmasıyla ve hücre içi cAMP konsantrasyonlarının değişimiyle denetlenmektedir.

*** KANCALI KURT ENFEKSİYONU:**

Etkenler *Ancylostoma duodenale* ve *Necator Americanus* 'tur. Yurdumuzda Akdeniz ve Karadeniz bölgelerinde özellikle maden ocakları, narenciye ve çay bahçelerinde çalışanlarda sıktır. Dışkıyla dış ortama atılan yumurtalardan çıkan larvalar enfektif özellik kazandıktan sonra deriyi delip vücuda girer ve venöz yolla karaciğere oradan akciğere gidip evrimini tamamlar. Akciğerlerden bronşlar aracılığıyla orofarinkse ulaşan larvalar yutularak barsaklarda 2 ay içinde erişkin hale gelirler. Dışkıda yumurtaların aranması en yaygın tanı yöntemiştir.

Larvarın giriş yerinde kaşıntı, eritem, ürtiker, ödem veya püstül görülebilir. Reinfeksiyonda semptomlar şiddetlenmektedir. Larvaların göçü sırasında öksürük, kanlı balgamla birlikte soğuk algınlığını yada pnömoniye, bazan de anjini talikt eden bir tablo saptanabilir.

Tedavide 3 gün boyunca 2 x 100 mg veya 500 mg tek doz mebendazol veya tek doz olarak 400 mg albendazol kullanılır. Diğer bir alternatif ise pirantel pamoat 11 mg/kg tek dozda (maksimum 1 gram) kullanılabilir.

*** KAN GRUBU:**

120 çeşit kan grubu vardır. A, B, O kan gruplarında adı H faktörü olan bir sfingolipid sorumludur. H faktörü tüm eritrositlerde olduğu için buna karşı antikor oluşmaz. A kan grubunda A antijeni ve anti-A antikoruna vardır. Sıfır grubunda A,B antijeni yok iken hem anti-A hem anti-B antikoruna serunda vardır. AB grubunda iki antikorda olmadığı için bu olgular genel alıcıdır. O grubu da bu sebepten genel alıcıdır. A-B-O sistemi, santral sinir sistemi, epitel, kemik ve kıkırdak dokusunda yoktur. Epitelde de olmadığından saçtan kan grubu tayini yapılamaz. Özel bir durum olarak Bombay kan grubu denilen durumda H faktörü yoktur ve kişi O grubudur.

Kızılderililerin % 95 'i ve asyalıların çoğu O grubudur. Türkiye 'de insanların % 40 'ı A, % 14 'ü B, % 35 'i O ve % 6 'sı AB kan grubundandır.

*** KAN SAYIMI & OTOMATİK & ERİTROSİT:**

Manuel yöntemlerle eritrositleri doğru saymak pek mümkün değildir. Çünkü, sulandırma işlemi ve kamarada 500-1000 eritrosit sayılması, hata payının çok artmasına neden olmaktadır. Rutin uygulamada manuel sayımın vakit alması da ayrıca bir dezavantaj oluşturmaktadır. Kan sayım cihazları ise genellikle en az 10.000 civarında eritrosit sayılmaktadır.

*** KAN SAYIMI & OTOMATİK & HEMATOKRİT:**

Kan sayım cihazlarında hematokrit ölçülmemekte, MCV ve eritrosit sayımından faydalanılarak hesaplanmaktadır. Mikrohematokrit santrifüj yöntemi ile ölçülen hematokrit, kan sayımı cihazıyla ölçülenden biraz daha düşüktür. Çünkü santrifüje edilen eritrosit sütunu ne denli hızlı çevrilse de bir miktar plazma içermektedir. Buna rağmen mikrohematokrit santrifüj yöntemi, manuel yöntemler içinde en güvenilir olanıdır.

*** KAN SAYIMI & OTOMATİK & HEMOGLOBİN:**

Lökosit banyosunda siyanmethemoglobin yöntemi ile fotometrik olarak ölçülür. Ancak bu reaksiyon biraz yavaş olduğu için bazı cihazlarda sodyum-lauril-sülfat yöntemi kullanılmaktadır.

*** KAN SAYIMI & OTOMATİK & MCH:**

MCH (Mean corpuscular hemoglobin) eritrositlerin içerdiği ortalama eritrosit hemoglobin miktarını gösterir. Normal değeri 30-40 pikogramdır. Mikrositik eritrositlerin taşıdığı hemoglobin miktarı az olacağından MCV ile paralel seyrederek. Yani mikrositik eritrositler aynı zamanda hipokromiktir.

*** KAN SAYIMI & OTOMATİK & MCHC:**

MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) eritrositlerdeki hemoglobin miktarının yüzde olarak ifadesidir. Bir eritrosit büyüklüğü ne olursa olsun hemoglobin miktarı % 30-36 arasındır. Herediter sferositozda MCHC yükselir.

*** KAN SAYIMI & OTOMATİK & MCV:**

MCV (mean corpuscular volume) eritrositlerin ortalama hacimlerini göstermektedir. Erişkinlerdeki normal değeri 80-100 femtolitredir (fL). MCV değerine bakarak anemileri hipokrom, normokrom ve makrokrom diye sınıflayabiliriz.

*** KAN SAYIMI & OTOMATİK & RDW:**

RDW, eritrosit histogramlarından elde edilen istatistiksel bir değerdir ve eritrosit büyüklüklerinin dağılım genişliğini (anizositoz) göstermektedir. Eritrosit büyüklüğünün dağılımını incelemek için RDW-CV (Red Cell Distribution Width-coefficient variation) ve RDW-SD (Red Cell Distribution Width-standard deviation) olmak üzere iki istatistiksel metod kullanılmaktadır. RDW-CV bir standart deviyasyondaki (popülasyonun % 68.26 'sının) histogram genişliğinin MCV 'ye bölünüp 100 ile çarpılmasıyla hesaplanır. RDW-SD ise eritrositlerin % 20 'sinin bulunduğu seviyedeki genişliği göstermektedir. RDW-CV 'nin normal değeri % 14, RDW-SD 'nin normal değeri ise 45 fl 'dir. RDW-SD en küçük bir mikrositik veya makrositik popülasyonun varlığını saptayacak duyarlılıktadır.

RDW-SD demir eksikliği anemisinin erken dönemi ile talasemi taşıyıcılarını ayırt etmede kullanılır. Talasemi taşıyıcılarında eritrositler demir eksikliğine göre homojen olarak mikrositiktir, yani anizositoz demir eksikliğindeki kadar belirgin değildir. RDW normaldir.

*** KAN SAYIMI & OTOMATİK & RETİKÜLOSİT:**

Retikülosit olgunlaşmamış eritrositlerin son safhasıdır. Olgun eritrosit haline gelmeden önce bir retikülosit 2 gününü kemik iliğinde, 1 gününü de periferik kanda geçirir. Retikülosit sitoplazmasında RNA kalıntıları bulunmaktadır. RNA krezil mavisi ile vital boyama yapılarak mikroskopta görülür. Mikroskopta 1000 eritrosit sayılarak retikülosit yüzdesi bulunurken, otomatik kan sayım cihazları "optik scatter" yöntemi ile en az 30.000 hücre saymaktadırlar.

Retikülosit sayısı kemik iliğinin eritropoetik aktivitesi hakkında fikir verir ve MCV gibi anemilerin sınıflandırılmasında kullanılır. Retikülosit sayısının normal değeri % 1-2 'dir.

*** KAN SAYIMI & OTOMATİK & TARİHÇE:**

Wallace Coulter 1950 yılında empedans tekniğiyle lökosit ve eritrosit sayımını gerçekleştirmiştir. Technicon 1970 yılında "optic non-laser light scatter" yöntemini, yaklaşık aynı yıllarda Ortho diagnostics firması ise "optic laser scatter" yöntemini ortaya atmışlardır.

Coulter 1973 yılında yedi parametre (eritrosit, lökosit, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH ve MCHC) ölçebilen kan sayım cihazının patentini almıştır. Trombosit sayımı ise trombositlerin özelliklerinden kaynaklanan bazı zorluklardan dolayı daha sonraki yıllarda gerçekleşmiştir.

Empedans ile "üç parametre lökosit formülü" kan sayımı cihazlarında 1984 yılında gerçekleşmiş, daha sonraki yıllarda kan sayım cihazları beş parametre lökosit formülü verebilir ve retikülosit sayabilir duruma gelmişlerdir. Günümüzde anormal kan sayımlarını normal sayımlarda ayırarak uyarı mesajları veren programlar geliştirilmiştir.

*** KAN SAYIMI & OTOMATİK & TEKNİK:**

1-Empedans tekniği: Bu yöntemde kan iletken bir sıvıda seyreltilerek vakum yardımıyla bir aralıktan (apartür) geçirilir. Kan hücreleri bu aralıktan geçerken doğru akım uygulanmış elektrodlar arasında oluşturdukları dirençten dolayı voltaj değişikliklerine neden olurlar. Kan sayım cihazları oluşan bu sinyalleri sayarak; vakumla her zaman belli bir hacimde sıvı aralıktan geçtiğinden, seyreltme faktörünü de hesaba katarak hücrelerin sayılarını hesaplamaktadır.

Empedans yönteminde eritrositler ve trombositler eritrosit banyosunda sayılırken; lökositler, yüzey aktif bir madde (deterjan) ile eritrositlerin hemolize edildiği lökosit banyosunda sayılmaktadır. Lökosit ve eritrosit banyolarında kanın sulandırılma oranları farklı olduğu gibi hücrelerin geçtiği

aralıkların çapları da farklıdır. Çünkü trombositler çok küçük oldukları için ancak küçük bir aralıktan geçerken doğru sayılabilmektedir.

Sayım sırasında oluşan elektrik sinyallerinin büyüklükleri hücrelerin hacimleri ile orantılıdır. Bu özellikten faydalanılarak hücrelerin hacimleri ölçülmektedir. Bilgisayarlar hücrelerin hacimlerini X ekseninde, sayılarını Y ekseninde olacak şekilde göstererek histogram adı verilen eğrileri oluştururlar. Histogramın incelenmesi hücre subpopülasyonlarının saptanmasında kullanılır. Eritrosit banyosundaki hücrelerin sayılması sonucunda eritrosit histogramı oluşur. Bu histogramda 2-30 fL arasındaki hücrelerden trombosit histogramı oluşmaktadır. Çok büyük trombositler eritrosit histogramında fragmente eritrositlerle karışırlar. Bu durumda bazı kan sayım cihazları uyarı mesajı vermektedir. Lökosit histogramında lökositler, çekirdekleri ve sitoplazmik granüllerinden dolayı farklı büyüklükte ölçülürler, bu özellikten faydalanılarak üç parametre lökosit formülü yapılmaktadır.

2-Radyo dalgaları yöntemi: Empedans ile lökosit sayımı yapılırken aynı anda radyo dalgalarıyla lökositlerin çekirdek büyüklükleri, çekirdek yoğunlukları ve sitoplazmik granülleri hakkında bilgiler saptanmaktadır.

3-Optik scatter yöntemi: Bu yöntemle eritrositleri, lökositleri ve trombositleri saymak mümkündür. Optik scatter yöntemi empedans yöntemi ile beraber kullanılabilirdiği gibi tek başına da kullanılabilir. Kan hücreleri, “flow-cell” aracılığı ile bir lazer ışığının önünden geçerlerken ışık saçılmalarına neden olmaktadır. Saçılan ışık çeşitli açılardan dedektörler yardımıyla incelenerek, hücrelerin büyüklükleri ve içerikleri (nukleus, sitoplazmik granüller, eritrositlerin hemoglobin miktarı) hakkında bilgiler elde edilmektedir. Işığın saçılması sonucu elde edilen bilgiler bilgisayar tarafından değerlendirilerek, scattergram adı verilen grafikler çizilmektedir. Lökositler farklı kanallarda peroksidazla boyandıklarında veya asidik ortamda sayıldıklarında değişik scattergramlar oluştururlar. Bu scattergramlardan faydalanılarak lökosit formülü hesaplanmaktadır.

*** KAN SAYIMI & OTOMATİK & TROMBOSİT:**

Kan sayım cihazlarında trombositler, empedans veya optik scatter yöntemi ile sayılır. Otomatik kan sayım cihazları tıpkı eritrositlerin olduğu gibi trombositlerin de hacimlerini ölçebilmektedir. Trombositlerin hacimleri normalde 7.8-11 fL ‘dir. Genç trombositler büyük olurlar. Normalde trombositlerin % 10 ‘luk grubu daha büyüktür. Aşırı trombosit kullanımına bağlı trombositlerde anizositoz veya makrositoz görülebilir. Aplastik anemi ve hipersplenizmde trombositler küçüktür. Myelofibrozis, esansiyel trombositemi ve polisitemia vera ‘da anormal morfolojideki trombositlere rastlanabilir.

Antikoagülan olarak kullanılan EDTA, kalsiyum iyonları ile şelat oluştururken trombosit membranındaki glikoprotein IIb-IIIa molekülünü etkileyerek glikoprotein IIb epitopunu ortaya çıkarmaktadır. Bazı kişilerin kanında bulunan otoantikorlar trombositlerin yüzeyindeki bu epitopa bağlanarak trombositlerin aglütine olmasına neden olurlar. Aglütine olan trombositler empedans ile ölçüm yapan kan sayım cihazlarında lökosit olarak algılandıklarından trombositler normalden düşük sayılırlar. Kan sayımı sırasında binde bir oranında rastlanan ve “Edetik asid aglütinini” adı verilen bu antikorların pseudotrombositopeni teşhisi konmasından başka hiçbir klinik önemi yoktur.

*** KAN TAMPONLARI:**

Kan tamponlarının tamponlamaya katılma oranları: HCO₃ (% 55), Hemogloblin (% 34), Fosfatlar (% 5), kan proteinleri (% 6)

*** KAN TRANSFÜZYONU:**

Kronik anemi durumlarında yapılan akut kan transfüzyonları volüm yüklenmesine neden olarak akciğer ödeme yol açabilirler. Maksimum 15 ml/kg kan verilebilir. Ateş, titreme ve ürtiker transfüzyon reaksiyonunu gösterir.

*** KAN TRANSFÜZYONU & AKCİĞER:**

Transfüzyon sonucunda akut alveoler hasar nadir görülmektedir. Hasar, alıcının lökositlerine ve HLA ‘larına karşı oluşan antikorlarla meydana gelir. Hemolitik yada anafilaktik bir reaksiyon değildir. Antikorların kaynağı hemen daima 3 veya daha fazla doğum yapmış kadınlardan alınan kandır. Bütün multipar kadınların yaklaşık % 7 ‘si, kanlarında HLA antikorları taşır. Bu kişilerden alınan kanlardan antikorlar ayrıştırıldıktan sonra verilmeli yada yalnızca donmuş veya yıkanmış eritrositler kullanılmalıdır.

Transfüzyonun ilk birkaç saati içinde dispne, öksürük, ateş ve hiptansiyon gelişir. Olguların yaklaşık yarısına ürtiker eşlik eder. Semptomların başlangıcı 50 cc. kadar kandan sonra bile görülebilir. Nonkardiyak pulmoner ödem gelişebilir. Destek tedavisiyle 72 saatte normale döner. Kortikosteroidlerin yararı tartışmalıdır.

*** KANALİTİYAZİS:**

Posterior semisirküler kanalın uzun kolunda yüzen buşon olmasıdır. Beniyn paroksizmal vertigoya yol açabilir.

*** KANAMİSİN:**

Günlük doz 15 mg/kg olup 1.5 gramı geçmemelidir. Ototoksisite veya nefrotoksisite yapabilir.

*** KANSER & AĞRI:**

Ağrı kanser ile ilişkili en sık karşılaşılan semptomdur. Kanser hastalarının 2/3 'ü hastalıklarının bir döneminde tedavi gerektirecek kadar önemli ağrı duymaktadırlar.

*** KANSER & ANJİYOJENEZİS:**

Primer ve sekonder tümörün büyümesi çoğalan hücrelerin beslenme ve oksijen desteğine sıkı bir şekilde bağlıdır. Bu amaçla tümör yeterli bir kan desteği almalıdır. PDGF, VEGF, bFGF, TGF-alfa, TGF-beta, TNF-alfa, angiogenin, anjiotensin II 'nin anjiyojenik etkileri vardır. Bu bileşikler tümör hücrelerinden veya tümöre komşu stromal elemanlardan da salgılanabilir.

Tümöre komşu endotel hücrelerinin proliferasyon hızı diğer yerlerdeki endotelden 20-2000 kat daha fazladır. Tümördeki bu neovaskülarizasyon tortüozite, dilatasyon, arteriyovenöz şant ve trifurkasyon gibi yapısal ve fonksiyonel deformitelere neden olur. Anjiyojenezis süreci hızlı tümör büyümesi ve artmış metastaz potansiyeli ile beraberdir. Yeni oluşmuş tümör damarları sıklıkla defektiftir. Bu özellik tümör hücrelerinin dolaşıma girişini kolaylaştırır.

*** KANSER & BİYOLOJİ:**

Kanserlerin doubling-time 2 haftayla 2 yıl arasında değişir.

*** KANSER & BÜYÜME:**

Otonom özellik kazanan tümör hücreleri eksternal büyüme stimulusları olmadan da proliferatif yeteneğini devam ettirir. Eksternal kontrol sürecinin dışına çıkmasının nedeni otokrin büyüme faktörlerinin aşırı üretimi, onkogenlerin aktivasyonu veya negatif büyüme regülasyonunun (kontakt inhibisyon gibi) kaybı nedeniyle ortaya çıkabilir.

*** KANSER & CERRAHİ:**

Kanserli hastanın ilk ameliyatı cerrahik açıdan tek şanstır. Özellikle bazosellüler karsinomda lokal rezeksiyon çok faydalıdır.

*** KANSER & ENFEKSİYON:**

Kanserli hastalarda enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran en önemli faktör nötropenidir. Kanserli olguda fungal enfeksiyon (% 25) sıktır.

*** KANSER & EOZİNOFİLİ:**

Bazı tümörler eozinofil kemotaktik faktörler salgılayarak tümörisidal aktiviteye neden olurlar. Hodgkin hastalığında lenf bezi hücrelerinden ve anaplastik büyük hücreli kanser dokusundan düşük molekül ağırlıklı ve ECF-A benzeri özellikleri olan peptidler elde edilmiştir. Yine eozinofili gözlenen andiferansiye büyük hücreli akciğer karsinomunda 45.000 Dalton ağırlıkta ve glikoprotein yapıda eozinofilopoetik bir faktör tesbit edilmiştir. Bazı tümör hücre kültürlerinde eozinofil koloni stimulan faktörlerin sentezlendiği gösterilmiştir.

*** KANSER & EPİDEMİYOLOJİ:**

Toplumda her 4 kişiden birinin kanser olma riski vardır. Erkeklerde en sık 1-Akciğer 2-Kolorektal 3-Prostat 4-Pankreas kanseri görülürken kadında 1-Meme 2-Akciğer 3-Kolorektal 4-Over 5-Uterus kanseri görülmektedir.

*** KANSER & ETİYOLOJİ:**

İnsanlardaki tümörlerin % 20-25 'nde sorumlu bir onkogen vardır ve insan tümörlerinin en az yarısı, P53 genindeki mutasyonlarla ilişkilidir.

*** KANSER & HETEROJENİTE:**

Klinik olarak tanımlanabilir tümör, farklı biyolojik özelliklere sahip tümör hücre subgruplarından oluşur. Bu subgrupların büyüme hızı, karyotipi, immünojenitesi, hormon veya pigment oluşturmaları, yüzey reseptörleri ve sitotoksik ilaç hassasiyetleri farklıdır. Aynı tümör içinde var olan bu subgrupların farklı özelliklere sahip olması metastatik potansiyelin heterojen olmasına neden olur. Genelde lokalize benign tümörlerin büyümesini kontrol eden genler ile malign kanserlerin yayılımını kontrol eden genler birbirinden farklıdır.

*** KANSER & HİPERKALSEMİ:**

Malinyite hiperkalsemisi hastalığın seyri sırasında bir noktada tüm kanserlerin % 10-20 'sinde, ilerlemiş kanseri olan hastaların ise % 20-40 'ını etkileyen bir komplikasyondur. Kanserli bir hastada hiperkalsemi temel olarak iki nedene bağlıdır: ya osteolitik kemik metastazı vardır veya tümör dokusundan parat hormon benzeri maddeler salgınlmaktadır. Hipernefroma, baş ve boynun yassı hücreli karsinomu ve epidermoid bronş karsinomu parat hormona benzer maddeler salgırlar. Küçük hücreli akciğer kanserinde kemik metastazları sık olmasına karşın hiperkalsemi nadiren görülür. Nonmetastatik hiperkalsemi ise epidermoid bronş karsinomlu hastaların % 15 'nde saptanmaktadır ve kötü prognoz faktörüdür. Akciğer kanserli hastalar karşılaştırıldığında (<15 %) meme kanserli hastalarda yüksek oranda (% 18-42) malinyite hiperkalsemisi gelişir.

Hastada irritabilite, konfüzyon, baş ağrısı, koma gibi nörolojik bulgular, bulantı, kusma, konstipasyon ve dehidratasyon bulguları vardır.

Tedavide 24 saatte 5 litre yi bulan ve yeterli potasyum desteği sağlanmış masif hidrasyon uygulanır. Hidrasyon sırasında gerekirse 20-40 mg furosemid intravenöz olarak verilebilir. 24 saatin sonunda hiperkalsemi ısrarla sebat ediyorsa intravenöz yavaş infüzyonla pamidronat veya klodronat uygulanır. Bifosfonatlar malinyite hiperkalsemisinde seçilecek ilaç grubu olup uluslararası standart tedavi 60-90 mg pamidronattır. Ancak klinik çalışma verilerine göre % 40 'a varan oranda hasta pamidronat tedavisine yanıt vermemektedir. 2000 'li yılların başında ise daha güçlü bir bifosfonat olan zoledronik asit kullanıma girmiştir. Glukokortikoidler veya salmon kalsitonin de iyi bir alternatiftir.

*** KANSER & İMMÜNOLOJİ:**

Tümörler sıklıkla enflamatuvar hücre infiltrasyonu olan bir zonla çevrilidir. Bu yüzden bu alandan yapılan biyopsiler "benign" kanı verdirebilir. Tümöre verilen granülo-matoz reaksiyon nedeniyle olgulara yanlışlıkla sarkoidozis tanısı konulabilir.

*** KANSER & İMMÜNÖTERAPİ:**

Günümüzde immünefektör hücrelerin antitümör etkinliklerini ortaya çıkarmak için çeşitli sitokinler kullanılmaktadır. IL-2, IL-4, IL-7, TNF ve gamma-interferon tümör rejeksiyonunu indükleyebilen sitokinlerdir. Sitokin aracılı tümör rejeksiyonlarında hemen her zaman yoğun bir makrofaj infiltrasyonu olurken söz konusu sitokin IL-2, IL-4 veya IL-7 ise infiltrata eozinofiller de eklenmektedir. Farklı sitokinler heterojen tümör süpresör mekanizmaları devreye sokmaktadır. Bununla beraber unutulmaması gereken bir nokta: tam tümör rejeksiyonunun her zaman CD8(+) T hücrelerin varlığına bağlı olduğudur.

*** KANSER & İMMÜNÖTERAPİ & GM-CSF:**

Tümör immünoterapisinde kullanılan bir yöntem de antikor aracılı sellüler sitotoksitesidir. Bazan bu reaksiyonu şiddetlendirmek, peritümöral nötrofil ve eozinofil infiltrasyonunu yoğunlaştırmak için GM-CSF kullanılabilir. GM-CSF tümör hücrelerinin antikor bağımlı, nötrofil ve eozinofil aracılı sitolizini stimüle eden bir sitokindir. Tıpkı nötrofiller gibi eozinofiller de antikor bağımlı tümör hücre

öldürülmesinde lenfokin/sitokin aktivasyonuna ihtiyaç duymaktadırlar. GM-CSF kemik iliğinde makrofaj ve nötrofil öncülerine de stimulan etki göstermekle beraber bazı olgular GM-CSF uygulamasına nötrofil veya monositozdan çok periferik kan eozinofilisi ile yanıt vermektedirler. Bazan bu düzey total lökosit sayısının % 89 'na ulaşabilmektedir. Myeloid lösemiler veya koryokarsinomda tümör hücreleri GM-CSF reseptörü taşıyabileceğinden kanser immünoterapisinde bu sitokinin endikasyonunun dikkatle konulması gerekmektedir.

*** KANSER & İMMÜNÖTERAPİ & IL-2:**

IL-2 immünoterapisinin başlıca endikasyonları maliyn melanom, renal hücreli karsinom ve kolon karsinomudur. IL-2 immünoterapisi mezotelyoma tedavisinde kullanılmış fakat başarısız bulunmuştur. Ilımlı bir antineoplastik etkinlik taşıyan IL-2, kanser immünoterapisinde killer hücreleri ve sitotoksik lenfositleri aktive etmek amacıyla kullanılmaktadır. IL-2 sistemik yoldan verildiğinde dokuda IL-3, IL-5 ve GM-CSF gibi eozinofilopoetik sitokinlerin sentezini stimüle ederek hem doku hem de periferik kan eozinofilisine neden olmaktadır. IL-2 immünoterapisi eozinofillerde CD11b ekspresyonunu ve hipodens eozinofillerin oranını arttırmaktadır. Periferik kan eozinofilisi olanların eozinofil lökositlerinin % 10 kadarında IL-2 reseptörü olduğu saptanmıştır. Bu da IL-2 ile yapılan kanser immünoterapisinde primer rolü lenfositlerin oynadığını göstermektedir. Klinikte IL-2 'nin antitümör etkinliğini ve tolerabilitesini arttırmak için IL-3, melatonin veya IL-5 ile kombine eden çalışmalar mevcuttur. IL-5, eozinofillerin antikörle kaplı tümör hücrelerine gösterdiği sitotoksik yanıtı ve IL-2 aracılı killer aktivasyonunu arttırmaktadır. Bununla beraber IL-5 salgılayan tümörlere eozinofillerin infiltre olduğu fakat tümör büyümesinin baskılanamadığı görülmüştür.

*** KANSER & İMMÜNÖTERAPİ & IL-4:**

IL-2 gibi IL-4 de kanser immünoterapisinde kullanılan diğer bir sitokindir. Tümör hücresine IL-4, TNF-alfa genlerinin transfeksiyonu yapılarak immünoterapi denenmiştir. IL-4 tümörlere makrofaj ve eozinofil akümülyasyonunu tetiklemektedir. IL-4 'ün neden olduğu eozinofil akümülyasyonu muhtemelen IL-5 aracılı bir mekanizma üzerinden meydana gelmektedir. Eozinofillerin IL-4 'ün antitümöröl aktivitesine aracılık ettiğini bildiren yayınlara karşın IL-4 salgılayan tümörlerin büyümesini nötrofillerin baskılayabildiği ancak eozinofillerin anlamlı bir etkinlik sergileyemediği bildirilmiştir. IL-4 aynı zamanda VEGF-R2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) ekspresyonunu da azaltan ve tümörün vaskülarizasyon sürecini olumsuz etkileyen bir sitokindir.

*** KANSER & İNVAZYON:**

Kanser invazyonu sırasında maliyn hücreler bazal membran, intersisyal stroma, kıkırdak ve kemik gibi ekstrasellüler matriks elemanlarını penetre eder. Bu invazyon stromanın lokal proteolizi ile gerçekleşmektedir. Ekstrasellüler matriksin yıkımı genellikle pro-enzim şeklinde salgılanan litik enzimlerce gerçekleştirilmektedir. Bu pro-enzimler (plazminojen gibi) mikro doku ortamındaki diğer faktörlerle aktiflenirler veya inhibitörlerince dengelenir. E-cadherin ve artmış CD4 pozitivitesi tümör hücrelerinin invazif yeteneğiyle ilişkilidir.

Biyolojik bariyerlerden hücrelerin geçişi çeşitli faktörlerce kontrol edilmektedir. Tümör hücre motilitesini arttıran dokuya spesifik solübl (kemotaktik) ve insolübl (haptotaktik) bileşikler tanımlanmıştır. Tümör hücreleri AMF adı verilen (autocrine motility stimulating factor) 'ler salgırlar. LMF (lung fibroblast derived factor) ve HGF (Hepatocyte growth factor) de motiliteyi stimüle etmektedir. Diğer yandan Insulin-like growth factor, PDGF (platelet-derived growth factor) ve TGF-beta gibi moleküller dışında kollajen, laminin, fibronektin, elastin gibi ekstrasellüler matriks elemanlarının da kanser hücre motilitesinde rolü olabilir.

*** KANSER & KALSİFİKASYON:**

Osteosarkom, kondrosarkom, testis ve over kanserinde tümörün içinde kalsifikasyon gözlenebilir. Tümörlerde santral nekroz ve hemorajiler sonucu kalsifikasyon meydana gelebilir.

*** KANSER & KAŞEKSİ:**

TNF-alfa 'nın diğer adı kaşektindir.

*** KANSER & KAŞEKSİ & TEDAVİ:**

Tümör kaşeksisinde medroksiprogesteron asetat, hidrazin sülfat, megestrol asetat kullanılabilir. Medroksiprogesteron asetatın iştah arttırıcı etkisi 1-2 hafta içinde başlamakla birlikte, vücut ağırlığı üzerine olan etkisi 2-3 ayda ortaya çıkabilir. Megestrol asetat nadiren impotans, vajinal kanama, ödem ve tromboembolizm gibi komplikasyonlara neden olabilir. Kortikosteroidler ilerlemiş pekçok kanser tipinde kaşeksiye faydalı olabilmektedir. Kanser kaşeksisinde kullanılan diğer ilaçlar kannabinoidler (delta-nine tetrahidrokannabinol, dronabinol), siproheptadin, hidrazin sülfat, pentoksifillin ve eikozapentaenoik asiddir.

*** KANSER & KEMOTERAPİ:**

Kanser kemoterapisi 1940 'larda nitrojen mustard 'ın kullanımıyla başlamıştır. Kemoterapinin amacı tümör hücre proliferasyonunu bozmaktır. Tümör hücreleri normal hücrelere göre daha hızlı proliferere olduklarından sitotoksik ajanlar tümör hücreleri üzerine daha etkindir. Ancak kan hücresi üreten kemik iliği, gastrointestinal ve oral mukoza, deri ve saçlar, hızlı çoğalan hücrelerden oluştuğu için sitotoksik ajanlara daha duyarlıdır.

Kanserlilerin % 22 'si kemoterapi görür. Ameliyattan sonra en erken 20. günde kemoterapi yapılabilir.

Kemoterapi sonrası gelişen en önemli sekonder primer kanser akut nonlenfositik lösemidir. Küçük hücreli akciğer kanseri olan bazı hastalarda yoğun kemoterapi sonrası akut lösemi geliştiği gösterilmiştir (Cancer 1982; 50: 672). Buna karşın kemoterapinin sekonder bir solid tümör gelişimiyle ilişkisinden bahsedilmemektedir. Ancak Hodgkin hastalığı nedeniyle radyoterapi yapılanlarda solunum sisteminde solid neoplazm gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (Cancer 1988; 61: 2541).

*** KANSER & KEMOTERAPİ & UYGULAMA:**

Kemoterapi ilaçlarını hazırlayıp hastalara uygulayan hemşirelerin hücrelerinde kromozomal mutasyonların arttığı, çalışma ortamından uzaklaşmayla veya gerekli koruyucu yöntemlerin alınmasıyla bu bulguların azaldığı gösterilmiştir (Nguyen TV et al. Cancer Res 1982; 42: 4792-6).

Gebe ve emziren kadınlar kemoterapi ünitesinde çalışmamalıdır. Kemoterapi uygulanan odalar 24 saat havalandırılmalıdır. Hemşire veya hekim ellerini yıkadıktan sonra, maske ve önü kapalı bir gömlek giymeli ve eldiven takmalıdır. İlaçların hazırlanacağı tezgahın üstüne kalınca ve emici bir kağıt serilmelidir. Havada uçuşan ilaç partiküllerinin oluşmaması için flakonlara aşırı hava basılmamalıdır. Ampüllerin boynu kırılırken steril bir bez kullanılmalıdır. Flakon veya ampüller yere düşüp kırılırsa, kırık cam parçaları ikinci bir eldiven ve uygun kıyafet giyildikten sonra emici havlu ve kağıtlarla tozların havaya uçuşması engellenecek şekilde temizlenmelidir. İntravenöz kemoterapide damar seçerken öncelikle ön kol, sonra el üstü, bilek ve antekubital fossa tercih edilmelidir. Radikal mastektomi veya ekstremitesine radyoterapi uygulanmış koldan kemoterapi ilaçları verilmemelidir. İnfüzyon hızı 3-5 cc/dak. Olmalıdır. Her ilaç ayrı serum şişeleri içinde verilmelidir. İlacın ekstremitasyonu açısından 3-5 dakikada bir kontrol yapılmalı ve en sonda 10-50 cc serum fizyolojik veya % 5 dekstroz ile damar içi yıkanmalıdır (Tunca M. İzmir Göğüs Hastalıkları Hastanesi Dergisi 1993; 7: 64-6).

Adriamisin, aktinomisin D, bleomisin, sisplatin, epirubisin, mitomisin C, streptozosin, melfalan ve vinka alkaloidleri direkt irritasyon yapan ajanlardır. İlaç, deriye temas ederse hemen bol sabunlu su ile yıkanmalıdır.

*** KANSER & KLİNİK:**

Genel bir kural olarak gençlerdeki kanserler daha ağırsıftır. Tanı anında olguların yaklaşık yarısında hastalık yayılmıştır. Çok hızlı büyüyen tümörlerde maliyn dejeneresans, torsiyon, kist içine kanama sıktır. Ani oluşan tümörler genelde enflamatuvar bir karaktere sahiptirler.

Kanserler protein katabolizmasını harekete geçirirler.

Halsizlik, çabuk yorulma, iştahsızlık, kilo kaybı, anemi, solukluk malinyitelerde gözlenebilir.

*** KANSER & KOHEZYON:**

Hücrelerdeki pleomorfizm derecesi, diskohezyon derecesiyle ilişkilidir. Tümörler diferensiyasyon kaybettiğe, tümör hücreleri pleomorfizm kazanır. Diferensiyasyon kaybı, aynı zamanda hücre adezyon moleküllerinin de kaybı anlamına gelmektedir. Buna göre, pleomorfizm derecesiyle diskohezyon derecesinin doğru orantılı olması beklenen bir sonuçtur (Güllüoğlu MG ve ark. Toraks Dergisi 2005; 6: 181-8).

*** KANSER & MAST HÜCRESİ:**

Mast hücrelerinin malignitelerle ilişkisinden pekçok deneysel çalışmada bahsedilmiştir. Koyunda kulak skuamöz hücreli karsinomunda yapılan histolojik çalışmalar malignitenin erken dönemlerinde peritümöral alanlarda en bol bulunan hücrelerin mast hücreleri olduğunu göstermiştir. Buna karşın eozinofil sayısında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Farede meme adenokanser metastazlarının çevresinde tümör invazyonuna komşu stromal dokuda mast hücreleri ve makrofajların sıklıkla lokalize olduğu gözlenmiştir. Erken dönem gastrik kanser olgularında stromadaki ve tümörü infiltre eden mast hücrelerinde anafilaktik tipte ve piecemeal sekresyon şeklinde degranülasyon formları gözlenmiş; bununla beraber komşu tümör hücrelerinde sitopatik değişiklikler saptanmamıştır.

Mast hücreleri proenflamatuvar ve destrüktif özellikleriyle tümör hücrelerini yok edebilecekleri gibi tümör kanlanması artırarak tümör büyümesi ve metastazların oluşmasına, ekstrasellüler matriksi degrade ederek tümör invazyonuna katkıda bulunabilmektedir.

Deri mast hücreleri farede fibrosarkom hücrelerini TNF-alfa üzerinden öldürmektedir. Mast hücrelerinin tümör hücrelerine oranı, tümör hücrelerinin ölme hızıyla anlamlı derecede ilişkilidir. Bu gözleme rağmen deri mast hücrelerinin K562 hücrelerini öldürememeleri nedeniyle (natural killer 'ların tersine) litik yeteneklerinin olmadığı düşünülmektedir. Bununla beraber mast hücrelerinden salınan kemokinler natural killer hücrelerin kemotaksis ve degranülasyonunu tetikleyebilmekte ve bu şekilde lokal tümör hücre destrüksiyonunu arttırabilmektedir.

TNF-alfa 'nın parazit ve tümörlere verilen cevapta, enflamasyon gelişiminde, homeostazis ve yaralanmaya verilen cevapta önemli roller oynayan bir sitokin olduğu bilinmektedir. TNF-alfa, bazı tümör hücrelerini doğrudan doğruya öldürebileceği gibi natural killer ve makrofajların toksisitesini, nötrofil ve eozinofillerin proenflamatuvar aktivitelerini arttırabilmektedir. Bununla birlikte TNF-alfa (tıpkı IL-1 gibi) fibroblast ve tümör hücrelerinin kollagenolitik aktivitesini arttırarak tümör invazyonunu fasilete de edebilmektedir.

Tümör büyümesini kontrol eden en temel faktörün kanlanma süreci olduğunun anlaşılmasından sonra dikkatler neovaskülarizasyon üzerinde toplanmıştır. Neovaskülarizasyon süreci ise pekçok büyüme faktörü, vasküler endotelial hücreler, stromal hücreler tarafından salınan matriks proteinlerince düzenlenmektedir.

İmmün sistemin bu savunma mekanizmalarına karşın tümörler de koruyucu mekanizmalar geliştirmişlerdir. İleri evre skuamöz hücreli kanserlerde kullanılan bir serolojik markır olan SCCA-2 (Squamous Cell Carcinoma Antigen-2) insan mast hücre kimazı ve nötrofil katepsin-G gibi serin proteazları inhibe ederek tümörü bu litik enzimlerin aktivitesinden korumaktadır.

*** KANSER & METASTAZ:**

Tümör hücrelerinin disseminasyonu ve metastazı, tümör hücrelerinin primer tümörden ayrılma, penetrasyon, kan akımı içinde hareket, damar duvarına tutunma, bazal laminayı eritme, damar dışına çıkma ve orada çoğalma yeteneklerine bağlı kompleks bir olaydır. Dolaşan tümör hücrelerinin 10.000 'de 1 'den azı metastaz kolonisi oluşturabilir (Yılmaz U ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1995; 9: 37-41). Metastatik kaskadın başlayabilmesi için transforme hücrelerin primer tümörden ayrılıp intersisyum içinde ilerleyerek kan veya lenf dolaşımına ulaşması gerekir. Maliyn melanom, orofarinks kanseri ve seminom daha çok küçükken bile uzak metastazlar yapabilir. Tümör başlangıçta mikrovasküler difüzyonla beslenirken 1-2 mm 'yi aştıktan sonra mevcudiyetini devam ettirebilmesi için damarlanmaya ihtiyacı vardır.

Anjiyojenezis süreci metastaz potansiyeli ile ilişkilidir. Neovaskülarizasyonun yoğunluğu evre 1a küçük hücreli dışı akciğer kanserinde postoperatif erken metastaz gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Evre 3a veya 3b gibi lokal ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu olgularda mikrodamar sayısı daha fazladır. Mikrodamar sayısı erken postoperatif metastazın bir işaretidir. Bronkojenik adenokarsinomda anjiyojenezis yoğunluğu skuamöz hücreli karsinomdan daha fazladır. Bu da neden adenokarsinomda metastazların skuamöz hücreli karsinomdan daha sık gözlemlendiğini açıklamaktadır. Damarın içine giren tümör hücrelerinin sadece 10.000'de biri yaşayabilir. Dolaşımdaki tümör hücreleri trombosit agregasyonuna ve fibrin oluşumuna neden olabilir ve bu agregasyon tümör hücrelerinin kapillerlerde takılma şansını arttırabilir. Damardaki tümör hücrelerini en iyi trabeküler sistem tutar.

Metastatik odakdaki tümör hücresi bazan kendi başına çoğalabilirken bazan de dokudan kaynaklanan faktörlere de ihtiyaç duyabilir.

*** KANSER & NEKROZ:**

- 1) Kanserde kanlanma yetersizliği nedeniyle aseptik nekroz gelişebilir.
- 2) Tümör bölgesinde arter trombozuna bağlı hemorajik enfarktüs oluşabilir.
- 3) Tümör enfekte olunca açığa çıkan proteazlarla tümör içinde kavitasyon meydana gelebilir.

*** KANSER & PREDİSPOZİSYON:**

Renal transplantasyon malinyite riskini 18 kat artırır.

*** KANSER & PROGNOZ:**

1970'li yıllarda Türkiye'de ölüm nedenleri arasında 4. sırada yer alan kanser günümüzde kalp hastalıklarından sonra ikinci sıraya yükselmiştir.

Kanser olgularının 2/3 'ü 5 yılın altında yaşar. Tüm kanser hastaları dikkate alındığında 5 yıllık sağkalım % 10 'un altındadır. Kadınların yaşama şansı % 20 daha fazladır. Akciğer, pankreas, özefagus kanserlerinin prognozu kötüdür. Kanserden ölenlerin % 23-25 'nde bronş karsinomu vardır.

*** KANSER & PSİKİYATRİ:**

Kanserli hastaların % 51 'nde psikiyatrik bozukluk ortaya çıktığı kabul edilmektedir. En sık görülen psikiyatrik bozukluklar: uyum bozukluğu, depresyon ve deliryumdur.

*** KANSER & SPONTAN REMİSYON:**

Serviks kanseri gibi bazı kanserler pre-invazif dönemde regrese olabilmektedir. Mezotelyoma ve meme kanseri gibi bazı kanserler ise uzun dönem stabil kalabilmektedir. Bazılarında ise (nöroblastom, maliyn melanom, böbrek kanseri) rekürrens olmadağı uzun dönemler görülebilmektedir. 50 yıl kadar önce Dunphy adlı araştırmacı kanserin hep progressif bir tabiat sergilemeyeceğini duraklama hatta gerileme de görülebileceğini bildirmiş, bu yorumunu uzun yıllar stasyoner kalan meme kanseri metastazlarına dayandırmıştır.

Kanserin spontan remisyonu ile tedavisiz veya etkisiz bir tedavinin sonucunda maliyn hastalığın tamamen ortadan kaybolması ifade edilmektedir. Literatür incelendiğinde 1960-2000 yılları arasında 1000 kadar spontan remisyon gösteren kanser olgusu olduğu görülmektedir. Bu olguların 2/3 'ü ise özellikle bazı histolojik tipleri ilgilendirmektedir. Bunlar maliyn melanom, böbrek kanseri, düşük grade'li non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi ve çocukluktaki nöroblastomdur. Yılda yaklaşık 20 kanser olgusunda spontan remisyon olduğu ve akciğer kanseri gibi solid tümörlerde spontan remisyon ihtimalinin 1/60.000-1/100.000 arasında gerçekleştiğı tahmin edilmektedir.

*** KANSER & TEDAVİ:**

Kanser olgularının % 55 'i cerrahi, % 34 'ü radyoterapi görür.

*** KANSER & ÜLSER:**

Maliyn ülserin kenarları düzensiz ve kalkıktır. Tabanında kolayca kanayan yaralar vardır.

*** KAOLİN:**

Bir çeşit kildir. Porselen ve çini yapımında, boya ve kağıt sanayinde kullanılan bir hidrate alüminyum silikattır. Kaolin, kömür tozu gibi reaksiyon uyandırır. Fakat fibrozis yapamaz.

*** KAPANMA VOLÜMÜ:**

Normal bir bireyde eşit basınç noktaları düşük akciğer volümlerinde periferik havayollarına kaymakta, yani düşük akciğer volümlerinde havayolları kapanarak distalinde kalan alveollerde havayı hapsedmektedir. Eşit basınç noktasının düşük akciğer volümlerinde periferik kaymasının nedeni intratorasik plevra basıncının negativitesinin azalmasıdır.

Akciğer hacminin azaldığı, rezidüel hacim düzeyine indiğı durumlarda tabandaki plevral basınç havayollarındaki basıncı aşar. Ekspirasyon sırasında, intraplevral basınç gradyanı nedeniyle ilk önce akciğer tabanındaki havayollarında sıkışma meydana gelir. Akciğerlerin ağırlığa bağımlı bölgelerinde ekspirasyonda, plevra basıncı daha pozitifdir. Bu da buradaki havayollarının ekspirasyonda daha erken kapanmasına neden olur. Bu sırada açık kalan alveoller boşalmaya devam ederler.

Kapanış kapasitesi = rezidüel volüm + kapanma volümü.

* KAPANMA VOLÜMÜ & FİZYOLOJİ:

Sağlıklı genç kişilerde kapanma volümü FVC 'nin % 10-20 'sidir. Yaş ilerledikçe kapanma volümü artar. Normal gençlerde kapanma volümü FRC 'nin altındayken 65 yaşta FRC seviyesine ulaşır. Dolayısıyla normal solunumda küçük bronşların önemli bir bölümü kapalı kalmakta ancak derin bir inspiryumla açılabilir. İşte normal yaşlılardaki hipoksinin nedeni bu hava hapsidir. Yaşlılarda elastik geri çekilme özelliğinin azalması nedeniyle intraplevral basıncın negativitesi azalır. Yaşlılarda küçük havayollarındaki kapanmanın FRC. düzeyinde başlamasının nedeni budur.

* KAPANMA VOLÜMÜ & PATOLOJİ:

Havayollarında obstrüksiyon varsa erken kollapsa uğrayan üniteler artar ve kapanma volümü fazlaşır. Sigara içenlerde diğer fonksiyon testleri normal olsa bile kapanma volümü yüksek bulunur. Kapanma volümünün artması kompliyansı azaltır.

* KAPANMA VOLÜMÜ & TANI:

Kapanma volümü, tek soluk azot yıkama testiyle gösterilebilir. Bu testte hasta önce rezidüel volüm seviyesine kadar zorlu bir ekspirasyon ve sonra saf oksijenden maksimum inspirasyon yapar. İnhalasyonun başlangıcında inspire edilen ilk gaz akciğerlerin açık olan üst kısımlarına gider. İnhalasyon devam ettikçe daha aşağıdaki alveollere de gaz gider. Böylece inspirasyonun sonunda alveollerde farklı gaz bileşimi meydana gelmiş olur. Apektekilerde, kaidelerdeki alveollere nazaran fazla nitrojen mevcuttur. Apekte daha yüksek yoğunlukta nitrojen bulunmasının sebebi derin bir inspirasyon sırasında apeksin hacminin basis hacminden daha az artmasıdır.

Daha sonra ekspirasyon havasındaki azot konsantrasyonu ölçülür. Bu esnada 4 faz kaydedilir:

- 1) İlk önce saf oksijenden oluşan ölü boşluk havası çıkarılır.
- 2) Daha sonra ölü boşluk havası ve alveol havasının karışımı sonucu azot konsantrasyonu gittikçe yükselir. Ekspiryuma başladığında, alt alanlardaki alveoller daha fazla basınca maruz kaldığından bunlarda akım sınırlanır. Halbuki yüksek azot konsantrasyonu olan üst kısımdaki alveollerden gaz gelmeye devam eder. Bu ise ekspiryumun sonuna doğru azot konsantrasyonunda artışa neden olur.
- 3) Tamamen alveol havasının ekspirasyonu sırasında azot konsantrasyonu sabit bir düzeyde kalır.
- 4) Ekspirasyonun sonuna doğru azot konsantrasyonu tekrar artar. İşte bu faz kapanma volümü olarak adlandırılır. Bu fazda azotun artmasının nedeni apekteki alveollerin genişlemesinin sınırlı düzeyde kalmasıdır. Dolayısıyla bu bölgelere daha az oksijen girmekte ve azot daha az dilüe olmaktadır.

* KAPANMA VOLÜMÜ & TEKNİK:

Rezidüel volüm düzeyine doğru derin bir ekspirasyon yapılacak olursa

1. fazda yukarı havayollarının havası (ölü boşluk)
2. fazda ölü boşluk + alveol havası
3. fazda alveol havası
4. fazda akciğerlerin tepesini oluşturan alveollerin havası boşalır.

Hasta önce % 100 oksijen alır ve ardından N₂ gibi inert bir gaz verilir. Birinci fazda N₂ çıkmazken 2. fazda giderek artar ve 3. fazda plato çizer. Dördüncü faz bazallerde havayolları kapandığı için üst loblardan gelen gaz konsantrasyonunu gösterir ve yeniden bu devrede belirgin bir artış vardır. N₂ konsantrasyonunun yeniden artmaya başladığı bu dönem kapanma volümünü göstermektedir.

* KAPİLLER DOLMA ZAMANI:

Deride sertçe bir yere bastırıp parmağımızı çekersek 3 saniyeden önce pembe renk gelmelidir.

* KAPOŞİ SARKOMU:

İlk kez 1872 'de Viyana 'lı dermatolog "Kaposi" tarafından tarif edilen bu cilt ve ciltaltı tümörü, Afrikanın belirli bölgeleri ile böbrek nakli yapılan hastalar dışında oldukça nadir görülen bir tümördür. Kaposi sarkomunun insan Herpes virus tip 8 ile ilişkili olduğu bilinmektedir. AIDS hastalarının yaklaşık % 25 'nde dissemine kaposi sarkomu meydana gelir. Yalnız AIDS zemininde ortaya çıkan kaposi sarkomu farklı bir natür sergiler. Nodüler bir yapıdadır ve alt ekstremitelerde görülmez. İç organ tutuluğu,

visseral lenfadenopati yapar. Lezyonlar kaşıntılı ve ağrılı olmadığı için tanı şans eseri konur. Alfa interferon ile total yanıt oranı % 30-40 civarındadır. Kaposi sarkomunda hiler lenfadenopati ve plevral efüzyon görülebilir. Transbronşiyal biyopsi tanıda altın standarttır.

*** KAPOSI SARKOMU & PROGNOZ:**

Adriamisin, vinkristin, bleomisin kemoterapisi prognozu iyileştirir. Kemoterapiye yanıt % 64 olarak bildirilmiştir. Kemoterapi ile sağkalım 9 aya çıkmıştır. Mortalite kaposi sarkomu ile ilişkili olduğu kadar eklenen oportünistik enfeksiyonlarla da ilişkilidir.

*** KAPOSI SARKOMU & TANI:**

Akciğer grafisinde mediastinal lenfadenopati ve intersisyel patern olan bir AIDS olgusunda galyum sintigrafisi negatifse kuvvetle kaposi sarkomu düşünülmelidir. Kaposi sarkomu olduğu kanıtlanmış bir olguda eğer galyum tutulumu varsa enfeksiyon veya lenfoma düşünülmelidir.

*** KAPSAİSİN:**

Düşük dozlarda akciğer C lif reseptörleri için spesifik bir uyarandır. İntravenöz verildiğinde Bezold-Jarisch refleksi yoluyla anlamlı bir larinjeal vazodilatasyon yapar. Akciğer C liflerinin uyarılması hipotansiyon, bradikardi, hızlı ve yüzeysel ventilasyona yol açar.

*** KAPTOPRİL:**

Kaptopril esas olarak arteriyel dilatasyon yapar. Aynı zamanda potent bir venodilatatör olan bradikininin 'i artırır.

*** KARACİĞER:**

Yaklaşık 1500 gramdır ve 1500 cc/dak. kan alır. 1500 cc 'nin % 75 'i vena porta 'dan gelir. Vena porta basıncı 10-14 cm.H₂O 'dur. Karaciğerin % 80 'i çıkartılabilir. Çünkü karaciğer günde ortalama 50 gram rejenere olur.

*** KARACİĞER & APSE & AMİP:**

Karaciğer amip apsesi kontinü ateşe yol açarken karaciğer piyojenik apseleri bacaklı ateş şeklinde kendini gösterir. Ağrı % 90 sağ hipokondriyumdadır. Amip apselilerde önceden % 80 diyare olur ve amebiazı belirten testler % 90 oranında hassastır. Amip apsesi (hepatosit nekrozu+kan nedeniyle) çukolata sosu gibidir. Amip apse duvarındadır. Duvarı kazısak bile amip ancak % 30 pozitifdir. Amip apsesinin tedavisi tıbbi ve cerrahidir. Amip apsesinde 2.5 ay süreyle klorokin kullanılabilir. Karaciğer amip apsesinde kilo kaybı, sarılık, hematokrit ve protein düşüklüğü varsa prognoz kötüdür.

*** KARACİĞER & APSE & KLİNİK:**

Üşüme-titrelemeyle gelen yüksek ateş, sağ hipokondrium ağrısı olabilir. Ağrı sağ omuza yayılabilir. Karaciğer büyük ve hassastır. Apandisit, kolitis ülseroza gibi durumlarda enfeksiyonların vena portaya geçip karaciğere yerleşmesi sonucu oluşur. Karaciğer piyojenik apsesinde bakteri % 80 safrayla gelir. Sağ akciğerde plevral efüzyon, ateletazi, diyafragma yüksekliği, diyafragma hareketlerinde azalma gözlenebilir.

Karaciğer sintigrafisiyle ancak 2 cm 'in üstündeki apseler görüntülenebilir. Biliyer apselerde karaciğerde güve yeniği gibi radyoaktif maddeyi tutmayan alanlar gözlenmektedir. Karaciğerdeki 2 cm 'in üstündeki kistik oluşumlar ultrasound ile % 96 görülür. Apseler genelde multipldir. Karaciğer multipl apselerinde medikal tedavi uygulanır.

*** KARACİĞER & APSE & PİYOJENİK:**

En sık nedeni kolanjit veya sepsistir.

*** KARACİĞER & EKTOPI:**

Ektopik karaciğer dokusu % 62 oranında normal karaciğer dokusu içermekle beraber kronik enflamasyon, sentrilobüler konjesyon, piknoz veya siroz bulguları da gösterebilir. Ektopik karaciğer dokusu en sık karaciğer, safra kesesi, dalak, pankreas, göbek, omentum ve adrenal bez komşuluğunda saptanır (Mendoza A et al. Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 1085-6). 13 olguluk intratorasik karaciğerin

12 tanesinin bir pedinkül ile karaciğere bağlı olduğu gözlenmiştir. Bu olguların sekizi asemptomatik, 11 tanesi sağ tarafta lokalize idi (Rendina E et al. Eur J Cardiothorac Surg 1989; 3: 75-8). İntratorasik karaciğer ilk kez 1957 yılında tanımlanmıştır (Hansbrough ET, Lipin RJ. Ann Surg 1957; 145: 564-7).

*** KARACİĞER & KANSER:**

Erkeklerde sıktır. % 80 hepatom, % 10 kolanjiyokarsinom (bu form kadında sıktır), % 10 mikst tipdedir. Primer karaciğer kanserlilerin % 80 'i sirozludur. Tümör karaciğerde spontan rüptür yapabilir. Porta hepatitis tümöründe sarılık var fakat hidrops yoktur.

*** KARACİĞER & METASTAZ:**

En iyi prognoz kolorektal karsinomdadır. 5 yıllık sağkalım: % 33 'tür. Oysa bir porta hepatitis tümörü 6 ay yaşar.

*** KARACİĞER & SİNTİGRAFI:**

Karaciğerin sintigrafik incelemesi 4 cm 'den büyük lezyonları göstermektedir.

*** KARACİĞER & TRAVMA:**

Transkapsüler travmada karaciğer kapsülü yırtılır. Subkapsüler travmaya bağlı hematom, plazmayı çektiğinden 1-3 hafta sonra rüptüre olur. Santral karaciğer travması ve kot kavsindeki kırıklar hemobilia 'ya yol açabilir. Travmatik karaciğer veya safra yolu operasyonlarından sonra % 20 subhepatik kolleksiyon meydana gelir. Subkapsüler hematomun kist hidatikten tek farkı ağırlı olmasıdır.

*** KARADENİZ:**

Bugünkü Karadeniz en derin yeri 2200 m. olan 1200 km. uzunluğunda bir çanak halindedir. Özelliklerinden biri 200 m. derinliğin altında oksijensizlik nedeniyle yüksek sınıflı canlıları içeren bir yaşam bulunmamasıdır.

*** KARADENİZ & EVRİM:**

Gerek Akdeniz gerekse Karadeniz havzaları eski Tetis denizinin kalıntılarıdır. Tetis denizi Atlantik ve Hint okyanuslarını bağlarken tektonik kıta plaklarının hareketiyle önce Hint okyanusundan ayrıldı. 15 milyon yıl önce Tetis denizi Alp sıradağları ve Torosların oluşması nedeniyle ikiye ayrıldı. Paratetis denizi çok miktarda tatlı su ile beslendiğinden tuzunu kaybetti ve bu arada kapalı bir göl halini alan Akdeniz 6 milyon yıl önce kurudu. İberik yarımadasının Afrika ile birleşmesi nedeniyle Akdeniz buharlaşması çok ama beslenmesi kıt bir deniz halini almıştı. Paratetis bir süre aynı özelliğini korudu. Fakat 5.5 milyon yıl önce Akdeniz havzasına akarak Lago Mare 'yi oluşturdu. Bunu takibeden 300.000 yıl sonra Cebelitarık boğazı yırtılarak Akdeniz ve Karadeniz 'i tuzlu su ile doldurdu. Bu olay Miosen çağını Pliosen çağından ayıran kronolojik bir olaydır. Bununla beraber Avrupanın su akımı değişince Karadeniz tekrar tuzu az bir deniz haline geldi. Yaklaşık 10.000 yıl önce Buzul çağının sona ermesiyle yükselen deniz suları iki denizin bugünkü bağlantısını oluşturdu.

*** KARBAMAZEPİN: (Tegretol)**

Aminostilben türevi bir antiepileptiktir. Per oral alındıktan sonra proteinlere bağlanma % 70 –80 'dir. Karaciğerde metabolize olur. Metabolitleri de antiepileptik özellik gösterir. Psikomotor, temporal lob, grand mal epilepside, trigeminal ve glossofaringeal nevraljide kullanılır. Çocuklarda günlük doz 10-30 mg/kg, başlangıç dozu 200 mg, idame dozu ise 400-1800 mg 'dır.

Yan etkileri: Uyku, baş dönmesi, baş ağrısı, konfüzyon, bulantı, karın ağrısı, ataksi, diplopi, somnolans, nistagmus, halsizlik, hematotoksisite, eozinofili, fotosensitif reaksiyon, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) yapabilir. Doz aşımı olduğunda uygunsuz ADH salgısına yol açtığından diyabetes insipidus tedavisinde kullanılmıştır.

*** KARBAPENEM:**

Beta-laktamazlara karşı stabil yapısını koruyan yeni sefalosporinlerdir.

*** KARBOKSİHEMOGLOBİN:**

Oda havasında yarı ömrü 250 dakika, % 100 oksijen ile 40-50 dakikadır.

* KARBOKSİPEPTİDAZ:

Bir endopeptidazdır.

* KARBONDİOKSİT:

Karbondioksit, aerobik metabolizmanın son ürünüdür ve hücre içinde mitokondrilerde oluşur. Metabolizma son ürünleri arasında en fazla sentezlenendir. Havadaki karbondioksit konsantrasyonu % 3 - 6 ise baş ağrısı, dispne, terleme, % 6-10 civarındaysa tremor ve görme bozukluğu ve bilinç bozukluğu ortaya çıkar.

Karbondioksit, alveolokapiller membrandan oksijene göre 20 kat daha hızlı diffüze olur. Bunun nedeni karbondioksitin oksijene göre daha büyük bir molekül olmasına rağmen erime yeteneği 25 kat daha fazladır. Arterdeki PCO_2 düzeyi 35-45 mm.Hg 'dır.

Karbondioksit, (-57 °C) 'ye kadar soğutulduğunda donmuş hale geçer ve buharı 5.1 atmosfer basınçta katı şekli ile bir denge halindedir.

* KARBONDİOKSİT & ELEKTROD:

Severinghaus 'un CO_2 elektrodu, $[H^+]$ 'e permeabl bir cam elektrodan ibarettir. Bu elektrod bir spacer içinde ince bir elektrolit filmi ile kaplıdır. Bu film 0.01 molar $NaHCO_3$ ve 0.1 molar $NaCl$ 'den ibarettir. Söz konusu film tabakası, gaz veya kan örneğinden ince (25 mikron) bir teflon membranla ayrılmıştır. Bu teflon membran CO_2 'yi geçirir fakat $[H^+]$ iyonlarını geçirmez. CO_2 molekülleri kan veya gaz örneğinden teflon membrandan geçerek elektrolit solüsyonundaki su ile reaksiyona girerler. Sonuçta $[H^+]$ ve $[HCO_3^-]$ oluşur. $[H^+]$ iyonları özel camdan geçerler ve bir pHmetrede ölçüldüğü gibi ölçülürler. Bu düzenekte bir su ceketini tetkik edilecek örneği 37 °C 'de tutar.

* KARBONDİOKSİT & LASER:

10.600 nm. dalga boyunda ışın veren CO_2 laser, kuvarz lifleriyle iletilmediği için sadece rijid endoskopik sistemlerde kullanılabilir. CO_2 laser ışını, su ve pulmoner sekresyonlar tarafından kuvvetlice absorbe edildiğinden etkinliği ortamın tamamen kuru olmasına bağlıdır. Fotokoagülasyon özelliği çok zayıftır. Etki derinliği 0.1 mm 'dir.

* KARBONDİOKSİT & NARKOZ: BAKINIZ HİPERKAPNİ & KLİNİK

* KARBONDİOKSİT & TRANSPORT:

Bir gazın 1 atmosfer basınç altında 1 cm^3 sıvıda ml. olarak eriyen miktarına Bunsen koefisiyanı denir. CO_2 için Bunsen koefisiyanı 0.48 'dir. Arteriyovenöz fark 4 cm^3 'tür. Kalp debisini 5 L/dak. olarak kabul edelim. Demek ki dakikada 20 ml. CO_2 akciğerlere taşınabilir. Halbuki dokularda karbondioksit oluşum hızı dakikada 200 cm^3 'dür. Kanda karbaminohemoglobin halinde taşınan CO_2 , tüm iletinin % 10 'u oranında olmakla beraber arteriyovenöz farkın 1/3 'nü oluşturur. Oksijenle birleşme sırasında hemoglobinin kurterner yapısında meydana gelen değişiklikler bazı NH_2 , NH gruplarının iyonizasyonunu değiştirerek karbondioksitin karbamino halinde taşınmasını engeller. İstirahatte dokularda dakikada 15 mM. karbondioksit oluşur. Karbondioksit arter kanında % 80 HCO_3^- , % 5-8 fiziksel eriyik, % 12-15 karbaminohemoglobin şeklinde taşınır. Karbondioksitin % 60 'ı eritrosit içinde karbonik anhidraz aracılığıyla HCO_3^- ve H^+ 'ye dönüştürülür.

CO_2/H_2CO_3 : 800

HCO_3^-/CO_2 : 20

Eritrositler, hemoglobinin karbamino bileşiklerini yapmasını sağlayacak amino gruplarına, plazma proteinlerine göre çok daha fazla oranda sahip olduklarından CO_2 taşınmasını arttırmaktadırlar. Respiratuvar sistem arteriyel karbondioksit basıncını 40 mm.Hg düzeyinde tutmaya çalışır.

* KARBONDİSÜLFİT: (CS_2)

Sanayide eritken olarak kullanılan ve kolaylıkla buharlaşan bir sıvıdır. Alkol entoksikasyonuna benzer bir klinik tablo ortaya çıkarır. Görme bozuklukları yapar. Pupilla refleksi kalkar. Beşinci kafa çiftine ait patolojiler saptanır.

* KARBONİK ASİD:

Kandaki en önemli asittir. Akciğer aracılığıyla CO₂ şeklinde atılmaktadır. Hergün bu şekilde 13.000 mEq karbonik asid atılabilmektedir.

* KARBONMONOKSİT & KİMYA:

Tatsız, kokusuz, renksiz, iritan olmayan bir gazdır. Odun, kömür, gaz yağı ve doğal gaz gibi organik yakıtların tam olarak yanmaması sonucu ortaya çıkar. Şehirlerde kullanılan ve maden kömüründen elde edilen hava gazı % 20-40 oranında karbonmonoksit içerir. Otomobil egzosundan çıkan gazda % 7 karbonmonoksit vardır. Karbon monoksit mavi bir alevle yanarak karbon dioksiti meydana getirir.

* KARBONMONOKSİT & FİZYOLOJİ:

Hemoglobin, myoglobin ve mitokondriyal sitokrom oksidaz enziminde oksijen ile yarışır. Karbonmonoksit, her ne kadar sitokrom oksidaz 'a bağlansa da bu bağlanma hemoglobine göre 1000 kat daha yavaştır. Metabolik olarak aktif olan tip 2 pnömositlerde oksidoredüksiyon tepkimelerine engel olarak lamellar cisimciklerin parçalanması ve agranüler endoplazmik retikulumda dilatasyona neden olur.

% 4.3 'ün üstündeki karboksihemoglobin düzeyi (ki günde 10-15 sigara içenlerdeki düzeydir) oksijen dissosiyasyon eğrisini sola kaydırır. Karbonmonoksit, hemoglobinin oksijene olan afinitesini artırır. Dokulara oksijen taşınmasını ve maksimal effortu belirgin şekilde düşürür. Hemoglobin 'in karbonmonoksite olan afinitesi oksijenin 200-250 katıdır. 0.7 mm.Hg karbonmonoksit, tüm hemoglobinin taşıdığı oksijenin yarısının yerini alır.

* KARBONMONOKSİT & ZEHİRLENME & KLİNİK:

Yangınla ilişkili ölümlerin en sık nedeni karbonmonoksit zehirlenmesidir. Ülkemizde havalandırması iyi olmayan küçük alanlarda bacasız soba, mangal ve şöben kullanımı sıkça ölümle sonuçlanan karbonmonoksit zehirlenmesine yol açmaktadır.

Karbonmonoksit zehirlenmesi, oksijen transportunun inhibisyonu yüzündendir. PaO₂ düşük olmadığı için kemoreseptörler çalışmaz. PaCO₂ de yükselmediği için dispne yoktur. Karbonmonoksit, hemoglobinle birleşince 'karboksihemoglobin' oluşur. Bu birleşme reversibldir. Karboksihemoglobin nedeniyle dudak ve deri kiraz kırmızısı renk alırlar. Kandaki hemoglobinin % 20-30 'u karboksi-Hb haline geçtiğinde baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, myaljiiler ortaya çıkar. Çok sigara içenlerde kanda % 10 oranında karboksi-Hb bulunabilir. Havada % 1 oranında karbonmonoksit varsa 15-20 dakikada kandaki karboksi-Hb miktarı % 50 'ye çıkar ve % 50-60 olduğunda şuur kaybolur. Karbonmonoksit zehirlenmesinde aşırı terleme, bulantı, kusma, körlük, koreiform hareketler görülebilir. Hastalar, karbonmonoksit komasından çıkmalarından sonra bile nörolojik bulgular (apati, hafıza zayıflığı, muhakeme zorluğu) aylarca devam edebilir. İdrarda eritrosit, albumin ve şeker bulunabilir. Beyinde ödem, hiperemi, dejenerasyon, kalpte papiller kas nekrozu, böbrek tubuluslarında dejenerasyon, akciğer, barsak, perikard ve müköz membranlarda kanama odakları tesbit edilebilir.

Pulse oksimetre karboksihemoglobini oksihemoglobin gibi değerlendireceğinden yanlış sonuç alınacaktır.

* KARBONMONOKSİT & ZEHİRLENME & TEDAVİ:

Tedavinin temelini hemodinamik stabilizasyon ve karbonmonoksit eliminasyonu oluşturur. Karbonmonoksitin eliminasyon yarılanma ömrü 3-5 saat, saf oksijen solunumunda ise 30-80 dakikadır. Bu nedenle karbonmonoksit zehirlenmesinde 1 atmosfer basınçtaki % 100 O₂ 'den 30-80 dakika solunması gerekir. Karbonmonoksit vücuttan karbondioksite metabolize edilerek atılır. Tedavi % 100 oksijen ile yapılır. Kanda karboksihemoglobin oranı % 5 'e düşünceye kadar tedaviye devam edilir. Orta derecedeki asidoz tedavi edilmez. Çünkü oksihemoglobin dissosiyasyon eğrisini sağa kaydırır.

* KARBOPLATİN:

Karboplatinin maksimum cevap oranı % 16 olup sisplatine göre daha az gastrointestinal sistem toksisitesi, nefrotoksisite ve nörotoksisite yapmaktadır. Doz sınırlayıcı etkisi myelosupresyon olup lökopeniden çok trombositopeni yapmaktadır.

* KARDİYAK ARREST:

Bronkospazm, hipoksi, hipo veya hipervolemi, myokard hastalıklarında kardiyak arrest olabilir.

*** KARDİYAK ASTİM:**

Bu terim ilk kez 1835 'te Hope tarafından kullanılmıştır. Havayolu obstrüksiyon mekanizmaları: İntraluminal ödem sıvısı, havayolu ödemi ve j reseptörlerinin pulmoner ödem nedeniyle uyarılmasıdır.

*** KARDİYAK BRONKUS:**

Aksesuar kardiyak bronkus ilk kez 1947 yılında Brock tarafından tanımlanmıştır. Sıklığı binde 1-5 arasında değişmekte olup erkeklerde daha sık görülmektedir. Anormal bronş, intermediyer bronşun mediyal duvarından kalbe doğru yönelmektedir. Aksesuar kardiyak bronkusun boyutları küçük bir divertikülün ucunda rudimente bir akciğer dokusu olan uzun bir bronşiyal köke kadar değişmektedir. Aksesuar kardiyak bronkus muhtemelen embriyoner hayatın 4-6. haftaları arasındaki bir anomali sonucunda oluşmaktadır. İnsidental bir anomali olarak göze çarpsa da olgular bazan öksürük, dispne, hemoptizi ve rekürren enfeksiyonlarla başvurulabilirler. Aksesuar kardiyak bronkus bronşiyal mukoza ile döşeli olup duvarında kıkırdak halkalar bulunmaktadır. Bu özellikleri ile sonradan oluşmuş fistül ve divertiküllerden ayrımı yapılabilmektedir (Gönlüğü U, Akciğer Arşivi 2002; 2: 86-8).

*** KARDİYAK MYOSİT:**

Kardiyak myositler myokarda sayısal olarak hücrelerin yalnızca üçte birini, ancak hacim olarak kalbin yaklaşık % 75 'ini teşkil ederler.

Kardiyak myosit sarkolemması elektrik enerjisini hücre içine ileten T sistemini oluşturacak şekilde sitoplazma içine doğru girintiler yapar. T sistemi, kontraksiyon için gerekli olan kalsiyumun depolandığı sarkoplazmik retikulum ile sarkomerin bağlantı kurmasını sağlar. Sarkolemmada iyon alışverişini kolaylaştıran 3.5 angström çapında delikler bulunur. Kontraktil hücrelerin membranlarının her iki ucunda hücreden hücreye uyarı iletimini kolaylaştıran intercalated diskler mevcuttur. Sarkomer aktin ve myosin adlı protein bandlarından oluşur. Z bandı farkı sarkomerlerin aktin filamentlerini birbirinden ayırır.

*** KARDİYOJENİK AKCİĞER ÖDEMİ:**

Mikrovasküler endotelden filtre olan sıvı "alveoler junction" ve ekstraalveoler komponentlerde lokalize olan lenfatiklere doğru hidrostatik basınç gradiyenti ile akar. Üç evresi vardır:

- 1- Tek semptom efor dispnesidir. Fizik muayenede ılımlı inspiratuvar raller vardır.
- 2- Venül ve arteriyollerini içeren büyük damarlarda, perivasküler ödeme bağlı radyografik değişiklikler oluşur. İntersisyal ödem J reseptörleri veya gerilme reseptörlerini stimüle ederek taşipneye yol açar. Ventilasyon/perfüzyon bozulmasına bağlı hipoksemi gelişir. Hipokseminin derecesi pulmoner wedge basıncının yüksekliğiyle orantılıdır. Taşipne, lenfatik damarların pompalama faaliyetini artırır.
- 3- Artık alveoler ödem meydana gelmiştir. Kanlı, köpüklü balgam ekspektore edilir. Dispne ve ortopne vardır. FVC düşmüştür. Sağdan sola intrapulmoner şant gelişir.

Kardiyojenik akciğer ödemli hasta dispneik ve sıkıntılıdır. Burun kanatları genişlemiş ve interkostal retraksiyonları vardır. Düşük kardiyak output ve artan sempatik aktivite nedeniyle bol terleme vardır. Deri rengi soluk ve siyanotiktir.

*** KARDİYOLİPİN:**

1940 'lı yıllarda Mayr Pangborn adlı araştırmacı, non-treponemal doku ekstrelerindeki antijenin anyonik bir fosfolipid olduğunu keşfetmiş ve buna kardiyolipin adını vermiştir.

*** KARDİYOMEGALİ:**

Dilate kalpte trombüs riski % 30-40 'dır.

*** KARDİYOMYOPATİ:**

Alkolik kardiyomyopatide periarteriyel fibrozis olmaktadır. Ciddi hipertrofik kardiyomyopati ve büyük basınç gradiyenti bulunan hastalarda septal myomektomi ile beraber uzun süre verapamil verilmesi en iyi sonuçları getirmiştir.

*** KARDİYOMYOPLASTİ:**

Myokardın elektrostimüle iskelet kasıyla asiste edilmesi veya kısmen replase edilmesidir. Latissimus dorsi kas flepiyle sarılmış kalbin fonksiyonel kapasitesi belli bir dereceye kadar tekrar kazanılırken altta yatan kardiyomyopatinin ilerlemesi yavaşlar. Deneysel çalışmalar, kronik elektrostimüle edilen iskelet kasının sabit iş gücü oluşturabilmesi için belirli yapısal adaptif değişiklikler gösterdiğini ortaya koymuştur. İskelet kasında oksidatif tip 1 liflerinin sayısı artarak kas yorgunluğuna direnç kazanılır. Ciddi mitral kapak yetmezliği veya sol ventrikülde önemli derecede genişlemenin varlığı, kardiyomyoplasti için kontrendikasyon teşkil eder.

*** KARDİYOPULMONER BY-PASS:**

Kardiyopulmoner by-pass sonrası % 33-58 oranında sistemik hipertansiyon gelişmektedir. Bunun nedeni nabız basıncındaki azalmanın jukstaglomerüler aparatı direkt stimüle etmesi veya karotid baroreseptörleri uyarak renin salınımına yol açması olabilir.

*** KARIN AĞRISI & ETİYOLOJİ:**

Sedatiflerle kontrol edilemeyen şiddetli ve devamlı karın ağrısı: periton irritasyonu ,barsak damarlarının tıkanması, nadiren de vesica urinaria ‘da idrar birikmesine bağlıdır.

Tifüs abdominaliste ileocaecal kısımda lokal bir tazyik ağrısı olabilir. Gonore pelviperitoniti, çekal atoniler, barsak tüberkülozu, kanser, stenoza, parazit, psoas apsesi, retroperitoneal lenf bezi hastalığı, üreter ve mesane problemi, herniler karın ağrısına neden olabilirler. Genital apseler, akut adneksit, pyosalpinks veya pyovaryum rüptürü apandisit ile karışabilir. Çabuk büyüyen ve nekroze olmuş myom, kapsülünü yırtarsa yine şiddetli karın ağrısına yol açar.

*** KARIN AĞRISI & FİZİK MUAYENE:**

Küçük çocukta ağrı-hassasiyeti anlamak için çocuğun kendi parmağını tutarak palpasyon yapabiliriz. Ağrıyan yerde çocuk elini çeker. Gebede karında bir noktada hassasiyet varsa gebeyi sol tarafına yatırırız. Hassas nokta yer değiştiriyorsa patoloji uterusla ilgilidir. Değiştirmiyorsa apandisit olabilir. Çocukta pnömoni sırasındaki yan ağrısı karında duyulabilir. Ağrılı bölgede periton irritasyonu yoksa nonspesisifik karın ağrısıdır. Abdominal solunum vardır ve genel durum iyidir. Parietal ağrı lokaldir. Oysa visseral ağrıda bir bölge gösterilir. Visseral ağrı, organın gerilmesi veya ödeme bağlıdır.

*** KARIN AĞRISI & LOKALİZASYON:**

Mide-duodenum ‘un ilk yarısı, karaciğer, pankreas ve dalak → ilk barsak borusunun önünden oluşur ve damarlarını truncus coeliacus ‘tan alırlar. Bu bölgelerin ağrıları epigastriyumda duyulur.

İnce barsaklar ve kolonun sağ yarısı ilk barsak borusunun ortasından köken alır. Damarlarını arteria mesenterica superior ‘dan kanlanır. Bu bölgelerin ağrıları göbek civarında hissedilir.

Kolonun sol yarısı, ilk barsak borusunun arkasından gelişir. Damarlarını arteria mesenterica inferior ‘dan alır. Bu bölgenin ağrıları hipogastriyuma yansır.

*** KARIN İÇİ KANAMA & KLİNİK:**

Hastanın rengi solmuştur ve susuzluktan yakını. Belli bir kan kaybından sonra nabız artar. Huzursuzdur. Temiz hava istiyorum, boğulur gibi oluyorum, der. Hava açlığı vardır. Sona doğru gözde şimşekler çakar, körlük nöbetleri olabilir. Karın içi kanamasında ölünceye kadar bilinç kaybolmaz. Karında yaygın ama şiddetli olmayan ağrı vardır. Bu ağrı sol omuza vurabilir. Karın genelde yumuşaktır. Barsak sesleri azalır. Parmaktan alınan kan konsantredir. Bizi yanıltabilir. Kadında karın içine kanamayı ispatlamak için kuldosentez yapılabilir.

*** KARIN TRAVMASI:**

En sık böbrek ve mesane yaralanır. Mesane doluysa künt travmada bomba gibi patlar. Karın travmalarında pelvis kırığı sıktır. Dolayısıyla üretra bütünlüğü semfizis pubis kırığı nedeniyle bozulabilir. Profilaktik olarak 3000-5000 ünite tetanus serumu verilebilir.

*** KARIN TÜMÖRÜ:**

Karın duvarında yağ, ödem, tümör, çoğul gebelik, büyük bebek, herniler, hidramniyoz, apse, aktinomikoz, meteorizm, assit, metastazlar karını büyütebilir.

Küçük pelviste oturmuş tümörler: (genital tümör, rektum, pelvis, kemik kanseri, retroperitoneal tümör, konjenital pelvik böbrek)

Pelvis girişinde duran tümörler: Böbrek ve sürrenal tümörü, dalak tümörü, hidronefroz, omentum, pankreas tümörü, mezenter kisti

Retansiyon kistleri gergin oldukları için solid imaj verebilirler. Ani oluşan tümörler iltihabi bir tabiata sahiptir. Tümör, iltihap yüzünden dokuya fiks olabilir. Yine intraligamanter yerleşmiş tümörler de immobildir. İntraperitoneal tümörler genelde mobil iken retroperitoneal tümörler fiksdir. Çok hareketli bir tümör saplı olabilir. Adneks tümörleri (Over, paraovaryan tümörler) parametrit ile karışır.

*** KARPAL TÜNEL SENDROMU:**

Kadında erkeğe göre 4 kat daha fazladır. Romatizmal tenosinovite bağlı olabilir. Avuç içinden ilk 3.5 parmakta uyuşma, karıncalanma, elde kas güçsüzlüğü vardır. Ağrı hastayı gece yatağından uyandırır. Tinnel testinde parmak ucuna vuran elektriklenme olur. Distalden proksimale doğru Tinnel pozitif ise kesinlikle patoloji vardır (nörom veya kesi gibi). Proksimalden distale doğru sinir rejenerasyonu olduğunu gösterir. Oppozisyon yapan kasların % 80 'i medyan sinirden köken aldığı için karpal tünel sendromunda " Phallen " testi yapılabilir.

Tedavide kısa kol volar ateline alınır. 3 hafta atel kalır. Bu sürede nonsteroid antienflamatuvarlar kullanılır. Geçmezse cerrahik tedavi uygulanır. Medyan sinir, musculus palmaris longus 'un altındadır. Karpal tünele steroid verirken siniri hasarlayıp nekroze edebiliriz.

*** KARSİNOGENEZİS & İNHİBİSYON:**

Retinoidler (A vitamini) nükleer retinoik asid reseptörleri aracılığıyla özgül genlerin ekspresyonunu değiştirerek karsinogenezi önleyebilirler.

P53 geni ve retinoblastom geni tümör supressör genlerdir.

*** KARSİNOGENEZİS & PREDİSPOZİSYON:**

Çoğalmakta olan hücreler dinlenme durumundakilere göre ölmeye kalıtsal olarak daha yatkındırlar. Maliyn hücre toplulukları bu durumun üstesinden gelebilmek için hücre ölümünün düzenlenmesiyle ilgili mutasyonlardan yararlanırlar.

*** KARSİNOGENEZİS & PROMOTOR:**

Tümör oluşumu bir kez başlayınca, bombesin gibi büyüme faktörü etkisi gösteren peptid hormonlar promotor rol oynayabilirler. Östradiol 17-beta dehidrogenazları (östronu östradiole dönüştüren enzimler) kodlayan genler, normal ve maliyn meme hücre proliferasyonunu uyaran aktif metabolitlerin üretimine yol açar.

*** KARSİNOGENEZİS & TARİHÇE:**

Kansere neden olan genetik değişiklikler konjenital veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. Edinsel yolla kansere yol açan genetik değişikliklerin oluşabileceğini ilk kez 1911 'de Rous adlı araştırmacı göstermiştir. Bu araştırmacı tavukta sarkoma neden olan hücrelerin diğer tavuklarda da sarkomu indükleyebildiğini göstermiştir. Burada kansere yol açan eleman daha sonra "Rous sarcoma virus" olarak adlandırılmıştır.

*** KARSİNOİD SENDROM:**

Karsinoid sendromda yüz ve boyunda kızarma-morarma, taşikardi, hipotansiyon, diyare, karında ağrılı kramplar, bulantı, kusma, bronkospazm, deride pigmentasyon gözlenebilir. Akciğer dokusu içinde yeterli miktarda mono-oksidad olduğu için bronşiyal karsinoidde bronkospazm pek olmaz. Mono-oksidad serotonin 'i inaktive eder. Karsinoid sendromda sadece serotonin değil, bradikinin de artar. Vazodilatasyonun nedeni de bradikinin 'dir.

*** KARSİNOİD TÜMÖR & AKCİĞER:**

Bronşiyal karsinoidler 1800 'lerde tarif edilmiş olup, ilk kez Oberndorfer 1907 'de "Karzinoid" terimini kullanmıştır. 1939 'da Kramer, karsinoid tümörlerin prognozlarının bronkojenik karsinomlardan daha iyi olduğunu belirterek bronş adenomları içine dahil etmiştir. Ancak bazı karsinoidlerin agresif davranışı gözleyen Arrigoni, bunlara 1972 yılında atipik karsinoid diye sınıflamıştır. Karsinoid tümör,

tüm akciğer tümörlerinin % 1-6 'sını teşkil eden bir nöroendokrin tümördür. Olguların % 80 'nde tümör, lobar-segmental bronşlardan gelişmektedir (Harpole HD et al. Ann Thorac Surg 1992; 54: 50-5).

Bronşiyal karsinoidler 5-6. dekatta kadınlarda daha sık görülürler. Semptomların başlangıcı ile kesin tanı arasında geçen süre ortalama 1-1.5 yıldır (Yılmaz A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1995; 9: 5-9). Evre III veya uzak metastazı olan olgulara, cevabı küçük hücreli akciğer kanserinden daha lötü olsa da, adjuvan kemoterapi yapılmalıdır. Tipik karsinoidlerin % 5 'i lenf nodu metastazı yapar ve 10 yıllık sağkalım % 92 'dir. Buna karşın atipik karsinoidlerin % 66 'sı lenf nodu metastazı yaparken 10 yıllık sağkalım % 60 civarındadır (Sayar A ve ark. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 421-6).

*** KARSİNOİD TÜMÖR & APPENDİKS:**

Appendiksin en sık rastlanan tümörüdür. Appendektomi materyallerinin % 0.5 kadarında görülür. Tüm appendiks kitlelerinin % 80 'ni oluşturur. Gastrointestinal karsinoid tümörlerinin % 15 'i appendiks karsinoidleridir. Kadın/erkek oranı 4 civarındadır.

Klinik olarak olguların yarısı akut apandisitiden ayrılamaz. Genellikle kronik rekürren sağ alt kadran ağrısı vardır. Karsinoid sendrom kliniği oluşmuşsa karaciğer metastazı düşünülmelidir. Tümör çapı metastazla yakın ilişkilidir. 1 cm 'den küçük tümörlerde metastaz riski % 2 iken 2 cm 'den büyük tümörlerde bu oran % 80 'e ulaşabilir. Karaciğer metastazlarında kompüterize tomografik portografi ve pozitron emisyon tomografisinin % 90 'nın üzerinde hassas olduğu bildirilmektedir.

Appendektominin tedavide yeterli olduğu söylenmektedir. Literatürde sadece appendektomi yapılan 1000 olguda nüks % 2 'dir. Lezyon 2 cm 'den büyükse, appendiks tabanında yer almışsa, serozayı invaze etmişse, sellüler pleomorfizm varsa ve müsin üretimi gözlenmişse sağ hemikolektomi yapılmalıdır. Karaciğer metastazı varlığında ve karsinoid sendrom gelişen olgularda ocreotide ile olguların % 85 'nde semptomatik düzelme sağlanmakta, % 60 olguda 5-hidroksi indol asetik asid düzeyleri düşmektedir. İnterferon karsinoid sendromda % 80 semptomları düzelmektedir. Ayrıca hepatik arter ligasyonu ile % 60 olguda cevap alınmaktadır. Appendiks karsinoid tümörlerinde 5 yıllık sağkalım % 90-100 'dür.

*** KARSİNOİD TÜMÖR & ETİYOLOJİ:**

Nöroektoderm kökenli Kultschitsky hücrelerinden gelişir. Bu hücreler gastrointestinal traktusde kardial 'dan anüse kadar, safra kesesi, bronş ve pankreasta mevcuttur. Liberkühn kriptalarındaki argentaffin hücrelerden gelişen karsinoid en sık appendikste ikinci sıklıkla ileumdur. Karsinoid tümör her ne kadar % 60-90 appendiksten gelişse de ileum, ağız, duodenum gibi gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinden ve bronkustan da köken alabilir.

*** KARSİNOİD TÜMÖR & KALP:**

Endokardın yüzeysel kısmında da fibröz doku depozitleri oluşmaktadır. Bu plak stroması mukopolisakkarid ve kollajenden zengindir ve düzkas hücreleri içerir. Endokarddaki fibröz plaklar nedeniyle pulmoner stenoz ve trikuspid yetmezliği gelişebilir. Plaklardaki fibröz doku valvül distorsiyonuna yol açar. Endokarddaki plaklar pulmoner kapakta stenoz yapma eğilimindeyken trikuspid kapakta regurjitasyona neden olma eğilimindedirler. Trikuspid, pulmoner kapak, vena kava, pulmoner arter, koroner sinus intimalarında, endokarda "downstream" görünümü olur.

*** KARSİNOİD TÜMÖR & KLİNİK:**

Bu tümörler indol sentezi dışında histamin, bradikinin ve ACTH da yapabilirler. İstirahatte debi artmıştır ve arteriyovenöz oksijen farkı düşer. Bunun nedeni herhalde salınan mediyatörlerin arteriyovenöz fistül benzeri etkiye neden olmasıdır. Karsinoid tümör Iceberg fenomenine uygun bir şekilde ve yavaşça büyür. Tümörün büyük bölümünün akciğer parankiminde olup küçük bir kısmının intraluminal olduğu durumlarda "Iceberg tümör" den bahsedilir.

Metastaz % 5 'i geçmez. Bronşit, bronşektazi, rezidiv yapan pnömoni, apse, ampiyem oluşturabilir. Kemik metastazları genellikle osteoblastiktir. İntestinum anteriordan gelişen organların karsinoid tümörlerinin kemik metastazı yapma potansiyeli daha fazladır.

*** KARSİNOİD TÜMÖR & PATOLOJİ:**

Karsinoid tümörde argentaaffin (-) olabilir fakat genellikle argyrofili (+) 'dir. Bronşiyal karsinoid tümörde heterotop kemik teşekkülü görülebilir. İyi vaskülarize oldukları ve büyük hyalin duvarlı damarlar içerdikleri için kanamaya eğilimlidirler.

*** KARSİNOJEN:**

DNA bazlarından metil grupları koparabilen azasitin, bir karsinojendir.

*** KARSİNOM:**

Her 3 germ yaprağından derive epitelyal hücre kökenli maliyn tümörlere karsinom adı verilir.

*** KARTAGENER SENDROMU:**

İmmotil silya sendromunun bir alt grubudur. Siliyer fonksiyon bozukluğu olanların nerdeyse yarısında görülmektedir. Situs inversus totalis, bronşektazi, nazal polip, rekürren sinüzit ile karakterizedir. Situs inversus olgularının % 15 'i, bronşektazi olgularının % 1.5 kadarı Kartagener sendromludur. Otozomal ressesif kalıttır (Gülerçe G ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2001; 15: 37-42). (1/68.000-1/400.000) görülür. Bronşektazi hastalarının % 1-2 'sinde Kartagener triadı vardır.

İlk olarak 1904'te Siewert, situs inversus, kronik sinüzit ve bronşektazi birlikteliğini tanımladı. 1933'te Maner Kartagener, bunun konjenital bir sendrom olduğunu bildirdi ve sendrom onun adıyla anıldı. Ultrastrüktürel defekt, ilk olarak 1975'te Camner ve ark. tarafından infertilite nedeniyle izlenen bir hastanın spermatozoasının incelenmesiyle tanımlandı. Afzelius 1976 'da Kartagener sendromlu hastalarda jeneralize siliyer motilite bozukluğunu saptamıştır (Çakmak G ve ark. Toraks Dergisi 2005;6: 276-9).

Rinit, hastalarda her zaman mevcuttur ve hastaların %30'unda nazal polipozis görülür. Kronik etmoidal ve maksiller sinüzit vardır, frontal sinüsler genellikle hipoplaziktir. Olgularda otitis media ve akciğer apsesi sıktır. Eliason ve Afzelius siliyer motilitenin torasik ve abdominal organların levorotasyonu için gerekli olduğunu, siliyer titreşimin olmaması halinde dekstrorotasyon ve levorotasyon şansının eşit olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu teori immotil silya sendromlu olguların yarısında situs inversus totalis oluşumunu açıklamaktadır.

Silya daki anormallik mukosiliyer klirensin bozulmasına neden olarak bronşektazi, sinüzit, otit ve süpüratif akciğer enfeksiyonlarına sebebiyet vermektedir. Bronşektazi doğumda yoktur, enfeksiyonlara bağlı olarak sonradan gelişmektedir.

*** KAS & GÜÇ:**

Bir kasın kuvvetini öncelikle büyüklüğü saptar. Maksimum kontraksiyon kuvveti kasın enine kesitinin cm² 'si başına 2.5-3.5 kg 'dır. Mesela quadriceps kasının enine kesiti 150 cm² 'ye kadar büyüyebilir. Buna göre maksimum kontraksiyon kuvveti de 525 kg olur. Kas büyüklüğü testosterona ve genetik donanıma bağlıdır.

Kas performansının nihai ölçüsü mukavemettir. Bu büyük ölçüde kasta depolanan glikojene bağlıdır. Karbonhidrattan zengin beslenenlerde mukavemet fazladır. Kaslarında yüksek glikojen bulunan atletler çok yorucu bir egzersize 4 saat mukavemet gösterdikleri halde minimal kas glikojeni olanlar sadece 1.5 saat dayanabilmiştir. Atletik aktivitelerde glikojen depoları 4-5 saatte tamamen boşalmaktadır. Kas glikojenini boşaltan ağır egzersizlerden sonra karbonhidrattan zengin diyetle beslenenlerde tam iyileşme 2 günde, diğer durumlarda 5 günün üzerinde olabilmektedir. Yani atletler yarışmalardan önceki 24-48 saat içinde ağır egzersiz yapmamalıdır.

*** KAS & HASAR:**

Kaslar poliomyozit, müsküler distrofi gibi hastalıklarla tutulabileceği gibi alkol, klorokin ve hipnotikler de kas hasarı yapabilirler. Halotan (CF3-CHBrCl) inhalasyonu yapılan maliyn hipertermilerde kas hasarı oluşmaktadır.

Müsküler sistem enzimlerden çok zengindir. Kas hasarında en hassas gösterge CPK iken aldolaz, LDH ve transaminazlara bakılabilir. Primer myopatilerde CPK çok yüksek düzeylere ulaşabilirken nörojenik müsküler distrofide hafif bir yükselme vardır veya hiç yükselme olmaz.

*** KAS & HİPERTROFİ:**

Hipertrofiye uğramış kas lifinde myofibril sayısı, mitokondri sayı ve büyüklüğü artar. Trigliserid deposu % 75-100, glikojen deposu % 1000, ATP ve CPK içeriği ise % 35-40 artar.

*** KAS & İĞCİK:**

Ekstrafüzal denilen iş kasları içinde kas liflerine paralel küçük kas iğcikleri bulunur. İntrafüzal kas lifi de denilen bu lifler gamma-motor nöronlar tarafından innerve edilirler. Kas iğciğinin ortası spiral biçimde sinir uçları ile sonlanmıştır, buna anülospiral uç denir. Anülospiral uç kasın gerilme durumunu omuriliğe bildirir. Tendon reseptörleri kas-kiriş sınırında bulunur ve kas ile kırışteki gerilimi ölçer.

*** KAS & İTERKOSTAL:**

Birinciden altıncıya kadar olan kostalar birbirlerine interkostal kaslar aracılığıyla bağlanmıştır. Birinci kosta skalen kaslarla sabit bir halde tutulduğundan interkostal kasların kontraksiyonu geri kalan 5 kostanın yukarı ve öne doğru hareketine neden olur. İnterkostal kaslar sinirlerini medulla spinalisin kendi seviyelerine uyan torasik segmentlerinden alır. Dış interkostal kasların lifleri aşağı ve öne doğru seyrederek ve iç interkostal kaslardan daha kalındırlar.

*** KAS & TONÜS:**

Çizgili kas tonüsü alfa-motor nöronlar ve kas demetlerinin intrafüzal liflerini kontrol eden gamma-motor sistemi arasındaki ilişkilere bağlıdır. İnspirasyon kasının kısalması intrafüzal kasların kasılmaya devam ettiği bir zamanda durdurulacak olursa, kas demetinin annülospiral reseptöründeki gerginlik artar ve bu sebeple bir afferent uyarım boşalması meydana gelir. Bu uyarılar alfa-motor nöronlara ulaşır ve inspiryum kaslarının kontraksiyon kuvvetinde artma meydana getirerek fazla yükün etkisini kompanze ederler.

*** KASSABACH-MERRİT SENDROMU:**

Trombositopeni, purpura, anemi, hemanjiyom, koagülopati vardır. Nonimmünolojik, konjenitaldir. Trombosit yıkım hızı artmıştır. Dev hemanjiyomlar görülebilir.

*** KAŞEKTİN: BAKINIZ TNF-ALFA**

*** KAŞINTI:**

Basit kaşıntı hissi myelinize delta lifleriyle iletilirken "yoğun-şiddetli kaşıntı" nonmyelinize C lifleriyle iletilir.

*** KATEKOL-ÖSTROJEN:**

2-hidroksi, 2-metoksi östrojendir. Östrojenin katekol-östrojene dönüşümü karaciğer ve santral sinir sisteminde olur. Hipotalamusta östrojenle indüklenen cAMP birikimi katekol östrojenle inhibe edilir. Fakat periferik hedef dokularda katekol-östrojenlere ait böyle bir anti-östrojen etki yoktur. Ovariektomi, periferik hedef organlarda östrojen depolarını boşaltırken beynin katekol-östrojen içeriğini etkileyemez.

*** KAWASAKİ HASTALIĞI:**

Mukokutanöz lenf bezi sendromu. Koroner arterit gibi önemli bir komplikasyonu vardır.

*** KAYNAMA NOKTASI:**

Bir maddenin kaynama noktası artarken donma noktası saf çözücüye göre (su) düşer.

*** KAYMA FITIĞI:**

Bir visser (caecum, sigmoid, mesane) kesenin içine kaymıştır. İndirekt kasık fıtığıdır. Skrotuma kadar inerler ve irreduktibldirler.

*** KAZEİFİKASYON NEKROZU:**

Tüberküloz lezyonlarında meydana gelen bu nekroz hücresel aşırı duyarlılık ile yakından ilgilidir. Kazeöz madde kendisinde mevcut olan ozmotik aktif maddeler ile çevresindeki dokulardan su çekerek tüberküloz basılı için ideal bir kültür ortamı haline gelir. Kazeöz bir odak likefiye olup

çevresindeki bronşun içine açıldığı zaman hem içeriğini havayollarına boşaltarak bronkojen yayılımı yol açacak hem de bir kavite oluşumuna neden olacaktır. Patogenezinde:

- 1) T ve belki B lenfositlerince oluşturulan lenfokinler belirli bir konsantrasyonda toksik olabilirler.
- 2) Kazeöz alandaki nekrotik hücreler ve dokular bitişiğindeki kan damarlarını tromboze edecek şekilde pıhtılaşma sistemini aktive ederler. Sonuçta oluşan lokal iskemiyle daha fazla doku hasarı meydana gelir.
- 3) Antijen-antikor reaksiyonu ile yada nekrotik dokular içerisinde kümeler oluşturmuş olan proteinler kompleman sistemini lokal olarak aktive edebilirler.
- 4) Makrofaj ve granülositlerden açığa çıkan proteinaz ve lipazlar bu nekrotik süreçten sorumlu olabilir. Diğer yandan katı kazeöz materyalin yumuşayarak likefiye olmasında canlı ve ölü makrofajların proteinaz, nükleaz ve lipazlarının rolü olduğu düşünülmektedir.

Bazı mantar hastalıkları ve Kikuchi-Fujimoto hastalığında (histiyositik nekrotizan lenfadenit) da kazeifikasyon nekrozu meydana gelebilmektedir (Bharucha NE et al. Lancet 1996; 348: 1313).

* KEDİ TIRMIĞI HASTALIĞI:

Etiyolojisinde Spiroketler sorumlu tutuluyor.

* KEİLMANN BELİRTİSİ:

Uterusa yandan darbeyle flüktiasyon verirse çocuğun sırtının olduğu tarafta dalgalar daha az olur.

* KELOİD:

Aşırı sikatris dokusu gelişmesidir. Keloid olma riski sternumda en fazladır. Hipertrofik nedbe 'de fibröz doku derinin karşılıklı iki kenarını aşmaz, keloid ise aşar. Hassas ve ağrılıdır. Hipertrofik nedbe nüks etmezken keloid edebilir.

* KEMİK:

Trabeküler kemik, metabolik olarak daha aktiftir. Bu nedenle birçok faktör, özellikle steroidler trabeküler kemik üzerine daha etkilidir.

* KEMİK & DENSİTOMETRİ:

Başlıca kemik mineral densitometri yöntemleri şunlardır:

- 1- Radiogrammetri: Metakarpal veya fibular kemiklerin posteroanterior grafide görülen korteks kalınlığı ölçülür. Kortikal kemik hakkında fikir verir.
- 2- Tek foton absorbsiyometri: Apendiküler iskeletin mineral içeriğini ölçer. Genellikle radius ve kalkaneusa uygulanır.
- 3- Duval foton absorbsiyometri: Tek foton absorbsiyometrinin bir modifikasyonudur.
- 4- Kantitatif CT
- 5- Nötral aktivasyon analizi: Kemikteki kalsiyum miktarını açığa çıkarır.
- 6- Kantitatif duval enerji X-Ray absorbsiyometri (DEXA): Kortikal ve trabeküler kemik dokusunun mineral içeriğini tek bir değer olarak verir.

* KEMİK & HİSTOLOJİ:

Kemik dokusu trabeküler ve kortikal olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Trabeküler kemik metabolik olarak daha aktiftir. Bu nedenle birçok faktör, özellikle steroidler trabeküler kemik üzerine daha etkilidir.

* KEMİK & KIRIK & KOMPLİKASYON:

Yakınındaki arteri yaralayabilir. Venöz tromboz, flebit, sinir hasarı, interpozis gibi komplikasyonlara yol açabilir.

* KEMİK & METASTAZ & ETİYOLOJİ:

Tiroid, over ve akciğer kanseri gibi bir çok kanser türü yaygın kemik metastazları yapsa da kemik metastazlarının % 80 'ini meme ve prostat kanserleri yapmaktadır. Meme ve prostat kanserinde iskelet lezyonlarının sıklığı % 65-75, tiroid kanserinde % 60, mesane kanserinde % 40 iken akciğer

kanserinde % 30-40 kadardır. Kemik metastazları en sık kaburgalar, belkemiği, pelvis, kafatası ve ekstremitelerin proksimalinde görülür. Bronş karsinomu çoğunlukla vertebra, pelvis kemikleri ve femurda olmak üzere ilk tanı esnasında % 10-30 oranında kemik metastazı yapar (Coleman RE, Cancer 1997; 80 (suppl B): 1588-94).

Myelomda iskelet lezyonlarının sıklığı % 95-100 olup hastaların % 80 'inde kemik ağrısı bulunur. Lomber vertebralarda osteopeni multipl myelomda sık görülür ve vertebra fraktürü riski yüksektir. Bu hastaların da yaklaşık % 30 'unda malinyite hiperkalsemisi görülür.

Metastazda osteolitik ve osteosklerotik olmak üzere iki tip kemik lezyonu vardır. Tümör hücreleri osteoklastları uyaran parat hormon benzeri maddeler salgılayarak osteolitik, kemik büyüme faktörleri salgılayarak osteoblastik lezyonlar oluşturabilir. Multipl myelomda bu lezyonlar genellikle osteolitikdir. Meme kanseri osteolitik ve osteosklerotik mikst tipte metastazı sever. Prostat kanserinin özelliği blastik tipte kemik metastazı yapmaya eğilimli olmasıdır. Osteoblastik lezyonlar tümör hücre depozitleri çevresinde kemik oluşumunun artışıyla karakterizedir. Prostat kanseri hücreleri TGF-beta, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), kemik morfogenetik proteini, prostat spesifik antijen, endotelin-1 gibi çeşitli büyüme faktörleri oluşturabilirler.

*** KEMİK & METASTAZ & KLİNİK:**

Kemik lezyonlarının sık görülen klinik belirtisi kemik ağrısıdır. Hastalar tipik olarak sürekli yada aralıklı olabilen kontrol edilemeyen kemik ağrısıyla başvurur. Bu özellikle multipl myelom ve osteosklerotik lezyonları olan prostat kanserli hastalar için geçerlidir.

Direkt film ve Teknesyum-99m ile yapılan kemik sintigrafisi kemik metastazlarının saptanmasında, direkt film ise tedaviye yanıtı ve kemik lezyonlarının ilerleyişini değerlendirmede standart yöntemdir. Bilgisayarlı tomografi yararlı bir doğrulama yöntemi olsa da manyetik rezonans yada pozitron emisyon tomografisine göre daha az duyarlıdır.

Geleneksel kemik rezorpsiyon markırları arasında idrar kalsiyum / kreatinin oranı ve hidroksiprolin / kreatinin oranı vardır. Bu belirteçler yararlı olmasına karşın özgüllüğü fazla değildir.

*** KEMİK & METASTAZ & TEDAVİ:**

Standart tedavi olan (pamidronat) bifosfonatlar, iskelet metastazlarının güncel tedavisinin bütünleyici bir parçasıdır. Bifosfonat tedavisi serum kalsiyumunu normalleştirir, iskelet komplikasyonu insidansını azaltır ve ya geciktirir. Bifosfonatlar mineralize kemik matrikste birikerek, kemiği osteoklastların çözündürmesine karşı daha dirençli kılarlar. Kemik rezorpsiyonu markırları, özellikle tip I kollajen yıkım ürünleri, kemik döngüsünün özgün ve duyarlı göstergeleridir. Kemik rezorpsiyonu markırları bifosfonat tedavisine yanıtı değerlendirmede yararlı olup hastalığın ilerleyişinin göstergesidir. Artık bifosfonatların kemikrezorpsiyonu süreci sırasında salındığını, osteoklastların içine alındığını, osteoklastların osteolitik etkinliğini inhibe ettiğini ve yaşamlarını kısalttığı bilinmektedir. Bifosfonatlar ayrıca osteoblastların osteoklastlara gönderdiği sinyalleri de değiştirerek, osteoklastların etkinliğini dolaylı olarak da inhibe ederler.

Şiddetli kemik ağrıları olanlara 5 gün içinde 2000 cGy radyoterapi verilebilir. Radyoterapiyle % 60-85 oranında palyasyon sağlanır. Ortopedik ameliyatlar kemiği stabilize ederek fraktürleri önleme ve ağrıyı geçirmede endikedir. Hiperkalsemi varsa iyi bir hidrasyon yapılmalıdır. Kemik metastazlarının gelişmesinden sonra medyan sağkalım 6-48 ay arasında değişmektedir (Coleman RE. Cancer 1997; 80:1588-94).

*** KEMİK & SİNTİGRAFI:**

Fluor-18 hidroksiapatit kristalindeki (OH) iyonuyla yer değiştirir. Ama biz kemik sintigrafisinde Technesium-99 'un difosfonat tuzlarını kullanıyoruz. Bunun nedeni kandan hızla temizlenmeleri ve yüksek kemik background aktiviteleridir. Hidroksietilen difosfonat, metilen difosfonat, hidroksimetilen difosfonat gibi. Fosfat bileşikler kemik yüzeyinde hidroksiapatit kristalindeki kimyasal bağlarca absorbe edilir. Sonuçta Technesium serbest kalır. Başka bir düşünce de Tc-99 fosfat bileşiklerinin organik matrikste hidroksiapatitten daha çok immatür kollajene bağlandığı şeklindedir.

*** KEMİK İLİĞİ:**

İnsan immün sistemini üreten premordiyal stem cell 'ler fertilizasyondan yaklaşık 60 gün sonra fetustan orjin alırlar. İlk stem cell 'ler 2-3. haftada (Yolc Sac) sarı kesede belirirler. Bu hücreler önce

fetus karaciğerine ve yaklaşık 80 gün sonra kemik iliğine göç ederler. Kemik iliğindeki hücrelerin % 1 'nde mitoz vardır. Hiperplazi hallerinde bu oran % 5 'e çıkabilir.

Kemik iliğini PAS, Giemsa, Sudan-Black ile boyayabiliriz. Kemik iliği aspirasyonu 3 yaşın altında tibia 1/3 üstünden, 3-12 yaşta spina iliaka anterior süperiordan, 13-14 yaşın üstünde manubrium sterniden yapılır.

Kemik iliği sinüzoidal yapıda olup 1.5-4 kilogram kadardır.

*** KEMİK İLİĞİ & METASTAZ:**

Lenfositik lösemi, lenfosarkom hücreli lösemi, Ewing sarkomu, embriyoner hücreli karsinom, rhabdomyosarkom ve nöroblastom kemik iliğini tutabilir. Küçük hücreli akciğer karsinomu % 17-63 oranında kemik iliğini tutar. Trombositopeni, kemik iliği tutuluşunu gösterebilir.

*** KEMİK İLİĞİ & TRANSPLANTASYON & İMMÜNOLOJİ:**

Nakilden sonra tümör hücrelerini eradike etme potansiyeli genelde kemoterapiden sonra dolaşımda bulunmayan ancak nakil sonrası dolaşıma geçen aktive killer lenfositlerin endojen olarak açığa çıkarılmasıyla artırılabilir. Aktif killer hücreler, doğal killer 'lara dirençli tümör hedef hücrelerini MHC ile sınırlı tarzda direkt olarak yok eder ve ek olarak antineoplastik aktivitesi olan gamma-interferon ve TNF gibi sitokinleri de spontan salgırlar. Aktive killer aktivitesi CD3 ve CD16 subgruplarıyla ortaya çıkarılabilir.

*** KEMİK İLİĞİ & TRANSPLANTASYON & PNÖMONİ:**

Kemik iliği nakli yapılanlarda transplantasyon ile ilişkili ölümlerin % 40 'nda idiyopatik intersisyal pnömoni gelişmektedir. Yaklaşık transplantasyondan 2 ay sonra ortaya çıkar. Mortalitesi % 85 civarındadır. Transbronşiyal biyopside intersisyal alanda lenfositik infiltrasyon gözlenir. Tüm vücut ışınlanması ve rejeksiyon bu riski artırır. AIDS olgularının 1/3 'nde bu şekilde idiyopatik intersisyal pnömoni gelişmekte fakat transplantasyon olgularından farklı olarak steroidlere çok iyi yanıt vermektedir.

*** KEMOKİN:**

Kemokinler kemotaktik sitokinler olup doku morfogenezisi, proliferasyon, apoptozis, anjiyogenezis, enflamatuvar hücrelerin aktivasyon ve akümülyasyonunda görev almaktadırlar. Kemokinler 8.000-15.000 Dalton ağırlığındaki proteinler olup yapılarındaki sistein rezidülerine göre C, C-C, C-X-C ve C-X-3 adlarında 4 alt gruba ayrılmaktadırlar. C-X-C kemokinler daha çok nötrofil ve T lenfositlerin kemotaksisini tetiklerken C-C kemokin subfamilyası monosit, T lenfosit, eozinofil ve bazofiller üzerine etkilidir. C-X-C kemokinler monositler ve eozinofiller üzerinde kemotaktik aktivite gösteremezlerken C-C kemokinler eozinofillere etkili ancak nötrofillere karşı etkisizdirler. RANTES, eotaksin, MCP-1, MCP-3, MIP-1 alfa C-C kemokin subfamilyasının elemanlarıken IL-8, PF-4 (Platelet Factor-4) ve NAP-2 (Neutrophil Activating Peptide-2) C-X-C kemokin subfamilyasına aittirler. Bugüne kadar 40'dan fazla kemokin ve 20'den fazla kemokin reseptörü saptanmıştır. On yıl öncesine kadar en güçlü eozinofil kemoatraktanının PAF ve C5a olduğu bildirilmekteydi. Ardından 1992 yılında RANTES ve MIP-1 alfa gibi eozinofil aktif kemokinler ortaya çıkmıştır. İn vitro şartlarda en potent eozinofil kemoatraktanlarının RANTES, MCP-3, MCP-4, eotaksin-1 ve eotaksin-2 olduğu bildirilmiştir. İnsan kutanöz allerjik reaksiyonunda ilk 6 saatteki erken doku eozinofilisinden büyük ölçüde eotaksin-1 ve MCP-3 sorumluyken 24. saatteki geç doku eozinofilisinde eotaksin-2 ve MCP-4 önemli rol oynamaktadır. Ascaris antijeni ile duyarlaştırılmış maymunlarda kemokinlerin doku eozinofilisi oluşturabilme potansiyellerine bakıldığında eotaksin $\geq$ MCP-4 > MCP-3 > MIP-1 alfa olarak sıralanmaktadır. IL-3, IL-5 ve GM-CSF eozinofil lökositleri kemokinlerin etkilerine karşı duyarlaştırabilmektedir. Bu etkinlikte NF- κ B ve AP-1 adlı transkripsiyon faktörlerinin rol oynaması ihtimal dahilindedir.

Kaynak endotel, fibroblast, megakaryosit ve aktive mononükleer fagositlerdir.

*** KEMOKİN & RESEPTÖR:**

Kemokin reseptörlerinin çoğu G proteinleriyle bağlantı içinde olup kemokin reseptörünün ligandıyla etkileşmesini takiben hedef hücrede fosfolipaz A2, fosfolipaz C, fosfatidil inozitol 3-kinaz, protein kinaz C ve STAT proteinleri aktive olmakta, hücre içine kalsiyum akmakta ve sitoskeletal remodeling devreye girmektedir. Gerek kemokinlerin gerekse de kemokin reseptörlerinin adezyon

molekülleriyle bir etkileşimi mevcuttur. Kemokin reseptörleri bazan adezyon molekülü gibi işlev görebilmektedir. Deneyisel çalışmalarda CCR1 'in posttranslasyonel düzeyde siyalize Lewis X faktörüne dönüştürülebileceği gösterilmiştir. C-C kemokinler bazan eozinofillerin VCAM-1 'e adezyonunu arttırırken bazan da inhibe edebilmektedirler.

*** KEMOKİN & RESEPTÖR & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Eozinofil lökositler yüzeylerinde C-C kemokinler için CCR1 ve CCR3 reseptörleri taşımaktadırlar. Bununla beraber eozinofil yüzeyindeki major kemokin reseptörü CCR3 'tür. CCR3 reseptörü T helper-2 lenfosit, eozinofil ve bazofil lökositlerde bulunmaktadır. Eotaksin, eotaksin-2, MCP-2, MCP-3 ve MCP-4 etkilerini CCR3 üzerinden göstermektedir. RANTES ise hem CCR1 hem de CCR3 reseptörlerine bağlanabilmektedir. Deneyisel çalışmalarda allerjik olguların eozinofillerinin 2 kat daha fazla CCR3 ekspresse ettikleri ve CCR3 'ün bazofiller dışında sadece periferik kan T lenfositlerinin küçük bir subgrubunca ekspresse edildiği saptandığı için gelecekte eozinofilik enflamasyonun tedavisinde CCR3 'ün potansiyel bir hedef olarak kullanılması gündeme gelebilir. CCR1 reseptörleri eozinofillerde genellikle azdır veya yoktur. Ancak eozinofillerin % 10 kadarında CCR1 ekspresyonuna rastlanılabilmektedir. CCR1 reseptör ekspresyonu lenfosit, nötrofil ve monositlerde saptanabilmektedir. MIP-1 alfa, CCR1 reseptörüne bağlanarak etkisini gösteren bir kemokindir. MIP-5 ise tıpkı RANTES gibi CCR1 ve CCR3 reseptörlerine afinite göstermektedir. İnsan normodens eozinofilleri MIP-1 alfa 'ya kemotaktik yanıt verirken MIP-1 beta ve MCP-1 'e cevapsız kalmaktadırlar. Bunun nedeni MCP-1 'in CCR2 'ye bağlanma özelliği taşıması olabilir. MCP-1 aslında potent bir bazofil lökosit aktivatörü olmakla beraber amino-terminal ucundaki rezidülerin kopartılmasıyla eozinofil kemotaktik aktivite kazanabilmektedir.

Buraya kadarki bilgilerden eozinofillere aktif kemokinlerin eotaksin, eotaksin-2, RANTES, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5, MIP-1 alfa ve MIP-5 olduğu saptanabilir. Bununla beraber IL-5, CXCR2 reseptör ekspresyonunu indükleyerek eozinofil lökositleri IL-8 'e yanıt verir hale getirebilmektedir. Gün geçtikçe eozinofillere aktif yeni kemokinler izole edilmektedir. Aortik endotelde saptanan ve MPIF-2 adı verilen yeni bir C-C (beta) kemokinin MCP-3 ile % 39, MIP-1 alfa ile % 42 homolojisi bulunmaktadır. Bu kemokinin de CCR3 reseptörleri üzerinden eozinofillere etki gösterdiği sanılmaktadır. Normal şartlar altında sadece barsak ve karaciğerde sentezlenen HCC-2 adlı C-C kemokin ise CCR1 reseptörleri üzerinden monositlere kısmen de eozinofillere kemotaktik aktivite göstermektedir.

*** KEMOTAKSİS:**

Hücre veya hücrelerin, mediyatörün düşük konsantrasyonlu olduğu bölgeden yüksek konsantrasyonlu olduğu bölgeye doğru göçünü stimüle eden ajanlara "kemotaktik faktör" denilmektedir. Kemotaksis organizmaların önemli bir savunma mekanizması olup tüm lökositler seri elemanları çeşitli uyarılara karşı kemotaksis ve kemokinezis yanıtı verebilen motil hücrelerdir. Kemokinezis hücrenin rastgele yönlerdeki hareketi iken kemotaksis bir uyarının konsantrasyon gradiyenti yönünde yapılan harekettir. Kemotaktik gradiente göre migrasyona geçen lökositler enflamasyon alanının merkezine geldiklerinde kemotaktik faktörlerin yoğunluğuna bağlı olarak desensitizasyon sürecine uğrarlar. Kemotaktik deaktivasyon adı verilen bu süreç ECF-A ve kompleman metabolitleri için gösterilmiştir.

Enflamatuvar stimülasyondan 12 saat sonra nötrofiller, 24 saat sonra aktive makrofajlar bölgeye ulaşır. Beta-TGF, PDGF, IL-1, IL-2, TNF-alfa, kompleman yıkım ürünleri, N-formyl methionyl kaplı bakteriyel proteinler ve fibrinopeptidler makrofajları bölgeye çeker. Uyarılan makrofajlar diğer makrofajlar dışında beta-TGF, TNF-alfa, PAF, MIP-1, LTB4 aracılığıyla nötrofilleri de uyarırlar.

*** KEMOTERAPİ: BAKINIZ KANSER & KEMOTERAPİ**

*** KERLEY ÇİZGİLERİ: BAKINIZ AKCİĞER & GRAFİ & KERLEY**

*** KETAMİN:**

Anesteziktir. Endojen katekolaminlerin serbestleşmesine neden olur.

*** KETOKONAZOL:**

Oral imidazol sınıfı ilaçların ilkidir. Steroid biyosentezine bağımlı P450 fungal sitokromu inhibe ederek etkisini gösterir. Sonuçta mantar membranı temel komponentlerinden ergosterol 'ün sentezi durur.

Bu enzimlerin nonspesifik inhibisyonu sonucu jinekomasti ve azospermi ortaya çıkabilir. Ketokonazol TxA2 ve lökotrien sentez inhibitörüdür. PGI2 sentezini inhibe etmediği için böbrek perfüzyonunu korur. İmidazol sınıfı antimikotiklerin eritrositlerde kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Ketokonazol ‘ün siklosporin, fenitoin, warfarin metabolizmasını inhibe ettiği bilinmektedir.

* KETON CİSİMCİKLERİ:

Keton cisimcikleri asetoasetik asid, beta-hidroksi bütirik asit ve asetondur. Asetoasetik asid keton cisimciklerinin öncüsü olup karaciğerde aşağıdaki reaksiyon sonucu oluşur:

$2 \text{ asetil koenzim A} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Asetoasetik asid (CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COOH)} + 2 \text{ koenzim A}$

$\text{Asetoasetik asid} + 2\text{H} \rightarrow \text{beta-hidroksi bütirik asid (CH}_3\text{-CHOH-CH}_2\text{-COOH)}$

$\text{Asetoasetik asid} - \text{CO}_2 \rightarrow \text{aseton (CH}_3\text{-CO-CH}_3\text{)}$

Keton cisimcikleri hücre membranlarından kolayca difüzyona uğrayıp zıt reaksiyonla tekrar asetil koenzim A ‘yı oluşturabilirler. Asetil koenzim A ise sitrat siklusuna girip ATP sentezine gider. Yalnız ortamda oksaloasetat eksikse asetil koenzim A sitrat siklusunda işlenemez.

* KETOROLAK TREMETAMOL:

Nonsteroid antienflamatuvar bir ilaçtır. Maksimum plazma konsantrasyonuna intramüsküler uygulamadan sonra 45-60 dakika içinde ulaşmaktadır. Büyük ölçüde glukronik asid konjugasyonu, az miktarda parahidroksilasyona uğrayarak metabolize edilir.

* KETOTİFEN:

Trisiklik benzosiklo heptatifen derivativesidir. Mast hücre stabilizandır. Tek yan etkisi baş dönmesidir ve bu yan etki özellikle çocuklarda sıktır.

* KETOTİFEN & EOZİNOFİL LÖKOSİT:

Ketotifen eozinofil lökositlerde süperoksid anyon sentez/salınımını ve eozinofil degranülasyonunu inhibe eden bir anti-allerjik ilaçtır. Ketotifen için önerilen klasik etki mekanizması mast hücre membranının stabilizasyonu olsa da ketotifen 10^{-4} molar konsantrasyonda eozinofil hayat süresini kısaltabilen ve eozinofil migratuvar fonksiyonunu da bozabilen bir ilaçtır. Bilindiği üzere aktin polimerizasyonu hücenin mobilizasyonunda esansiyel bir rol oynamaktadır. Ketotifen eozinofil lökositlerde ve eozinofil lökosit analogu olan hücrelerde PAF ‘ın neden olduğu aktin polimerizasyonunu % 40 ‘dan fazla inhibe edebilmektedir. Bu haliyle ketotifenin etki spektrumu mast hücre ve eozinofillerin de dışına da çıkmakta ve diğer immünoefektör hücreleri de ilgilendirmektedir.

Ketotifen (2x1 mg) Per Oral 2 hafta süreyle kullanan 25 atopik astımlının bronş biyopsi örneklerinde EG2+ eozinofillerin, total lenfositlerin, CD4+ ve CD25+ lenfositlerin azaldığı görülmüştür. Ketotifenin antijene ve PAF ‘a verilen bronşiyal eozinofiliyi inhibe ettiğini bildirenler olmakla beraber buna katılmayanlar da vardır. Bir çalışmada ketotifen ile eozinofillerin uterus akümüasyonu engellenememiştir. Diğer yandan ketotifen tedavisini alan atopik astımlılarda havayolu nötrofil sayısı da azaldığından ketotifen ile antijen inhalasyonuna verilen bronşiyal nötrofilinin inhibe edilebilmesinin mümkün olabileceği düşünülmüştür.

Ketotifen ile yapılan 2 haftalık bir tedavi protokolü antijene verilen bronşiyal hiperreaktivite yanıtının ortaya çıkmasını engelleyebilmektedir. Bununla beraber antijen maruziyetinden sonra verilen ketotifenin anlamlı bir etkisi yoktur. PAF ‘ın indüklediği bronkokonstriksiyonu inhibe eden ketotifen, eozinofillerin IgG aracılı stimulusa verdikleri lökotrien sentezini engellediğinden eozinofil aracılı toksisiteyi baskılayabilmektedir.

Eozinofilik gastroenteritte de faydalı etkileri olabilen ketotifen, eozinofilik pnömoni + astımı olan bir olguda periferik kan eozinofil sayısı ve serum IgE düzeyini azaltabilmiş, akciğer grafisinde düzelmeye yol açabilmiştir. Ketotifenin etki gücü kortikosteroidler ile kıyaslandığında oldukça zayıf kalmakla beraber peritoneal diyalize bağlı eozinofilik peritonit gelişen bir olguda intraperitoneal kortikosteroid tedavi etkili olamamış ancak ketotifen ile peritoneal enflamasyon rezolüsyona uğramıştır. Bir ilginç örnek de alkol içimi ile ortaya çıkan ve bronkodilatatörlerle kontrol altına alınamayan astım ataklarının 1 mg ketotifen (2x1) bir aylık kullanımıyla tamamen ortadan kalkmış olmasıdır.

*** KIRIK & KOSTA:**

Kot kırıklarında lokalize ağrı, palpasyonda duyarlılık ve krepitasyon klinik tanı için yeterlidir. Kosta kırığı ile aynı tabloyu sergileyen anterior kostal kartilaj fraktürleri ve kostokondral separasyon radyografide görülmez. Hem bu nedenle hemde yandaş akciğer patolojisinin araştırılması açısından kosta kırıklarında akciğer grafisinin çekilmesi zorunludur. İlk 3 kosta kırığı skapula, humerus ve klavikula fraktürü güçlü kas korunması nedeniyle sık görülmez. İlk 3 kosta kırığı sıklıkla büyük damar ve havayolu yaralanması ile beraberdir. 4-9. kot kırıkları ise pnömotoraks, hemotoraks, yelken göğüs veya pulmoner kontüzyon ile 10-12. kostaların kırıkları diyafragma rüptürü ile beraberlik sergileyebilir. Akciğer laserasyonu ve pnömotoraks dışında en önemli komplikasyon yelken göğüstür. 4-9. kot kırıkları genellikle künt travmaya bağlıdır. Kot kırığında bandaj yapılmaz. Birinci kot kırığında subklavyen ven ve arter yaralanabilir. Kot kırığı ortalama 2 ayda iyileşir.

*** KIRILGAN X SENDROMU:**

En sık rastlanan kalıtsal mental retardasyon türüdür. Mental retardasyonu olan 1000 erkek çocuktan, 2000 kız çocuktan birinde görülür. Testis ve kulakların büyük oluşu, 1-2. ayak parmakları arasında uzun çizgi gözlenmesi diğer karakteristikleridir.

*** KIRILMA & SU:**

Sudaki cisimler kırılma nedeniyle % 15-22 yaklaşırmış, % 25-35 büyümüş gibi görülür. Kırmızı renk balık mesafe arttıkça turuncu→ gri→ siyah renk görülür. İlk absorbe edilen renk kırmızı, en az absorbe edilen mavidir. Bunun için mavi daha derine ulaşır.

*** KIZAMIK:**

Diğer adları Morbilli ve Measles 'dır. Measles, bir Paramyxovirustur. 140 nm 'lık bir RNA virusudur. Sadece insana özgüdür.

*** KIZAMIK & AŞI:**

Kızamık aşısı canlı virus aşısıdır. 15 aylıkken subkutan yapılır. Ömür boyu immünite verir. Ölü kızamık aşısıyla aşılanan, doğal kızamık virusuyla karşılaşınca atipik kızamık tablosu sergilerler. İmmünosupresyonu olana kızamık aşısı yapılmaz.

*** KIZAMIK & KLİNİK:**

Kuluçka dönemi genelde 10 gün kadarken bazan 21 güne kadar uzanır. Prodrom döneminde virus üst solunum yollarındadır. Makülopapüler döküntüden 1 veya 2 gün önce molar dişlerin karşısına gelen yanak mukozasında Koplik lekeleri görülebilir. Döküntü dönemine kadar virus kandayken döküntü döneminde artık ne kanda ne üst solunum yollarındadır. Kızamık kliniği 3 döneme ayrılır.

a) Önce bir nezle gibi başlar: Ateş, öksürük, rinore, konjunktivit ile kendini gösterir. 4-5. gün normal nezle geçerken kızamık nezlesi artar. Fotofobi, ateşte artma, şiddetli ağrı, öksürük, Koplik lekesi denen egzantemler meydana çıkar.

b) Nezle dönemini makülopapüler döküntü dönemi izler. Döküntüler saç-ense çizgisinden başlar. 1-2 günde ayağa iner ve santral yerleşirler. Egzantemler 7-10 gün sonra solmaya başlar. Kaybolurken önce başta başlar. İlk önceleri yüzde çok yoğundur. Uçlara doğru seyrekleşir. Ateş çok artar. Döküntü döneminde kanda antikorlar maksimum düzeydedir ve virus kandan kaybolur.

c) Makülopapüler döküntü dönemini iyileşme dönemi izler. Döküntü solarken kahverengi pigmentasyon kalır. Daha sonra döküntüler küçük küçük deskuvasyonlar yaparak kaybolurlar ve iz bırakmazlar.

*** KIZAMIK & KOMPLİKASYON:**

Başlıca komplikasyonları:

- 1) Solunum yolları tutulmuşu
- 2) Otitis media
- 3) Ansefalit, ansefalomyelit
- 4) Subakut sklerozan panansefalit
- 5) Anerji
- 6) Kızamık esnasında aspirin verilmesi Reye sendromuna yol açabilir.

7) Sekonder bakteriyel invazyon nedeniyle sinüzit, mastoidit, tonsillit, trakeit, bronşit, otit, peritonsiller apse oluşabilir.

*** KIZAMIK & PNÖMONİ:**

Dev hücreli intersisyel pnömoninin önde gelen etkenidir. Enflamasyon genellikle bronş ve bronşiyollere komşu olan alveoler septumlardadır.

*** KIZAMIK & PROGNOZ:**

Zeminde tüberküloz, sarkoidozis, böbrek hastalığı, lösemi, lenfoma, malnütrisyon varsa kızamık ağır seyredir. Şehirde 2-3, ülkede 8-9, dünyada 20 yılda 1 salgın yapar. Kızamıktan ölüm komplikasyondandır. Ansefalit gibi bir komplikasyonun mortalitesi % 20 civarındadır. Ansefalit ile komplike olup iyileşenlerin % 40 'ında sekel kalır.

*** KIZAMIKÇIK & KLİNİK:**

Kuluçka süresi: 2-3 hafta, prodrom dönemi ise 2-3 gündür. Prodrom döneminde ürperme, ateş, halsizlik, nezle, nonproduktif öksürük görülebilir. Kızamıkçıkta ağırlı servikal lenfadenopati olabilir. Kızamıkçıkta Teodor belirtisi (juguler lenfadenopatiler) patognomoniktir. Suboksipital, retroauricular lenf nodları büyür. Tıpkı kızamıktaki gibi saçlı deriden vücuda yayılan makülopapüler döküntüler 1-2 gün içinde solarlar. Döküntüler daha açık, soluk pembedir. Kızamıkta daha koyudur. Birleşme eğilimi azdır. Türk hücreleri denen monositler görülebilir. Kanda % 20 'ye varan plazmositopeni görülebilir.

Hastalığın 7-10. gününde immünofluoresan antikor testi, kompleman birleşmesi, hemaglutinasyon inhibisyon testleri yapılabilir.

Canlı atenüe Rubella aşısı subkutan olarak tek doz yapılır ve ömür boyu koruyucudur.

*** KIZAMIKÇIK & KONJENİTAL:**

Rubella virusu fetopati yapar. Gebeliğin ilk 2 ayındaki kızamıkçık enfeksiyonu % 40-60, 3. aydaki % 30-35 post-Rubella sendromuna yol açar. 4. ayda bu risk % 10 'dur. 3. ayda sağırılık ve kalp malformasyonları varken 4. aydaki sağırılık ön plandadır. Postrubella sendromlular enfeksiyona duyarlıdır. Son trimesterde geçirilen kızamıkçıkta çocuk döküntülü doğabilir. Çocuk bir süre bu virüsü yayar ve olguların % 30-40 'ı ölür. Anti-Rubella IgM(+) 'liği olan gebenin çocuğu alınmalıdır.

Postrubella sendromu yani konjenital kızamıkçıkta katarakt, keratit, mikroftalmi, patent duktus arteriozus, pulmoner arter atrofisi, ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, mikrosefali, mental retardasyon görülebilir.

*** KIZAMIKÇIK & MİKROBİYOLOJİ:**

Kızamıkçık virusu Toga viridae familyasında yer alan bir RNA virusudur. Sitopatik değildir. Kültürde ürediğini interferans ile anlarız. Enfekte ettiği hücrenin üremesini düşürür. Damlacık enfeksiyonu şeklinde bulaşır.

*** KIZIL:**

Hastalıktan A grubu beta hemolitik streptokoklar sorumludur. Enkübasyon süresi 1-3 gündür. Perioral pallor dikkati çeker. Hastanın cildi boya fırçası sürülmüş gibidir. Antekubital bölgede veya yüzün çizgili yerlerinde Pastia çizgileri vardır. Beyaz çilek 'i-kırmızı çilek dili izler. Periferik kan eozinofilisi saptanabilir. Anjin varlığı tabloyu tamamlar.

*** KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞ SENDROMU:**

Bradikardi, periferik vazokonstriksiyon ve akciğer ödemiyle sonuçlanabilir.

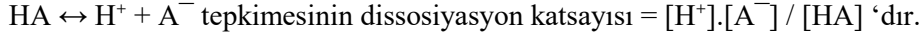
*** KİFOSKOLYOZ:**

Kifoskolyozda Cobb açısı 70 derecenin üzerinde ise solunum fonksiyon bozukluğu oluşur. Bu açı 120 dereceden büyükse solunum yetmezliği erkenden ortaya çıkar. Vertebraya uygulanan cerrahi yöntemler estetik düzelmeye yol açsalar da solunum yetmezliğini önleyemezler.

*** KİLLER LENFOSİT: BAKINIZ LENFOSİT & KİLLER**

* KİMYASAL TEPKİME:

Bir kimyasal tepkimenin sabiti büyükse oluşan ürünlerin konsantrasyonları fazla demektir. "Le Chatelier" prensibine göre dengedeki bir sistem dengeyi sağlayan faktörlerden birinin değişmesi sonunda sistem değişikliği azaltacak yönde tepki gösterir. Yani konsantrasyonu artan maddenin konsantrasyonunun azalacağı yöne doğru kaymasına neden olur.



* KİNİDİN:

Atrial aritmilerde daha etkili ama ventriküler aritmilerde de kullanılır.

* KİNİN:

Trombositopeni ve çinkonizm yapabilir.

* KİNOSİLYA:

Her bir kinosilya 2 santral ve 9 çift periferik mikrotübül içerir. 5 mikron uzunluğunda, 0.3 mikron çapındadır. Kinositilyum, hücre membranı ile örtülüdür. Solunum yollarındaki her hücreden 200 kadar kinosilya çıkar. Siller dakikada 1000-1500 defa titreşirler. Her bir titreşim siklusu bir vurma ve bir gerileme fazından meydana gelir. Bunlardan birincisi siklusun 1/3 'nü doldurmaktadır. Kinositilya hareketi için uygun iyon yoğunluğu gerekir. Sil hareketi mukus örtüsü olmadığında çok yavaşlar veya tam olarak durur. Sigara dumanı sillerin vurma hızını azaltıp koordinasyonunu bozar. Nemlendirme, trakeobronşiyal mukosiliyer klirensi artırır.

* KİST HİDATİK:

En içte germinal tabaka (endocyst) bulunur. Germinal tabakanın çevresinde ise kitin yapısında (eksocyst) vardır. En dışta ise konakçının reaksiyonu sonucu gelişen fibrotik yapıda pericyst vardır. **BAKINIZ HİDATİDOZİS.**

* KİSTİK FİBROZİS & AKCİĞER:

Yaygın egzokrin bez disfonksiyonu nedeniyle trakeobronşiyal mukusun viskozitesi artar, siliyer hareketler azalır ve biriken sekresyonlar ateletazi ve bronşektaziye yol açarlar. Olguların % 50 'sinde IgE yüksekliği, % 24 'nde respiratuvar allerji saptanmıştır. Bronşektatik alanda yerleşen *Aspergillus fumigatus*'a bağlı allerjik bronkopulmoner aspergilozis görülebilir. Spontan pnömotoraks sıktır ve erişkin kistik fibrozisli hastalarda sıklığı % 19 oranında bildirilmiştir. Kistik fibrozis'li hastaların solunum fonksiyon testlerinde önce küçük hava yollarının obstrüksiyonu ile giden obstrüktif bulgular ön planda iken, akciğer hasarının ilerlemesi ile restriktif ve obstrüktif bulgular birlikte görülür. İleri derecede akciğer hasarı olan hastalarda solunum yetmezliği ve kor pulmonale sıktır (Özçelik U. Toraks Dergisi 2004; 5: E8-E18).

Dehidrate, visköz mukus oluşumunun nedeni olarak anormal iyon transportu sorumlu tutulmuştur. Bu hastaların havayollarının, antibiyotik tedavisine rağmen *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilerce neden sürekli olarak enfekte kaldığı henüz bilinmemektedir. Kistik fibrozisli hastaların % 70-90 'nda *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu vardır. Hastalığın erken dönemlerinde *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu varken hastalık ilerledikçe yerini *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonuna bırakmaktadır. Bazı araştırmacılar bunun nedeninin sık kullanılan sefalosporin grubu antibiyotiklere bağlamaktadır (Stutman HR et al. J Pediatr 2002; 140: 299-305). Solunum yollarında, solunum yollarındaki tuz miktarına duyarlı defensin (human β defensin-1) denilen ve epitel hücrelerini infeksiyonlardan koruyan bakterisidal polipeptidler tanımlanmıştır. kistik fibrozisli hastalarda solunum yollarındaki tuz miktarının değişikliğinin bu moleküllerin fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir ve bu da mikroorganizmaların solunum yollarına yerleşmesini kolaylaştırır (Özçelik U. Toraks Dergisi 2004; 5: E8-E18).

* KİSTİK FİBROZİS & DERİ:

Kistik fibroziste protein, çinko ve yağ asid eksikliğine bağlı dermatit gelişebilir. Döküntüler alt ekstremitelerde üst ekstremitelerden daha fazla, perine ve ağız çevresinde lokalize olma eğilimindedirler. Eritemli-skuvamlı papüller 1-3 ay içinde yaygın deskuvame lezyonlara dönüşürler. Pankreatik enzim replasmanı ile dermatit 10 gün içinde kaybolur.

* KİSTİK FİBROZİS & EPİDEMİYOLOJİ:

Otozomal resesif kalıtlı ve canlı doğumların 2000-3500 'nde bir rastlanır. Beyaz ırkta taşıyıcılığı 1/20-1/25 olarak bildirilmektedir. İlk 20 yılda saptanan bronşektazi olgularının yarısından kistik fibrozis sorumludur. Kistik fibrozis, beyaz ırkta en sık rastlanılan kalıtsal ölümcül hastalıktır. Her iki cinste eşit oranda görülür. Beyaz ırk dışında sık değildir. Hastalığın sıklığı Ohio-Amish 'de 1/500, Siyah ırktan Amerikalılarda 1/17.000, Kuzey Amerika yerlileri ve Havaililerde 1/90.000 iken Siyahi Afrikalılarda hemen hiç görülmez. Vakaların % 80 'ine 5 yaşından önce, % 10 'una ergenlik çağında tanı konulmaktadır. Bazen 40-50 yaşına kadar tanı konulamamış olgular da mevcuttur (Tuğ E, Tuğ T. Toraks Dergisi 2003; 4: 198-204).

Yıllarca bir çocukluk dönemi hastalığı olarak bilinmesine karşın, son veriler kistik fibrozisin artık bir erişkin dönemi sorunu da olduğunu desteklemektedir. İlk kez, erişkin bir kistik fibrozis vakasının literatürde 1946 yılında bildirilmesinden sonra, giderek erişkin yaşta bildirilen kistik fibrozis vakalarının sayısı artmıştır. Günümüzde kistik fibrozisli erişkin hastaların sayısının artmasının nedeni; çocuk yaşta tanı konulan kistik fibrozisli hastaların iyi ve uygun bakımla giderek yaşam sürelerinin uzaması ve kistik fibrozis genetiği konusunda artan veriler ışığında ilk kez erişkin yaşta tanı konulan atipik prezentasyonlu hafif mutasyonları taşıyan hastaların tanınmasıdır. Halen Amerika Birleşik Devletlerinde yaşayan kistik fibrozisli hastaların 1/3'ünün erişkin yaşta olduğu bildirilmiştir. ABD istatistiklerine göre, 1997 yılında yeni tanı konulan KF'li hastaların %11.5 'i tanısını 18 yaş ve üzerinde almıştır ve bu hastaların ortanca yaşı 27 'dir. Hollanda 'da çıkan bir yayında, kistik fibrozisli hastaların %20 'sine 16 yaşından sonra tanı konulduğu bildirilmiştir. Literatürde en geç yaşta KF tanısı konulan hasta, 82 yaşındadır. ABD'de kistik fibrozis hastalığının artık bir geriatrik problem olduğu da tartışılmaktadır (Özçelik U. Toraks Dergisi 2004; 5: E8-E18).

* KİSTİK FİBROZİS & ETİYOLOJİ:

Vakaların çoğunda transmembran regülatör genindeki üçlü nükleotid delesyonuna bağlıdır.

* KİSTİK FİBROZİS & GENETİK:

Hastalığıdaki temel genetik bozukluğa yönelik çalışmalar 1989 yılında 7. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş olan kistik fibrozis geni izole edildikten sonra hızlanmıştır. Bu gendeki 3 baz çiftlik bir delesyon, proteinin 508. Bölgesinde fenilalanin eksikliği şeklinde görülmektedir. Bu protein CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) olarak adlandırılmakta ve hücrenin klor transportundan sorumlu tutulmaktadır. Tanımlanan major mutasyonun ($\Delta F508$) görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika 'da % 79-85 oranında gösterilmişken güneye doğru inildikçe görülme sıklığı azalmaktadır. Ülkemizde ise % 18.8 civarında olduğu sanılmaktadır. Major mutasyonun tanımlanmasından bu yana kistik fibrozis genetik analiz konsorsiyumu tarafından CFTR 'de 700 'den fazla farklı mutasyon bildirilmiştir. Kistik fibrozisteki mutasyonlar 5 sınıfta toplanmıştır:

Sınıf I CFTR → mRNA ve protein sentezlenemez.

Sınıf II CFTR → mRNA sentezlenir ancak protein hücre yüzeyine taşınmaz (örnek: $\Delta F508$)

Sınıf III CFTR → Regülasyon hatalarıdır. İlgili protein cAMP stimülasyonuna cevap vermez.

Sınıf IV CFTR → Proteinin kanal özelliği değişmiştir.

Sınıf V CFTR → Protein normaldir, ancak sentezi yeterli seviyede olmaz.

Sınıf I, II ve III mutasyonları ağır fenotipe neden olurken sınıf IV ve V mutasyonları genelde daha hafif bir fenotipe yol açarlar.

* KİSTİK FİBROZİS & KLİNİK:

Hastalığın değişik tablolarla seyredebilmesi, bazı hastaların hayatın erken döneminde bulgu vermesi, bir kısmının ise tanılarını erişkin dönemde almalarının nedeni hastalığıdaki genetik farklılıklara bağlanmaktadır. Hemen tüm hastalarda az çok KOAH ile ilgili yakınmalar vardır. Buna hastaların % 80-90 'ında görülen pankreas yetmezliği de eşlik eder. Pankreatik kanalın blokajına bağlı pankreas enzimleri bağırsağa ulaşamaz ve sonuçta yağ, protein malabsorpsiyonu, yağda çözünen vitaminlerin yetersizliği, gelişme geriliği ortaya çıkar. Çomak parmak hemen tüm hastalarda görülür.

2000 'li yılların başlarında kistik fibrozis ile uyumlu tipik klinik semptomları olmayan ve ter testi normal olan, ergenlik çağına kadar tanısı gecikebilen ve bronkodilatatörlere iyi yanıt vermeyen düşük

FEV1 değerine sahip astım semptomları gösteren veya astım tanısı almış olan ancak daha sonra nazal polipozis ve bronşektazi gelişen kistik fibrozis olguları gözlenmiştir (Castellani C et al. Arch Dis Child 2000; 82: 481-2).

Üst solunum yolu bulguları anormal, yapışkan sekresyonlara ve mukoz membranlardaki hipertrofi ve ödeme bağlıdır. Tekrarlayan nazal polipler, tedaviye yanıt vermeyen veya tekrarlayan tüm yüz sinüslerini tutan sinüzit hali sık görülür. Erişkin hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, kulak-burun-boğaz kliniklerinde tekrarlayan ve düzelmeyen sinüzit ve nazal polip tanılarıyla izlenen ve diğer bulguları önplanda olmayan hastalarda KF araştırılmış ve tanımlanmıştır (Özçelik U. Toraks Dergisi 2004; 5: E8-E18).

Mekonyum ileusu, volvulus, perforasyon, mekonyum peritoniti gelişebilir. Kistik fibrozisli hastaların % 10 'u mekonyum ileusu ile doğar. Barsak obstrüksiyonunun nedeni distal ileumdaki mekonyum tıkaçıdır. Tıkaçın embriyoner yaşamın son dönemlerinde oluşması aşağı barsak bölümlerinde atreziye yol açabilir. Mekonyum ileusundan ölen infantlarda yapılan otopsi çalışmalarında kistik fibrozisli yeni doğan akciğerinin normal olduğu görülmüştür. Malabsorbsiyon sonucunda steatore ve yağda eriyen vitaminlerin eksiklikleri görülebilir. Protein malabsorbsiyonu sonucu hipoproteinemik ödem görülebilir. Çok miktarda, sık, yağlı, kötü kokulu gaita yaparlar. Karınları gaz nedeniyle şişkindir ve kötü kokulu gaz çıkarırlar. Rektal prolapsus ve barsaklarda bazen koyulaşmış gaitanın yaptığı "distal intestinal obstrüksiyon sendromu" görülebilir. Gastroözofageal reflü KF'li hastalarda sıktır. Pankreas fonksiyonları tam kaybedilmemiş hastalarda pankreasın kendi enzimleriyle inflamasyonu sonucu pankreatit görülebilir (Özçelik U. Toraks Dergisi 2004; 5: E8-E18).

Sağlam yada kısmi egzokrin fonksiyonu olan olgular tekrarlayan pankreatitler ile gelebilirler. Ergen yaşta pankreas hasarı sonucu adacık hücreleri zarar görür ve diabetes mellitus ortaya çıkabilir. Diyabetes mellitus gelişme insidansı yaşla artar, genellikle kolay kontrol edilir. İnsülin tedavisi gerektiren diyabet olguların % 2-5 'inde görülür. Ketozis, retinopati, nöropati görülmez. Kronik infeksiyon ve malabsorbsiyon sonucu gecikmiş puberte sıktır. Malabsorbsiyon, kronik infeksiyon, hareketsizlik ve kullanılan ilaçlara bağlı osteoporoz da sık görülür (Özçelik U. Toraks Dergisi 2004; 5: E8-E18).

KF'li hastaların terlerinde tuz kaybına bağlı olarak, özellikle sıcak mevsimlerde ciltte tuz birikimi sonucu tuzlu tat ve dermatit görülür. Erişkin hastalarda istekle aşırı tuz alımıyla dengelenmekle birlikte, özellikle sıcak havalarda ciltten aşırı tuz kaybı sonucu hipokloremik, metabolik alkaloz tablosu (psödo Bartter) ve dehidratasyon gösterebilirler (Özçelik U. Toraks Dergisi 2004; 5: E8-E18).

Erkek kistik fibrozisli hastaların % 98 'den fazlası infertilidir. Bunlarda epididim, vas deferens ve seminal kanallarda bilateral atrofi vardır. Azosperminin nedeni, iki taraflı gelişmemiş vas deferens'e sahip olmalarındandır. Kadınlarda ise seksüel gelişme, menstrüel siklus ve fertilité daha az etkilenir. Kistik fibrozisli kadın sağlıklı bebek doğurabilir.

Kistik fibrozisli hastaların % 10 'unda siroza yol açabilen karaciğer hasarı gelişir (Tuğ E, Tuğ T. Toraks Dergisi 2003; 4: 198-204).

*** KİSTİK FİBROZİS & MALNÜTRİSYON:**

Malnütrisyon kistik fibroziste hastalık ciddiyeti ile korelasyon göstermektedir. Kistik fibrozis egzokrin salgı bezlerinde de (pankreas) disfonksiyon yarattığından bu hastalıkta görülen malnütrisyonun da rolü vardır. Kistik fibrozisli hastalara ihtiyaçlarının % 120 'si düzeyinde 1 ay boyunca parenteral nütrisyon yapıldığında 11 olgunun hepsinin inspiratuar havayolu basınçlarının düzeldiği bildirilmiştir (Mansell, J Pediatr 1984; 104: 700-5).

*** KİSTİK FİBROZİS & PANKREAS:**

Kistik fibrozislilerin % 80-85 'nde pankreas yetmezliği vardır. Asiner hücre grupları büyük ölçüde kaybolmuştur. Bununla beraber kistik fibrozisli hastaların çoğunda pankreatit görülmez.

*** KİSTİK FİBROZİS & PATOGENEZ:**

Yedinci kromozomdaki bir gen mutasyonu nedeniyle "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator" üretimi sonucu egzokrin sekresyonlar visköz hal almaktadır. Hastalıktan sorumlu CFTR geninin ürünü CFTR proteini olarak bilinir. CFTR proteini 168 kDa ağırlığında ve 1480 aminoasitten ibaret bir integral proteindir. Hücre membranında çapa şeklinde iki transmembran alandan oluşur. Önceleri CFTR proteinin bir klorür kanalı olarak aktivite gösterdiği sanılmaktayken bugün hem

klor iyon transportu hem de müsin sekresyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. 2005 yılına kadar birçoğu kişisel mutasyonlar olan 1000 ‘den fazla CFTR gen mutasyonu vardır (Tuğ E, Tuğ T. Toraks Dergisi 2003; 4: 198-204).

*** KİSTİK FİBROZİS & PROGNOZ:**

Kronik pulmoner hastalık ve pankreas yetmezliği ile karakterize olan bu hastalıkta ortalama yaşam süresi 30-33 yıl olup nadiren bazı hastalar 40-50 yıl yaşar. Ancak az sayıda hasta 50 yaşın üstünü görebilir. Ölümün en yaygın sebebi, tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarıdır (Tuğ E, Tuğ T. Toraks Dergisi 2003; 4: 198-204).

*** KİSTİK FİBROZİS & TANI:**

Ter testi tanıda klasikleşmiş bir yöntemdir. Normal insanlarda terde Na için 50 mEq/L, klorür için 40 mEq/L ‘dir. 1953 yılında Gibson ve Cook tarafından pilokarpin iyontoferezis sonrası toplanan terdeki klor değerinin 60 meq/L ve üzerinde çıkması pozitif olarak kabul edilir. Özellikle bazı hafif mutasyonları taşıyan hastalarda terde klor değeri, sınır değerler olarak kabul edilen 40-60 mEq/L veya normal değerler olarak kabul edilen 40 mEq/L’den daha düşük olabilir. Oysa kistik fibrozisli hastalarda 45-65 mEq/L ve klorür 70-80 mEq/L ‘yi geçer. Ter elektrolitleri en güvenilir şekilde pilokarpin iyontoforezi yöntemiyle ölçülür. Terde elektrolit değerleri sürrenal yetmezlik, glikojen depo hastalıkları, nefrojen diyabetes insipitus ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi durumlarda da yüksek bulunabilir.

Kistik fibrozis gen loküsünün (CFTR) 7 numaralı kromozom üzerinde bulunduğu bilinmektedir. Spesifik DNA problemleri ile hastalığın antenatal tanı yöntemi bile geliştirilmiştir. Yine 15. gebelik haftasından itibaren ultrasonografi ile fetusta artmış mekonyum dansitesinin gösterilmesi, genişlemiş barsak anslarının ve mekonyum peritonitinin saptanması tanıya yardımcıdır.

Yenidoğanda kistik fibrozis tarama testi olarak kandaki immünoreaktif tripsinojen düzeylerine bakılabilmektedir. Kanda immünoreaktif tripsinojen artışının pankreas kanal blokajına bağlı olduğu sanılmaktadır. Her ne kadar bazen sağlıklı yenidoğanlarda da immünoreaktif tripsinojen düzeyi yüksek çıksa da ilk haftalar içinde normale dönmektedir. Oysa kistik fibrozislilerde yüksek tripsinojen düzeyleri birkaç ay sebat eder (Tuğ E, Tuğ T. Toraks Dergisi 2003; 4: 198-204).

Kistik fibroziste epitelden iyon transportu bozuk olduğu için, hücrelerde transepitelyal elektriksel potansiyel farkında normale göre değişiklik söz konusudur. Bu, kistik fibrozis hastalığında bir tanı testi olarak kullanılmasını gündeme getirmiştir. Tanı kriterleri: 1- Bazal değer olarak nazal potansiyel farkı daha fazladır; 2- Burun içi hücreye sodyum girişini engelleyen bir sıvıyla yıkandıktan sonra (amilorid) kistik fibrozisli hastalarda daha fazla inhibe olur; 3- Klor kanalı çalışmadığı için klor salgılanmasını normalde değiştirecek bir solüsyon olan isoprotorenolün, klor içermeyen bir solüsyon içinde burna verilmesinden sonra, potansiyel farkı etkilenmez. Teknik iyi uygulanmadığında veya burun mukozasında inflamasyon varsa, yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir (Özçelik U. Toraks Dergisi 2004; 5: E8-E18).

Günümüzde kistik fibrozis hastalığında 1000’den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Ülkeler kendi toplumlarında en sık görülen mutasyonlardan geliştirdikleri tarama panellerini kullanmaktadırlar. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkeleri için, 20-25 mutasyonu içeren bu paneller ile kistik fibrozis allellerinden % 80-85’ni tanımlamak mümkündür. Ülkemizde ise durum daha farklıdır. Toplumumuzda yapılan çalışmalarda en sık görülen mutasyon “Δ-F-508” mutasyonu olmakla birlikte, bunun sıklığı % 18-20’dir. Aynı derecede veya daha çok görülen bir başka mutasyon saptanamamıştır. Bu nedenle ülkemizde kullanılan tarama panelleriyle, vakaların yarısından çoğunda mutasyon gösterilememektedir (Özçelik U. Toraks Dergisi 2004; 5: E8-E18).

Tanı için pankreasın ekzokrin fonksiyonları ölçülebilir. Pankreas enzimlerinin ve anyon sekresyonunun ölçülmesi, bentriomid testi, serum tripsinojen ölçümü, 72 saatlik gaitada yağ miktarı ölçümü, yağda eriyen vitamin düzeylerinin ölçümü, fekal tripsin ölçümü, fekal elastaz 1 ölçümü pankreas yetmezliğine yönelik kullanılan testlerdir (Özçelik U. Toraks Dergisi 2004; 5: E8-E18).

*** KİSTİK FİBROZİS & TARİHÇE:**

İlk kez 1938 yılında çocuk patoloğu Dorothy Andersen tarafından tanımlanan ve “pankreasın kistik fibrozisi” olarak isimlendirilmiştir.

*** KİSTİK FİBROZİS & TEDAVİ:**

İnsan serumunda bulunan DNAz, enfekte kistik fibrozisli hasta balgamının viskozitesini düşürmede asetil sistein 'den daha etkilidir. DNAz kullanan olgularda az miktarda hemoptizi ve solunum fonksiyon testlerinde küçük düşüşler olmuşsa da akut allerjik bronkospastik yanıt veya anti-DNAz antikorları oluşmamıştır. Tedavide İn vivo gen tedavisi yöntemleri benimsenmiştir. İlk adenovirüs aracılı protokol 1993 'de başlamıştır. İnhalasyon yoluyla gönderilen genin kalıcı olmaması, tüm vücut hücrelerine ulaştırılamaması bu konuda yaşanan güçlüklerdir.

Kistik fibrozisli hastaların özellikle infeksiyon dönemlerinde akciğerlere nötrofil göçü sonucunda parçalanmış nötrofillerden ortaya çıkan çok miktardaki DNA büyük molekül ağırlığı nedeniyle balgamın koyuluğunu daha da artırır. İnhalasyon yolu ile günde bir veya iki kez uygulanan dornase α 'nın balgamın akışkanlığını artırdığı, solunum fonksiyonlarında düzelme sağladığı ve hastaneye yatış sayısını azalttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Shah PL et al. Thorax 1995; 50: 333-8).

% 6-7 konsantrasyonlarda inhalasyon yoluyla uygulanan hipertonic sodyum klorürün kistik fibrozisli hastalarda balgamın akışkanlığını artırdığı gösterilmiştir (Eng PA, et al. Pediatr Pulmonol 1996; 21: 77-83).

*** KİSTİK HİGROMA: BAKINIZ HİGROMA**

*** KİŞİLİK:**

Benlik algısı kişiliğin çekirdeğini oluşturur. Özel bir alanda yetenek varsa kişilik o yönde gelişir. Kendi hakkımızdaki düşüncelerimiz, başkalarının bizi görüş şeklidir.

*** KL-6:**

Yüksek molekül ağırlıklı müsinöz bir glikoproteindir. Tip 2 pnömositler ve bronşiyal epitelden salgılanmaktadır (Kobayashi J, Kitamura S. Chest 1996; 109: 1276-82).

*** KLARİTROMİSİN:**

Eritromisinden 2-4 kat daha etkilidir. Teofilin metabolizmasını % 20 oranında azaltır. Legionella pneumophila 'ya karşı en etkin makrolid ajanlar miocamisin ve klaritromisin 'dir. Mycobacterium avium 'a karşı in vitro etkin olduğu gösterilmiştir.

*** KLEBSİELLA:**

Kapsüllü, hareketsizdir. O ve K antijenleri vardır. 72 çeşit K antijeni tanımlanmıştır. Klebsiella pneumonia boğaz ve dışkıda bulunur. Klebsiella rhinoskleromatis burun ve boğazda destrüktif granülomlarla karakterize olan "rhinoskleroma" etkenidir. Klebsiella oxytoca denilen bir türü de vardır.

*** KLEBSİELLA PNEUMONİA & MİKROBİYOLOJİ:**

Hareketsiz, sporsuz, geniş kapsüllü, Gram-negatif bir basildir. Klebsiella pneumonia basilini ilk kez 1882 'de Carl Friedlander tarif ettiği için diğer adı Friedlander basilidir. Klebsiella pneumonia boğaz ve dışkıda bulunur. Toplumda boğaz florasındaki prevalansı % 1-5 iken hospitalize hastalarda bu oran % 25 'e çıkmaktadır. Kapsül antijenine göre 80 tipi vardır. İnsanda en sık tip A hastalık yapar. Bunu tip B izler. Klebsiella pneumonia, özellikle diş hijyenine dikkat etmeyenlerde oral kavitenin bilinen bir elemanıdır. Antibiyotiklerin bol miktarda kullanımından sonra farinks florasının dominant bir elemanı haline gelmiştir.

Klebsiella pneumonia, ortamda serbest demir olmadığı zaman Enterobactin denilen bir siderofor salgılar. Sideroforlar düşük molekül ağırlıklı, suda çözünebilir ve çok yüksek afinite ile demire bağlanan bileşiklerdir. Enterobactin demiri, demir bağlayan proteinlerden çalıp yüzeydeki siderofor reseptörlerine bağlanarak hücre içine taşır.

*** KLEBSİELLA PNEUMONİA & PNÖMONİ & KLİNİK:**

Gram-negatif bakterilere bağlı toplum kökenli pnömonilerin % 18-64 'nü, hastane kökenli pnömonilerin % 30 'nu Klebsiella pnömonisi teşkil eder. 40 yaşın üstünde sıktır. Olguların % 90 'ını erkek, % 66 'sı alkoliktir. Klebsiella pnömonisi yaşlı, diyabetik, alkolik veya kronik akciğer hastalığı olanlarda sıktır. Sağ üst lob tutuluşu dominanttır. Klebsiella pnömonisinde kokusuz, yapışkan, jelatinöz,

tuğla kırmızısı renginde balgam çıkartma karakteristiktir. Enterobacter pnömonisi de Klebsiella pnömonisine benzer.

*** KLEBSIELLA PNEUMONİA & PNÖMONİ & KOMPLİKASYON:**

- 1) Klebsiella pnömonilerinin bir kısmı parsiyel rezolüsyon gösterir ve kronik bir faza girerler. Bu fazda kaviteasyon mevcuttur ve hemokültür sürekli pozitifdir. Sağ üst lobda kaviteasyona yol açmış, kronik faza girmiş bir Klebsiella pnömonisi tüberkülozu taklit eder. Klebsiella pneumoniae, tıpkı tüberküloz gibi üst lobun apikal, posterior ve alt lobun süperior segmentlerini sever. Bunun nedeninin supin pozisyonundaki aspirasyonlar olduğu sanılmaktadır.
- 2) Rezidüel kaviteler bazan tehlikeli hemoptizilere yol açarlar.
- 3) Bronşektazi ve fibrozis gelişebilir.
- 4) Daha az olarak bilateral diseminasyon odakları veya atipik formlar görülebilir.
- 5) Ampiyem, akciğer absesi ve plevral efüzyon oluşabilir.

*** KLEBSIELLA PNEUMONİA & PNÖMONİ & PATOLOJİ:**

Klebsiella pneumonia, ekstensif hemorajik nekrotizan pnömoni yapar. Buna rağmen anlamlı lökositöz gözlenmeyebilir. Nekroz, alveoler makrofajlar aracılığıyla meydana gelir. İlk 48 saatte hızla gelişen apseler ve multiloküler kavitelerin içinde mikroorganizmalar, nötrofil ve makrofajlar vardır. Granülasyon dokusunun başlangıcından 4-5 gün sonra apse sınırları oluşur. Olguların % 15-50 kadarında makroskopik apse formasyonu meydana gelir. Alveol duvarlarının nekrozu akciğer absesiyle sonuçlanır.

*** KLEBSIELLA PNEUMONİA & PNÖMONİ & PROGNOZ:**

Klebsiella pnömonisi genellikle yaşlı, genel durumu bozuk kişilerde ortaya çıktığından antibiyoterapiye rağmen mortalite % 25-65 'dir. Olguların % 5-25 'nde bakteriyemi meydana gelir. Hemokültür % 20-60 vakada pozitifdir.

*** KLEBSIELLA PNEUMONİA & PNÖMONİ & RADYOLOJİ:**

Olguların yarısında multilober tutuluş vardır. Konsolidasyonun bir lobdan diğerine hızla yayıldığı bir vakada Klebsiella pnömonisi düşünülmelidir. Hastalıklı akciğer bölümü masif hemorajik bir konsolidasyon halindedir. Konsolidasyonun içinde gri-yeşil eksudayla dolu boşluklar vardır. Ekseriya sağ üst lobda birbiriyle birleşme eğiliminde olan multipl bronkopnömonik infiltrasyonlar vardır. Konsolidasyon hızla nekroza giderek mikrokaviteleri oluşturur. Bunlar da birleşerek makrokaviteleri meydana getirirler. Klebsiella pnömonisinde süratle gelişen konsolidasyonun özellikle fissür yada fissürlerle sınırlı kalması ve bunları iterek adeta bir volüm artışı yaratması karakteristiktir. Enfeksiyon çoğu zaman plevrayı da tutar ve şiddetlidir.

Akciğerde vasküler tromboz iskemik nekroza yol açar. Büyük bir santral kavitenin içinde nekrotik akciğere ait düzensiz konturlu bir kitle masif pulmoner gangreninin belirtisidir.

*** KLEBSIELLA PNEUMONİA & PNÖMONİ & TEDAVİ:**

Tedavide siprofloksasin gibi DNA-jiraz inhibitörleri veya 3. kuşak sefalosporinler kullanılabilir.

*** KLEMASTİN:**

Pediyatrik preparat olarak mevcut tek 2. kuşak antihistaminiktir.

*** KLİMAKTERİYUM:**

Ateş basması, terleme, baş ağrısı, çabuk kızma, aşırı seksüel arzu meydana gelebilir. Östrojen parasempatikomimetiktir. Geç menapoz devrinde nörovejetatif sistem ovarial hormonların azalmasına alışmaktadır. Dolayısıyla vejetatif ve psişik bozukluklar görülmez. Klimakteriyum 45-60 yaşları arasındadır. Menapoz, klimakteriyumu ikiye böler.

*** KLİNDAMİSİN & DİRENÇ:**

Direnç gelişimi primer olarak hedef bölgenin değişikliğine bağlıdır. Bu da klasik olarak 50s ribozomal üniten 23s 'lik komponentindeki 2 adenin nükleotidin metilasyonu sonucu ortaya çıkar. Bazan plazmidler veya kromozomal mutasyonlar da klindamisin direncine neden olabilir. Gram-pozitif koklar

ve *Bacteroides fragilis* klindamisinini enzimatik olarak inaktive edebilir. Ancak bu nadir görülen bir direnç mekanizmasıdır ve klinik açıdan önemli değildir. Bu özellik plazmidlerce taşınmaktadır.

Enterobakteriler, enterokoklar, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türlerinde hücre duvarından geçişin zayıf olması nedeniyle intrinsek direnç vardır.

Klindamisin direnci tedavi sırasında gelişebilir. Bu durum stafilokoklar, streptokoklar, *Haemophilus influenza*, *Corynebacterium diptheriae*, *Propionibacterium acnes* ve anaeroplarda gösterilmiştir.

Mevcut antibiyotikler içinde *Bacteroides fragilis* 'e karşı en etkili olanlardan birisidir. Bununla beraber *Bacteroides fragilis* türlerinde klindamisin direnci artmaktadır. ABD 'de 1981 'de % 6 olan direnç, 1990 'da % 8 'e, 1994 'te % 14 'e çıkmıştır. Bazan tedavi esnasında da (*Staphylococcus aureus* ve *Bacteroides fragilis* enfeksiyonlarında) klindamisin direnci ortaya çıkabilir.

*** KLİNDAMİSİN & ENDİKASYON:**

Klindamisin kullanımının başlıca endikasyonu anaerobik enfeksiyonlardır. İntrakraniyal enfeksiyonlar dışındaki yerlerin anaerobik enfeksiyonları klindamisin ile tedavi edilebilir. Enterokok olmayan streptokoksik enfeksiyonlarda, penisilin allerjisi varsa, klindamisin kullanılabilir.

*** KLİNDAMİSİN & FARMAKOLOJİ:**

Klindamisin hidroklorid tuzu veya palmitat esteri ağız yoluyla alındığında yaklaşık % 90 oranında absorbe edilir. Yiyecekler absorpsiyonu geciktirir ancak toplam absorbe edilen miktarı etkilemez. Per oral 150-300 mg 'lık dozdan 1 saat sonra pik serum konsantrasyonu 2.5-3.6 mikrogram/ml 'dir. İntramüsküler 300-600 mg 'lık dozdan 3 saat sonra serumda 6-9 mikrogram/ml düzeylere ulaşır.

Klindamisin proteine % 60-95 oranında bağlanır. Beyin-omurilik sıvısı düzeyi düşüktür. Enflamasyon olsa bile beyin-omurilik sıvısına penetrasyonu zayıftır. Beyin dokusuna da anlamlı bir difüzyonu yoktur. Adenoid, tonsil, prostat, iris, koroid, retina, plevral ve peritoneal sıvılarda tedavi edici düzeylere ulaşır. Sinovyal sıvıdaki konsantrasyonları serumun % 40-45 'i gibidir. Safra konsantrasyonu serumun 2-5 katı iken tükürük ve balgamda seruma yakındır. Kemik dokusu ve dental alveoler septumda serumun 1/3 düzeyine ulaşır. Klindamisin seruma göre nötrofillerde 9-33, alveoler makrofajlarda 50 kat daha yüksek yoğunlukta bulunmuştur. Lizozomlarda ekstrasellüler sıvıya göre 40 kat daha fazla konsantrasyondadır.

Yarılanma ömrü 2.4 saattir. Karaciğerde antibakteriyel aktivitesi olan N-demetil klindamisin ve klindamisin sülfoksiti de içeren en az 4 ürüne metabolize edilir. N-demetil klindamisin orjinal moleküle göre 4 kat daha fazla aktiftir. Çoğu safra ile az bir kısmı ise idrarla atılır. Aktif karaciğer hastalığında serum yarılanma ömrü 8-12 saate kadar uzayabilir. İlacın % 10-30 'u böbreklerle atılır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Klindamisin hemodiyaliz veya periton diyalizi işlemleri ile uzaklaştırılmaz. Klindamisin ve metabolitleri enterohepatik dolaşıma katıldığından dışkıda bulunma süreleri uzar. Parantral 48 saatlik tedaviden sonra dışkıda klindamisin aktivitesi en az 5 gün daha devam eder. Bu da duyarlı bakterilerin 14 güne kadar önemli oranda azalmasına neden olur. Bu ise *Clostridium difficile* ishalinin gelişmesinde bir risk faktörüdür.

*** KLİNDAMİSİN & MEKANİZMA:**

Klindamisin, sülfür içeren oktoz türevine bağlanmış trans 1-4-n propilhigrinik asidden oluşur. 7(s)-kloro-7-deoksi-linkomisin türevidir. Ribozom seviyesinde 50s alt birimine bağlanarak protein sentezini önler. Kloramfenikol ve makrolidler ile yakın bölgelere bağlandığından bu antibiyotikler ile kombine edilmemelidir. Klindamisin primer olarak peptid zincir sentezinin başlamasını engellerken eritromisin peptid zincirinin büyümesini bozar. Kloramfenikol ise peptid bağı oluşumunu engellemektedir.

Bazı çalışmalarda, Streptokok ve Stafilokok enfeksiyonlarında, klindamisinin aminoglikozidler ile kombine edildiğinde sinerjik etki gösterdiği belirtilmiştir. Diğer yandan *Bacillus fragilis* enfeksiyonunda klindamisin ve metronidazol kombinasyonu sinerjik etkilidir.

*** KLİNDAMİSİN & SPEKTRUM:**

Klindamisin anaerob bakteriler dışında aerop Gram(+) koklara ve bazı protozoonlara da etkilidir. Buna karşın aerop Gram-negatif basillere etkili olmadığı kabul edilmektedir. Klindamisin A, B, C ve G grubu beta-hemolitik streptokoklara, pnömokoklara ve viridans streptokokların pekçok suşuna karşı

etkilidir. Enterokoklara etkili değildir. Streptococcus faecalis ise genellikle klindamisine dirençlidir. Yalnız Peptokok suşlarının % 5-10 'u klindamisine dirençlidir. Nadiren sistemik enfeksiyona yol açan Propionibacterium, Bifidobacterium ve Lactobacillus türleri de klindamisine duyarlıdır. Clostridium tetani enfeksiyonunda klindamisin etkilidir. Ancak bazı Clostridium perfringens suşlarının 8 mg/L 'nin üzerindeki MIC değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir. İntraabdominal ve intrapelvik enfeksiyonlarda en sık saptanan Clostridium ramosum ve histotoksik Clostridium 'lar (C.novyi, C.sordelli, C. sporogenes, C. bifermentans) genellikle klindamisine dirençlidir. Bazan orofarinjeal ve kadın genital traktusunda saptanabilen Veillonella adlı Gram-negatif anaerobik diplokok klindamisine genellikle hassastır.

Penisiline duyarlı Pnömonokoklar klindamisine de duyarlıdır. Penisiline orta ve yüksek oranda dirençli pnömokokların % 75 'den fazlasının klindamisine duyarlı olduğu bildirilmektedir. Eritromisine dirençli pnömokokların ise % 60 'tan fazlası klindamisine duyarlıdır. Klindamisine dirençli Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Streptococcus pyogenes ve Corynebacterium diphtheria nadiren bildirilmiştir. Bu suşlar aynı zamanda eritromisine de dirençlidir.

Klindamisin genellikle metisiline duyarlı Staphylococcus aureus ve Staphylococcus epidermidis 'e etkilidir. 0.4 mg/L konsantrasyonda Staph. aureus suşlarının % 98 'i etki spektrumuna girer. Metisiline dirençli stafilokokların çoğu klindamisine de dirençli iken bazıları duyarlıdır. 1987 yılında yapılmış bir çalışmada tüm Staph. aureus suşlarının % 15 'i, metisiline dirençli olanların % 22 'si ve eritromisine dirençli olanların % 50 'si aynı zamanda klindamisine de dirençli bulunmuştur.

Klindamisin Plasmodium türleri, Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii ve Babesia türlerine (genellikle diğer bir ilaçla kombine edilerek) etkilidir. Klorokine dirençli ve klorokine duyarlı Plasmodium suşları klindamisine duyarlı iken Plasmodium vivax 'ın egzoeritrositik formu dirençlidir. Mycoplasma hominis klindamisine duyarlı iken Mycoplasma pneumoniae daha az duyarlıdır. T-mycoplasma suşları ise dirençlidir. Klindamisin Chlamydia trachomatis 'e etkilidir. Oysa Treponema pallidum 'a etkili değildir. Nocardia suşları 0.4 mg/L 'nin altındaki klindamisin dozlarına duyarlıdır. Arachnia propionica, Actinomyces israeli ve diğer Actinomyces türleri de klindamisine duyarlıdır. Legionella 'ların intrasellüler öldürülmesinde klindamisin in vitro önemli bir aktiviteye sahiptir. Rifampisin bu açıdan hem eritromisin hem de klindamisin ile sinerjik etkiye sahiptir.

*** KLİNDAMİSİN & TARİHÇE:**

1962 yılında Mason ve arkadaşları Nebraska Lincoln 'de bir toprak aktinomiçesi olan Streptomyces lincolnensis 'ten linkomisini elde etmişlerdir. 1966 yılında Magerlein birtakım kimyasal modifikasyonlarla (7-kloro 7-deoksi linkomisin) klindamisin sentezlemiştir. Klindamisin önceleri antistafilokoksik ajan olarak sunulmuş, daha sonra anaerobik bakterilere de etkili olduğu anlaşılmıştır.

*** KLİNDAMİSİN & YAN ETKİ:**

Oral veya paranteral yolla klindamisin kullanımı iştahsızlık, bulantı, kusma, gaz ve abdominal distansiyona neden olabilir. İntramüsküler enjeksiyonu nisbeten ağrısız olup intravenöz enjeksiyonda nadiren flebit ortaya çıkabilir. Klindamisinin en bilinen yan etkisi diyare (% 2.5-30) ve pseudomembranöz enterokolittir (% 10). Olguların % 5 'nde cilt döküntüsü yapar. İlaç ateşi, ürtiker, anjiyonörotik ödem, granülositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, Stevens-Johnson sendromu diğer yan etkilerdir.

*** KLİPPEL-TRENAUNEY-WEBER SENDROMU:**

Hemanjiyomlar sorumludur. Arteriovenöz fistül, ısı artışı, bir tarafta daha fazla büyüme, osteohipertrofi ve sonuçta deformite meydana gelir.

*** KLOFAZİMİN:**

Leprada kullanılan bir ilaç olmakla beraber tüberkülozda da kullanılabilir. Doz: 100-300 mg/gün olup en önemli yan etkisi fototoksisitedir.

*** KLOMİFEN:**

Östrojen reseptör antagonistidir. Ovulasyonu tetikleyen bir maddedir. Ama endometriyum bezlerinde "subnükleer vaküoller" gibi erken ovulasyon bulguları vardır. Yani bezler biraz geride kalmaktadır.

*** KLOR:**

Çeşitli element tuzları şeklinde günde 2.5 gram kadar klor alınır. Serum klor düzeyi: 98-108 mEq/L 'dir. Beyin-omurilik sıvısında protein olmadığı için anyon olarak klorür bulunur. Bu nedenle beyin-omurilik sıvısı Cl^- düzeyi 120-132 mEq/L 'dir. Beyin-omurilik sıvısında protein konsantrasyonunu arttıran bakteriyel menenjitlerde klorür düzeyi plazma düzeyine kadar azalır.

*** KLOR GAZI:**

İrritan bir gazdır. Müköz membranların yüzeyindeki suyla reaksiyona girerek HCl ve oksijen radikalleri oluşturur. Evde hipoklorat şeklindeki dezenfektan, asitle birleşince oluşur. Göz, burun, boğaz ve solunum yolları hedef organlardır.

*** KLOR KAYMASI:**

Eritrositlerin içinde karbonik anhidraz etkisiyle HCO_3^- meydana gelmesi eritrositlerle plazma arasında bir konsantrasyon gradiyenti ortaya çıkararak bikarbonatın süratle hücrelerden dışarıya doğru difüzyonuna sebep olur. Eritrosit membranı katyonlara karşı nisbeten impermeabl olduğundan elektriki dengeyi sağlamak için eşit miktarda Cl^- de eritrosit içine girer. CO_2 hidratasyonu ve H_2CO_3 ayrışımı eritrosit ozmolaritesini yükselttiği için su hücre içine doğru çekilir.

*** KLORAMFENİKOL:**

Kloramfenikol primer olarak Haemophylus influenza menenjit, Salmonella typhii enfeksiyonu veya anaerobik enfeksiyonlarda kullanılmaktadır.

*** KLORAMFENİKOL & HEMOTOLOJİ:**

Kloramfenikol infantlarda glukronid konjugasyon sistemi immatür olduğu için toksik etki gösterir. Kloramfenikolün kan tablosuna başlıca 4 çeşit etkisi vardır:

- 1) Hemolitik anemi
- 2) Sideremi + eritrositlerde vaküoller
- 3) Doza bağlı pansitopeni
- 4) İdiyosenkrazi: İlaç kullanımından 5-8 hafta sonra pansitopeni gelişir. 1/40.000 oranında aplastik anemi yapar. Bu komplikasyon daha çok 200 mg 'ın üzerinde ortaya çıkar. Kemik iliği hiposellülerdir. Mortalite: % 95 'dir.

*** KLORFENİRAMİN:**

Alkilamin türevi 1. kuşak antihistaminiktir. Yarılanma ömrü 1 gündür.

*** KLOROFORM:**

Ağrısız doğum kloroform ile başlamış ve ilk kez ünlü İngiliz kraliçesi Victoria, 1885 yılında kloroform anestezisi altında 7. çocuğunu doğurmuştur.

Kan basıncını düşürür ve myokardı deprese eder. Bradikardi ve solunum yetmezliği gelişebilir. Kloroform beta-mimetik etkisiyle bronkodilatasyon yaparken kalbi kateşolaminlere duyarlı kılar.

Kloroform hepatotoksiktir. İlacın % 60 'a yakın kısmı akciğerlerle elimine olur.

*** KLOROKİN:**

Fosfolipaz A2 inhibitörüdür. Zayıf bir bazdır ve lizozomlarda biriktiğinden pH 'ı yükselterek asit katepsinleri inaktive eder. Şişmiş lizozomlar da myosit kontraktibilitesini bozar. Kas histolojisinde myeloid body 'ler gözlenir. Başlıca yan etkileri: iştahsızlık, bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, sinirlilik, mental bozukluk, diplopi, bulanık görme, lökopeni ve anemidir.

*** KOAH: KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI**

Kronik bronşit ve/veya amfizem zemininde gelişen ve kronik hava akımı sınırlamasıyla karakterize durumdur. KOAH fizyolojik kavramlarla tanımlanırken (SFT 'de obstrüksiyon parametreleri) kronik bronşit klinik terimlerle, amfizem ise anatomik terimlerle ifade edilmektedir. Havayolu obstrüksiyonu genellikle progressif, havayolu hiperreaktivitesiyle beraber ve parsiyel olarak reversibldir. Olguların % 80-90 'nda kronik bronşit amfizemle beraberdir.

*** KOAH & ATAĞ:**

Stabil KOAH olgusunda dispnede artış, günlük aktivasyonda azalma ile kendini gösteren ve bu tabloya balgam volüm ve renginde değişiklik, öksürükte şiddetlenme, yüksek ateş ve/veya mental fonksiyonlarda akut ve epizodik bir kötüleşme dönemine alevlenme veya egzeserbasyon denilmektedir. KOAH hastalarında her yıl 1-4 egzeserbasyon gözlenmektedir. En az 4 haftadan beri atak kriterlerine ait bulguların olmadığı KOAH olguları stabil kalır.

Trakeobronşiyal sistemin enfeksiyonları, pnömoni, aritmiler, pulmoner emboli, pnömotoraks, ilaçlar (hipnotikler, trankilizanlar, diüretikler), metabolik hastalıklar (diyabetes mellitus), elektrolit bozukluğu, malnütrisyon, solunum kas yorgunluğu gibi sebepler egzeserbasyonu tetikleyebilir. Oksijenin uygunsuz kullanımı, beslenme bozukluğu, gastrointestinal kanama gibi nedenler ile de atak tetiklenebilir.

Ateşin 38.5 °C 'yi geçmesi, solunum sayısının 25/dak 'nın nabızın 110/dak 'nın üzerinde olması, siyanozun artması, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, PEF < 100 L/dak, PaO₂ < 60 mm.Hg, PaCO₂ > 45 mm.Hg, lökositoz > 12.000/mm³ olması hastanın akut atağa girdiğini gösteren kriterlerdir.

KOAH 'ta alevlenmeleri azalttığı gösterilmiş olan bazı tedaviler bulunmaktadır: ISOLDE çalışmasında inhale kortikosteroidler (BMJ 2000; 320: 1297-303), Cochrane sistematik değerlendirmesinde mukolitikler (BMJ 2001; 322: 1271-4), uzun etkili beta 2 agonistler (Chest 2001; 119: 1628-30) ve tiyotropiyum (Eur Respir J 2002; 19: 209-16).

*** KOAH & ATAĞ & HOSPİTALİZASYON:**

Hastane dışında yapılan tedaviye cevap alınamaması, hastanın daha önce yürüdüğü halde artık yürüyemediğini ifade etmesi, nefes darlığı nedeniyle yemek yiyemediğini veya uyuyamadığını söylemesi, uzamış ve ilerleme gösteren semptomlar, pnömoni gibi bir yandaş hastalık, hipokseminin kötüleşmesi, yeni oluşan veya artan hiperkapni, şuur bozukluğu, yeni oluşan veya kötüleşen kor pulmonale durumlarında bir KOAH hastası hastaneye yatırılmalıdır.

Daha önceden hareket kısıtlılığı olan bir KOAH hastası artık odalar arasında dolaşabiliyorsa, rahat yemek yiyebiliyor veya uyuyabiliyorsa, (varsa) bronşiyal hiperreaktivite kontrol altına alınmışsa, kan gazları 12-24 saat süreyle stabil ise, beta 2 agoniste 4 saatten daha az süreyle ihtiyaç duyuyorsa, tedavinin devamı konusunda hasta tam olarak bilgilendirilmiş ise ve ev tedavisi için gerekli düzenek kurulmuş ise hasta taburcu edilebilir.

*** KOAH & BESLENME: BAKINIZ KOAH & MALNÜTRİSYON**

*** KOAH & CERRAHİ:**

KOAH olgularında üst karın cerrahisinden sonra morbidite % 80, mortalite ise % 3-5 civarındır. KOAH hastası halen aktif sigara içicisi ise operasyondan 8 hafta önce sigara bırakılır. Etkin bir bronkodilatör tedavi uygulanır. Eğer FEV₁ < % 50 ise kısa süreli steroid denemesi yapılır. Yine preoperatuar fizyoterapi uygulamaları hastaya çok fayda sağlar.

*** KOAH & DERİN VEN TROMBOZU:**

Pulmoner emboli bilindiği üzere bir hastalık değil, venöz trombozun bir komplikasyonudur. Bu trombüs de % 87-97 oranında alt ekstremitelerin derin venlerinden kaynaklanmaktadır. Derin ven trombozu (DVT) sıklığı bir kısım araştırmacılara göre pulmoner emboli sıklığını yansıtabilir. Diğer yandan derin venlerin incelenmesinde KOAH 'ın anlamlı bir artefakt yaratıcı etkisi yoktur. KOAH olan bir olguda zemindeki perfüzyon defektleri nedeniyle pulmoner emboli tanısı koymak zordur, dolayısıyla KOAH egzeserbasyonlarında pulmoner embolinin rolünü değerlendirmek pek gerçekçi olamamaktadır. Kaldı ki KOAH 'lı bir olguda pulmoner emboli varlığının dokümanite edilmesi zordur, pahalıdır ve birtakım riskleri de beraberinde getirmektedir. İşte tüm bu nedenlerden dolayı bazı araştırmacılar KOAH 'da DVT 'yi araştırmayı daha uygun bulmuşlardır (Gönlügür U ve ark. Akciğer Arşivi 2002; 2: 82-5). Prescott SM ve arkadaşları (Am Rev Respir Dis 1981; 123: 32-6) bu amaçla KOAH olgularında kontrast venografi, radyoaktif fibrinojen, Doppler ultrason, impedans pletismografisi gibi tetkikleri yapmışlar, 45 olgunun sadece 2 'sinde (% 4.4) proksimal DVT 'yi demonstre edebilmişlerdir. İki olguda ise hastaneye yattıktan birkaç gün sonra distal DVT geliştiği izlenmiştir. Ancak bilindiği üzere distal DVT pulmoner emboli açısından proksimal DVT kadar önemli bir risk yaratmamaktadır. Proksimal DVT saptanan 2 olgunun ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi nondiyagnostik gelmiş ve sadece birine pulmoner anjiyografi yapılmıştır. KOAH'lı olgularda Prescott ve arkadaşlarının bulduğu toplam DVT sıklığı (% 8.8), myokard enfarktüsü veya diğer postoperatif dönemdeki olgulara göre anlamlı derecede düşüktür.

Bunun nedeni belki de tütün kullanımının DVT gelişimi üzerindeki inhibitör etkisi olabilir. Prescott 'un serisindeki olguların % 46 'sının aktif, % 95 'nin ise geçmişte sigara içicisi olması da bu kanıyı desteklemektedir.

DVT tanısında kullanılan diğer bir yöntem ise indiyumla işaretlenmiş trombositlerdir. Fenech ve arkadaşları bu yöntemle hiç yanlış pozitiflik saptamamışlar, ancak birkaç olguda yanlış negatiflik ortaya çıktığından bu tekniğin DVT insidansını normalden daha az gösterdiğini bildirmişlerdir. Winter JH ve arkadaşları (Thorax 1983; 38: 605-8) indiyum-111 ile işaretli trombositleri kullanarak 29 KOAH alevlenme olgusunun 13 'ünde derin ven trombozu saptamışlardır. Bu oran Prescott ve arkadaşlarının sonuçlarına göre oldukça yüksek kalmaktadır. Bunun nedeni belki de İskoç ve Kuzey Amerika halkı arasındaki genetik ve çevresel farklılıklardır.

KOAH egzersizasyonunda DVT insidansı stabil KOAH 'lılara göre daha fazla ise bu durumda egzersizasyonlarda profilaktik heparin kullanımı mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Winter ve arkadaşlarının çalışması KOAH egzersizasyonunda profilaktik heparin kullanımını desteklemektedir. Ancak unutulmaması gereken bir nokta DVT tanısında kullanılan noninvazif testlerin spesifiteleridir. Doppler ultrason ve impedans pletismografisinin negatif prediktif değeri % 93-94 iken pozitif prediktif değerleri sırasıyla % 33 ile % 25 'e düşmektedir. Bu da pozitif çıkan her 3 veya 4 testten sadece birinin gerçek pozitiflik olduğunu göstermektedir.

*** KOAH & DİNAMİK:**

Elastik dokusunu kaybeden akciğerlerin kompliyansı artmakta, artan FRC ve RV 'ye eşlik eden yüksek havayolu direnci ve periferik havayollarına doğru kayan eşit basınç noktası alveollerin inspirasyonda erkenden gerilmesine sebep olmaktadır. KOAH 'da dinamik kompliyans frekansa bağlıdır. Hipoksinin ortaya çıkardığı polisitemi kan viskozitesi ve kan volümünü artırarak pulmoner arter basıncını daha da yükseltir.

*** KOAH & EGZERSİZ:**

Tarihte bu konuda yapılmış ilk çalışmalarda amfizemin baskın olduğu hastalarda egzersizin PaO2 'yi azalttığı ancak amfizemin baskın olmadığı kronik bronşit olgularında ise PaO2 'nin arttığı gözlenmiştir (Jones NL. Clin Sci 1966; 31: 39-50). Ancak sonradan bu kuralın her hasta için geçerli olmadığı anlaşılmıştır (Perim K ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1993; 7: 37-40).

*** KOAH & ELEKTROLİT:**

Periferik ödemli olan KOAH 'lıların yaklaşık % 20 'sinde hiponatremi vardır. Ödemi olan KOAH 'lılarda genellikle ADH düzeyi yüksek çıkıyor. Burada anjiyotensin II 'nin doğrudan ADH salınımını stimüle edebileceği ihtimalinden bahsedilmektedir. KOAH 'lı bir olguda hiponatremi varsa su kısıtlaması ile bunun tedavi edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Hiperkapni belki de serum kateşolamin düzeylerini artırarak renal vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Bu mekanizma da KOAH 'lılarda ödem oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

Diüretikler metabolik alkalozise neden olarak ventilatuar dürtünün azalmasına dolayısıyla PCO2 'nin kanda artmasına neden olabilirler. Bilindiği üzere respiratuar asidozda diüretiklerin yarattığı klorür kaybı, bikarbonat reabsorpsiyonuyla kompanze edilmektedir.

*** KOAH & ENFEKSİYON:**

FEV1 % 25 'in altına düşen KOAH hastalarında havayollarında Enterobacteriaceae ve Pseudomonas aeruginosa gibi Gram-negatif enterik basiller kolonize olmaya başlarlar (Tuksavul F ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 1-10).

*** KOAH & ENFLAMASYON:**

KOAH 'lı hastaların bronkoalveoler lavaj sıvılarında makrofaj sayısı 5-10 kat artmıştır. Alveol duvarında bulunan makrofaj ve T lenfosit sayısı, parankim hasarının boyutları ile yakından ilişkilidir.

KOAH hastalarında bazı akut faz proteinlerinin arttığı gösterilmiştir (Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, et al. Thorax 1996; 51: 819-24).

*** KOAH & EPİDEMİYOLOJİ:**

Dünyada yaklaşık 600 milyon kişide KOAH olduğu ve bunların her yıl 2.5 milyonunun öldüğü tahmin edilmektedir. KOAH erkeklerde yaygın olup sıklığı yaşla artmaktadır. 1969-1971 yılları arasında KOAH insidansı yüzbinde 37.8 iken 1974-1991 yılları arasında yüzbinde 60.2 'ye çıkmıştır (Özacar R. ve ark. Akciğer Arşivi 2002; 4: 177-81). Tüm yaş grupları göz önüne alındığında KOAH prevalansı erkekler için binde 9, kadınlar için binde 7 gibidir (Çilli A ve ark. Solunum 2003; 5: 20-4).

Solunum sistemi ile ilgili semptomların erkeklerdeki prevalansı, sigaraya ait düzeltmelerden sonra bile kadınlardakinden yüksek çıkmaktadır. Cinsiyet farklılığı, erkeklerin daha çok sigara içmesi veya mesleki nedenlerle daha çok toz ve partiküle maruz kalmalarına bağlı olabilir. Bazı yayınlarda kadınların erkeklerle göre sigaranın toksik etkilerine daha duyarlı oldukları söylenmekle beraber bu konu tartışmalıdır (Üçsular FD ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 107-12). Tüm akciğer hastalıklarının % 45 'i KOAH 'tır. Dünyada en sık rastlanılan ikinci hastalık olup ölüm sebepleri içinde 5. sırayı almaktadır. Yaşlıların % 15 'inde KOAH vardır. 40 yaş üstü sigara içenlerde KOAH prevalansı gelişmekte olan ülkelerde % 8-10 civarındadır. Ülkemizde aynı grup için bu değer % 10-13 gibidir. Hastalar hekime genellikle 50 yaş civarında başvururlar. KOAH hastalarının kardeşlerinde kontrole göre KOAH gelişme riski 2-3 kat daha fazladır ve özellikle erkek kardeşlerde risk artışının daha belirgindir (Kueppers F, et al. Am J Med 1977; 63: 336-42). İçilen sigara miktarı arttıkça KOAH insidansı da artar. İspanya 'da 40-69 yaş arasındaki 4035 sigara içicisinin % 15 'inde KOAH saptanmış, 30 paket yılın üzerinde sigara içimi KOAH tanısı ile anlamlı ilişki göstermiştir (Jimenez-Ruiz C et al. Nicotin Tob Res 2004; 6: 649-53).

*** KOAH & ETİYOLOJİ:**

KOAH gelişiminde sigaradan sonra en önemli edinsel risk faktörü mesleki maruziyettir. KOAH riski yüksek meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum, kömür), metal işçiliği, ulaşım sektörü, çimento, tahıl-tekstil işçiliği, odun/kağıt sektörü gelmektedir. Türkiye 'de KOAH gelişiminde sigara içimine ek olarak tezcek kullanımı, keten-kenevir işçiliği, odun sobası kullanımı ve asbeste maruz kalmanın rolü üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bronş hiperreaktivitesi de KOAH 'da bir risk faktörü olabilir. Son yıllarda bronşiyal hiperreaktivitenin sigara içenlerde yıllık FEV1 azalma hızını arttırdığına dair veriler bildirilmektedir. Yine düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayanlarda akciğer fonksiyonları daha düşük bulunmakta, hastalığın morbidite ve mortalitesi artmaktadır. Geçirilmiş akciğer enfeksiyonları da alfa-1 antitripsin eksikliği gibi KOAH gelişiminde risk faktörüdür.

*** KOAH & FİZİK MUAYENE:**

- 1) İnspeksiyonda hastanın efor kapasitesinin kısıtlandığı göze çarpabilir. Bazan olgular yardımcı solunum kaslarını daha rahat kullanabilmek için ortopneye benzer bir pozisyon alırlar.
- 2) KOAH 'lılarda solunum hızı genellikle 16/dak 'nın üzerindedir. Solunum hızı hastalığın ağırlığıyla orantılıdır. Hiperkapni varsa 25/dak 'nın üzerindedir.
- 3) Dudakları büzerek ekspirum yapmak (pursed lips) endolüminal basıncı arttırarak periferik havayollarının kollaps eğilimini azaltabileceği gibi solunum hızını yavaşlatarak solunum işini de minimum düzeye indirebilir.
- 4) Hoover sign: ileri dereceli KOAH 'lılarda inspiryumda göğüs kafesinin alt ve lateral kısımlarının içeri çekilmesidir. Paradoks solunum, hasta sırt üstü yatarken daha iyi görülür ve diyafragmanın normal şekilde aşağı indiği durumlarda oluşur. Paradoksal solunumda, solunum faaliyeti başlıca interkostal ve skalen kaslarca yürütülür.
- 5) Toraks normale göre daha fazla inspiryum pozisyonuna geçer. Toraks ön-arka çapı artar. Göğüs kafesinin anteroposterior hareketleri azalır. İleri evrelerde aksesuar kas kontraksiyonuna bağlı olarak aşağı yukarı hareket vardır. Fıçı göğüs (barrel chest) amfizem ağırlıklı vakaların bir bulgusu olarak bildirilmesine rağmen, morfolojik amfizem ile doğrusal bir ilişki göstermez.
- 6) Trakeal tug: Trakeanın inspiryumda aşağı doğru çekilmesidir. Inspiryumda diyafragmanın kontraksiyonu ile mediasten yapılarının aşağı çekilmesine bağlıdır.

İnspeksiyonda çomak parmak, siyanoz, boyun venlerinde dolgunluk, asteriksis görülebilir. Palpasyonda göğüs ekspansiyonu kısıtlanmış ve vokal fremitus azalmıştır. Hepatomegali, assit ve periferik ödem saptanabilir. Perküsyonda karaciğer matitesi aşağıya kaymış, kardiyak matite küçülmüştür. Oskültasyonda ekspirum uzamış, solunum sesleri azalmış ve ekspiratuvar (bazan de inspiratuvar ve ekspiratuvar) ronküsler duyulabilir. Kaba raller ronküsle eşlik edebilir. Bununla beraber

KOAH 'da semptomlarda olduğu gibi fizik muayene bulgularının da havayolu obstrüksiyonu şiddeti ile ilişkisi zayıftır.

*** KOAH & HİPERKOAGÜLABİLİTE:**

Kronik havayolu obstrüksiyonu olan hastalarda trombosit volüm ve agregasyonu artmaktadır (Wedzicha JA, Cotter FE, Empey PW. Thorax 1988; 43: 61-4). Volümü ve agregasyon kabiliyeti artan trombositler hemostatik olarak çok aktiftirler (Cordova C et al. Eur J Respir Dis 1985; 66: 9-12) (Thompson CB et al. J Lab Clin Med 1983; 101: 205-13).

İn vitro çalışmalar hipoksinin endotelin prokoagülan aktivitesini arttırdığını düşündürmektedir (Gertler CP et al. J Vasc Surg 1991; 13: 428-33). Bunun patogeneğinde hipoksinin endotelde trombomodulini süprese edip faktör Xa oluşumunu tetiklemesi yatabilir (Ogawa S et al. Br J Haematol 1990; 75: 517-24). Bazı araştırmacılar arter PO2 düzeyi ile plazma fibrinojen konsantrasyonu arasında zıt bir ilişki bulmuşlardır (Alessandri C et al. Thromb Haemos 1994; 72: 343-6).

Aktive makrofajlardan salınan IL-6 'nın karaciğerde fibrinojen sentezini arttırmaktadır (Di Minno D, Mancini M. Cardiovascular Drugs Ther 1992; 6: 25-7).

KOAH 'lı olgularda plazma fibrinojen düzeyinin kontrollere göre anlamlı derecede arttığını bildiren araştırmacılar vardır. KOAH 'lı hastalarda Fragman 1+2 'nin artışının hiperkoagülabiliyeti yansıtabileceği öne sürülmüştür (Alessandri C et al. Thromb Haemos 1994; 72: 343-6).

*** KOAH & IgE:**

Serum total IgE yüksekliği gelecekte KOAH gelişimi açısından bir risk faktörü olabilir. FEV1 düşüklüğü ile artmış IgE düzeyleri arasındaki ilişkiyi ilk kez Burrows ve arkadaşları ortaya atmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda total IgE düzeyi yüksek olanlarda akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda yıllık FEV1 düşüşü ile total IgE arasında ilişki saptanamamıştır. KOAH 'da neden total IgE 'nin arttığı bilinmemektedir. Bir kısım araştırmacılar bunu kronik bronşitik zeminde pnömokok gibi nonspesifik mikroorganizmalara verilen IgE yanıtı ile açıklamışlardır.

*** KOAH & KAS:**

KOAH 'lı olguların kaslarının aerobik kapasitesinin azaldığı fosfor manyetik rezonans spektroskopisi ile gösterilmiştir. Dokulara taşınan oksijenin azalması, kas liflerinin bazılarında selektif atrofi, mitokondriyal fonksiyonların zayıflaması nedeniyle kasın aerobik kapasitesinin azaldığı sanılmaktadır. Ancak vücut kitlesinin azalması ile kas aerobik kapasitesi arasında anlamlı korelasyon saptanmış olması, bu süreçten genel katabolik aktivitenin de sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Kasların aerobik kapasitesi azaldığından KOAH 'lılar hafif eforda bile anaerobik enerji yollarını kullanmaktalar, bunun sonucunda çok besin maddesinden az enerji ama çok asit (laktik asit) iyonları oluşturmaktadırlar. Bu da KOAH 'lıları metabolik asidoza eğilimli kıldığı gibi kas güçsüzlüğüne neden olmaktadır (Palange P, Forte S, Onorati P, et al. Chest 1998; 114: 12-8).

*** KOAH & KLİNİK:**

KOAH 'ta ekspiryum sonu akciğer volümü düşer. Bu diyafragma için mekanik dezavantajın artması ve tidal volümün düşmesi demektir. Bu son iki faktör, FEV1 'deki düşmeyle beraber dakika ventilasyonunun düşmesine neden olurlar. Yine KOAH 'lılarda overinflasyon nedeniyle solunum kasları (özellikle inspiratuvar kaslar) kısadır. Ventilasyon/perfüzyon bozulduğu ve ölü boşluk ventilasyonu arttığı için hastalar etkin alveoler ventilasyon yapmak için dakika ventilasyonlarını arttırmaya çalışırlar. KOAH 'ta solunum yetmezliğinin nedeni ventilasyon/perfüzyon dengesizliği ve alveoler hipoventilasyondur. Hipoksemi B tipi KOAH 'ta daha belirgindir. Çünkü alveol duvarlarının rüptürü vb. patolojiler hem ventilasyonu hem perfüzyonu bozarlar. Mukoza ödemi, bronşiyol kollapsı ve bronkokonstriksiyon solunum yetmezliğine katkıda bulunan faktörlerdir. Amfizeme göre kronik bronşitte hipoksi ve hiperkapni daha belirgindir. KOAH 'da rezidüel volüm artar, vital kapasite düşer.

KOAH 'lı hastalarda solunum mekaniği, oksijen transportu, solunum kas metabolizması veya solunum düzenlenmesi faktörlerinden birinin veya kombinasyonlarının bozulması sonucu egzersiz kısıtlanması oluşmaktadır.

B tipi KOAH 'lılar genellikle şişman, siyanozludur. Hiperkapni nedeniyle yüz, konjunktivalar kırmızıdır ve aşırı terleme vardır. Kalp yetmezliği erkenden ortaya çıkar. Bu olgulara "blue bloater" denilir.

*** KOAH & KOMPLİKASYON:**

KOAH 'lıların % 50 'sinde inguinal herni bulunduğu bildirilmiştir.

KOAH 'ta sekresyonların viskozitesi artar, elastisitesi azalır. Havayolu direnci artar ve bölgesel akciğer kompliyansı düşer. KOAH 'ta tekrarlayan kronik enflamasyonlara bağlı olarak özellikle respiratuvar bronşiyoller düzeyinde silindirik ve fusiform bronşektaziler oluşur. Bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları durumun süreklilik kazanmasına yol açabilir.

KOAH olgularında venöz trombüs ve tromboembolizm riski hipoksinin artışı ile paralel gitmektedir.

*** KOAH & KORTİKOTERAPİ:**

Bugün KOAH tedavisinde sistemik kortikoterapinin akut atak sırasında tedaviye eklenmesi ve atak sonlanırken dozunun azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. KOAH egzersizasyonunda 6-8 saatte bir 40-80 mg metil-prednizolon kullanılabilir. Akut atakta kortikosteroid kullanılan grupta PaO₂ 'nin, alveoloarteriyel oksijen gradiyentinin ve solunum fonksiyon testi değerlerinin plasebo alan gruba göre daha çabuk düzeldiği görülmüştür.

Düşük doz oral kortikosteroidlerin 6-24 ay gibi uzun süreli kullanımı ile KOAH 'lılarda FEV1 düşüş hızının yavaşladığı, FEV1 'in sabit kaldığı bildirilmiştir.

*** KOAH & LABORATUVAR:**

FEV1 < % 50 olan hastalar ağır KOAH olarak kabul edilir. Arteriyel kan gazı ile FEV1 arasındaki ilişki genellikle iyi değildir. FEV1 > 1000 cc. veya % 50 'den fazla olduğu sürece anlamlı bir hipoksemi ve hiperkapni beklenmez (Rochester DF, Aroran NS. Med Clin North Am 1983; 67: 573). Havayolu obstrüksiyonu ile pulmoner arter basıncındaki yükseklik arasındaki korelasyon son derece zayıftır (Bishop JM, Cross KW. Eur Heart J 1981; 2: 509)

KOAH hastasında oksimetrede satürasyon 92 ve altında ise arter kan gazı analizi yapılır. KOAH 'ta başlangıçta hafif hipoksemi vardır. Hastalık ilerledikçe hipoksemi derinleşir ve hiperkapni ortaya çıkar. KOAH 'da hiperkapni sıklıkla ventilasyon/perfüzyon dengesizliğine sekonder olarak artmış fizyolojik ölü boşluğa bağlı olarak gelişir. KOAH 'da hiperkapni bazen alveoler hiperventilasyona bağlıdır. Alveoler hipoventilasyonun da nedeni ya havayolu obstrüksiyonu yada solunum kas yorgunluğudur.

*** KOAH & MALNÜTRİSYON:**

KOAH olgularının % 20-30 'nda kilo kaybı saptanır. Kilo kaybı olan olgular genellikle yağ içermeyen kas dokularını kaybetmektedirler. Bu olguların egzersiz kapasitelerinin azaldığı ve mortalitelerinin arttığı saptanmıştır. Kas kitlesi özünde bir esansiyel aminoasid deposu olduğundan kas kitlesinin kaybı doku rejenerasyonu ve immün savunma gibi fizyolojik fonksiyonları bozabilir (Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 809-13).

Protein veya kalori malnütrisyonuna maruz bırakılan yeni doğan farelerde akciğer gelişiminin bozulduğu, amfizematöz değişiklikler meydana geldiği görülmüştür. Gerek düşük doğum ağırlığı olan gerekse çocuklukta beslenme bozukluğuna maruz kalanlarda yetişkinlikte daha kötü akciğer fonksiyonlarının ortaya çıktığı ve bu kişilerin KOAH olmaya eğilimli oldukları gözlenmiştir. Kilonun kaybedilmesi, havayolu obstrüksiyonundan bağımsız olarak solunum kas fonksiyonunu ve fiziksel performansı azaltmaktadır. Bunun nedeni diyafragma kas kitlesinin de kişinin vücut ağırlığıyla orantılı değişmesidir (Gönlügür U, Akkurt İ. Heybeliada Tıp Bülteni 2002; 8: 70-2)

1960 'lı yıllarda bazı yazarlar vücut ağırlık kaybına paralel olarak mortalitenin arttığına dikkati çekmişlerdir. Daha sonraki geniş kapsamlı çalışmalarda KOAH 'lı olgularda büyük oranda protein-kalori malnütrisyonu saptanmıştır. Malnütrisyon insidansı stabil durumdaki orta-ağır KOAH 'lılarda % 20-35 iken solunum yetmezliği ile yatırılanlarda % 50 gibidir. Az kilosu olan KOAH 'lılarda daha yüksek dispne skoru ve daha düşük difüzyon kapasitesi gözlenmektedir. Bunun nedeni malnütrisyonun özellikle amfizemli hastaları tutmasıdır. Yetersiz beslenmenin en karakteristik özelliği kilo kaybıdır. Kilo kaybı KOAH 'ın iyi bilinen bir komplikasyonudur ve kötü prognozu göstermektedir. Kilo kaybındaki artış ne yazık ki morbidite ve mortalitedeki artış ile orantılıdır (Am Rev Respir Dis 1989; 139: 1435-38). KOAH 'lıların % 24-65 'nde malnütrisyon vardır.

Normal bir birey günlük enerji sarfiyatının % 2-3 'nü kullanırken KOAH 'lılarda bu oran % 15-25 'lere çıkabilmektedir (Am Rev Respir Dis 1989; 140: 385-91). Beta 2 adrenerjik agonistler de oksijen tüketimini arttırmaktadırlar (Thorax 1993; 48: 882-5).

Malnütrisyon solunum yetmezliği riskini arttırmaktadır. Braun ve arkadaşları kilo kaybı ile FEV1 ve difüzyon kapasitesi arasında ilişki saptamıştır. Vandenbergh ve arkadaşları ise KOAH 'lı olgularda kilo kaybının kalp yetmezliğinin habercisi olduğunu öne sürmüştür.

Tedavide kullanılan teofilin ve kortikosteroidler gastrik irritasyona neden olduklarından, bu olguların % 20-25 'nde peptik ülser olduğundan ve dolu midenin diyafragma hareketlerini kısıtlaması KOAH 'lılarda gıda alımını zaten sınırlamaktadır. Diğer yandan bu hastalarda artmış solunum işi (yaklaşık 10 kat) kalori kaybını getirdiğinden hastalar kilo kaybetmektedir.

Malnütrisyon vücutta protein yıkımı olmaktadır. Bunun sonucunda diyafragma ve diğer yardımcı solunum kaslarında katabolik etkiler hakim olmaktadır. Diyafragmatik kas kitlesindeki azalmanın vücut ağırlığındaki azalma ile paralellik gösterdiği kabul edilmektedir. Malnütrisyon diyafragmada bulunan tip 1 liflerde değişiklik olmamasına rağmen tip 2 liflerde % 76 'ya varan oranlarda azalma olabilmektedir. Rochester ve arkadaşları diyafragma kas kalınlığı % 25 azalan hastaların transdiyafragmatik basınçlarında % 60 azalma meydana geldiğini göstermişlerdir.

Hastanede yatan KOAH 'lılara enteral nütrisyon desteği verilmiş, olguların hem vücut ağırlığı artmış hem de solunum kas fonksiyonları düzelmiştir (Am Rev Respir Dis 1986; 134: 672-7). Ancak Efthimiou ve arkadaşları 9 ay boyunca nütrisyonel destek verdiği 14 malnütrisyonlu KOAH hastasının solunum kasları güçlendiği halde akciğer fonksiyonları ve kan gazlarında anlamlı değişiklik saptamamıştır (Am Rev Respir Dis 1988; 137: 1075-82). Yapılan bir meta-analizde 9 makale incelenmiş ve nütrisyonel desteğin ne solunum fonksiyonlarına ne egzersiz kapasitesine ne de antropometrik ölçümlere katkısı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. KOAH olgularında nütrisyonel desteğin vücut ağırlığını arttırdığı, solunum fonksiyonlarında düzelleme sağladığı gösterilememiştir. KOAH 'da malnütrisyon sürecinin yağ dokusundan ziyade kas kitlesini etkilemesinin nedeni beta-adrenoseptör uyarıya verilen lipoliz yanıtının bozulması olabilir (Schiffelers SL, Blaak EE, Baarends EM, et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280: E357-E364). Kilo kaybı KOAH dışında kalp yetmezliği, AIDS ve kistik fibroziste de kötü prognozu yansıtmaktadır (Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 809-13).

Bir grup araştırmacı malnütrisyonlu KOAH 'lılarda kiloyu arttırmak için androjenleri kullanmışlardır. Ama bazıları solunum kas fonksiyonlarının iyileştiğini söylerken (Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1268-74) bazıları egzersiz kapasitesinin değişmediğini belirtmişlerdir (Chest 1998; 114: 19-28).

* KOAH & MALNÜTRİSYON & PATOGENEZ:

- 1- Solunum işinin artışı:** Havayolu direncinin artışı gibi solunum pompasını bozan mekanik anomaliler solunum kaslarının oksijen ihtiyacını arttırmaktadır. Verimliliği azalmış bir pompa aynı iş için hem oksijen hem enerji tüketimini arttıracaktır. Diyafragmanın düzleşmesi de solunum pompasını deforme eden bir faktördür. Bu nedenle kilo kaybı özellikle amfizemli olguları tutma eğilimindedir. A-tipi KOAH 'lılarda maksimum inspiratuar basınç 60 cm.suyun altında çıkmış iken kronik bronşitlilerde 90 cm.suyun üzerinde bulunmuştur. Bu da amfizemlilerde solunum kaslarının daha güçsüz olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada 30 B-tipi KOAH 'lının sadece birinde, 77 A-tipi KOAH 'lının ise % 43 'nde malnütrisyon saptanmıştır. Yalnız bu çalışmanın defekti amfizemli olguların kronik bronşitlilere göre anlamlı derecede daha şiddetli havayolu obstrüksiyonuna sahip olmalarıdır. Çünkü KOAH 'lılarda havayolu obstrüksiyonunun şiddeti kilo kaybı ile doğrudan ilişkili bağımsız bir parametredir. Hastalık ağırlaştıkça hem malnütrisyon hem oksijen tüketimi artmaktadır.
- 2- İştahsızlık:** Uzun yıllar KOAH 'lılarda iştah azalması, diyafragmanın mideye bası yapması ve gastrik hacmin azalması ile açıklanıyordu. Bir dönem ise bu olgularda peptik ülserin sık görüldüğü de iddia edilmiştir. Ancak bunların fizyolojik gerçeklerle bir ilgisi olmadığı bugün bilinmektedir. İştahsızlık bir akut faz reaktanı olup IL-1 salgısına yol açan enfeksiyon gibi enflamatuar süreçler esnasında görülebilmektedir. KOAH 'lılarda bir diğer iştahsızlık nedeni yiyeceklerin oksijen desatürasyonuna neden olmasıdır. Besin alınması, kilo kaybı olan KOAH 'lılarda aynı zamanda termal bir reaksiyona da neden olmaktadır. Bunun nedeni yiyeceklerin splanknik alana kan akımını

ve dolayısıyla oksijen tüketimini arttırması olabilir. Bu ise nefes darlığı olan bir olguda dispne hissinin artışına neden olabilir.

- 3- **Metabolizma hızının artışı:** Kilo kaybının nedeni ya az besin alınması ya da çok besin yakılmasıdır. Bir kısım araştırmacılar KOAH 'lı olguların yeterli düzeyde besin aldıklarını bildirdiklerinden gözler yıkım faaliyetine yönelmiştir. Eğer KOAH 'lılar yeterli besin alıyorsa kilo kaybı ya metabolizma ya da katabolizma artışına bağlıdır. İnsülin en güçlü anabolik hormon olmakla beraber KOAH 'lılarda artmış kortizol ve kateşolamin seviyeleri hedef dokularda insülin direnci yaratacaklardır. Bazı araştırmacılar anabolizmayı stimüle etmek için büyüme hormonu ve anabolik steroidleri kullanmışlar ama tatminkar sonuç alamamışlardır. Bunun nedeni belki de yüksek metabolizma hızıdır. KOAH 'lılarda CO₂ üretiminin artmış olması, yüksek noradrenalin seviyeleri hipermetabolik bir durumu telkin etmektedir. Malnütrisyonu olmayanlar ile kıyaslandığında, malnütrisyonu olan KOAH 'lılarda birim ventilasyon için gereken oksijen tüketiminin artması da bu hipermetabolik durumu desteklemektedir. Diğer yandan uygun kalori replasmanına rağmen KOAH 'lıların kilo alamamasının nedeni yüksek metabolizma hızı olabilir. Bununla beraber havayolu obstrüksiyonunun bizzat kendinin de hipermetabolizmaya neden olabileceği unutulmamalıdır (Cano NJ, Roth H, Court-Fortune I, et al. Eur Respir J 2002; 20: 30-37). Protein malnütrisyonu ventilasyon dürtüsünün devamlılığını bozamazken kalori malnütrisyonu dürtüyü baskılamaktadır. Bu da metabolizma hızının ventilatuar dürtüyü kontrol eden faktörlerden biri olduğunu göstermektedir. KOAH 'lılarda artmış metabolizma hızının bu mekanizma aracılığıyla ventilasyonu kamçılayacağı unutulmamalıdır. Bu bir bakıma malnütrisyon ve hiperventilasyonun neden amfizemlilerde daha sık gözlemlendiğini de açıklamaktadır. Aşırı yemek yemenin sempatik sinir sistemini aktiflediği, açlığın ise baskıladığı bilinmektedir. Diğer yandan kateşolamin infüzyonunun hipoksiye verilen enflamatuar cevabı arttırdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla yemek yeme eylemi KOAH 'lılarda metabolizmayı arttıracak, oksijen tüketimi ve CO₂ üretimi ile ventilasyon gereksinimini şiddetlendirecektir.
- 4- **Enerji mekanizmasının bozulması:** Glikoz, glikojen halinde karaciğerde, serbest yağ asitleri trigliserid formunda yağ dokusunda ve dallı zincirli aminoasitler de kas proteini şeklinde depolanmışlardır. Akut malnütrisyonda önce glikojen ve protein depoları tüketilir. Yalnız insanda karaciğerdeki glikojen depoları sadece 100 gram olduğu için ve karbonhidratlar gram başına en yüksek kaloriyi verdiklerinden vücut glukoneojenezine yönelecektir. Kas kontraksiyonu için gereken enerji ise iki kaynaktan gelmektedir. Bunlar kas glikojeni ve kan havuzundan gelen besleyicilerdir. Tip I kas lifleri, glikoz ve yağ asitlerini aerobik koşullarda yıkan yavaş kasılan lifler iken tip II lifler enerji için sadece glikozu kullanabilir, ama hızlı kasılırlar. Hipoksemi meydana gelince hücrelerde ATP sentezi aerobik yollardan anaerobik yollara kaymaktadır. Bu durumda tip I ve II kas lifleri glukoneojenez üzerinden kana geçen glikozu anaerobik glikoliz ile yıkacaktır. Anaerobik glikoliz daha fazla substrattan daha az ATP ama daha çok ısı elde ettiğinden negatif bir kalori dengesi oluşacak ve kilo kaybı kaçınılmaz olacaktır. Hipoksemik KOAH 'lıların kas biyopsilerinde ATP ve kreatin fosfatın azalması da "enerji eksikliği" tezini desteklemektedir. Birim oksijen tüketimi için gereken enerji ihtiyacı KOAH 'lılarda % 140 civarındadır. Bu, birim yakıt başına üretilen enerjinin % 40 oranında azaldığını göstermektedir. Bunun nedeni de muhtemelen oksidatif fosforilasyonun felç olmasıdır (Gönlügür U, Akkurt İ. Heybeliada Tıp Bülteni 2002; 8: 70-2).
- 5- **Havayolu enflamasyonu:** Bugün için KOAH 'da kilo kaybından sistemik enflamasyon sorumlu tutulmaktadır. KOAH 'lı olgularda bir akut enfeksiyon delili olmaksızın, sıklıkla düşük dereceli bir enflamasyon vardır. Kilo kaybının kronik bronşitlilerden çok amfizemin hakim olduğu KOAH 'lılarda gözlenmesi rastlantı değildir. KOAH 'da santrasiner amfizemi oluşturan süreç küçük havayollarındaki enflamasyondur. İnterlökin-1 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin serum düzeyinin arttığı ve bu sitokinlerin kaslarda protein sentezini engellediği bilinmektedir. Şu anki bilgiler, akciğer parankim yıkımının (amfizem) daha fazla olduğu olgularda daha yoğun bir enflamatuar süreç olduğunu, kas kitlesindeki kaybın da bu enflamasyona verilen sistemik yanıtı yansıttığını düşündürmektedir. Stabil KOAH olgularında istirahatteki enerji ihtiyacı ile plazma TNF-alfa düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuş olması da bu tezi desteklemektedir.
- 6- **Kas apoptozisi:** Tek çekirdeği olan hücrelerde apoptozis hücrenin ölümüne neden olurken myosit gibi çok çekirdekli hücrelerde ise hücre atrofisine neden olmaktadır. Tıpkı konjestif kalp yetmezliği gibi KOAH 'da da kilo kaybının iskelet kaslarındaki apoptotik sinyale bağlı olduğu öne sürülmüştür. İskelet kas hücre atrofisi, kilo kaybı olan KOAH 'lılarda daha fazla görülmekte ve bu

etki yaşlılık, inaktivite, kortikoterapi ve akciğer fonksiyonlarından bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır (Agusti AG, Saulea J, Miralles C, et al. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 485-9).

*** KOAH & MALNÜTRİSYON & VÜCUT-KİTLE İNDEKSİ:**

Body mass indeksi (BMI), bir nütrisyonel belirteç olup pek çok akciğer hastalığında risk ve prognozu etkilemektedir. Gerek pediatrik gerekse yetişkin astım popülasyonunda kontrollere göre daha yüksek BMI değerleri saptandığı gösterilmiştir. Yüksek BMI varlığı (obezite) astım gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olup yüksek BMI ile astım arasındaki ilişki kadınlarda daha belirgindir. BMI düşüklüğü (malnütrisyon) ise KOAH tanısı almak açısından bir risk faktörüdür.

BMI normalde 21-25 arasında olmalıdır. 20 kg/m² 'nin altındaysa malnütrisyon, 25 kg/m² 'nin üzerindeyse preobezite veya obeziteden söz edilmektedir. KOAH 'da düşük BMI 'nın kötü prognoz ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. KOAH 'da 5 yıllık sağkalım genel olarak % 30-60 arasında değişmekte ancak malnütrisyonu olan KOAH 'lılarda bu oran % 50 'ye çıkmakta, malnütrisyonu olmayanlarda % 20 'ye düşmektedir. Kilo kaybı arttıkça KOAH 'lıların ölüm riski artmakta bunun tersine şişman KOAH 'lıların mortalitesi ise daha düşük çıkmaktadır. Yaş, FEV1, sigara, abdominal obezite ve sosyoekonomik durum gibi diğer faktörler dışlandıktan sonra bile KOAH gelişme riski ile BMI arasında ters ilişki bulunmaktadır.

KOAH 'da yağ kitlesinde bir ölçüde azalma olmakla beraber esas azalan vücut kompartımanı kas kitlesidir. Bu nedenle KOAH 'da malnütrisyon saptanmasında en duyarlı parametre yağsız vücut kitlesinin ölçümüdür. Bu ölçüm dolaylı olarak kas kitlesini göstermektedir. BMI tetkiki özünde boya göre kilo ölçümü olduğundan sıvı retansiyonu ve obezite gibi durumlarda nütrisyonel belirteç olarak değeri düşmektedir. Genel olarak KOAH 'lıların % 17-39 'nda BMI düşük çıkmaktadır.

BMI ile akciğer fonksiyonları arasındaki ilişki yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmektedir. Zayıf olmak erkeklerde obstrüktif bir akciğer hastalığı gelişmesi açısından bir risk faktörü iken kadınlarda değildir. Kilo alma veya vermenin prognoz üzerindeki olumsuz etkisi erkeklerde daha belirgindir. Belki bu nedenden dolayı kadın KOAH 'lılar erkek KOAH 'lılara göre daha uzun yaşamaktalar ve hayat kalitesi kriterleri kadın KOAH 'lılarda daha iyi çıkmaktadır.

Kilo kaybının KOAH 'lılarda oksijen tüketimini azaltmaya yönelik bir savunma mekanizması olabileceği öne sürülmüş ancak bunun doğru olmadığı anlaşılmıştır. Çünkü BMI, akciğer fonksiyonlarından bağımsız olarak kötü bir prognostik kriterdir. İş böyle olunca araştırmacılar KOAH 'lılarda kilo aldırarak beslenme stratejilerine yönelmişlerdir. Çünkü kilo kaybının engellenmesi veya kilo alınması, solunum fonksiyonlarını iyileştirmese bile sağkalımı arttıracaktır. Buna karşın KOAH 'da beslenme desteğinin rolünü araştıran, 9 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan, bir meta-analizde beslenme desteğinin ne akciğer fonksiyonlarına ne egzersiz kapasitesine ne de antropometrik ölçümlere bir faydası olmadığı kanısına varılmıştır. Bununla beraber bazı KOAH 'lılar beslenme desteğine olumlu yanıt vermektedir. Ancak sadece BMI değeri 20 'den düşük olan KOAH 'lıların nütrisyonel destekten fayda gördüğü, kas gücü ve egzersiz toleransının iyileşebilmesi için vücut ağırlığında en az % 5 'lik artış olması gerekmektedir.

*** KOAH & MESLEK:**

Kadmiyum ve silikanın KOAH gelişiminde önemli rolleri vardır. Sigara ve hava kirliliği gibi diğer faktörler bu etkiyi arttırmaktadır. KOAH riskinin yüksek olduğu meslekler arasında maden işçiliği, metal işçiliği, ulaşım sektörü, çimento, tahıl, tekstil işçiliği, odun ve kağıt imalatında çalışma gelmektedir. Silika nedeniyle altın madeni işçilerinde risk kömür madeni işçilerinden daha yüksektir. Kömür tozu etkisini mukus hipersekresyonuna neden olarak yapmaktadır.

*** KOAH & NÖROPATİ:**

Solunum yetmezliği gelişmiş KOAH 'lıların % 35 'nde otonomik disfonksiyon vardır. Bunun nedeni intranöronal hipoksidir.

*** KOAH & PATOGENEZ:**

Sigara ve hava kirliliği (SO₂, NO₂) KOAH patogeneze katkıda bulunan en önemli iki faktördür. KOAH 'ın oluşması ve gelişmesinde en önemli etkenlerden biri de solunum sistemi enfeksiyonlarıdır.

Ancak KOAH patogeneğinde enfeksiyonların rolüne hala şüpheyle bakanlar da vardır. Bununla beraber havayollarında oluşan bakteriyel kolonizasyonun hastalığın ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir.

Sağlıklı sigara içicileriyle kıyaslandığında kronik bronşit ve KOAH 'lılarda daha yüksek gamma-interferon düzeyleri gözlenmiştir (Qvarfordt I et al. Eur Respir J 1998; 11: 46-54). KOAH 'lılarda serum gamma-interferon düzeyleri, kontrollerden farklı çıkmamış ancak astımlı olgulardan daha düşük bulunmuştur (Corrigan CJ, Kay AB. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 970-7).

*** KOAH & PATOLOJİ:**

KOAH 'da CD8+ T lenfositlerin egemen T lenfosit grubu olarak enflamasyonda yer aldığı, havayolu enflamasyonu ile havayolu obstrüksiyonu arasında yakın bir ilişki olduğu bildirilmiştir. KOAH 'lı olgularda periferik havayollarının duvarında ve lümeninde kronik bir enflamasyonun sürdüğü ve küçük havayollarının dış duvarını destekleyen "elastik recoil" sürecinin kaybolduğu gözlenmiştir. Solunum yollarındaki enfeksiyöz enflamasyon direkt siliyotoksik etki göstermesi yanı sıra silli hücrelerde hasara da neden olarak mukus klirensini azaltmaktadır. Nötrofiller toksik oksijen radikalleri ve elastaz üreterek veya kimyasal mediyatörler salgılayarak mukus transportunu olumsuz etkileyebilirler. Elastazın in vitro olarak konsantrasyona bağlı bir şekilde siliyer aktiviteyi inhibe ettiği belirtilmiştir.

*** KOAH & PROGNOZ:**

KOAH, kronik, büyük oranda geridönüşsüz ve ilerleyici özellikte bir hastalıktır. KOAH, ABD 'de 4. ölüm nedenidir. KOAH tanısı alan hastaların % 50 'den fazlası teşhisi izleyen ilk 10 yıl içinde ölmektedir. Uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonu alan KOAH hastalarında ortalama sağkalım 3 senedir (Cano NJ, Roth H, Court-Fortune I, et al. Eur Respir J 2002; 20: 30-37). KOAH 'da ölüm oranı yüzbinde 18 gibidir. 55 yaşın üstünde mortalite erkeklerde belirgin derecede artmakta ve 70 yaşında kadınların 2 misli düzeyine ulaşmaktadır. Bu hastalarda morbidite ve mortalite ile en yakından ilişkili parametre FEV1 'dir. FEV1 değeri 1 litrenin altındaysa 5 yıllık yaşam % 50 'dir. FEV1 'in yılda 50 ml 'den fazla azalması akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulmanın göstergesidir. FEV1 'in yıllık azalma hızını saptamak için en az 4 yıllık seri ölçümlere gerek vardır. FEV1 'deki azalmanın hızlı olması, ileri yaş, sigara içimi, bronkodilatatörlere cevabın az olması, hipoksemi, pulmoner hipertansiyonun derecesi, kor pulmonale, kilo kaybı, FEV1 < % 50 olması kötü prognozu göstermektedir. Havayolu obstrüksiyonunun reverzibilite özelliği taşıması prognoz açısından olumlu bir faktördür.

Günde 25 sigara içmeye devam eden KOAH olgularında ölüm oranı içmeyenlere göre 20 kat daha fazladır. Sigaranın bırakılması kadınlarda erkeklere göre daha fazla yarar sağlamaktadır. ABD ve Kanada 'da 35-60 yaş arası 3348 erkek ve 1998 kadının 5 yıl süreyle izlendiği bir araştırmada sigarayı bırakan kadınlarda erkeklerden daha fazla FEV1 artışı saptanmıştır (Connet JE et al. Am J Epidemiol 2003; 157: 973-9).

Kronik kor pulmonalenin % 80 nedeni KOAH 'tır. B tipi sık sık kalp yetmezliğine girse de tedaviden iyi yanıt alır ve sağkalımı uzundur. A tipi kor pulmonale ile gelmişse terminal döneme yakındır. KOAH solunum yetmezliğinin başlıca nedenidir. KOAH 'ta ilk kalp yetersizliği veya ilk solunum yetersizliğine giren bir hastanın yaşam süresi ortalama 5 yıldır. Akut solunum yetmezliği gelişen KOAH 'lılarda mortalite % 10-20 'dir.

Hastalar ileri dönemlerde kor pulmonale, bakteriyel enfeksiyonlar, pnömotoraks, kardiyak komplikasyonlar veya pulmoner tromboemboli nedeniyle kaybedilir.

*** KOAH & PULMONER EMBOLİ:**

Postmortem çalışmalar temel alındığında kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki (KOAH) akut ve kronik solunum yetmezliklerinde pulmoner embolilerin de etiyolojik bir faktör olarak yer alabileceği düşünülmüştür. Diğer yandan rekürren pulmoner embolilerin pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olabileceği bilinmektedir. Pulmoner hipertansiyon, KOAH 'ın vasküler bir komplikasyonu olduğundan pulmoner embolik süreçler KOAH 'ın patogeneğine katkıda bulunabilirler. Rekürren pulmoner tromboembolilerin kor pulmonaleye sebep olabileceği 1960'lardan önce dile getirilmekteydi. 1960'lı yıllarda yapılan postmortem çalışmalarda KOAH 'lı olguların % 28-51'nde pulmoner tromboembolizm gösterilmiştir. Bu da araştırmacılara KOAH 'da ortaya çıkan akut ve kronik solunum yetmezliklerinin etiopatogeneğinde de pulmoner embolinin olabileceğini düşündürmüştür. Havig adlı araştırmacı yapmış olduğu 261 otopsinin 131'nde major pulmoner emboli saptamış, 125 olguda embolinin alt ekstremitelerin derin venlerinden kaynaklandığını gözlemiştir. Kalan 6 olguda ise embolinin yeni ve küçük olduğunu

bildirmiştir. Embolilerin alt ekstremitelerden olduğu kadar sağ kalp boşluklarından da köken alabileceğini ileri sürenler olmuştur.

KOAH 'lılar ileri yaş, inaktivite ve kalp yetmezliği gibi nedenlerle pulmoner emboliye predispozisyon gösterebilirler. Ancak çalışmalar bunun tersini göstermektedir. Hartmann ve arkadaşları pulmoner emboli prevalansını KOAH 'lı olanlar (% 29) ile kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda (% 31) benzer bulmuşlardır. Turkstra ve arkadaşları da buna paralel olarak pulmoner emboli prevalansını KOAH 'lı olanlar (% 39) ile olmayanlarda (% 43) yaklaşık eşit bulmuşlardır. Bazı araştırmalar ise pulmoner emboli prevalansının KOAH 'lılarda anlamlı olarak daha az gözlemlendiğini ifade etmektedir. Lesser ve arkadaşları 108 KOAH 'lı olgunun 21 'nde (% 18) pulmoner emboli saptamış iken PIOPED çalışmasında 887 hastane personelinin 252 'sinde (% 28) pulmoner emboli saptanmıştır. Önceden kardiyopulmoner hastalığı olan olgularda ise pulmoner emboli dokümantasyon oranı daha da yüksek (% 32) olmaktadır. Tartışmalı olmakla beraber KOAH egzersizasyonlarında profilaktik heparin kullanılabileceği ancak KOAH 'da ortaya çıkan pulmoner hipertansiyon sürecine pulmoner embolilerin önemli bir katkısı olmadığı düşünülmektedir.

KOAH varlığının pulmoner emboliye bağlı mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. KOAH 'lı olgularda çoğu zaman zeminde var olan pulmoner hipertansiyon bir pulmoner emboli ile ağırlaştırılabilir. Bu nedenle bazı araştırmacılar DVT gelişmiş KOAH 'lı olgulara vena kavaya filtre takılmasını önermişlerdir.

*** KOAH & PULMONER EMBOLİ & SİNTİGRAFİ:**

Akciğer perfüzyon sintigrafisi 50 mikron küçüklüğündeki damarlarda bile kan akımını değerlendirmeye olanak sağlayan bir yöntem olup mikroembolilerin gösterilmesinde yeterli bir etkinliğe ulaşmaktadır. Gerek multipl küçük emboliler gerekse KOAH nonspesifik perfüzyon defektleri yaratmaktadır. Genel hasta popülasyonunda multipl nonsegmental defektlerin pulmoner emboli olma olasılığı % 10 veya daha azdır. Normal akciğer grafisi olan olgularda nonsegmental defektlerin en sık nedeni obstrüktif akciğer hastalıklarıdır.

Alderson ve arkadaşları yüksek olasılıklı sintigrafi çıkan KOAH 'lı olguların % 86 'sında, orta olasılıklı sintigrafi çıkanların % 2 'sinde ve düşük olasılıklı sintigrafi çıkanların % 7 'sinde emboli saptamışlardır. Hartmann ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH 'lıların % 75 'nde, KOAH 'ı olmayanların % 51 'nde perfüzyon defektlerine rastlanmıştır. KOAH 'lıların defektleri diğer gruba göre daha büyük ve segmental olma eğiliminde bulunmuştur. 67 KOAH olgusunun analiz edildiği bu çalışmada yüksek olasılıklı sintigrafi sonucu gelenlerin % 79 'nda, orta/düşük olasılıklı gelenlerin % 13 'nde, normal sonuç gelenlerin % 0 'nda pulmoner emboli saptanmış ve bu oranlar KOAH 'ı olmayan gruba yakın bulunmuştur. Buraya kadarki bilgilere dayanarak söylenecek şey KOAH 'lı bir olguda yüksek olasılıklı veya normal sintigrafi sonucu gelmişse ileri tetkike gerek olmadığıdır. Aynı şey belki düşük olasılıklı sintigrafi sonucu için de söylenebilir. Lesser ve arkadaşları, düşük klinik şüphe ve düşük olasılıklı V/P sintigrafisi çıkan 10 KOAH olgusunun hiçbirinde pulmoner emboli bulamamışlardır. Ancak düşük olasılıklı bir sintigrafinin negatif prediktif değerinin diğer hastane popülasyonundan daha düşük olmadığı da unutulmamalıdır.

KOAH varlığı nondiyagnostik V/P sintigrafisi sonucu çıkma ihtimalini anlamlı derecede arttırmaktadır. Orta olasılıklı V/P sintigrafisi sonucu çıkma oranı kalp-akciğer hastalığı olmayanlarda % 33, önceden kalp-akciğer hastalığı olanlarda % 43 ve KOAH 'lı olgularda % 60 olarak saptanmıştır. Görüldüğü üzere pulmoner emboli şüphesi olan KOAH 'lıların çoğunda V/P sintigrafisi orta olasılıklı sonuç vermektedir. Bu da KOAH 'lı olgulara daha sık pulmoner anjiyografi endikasyonu konmasına neden olmaktadır.

KOAH ciddiyetinin perfüzyon defektlerine etki göstermesi de ihtimal dahilindedir. Ancak Lesser ve arkadaşları orta-ağır KOAH 'lı 35 olgu ile 108 genel KOAH grubu arasında bu açıdan anlamlı bir farklılık olmadığını göstermişlerdir.

*** KOAH & PULMONER EMBOLİ & TANI:**

Pulmoner emboliye ait klinik bulguların nonspesifik olması ve aynı bulguların çoğu zaman KOAH 'lı olgularda da gözlenmesi tanıyı zorlaştırmaktadır. Lippmann ve Fein, KOAH 'lı bir olguda bronkodilatör tedaviye yanıt vermeyen dispne durumunda pulmoner emboliden şüphelenilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bu olgular hiperkapnik ise ve PaCO₂'de öncekine göre düşüş olmuşsa bunun pulmoner emboli tanısını destekleyeceğini belirtmişlerdir. Ancak Lesser ve arkadaşları pulmoner

embolisi olan KOAH 'lıların % 90 'nda, olmayanların ise % 92 'sinde dispne olduğunu ne bu semptomun ne de PaCO₂ düzeyinin iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermediğini saptamışlardır. Pulmoner emboli gelişen KOAH 'lılarda PaCO₂ düşecek diye bir şart yoktur. Embolus, fizyolojik ölü boşluğu arttırarak PaCO₂ 'yi yükseltebilmektedir. Pulmoner embolisi olan ve olmayan KOAH 'lılar kıyaslandığında ne radyopatoloji ne de alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti açısından farklılık gözlenmemiştir. Hartmann ve arkadaşları da bu bulgulara paralel olarak, klinik bulgulara dayanarak yapılan pulmoner emboli olasılığının KOAH 'lı olanlar ile olmayanlar arasında farklılık göstermediğini ifade etmişlerdir.

Pulmoner emboli tanısı için son zamanlarda D-dimer, spiral CT anjiyografi, MR anjiyografi gibi noninvazif yöntemler ortaya atılmıştır. D-dimer düzeyi enfeksiyonlar dahil pekçok hastalıkta yükselmektedir. KOAH 'lı olanlar ile olmayanlarda D-dimer testinin sensitivite ve spesifitesinde anlamlı bir değişiklik meydana gelmemektedir. KOAH mevcudiyeti ne D-dimer testi, ne klinik şüphe ne de pulmoner anjiyografi testlerinin performansını etkileyememiştir.

*** KOAH & PULMONER HİPERTANSİYON:**

KOAH 'ta pulmoner hipertansiyon gelişiminde rol oynayan faktörler hipoksik vazokonstriksiyon ve pulmoner damar yatağının anfizematöz destrüksiyonla kaybıdır. Stabil KOAH 'lılarda pulmoner arter basıncı 20-35 mm.Hg arasında değişmekte, istirahatte genellikle 20 mm.Hg 'nın üzerindedir. Ancak akut atak sırasında, egzersizde ve uykuda pulmoner arter basıncı artabilir. Pulmoner arter basıncındaki akut artışlar bu olgularda sağ kalp yetmezliğinin gelişmesine yol açarlar.

*** KOAH & RADYOLOJİ:**

KOAH 'lılarda akciğer grafisi normal olabilir. Amfizemin hakim olduğu KOAH 'lılarda radyolojik olarak hiperinflasyon bulguları varken bronşitin hakim olduğu tiplerde bronkovasküler yapılar da belirginlik gözlenebilir.

KOAH 'ta bilgisayarlı tomografinin rolü, dev büllere sahip hastalarda rezeksiyonun sağlayacağı yararın tahmini, volüm azaltıcı cerrahiye karar verilmesi ve bu hastalık ile birlikte bulunabilecek bronşektazi, tromboemboli veya akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasıyla sınırlıdır.

*** KOAH & REMODELİNG:**

KOAH 'da mukozal kalınlaşma; bronşiyal damarların dilatasyonu, ödem ve bazal tabaka ile kas tabakası arasında yer alan gevşek bağ dokusunda proteoglikanların birikimiyle oluşur. Ödem ve proteoglikan birikimi reversibl bir fenomendir. Ancak enflamasyon şiddetli ve uzun sürdüğünde, kollajen depolanması irreversibl obstrüksiyon ve aşırı kollapsa yol açabilmektedir.

*** KOAH & SEKSÜEL FONKSİYON:**

Özellikle orta-ağır KOAH 'lı olgular sıklıkla cinsel isteksizlikten tam impotansa kadar değişen seksüel disfonksiyondan yakınmaktadır. Gosney JR adlı araştırmacı hipokside testis volümünün küçüldüğünü ve Leydig hücre sayısının azaldığını bildirmiştir (J Endocrinol 1984; 103: 59-62). Aynı araştırmacı bir başka çalışmada en az 15 yıldır KOAH + sağ ventrikül hipertrofisi olan olguların nekropsisinde testis volümünün kontrol grubundan küçük, leydig hücrelerinin ise atrofiye uğradığını göstermiştir (Thorax 1987; 42: 615-9). KOAH-kor pulmonale 'li olgularda egzersizasyonun iyileşme aşamasında, yani hipoksemi düzeltildiğinde serum seks hormonlarının düzeldiği, dolayısıyla hipoksemiye bağlı hipotalamo-hipofiz baskılanmasının reversibl olduğu belirtilmiştir. Serum testosteron konsantrasyonu düşüklüğünün arteriyel hipoksemiye bağlı olduğu ifade edilmiştir (Semple PD et al. Thorax 1983; 38: 45-9). İmpotansı olan KOAH 'lıların % 42 'sinde uzun süreli oksijen tedavisi ile seksüel aktivite artmaktadır (Aasebo U et al. J Steroid Biochem Molec Biol 1993; 46: 799-803).

*** KOAH & SEMPTOM:**

Hastalık akciğer fonksiyonlarında % 50 'ye ulaşan kayıplar gelişinceye kadar genellikle belirti vermemektedir. Bu nedenle mevcut hastaların ancak % 25 'i sağlık kuruluşlarınca tanınmaktadır. Diğer yandan KOAH 'da semptomlar ile hava akımı obstrüksiyonu arasındaki ilişki zayıftır.

- 1- Dispne: Hastalar nefes darlığı ortaya çıktığında genellikle 40-50 yaş civarındadırlar. Orta veya ileri dereceli hava akımı sınırlaması ile uyumlu fonksiyon testleri vardır. Hastalar genellikle FEV1

değerleri beklenenin % 50 'si olduğunda hafif egzersizlerde nefes darlığı hissetmeye başlar. Başlangıçta eforla gelen nefes darlığı giderek istirahatde de devam etmeye başlar. Hastalar hekime ilk başvurdıklarında FEV1 değeri genellikle 1.5 litrenin altındadır. İstirahatte nefes darlığı olması belirgin fonksiyon bozukluğunu gösterir. Nefes darlığının tek semptom olması amfizemin ağırlıklı olduğunu düşündürür ve irreversibl komponentin yaygınlığına işaret eder. Dispne gelişiminden havayollarındaki yaygın daralma, aşırı hiperinflasyon nedeniyle solunum pompasının etkinliğini kaybetmesi, pulmoner kapiller yatağın azalması ve psikolojik faktörler sorumludur.

- 2- Öksürük: Öksürük genelde kronik, prodüktif nadiren epizodiktir. Sabahları uyanınca öksürük artar. Hastalık progresyon gösterdikçe tabloya nefes darlığı ve wheesing eklenir.
- 3- Göğüs ağrısı: Plöritik göğüs ağrısı, dispne artışı ve diyaforezle beraber ise pulmoner emboli veya pnömotoraks düşünülmelidir. KOAH 'lılarda reflü özefajit ve peptik ülserle bağlı göğüs ağrısı oluşabilir. KOAH 'lıların % 40 'nda gastroözefajiyal reflü saptanmıştır. Bu olay sigara ve teofilin nedeniyle alt özefagus sfinkterinin tonüsündeki azalmaya bağlıdır.
- 4- Balgam: Egzerserbasyon dönemleri dışında mukoid karakterli ve az miktardadır. Kirli beyaz renkte ve orta derecede visközdür. Hastalığın kronikleşmesi ile günlük miktarı 50-60 ml 'ye ulaşır.
- 5- Hemoptizi: Egzerserbasyonlarda görülebilir.
- 6- Uyku problemleri: Nokturnal hipoksemi geliştiğinde geceleri uyku kalitesi bozulur ve uyku yüzeyelleşir. Sabahları ortaya çıkan baş ağrısı hiperkapniyi düşündürmelidir.
- 7- İştahsızlık: İleri dönemde KOAH 'lıların % 25-30 'nda iştah azalarak kilo kaybı ortaya çıkar.
- 8- Psikosomatik bozukluklar: Özellikle yaşlı KOAH 'lılarda gözlenir.

KOAH 'da semptomlar ile havayolu obstrüksiyonu şiddeti arasındaki ilişki zayıftır.

*** KOAH & SİGARA:**

KOAH 'ın oluşmasını ve doğal seyrini belirleyen en önemli faktör sigara kullanımıdır. Bu nedenle, KOAH tedavisinde ilk ve en önemli adım, sigara içen hastaların bu alışkanlığı terk etmesini sağlamaktır. Hekimlerin sadece "sigarayı bırakmalısınız" önerisi bile hastaların % 5 'nin sigarayı bırakmasını sağlamaktadır.

*** KOAH & TANI:**

FEV1/FVC değerinin kadınlarda beklenenin % 89 'unun, erkeklerde % 88 'in altında olması havayolu obstrüksiyonunun bulunduğunu gösterir. Havayolu obstrüksiyonunun derecesi ise FEV1 ile belirlenir. FEV1 beklenen değerin % 70 'nden yüksek ise hafif, % 50-70 ise orta şiddette, % 50-35 ağır, % 35 'in altında ise çok ağır KOAH diye sınıflandırılır. Hastalar FEV1 düşük olsa bile semptomları olmadığı için geç teşhis edilir. Fizik muayenenin orta derecedeki KOAH 'ı saptamadaki duyarlılığı zayıftır. KOAH hastalarının sadece % 25 'i bir sağlık kuruluşunca bilinmektedir. KOAH hastasının muayenesinde esas, nefes darlığı, hiperinflasyon ve solunum kas fonksiyonunun inspeksiyonla değerlendirilmesidir. FEV1 'de belirgin düşme olmasına rağmen hastaların semptomatik olmaması ve spirometrenin rutin kullanılmaması nedeniyle KOAH 'da tanı gecikmektedir. Erken tanı için en iyi yöntem FEV1 ve FEV1/FVC oranının seri olarak ölçülmesidir. Egzersiz testleri genelde FEV1 ile uyumsuz nefes darlığı varlığında egzersiz performansının değerlendirilmesi amacıyla yapılır. KOAH 'ta akciğer rehabilitasyonuna alınacak hastaların seçimi ve izlenmesinde veya preoperatif değerlendirmede egzersiz testleri kullanılabilir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde "basit yürüme testi" geçerli olabilir de bu testin tekrarlanabilirlik özelliği zayıftır.

Reverzibilite testi KOAH 'ı astımdan ayırt etmekte, reverzibilitenin derecesini saptamakta, hastaların kortikosteroid tedavisinden yarar görüp göremeyeceklerini tahmin etmekte ve prognoz tayininde kullanılır. Reverzibilite testi, semptomatik veya antikolinerjik ilaçların inhalasyonundan sonra FEV1 'deki değişikliği saptar. Bazal FEV1 ölçümünden sonra hastaya kısa etkili beta 2 agonist inhale ettirilir. 15-20 dakika sonra FEV1 'de bazal değere göre % 12 'lik veya mutlak değer olarak 200 ml 'lik artış pozitif kabul edilir. Stabil KOAH 'ta 2-4 haftalık oral (0.4-0.8 mg/kg prednizolon veya 6-8 haftalık inhale kortikosteroid tedavisinden sonra FEV1 'de bazal değerlere göre % 12 'lik veya mutlak değer olarak 200 ml artış olması pozitif kabul edilir. KOAH hastalarının %10-30 'nda reverzibilite gözlenmesi de tanı güçlüklerine yardımcı olmaktadır. BAKINIZ REVERZİBİLİTE TESTİ.

Difüzyon kapasitesi amfizemde azalırken astımda normal veya artmış olarak bulunur. Difüzyon kapasitesi ölçümü, hafif dereceli amfizemi yansıtamadığı ve özgül bir test de olmadığı halde, amfizem varlığının ve şiddetinin en iyi fonksiyonel parametresidir.

*** KOAH & TEDAVİ:**

Ana hedefler semptomları ve tekrarlayan alevlenmeleri engellemek ve iyileştirmek, optimal akciğer fonksiyonlarını hem kısa hem de uzun vadede koruyarak, komplikasyonları önleyerek yaşam aktivitesini ve kalitesini düzeltmektir. KOAH 'da yaşam kalitesi için en ayrıntılı ve standardizasyonu yapılmış anket St. George Respiratory Questionnaire 'dir. Tedavide (uzun etkili değil) kısa etkili beta stimülanlar kullanılmaktadır. KOAH hastalarının birçoğunun bronkospastik komponenti vardır ve bronkodilatör tedaviye bir ölçüde cevap verirler.

Semptomların minimal olduğu olgularda gerektiğinde kısa etkili beta-2 mimetik kullanılır. Hafif veya orta dereceli ancak sürekli semptom varlığında düzenli bir inhaler antikolinergik ilaç kullanılır. Ancak bu durumda yine ihtiyaç halinde kısa etkili beta-2 mimetikler kullanılabilir. Bu tedavi de hastaya yeterli gelmemişse sürekli olarak antikolinergik + beta-2 agonist tedavisine geçilir. Gerekirse tedaviye teofilin de eklenir. Stabil dönemde 10-14 günlük oral 40 mg/gün prednizolon tedavisiyle FEV1 'de % 20'den fazla artış olanların tedavisine inhaler kortikosteroid eklenir.

KOAH 'ta intratorasik basınç daha fazla negatif olduğu için sol ventrikül afterload 'u bozulur ve sonuçta ejeksiyon fraksiyonu düşer. Bu nedenle KOAH 'lı hastalarda volüm yüklenmesinden kaçmak gerekir.

1) Teofilin: KOAH egzersizasyonlarında teofilin kullanımı tartışmalıdır ve inhalasyon tedavilerine ek bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir. KOAH egzersizasyonu ile gelenlere kullanılacaksa intravenöz teofilin 'in başlangıç dozu 2.5-5 mg/kg yarım saatte verilerek yükleme dozu yapılır. Gerekirse yarım saat sonra 3 mg/kg 'dan ikinci doz yapılabilir. Yalnız yükleme yapılacak olgunun son 12-24 saat içinde teofilin almamış olması gerekir.

2) Kortikosteroidler

3) N-asetil sistein balgam viskozitesini azaltırken balgam klirensini arttırmaktadır. Hayvan deneylerinde n-asetil sisteinin sigaranın neden olduğu mukus bezi hiperplazisini azalttığı saptanmıştır.

4) Antibiyoterapi: Akut atakta balgam pürülan hale gelince 7-14 gün süre ile ampirik olarak kullanılması önerilmektedir.

5) Antikolinergikler

6) Beta-2 adrenergik agonistler: 1960 yılından bu yana KOAH tedavisinde selektif beta-2 agonistler kullanılmaktadır.

7) Amerikan Toraks Derneği 5-10 yılda bir pnömokok aşısının yapılmasını önermektedir.

8) Sağ kalp yetmezliğinin gelişimini engellemektir. Şu an tek bilinen selektif pulmoner vazodilatör ilaç inhaler nitrik oksittir.

*** KOAH & TEDAVİ & BETA-2 AGONİST:**

Akut ataklarda yüksek dozda kısa etkili inhaler beta 2 agonistler kullanılmaktadır. Uzun etkili beta-2 agonistler semptomların süreklilik kazandığı KOAH hastalarında kullanılır. Bronkodilatör uygulamasının erken ve düzenli olarak başlatılmasının KOAH 'ın seyrinde değişiklik yaptığına ilişkin bir kanıt yoktur. Beta-2 agonistlere bronkodilatör yanıt yaşla birlikte azalmaktadır. Yan etkilerinin azlığı ve beta 2 agonistlere karşı azalmış bronkodilatör yanıt nedeniyle yaşlı KOAH olgularında antikolinergikler yaygın olarak kullanılmaktadır.

*** KOAH & TEDAVİ & CERRAHİ:**

Diffüz amfizemli hastaların bazılarında tek yada iki taraflı büller oluşabilir. Tek taraflı, kısmen sağlam parankim ile çevrili, parankime bası yaparak yer değiştirmesine neden olan, sınırları radyolojik olarak iyi tanımlanabilen ve hemitoraksın % 30 'ndan fazlasını kaplayan büllerin çıkartılması semptomatik ve fonksiyonel yarar sağlamakta, daha küçük büllerin rezeksiyonu herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır. Sık enfeksiyon geçiren veya pürülan bronşiti olan hastalarda büllektomi önerilmemektedir.

Volüm azaltıcı cerrahi ilk kez 1950 'lerde denenmiş ama daha sonra yüksek mortalite nedeniyle terk edilmiştir.

*** KOAH & TEDAVİ & FİZİYOTERAPİ:**

Nefes darlığı, artmış solunum işi, artmış oksijen tüketiminin fizyoterapi ile KOAH 'lılarda azaldığı bilinmektedir.

Solunum egzersizleri denilince gevşeme egzersizleri, solunumun kontrolü, sekresyonların mobilizasyonu gibi yöntemler anlaşılar. Solunum kaslarının gevşetilmesi için hastanın baş, boyun, gövde ve ekstremitelerinin fleksiyon durumunda bulunmasını sağlayan pozisyonlar (öne eğilerek oturma, arkaya yaslanarak ayakta durma) öğretilir. Kontrollü solunum teknikleri, KOAH hastasının genelde yaptığı yüzeysel ve hızlı solunum yerine, daha etkin bir ventilasyonu sağlayan derin ve düşük frekanslı bir solunum yapmayı amaçlar. Diyafragma solunumunun amacı ventilasyonu daha etkin kılmaktır. Hastaya inspirasyon sırasında karın duvarının ekspansiyonunu sağlaması öğretilir. Yatar pozisyonda iken hasta bir taraftan büyük dudak solunumu yapar, diğer taraftan bir elini göğsüne, diğer elini karnına koyar ve derin nefes alırken karnının ileriye doğru genişlemesini izler. Balgam mobilizasyonu ise vibrasyon, perküsyon, postüral drenaj gibi teknikler ile sağlanır.

*** KOAH & TEDAVİ & KORTİKOSTEROİD & İNHALER:**

KOAH 'da inhaler kortikosteroid tedavinin etkinliği tartışmalıdır. Copenhagen çalışmasında 800 mikrogram/gün budesonid alan 290 stabil KOAH 'lı olgularda atak sıklığı, süresi, semptomlar ve FEV1 kaybı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak Lewellyn-Jones ve arkadaşları 8 hafta boyunca 1500 mikrogram/gün flutikazon kullanımının proteaz/antiproteaz dengesini olumlu etkilediğini bildirmiştir (Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 616-21). Culpitt ve arkadaşları ise 13 KOAH 'lı hastayı 1000 mikrogram/gün flutikazon ile 4 hafta tedavi etmiş ve tedavi sonunda indükte balgam nötrofil, IL-8, MMP-1 ve MMP-9 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulmamıştır (Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1635-9). Keatings ve arkadaşları da benzer bir protokol ile 1600 mg budesonid verdikleri KOAH 'lıların balgamında IL-8, TNF-alfa ve ECP düzeylerinin değişmediğini göstermiştir (Am J Respir Crit Care Med 1999; 155: 542-8). Tıpkı bunun gibi Cox ve arkadaşları da 1 ay boyunca 1000 mikrogram beklometazon alan KOAH 'lıların indükte balgamındaki enflamatuvar hücrelerde anlamlı bir değişiklik bulmamışlardır (Chest 1999; 115: 1271-7). Yalnız Confalonieri ve arkadaşları iki ay boyunca 1500 mikrogram beklometazon verdikleri 34 KOAH 'lı hastanın indükte balgamında nötrofillerde % 27 'lik azalma tesbit etmişler ancak spirometrik bulgular ile arter kan gazı analizlerinde farklılık gözlememişlerdir (Thorax 1998; 53: 583-5).

İnhaler kortikosteroidlerin bronşiyal hiperreaktivite üzerindeki olumlu etkileri düşünülürse bronşiyal hiperreaktivitesi olan KOAH 'lıların inhaler kortikosteroidden fayda göreceği düşünülebilir. Kabaca KOAH 'lıların % 15-20 'sinde bronşiyal hiperreaktivite vardır. Nishimura ve arkadaşlarının çalışması bu düşünce ile uyumludur. Bu çalışmada 3000 mikrogram/gün beklometazon kullanan 30 KOAH 'lının % 17 'si tedaviden fayda görmüştür (Chest 1999; 115: 31-7). Yine uzun yıllardır söylenen bir gerçek de reversibilitesi yüksek olan KOAH 'lıların genellikle inhaler kortikosteroidde daha iyi yanıt verdiğidir. Weiner adlı araştırmacı reversibilitesi olan 8 KOAH 'lı ile reversibilitesi olmayan 22 KOAH 'lı hastaya 6 hafta süre ile 800 mikrogram/gün budesonid vermiştir. Tedavi sonunda reversibilitesi olmayan KOAH 'lıların hiçbirinde FEV1 'de anlamlı artış olmazken reversibilitesi olan 8 hastanın 6 'sında FEV1 'de anlamlı artış olmuştur (Chest 1995; 108: 1568-71). Bir KOAH 'lının inhaler kortikosteroid tedavisinden fayda görüp görmeyeceğinde yol gösterici olarak paranteral kortikosteroid tedavi denenebilir. Bourbeau ve arkadaşları 40 mg/gün oral prednisolon tedavisine yanıt vermeyen 79 hastaya 6 ay boyunca 1600 mikrogram/gün inhale budesonid vermiş fakat tedavi sonunda hastalarda FEV1 değerlerinde, semptomlarda, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde anlamlı bir farklılık çıkmamıştır (Thorax 1998; 53: 477-82). Son yıllarda yukarıdaki klasik görüşlere bir yenisi eklenmiştir. O da havayolu eozinofilisi olan KOAH 'lıların kortikosteroidde daha iyi yanıt verdiğidir (Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1511-7).

Son yıllarda KOAH 'lı olgularda inhaler kortikosteroidin kesilmesinin egzersizasyon sıklığını arttırabileceği ifade edilmektedir (Respir Med 1999; 93: 161-6). EUROSCOP çalışmasında inhaler kortikosteroid kullanılmasının erken dönemde yıllık FEV1 düşüşüne olumlu etki gösterse de dokuzuncu aydan itibaren plasebodan farklı olmadığı saptanmıştır (N Engl J Med 1999; 340: 1948-53).

*** KOAH & TEDAVİ & OKSİJEN:**

KOAH 'da oksijen tedavisi yaşam kurtarıcıdır. Oksijen, nazal kanül ile, ventüri maskesi ile veya mekanik ventilasyon ile verilebilir. Amaç PaCO₂ 'yi 10 mmHg 'dan fazla arttırmadan ve PH<7.25 olmadan, PaO₂ 'yi 60 mmHg 'nın veya SaO₂ 'yi 90 'nın üstüne çıkarmaktır.

*** KOAH & TEDAVİ & VENTİLATÖR:**

Medikal tedavi ile düzeltilemeyen hiperkapnik hastalarda burun yada yüz maskeleri gibi invazif olmayan yöntemlerle mekanik ventilasyon önerilmektedir. Bu tedaviden en çok yararlanacak olanlar ileri derecede nokturnal oksijen desatürasyonu veya solunum kas güçsüzlüğü olan hastalardır. İnvazif veya non-invazif mekanik ventilasyonun amacı solunum kasları üzerindeki yükü hafifletmek, solunum işini azaltmak ve ilerleyici solunumsal asidozu düzeltmektir. Mental bozukluk, aşırı sekresyon, hemodinamik instabilite, hasta uyumsuzluğu gibi durumlarda doğrudan invazif mekanik ventilasyona geçilir. FiO₂ 'nin arttırılmasına ve invazif olmayan pozitif basınçlı ventilasyona rağmen PaO₂ < 40 mmHg ise, PaCO₂ artmışsa veya pH < 7.25 ise hastaya invazif mekanik ventilasyon uygulanır.

Beş randomize kontrollü çalışmada, KOAH alevlenmelerinde non-invazif mekanik ventilasyon kullanımının hipoksemi ve respiratuar asidozu akut olarak düzelttiği, entübasyon gereksinimini azalttığı, mortalite ve morbiditeyi düzelttiği, hastane ve yoğun bakımda kalış zamanlarını azalttığı tespit edilmiştir. Nazal obstrüksiyonu olan veya obstrüktif uyku-apne sendromu da düşünülen bir olguda nazal maske yerine tam yüz maskesi kullanılması daha uygundur (Brouchard L. JAMA 2002; 288: 932-5).

*** KOAH & UYKU:**

KOAH 'da hipoksemi ve hiperkapni uykuda, özellikle de REM uykusunda kötüleşmektedir. REM uykusunda ortaya çıkan bu anormallikler, pulmoner arter basıncında yükselme ile birliktedir. Nokturnal oksijen satürasyonu ölçümleri, uykuda oksijen tedavisi endikasyonunu belirlemede faydalı olabilir. KOAH 'ta polisomnografi "uyku-apne" sendromundan kuşkulandığında yapılmalıdır. KOAH 'lıların % 2-4 'nde uyku-apne sendromu varken uyku-apne sendromu olanların yaklaşık % 10 'nda KOAH vardır. KOAH 'lılarda pozisyonla interkostal kaslar hipotonik hale gelir, merkezi sinir sisteminin hipoksi ve hiperkapniye verdiği cevap özellikle REM uykusunda daha çok bozulur.

*** KOAH & YAŞAM KALİTESİ:**

Osman LM ve arkadaşları (Thorax 1997; 52: 67-71) St. George Respiratory Questionnaire adlı ankette düşük skorlu olan hastaların tekrar hastaneye başvurma ve evde nebulizatör kullanma ihtiyaçlarının daha fazla olduğunu bulmuştur. Yalnız bu hastalar nebulizatör kullandıklarında yaşam kaliteleri artmaktadır. Pulmoner rehabilitasyon programları KOAH 'lı hastaların yaşam kalitesini düzeltse de yaşam kalitesindeki düzelme ile fizyolojik parametreler arasındaki ilişki zayıftır (Goldstein RS et al. Chest 1991; 100: 613-7). Pulmoner rehabilitasyon programları yaşam kalitesi yanında egzersiz toleransını da arttırmaktadır (Wijkstra PJ et al. Eur Respir J 1994; 7: 269-73).

*** KOBALT:**

B12 vitamininin yapısına giren kobalt barsaktan hızla emilerek transkobalamine bağlanır. Fazlası idrarla atılır. Kobalt eksikliğinde anemi oluşur. Kobalt, insanda kontakt dermatit, interstisyel akciğer hastalığı ve havayolu hastalığına (meslek astımı) yol açabilir. İyonize kobalt proteinlere kuvvetle bağlandığından haptan görevi görebilir.

*** KOCH:**

Robert Koch 1882 yılında tüberküloz basilini tanımlamıştır.

*** KOCH BASİLİ: Mycobacterium tuberculosis**

*** KOCH FENOMENİ:**

Normerjik kobayın karın derisi altına tüberküloz basilleri verilirse 10-15 gün sonra enjeksiyon yerinde bir papül oluşur. Zamanla yumuşayarak deriye fistülize olur. Bölgesel lenf bezleri de şişip deriye fistülize olur. Basiller diğer organlara yayılıp progressif hastalık meydana getireceklerdir. Allerjik kobayın karın derisi altına tüberküloz basilleri verilirse 12-48 saat sonra enfeksiyon yerinde şiddetli bir hiperemi, ödem ve eksudasyon oluşacak, enjekte edilen basiller süratle kaybolacaklardır. Lezyonun etrafında bir demarkasyon hattı meydana gelecek, nekrotik debris eriyerek vücuttan atılacaktır. Ortaya

çıkan ülser birkaç günde kapanacak ve yerinde fibrotik bir nedbe dokusu bırakacaktır. Basiller enjeksiyon yerini geçip bölgesel lenf bezlerine ulaşamayacaklardır.

Normerjik kobayda ilk enfeksiyondan sonra oluşan papül, içinde çok sayıda tüberküloz basili ihtiva eden bir apsedir. Apsenin içinde canlı basil içeren lökosit ve monositler vardır. Re-enfeksiyonda ise apse yoktur. Saha önce lökositlerle invaze edilip vazodilatasyon gelişir. Tüberküller ve Langhans tipi dev hücreler inokülasyondan 3-5 gün sonra görülmeye başlar.

*** KOCH ÜÇGENİ:**

Atriyoventriküler nodül, koroner sinus ve trikuspid kapak arasındaki üçgendir. Bu bölgeye yapılan yama atriyoventriküler düğümü leze edip atriyoventriküler bloğa yol açabilir.

*** KODEİN:**

1832 'de Robiqet kodeini kullanmaya başlamıştır.

*** KOENZİM A:**

Koenzim A, bir vitamin olan pantotenik asidin bir derivativesidir.

*** KOİLONİŞİ: Kaşık tırnak.**

Demir eksikliği anemisi, mantar enfeksiyonu, Plummer-Wilson sendromunda gözlenebilir.

*** KOKAİN:**

Kokain, marijuvana dışında en sık kullanılan narkotik ajandır. İntravenöz yada inhalasyonla kullanılmaktadır. Kan dolaşımındaki kokainin yarısı kolin esteraz tarafından metabolize edilir. Paration ve tetraisopropil pirofosfamid plazma ve eritrositte kolin esteraz aktivitelerini baskılar.

En sık görülen toksisite şekilleri: Kardiyak ve non-kardiyak pulmoner ödem, aspirasyon ve enfeksiyon, partikül embolizasyonu, talkozis, diffüz alveoler hasar ve alveoler hemoraji, intraalveoler eozinofilik infiltrasyonlar, bronşiyolit is obliterans organizing pneumonia görülebilir. Kokain kullanımına bağlı akut myokard enfarktüsü gelişebilir. O'Donnel ve arkadaşları 33 kadında kokain kullanımına bağlı akciğer fibrozisi ve histiyositler içinde serbest silika partikülleri görüldüğünü bildirmiştir.

*** KOKU:**

Koku organı Regio olfactoria 'nın koku epitelidir. Koku maddeleri hava ile regio olfactoria 'ya gelir. Burada reseptörlere varmadan mukozada erimesi gerekir. Bazı uyaranlar burun mukozasındaki serbest sinir uçlarını da uyarabilirler. Koku işine bakan yaklaşık 1 milyon kadar titrete tüylü hücrenin aksonları fila olfactoria halinde bulbus olfactorius 'a gelmektedir. Bulbus olfaktorius 'a gelen koku inputları, ikinci nöron değiştirmeden sonra yollar hipotalamusa, formasyo retikülerise, limbik sisteme ve serebral kortekse gider.

Koku organı çabuk adapte olur. Oktanolde 3 dakika sonra eşik konsantrasyonun 100 katının kokusunu almak mümkün olmaz.

*** KOLANJİYOĞRAFI & İNTRAVENÖZ:**

Total bilirubin düzeyi 3.5 mg/dl 'yi geçmişse intravenöz kolanjiyografi yapılmalıdır.

*** KOLEDOK KANALI:**

Normalde 10 mm 'nin altında olmalıdır.

*** KOLELİTİYAZİS:**

ABD 'de yaşayan erişkinlerin % 10-20 'sinde kolelitiyazis vardır. Kolelitiyazis olgularının % 2-5 'i semptom verir. Semptomatik kolelitiyaz bulunanların % 10 'nda akut kolesistit gelişir. Safra kesesi taşlarının % 10-20 'si kalsifiyedir. Taşlı sarılıkta çoğunlukla şiddetli bir kolik vardır. Tümöre bağlı sarılıktan ayırmda bir diğer nokta da arada açılma dönemlerinin olmasıdır. Kolelitiyazis tanısında ultrason, oral kolesistografiden üstündür. Başlıca komplikasyonları sarılık, kolanjit, kolanjiyolit, kolesistit, akut pankreatit, ampiyem, hidropstur.

*** KOLERA:**

Kolera oluşabilmesi için 10 milyon ila 1 milyar vibrio ‘nun ince barsağa geçmesi yeterlidir. Kuluçka süresi birkaç saatten 1 haftaya kadar uzanabilir. Ani kusma ve ishale başlar. Dışkı, pirinç suyu görünümündedir. Genel durum hızla kötüleşir. Vücut sıcaklığı 32 °C ‘ye düşebilir.

Vibrio ‘lar çok hızlı hareket ederler. Vibrio ‘lar alkış veya alkalen besiyerine ekilebilir. Tedavisiz ölüm oranı % 50-60 iken tedaviyle % 1’in altındadır. Bazı kimseler dışkılarında vibrio çıkarırlar ama kolera olmazlar. Tedavide tetrasiklin, kloramfenikol, ampisilin, kinolonlar kullanılır. Ölü kolera aşısı 6 ay korur.

*** KOLESİSTİT:**

Kolesistitliler genellikle şişman, sarışın, beyaz tenli, 40 yaşın üzerindeki bayanlardır. Hazımsızlık, yağlı-yumurtalı yiyeceklerden 15-30 dakika sonra ağrı başlar. Gıda ve alkali almakla bu ağrı geçmez. Ağrı önce epigastriyumdadır. İki-üç saat sonra sağ hipokondriyuma yönelir. Yedinci interkostal sinir ile ağrı sağ subskapuler bölge ve interskapuler bölgeye yayılır. Postprandiyal şişlik, gerginlik, geyirme olur. İştahları genelde iyidir. Kolesistitte BOAS belirtisi: sırtın sağ tarafında T11 ile L1 vertebraların hizasından aksiller çizgiye kadar olan alanda hiperestezi (belki kaşınma da) olmasıdır.

Kolesistitte kıkırdak kaburgalar basmakla ağrılıdır. Yumrukla kaburga kenarının künt perküsyonu hastayı bağırtır. İltihaplı, şiş safra kesesi inspiyumda karın ön duvarına dayanınca ağrı duyulur. Buna engellemek için hasta sık ve yüzeysel solunum yapar. Kolesistit lokal peritonit yaptıysa ağrı frenik sinir aracılığıyla sağ omuza yansır. Kolesistitte enfeksiyon alanı apandisit göre daha geniş olduğu için lökosit 20.000-25.000/mm³, ateş ise 39-39.5 °C dereceye kadar çıkar. Akut kolesistit tanısında en yararlı test sintigrafidir. Akut atakta invazif tetkik yapılmaz.

*** KOLESİSTOGRAFİ:**

Per Oral Biloptin hapları kullanılır.

*** KOLESİSTOKİNİN:**

Bronkospazm yapar.

*** KOLESTAZ & AYIRICI TANI:**

Kolestaz tanımı gereği safranın tüm bileşenlerinin safra kanallarına salgılanamaması halidir. Bilindiği üzere rifampisin ve novobiosin gibi antibiyotikler bilirubin selektif atılımını bozduklarından kolestaza değil ama hiperbilirubinemiye neden olurlar.

*** KOLESTAZ & ETİYOLOJİ:**

C17-alkillenmiş kontraseptif ve anabolik steroidler, hepatosit membranlarında fizikokimyasal değişikliklere bağlı kanaliküler kolestaz yapar.

*** KOLESTAZ & LABORATUAR:**

Kolestazda alkalen fosfataz, lösin aminopeptidaz, 5-nükleotidaz, gamma-glutamil transferaz artar. Rutinde en çok kullanılan alkalen fosfataz iken en hassas olan test gamma-glutamil transferazdır.

*** KOLESTAZ & MEKANİZMA:**

Kolestaz başlıca 3 mekanizmayla meydana gelir. Bunlardan en basit olanı ekstrahepatik safra kanallarının tıkanmasıdır. İkinci neden intrahepatik safra kanallarının tıkanıklığıdır. İlaçların neden olduğu kolestaz sürecinde hasar esas olarak küçük kanallardadır (kolanjiyolit). Ancak interlobüler, portal gibi büyük kanallar da tutulabilir (kolanjit). Üçüncü neden hepatosellüler kolestazdır. Hepatosellüler kolestaz tek başına bağlı olabilir. Mesela östrojenin indüklediği kolestaz gibi veya bu sürece hepatosellüler bir hasar süreci (hepatiti) de eşlik edebilir. Bu durumda kolestatik hepatitten söz edilir. Hepatosellüler ve duktal/duktular kolestaz süreçlerinin ikisine “intrahepatik kolestaz” adı verilmektedir.

*** KOLESTAZ & TANIM:**

Safranin duodenuma ulaşamaması halidir.

*** KOLESTEATOMA:**

Kronik otitis media ‘nın bir komplikasyonudur. İşitme kaybı, vertigo, kulak akıntısıyla karakterizedir. Tedavisi cerrahidir.

*** KOLESTEROL & ATEROSKLEROZ:**

Kateşolaminler, kolesterolün damar hücreleri tarafından alınımını stimüle eder. Serum kolesterol düzeyini düşürmek sadece gelecekteki kardiyovasküler riski azaltmakla kalmaz, koroner aterosklerotik lezyonlarda da bir ölçüde gerileme sağlar.

*** KOLESTEROL & BİYOKİMYA:**

Kolesterol, yağ asitleriyle ester oluşturma yeteneğine sahiptir. Plazma lipoproteinlerindeki kolesterolün % 10 ‘u kolesterol esterleri şeklindedir. Vücutta kolesterol en çok (% 80) kolik asid sentezi için kullanılır. Over, testis ve surrenal bez kanda az miktarda kolesterol olsa bile kendi sterollerini kendileri sentezlerler.

*** KOLESTEROL & DİYET:**

Beslenme düzeni içindeki en önemli kolesterol yükseltici doymuş bir yağ asidi olan palmitik asiddir. Oysa yine doymuş bir yağ asidi olan stearik asid serum LDL-C düzeyini yükseltmiyor, gibi görünmektedir.

*** KOLESTEROL & FİZYOLOJİ:**

Vücut hücreleri ne kadar kolesterole ihtiyaçları varsa o kadar LDL reseptörü üretirler. LDL fagosite edildikten sonra lizozomla füzyona uğrar. Lizozomdaki hidrolitik ve proteolitik enzimler kolesterolün açığa çıkmasını sağlarken apoprotein B ‘yi de aminoasidlerine parçalar. Hücre ihtiyacı olduğu kadar kolesterolü kandan bu şekilde alır. Eğer kanda yeteri kadar kolesterol yoksa o zaman hücre kendi kolesterolünü kendisi sentezler.

Kolesterol derinin stratum korneum tabakasında çökerek öteki lipidlerle birlikte derinin suya ve suda eriyen maddelerin emilimine karşı direncini artırır. Kolesterol ve öteki lipidler asitlere karşı inerttirler ve suyun buharlaşmasını da önlerler. Böylece normalde 300-400 ml olan buharlaşma deri olmazsa 5-10 litreye yükselebilir.

*** KOLESTEROL & SENTEZ:**

Doymuş yağlar karaciğerdeki yağ deposunu arttırdığından hepatositler kolesterol sentezi için bol asetil koenzim A bulurlar. Doymuş yağlar kolesterolü % 15-25 arttırır.

T4 hormonu lipid metabolizmasını hızlandırdığı için serum kolesterol düzeyini düşürür. Östrojen kolesterol düzeyini düşürürken androjenler tersine arttırır. Bu yüzden erkeklerde myokard enfarktüsü daha erken yaşlarda görülür.

*** KOLESTRAMİN:**

Bazık kuvarterner amonyum yapısında anyon değiştirici resin ‘in klorür formudur. Oldukça hidrofilitiktir ancak suda çözünmez. Sindirim sisteminden emilmez ve enzimlerinden etkilenmez. Oral alınımından sonra kolestran, klorür iyonları verir ve ince barsakta safra asitlerini bağlar. Kolestran ‘ın safra asitleriyle oluşturduğu kompleks çözülmez ve gaita ile dışarı atılır. Enterohepatik dolaşımdaki safra asitleri miktarı azaldığı için, kompensatuvar olarak kolesterolün safra asitlerine oksidasyonu artar ve plazma kolesterol seviyeleri azalır. Tip 2 hiperlipidemide, kolestaza bağlı pruritisde kullanılır. Ayrıca kolestran, enterohepatik dolaşıma giren glikozidleri de bağlar. En sık görülen yan etki (% 20) konstipasyondur. Kolestramin (tiaزيدler, fenil butazon, tiroid ilaçları, barbituratlar, warfarin, antibiyotik) emilimlerini bozabilir.

*** KOLİK AĞRISI:**

İç boş organların düzkaslarının ani ve şiddetli kasılması sonucu oluşur. Biliyer kolikte ağrı, prekordiyal bölgeye yansıyabilir.

*** KOLİN ESTERAZ:**

Asetilkolinden kolin oluşumunu katalizler. Pankreas, kalp ve sinir sisteminde beyaz cevherde bulunur. Serum kolin esterase kaynağı karaciğerdir. Diyabet, nefrotik sendrom ve hipertiroidide serum

kolin esteraz aktivitesi artar. Karaciğer harabiyetlerinde, insektisit zehirlenmesinde, akut myokard enfarktüsünde karaciğerde staz gelişince serum kolin esteraz aktivitesi azalır. Paration ve tetraisopropil pirofosfamid plazma ve eritrositte kolin esteraz aktivitelerini baskılar.

*** KOLİT:**

Kabız birinin dışkıсында mukus yoksa kronik mukomembrano kolit olabilir. Kolit ve inatçı kabızlık durumlarında pelvik kolon tonik olarak kasılır.

*** KOLİTİS ÜLSEROZA:**

Kolitis ülseroza mukoza-submukozayı tutan, nükle karakterli, genelde rektumdan başlayan, kanlı-mukuslu feçesle seyreden prekanseröz bir lezyondur.

*** KOLİTİS ÜLSEROZA & KLİNİK:**

Genç bayanlarda sık görülür. Yüzbinde 5 gözüktür. İshal dönemi 4-30 gün sürebilir. Akut fulminan tip, kronik fulminan tip, kronik nükseden tip) diye 3 tipi vardır. Bu tipler birbirine dönüşebilir.

Kolitis ülserozada ülserler dokunursak kanar: Ağlayan mukoza. Kolon güve yeniği gibidir. Mukus kanla karışıktır. Crohn hastalığında ağrı daha ön plandayken, kolitis ülserozada tenezm daha belirgindir.

*** KOLİTİS ÜLSEROZA & KOMPLİKASYON:**

1- Kolon kaslarının kasılma gücü kalmazsa toksik megakolon gelişir. Akut fulminan tip kolitis ülserozada baryum verilmesi toksik megakolon ve sepsis riskini şiddetle artırır. Toksik megakolonda sıvı-hava birikir. Distansiyon vardır. Toksik megakolonda baryum verilmez. Ülserler kanayabilir veya perfore olabilir.

2- Colitis ülseroza zemininde % 30 amip yerleşebilir.

3- Kolitis ülserozada 10-20 yıl sonra malinyite gelişir. Kanseri multisentriktir ve hızla ilerler.

4- Kolitis ülseroza, sfinkteri tutarsa incontinansa yol açar.

5- İleri dönemlerde kurşun boru görünümü olur.

6- Terminal ileumu da tutabilir. Buna BACKWASH İLEİTİS denir.

7- Kolitis ülserozada iritis, üveitis, eritema nodosum, karaciğer yağlanması, artralji görülebilir.

8- Anemi, elektrolit kaybı, A, D, E, K vitamin eksikliğine yol açabilir.

*** KOLİTİS ÜLSEROZA & PATOLOJİ:**

Liberkühn kriptalarının içinde eritrosit, lökosit, plazma vs. vardır. Ödem nedeniyle pseudopolip görünümü meydana gelir.

*** KOLİTİS ÜLSEROZA & PROGNOZ:**

Gaitada makroskopik kan yoksa, kilo kaybı yoksa, genel durum iyiye defekasyon 3 'ün altındaysa klinik remisyon vardır.

*** KOLİTİS ÜLSEROZA & TEDAVİ:**

Tedavide imuran, prednisolon, salazopirin vs. kullanılmaktadır. Kolitis ülserozalının ishalini kesmek için lomotil verilebilir. Yalnız buscopan gibi antispazmodikler verilirse 'toksik megakolon' oluşabilir.

*** KOLLAJEN:**

12 tipi vardır.

*** KOLLAJENNOZ:**

Sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodoza, romatoid artrit, dermatomyozit ve skleroderma birer kollajenozdur. Bu hastalık grubu vaskülit yapar çünkü damarda kollajen vardır.

*** KOLLAJENNOZ & AKCİĞER:**

Kollagen vasküler hastalıkların solunum sistemi tutuluşları kendini interstisyel patern (interstisyel pnömoni, interstisyel fibrozis), parankimal nodül, bronşiyolit obliterans organizan

pnömonia, plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon, aspirasyon pnömonisi veya solunum kas tutuluşu şeklinde gösterebilir. Bağ doku hastalığı nedeniyle tedavi gören ve açıklanamayan öksürük veya nefes darlığı yakınması olan olgularda bronşiyolit obliterans yönünden tetkikler yapılmalıdır.

*** KOLLAJENOZ & BRONKOALVEOLER LAVAJ:**

Bağ dokusu hastalıklarında yapılan çalışmalarda alveolit tipine göre solunum fonksiyon testleri arasında bir ilişki olmadığı, yani interstisyel akciğer tutuluşunun bronkoalveoler lavaj bulgularını anlamlı düzeyde etkilemediği sonucuna varılmıştır (Greene NB et al. Chest 1987; 91: 698-703). Romatoid artritli akciğer tutuluşu olmayanlarda sadece lenfositik alveolit varken akciğer tutuluşu sergileyenlerde nötrofilik ve/veya lenfositik alveolit saptanmıştır (Tishler M et al. J Rheumatol 1986; 13: 547-50)

Sklerodermaya bağlı akciğer fibrozisinde bronkoalveoler lavaj sıvısında 17 olgunun 15 'inde % 5.8 düzeyinde mast hücreleri saptanmıştır (Chanez P et al. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1497-502). Bronkoalveoler lavajda mast hücrelerine hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz ve idiopatik akciğer fibrozisinde de rastlanılabilir.

Asemptomatik bağ doku hastalığı olanlarda bronkoalveoler lavajda alveolit saptanmasının tedavi kararında bir etkisi olup olmadığı konusunda fikir birliği yoktur.

*** KOLLAJENOZ & PANNİKÜLİT:**

Kollajenozlar içinde en sık pannikülit yapan Lupus eritematozus 'dur. Bunu skleroderma izler. Lupus lenfositik vaskülitli, lenfositik lobüler pannikülit yaparken skleroderma ise erken dönemde lenfositik septal pannikülit geç dönemde hyalinizasyon ve fibrozis yapar.

*** KOLON & KANSER:**

Kolon kanseri 45 yaşta sıktır. Sağ kolon kanseri kadında, sol kolon kanseri erkekte sıktır. Olguların % 25 'inde sert, girintili, çıkıntılı, ağrısız kitle saptanabilir. Ele gelen kitle, anemi, halsizlik zaten kolon kanserinin triadidir. Sol kolon kanserinde kabızlık sıktır ve ardından ishal olur. Yine kramp, kolik tarzında ağrı sol kolon kanserinde sıktır. Sol kolon kanseri hemoroide yol açtığı için kanaması hemoroidden sanılır. Sol kolon kanseri darlık yapar. Darlığın gerisindeki kolon kısmı genişler. Sağ kolon kanserinde anemi belirgindir. Valvula ileocaecalis çalıştığı müddetçe tümör her ne kadar obstrüksiyon yapsa da distansiyon ve bulantı pek olmaz. Kolon, kanser nedeniyle tam tıkanmadan evvel (subileus) dışkı kolayca çıkarılamaz. Engeli yenmek için peristaltik hareketler ve dolayısıyla ağrı artar. Dışkı ishal şeklinde atılır, distansiyon da iner. Buna KÖNİĞ SENDROMU denir. Rektum ve sigmoid tümörlerinde dışkı kalem gibi inceler, şerit gibi yassılaştırılır.

Kolon temizliği, her operasyon için başarı şansını % 20 arttırır.

*** KOLON & OBSTRÜKSİYON:**

Kolonun neresi tıkanırsa tıkanır Caecum 'da distansiyon olur. Dolayısıyla sağ fossa iliaka şişmiştir ve derin palpasyonla klepotaj alınabilir. Epigastrik tümör ya mide kanseri yada transvers kolon kanseridir. Ayırıcı tanıda gurultunun nereden geldiğine bakarız. Mide kanserinde soldan, transvers kolon kanserinde ise sağdan gelir. Çift kontrastlı radyografi (Malmö tekniği) 'de hem opak madde hem de hava barsaklara verilir. Kolon tıkanmasında tümörden başka divertikülit ve sigmoid volvulusu (% 2) akla gelmelidir. Kolon tıkanmasında laksatif verilmesi perforasyona yol açabilir.

*** KOLOREKTAL ADENOM:**

Doymuş yağlar, kırmızı et yeme ile adenom riski arasında pozitif ilişki varken besinsel lif alımı ve beyaz et yeme ile adenom riski arasında negatif ilişki vardır.

*** KOLOREKTAL KARSİNOM & ETİYOLOJİ:**

Normal mukoza APC geni gibi faktörlerin etkisi ile aşırı proliferasyon gösteren mikroadenoma dönüşür. Kromozom 5q 'da meydana gelen mutasyonlar erken adenomun, K-ras mutasyonu intermediate adenomun, 18q 'daki mutasyonlar ise geç adenomun oluşmasına neden olabilirken P53 mutasyonu geç adenomun karsinoma dönüşmesine yol açabilir.

*** KOLOSTRUM:**

Doğumdan sonra bazan memelerden ilk gelen az kazeinli, çok albüminli süttür. İmmünoglobulinden zengindir. Korpus luteum persistansı, over kisti, myom, tüberküloz gibi sistemik hastalıklar, mens, puberte, klimakterium gibi overde fonksiyonel değişiklik durumlarında kolostrum gelebilir. Evvelce geçirilen gebelikte oluşan kolostrum sekresyonu senelerce kalabilir.

*** KOMA & SKALA & GLASGOW:**

GÖZLER:

- Spontan olarak açıksa → 4 puan
- Kuvvetle seslendiğinde açılıyorsa → 3 puan
- Ağrılı uyararla açılıyorsa → 2 puan
- Açılmıyorsa → 1 puan

MOTOR HAREKET:

- Spontan veya istekle hareket yapıyorsa → 6 puan
- Ağrılı uyararla ağrıyı lokalize ediyorsa → 5 puan
- Ağrıya yanıt var ancak lokalize edemiyorsa → 4 puan
- Ağrıya fleksör yanıt → 3 puan
- Ağrıya ekstensör yanıt → 2 puan
- Ağrılı uyarana motor hareket yoksa → 1 puan

KONUŞMA:

- Açık seçik konuşuyorsa → 5 puan
- Zorlandığında şaşkın konuşursa → 4 puan
- Ağrıya reaktif kelimeler söyler → 3 puan
- Anlamsız sesler çıkarır → 2 puan
- Hiç ses çıkarmaz → 1 puan

*** KOMEDO MASTİT: Plazma hücreli mastit.**

Mastit bulgularından 1-4 hafta sonra iltihabi bölgede sert bir kitle oluşur. Ağrısız düzensiz sert kitle beraberinde aksiller lenfadenopati ve deride portakal görünümü vardır.

*** KOMPLEMAN:**

İnsan organizmasında kullanıma hazır durumda, tetikte bekleyen başlıca fagositer güç dolaşan kanda bulunur. Bu fagositer hücrelerin bir şekilde çoğalan bakterilerin olduğu alana karşı hücumla geçmeleri gerekir. İşte bu işi yapan kompleman sistemidir. Kompleman sistemi, elektroforetik olarak alfa, beta ve gamma globulinler içinde yer alan, molekül ağırlıkları 25-500 kDa arasında değişen 20 'den fazla plazma proteinini içermektedir (Kırkıl G ve ark. Akciğer Arşivi 2005; 6: 102-5).

Kompleman komponentlerinden C3 normalde serumda düşük düzeylerde C3a ve C3b şeklinde bulunur. C3b opsonizasyonda görevli en önemli kompleman komponentidir. C3b herhangi bir yüzeye bağlanamazsa, serum proteini H ile kompleks oluşturur. C3b-protein H kompleksi, bir diğer serum proteini olan I ile parçalanır. Diğer yandan C3b, Gram-negatif bakteri lipopolisakkariti veya Gram(+) bakteri teikoik asidine bağlanabilirse komplemanın alternatif yoldan aktivasyonu gerçekleşmiş olur.

C1 komponentinin antijen-antikor kompleksine bağlanmasıyla klasik yol, C3 komponentinin bakteri veya diğer membran yüzeylerine bağlanmasıyla alternatif yol aktive olur. Aktivasyonlarında kemotaksi, opsonizasyon, sitotoksite ve vasküler permeabilite artışı olmaktadır. Hem klasik hem alternatif yolda, sonuçta C5 bağlantısı ve aktivasyonu gerçekleşir. Daha sonra bunu C6, C7, C8, C9 aktivasyonları takip eder. C5 'den C9 'a kadar olan kombinasyona membran atak kompleksi denir ve bağlanılan hücre yüzeyinde yırtılmalar neden olur. Kompleman komponentleri biri diğeriyle etkileştikçe her biri iki veya daha fazla fragmana bölünür.

*** KOMPLEMAN & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Kompleman sistemi hem allerjik hem de pseudoallerjik reaksiyonların yayılmasında önemli bir amplifikasyon sistemidir. Kompleman sisteminin immün komplekslerle klasik yoldan veya mikrobiyal polisakkaritlerle alternatif yoldan aktivasyonu eozinofillerin de içinde bulunduğu lökosit kemotaksisine neden olmaktadır. Antijen veya antijen-antikor komplekslerinin birikimi kompleman aktivasyonuna ve dolayısıyla C3a, C5a gibi anafilatoksinlerin sentezine yol açmaktadır. Bu anafilatoksinler ise nötrofil ve eozinofillerin akümüülasyonuna neden olmaktadır. C3a, C4a, C5a gibi C567 ve C1q da nötrofil ve

eozinofillerin kemotaksisini tetiklemektedir. C1q, kompleman sisteminin klasik yolunun ilk komponenti olup eozinofiller aşağı yukarı nötrofillerin iki katı kadar C1q reseptörü taşımaktadırlar. Buna karşın nötrofiller kompleman reseptör yoğunluğu açısından eozinofillerden daha zengindir.

Kompleman reseptörü taşıyan eozinofillerin oranı normal insanlarda % 30 kadarken parazitik enfeksiyonu olanlarda % 40 'a çıkmaktadır. İnsan eozinofilleri C1q, C3a, C5a, C3b/C4b (CR1), C3d (CR2) ve iC3b (CR3) reseptörleri taşımaktadır. 5-HETE, 5-HPETE, LTB4 ve LTC4 gibi araşidonik asid metabolitleri eozinofil lökositlerde kompleman reseptör ekspresyonunu arttırmaktadır.

C3a in vitro şartlarda daha çok eozinofil ve bazofil lökositlere, C5a ise primer olarak nötrofil ve eozinofil lökositlere bağlanmaktadır. C3a ve C5a eozinofilleri doğrudan aktive ederken C3a nötrofilleri eozinofil aracılı bir mekanizmayla aktive etmektedir. Deneyisel çalışmalar eozinofil lökositlerin üzerindeki C5a reseptörünün nötrofil üzerindeki C5a reseptöründen farklı olduğunu göstermiştir. Kobayda nötrofil lökositlerin, eozinofillerin yanıt veremeyeceği kadar düşük konsantrasyondaki C5a 'ya yanıt verebileceği saptanmıştır. Eozinofillerin C5a 'ya verdiği kemotaktik yanıtın LTB4 reseptör antagonistleriyle % 60 oranında inhibe edilebilmesi bu aktivitede sekonder aracı moleküllerin de rol oynadığını göstermektedir. Eozinofil C5a reseptörünün (CD88) tek tip olduğunu bildirenler olduğu gibi iki tip reseptörün mevcudiyetini iddia edenler de vardır. Yüksek afiniteli C5a reseptörleri 15.000-20.000/hücre kadarken düşük afiniteli C5a reseptörleri 75.000/hücre kadardır.

C3a ve C5a gibi kompleman proteinleri eozinofillerin kemotaksis ve aktivasyonunda rol oynadıkları gibi eozinofillerin geniş yüzeylere bağlanmalarında ve granüler içeriğin sekresyonunda da stimulan etkilere sahiptir. C5a reseptörüne bağlanınca pertussis toksine duyarlı G proteinleri aktive olmaktadır. Ardından intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu artmakta, eozinofil yüzeyinde pseudopod benzeri çıkıntılar oluşmakta, küçük sitoplazmik veziküllerde H2O2 sentezi uyarılmakta ve nükleer faktör-kappa B aracılı IL-8 sentez ve salınımı meydana gelmektedir. C5a aracılı stimulus eozinofilde hegzoz alımını arttırırken, LTC4 ve PAF salınımını da tetiklemektedir. C5a eozinofilden EPO sekresyonuna neden olmakla beraber eozinofil ECP salınımını indükleyen en güçlü stimulusun C5a olduğu sanılmaktadır. C5a eozinofil degranülasyonu üzerinde C3a ve PAF 'a göre daha potent bir etkinlik göstermektedir.

Eozinofillerin taşıdığı CR3 ise C3b 'nin bir yıkım ürünü olan iC3b 'yi bağlamaktadır. CR3 reseptörü respiratuvar burst aktivitesinin düzenlenmesine katılmakta ve eozinofilin antikor bağımlı sellüler toksisitesine katkıda bulunmaktadır. Eozinofiller yaklaşık nötrofillerin yarısı düzeyinde CR1 ve CR3 taşımaktadırlar. CR3 aslında Mac-1 'in ta kendisi olduğu için eozinofiller CR3 reseptörleriyle birbirlerine bağlanarak stabil agregatlar meydana getirebilmektedirler. C5a, Mac-1 'in ICAM-1 'e bağlanmasını arttırmakta ve kısmen diğer mekanizmalarla eozinofil homotipik agregasyonunu tetiklemektedir. C3b gibi birtakım ajanlarca opsonize edilmiş partikülleri fagosite eden eozinofiller aynı zamanda histaminaz ve aril sülfataz salgılamaktadırlar. Görüldüğü üzere kompleman sistemi bir yandan vazoaaktif mediyatörler salgılatırken diğer yandan bu mediyatörleri inaktive eden enzimleri de açığa çıkarmaktadır. EPO ve ECP adlı eozinofil granül proteinlerinin C3 konvertaz enzimini inhibe ettiği düşünüldüğünde, eozinofillerin komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunu önleyici bir aktiviteye sahip oldukları fark edilebilir.

İntrapulmoner kompleman aktivasyonunda pulmoner eozinofil infiltrasyonu CD18 bağımsız mekanizmalarca gerçekleşmektedir (Am J Med 1999; 107: 268-79).

*** KOMPLEMAN & HELMİNTİK ENFEKSİYON:**

Parazitin öldürülmesi tanıma, bağlanma ve öldürme olmak üzere üç fazdan ibarettir. Tanıma işleminde parazit kökenli veya enflamatuvar hücre kökenli faktörler rol oynarken antikorlar ve kompleman proteinleri bağlanma sürecinden sorumludur. Eozinofil lökositlerin parazitik hedeflere inisiyal bağlanma sürecinde parazit yüzeyinde birikim gösteren C3b, IgE veya IgG antikorları esas rolü oynasa da helmintik parazitlerin çevresinde plazma protein depozisyonunun da meydana geldiği gösterilmiştir. Bu proteinlerin içinde fibronektin de bulunmaktadır. Dolayısıyla VLA-4 ve VLA-5 ekspresse eden eozinofiller parazitelere adezyonda bu mekanizmayı da kullanabilirler. Eozinofil lökositler parazitleri IgG, IgE ve C3b aracılı mekanizmalarla tahrip edebilmekle beraber IgG bağımlı eozinofil aracılı parazit öldürme işleminin (kompleman gibi) ısıyla inaktive olan birtakım serum faktör veya faktörlerine ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir. Parazitler makrofaj ve eozinofiller tarafından öldürülebilmekte ancak eozinofil aracılı öldürme mekanizmasında komplemana ihtiyaç duyulmaktadır.

Komplemanın bulunduğu ortamda eozinofillerin parazitleri öldürme yeteneği artmaktadır. Eozinofil lökositlerin schistosomular toksisitesinde antikor ve komplemanın sinerjik etkisi vardır. Anti-CR3 monoklonal antikorlarının kullanılması hipodens eozinofillerin IgE ile kaplı schistosomula 'lara karşı adheransını ve sitotoksitesini inhibe etmektedir. Parazit öldürme işlemine katkıda bulunan eozinofil kompleman reseptörlerinin yoğunluğu parazitlerde % 30 'dan % 40 'a çıkmaktadır. Pekçok parazitik enfeksiyonda kompleman sistemini aktive eden antikorlar sentezlenmektedir.

Farede peritoneal mast hücrelerinde C3b reseptörünün (CD35) bulunduğu gösterilmiştir. Yine bazı mast hücre tiplerinin de C3a ve C5a ile aktive edilebildikleri bilinmektedir. C3 eksikliği bulunan farelerde mast hücre bağımlı doğal immünitenin bozulduğu gözlenmiştir. Parazite bağlanan antikorlar komplemanı klasik yoldan aktive ederken parazitin kendisi komplemanı bizzat alternatif yoldan aktiflemektedir. Komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunda parazit fosfolipidlerinin de rol oynaması mümkündür. Alternatif yol aktivasyonu ile açığa çıkan C3b parazitin yüzeyine bağlanmakta, mast hücrelerinde degranülasyon ve hiperplaziye neden olmaktadır. Mast hücreleri ise eozinofillerin hem antikor bağımlı hem kompleman bağımlı schistosomula öldürücü güçlerini arttıran bir faktördür.

Mikroorganizmanın invazyonuyla komplemanın alternatif yolu aktiflenince C3 degrade edilmektedir. Açığa çıkan C3a ortama salınırken C3b fragmanı mikroorganizmaya bağlanır. Bundan sonraki basamak C3a 'nın etkisiyle C5a üretimidir. C3a ve C5a tıpkı C4a gibi potent anafilatoksinler olup fagositlerde enflamatuvar mediyatörlerin sentezini indüklemektedirler. C3a ve C5a nötrofil kemotaksisini stimüle etmekten başka mast hücre degranülasyonunu da tetikler. Lökosit sekretagoglarının pekçoğu aynı zamanda hücre migrasyonunu da indüklemektedir. Buna benzer şekilde C3a ve C5a hem mast hücre kemotaksisine hem de mast hücre degranülasyonuna yol açmaktadır. Bu fizyolojik mekanizmayla mast hücreleri hızla enflamatuvar reaksiyonlara doğru çekilmekte ve enflamasyondaki görevlerinin başına geçirilmektedir. Dermatofagoides türü akarların da tripsin benzeri bir proteazla insanda C3 ve C5 'den anafilatoksinler oluşturabileceği gösterilmiştir. Bu gözlem mite allerjisiinde göz önüne alınması gereken bir fizyopatolojik gerçektir.

C3a bağdoku mast hücrelerini degranüle ederken mukozal mast hücrelerinde paradoks olarak IgE aracılı aktivasyonu inhibe edebilir.

*** KOMPLEMAN & MAST HÜCRESİ:**

C3a, C4a ve C5a potent anafilatoksinler olup fagositlerde enflamatuvar mediyatörlerin üretimini indüklerler. C3a, kompleman aktivasyonu sırasında C3 'den açığa çıkarılan 77 aminoasitli bir fragmandır. C3a 'ya maruz kalan mast hücreleri histamin gibi bir takım vazooaktif substanslar serbestlerler. C3a, insan mast hücrelerinde düşük ve yüksek afiniteli C3 reseptörlerine bağlanarak etkisini göstermektedir. C3a, G proteinlerinden Gi subtipini doğrudan aktive ederek mast hücre degranülasyon ve kemotaksisine neden olmaktadır. Gi proteinin etkisiyle mast hücresinde intrasellüler kalsiyum depoları boşalmakta ve sitozolik serbest kalsiyum konsantrasyonu artmaktadır. C3a, serum karboksipeptidaz N ile C3a des arg'a dönüştürülür. C3a bundan başka kimaz gibi mast hücre proteazlarınca da parçalanabilmektedir.

*** KOMPLİYANS:**

Total solunum sistemi kompliyansı 120 cc/cm.H₂O 'dur.

*** KONDROBLASTOM:**

20-30 yaşta sıktır. Genelde humerus proksimali ve koksada yerleşir.

*** KONDROM:**

20-50 yaşta, elde ve humerus proksimalinde sıktır. Multipl ise "enkondromatozis" (Ollier hastalığı) 'den bahsedilir. Multipl, deformasyona yol açan, nokta kalsifikasyonla karakterizedir.

*** KONDROMİKSOİD FİBROMA:**

20-40 yaşta diz çevresinde sık görülen bir tümördür.

*** KONJENİTAL HİPERTROFİK PYLOR STENOZU:**

Erkeklerde sıktır.

*** KONJENİTAL İNGUİNAL HERNİ:**

Processus vaginalis kapanmamıştır. İndirekt bir fitiktir. Kese duvarı, duktus deferens ve vasa testicularise sıkıca yapışmıştır. Processus vaginalisin sadece proksimal ucu açık kalmışsa barsaklar testis ile ilişki kurmamış demektir.

*** KONJENİTAL KİSTİK ADENOMATOİD MALFORMASYON:**

Akciğerde kıkırdak içermeyen terminal respiratuar yapıların malformasyonudur. Embryolojik gelişim sürecinde 6-8. haftalarda proksimal havayolunun matürasyon eksikliği ve distal alveol dokusunda genişleme söz konusudur. Lezyonlar genellikle (% 55) tek taraflı ve bir lobdadır (% 80). Kistik yapıların duvarında kıkırdak olmayıp iç yüzeyleri kolumnar ve küboid epitel ile döşelidir. Üç tipi bulunmaktadır: Tip I 'de akciğerde az sayıda büyük kist vardır. Tip II 'de çapı 1 cm 'den küçük birçok kist bulunur. Tip III 'de ise tüm bir lobu yada lobları kaplayan solid, içinde hava olmayan kitle mevcuttur. Tip 2 'de eşlik eden konjenital anomaliler ve ölüm sıktır (Gürsoy S ve ark. Akciğer Arşivi 2004; 5: 147-9). Hastalar genellikle yenidoğan döneminde ağır solunum sıkıntısı şikâyetiyle kliniğe başvururlar. Bazen tanı konulması, sütçocukluğu, okul çağı, hatta ergenlik dönemine kadar uzayabilir. Bu tür hastalar, düzelmeyen akciğer infeksiyonu, büyüme geriliği yada pnömotoraks şeklinde bulgu verebilirler. Erişkin hastalar ise genellikle akciğer grafilerinde tesadüfen görülen kitle lezyonu nedeniyle tanı alırlar (Doğru D. Toraks Dergisi 2004; 5: 1-7). Plit ve arkadaşları (Eur Respir J 1997; 10: 1680-2), beş yıldır yavaş progresif dispne, kronik prodüktif öksürük, intermitan plöretik göğüs ağrısı ve hışıltı şikayeti olan, akciğer grafisinde yaygın bilateral retikülonodüler interstisyel infiltrasyonu olan ve torakoskopik akciğer biyopsisi ile tip II konjenital kistik adenomatoid malformasyon tanısı alan 27 yaşında bir erişkin hasta tarif etmişlerdir. Erişkin yaşta saptananlarda infantlardan farklı olarak müsin salgılayan hücrelere rastlanır. Literatürde, tekrarlayan akciğer infeksiyonları, pnömotoraks, hemoptizi, miçetoma ve bronkoalveolar karsinom nedeniyle başvuran ve ardından konjenital kistik adenomatoid malformasyon tanısı alan erişkin hastalar mevcuttur. Tedavi mutlaka cerrahi rezeksiyondur, çünkü lezyonu çıkarılmayan olgularda malignite riski bulunmaktadır (Doğru D. Toraks Dergisi 2004; 5: 1-7).

*** KONJENİTAL LOBER AMFİZEM: BAKINIZ AMFİZEM & KONJENİTAL LOBER**

*** KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ & AKCİĞER:**

Akciğerdeki venöz göllenme ödem ve akciğerin sertleşmesine neden olur. Kompliyansın azalması gerilme reflekslerini uyarak klinikte dispneye yol açar. Kompliyansın azalması solunum kaslarının işini arttırır. Hasta ortopne pozisyonuna gelerek akciğerde göllenmiş kanın bir kısmını karın veya alt ekstremitelere gönderir. Akciğer damarlarındaki göllenme, periferik havayolu direncini arttırır. Küçük bronşlardaki direnç artışı erkenden kapanmaya yani kapanma volümünde artışa yol açar. Dilate olmuş bronşiyal venler ödem, hemoptizi ve öksürüğe katkıda bulunur. Paroksizmal nokturnal dispne, intersiyel pulmoner ödemin bir belirtisidir.

*** KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ & KLİNİK:**

► Dispne: İntersiyel ödem, akciğer kompliyansının azalmasına ve peribronşiyal ödem nedeniyle havayolu direncinin artmasına bağlıdır. Çoğu kalp yetmezliğinde medikal tedaviyle sıvı retansiyonu kanıtları kaybolduğu halde dispne semptomu sürmektedir. Yapılan çalışmalarda bu olgularda dispne oluşumunda inspiratuvar kas güçsüzlüğünün rolü olduğu ortaya konmuştur.

► Ortopne: Diyafragmanın yukarı pozisyonunda olması ve kanın ekstratorasik alandan torasik alana göçü nedeniyle hasta 2-3 yastıkla yatmak ister.

*** KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ & METABOLİZMA:**

Kalp yetmezliğinde artmış plazma norepinefrin düzeyleri, insülin rezistansında artışa yol açar. Kalp yetmezliğinde deriden geçen kan miktarının azalması nedeniyle vücut sıcaklığı artmıştır.

*** KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ & PROGNOZ:**

Kalp yetmezliği olanların % 50 'sinden çoğu ilk tanıdan sonraki 5 yıl içinde ölürlür. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri konjestif kalp yetmezliğinde sağkalımı uzatıp egzersiz kapasitesiyle sol ventrikül işlevlerini iyileştirir. Yine digoksin konjestif kalp yetmezliğinde egzersiz toleransı ve sol

ventrikül işlevlerini düzeltir. Ağır kalp yetmezlikli hastaların % 40 'ı aniden, büyük olasılıkla bir kalp aritmisi sonucu ölür. Artmış ventrikül hacmi, bu hastalarda azalmış sağkalımın en güçlü prediktörüdür.

*** KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ & RADYOLOJİ:**

Radyolojide kardiyomegali, Kerley-B çizgileri, interlober fissürlerin belirginleşmesi, plevral efüzyon görülebilir.

*** KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ & SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ:**

TLC, FVC düşer. DLCO, kanın alveoler geçiş süresinin artmasına bağlı yüksek çıkabilir veya intersiyel ödeme bağlı olarak azalabilir. RV ve FRC normaldir. Pulmoner kapiller hipertansiyon nedeniyle kompliyans azalır. Kapanma volümü arttığı için hava tuzakları meydana gelir.

*** KONJUGASYON:**

Plazmid genleriyle kodlanmış olan seks pilusu hücre dışına doğru uzatılır. Seks pilusunun uzunluğu bazan bakterinin pek çok katına ulaşır. Konjugasyon işlemi sırasında ne sitoplazma ne de DNA dışında başka bir hücre materyali alıcıya geçmez.

*** KONSTİPASYON:**

Kabızlıkta kana geçen bakteri oranı arttığı için idrar yolu enfeksiyonu riski artar. Yine kabızlıkta kana geçen toksinler nedeniyle baş ağrısı olabilir. Kabızlık, psikojenik olabileceği gibi Hirschsprung hastalığı, anal fissürde de görülebilir.

*** KONSTRİKTİF PERİKARDİT:**

Etiyolojide tüberküloz, viral, romatizmal hastalıklar vardır. Boyunda venöz dolgunluk, hepatomegali vardır. Genel ödemler meydana gelebilir. Hidrotoraks, asit görülebilir. Hasta "PİCK SİROZU" na gidebilir. Hakiki sirozdan farkı santral enöz basıncın 30 cm.H₂O 'nun üzerinde olmasıdır. Perikardda U şeklinde kalsifikasyonlar görülebilir. Kalp seslerinin derinden gelmesi, sistolik basıncın artması, diyastolik basıncın azalmasına "BECK TRIADI" denir.

*** KONTAKT DERMATİT:**

Diklorobenzen, neomisin, benzokain, etilen diamin, difenhidramin kontakt dermatit nedenidirler. Antijenle temastan sonra 4-5 günlük latent periyot geçmesi gerekir. Egzematöz bir lezyon oluşur.

*** KONTRASEPTİF:**

Hamileliği engelleyicilerdir. Oral kontraseptiflerin sentetik östrojen ve progesteron içermelerinin nedeni doğal östrojen/progesteron 'un karaciğer klirensinin yüksek olmasıdır.

*** KONTRAST MADDE & YAN ETKİ:**

Kontrast maddelere bağlı yan etki oranı % 5-10 civarındadır. Ciddi reaksiyonlar 1/14.000, klinikte anlamlı bronkospazm ise % 12 oranında görülür. Olguların çoğunda ise enjeksiyonun 5. dakikasında başlayan, FEV1 'de % 7 düzeyinde kalan subklinik bronkospazm görülür. Mekanizma, histamin liberasyonu veya lökotrienleri yıkan enzimlerdeki inhibisyona bağlıdır. Yüksek ozmolaliteli preparatlarda bulantı, kusma, larinks ödemi, bronkospazm oranları % 74 'e kadar ulaşmaktadır. Düşük ozmolaliteli hexabrix, iopamiro, meglumine gibi droglarla yan etki oranı çok düşüktür.

Kontrast maddeler, kompleman aracılığıyla akciğerlerde granülosit birikimi ve nonkardiyojenik pulmoner ödeme neden olabilir. Ürtiker veya diğer raşların yokluğu ve larinks ödemi veya bronkospazmın bulunmamasıyla anafilaktik reaksiyon ekarte edilebilir. Klinik olarak dispne ve hipoksemi, ilacın enjeksiyonundan birkaç dakika-saat sonra başlar. İyoda karşı allerji öyküsünün bulunması şart değildir. C5 üretimi granülosit agregasyonunu stimüle eder ve endotelde birikmeye başlayarak proteazların ve toksik oksijen radikallerinin salınımı gerçekleşir. Bunlar endotele zarar vererek kapiller sızıntıya neden olurlar. Histolojik olarak akciğerlerde arteriyol ve kapillerleri obstrükte eden granülosit birikimi görülür. Eğer reaksiyonun başlangıcından kısa süre sonra bakılmazsa lökoagregatlar dağılmaya başlar ve histolojik olarak hiç birşey görülmeyebilir. Destek tedavi ve kortikosteroid önerilmektedir, ancak fatal seyredebilir.

*** KONUŞMA:**

Yürümeye verilen dikkat konuşmayı geriletir.

*** KONVÜLSİYON:**

Hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, sodyum artışı ve azalması, B6 vitamin eksikliği, polisitemi, narkotik kesilmesi, üremi, asidoz, sepsis ilk planda akla gelen nedenlerdir. Sodyum düşüğe beyin ödemeine bağlı konvülsiyon olur. Sodyum yüksekse serebral nöronlara materyal girişini baskılayarak konvülsiyona yol açar.

Jeneralize konvülsiyonlar sırasında, beyin metabolizması yaklaşık 5 kat artar. Ayrıca kaslardaki tonik klonik kasılmalar da enerji gereksinimini artırır. Beyinde ATP ve glukoz azalırken doku laktatı 4 kat artar.

*** KOR PULMONALE:**

Akciğer hastalığına bağlı ortaya çıkan sağ ventrikül hipertrofisidir.

*** KOR PULMONALE & ETİYOLOJİ:**

Kronik kor pulmonalenin % 80 nedeni KOAH 'tır. Akut kor pulmonale 'nin en sık nedeni ise pulmoner embolidir. Obstrüktif uyku-apne sendromluların % 5-12 'sinde kor pulmonale vardır.

*** KOR PULMONALE & KLİNİK:**

KOAH 'lıların % 30 'unda sağ ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül hipertrofisi ile beraberdir. Kor pulmonale 'de kardiyak oskültasyonda trikuspid regürjitasyonu varsa sol parasternal alanda, inspiryum ile artan holosistolik mürmür (Carvallo Bulgusu) duyulabilir. EKG 'de V1 derivasyonunda R/S > 1 veya sağ dal bloğu (tam veya inkomplet) saptanabilir.

Kor pulmonalede gastrointestinal kanama riski 17 kat artar.

*** KOR PULMONALE & PATOGENEZ:**

Bugüne kadar KOAH 'lı olgularda periferik ödemin oluşmasından tek başına kor pulmonale sorumlu tutuluyordu. Bu teze göre hipoksi, pulmoner arterlerde vazokonstriksiyon ve yapısal değişiklikler yapıyor, sonuçta pulmoner arter basıncı ve santral venöz basınç artıyordu. Bu ise venöz dönüşü ve kardiyak debiyi düşürüyordu. Yapılan çalışmalarda KOAH 'lı hastalarda pulmoner arter basıncı ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmekteydi (Kenneth S et al. Am J Cardiol 1982; 49: 71-7). Fakat sonradan yapılan çalışmalar KOAH 'da periferik ödem oluşmasında kalbin bir suçu olmadığını göstermiştir. Bu araştırmalar periferik ödemi olan KOAH 'lılarda, yandaş bir kalp hastalığı olmadıkça, kardiyak debinin vücudun metabolik gereksinimlerine uygun bir düzeyde, hatta fazla bile olabileceğini göstermiştir. Daha 1960 'lı yıllarda Campbell ve Short adlı araştırmacılar KOAH 'ta periferik ödem oluşumu ile CO₂ retansiyonu arasında bir ilişki bulduklarını belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar hiperkapninin yarattığı asidoz sonucunda böbreğin H⁺ iyonlarını attığını bu esnada Na⁺ iyon emiliminin artabileceğini öne sürmüşlerdi.

KOAH 'da periferik ödemin nedeni azalmış böbrek kan akımıdır. Bir çalışmada bu hastalarda böbrek kan akımının % 63 oranında azalabileceği ifade edilmiştir. Böbrek kan akımının azalmasının nedeni renal vazokonstriksiyondur. Önceleri bunun nedeninin artan plazma noradrenalin konsantrasyonu olabileceği düşünülmüş ancak bu olgularda plazma noradrenalin düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilince başka mekanizmalar araştırılmıştır. Bugün için böbrek kan akımının azalması hiperkapniye bağlı alfa-adrenerjik stimülasyon ile açıklanmaktadır. Böbrek kan akımının azalması jukstaglomerüler aparatustan renin salınımına neden olmaktadır. Renin ise plazmadaki anjiyotensinojenden anjiyotensin I oluşturur. Anjiyotensin I, anjiyotensin konverting enzim (ACE) sayesinde anjiyotensin II 'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II ise surrenal korteks zona glomeruloza hücrelerinden aldosteron salgılatır. Aldosteron, distal tübüllerden Na⁺ emilimini teşvik ederken K⁺ ve H⁺ atılımına neden olur. Aldosteronun net etkisi sodyum retansiyonu, hipokalemi ve alkalozistir. Görüldüğü üzere bu mekanizmalar zinciri sayesinde böbrek kan akımını azaltan her uyarı "sekonder hiperaldosteronizm" nedeniyle sodyum retansiyonuna yol açmaktadır. Hiperkapni olan KOAH 'lılarda total vücut sodyumunun arttığı gösterilmiştir. Ancak bu faktör tek başına periferik ödem olmasına yetmez. Beta 2 adrenerjik ajanlar renin salgısına yol açabildikleri için yukarıdaki mekanizmayı şiddetlendirirler. Diğer yandan hiperkapnik olgularda ne düşük doz dopamin uygulaması ne oksijen

tedavisi verilmesi ne de ACE inhibitörü kullanılması böbrek kan akımını arttıramamıştır. Bir araştırmacı grubu ACE inhibitörlerinin serum aldosteron düzeyini etkilemeden natriürezis yaptığını, diğer bir araştırmacı grubu ise serum aldosteron düzeyinin düşmesine rağmen natriürezis meydana gelmediğini bildirmişlerdir (Gönlüğü U, Akkurt İ. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2003; 17: 79-83).

*** KOR PULMONALE & PROGNOZ:**

KOAH 'da pulmoner hipertansiyonun varlığı kötü prognoz işaretidir. KOAH 'da pulmoner hipertansiyonun varlığı SaO₂ ile ters orantılıdır. Ancak kronik solunum yetmezlikli KOAH alevlenmesi olgularında oksijen verilmesine rağmen pulmoner arter basıncının çok az düşmesi, pulmoner vasküler direncin asıl nedeninin pulmoner damarlardaki yapısal değişiklikler olduğunu düşündürmektedir.

*** KOR PULMONALE & TANI:**

KOAH 'a sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale 'nin tanısında en güvenilir yöntem sağ kalp kateterizasyonudur. KOAH 'da retrosternal havalanma artışı nedeniyle ekokardiyografik değerlendirme zordur. Pulmoner arter basıncının 30 mm.Hg 'nın üzerinde olduğu olgularda sağ ventrikül hipertrofisini gösteren en duyarlı yöntem Thallium-201 myokard sintigrafisidir.

*** KOR PULMONALE & TEDAVİ:**

Tedavide amaç artmış pulmoner vasküler dirence karşı sağ ventrikülü görev yapabilir hale getirmektir. En iyi tedavi: oksijendir. Vazodilatör tedavi primer pulmoner hipertansiyonda faydalı iken KOAH 'lı olgulardaki pulmoner hipertansiyonda etkili bulunmamıştır ve rutin uygulamada önerilmez.

Asidoz pulmoner vazokonstriksiyona yol açtığı için kor pulmonaleli olgularda hipoksemi ve solunumsal asidozun düzeltilmesi primer amaçtır. Kor pulmonale olgularında kullanılan steroid, teofilin ve beta agonistlere bağlı sıklıkla hipokalemi vardır. Bu yüzden diüretik veya dijital kullanırken dikkat edilmelidir. Diüretikler potasyum ve klor kaybettirdiğinden bikarbonatın böbrek ile atılımı baskılanarak metabolik alkalozu neden olurlar.

Akut dekompanse polisitemik KOAH 'lılarda hematokrit % 55 'in üstündeyse haftada bir 250-300 ml. flebotomi yapılabilir.

*** KORD VOKAL & PARALİZİ & ETİYOLOJİ:**

% 15 vakada etioloji bilinmiyor.

*** KORİZA:**

Konjuktivit, rinit, ses kısıklığı triyadına koriza denir.

*** KORKU:**

Doğuştan gelen korkular azdır. Korkular pekiştirilmedikçe sönmeye eğilimlidir. Öğrenilmiş korkular unutulmaz. En çok unutmama sözel öğrenmede olur.

*** KORONER ARTER & ANATOMİ:**

Sağ koroner arter sinoatriyal düğüme kan verir. Sağ koroner arter dominantsa atriyoventriküler nodülü de irrije eder. Bazan atriyoventriküler düğüm, sirkumfleksden kan alır. Sirkumfleks, sol koroner arterin bir dalıdır. Sirkumfleks daldan optius marjinal dallar (OM-1, OM-2) çıkar. Sol diagonal arterin septal dalları septum ve papiller kasları irrije eder. Sinus düğümünü % 60 sağ koroner arter, % 40 sirkumfleks besler. Sağ koroner arter apeksi de beslerse "dominanttır", denir. Sağ ve sol koroner arterler arasında anastomoz vardır. Sağ koroner arterin önemli dalları:

- 1) pulmoner konusa giden conus dalı
- 2) sinus düğümü dalı
- 3) akut marjinal dallar
- 4) atriyoventriküler düğüme giden dal
- 5) posterior descending dalı

*** KORONER ARTER HASTALIĞI & EPİDEMİYOLOJİ:**

Normal popülasyonda koroner arter hastalığı, erkeklerde 17-44 yaşları arasında binde 3.5; 45-64 yaşları arasında binde 75.5; 65 yaş üzerinde binde 145 civarındadır. Kadınlarda 17-44 yaşları arasında

binde 1.1; 45-64 yaşları arasında binde 34.3 ve 65 yaş üzerinde binde 96.1 olarak bulunmuştur. Koroner patolojiler 50 yaşından genç erkeklerde ortaya çıkarken, kadınlarda 55 yaşın altında çok seyrekir.

Balıkyagından zengin diyetle beslenen Grönland Eskimoları ve Japonlarda koroner hastalığı nadir görülmektedir.

*** KORONER ARTER HASTALIĞI & KLİNİK:**

Tüm koroner arter hastalığı olanlarda sessiz myokard iskemisi vardır.

*** KORONER ARTER HASTALIĞI & KOMPLİKASYON:**

1-Koroner tromboliz sonrası hastaların % 48-83 'nde sessiz iskemi oluşur. Bu herhalde afferent sinir liflerinin, uzun süreli iske miyle deprese olmasına bağlıdır.

2-Koroner tromboz sonrası enfarktlı arterlerin yeniden reoklüzyonu nerdeyse olguların 1/3 'nde görülür.

*** KORONER ARTER HASTALIĞI & PREDİSPOZİSYON:**

Diyabetiklerde koroner arter hastalığı sıklığı normal popülasyona göre 2-10 kat daha fazladır. Menapoz, koroner arter hastalığı riskini 3 kat artırır. Kolesterol düzeyiyle ilişkili koroner olayı riski, kan kolesterol düzeyi arttıkça daha da yükselir.

*** KORONER ARTER HASTALIĞI & PROGNOZ:**

Batı ülkelerinde 40-60 yaş arası her 3 erkekten biri ani kardiyak ölümün kurbanıdır. Kadınlarda koroner arter hastalığı ilk sıradaki ölüm nedenidir ve jinekolojik kanserlerin 2 katı kadar ölüme yol açar.

Ağrı başladıktan sonra 6 saat içinde ölen 100 koroner arter hastası ile yapılan çalışmada olguların % 74 'nde tıkayıcı trombüsler, % 21 'nde plak rüptürü saptanmıştır.

*** KORONER ARTEREKTOMİ:**

Perkütan transluminal koroner anjiyoplastiye alternatif bir yöntemdir. Sadece intimal rezeksiyon yapılan olgularda restenoz % 42, mediyal rezeksiyon yapılanlarda % 50, adventisyal rezeksiyon yapılanlarda ise % 63 'dür.

*** KORONER VEN:**

Koroner venler sağ atriyumdaki sinusa açılırlar.

*** KORTİKOSTEROİD:**

21 Karbonlu siklopentano_fenantren halkasından oluşan moleküllerdir.

*** KORTİKOSTEROİD & AKCİĞER:**

Glukokortikoidler akciğerde sürfaktan oluşumunu arttırdıkları için prematüredeki hyalen membran hastalığında kullanılır. Kortikosteroidler insan akciğerinde beta 2 adrenerjik reseptör transkripsiyonunu arttırırlar (Am J Physiol 1995; 268: L 41-6).

*** KORTİKOSTEROİD & ASTMA:**

Kortikosteroidler astmatik havayollarında IL-1 beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-alfa, TNF-beta, GM-CSF, gamma-interferon, RANTES, eotaksin, MCP-1, MCP-4, MIP-1 alfa, endotelin-1, indüklenabilen siklo-oksijenaz ve indüklenabilen nitrik oksid sentetaz enzimlerinin ekspresyonlarını inhibe etmektedirler. Kortikosteroidler bu özellikleriyle havayollarındaki mast hücreleri, eozinofil lökositler ve T lenfositlerin sayısı ve aktivasyon düzeylerini düşürmektedir. Kortikosteroidlerin astımda kan ve balgam eozinofil düzeylerini, allerjik rinitte nazal eozinofiliyi azalttığı bilinmektedir. Ancak glukokortikoidlerin astımda doku lenfosit düzeylerine etkisi konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur. Glukokortikoidler aslında T lenfositlerin migrasyon ve proliferasyonlarını inhibe eden bileşiklerdir. Bununla beraber bazı yayınlar kortikoterapinin havayolu lenfosit sayısını azalttığını bazıları ise arttırdığını ifade etmektedirler.

Astımda kortikosteroide verilecek yanıt kan veya balgam eozinofil düzeyi ile takip edilebilir. Bununla beraber klinik olarak etkili kortikosteroid dozlarında bile astımlı olguların balgamlarında eozinofil lökositlere rastlanılabilmektedir. Topikal kortikosteroid tedavi astımda önemli bir yer tutmakla

beraber nazal eozinofili de topikal kortikoterapi için ana endikasyondur. Bununla beraber bazan topikal kortikoterapinin kendisi de nadiren pulmoner eozinofiliye neden olabilmektedir.

Kortikosteroidler LTB₄, LTC₄ ve LTD₄ salınımını inhibe etmekte ve mukozal ödemi azaltmaktadırlar. Kortikosteroidlerin mukozal ödemi azaltıcı etkisinde vazokortin önemli bir rol oynamaktadır. Kortikosteroidler hedef hücrelerde molekül ağırlığı 100.000 Dalton olan vazokortin 'in ekspresyonuna neden olarak vasküler permeabilityi inhibe etmekte ve postkapiller venüllerde endotelial ceplerin sayısını azaltmaktadır. Kortikosteroidler bronşiyal epitelde Bcl-2 ekspresyonunu artırarak epitelin hayat süresini uzatmakta ancak epitelde Fas ligand ekspresyonunu artırarak havayolundaki enflamatuvar hücrelerin apoptozisini tetiklemektedir. Glukokortikoidler epitelde beta-2 adrenoseptör gen transkripsiyonunu ve intraepitelyal sinirlerin sayısını arttırmakta ancak mukus sekresyonunu ve bronşiyal bazal membran kalınlığını azaltmaktadır. Glukokortikoidler bu etkilerine ek olarak iletileri havayollarındaki dominant anti-proteaz olan "sekretuvar lökosit proteaz inhibitörü" nün havayolu epitelindeki gen transkripsiyonunu da arttırmaktadır.

Değişik faktörler kortikosteroid rezistansına neden olabilmektedir. Gece saatlerinde kortikosteroid reseptör afinitesinin azaldığı bildirilmiştir. Kortikosteroid reseptörünün eksikliği, GM-CSF ve IL-5 gibi sitokinlerin fazlalığı eozinofil lökositleri kortikosteroid etkilerine karşı dirençli kılabilir. Bir diğer neden ise p-glikoproteindir. P-glikoprotein hücre zarı boyunca uzanan bir pompa olup çeşitli lipofilik molekülleri hücre dışına atmaktadır. Bu lipofilik bileşiklerin içinde glukokortikoidler de vardır. Dolayısıyla p-glikoprotein ekspresyonunu arttıracak stimuluslar eozinofillerin kortikosteroidlere duyarlılığını azaltabilir.

*** KORTİKOSTEROİD & EOZİNOFİLİK ENFLAMASYON:**

Astma kronik eozinofilik bronşit olarak bakıldığı için primer tedavi, bu enflamatuvar yanıtı baskılamaya yönelmiştir. Bu yönde en etkili ilaç grubu ise kortikosteroidlerdir. Glukokortikoidler enflamasyonun fizyolojik inhibitörleri olup yıllardır immünosupressif ajan olarak kullanılmaktadırlar. Havayolu enflamasyonunun hafif astımda bile var olduğu bilindiğinden ve bu enflamasyonun astım patogeneziindeki önemi iyice anlaşıldığından glukokortikoidler astım tedavisinde geniş kullanım alanı bulmuş ilaçlardır. 1970'li yıllardan beri astma tedavisinde en çok tercih edilen ilaç olan inhaler kortikosteroidler idame tedavide "altın standart" haline gelmiştir. Allerjik bronşiyal eozinofiliyi inhibe eden esas ilaç grubu olan kortikosteroidler, astmatik havayolu enflamasyonunun kontrolünde son derece etkili ilaçlar olup havayolu aşırıcevaplılığını da azaltmaktadırlar. Bu haliyle inhaler kortikosteroid tedavi yetişkin popülasyonda astımın antienflamatuvar tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir.

Vücuttaki tüm dokular kortikosteroidlerin hedefidirler. Kortikosteroidler etkilerini spesifik sitoplazmik reseptörlerine bağlanarak göstermektedirler. Glukokortikoid reseptör gen ekspresyonu akciğerde en çok havayolu epitel hücreleri ve bronşiyal sirkülasyondaki endotel hücrelerinde yoğunlaşmıştır. Eozinofil lökositler ise 10.800 ± 1.300 /hücre yüksek afiniteli kortikosteroid reseptörü taşımaktadırlar. Steroid molekülünün sitoplazmadaki reseptörüne bağlanması birtakım konfigürasyonel değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler steroid reseptörünün DNA ile sekans-spesifik etkileşimine aracılık etmektedir. Steroid-reseptör kompleksi nükleusta cis-acting DNA sekanslarına bağlanmaktadır. Bu sekanslara " hormon cevap elemanları " da denilmektedir. Glukokortikoid cevap elemanları hedef genin promoter bölgesi içinde yer almakta ve bu elemanlar negatif veya pozitif glukokortikoid cevap elemanları diye ikiye ayrılmaktadırlar. Söz konusu hormon cevap elemanları kortikosteroid-spesifik hedef genlerin transkripsiyonunu modüle etmektedirler.

Kortikosteroidler hücrede 10-100 geni regüle ederlerken diğer transkripsiyon faktörleriyle de etkileşime girdiklerinden dolayı olarak etkilenen genlerin sayısı onları bulmaktadır. Glukokortikoid reseptörü NF- κ B (nuclear factor-kappa B) 'nin P65 subüni ile etkileşmektedir. NF- κ B dışında AP-1 (Activator Protein-1) ve CREB (cAMP-Responsive Element Binding Protein) adlı transkripsiyon faktörleriyle protein-protein etkileşimine giren kortikosteroid-reseptör kompleksi hedef genlerin transpresyonuna neden olabilmektedir. Diğer yandan IL-2 geninin transkripsiyonundan sorumlu olan NF-AT (Nuclear factor of activated T cells) adlı faktörün aktiflenmesi için AP-1 de gerekmektedir. Kortikosteroid-reseptör kompleksi AP-1 'i bağlayarak NF-AT aktivasyonunu bozmaktadır. TNF-alfa ve forbol esterleri AP-1 ve NF- κ B 'nin DNA 'ya bağlanmasını artırırken glukokortikoidler bu bağlanmayı inhibe etmektedirler. Astmatik havayollarında anormal olarak ekspresse edilen genlerin (TNF-alfa, TNF-beta, IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-8, GM-CSF, RANTES, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1, siklooksijenaz-2, indüklenebilen nitrik oksid sentaz) çoğu primer olarak NF- κ B ile regüle edilmektedir.

Proenflamatuvar sitokinler, oksidanlar, virus enfeksiyonları NF-κB 'yi aktive ederek yukarıda tanımlanan ekspresyonları indükleyebilmektedirler.

AP-1, jun ve fos familyasının üyelerinden oluşan bir sekans-spesifik transkripsiyon faktörüdür. PAF ve LTB4 enflamatuvar hücrelerde AP-1 bağlanmasını aktiflerken c-fos ve c-jun ekspresyonlarını da indüklemektedir. NK1 reseptör geni promotör bölgesi bir AP-1 cevap elemanı olduğundan glukokortikoidler NK1 reseptör ekspresyonunu da azaltabilirler. Glukokortikoidler bronşiyal epitel hücrelerinde NK1 reseptör ekspresyonunu azaltıp nötral endopeptidaz mRNA ekspresyonunu artırarak havayolu nörojenik enflamasyonunu baskılamaktadırlar.

Glukokortikoidler sitokinlerin indüklediği sitozolik fosfolipaz A2 geninin transkripsiyonunu engellemekle beraber lipokortin-1, lipomodulin veya makrokortin gibi proteinlerin sentezini de tetikleyerek hücre içindeki fosfolipaz A2 'yi inhibe etmektedir. Fosfolipaz A2 'nin inhibisyonu ise araşidonik asid metabolizmasının durmasına neden olmakta, prostaglandin ve lökotrien biyosentezini bozmaktadır. Buna rağmen kortikosteroidlerin lökotrien biyosentezi üzerine anlamlı bir etkilerinin olmadığını iddia edenler de vardır. Bir diğer tartışma konusu ise antijen prezentasyonu üzerinde kortikosteroidlerin etkinliğidir. Klasik bilgi kortikosteroidlerin antijen sunucu hücrelerin sayı ve aktivasyon düzeyini azalttığıdır. Oysa kortikosteroidler eozinofillerde IL-3, IL-5 ve GM-CSF 'nin indüklediği MHC Class II ekspresyonunu arttırabilmektedir.

Kortikosteroidler eozinofillerde araşidonik asid metabolizmasını bozdukları gibi süperoksid anyon sentezini ve eozinofil degranülasyonunu da önlemektedirler. Lizozomal enzim salınımını inhibe eden kortikosteroidler eozinofillerde Fc reseptör ekspresyonunu da inhibe ettiklerinden eozinofillerin antikor bağımlı sitotoksitesini de baskılamaktadırlar. Kortikosteroidler eozinofil lökositlerde spesifik granülleri azaltıp, granül kristal yapısını nerdeyse tama yakın tahrip ederler. Yine kortikosteroid etkisiyle sitoplazmada vaküolizasyon, mitokondrilerde genişleme ve mitokondri kristallarında distorsiyon meydana gelmektedir.

Kortikosteroidler periferik kanda eozinofil sayısını azaltan bileşiklerdir. Bunun bir nedeni kortikosteroidlerin, eozinofil lökositlerin lenfoid organlara (timus, dalak, lenf düğümleri) doğru migrasyonlarını tetiklemeleridir. Diğer bir neden ise kortikosteroidlerin eozinofil hayat süresini kısaltmalarıdır. Kortikosteroidler eozinofil lökosit apoptozisini stimüle ederlerken nötrofillerin apoptozisini kuvvetle inhibe etmektedirler. Steroidlerin bu etkisinde spesifik endonükleazların transkripsiyonundaki artış rol oynayabilmektedir. Kortikosteroidler kemik iliğindeki eozinofil progenitörlerinin üretimini stimüle etse de kemik iliğinden kana eozinofillerin dökülmelerini inhibe etmektedir. Hidrokortizonun neden olduğu eozinopeni tablosunun beta-adrenoseptör blokerler ile ortadan kalktığı öne sürülmüştür. Bu da kortikosteroidlerin neden olduğu eozinopeni sürecine beta adrenerjik reseptörlerin de aracılık edebileceğini düşündürmektedir.

Glukokortikoidler eozinofillerin endotele marjine olmalarını kolaylaştırmakta ancak eozinofil kemotaksisini inhibe etmektedirler. Sistemik kortikoterapinin antijene verilen lokal histamin salınımı üzerine etkili olmadığı ancak antijenin tetiklediği granülosit akümüülasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Antijene verilen kutanöz eozinofil akümüülasyonu intradermal glukokortikoid enjeksiyonuyla bozulmamış ancak sistemik kortikoterapi ile önlenebilmiştir. Bu gözlem antijene verilen kutanöz eozinofil akümüülasyonunda kortikosteroidlerin indirekt bir mekanizma üzerinden etki gösterdiğini düşündürmektedir.

*** KORTİKOSTEROİD & EŞDEĞER:**

0.75 mg. deksametazon = 2.75 mg. betametazon = 4 mg. metil prednisolon = 5 mg. prednison = 5 mg. prednisolon = 400 Mg. beklometazon

*** KORTİKOSTEROİD & GLUKOZ:**

Steroidlerin periferik dokudaki eğilimleri "glukozu yedekte tutma" şeklindedir. Glukoz utilizasyonunu yavaşlatırlar.

*** KORTİKOSTEROİD & HEMODİNAMİK:**

Kortikosteroidler sodyum klorür retansiyonu nedeniyle ekstrasellüler volümü arttırırlar. Bu etki 3. günde maksimum olur ve mineralokortikoidlerde daha belirgindir. Daha sonra feed-back mekanizmalar devreye girdiği için ekstrasellüler volüm artışı % 10 civarında kalır. Kortikosteroidler atriyal natriüretik peptid salgısını arttırır. Metil-prednisolon sodyum tutmazken, prednisolon tutmaktadır.

*** KORTİKOSTEROİD & İMMÜNOSUPRESYON:**

Kortikosteroidler kapiller fragilitiyi, antikor sentezini, retikuloendotelial sistemde fagositozu azaltırlar. Kemik iliğini stimüle ederler. T lenfositopenik etkisi 4-6 saatte pik yaparken 24-72 saat sonra spontan geriler. Bunu geçici rebound lenfositoz, monositoz ve nötrofili izler. Steroidler eozinopeni, monositopeni, bazofilopeni ve nötrofili yaparlar. Lizozomal membranı stabilize ettiği için makrofajların bakterisidal ve fungusidal aktivitesini sınırlarlar. Kortikosteroidler kompleman aktivasyonunu inhibe ederler. Dolayısıyla komplemanların aracı olduğu nötrofil agregasyonunu önlerler.

Steroidler makrofajdan IL-1, TNF-alfa, T hücrelerinden IL-2, IL-3, GM-CSF, gamma interferon salınımını inhibe ederler. Steroidler T hücre proliferasyonunu engellerken lenfosit aktivitesinin bütün parametrelerini süprese ederler. T lenfositlerin spontan IL-2 salınımında hızlı bir azalmaya neden olurlar. IL-2 m-RNA transkripsiyonunu önlerler. Steroidler, fibroblast proliferasyonunu ve allerjene karşı gelişen geç faz reaksiyonu inhibe ederler. Mastositlerden histamin deşarjını önleyen en etkili steroidin deksametazon olduğu öne sürülmüştür. Kortikosteroidler, fitohemaglutinin 'e lenfositlerin proliferatif cevabını inhibe ederler.

Hücre içinde 15.000 Dalton molekül ağırlıklı, ısıya ve aside dirençli, proteaza duyarlı "makrokortin" ve 40.000 Dalton molekül ağırlıklı "lipomodulin" sentezlettirerek antienflamatuvar etki oluştururlar. Steroidlerle, endotelden prostaglandin salınımı birkaç dakikada engellenir. Kapillerlerin histamine duyarlılığını azaltırken adrenaline duyarlılığını artırır. Kortikosteroidler, prostaglandinlerin sentez ve salınımını azaltmaktan başka lökosit kemotaksisini de azaltırlar. Oluşturduğu katabolik etki nedeniyle antibiyotik sentezi baskılanır. Hücre ve lizozom membranını stabilize ederek fagositozu deprese eder. Kortikosteroidler özellikle T hücrelerini baskılar. Glukokortikoidler rodentlerde lenfolitik ama insanda lenfoblastik lösemi dışında böyle bir etki gösterilememiştir. Yüksek dozlarda T4 hücreler T8 lenfositlerden daha fazla etkilenir. Bununla birlikte kortikosteroidlere en duyarlı hücreler monositlerdir. Steroidler MIF (Migration Inhibiting Factor) 'in makrofajı etkilemesini önlerler.

*** KORTİKOSTEROİD & KEMİK:**

Kemikte osteoid matriksi azaltırlar. Periferik dokularda D vitamininin aktif forma geçişini engellerler. Osteoblast sayı ve aktivitesini azaltır. Uzun süreli tedavide osteoklast oluşumu uyarılır. Basit kemik grafipleri erken dönemde kemik kaybını göstermede yetersizdir. Bu nedenle kemik dansitometrisi ölçülmelidir.

*** KORTİKOSTEROİD & KEMOTERAPİ:**

Kullanılan sitotoksiklere karşı anafilaktik reaksiyon gelişimini önlerken antiemetik etkiyi de potansiyalize eder. Kemik iliğini stimüle ettiği için lökopeniye karşı koruyucudur. Kalsiürik etkisi 3-4 gün sonra başlar. Dolayısıyla malinyitelerde görülen hiperkalsemiye karşı da etkisi vardır. Kemoterapi gören hastanın genel durumunu iyileştirir.

*** KORTİKOSTEROİD & LİPİD:**

Lipoliz yapıkları gibi hiperglisemi yüzünden insülin salgısını artırır ve lipojeneze neden olurlar.

*** KORTİKOSTEROİD & METABOLİZMA:**

İdrarla ürat, aminoasid ve kalsiyum atılımını artırır. Histidin dekarboksilazı inhibe ederek histamin sentezini durdurur. Steroidler albümin turn-over 'nı ve protein lenfatik drenajını artırır. Kortikosteroidler hipokalemi alkoloz meydana getirirler. Hipokalemi nedeniyle kas zayıflığı yaparlar. Mideden HCl, pepsinojen, pankreastan tripsinojen salınımını artırır. Testosteron, östrojen ve progesteronu azaltırlar. Bu yüzden ovulasyon inhibe olur. STH 'ın özellikle geceleri olan spontan sekresyonunu azaltır. Likuor serebri üretimini azaltırlar ve az da olsa antiemetik etkileri de vardır. Kalp, beyin ve eritrositlerde oldukça inaktifdirler. Karaciğerde halka indirgenişi ve 3 keton grubunun indirgenmesiyle hidrojenazlar tarafından inaktive edilirler.

*** KORTİKOSTEROİD & NÖRON:**

Glukokortikoidler nöron aktivitesini baskımlarken, mineralokortikoidler eksitabilitiyi artırırmlar. Kortikosteroidler REM uykusunu azaltırlar. Hipokampus, amigdale ve hipotalamusta tip 1 (mineralokortikoid) ve tip 2 (glukokortikoid) reseptörler vardır. Beyindeki kortikosteroid reseptörleri

noradrenerjik sistemce düzenlenir. Nöron-IQ kondüktansı kortikosteroid kontrolündeki genlere bağlıdır. Mineralokortikoid ve glikokortikoidler beraberce uyarılırlarsa IQ kondüktansı daha çok artar. Bundan başka köpek beyinde dopaminerjik reseptör terminallerinde steroid reseptörleri bulunmuştur. Yine dura materde yüksek yoğunlukta 5-alfa redüktaz enzimi vardır. Testosteronu aktif forma geçiren androjenleri östrojene çeviren bu enzim aynı zamanda periferik myelinli sinirlerde de yüksek konsantrasyonda bulunur. Belki de steroidlerin 5-alfa redüktaz metabolitleri myelinizasyondan sorumlu olabilir.

* KORTİKOSTEROİD & ÖDEM:

Kortikosteroidlerin anti-ödem etkisi reseptörden bağımsız bir şekilde birkaç dakikada ortaya çıkar. Etki mekanizmasının kalsiyum aracılığıyla olduğu ileri sürülmüştür. Beyin ödeminde kortikosteroidin etkisi "etiyojolojiye göre" çok değişmektedir. En etkiliden en etkisize doğru: Metastaz, menenjiyom, gliyom, kontüzyondur.

* KORTİKOSTEROİD & PROTEİN:

Kortikosteroidler karaciğer dışındaki tüm dokularda protein yıkımını arttırırlar. Rabdomyolize yol açarlar.

* KORTİKOSTEROİD & PSİKOLOJİ:

Karaciğerde triptofan pirolaz aktivasyonuna yol açtıkları için beyindeki serotonin düzeyini düşürüp depresyona neden olurlar. Diğer etkileri gayretlilik, gevezelik, megalomani, bazan ağırsivitedir. Kortizolemilerde depresyon sıkken egzojen steroid verildiği zaman mani sıkır. Kortikosteroidler limbik sistem üzerinden psikomotor stimölasyon yaparlar.

* KORTİKOSTEROİD & REZİSTANS:

- 1) Glukokortikoid reseptörlerin azlığı veya yetersizliği
- 2) T lenfositlerin inhibe edilememesi
- 3) HLA-DR, IL-2, VLA-1 seviyelerinde artma
- 4) Gamma-interfeon konsantrasyonunda artma
- 5) Monositlerdeki defekt nedeniyle oluşabilir.

* KORTİKOSTEROİD & TEDAVİ:

Hipofiz-adrenal aksının supresse olmaması için steroidlerin yerine ACTH kullanılabilir. Fakat Şu sakıncalar vardır:

- 1) ACTH, androjen ve mineralokortikoid de salgılatır.
- 2) Oluşabilecek adrenal hipertrofi nedeniyle tam doz bilinemez.
- 3) Maksimum stimöl edilen kortizol miktarı 40 mg. prednisolona eşdeğerdir.
- 4) MSH stimölasyonu nedeniyle hiperpigmentasyon yapar.
- 5) Allerjik reaksiyon nedeniyle olgu eks olabilir.
- 6) Bu defa hipotalamo-hipofizer sistem bozulur.

* KORTİKOSTEROİD & YAN ETKİ:

Oral steroidin kesilmesinden sonra bazı olgularda göröllebilen allerjik rinit, intranazal disodyum kromoglikat ile tedavi edilebilir. Uzun süreli steroid tedavisinde hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının supresyonu 1 yıl bile sürebilir. Supresyonun azaltılması için gün aşırı kullanım önerilmektedir.

Diğer yan etkiler: Latent diyabetin indüksiyonu, peptik ulkus, pankreatit, hipertansiyon, glokom, hipokalemi alkaloz, trabeküler kemik fraktürü, osteoporoz, aseptik kemik nekrozu, serebral atrofi, subkapsüler katarakt, glokom egzaserbasyonu, hiperlipidemi, subkutan kanama, sekonder amenore, orofaringeal kandidiyazis, ses kalınlaşması, ay dede yüzü, buffalo hörgücü, sentripedal şişmanlık, deride incelme, atrofi, nefrolitiyaz, psikolojik değişiklikler, sekonder hiperparatroidi

* KORTİZOL:

21 karbonludur. % 95 'i plazma proteinlerine bağlanır. Özellikle de transkortin denen spesifik olarak kortikosteroid bağlayan globulin ile birleşir.

* KORTİZON:

İlk kez 1935 'de Kendall ve arkadaşları tarafından izole edildi.

*** KORYOKARSİNOM:**

İlk metastaz akciğere olur. Kemoterapiye çok iyi yanıt verir.

*** KOSTA & ANATOMİ:**

İlk 7 kosta sternuma bağlıdır. Daha sonraki 3 kostanın kıkırdak bölümleri 7. kosta ile birleşir. Son 2 kostanın ön uçları genellikle serbesttir. Kostalar solunum kasları gevşek halde bulunduğu zaman bile elastik bir gerginliğe maruzdurlar. Sternumun pozisyonunu kostaların ön uçlarına olan bağlılığı tayin eder. Bir uçlarıyla boyun vertebralarının transvers çıkıntılarına yapışan skalen kaslar inspirasyonda kasıldıkları zaman birinci kostanın ön ucunu ve manubrium sterni 'yi yukarı doğru kaldırırlar. Birinci kostanın yükselmesi sadece toraks üst deliğinin anteroposterior çapını arttırmakla kalmaz. Aynı zamanda göğüs kafesinin üst bölümünü sabitleştirerek interkostal kasların kontraksiyonu ile diğer kostaların yükselmesini de sağlar.

Akciğerlerin üst loblarını saran ilk dört kostanın lateral yöndeki hareketi çok sınırlıdır ve toraks kafesinin bu bölümü daha ziyade anteroposterior yönde genişler. Sağ akciğerin orta lobu ve sol akciğerin lingula segmentini yüzeyinde yer almış bulunan 5-6. kostalar daha geniş bir kavse sahiptirler. 5-6. kostaların inspirasyon fazında yükselmesi toraksın bu bölümünü hem anteroposterior hem de transvers yönde genişletir. Akciğerlerin alt loblarını örten 7, 8, 9, 10. kostaların ön ve arka uçları hemen hemen aynı seviyede bulunurlar. Buna ilave olarak daha keskin bir kavisleri vardır. Bu kostaların inspirasyonda hareketleriyle göğüs kafesi özellikle transvers çapı genişlemekte, anteroposterior çap ise hafifçe daralmaktadır.

Kosta kıkırdaklarının kalsifikasyonu erkeklerde kadınlarda göre daha erken yaşlarda başlar ve daha fazla miktarda oluşur.

*** KOTERİZASYON:**

Yüksek frekanslı, yüksek amperli ama düşük voltajlı akım ile ısı oluşturarak koagülasyon meydana getirme işlemidir. Küçük-orta boy damarların hemostazı için koterizasyon kullanılabilir.

*** KOZMOLOJİ:**

Kozmoloji evren bilimidir; evrenin yapısını, kaynağını ve son durumunu araştırır. Gözlemler çevremizde bizimki gibi bir sürü galaksi ile dolu ve her yönde uzanan sınırsız bir evren olduğu görüşünü doğrulamıştır. 1929 'da Edwin Hubbles adlı araştırmacının kuramına göre bir galaksinin uzaklığı bizden arttıkça hızı da doğru orantılı olarak artıyordu. Yani bizden diğerine göre 2 misli uzak olan başka bir galaksinin bizden iki misli daha yüksek bir hızla uzaklaşmaktadır. İş böyle olunca da bir galaksiden bakıldığında her galaksi genişlemenin merkezi gibi gözükmemektedir. Diğer yandan uzak bir geçmişte tüm galaksiler bir arada bulunmuş olmalıydı. Galaksilerin, zaten var olan bir uzaya doğru genişlemelerinden çok, uzayın genişlemesi söz konusudur.

*** KÖMÜR:**

Kömür saf bir mineral değildir. Doğada karbonize olmuş kayalardan türetilir. Yumuşak ve sert kömürler vardır.

*** KÖRLÜK: BAKINIZ AMAROZİS**

*** KREATİN FOSFOKİNAZ:**

Kreatin + ATP ↔ Kreatin-fosfat + ADP tepkimesini katalizler. Kasların çoğunda ATP 'nin 2-3 katı kreatin-fosfat bulunmaktadır. Beyinde BB tipi (CPK1), kalp kasında MB tipi (CPK2), çizgili kasta ise MM tipi (CPK3) izozimi bulunur. Akciğer, tiroid, surrenalde az miktarda, böbrekte ise eser miktarda CPK bulunur. Karaciğer ve eritrositlerde ise CPK yoktur.

CPK oda ısısında inaktive olduğu için serum örneği hemen çalışılmalıdır. Tiroid bezi aktivitesiyle CPK serum düzeyi arasında ters orantı vardır. Hipotiroidizmde CPK 'de hafif bir artış olur. Tiroid hormonları myosit membranının permeabilitesini kontrol etmektedir.

Akut myokard enfarktüsü, progressif müsküler distrofi gibi iskelet kası hastalıklarında serum CPK 'da belirgin bir yükselik oluşur. İntramüsküler enjeksiyon gibi kas zedelenmelerinde,

postoperatuvar 1 hafta boyunca süren CPK yükseklikleri olabilir. Egzersizde CPK fizyolojik olarak biraz artar. CPK düzeyi erkekte daha yüksektir. Uterus ve plasentadaki bol CPK içeriği doğum anında CPK düzeyinin artışına neden olur. CPK yüksekliğinin bir nedeni de kronik alkolizmdir.

*** KREATORE:**

70 gr/gün protein alanın feçesinde 2 gram protein çıkabilir. Bu değer 5 gram ise kreatore vardır.

*** KREPİTASYON:**

Bazı osteosarkomlarda, tendinitte krepitasyon alınabilir. Hatta derialtı hematomunda bile krepitasyon alınabilir. Kırıklarda krepitasyon alınabilir. Kırık çok parçalı ise krepitus artar. Epifizyoliz ve osteoartritte krepitasyon alınabilir. Eklemde alınan krepitasyon proliferatif gelişmeyi yansıtır. Tüberküloz peritonitte, periton yüzeyi bozulur. Nişasta sıkıştırılmasına bağlı bir krepitasyon alınır. Buna "krepitasyon amidone" denir.

*** KRETENİZM:**

İskelet gelişimi geri, olgu mental retardedir. Sağırılık ve dilsizlik sıktır. Yüz kaba ve şişkin, deri kuru ve kalındır. Deride derin kıvrımlar vardır. Burun kökü çökük, burun geniştir. Dil büyük ve kalındır. Hastalar hareketsiz, sakindirler. Ön fontanel yıllar sonra kapanır.

*** KRİPTİT:**

Anorektal çizgi üzerinde kibrit başından büyük papillalar vardır. Papillalar arasında ağızları yukarı bakan çukurcuklara kripta denir. Kriptitte rektal tuşe ağrılıdır. Anoskopta ödem, kızarıklık görülür.

*** KRİPTOKOKKOZİS:**

Torulosis, Torula Histolytica, Avrupa blastomikozu gibi otuzdan fazla isimle anılan bu hastalık, Cryptococcus neoformans, Cryptococcus albus, Cryptococcus difluens adlı maya benzeri mantarlarca oluşturulur. İçlerinde en sık görülen ve en virülen olan C. Neoformans 'tır. Doğada özellikle güvercin dışkılarında bolca bulunur. En çok solunum yoluyla vücuda girer ve akciğerlerde yerleşir.

*** KRİPTOKOKKOZİS & AKCİĞER:**

Akcığer tutuluşu olanların 1/3 'ü asemptomatiktir. Halsizlik, hafif ateş ve öksürük en belirgin semptomlardır. Pulmoner hastalık spontan remisyona girebilir. Akcİğer grafisinde genellikle alt zonlarda coin lezyonlar, soliter kitleler, pnömonik infiltrasyon ve miliyer görünümeler vardır. Hiler tutuluş ve kavitasyon nadirdir. Plevral efüzyon görülebilir. AIDS 'li bir olguda miliyer patern saptanmıştır.

Pnömoni olanların % 95 'nde eş zamanlı bir menenjit vardır. Hastalık akciğerlerden sonra sıklıkla santral sinir sistemine yayılır. Subakut veya kronik bir meningoensefalit yapar. Sıklıkla 5-7-8. kafa çiftlerini tuttuğu için bazal tipte menenjit yapan diğer hastalıklarla (tüberküloz gibi) karışır.

*** KRİPTOKOKKOZİS & KLİNİK:**

Hastalık için başlıca predispozan nedenler: AIDS, Hodgkin hastalığı, organ transplantasyonu ve uzun süreli steroid tedavisi almaktır.

Karaciğer, dalak, kolon, böbrek, böbreküstü bezi, tiroid, cilt, ciltaltı, göz, lenf bezleri, kemik iliği, endokard gibi çeşitli organları tutabilirse de en sık solunum ve santral sinir sistemini tercih eder. Hastaların tamamına yakınında bulaş yolu akciğerlerdir. Mantar alveole ulaşınca çoğalmaya başlar ve kapsülü belirginleşir. Kapsül karbonhidratlardan oluşmuştur ve antifagositik özelliği vardır. İmmün sistemi normal olanlarda C. neoformans akciğerlerde asemptomatik ve sınırlı bir granülatöz bir hastalığa neden olur.

Kriptokokkozisin en sık rastlanılan klinik tablosu menenjittir. Menenjit genellikle subakut bir başlangıç sergiler.

*** KRİPTOKOKKOZİS & TANI:**

Balgamda, lavaj sıvısında, eksudalarda ve beyin-omurilik sıvılarında kriptokokların direkt mikroskobide çini mürekkebiyle gösterilmesi, uygun vasatlarda üretilmesi, farelerde hastalık oluşturmaları

ve hasta kanında kriptokok antijen ve antikorlarının gösterilmesiyle tanı konulur. Kriptokoklar direkt mikroskopide geniş sitoplazmalı, egzantrik nüveli monositlerle her zaman karışır.

Solunum yollarında kolonizasyon oluşturmadığı için, buradan alınan materyallerde saptanması anlamlı olarak kabul edilir. Balgamın direkt bakışı ve kültürünün duyarlılığı % 25 iken bronkoalveoler lavajda bu değer % 65-85 düzeyine çıkar.

*** KRİPTOKOKKOZİS & TEDAVİ:**

Balgamda tesbit edilen kriptokokların kendiliğinden yok olabileceği belirtilmektedir. Yani spontan iyileşme mevcuttur. Bu nedenle sadece akciğere lokalize formunda tedavi tartışmalıdır. Bunun tersine beyin-omurilik sıvısında kriptokok saptanması durumunda derhal tedavi başlanır. Çünkü kriptokok menenjitisi tedavi edilmediği takdirde % 100 ölümle sonuçlanır. Bir hastanın balgamında kriptokok bulunup akciğerinde lezyon tesbit edilmişse mutlaka lomber ponksiyon yapılmalı ve kriptokok menenjitisi araştırılmalıdır. İmmünosupresif olgularda pulmoner kriptokokkozis saptanırsa tedavi başlanmaktadır.

Tedavide (0.2-0.4 mg/kg) amfoterisin-B, (150 mg/kg) 5-fluorositozin ve seramisetin kullanılabilir. İkili kombinasyon yapılabilir. Ancak dokulara çok iyi penetre olması, beyin-omurilik sıvısında serum düzeylerinin % 70 'ne ulaşabilmesi, siklosporin ile çok az etkileşimi olması ve düşük toksisitesi nedeniyle flukonazolün çok iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. AIDS 'li olgularda amfoterisin-B ve 5-fluorositozin kombinasyonu ile başlanıp idame tedavide flukonazol kullanılmaktadır.

*** KRİPTORŞİDİZM:**

Skrotumda testis yoktur.

*** KRİPTOSPORİDİYAZİS:**

Cryptosporidium parvum ookistlerinin fekal-oral yolla alımıyla hastalık bulaşmaktadır. Uygun konak tarafından alınan ookistlerden çıkan sporozoitler gastrointestinal veya solunum sistemi epitel hücrelerini invaze eder. Otoenfeksiyonla da gelişebilen bu hastalık ayrıca konjunktiva, solunum sistemi, safra kesesi, lenf bezleri, testisler, overler, uterus ve vajina gibi pek çok organda enfeksiyona yol açabilir. Barsaktaki ookistler dışkı ile, solunum sistemindekiler solunum yoluyla ve nazal sekresyonlar ile dış ortama atılırlar.

Akciğer tutulması immünosupresif olgularda sıktır. Akciğer grafisinde Pneumocystis carinii pnömonisi benzeri diffüz infiltrasyon görülür. Bronş mukoza epitelinde parazitin görüldüğünü bildiren yayınlara rağmen etken sıklıkla balgam, bronş lavaj sıvısı, trakeal aspirasyon veya akciğer biyopsisi ile alınan alveoler eksüdatadan izole edilir. Bu hastalarda yandaş enfeksiyon olarak CMV, Mycobacterium ve Pneumocystis carinii de genelde vardır. Dışkı veya biyopsi materyalinde ookistlerin görülmesi, özel boyama ile dışkı, balgam veya bronş lavaj sıvısında ookistlerin görülmesi ve bazı serolojik yöntemlerle tanı konur.

Hastalığın bilinen etkin bir tedavisi yoktur ve prognoz genellikle kötüdür. 10 gün süreyle günde 100 mg/kg spiramisin veya 4 mg/kg azitromisin verilebilir.

*** KROM:**

İnsan vücudunda toplam 5-10 mg krom bulunmaktadır. Günlük 5-100 mg kadar krom alınır ve aynı miktarda krom idrarla atılır. Krom çinko ile barsaktan emilerek transferrine bağlanır. Karaciğer mitokondri mikrozomlarında bulunur. Krom, protein, lipid ve özellikle kolesterol metabolizmasında ve aminoasit taşınmasında etkin rol oynar. Glukoz metabolizmasında etkili olduğu sanılan glukoz tolerans faktörü denilen sistemin yapısında yer alır.

*** KROMOGLİKAT: BAKINIZ KROMOLİN**

*** KROMOGRANİN-A:**

Bazı çalışmalarda normal popülasyonda havayolu epitelinde % 0.5 'e varan kromogranin-A pozitifliğinden bahsedilmektedir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 247s).

*** KROMOLİN: Sodyum Kromoglikat**

Plasentadan geçmez. Egzersiz astması ve çocukluk dönemi astmasında kullanılabilir. Tip 3 allerjik yanıtları önleyebildiği öne sürülmüştür. Suda az erir ve barsaktan emilimi çok azdır.

Kromolin sodyum ile mast hücre ve eozinofil degranülasyonu inhibe edilebilmektedir. Kromolin sodyum, fare mast hücrelerinde 78.000 Dalton molekül ağırlıklı bir proteinin fosforilasyonunu tetikleyerek mast hücre degranülasyonunu inhibe etmektedir. Klinik çalışmalarda kromolin sodyumun allerjik rinitte nazal eozinofiliyi azalttığı, uzun süreli kullanımda astımlılarda bronşiyal hiperreaktivite üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir.

Disodyum kromoglikat, bağdoku mast hücre membranını stabilize eden, alveoler makrofajlardan nötrofil kemotaktik faktör salınımını, beta-glukuronidaz sentez ve salınımını, eozinofil lökosit ve alveoler makrofajların toksik oksidatif metabolizma ürünleri oluşturmalarını inhibe eden bir bileşiktir. Disodyum kromoglikat lökositlerin sitotoksik kapasitesini olduğu kadar membran reseptör ekspresyonunu da etkilemektedir. Disodyum kromoglikat FMLP 'nin tetiklediği eozinofil IgG ve kompleman reseptörlerindeki artışı tersine çevirmektedir. Disodyum kromoglikat ICAM-1, VCAM-1 ve ELAM-1 ekspresyonlarını inhibe ederek astmatik havayollarına mast hücreleri, eozinofil lökosit, T lenfosit ve makrofajların migrasyonunu azaltabilmektedir. Disodyum kromoglikat hem erken hem geç faz astmatik yanıtlara inhibitör etkinlik sergileyebilen, besinsel allerjenlere verilen duval astmatik yanıtı dozla orantılı olarak kısmen veya tamamen bloke edebilen bir ilaçtır. Perennial allerjik rinitte % 2 'lik kromoglikat ile havayolu rezistansı ve nazal eozinofil sayısının 1 haftalık tedaviyle azaldığı görülmüştür. Bununla beraber peritoneal antijen maruziyetine verilen akut sellüler enflamatuvar yanıtın disodyum kromoglikat ile önlenemediği bildirilmiştir. Disodyum kromoglikat eskiden kronik proktit ve kolitis ülserozanın tedavisinde kullanılmıştır. Ancak sınırlı bir etkinliği olduğu için klasik tedavi protokollerine alınmamıştır. Disodyum kromoglikat ile kolitis ülserozalı olguların rektal enflamatuvar eksuda içindeki eozinofil içeriğinin azaldığı, eozinofilik pankreatitte periferik kan eozinofilisinin normale döndürülebileceği bildirilmiştir. Bununla beraber oral disodyum kromoglikat tedavisinin eozinofilik gastroenterit tablosunda ne klinik ne radyolojik ne de histolojik düzelme sağlayamadığını ifade edenler de vardır. Disodyum kromoglikat olası faydalı etkilerine karşın bazan paradoks olarak astım, eozinofilik pulmoner infiltratlar veya periferik kan eozinofilisine de neden olabilen bir ilaçtır.

*** KROMON:**

Kromon ailesi, disodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum gibi bileşikler içermekte olup bu grup bileşikler ketotifene benzer bir etki spektrumu göstermektedir.

*** KROMOSİTOGRAFI:**

% 4 'lük indigo-karmen solüsyonundan 5 cc. intravenöz verilir. 3-7 dakika içinde bu madde mesaneye ulaşmalıdır.

*** KRONİK BRONŞİT:**

Bronş ağacında aşırı mukus yapımı sonucu ortaya çıkan ve birbirini izleyen 2 yıl içinde en aşağı üçer ay süren kronik ve tekrarlayıcı prodüktif öksürüktür. Yalnız aynı semptomları yapabilecek diğer bir kalp veya akciğer hastalığı olmamalıdır.

*** KRONİK BRONŞİT & BASİT:**

Kronik basit bronşit yetişkin toplumun % 10-25 'ni etkileyen genel ve toplumsal bir problemdir. Sadece sabahları sigara öksürüğü ve az miktarda mukoid balgamla seyreden kronik basit bronşiti daha ciddi semptomlu olan ve hava akımında direnç artışı, hipoksi, hiperkapni gibi bulguları da bulunan kronik obstrüktif bronşitten ayırmak oldukça önemlidir.

Kronik basit bronşit birçok faktörün etkisiyle uzun yıllar sonra birçok faktörün etkisiyle kronik obstrüktif bronşite doğru yavaş bir ilerleme gösterir. Bu faktörlerin içinde en çok üzerinde durulanı sigara kullanımıdır.

*** KRONİK BRONŞİT & ENFLAMASYON:**

Kronik bronşit gelişmiş hasta popülasyonu halen sigara içenler ve ortalama 13 senedir sigara içmeyenler diye iki gruba ayrıldığında bronşiyal mukozadaki mononükleer hücrelerin sayıları ve aktivasyon düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu da mononükleer hücre infiltrasyon ve aktivasyonunun sigaradan çok zemindeki hastalığın yansıması olduğunu düşündürmektedir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 247s).

* KRONİK BRONŞİT & EPİDEMİYOLOJİ:

Erişkin erkeklerde sigara tiryakisi olmayanların % 10 'unda, sigara tiryakilerinin % 40 'nda kronik bronşit vardır. Şehirde kırsal bölgeye göre daha sıktır. Prevalans 40 yaşın üzerinde ve erkeklerde artmaktadır. ABD 'de solunum sistemiyle ilgili yakınmaların % 25 'e varan bir bölümünden kronik bronşit sorumludur.

Kömür, silika ve pamuk tozu inhalasyonlarına maruz kalan iş yerlerinde KOAH prevalansı artar. Bu artış sigara içimiyle beraberse KOAH gelişimi çok daha belirgindir. Bununla birlikte hiçbir meslek hastalığı KOAH oluşmasında sigara kadar büyük bir tehlike oluşturmaz.

* KRONİK BRONŞİT & ETİYOLOJİ:

- 1) Sigara
- 2) Hava kirliliği: Şehirlerde yaşayanlarda kronik bronşit insidansı, kırsal alanda yaşayanlardan 3 kat daha fazladır. Hava kirliliği daha fazla sayıda akut alevlenmeye neden olur. Rodezya 'da kırsal kesimde yaşayan kronik bronşitlilerde egzersizasyon oranı % 1.1 iken Nepal topluluğunda % 18.3 'dür. Bunun nedeni oda içi hava kirliliğidir.
- 3) Mesleki faktörler (endüstriyel gaz, toz ve dumanlar): Tahıl işçilerinde kronik bronşit insidansı kontrollere göre 44 kat daha fazla bulunmuştur. Endüstriyel kronik bronşitin en sık nedeni pamuk tozlarıdır. Diğer yandan İsveç 'de sigara içen kükürt işçilerinde kronik bronşit prevalansı diğer sigara içicilerinin 10 katı bulunmuştur. Kömür tozuna maruziyet, kronik bronşit ve amfizem gelişimi açısından bir risk faktörüdür.
- 4) Sosyoekonomik durum
- 5) Enfeksiyonlar (özellikle çocukluk çağı enfeksiyonları)
- 6) Herediter faktörler

IgA eksikliği kronik bronşit için predispozan neden değildir.

* KRONİK BRONŞİT & FONKSİYON:

Hastalığın temel özelliği ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir. Bu durum CO₂ retansiyonu ve hipoksemiye yol açmaktadır. Bu hastalarda kan ventilasyon/perfüzyon oranının düşük olduğu bölgelere gittiği için şiddetli hipoksemi meydana gelmektedir. Alveoloarteriyel O₂ farkının en önemli nedeni fizyolojik şanttır. Ventilasyon/perfüzyon dengesizliği gerek hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon gerekse Lambert kanalları ve Kohn porları aracılığıyla meydana getirilen kollateral solunumla azaltılabilir.

* KRONİK BRONŞİT & KLİNİK:

Virus enfeksiyonları klinik alevlenmelerin yaklaşık yarısından sorumludur. Amfizemde kardiyak debi düşük iken kronik bronşitte yüksektir. Amfizeme göre kronik bronşitte hipoksi ve hiperkapni daha belirgindir. Hafif veya orta derecede santrasiner amfizem kronik bronşitle sıklıkla beraberdir. Erken inspiryum ralleri kronik bronşit için tipiktir. Kronik bronşit klinik olarak 3 grupta incelenir.

- 1) Basit kronik bronşit: Havayolu hiperreaktivitesi olmayan kişilerde düşük miktarlardaki iritanlarla ortaya çıkan prodüktif öksürükle karakterize bir sendromdur. Artmış balgam üretimi, azalmış siliyer aktivite ve bronşiyal enfeksiyonlara yatkınlık vardır. Sigara içenlerde görülen sabah öksürüğü yada balgamı normal bir bulgu değil basit kronik bronşittir.
- 2) Kronik obstrüktif bronşit: İritasyonun devam etmesi sonucunda mukus bez, goblet hücre hipertrofisi, kıkırdak atrofisi, fibrozis, granülasyon dokusu oluşmasıyla karakterize irreversibl değişikliklerin olduğu dönemdir.
- 3) Astmatik bronşit: Ataklar şeklinde bronkospazm ile birlikte yoğun balgam üretimiyle karakterize bir sendromdur.

* KRONİK BRONŞİT & PATOLOJİ:

Kronik bronşitte ilk patolojik değişiklik goblet hücrelerinin sayıca artışıdır. Normalde büyük bronşlarda goblet hücrelerinin silli epitel hücrelerine oranı 1/4 iken kronik bronşitte bu oran 1/2 veya 1/1 olur. Normalde terminal bronşiyolde goblet hücreleri görülmezken kronik bronşitte bu hücreler gitgide artan oranlarda görülmeye başlar ve bronşiyol lümeni alveollere kadar mukus ile tıkanır. Kronik bronşitte diğer patolojik değişiklikler skuamöz metaplazi, mukus bezi hipertrofisi, kıkırdak atrofisi ve enflamasyon

bulgularıdır. Bronş mukozasındaki bezler seröz-müköz olmak üzere karışık iken kronik bronşitte tüm bezler mukoid karakter kazanırlar. Seröz bezler laktoferrin, lizozim ve düşük molekül ağırlıklı proteaz içerdiğinden bu bezlerin kaybı bakteriyel kolonizasyona zemin hazırlamaktadır.

Bez-bronş duvarı kalınlık oranı normalde 0.3 iken kronik bronşitte 0.5 olur. Kronik bronşitte segment bronşları ve dallarında kıkırdaklar sayıca, büyüklükçe ve kalınlıkça azalır. Bu da bronş kompresyonuna neden olur. Kronik bronşitte yangı belirtileri genellikle polimorf lökositlerin lümen içine birikmesi ile sınırlıdır.

Kronik bronşitteki en karakteristik bulgu mukus bezlerindeki genişleme ve Goblet hücre hiperplazisi olmakla beraber mukozal atrofi, fokal skuamöz metaplazi, silli hücre sayısında azalma, siliyer anomaliler, mukozada mikroapseler, pürülan eksuda, granülasyon dokusu, peribronşiyal fibrozis ve dağınık skar dokuları gözlenebilir.

*** KRONİK BRONŞİT & PROGNOZ:**

Sigara tiryakilerinde mortalite, alışkanlığı bulunmayanlardan 10-25 kez daha fazladır.

*** KRONİK BRONŞİT & RADYOLOJİ:**

Olguların % 40-50 'sinde akciğer grafisi normaldir. Bronş duvarı kalınlaşmasına bağlı olarak orta zonlarda ray görüntüsü olabilir. Bronkovasküler dallanmada artış gözlenebilir.

*** KRONİK BRONŞİT & SEROLOJİ:**

Burns ve May, mukopürülan bronşitli hastaların % 69 'nda Hemofilus influenza antikoru bulmuşlardır. Kronik bronşitli hastaların pnömokok ve Hemofilus influenza 'ya karşı IgM titresinde 4 katlık artış gösterme olasılıkları daha fazladır.

*** KRONİK BRONŞİT & SİGARA:**

Deney hayvanlarında trakeostomi tüpünden yoğun sigara ekspozite edildiğinde hayvanların epitel hücrelerinin sıyrılıp kaybolduğu, goblet hücrelerinde artma olduğu ve skuamöz metaplazi meydana geldiği gözlenmiştir. Ancak bu bulgular sigaradan başka, örneğin lahana yapraklarının dumanı ile de oluşturulmuştur.

*** KRONİK BRONŞİT & TİP:**

Morfolojik olarak 5 tip kronik bronşit vardır:

- 1) Kataral kronik bronşit: Goblet hücreleri ve submukozal bezlerdeki artma nedeniyle sürekli balgam çıkarırlar.
- 2) Kronik intramural bronşit: Akut viral bronşit üzerine eklenmiş bakteriyel enfeksiyon sonrasında ortaya çıkar. Yine kronik sinüzit ve gastroözefajiyal reflü de kronik intramural bronşite yol açar. Subepitelyal lenfoplazmositer infiltrasyon vardır.
- 3) Hipertrofik bronşit: Tekrarlayan enfeksiyonlardan sonra bronş mukozasında polipoid kalınlaşmalar görülür.
- 4) Kronik destrüktif bronşit: Mukoza atrofik ve soluktur. İrreversibl havayolu obstrüksiyonu oluşur. Trakea üçgen şeklinde, kılıç kını şeklini almıştır.
- 5) Kronik peribronşit: Kronik bronşitin en ağır formudur. Bronş duvarının tümü ve etrafındaki doku tahrip olmuş yerini skar dokusuna bırakmıştır.

*** KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİ & ETİYOLOJİ:**

Hastalık ilk kez 1960 yılında Christoforis ve Molnar tarafından tanımlanmış ve 1969 yılında Carrington ve arkadaşları tarafından bu vakalar toplanıp bir seri halinde literatüre kaydedilmiştir. Kronik eozinofilik pnömoninin etiyojisi tam bilinmemektedir. Bazan allerjik rinitin desensitizasyonu sırasında, bazan de derinin immün kompleks vaskülitisi esnasında meydana gelebilmektedir. Hastalığın eşyumuza ikizlerinde de gözlenmesi zeminde familyal bir genetik predispozisyon olduğunu düşündürmektedir. Kronik eozinofilik pnömoni, histiyositik lenfomaya, uzun süreli romatoid artrit, Coccidioides enfeksiyonuna, astım ve kolitis ülserozaya eşlik edebilir.

*** KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİ & KLİNİK:**

Kronik eozinofilik pnömonilerin çoğu kafkas ırkındandır. Özgeçmişte sigaranın önemli bir rolü olmamakla beraber olguların 1/2-1/3 kadarında atopi, allerjik rinit veya nazal polip anamnezi alınabilir. Diğer yandan hastaların 2/3 'nden fazlasında adult başlangıçlı astma tablosu vardır.

Kronik eozinofilik pnömoni her yaşta görülebilsen de 40-50 yaşta en sıktır. Hastalık nerdeyse kadınlarda 2 kat daha fazla görülür. Hatta bazan hamilelik esnasında ortaya çıkar. Carrington 'un serisinin tümünün kadın olması kronik eozinofilik pnömoninin ilk başlarda kadınlara özgü bir hastalık olarak tanınmasına neden olmuştur. Ancak Hayaka ve Umeki 'nin serilerinde erkeklerin bulunması bu öngörüğü yıkmıştır. 60 yaşın üzerinde kadın-erkek farkının belirgin olmadığı düşünülmektedir. Akut eozinofilik pnömoniyle kıyaslandığında kronik eozinofilik pnömoni daha subakut bir seyir izlemektedir. Olguların semptomları genellikle tanıdan birkaç ay önce vardır. Kronik eozinofilik pnömonide gerek klinik bulgular gerekse semptomlar nonspesifiktir. En bilinen yakınmalar subfebril ateş, kişiyi sırsıklam bırakan gece terlemeleri ve ılımlı kilo kaybıdır. Öksürük önceleri nonproduktif, daha sonra produktif hal alır ve balgam genellikle mukoidir. Bazan dispne, halsizlik, yüksek ateş ve hemoptizi görülebilir. Zaten Carrington 'un serisinde de 9 olgunun ikisinde minör hemoptizi olmuştur. Ekstrapulmoner belirtiler nadir olup pekçok organı ilgilendirebilir.

*** KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİ & LABORATUVAR:**

Kronik eozinofilik pnömoni hem kan hem de bronş lavaj sıvısında artmış eozinofil sayısı ile karakterizedir. BAL eozinofilisi % 14-75 arasında değişmekte, genellikle % 30-50 civarında olmaktadır. Kronik eozinofilik pnömonide % 66-86 oranında periferik kan eozinofilisi gözlenmektedir. Yani her kronik eozinofilik pnömoni olgusunda periferik kan eozinofilisi olmak zorunda değildir. Zaten Carrington 'un vakalarının 1/3 'nde periferik kan eozinofilisi yoktur.

Kronik eozinofilik pnömonide normokrom normositer anemi ve trombositopeni rastlanılabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı 100 mm/sa gibi değerlere sıkça ulaşır. IgE düzeyi normal veya 1/3 olguda hafifçe yükselmiştir. Solunum fonksiyon testlerindeki anomaliler hastalığın dönemine ve ciddiyetine bağlıdır. Tipik bulgu orta derecede restriktif paternidir. DLCO düşmüş, alveoloarteriyel oksijen gradiyenti hafifçe artmıştır. Küçük havayolu disfonksiyonu gözlenebilir. Astmatik komponenti olanlarda obstrüktif defekt izlenmesi doğaldır. Olgularda hipoksemi genellikle vardır.

*** KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİ & PATOGENEZ:**

Kronik eozinofilik pnömoni olguların eozinofilleri ICAM-1, CD11b, MHC Class II gibi aktivasyon markırı sayılabilecek yüzey moleküllerini ekspresse etmektedirler. Kronik eozinofilik pnömonide akciğerdeki eozinofillerin fosfodiesteraz ve respiratuvar burst aktivitelerinin arttığı saptanmıştır. Bununla beraber astımlıların eozinofillerinde başlıca sitozolik fosfodiesteraz enzim aktivitesi artarken kronik eozinofilik pnömonide plazma membranı ile ilişkili fosfodiesteraz aktivitesi artmaktadır. Bu gözlem kronik eozinofilik pnömonide eozinofillerin astımdan farklı bir aktivasyon sinyali aldıklarını göstermektedir. Kronik eozinofilik pnömonide BAL sıvısı ve serum ECP düzeyleri arttığından ve dokuda MBP depozitleri gözleendiğinden bu aktivasyon sinyaline eozinofil degranülasyonunun eşlik ettiği düşünülmektedir. Kronik eozinofilik pnömonide BAL sıvısı IgA ve ECP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu kronik eozinofilik pnömonide IgA'nın da eozinofil degranülasyonuna katkıda bulunabileceği izlenimini vermektedir. Kronik eozinofilik pnömonide doku RANTES, IL-5, IL-6, IL-10 ve G-CSF ekspresyonlarının arttığı bildirilmiş olmakla beraber bazı araştırmacılar bu olgularda BAL sıvısı IL-5 düzeylerini düşük bulmuşlardır.

*** KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİ & PATOLOJİ:**

Kronik eozinofilik pnömoni histopatolojik olarak eozinofillerin alveoler boşluklara infiltrasyonu ile karakterizedir. Bununla beraber eozinofil infiltrasyonu alveoler boşlukları olduğu gibi pulmoner intersisyumu da tutmuştur. Bu lokalizasyonlarda hakim hücre eozinofiller olmakla beraber makrofajlar, lenfosit ve plazmositler de hafif-orta derecede enflamatuvar reaksiyona katılmaktadırlar. Kronik eozinofilik pnömonide makrofaj veya histiositlerin gerek dejenere eozinofilleri gerekse Charcot-Leyden kristallerini inkorpore ettiği gözlenebilir. Kronik eozinofilik pnömonideki bu enflamatuvar süreç ekseriya alveol duvarlarında nekroz yapmadan akciğer parankim çatısını bozmaktadır. Yalnız olguların % 20 'sinde ciddi intraalveoler nekroz, eozinofilik mikroapseler gözlenebilmektedir. Bu reaksiyona vaskülit ve kazeifikasyon göstermeyen granülomlar eşlik ettiğinden zeminde hücreyel bir immün reaksiyonun var olabileceği düşünülmektedir. Kronik eozinofilik pnömonide görülen nonnekrotizan

mikroanjiitis tablosunun daha çok küçük venülleri tuttuğu bildirilmiştir. Olguların 1/3 'nde proliferatif bronşiyolitisi obliterans saptanabilir. Bronşiyal duvarda IgM, IgG, IgA birikimi, bazal membranda kalınlaşma, kapiller endotelde fokal ödem, parsiyel degranülasyon gösteren mast hücrelerine rastlanılabilir. Kronik eozinofilik pnömonide alveol ultrastrüktürüne yakından bakılırsa bol miktarda parçalanmış eozinofil, pulmoner vaskülatürde serbest eozinofil granülleri ve parankimal lezyonlarda MBP depozitleri olduğu görülebilir. Proteinöz alveolar eksuda içinde multinükleer histiyositler izlenebilir. Alveolü döşeyen hücrelerde dökülme, pnömositlerde dejenerasyon ve nekroz olabileceği gibi bazı alanlarda fokal tip 2 pnömosit hiperplazisi saptanabilir.

*** KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİ & PROGNOZ:**

Kronik eozinofilik pnömoninin prognozu kortikoterapi ile iyidir. Olgular nadiren akciğer fibrozisi ve bal peteği akciğeri ile komplike olabilir. Hastaların % 10 'undan azında spontan rezolüsyon görülür. Bazı olgularda remisyondan sonra küçük havayolu disfonksiyonu meydana gelebilmektedir. Tedavisiz olgular wheesing ile seyreden progressif dispneye girerler. Tedavi edilmeyen olgularda yakınmalar haftalar veya aylarca sürebilir. Kronik eozinofilik pnömoni her ne kadar subakut bir gidişat gösterse de bazan hızlı bir tablo oluşturup hastayı ciddi hipoksemiye veya ARDS 'ye sokabilir.

*** KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİ & RADYOLOJİ:**

Hastalığın klasik radyolojik bulgusu: Bilateral periferik akciğer alanlarını tutan, lobar veya segmenter dağılım göstermeyen düzensiz opasitelerdir. Bu opasiteler özellikle aksiller ve apikal bölgeleri tutsa da bazal bölgelerde de bulunabilirler ve loküle plevral efüzyonları taklit edebilirler. İnfiltratların 2/3 dış akciğer alanlarını tutması nedeniyle hastalık radyolojik olarak "pulmoner ödemin fotografik negatifi" diye tanımlanmıştır. Konsolidasyon alanları yoğun, yama tarzı, düzensiz konturlu olmayabilen opasiteler olarak görülürler. Loeffler sendromunun aksine kronik eozinofilik pnömonideki radyolojik infiltratlar göç edici nitelikte değildir. Bu infiltrasyonların bir diğer karakteristiği ise kortikosteroid tedaviyle hızla iyileşmeleri ancak hastalığın rekürrenslerinde aynı lokalizasyonlarda opasitelerin tekrar ortaya çıkmasıdır. Bu infiltrasyonların rezolüsyonu sırasında vertikal bantlar ortaya çıkabilmektedir. Kronik eozinofilik pnömoninin tipik BT bulgusu periferik akciğer alanlarını tutan, havalı alanlar içeren konsolidasyondur. İki aydan daha fazla zamandır semptomatik kalan olgularda band benzeri lineer opasiteler görülebilir. Diğer toraks BT bulguları: nodüler infiltratlar, buzlu cam görünümü, fibrozis, mediastinal lenfadenopati, lineer, oblik veya vertikal dansite artışlarıdır.

*** KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİ & TANI:**

Kronik eozinofilik pnömonide akut eozinofilik pnömoniden farklı olarak anlamlı bir periferik kan eozinofilisi olduğu ifade edilmiştir. Ancak her kronik eozinofilik pnömoni olgusunda periferik kan eozinofilisi gözlenmediğinden tanı zorlukları yaşanabilmektedir. Diğer yandan periferik kan eozinofilisi + tipik ters akciğer ödemi görüntüsü olguların ancak % 28 'nde görülebilmektedir. Hastalığın tanısı klinik, radyolojik ve BAL bulgularıyla ve bir enfeksiyon ajanının izole edilmemesiyle konmaktadır.

Kronik eozinofilik pnömoni ayırıcı tanısında tüberküloz, kriptokokkozis, sarkoidozis, Loeffler sendromu, BOOP, deskuvamatif intersisyel pnömoni, eozinofilik granülom unutulmamalıdır.

*** KRONİK EOZİNOFİLİK PNÖMONİ & TEDAVİ:**

Kronik eozinofilik pnömonide tedavinin esasını kortikosteroidler teşkil etmektedir. Pekçok olguda 40 mg prednison ile 6 saatte klinik düzelme elde edilmekte, periferik kan eozinofilisi, dispne ve öksürük sıklığı azalmaktadır. Hipoksi, kortikoterapi ile 2-3 günde düzelirken radyografik iyileşme 1-2 hafta içinde elde edilir. Semptomların tamamen düzelmesi 2-3 haftada, akciğer grafisinin normale dönmesi 2 ay içinde gerçekleşir. Kronik eozinofilik pnömonide nadiren yüksek kortikosteroid dozlarına ihtiyaç duyulabilir. Kortikoterapi hızlı bir düzelme sağlamakla beraber başlıca komplikasyon relapslardır. Bunun nedeni de steroid tedavisindeki uygunsuzluk veya yetersizliktir. 10-14 gün boyunca 40 mg/gün prednison tedavisini alan olguların % 58-80 'nde relaps meydana gelmektedir. Relapslar genelde 1-3 ay gibi kısa süreli kortikoterapi gören olgularda meydana gelmektedir.

Hastalığın kontrol altında tutulabilmesi için başlangıç tedavisinin (40 mg/gün prednisolon) 1-3 sene boyunca sürdürülmesi gerekebilir. Bazı yazarlar idame steroid tedavisinin 5 sene devam etmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Olguların % 25 'nin sürekli 2.5-10 mg/gün prednison idame tedavisi alması gerekebilir. Rekürrenslerde kortikosteroid dozu yükseltilerek tedavi yapılmalıdır.

*** KRONİK GRANÜLOMATOZ HASTALIK:**

NADP oksidaz kompleksindeki defektler kendini “kronik granülomatoz hastalık” şeklinde göstermektedir. Fagositlerin solunumsal oksidaz aktivitesi yetersizliği gösterdiği dört birbiriyle ilişkili genetik hastalığı kapsamaktadır. Bunlardan biri X’e bağlı resesif iken diğer üçü otozomal resesiftir. Kronik granülomatoz hastalıkta patojenik bakteri, fungus ve parazitlere duyarlılık gelişmekte, bu durum özellikle katalaz(+) bakterilere verilen savunma yanıtını etkilemektedir. Kronik granülomatoz hastalıkta eozinofillerin Candida albicans’ı fagosit ettikleri ancak öldüremedikleri gözlenmiştir. Genetik çalışmalar kronik granülomatoz hastalıkta sitokrom b subünitlerinde defektler olduğunu göstermiştir. Bunların içinde moleküler oksijene elektronu veren ve dolayısıyla süperoksid anyonunu oluşturan terminal bileşik olan sitokrom b558 önemli bir yer tutmaktadır.

Nitroblue tetrazolium testi tanı koydurucu niteliktedir. Hastanın aktive nötrofillerinin nitroblue tetrazolium ‘u azaltamaması hastalık için patognomoniktir. Bu test, dihidrorodamin-123 fluoresan kullanarak uygulanan akım sitometri testi ile doğrulanabilir. Ayırıcı tanıda glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği akılda tutulmalıdır.

*** KRONİK NEKROTİZAN ASPERGİLLOZİS:**

Aspergillomanın değişik bir formu olarak kabul edilmektedir. Altta yatan kronik akciğer hastalığı veya kavitesi bulunan, diyabetli veya uzun süre kortikosteroid kullananlarda sıktır. Bu hastalarda kavite veya ektazik bronş içindeki fungusların kavite duvarına ve çevre dokulara yavaş invazyon gösterdiği saptanır. Bu invazyon plevraya kadar uzanabilir. Amfoterisin-B, invazyonu yavaşlatmaktadır. Genel durumu uygun hastalarda torakotomi, rezeksiyon ve drenaj önerilmektedir.

*** KRONİK YORGUNLUK SENDROMU:**

Killer T lenfosit işlevlerinde azalma, lenfositlerin mitojenlere ve çözünebilir antijenlere karşı proliferatif yanıtında azalma, B lenfosit ve (CD4+) ve (CD8+) hücrelerde artma bildirilmiştir. Bu bulgular viral enfeksiyonlarda görülenlere uymaktadır. Hastalıkta bazal glukokortikoid düzeyleri azalmıştır.

*** KRONOBİYOLOJİ:**

Temel doğal ritimler gök cisimlerinin hareketleriyle bağlantılıdır. Örneğin dünyanın dönüşü gece/gündüz çevriminden; ayın dünya etrafında dönüşü aylık çevrimden; dünyanın ekseninin presesyonu mevsimsel çevrimden ve dünyanın güneşin etrafında dönüşü yıllık çevrimden sorumludur. Biyolojik ritimler ultradiyen (saniyeler, dakikalar, en fazla birkaç saat), sirkadiyen (24 saat), sirkamensuval (30 gün) ve sirkannuel (1 yıl) olabilir. Vücut sıcaklığı sirkadiyen ritim gösterir. Sabah en düşük, öğleden sonra en yüksektir. Arter basıncı öğlene doğru maksimum düzeye ulaşır. Kolesterol düzeyleri kış aylarında yükselir. Sabahları trombosit agregasyon eğilimi artar. Renin ve adrenalin sabah saatlerinde en yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşırlar. Kalbin oksijen gereksinimi sabah 07.00 ile 12.00 arasında en yüksektir. Kan basıncındaki temel sirkadiyen ritim geceleri görülen düşüş ve gün boyunca görülen yükselmedir. Nabız profili de kan basıncı profiline paralel seyredir. Ocak-şubat aylarında tansiyon arteriyel yükselir. Sabah noradrenalin ve adrenalin salınımı fazladır. Sabahları fibrinolitik sistem aktivitesi düşer.

*** KRUKENBERG TÜMÖRÜ:**

Overe metastaz yapmış gastrointestinal karsinomdur. **OVER METASTAZI’NA BAKINIZ.**

*** KRUP: BAKINIZ LARİNGOTRAKEOBRONŞİT**

*** KSANTİN TÜREVLERİ:**

Teofilin: 1,3 dimetil ksantin iken kafein 1,3,7 trimetil ksantindir.

*** KSENOTRANSPLANTASYON & TARİHÇE:**

1863 ‘de bir Rus cerrah ilk kez hayvan dokusunun bir insana naklini gerçekleştirmiştir. Bir köpekten alınan kafatası parçası bir Rus asilzadesine takılmıştır. Ameliyatın başarılı geçmesine rağmen kilisenin baskısıyla bu parça çıkartılmıştır. 1900 ‘lü yıllarda bir İngiliz askeri cerrahı, yanık tedavisinde

yüzlerce kez kurbağa derisini kullandığını iddia etmiştir. 1920 'de Paris 'te göçmen olarak yaşayan doktor Serge Varanoff, maymun testiküler dokularını yaşlı erkeklere nakletmiştir. Sonucun başarılı olduğunu söylemesine karşın uzmanlar olaya kuku ile bakmışlardır. 1963-1965 yıllarında ABD 'de 13 hastaya şempanze böbrekleri nakledilmiş, hastaların biri dokuz ay boyunca sorunsuz olarak böbrekleri taşımıştır. Şiddetli elektrolit dengesizliğinden dolayı böbrekler çıkarıldığında rejeksiyon belirtisi görülmemiştir. Ardından 1964 yılında ABD 'de bir şempanze kalbi insana nakledilir. Ancak kalp vücuda küçük geldiğinden 2 saat içinde iflas eder. 1984 'de prematür doğan bir bebeğe babun kalbi takılır. Ancak hasta 20 gün yaşar. 1992 'de ABD 'de babundan insana ilk kez karaciğer nakledilir. Hasta 2 ay yeni karaciğeriyle yaşar. Ancak yüksek doz immünosupressif kullandığından ölür. 1997 'de domuz fütüsünden alınan nöronlar Parkinsonlu hastalara nakledilir. Bu hücreler bir hastanın beyninde 7 aydan fazla bir süre etkinlik gösterir.

* KUVANTUM MEKANİĞİ & ELEKTRON:

Elektronun atomdaki yeri 4 kuvant sayısı ile belirlenir: Baş kuvant sayısı, açılal kuvant sayısı, manyetik kuvant sayısı, spin kuvant sayısı.

Baş kuvant sayısı (n) harfiyle sembolize edilir. Açılal kuvant sayısı ise (l) harfiyle gösterilir. Açılal kuvant sayısı enerji bölgesindeki orbitallerin geometrik şeklini belirler ve $l = n-1$ 'dir.

$n = 1$ için $l = 0$ (s orbitali) 'dir. Bu orbital küreseldir. $n = 2$ için $l = 1$ (p orbitali) 'dir. p orbitali armut şeklinde olup P_x , P_y ve P_z olmak üzere 3 boyutta yerleşmiştir.

($n=1$) 'de yani atomun çevresindeki 1. yörüngede sadece s orbitali olduğu için ancak 2 elektron bulunabilir. Oysa ($n=2$) 'de yani nükleusun çevresindeki ikinci yörüngede s ve p orbitalleri vardır. Bu nedenle ikinci yörüngede $2 + 6$ yani 8 elektron dönmektedir. Bir yörüngenin alabileceği maksimum elektron sayısı kabaca $2n^2$ formülünden bulunabilir. ($n = 2$) için 8, ($n = 3$) için 18 elektron kapasitesi mevcuttur. Elektronun çekirdek çevresindeki yörüngesi sinüzoidal bir eğri şeklindedir.

Manyetik kuvant sayısı (m) harfiyle gösterilir ve $m = 2n-1$ formülüyle hesaplanır. Manyetik kuvant sayısı orbital cinslerinin sayısını vermektedir.

$n = 1$ için $m = 1$ tane s orbitali

$n = 2$ için $m = 3$ tane p orbitali

$n = 3$ için $m = 5$ tane d orbitali

$n = 4$ için $m = 7$ tane f orbitali vardır.

Spin kuvant sayısı ise bir orbitalin maksimum 2 elektron alabileceğini ve orbital içinde elektron dönme yönlerinin farklı olacağını ifade eder.

* KUVARTZ:

Kuvartz silikon dioksit 'ten ibaret bir silikattır. Kuvartz 'a bağlanan protein ancak globulin olabilir. Bu bağlanma sadece serbest bir metalik köprüyle (bakır gibi) gerçekleşebilir. Kuvartz kristallerinin beta ve gama globulinler için spesifik bir absorpsiyon özelliği vardır. Kuvartz kristalleri sıkıştırıldıklarında piezoelektrik akım meydana getirirler. Akım verildiği zaman ise genişlerler. Kuvartzın fibrojenik niteliği kömür, karbon ve kalay oksitten daha fazladır.

* KUDUZ:

Kuduz aşısı fenol, ultraviole radyasyonu, beta-propiolakton ile inaktive edilir. Ajan hipotalamus piramidal hücreleriyle serebellar purkinje hücrelerini sever. İntrastoplazmik NEGRİ cisimcikleri görülebilir. Şüpheli temastan önce 1 hafta arayla 2 doz yapılır. 2-3 hafta sonra üçüncü doz uygulanır. Mikroorganizmayla karşılaştıktan sonra ise kuduz immünoglobulin verilir. Titre (1/16) 'nın üstündeyse 2 yıl korur. Aşılanmamış olana 0, 3, 7, 14, 28, 90. günlerde 6 doz şeklinde aşı yapılabilir. Köpekler kuduz belirtileri vermeden 7-14 gün önceden Rabies virusunu salyalarıyla saçmaya başlarlar.

* KULCHITSKY HÜCRESESİ:

Feyrter hücresi de denilen bu hücreler solunum yolları bazal hücrelerinden biridir. Argentaaffin-pozitif arjirofilik hücreler ışık mikroskobuyla bile yüzey epitelinin içinde saptanabilir. Bu hücreler tek tek veya gruplar halinde sinir lifleriyle ilişkili olup bu halleriyle nöroepitelyal cisim adı da verilmektedir.

Bu hücrelerin nöroektodermal kaynaklı olduğu, endokrin ve kemoreseptör fonksiyonu olduğu sanılıyor. Bombesin gibi peptidler, değişik biyojenik aminler taşıdıklarından vasküler/bronşiyal düz kas tonüsü, mukus sekresyonu ve siliyer aktiviteyi de etkileyebilirler. Serotonin ve nöron-spesifik enolaz için

immünoreaktivite verirler. Bombesin benzeri immünoreaktivite prepartum en yüksek seviyeye ulaşır postpartum dönemde azalmaktadır. Postnatal dönemde bu hücrelerde kalsitonin ve leu-enkefalin reaktivitesi de ortaya çıkmaktadır. Kultchitsky hücrelerinin salgıladığı biyojenik aminler ile lobül büyümesi ve diferansiyasyonunu veya akciğerin hipoksiye verdiği cevabı etkilediği iddia edilmiştir (Eur Respir J 1992; 5: 93-104).

*** KULUÇKA SÜRESİ:**

Difteri, İnfluenza, erizipel, kızıl, kolera, menengokoksik menenjitin kuluçka süresi 1-7 gündür. Kızamık, çiçek, tifonun kuluçka süresi ise 7-10 gün kadardır. Kabakulak, kızamıkçık ve su çiçeğinde 14-21 gündür.

*** KUPULOLİTİYAZİS:**

Posterior semisirküler kanalın kubbesinde buşon olmasıdır. Benign paroksizmal vertigoya yol açabilir.

*** KUSMA & REFLEKS:**

Barsak mukozasındaki kemoreseptörlerin lokal irritasyonu nedeniyle oluşan kusma, kusma merkezine afferent vagal ve sempatik yollarla iletilir. Dolaşıma giren toksinler area postrema 'daki kemoreseptör trigger zonu uyarır ve nöronal afferentler bilgiyi buradan kusma merkezine iletirler. Area postrema sirkumventriküler organlardan biridir. Area postrema, vagal afferentlerden gelen uyarıyı alır ve ayrıca, vagal ve sempatik afferentlerden gelen periferik uyarımlar için ana merkez olan "nukleus traktus solitarius" ile de nöronal bağlantıları vardır.

Kusma refleksi solgunluk, terleme ve bradikardi ile karakterize prodromal vazovagal fazı takiben gelişir ve bunu epiglot ile yumuşak damağın yükselmesi izler. Ardından kusma merkezi tarafından aktive edilen motor uyarılar alt özefagus sfinkterinde relaksasyon yaparken pylor, diyafragma, torasik ve abdominal kaslarında kontraksiyonu tetikleyerek mide içeriğinin ağızdan fırlatılmasına neden olur.

Farinksten gelen afferent nöral uyarılar da nukleus traktus solitarius 'dan geçerek kusma merkezine giderler. İç kulaktaki vestibüler aparatustan gelen uyarılar vestibular nukleus ve serebellumdan geçerek kusma merkezine ulaşırlar. Bu, taşıt tutması, Meniere hastalığına bağlı vertigo ve diğer labirent bozukluklarına bağlı bulantı ve kusmayı açıklar. Kusma merkezine giden kortikal afferentler ayrıca, hoş olmayan görüntü ve kokulara karşı ve şartlanmış (feed forward refleksi) kusmaya neden olabilir.

*** KUSSMAUL SOLUNUMU:**

Üremi, diyabet koması gibi metabolik asidoz hallerinde akciğer kompensasyonunun aşırı artışıdır. Burada çok büyük volümlü inspiyumlar alveol ventilasyonunu arttırarak daha fazla CO₂ atılmasına ve asidozun kompanzasyonuna neden olur.

*** KUŞCU AKCİĞERİ: BAKINIZ PNÖMONİ & HİPERSENSİTİVİTE**

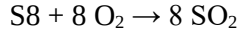
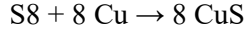
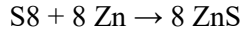
Kuş besleyenlerin akciğeri hastalığında, kuş tüylerinin proteinine karşı duyarlılık vardır. Produktif öksürük, progressif dispne, subfebril ateş önde gelen semptomlardır. Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı görülebilir. Patolojik olarak intersiyel pnömoni ve granülomatoz vardır. Özellikle bazallerde daha belirgin duyulan ince raller vardır. Akciğer filminde intersiyel infiltrasyonlar ve ince nodüller göze çarpar. DLCO düşer.

*** KÜKÜRT & BİYOLÖJİ:**

İnsan kanında kükürt konsantrasyonu 0.5-1.1 mg/dl kadardır. Kükürt detoksifikasyonda görevli olup glutatyon, biotin, lipoik asid, insülin, tiamin, heparin, koenzim A 'nın yapısına katılır. Diğer yandan sistin, sistein ve metiyonin gibi kükürtlü aminoasitler keratin molekülünün bileşimine bolca katılırlar. Kükürt idrarla atılmaktadır.

*** KÜKÜRT & KİMYA:**

Kükürt doğada serbest ve metal sülfürleri halinde bulunur. Katı kükürt ise S8 moleküllerinden oluşur. Katı kükürtte bu molekülleri Van Der Waals kuvvetleri bir arada tutar. Kükürt metallerle tepkime vererek sülfürleri oluşturur:



*** KÜMMEL NOKTASI:**

Göbeğin 1-2 cm. altındaki alanın biraz sağdır.

*** K VİTAMİNİ:**

Hipermetabolik durumlar pıhtılaşma faktörlerinin katabolizmasını artırır. İki veya üçüncü kuşak sefalosporinler K vitaminin aktif forma geçişini inhibe ederler. Sulfonamidler bakteriyel florayı bozduklarından K vitamini eksikliğine yol açarlar. K vitamini noksanlığında sadece fitonadion kullanılabilir. Çünkü plazma türevleri kullanıldığı takdirde hepatite yol açma tehlikesi vardır.

*** KWEİM TESTİ:**

Kweim-Siltzbach testinde sarkoid lenf bezi dokusundan hazırlanan homojen süspansiyondan 0.2 ml. deri içinde enjekte edilir. 4 hafta sonra oluşan 0.5 cm. çaplı nodül çıkarılır. Histolojisi sarkoidoza tipiktir. Sarkoidozda % 50-90 Kweim testi pozitifliği olur. Rejyonel enterit, tüberküloz, lösemide hatta normal insanlarda bile yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Testin diğer adı Kweim-Nickerson testidir. Antijenin standardizasyonundaki başarısızlık Amerika Birleşik Devletlerinde testin kullanımını azaltmıştır.

*** LABİRENTİT:**

Oldukça ani biçimde başlayan, günler yada haftalar sonra geçen, başın hareketleriyle kötüleşen ağır ve sürekli vertigo vardır. Aralıklı ortaya çıkıp dakikalar yada saatler süren sürekli vertigo episodları olur. Aminoglikozidler bir labirentit nedenidir. İtirme normaldir. Başın döndürülmesiyle aralıklı vertigo atakları ortaya çıkar. Vestibüler nöronitli hastalarda genellikle spontan horizontal nistagmus vardır. Bazan rotatuvar nistagmusla beraberdir. Baş asma manevrasından 5-15 saniye sonra vertigo başlar ve 2-30 saniye sürer. Yatakta döndüğünde fırıldak gibi dönme hissi aldığını belirtebilir.

*** LABİUM MAJUS:**

Erkekteki karşılığı skrotumdur. Labium majus 7-8 cm 'dir. Labium majus içinde corpus adyposum vardır. Ligamentum rotundum corpus adyposum da sonlanır. Comissura posterior anüsten 3-4 cm. uzaklıktadır.

*** LABİUM MINUS:**

Yenidoğanda sebace bezi içermez. Çocuklukta oluşmaya başlar. Gebelikte bu bezler iyice artar ve yaşlılıkta kaybolur. Sebace bezler smegma salgırlar. Smegma praeputium clitoridis altında ve sulkus nemfolabialis 'de (interlabial sulkusda) bulunur. Labium minus düz kas, elastik lif, yağsız bağ dokusu içerdiğinden erektile bir organdır. Onani sonucu labium minuslar büyüyüp sarkarlar. Labium minusların erkekteki karşılığı penisi örten deridir. Çift labium minus olmasına "sekonder nymphae" denir.

*** LACET TESTİ: Turnike testi.**

Manşon 5 dakika kalır. Bu süre sonunda beşin üzerinde peteşi varsa patolojiktir.

*** LAKTASYON:**

Laktasyon açısından en önemli hormon LTH olmasına rağmen süt sekresyonu için östrojen, progesteron dışında growth hormon, kortizol ve parat hormona da ihtiyaç vardır. Buna karşın hipotalamustan salgılanan dopamin LTH sekresyonunu % 10 düzeyine indirebilecek bir etkiye sahiptir. Dolayısıyla hipotalamus veya hipotalamo-hipofizer sistemin harabiyeti ön hipofiz hormonlarının sekresyonunu baskımlarken LTH salgısını artırır. Östrojen memede duktus ve stromayı geliştirir. Bezlerde yağ birikimini sağlar.

Oksitosin myoepitelyal hücrelerde kontraksiyon ile sütün alveollerden duktusa geçmesini sağlar. Böylece bebeğin memeyi emmeye başlamasından sonra 30 saniye-1 dakika içinde sütün akmaya başladığı görülür. Bir memenin emilmesi yalnız onda değil öteki memede de süt akışına neden olur. Bebeğin ağlamasını işiten annede çoğu kez sütün fırlatılması, bu sesin hipotalamus için yeterli bir sinyal

olmasındandır. Laktasyonda yaklaşık 1.5 litre süt oluşabilir. Aşırı dozda oksitosin uterusu spazm yarattığından plasental kan akımının azalmasına ve fetusun ölümüne neden olabilir. Jeneralize sempatik aktivasyon oksitosin salgısını inhibe etmektedir.

* **LAKTAT DEHİDROGENAZ:**

Laktatın piruvata oksidasyonunu NAD aracılığıyla katalizler. LDH aktivitesi vücudun tüm hücrelerinde bulunur. Bununla beraber kalp, iskelet kası, böbrek, karaciğer ve eritrosit LDH 'dan zengin hücrelerdir. LDH 'ın izozimleri pH = 6.8 'de selüloz asetat elektroforeziyle idantifiye edilebilir. LDH1 en hızlı hareket edendir.

Myokard enfarktüsünde artmış olan LDH, 12. günden sonra giderek düşer. Viral hepatit, anjina pectoris, myokard enfarktüsü, perikardit, pnömoni, akciğer enfarktüsü, apsesi ve kanseri, lenfoma, myelom, sarkomlar, hemolitik kriz, enfeksiyöz mononukleozda LDH artar.

* **LAKTİK ASİD:**

Plazma konsantrasyonu 0.5-1.5 mmol/L.'dir. 4-5 mmol/L.'nin üzerine çıktığında laktik asidozdan söz edilir. Birikmiş laktik asidin uzaklaştırılması 40-60 dakika ister. Beyin, kalp ve iskelet kası normoksida laktat sentezler. Laktat sepsis sırasında myokard için yeğlenen bir substrat haline gelir. Kalp, laktik asidi pirüvik aside çevirerek enerji için kullanma yeteneğine sahiptir. Pirüvik asit sitrat siklusuna girerek ATP oluşumuna katılmaktadır. Glikojen-laktat sistemi, ATP 'yi mitokondrideki oksidatif mekanizmadan 2.5 kat daha hızlı oluşturmaktadır.

* **LAKTİK ASİDOZ:**

BAKINIZ METABOLİK ASİDOZ & ETİYOLOJİ & HİPOKLOREMİK

* **LAKTOFERRİN:**

Molekül ağırlığı 70.000-75.000 Dalton civarı olan laktoferrin, nötrofiller ve bronş mukoza hücreleri tarafından salgılanır. Transferrin gibi demir iyonlarını bağlayarak demire bağlı bakteri üremesini durdurur. Dokuyu hidroksil radikallerine bağlı hasardan korur.

* **LAKTOGEN: Koryonik somatomammotropin**

Molekül ağırlığı 38.000 Dalton olan bir proteindir. Plasental laktogen ilk 3 aydan sonra plasental yeterliliğin bir ölçüsü olarak kullanılabilir.

* **LAMBERT KANALLARI: BRONŞİYOLOALVEOLER PORLAR**

Preterminal bronşiyoller ile onları çevreleyen alveoller arasındaki tübüller olup epitel ile döşelidirler.

* **LAMİNER AKIM:**

Laminer akımın önemli bir özelliği tüpün ortasındaki gaz moleküllerinin ortalama hızdan 2 kat daha hızlı hareket etmesidir.

* **LAMİNİN:**

Ekstrasellüler matriksin önemli bir proteinidir. Endotel ve myositlerin bazal membranlarında bulunur. Hücrelerin bütünlüklerinin korunmasında rol oynar ve büyüme faktörü gibi etki eder. İmmünohistokimyasal yöntemlerle hücrenin etrafında yeşil ince bir sınır gibi gözükür.

* **LANDİNG-SHİRKEY SENDROMU:**

Çocukların kronik granülomatozu. Akciğer, karaciğer ve diğer organlarda granülomatöz değişiklikler olur. Lökositlerde fagositoz fonksiyonu için gerekli olan oksidaz enzimi eksiktir.

* **LANGERHANS HÜCRESİ & HİSTOLOJİ:**

Lobüle, çentikli nukleusu, şeffaf sitoplazması olan disk şeklinde suprabazal yerleşimli, geniş epidermiste, epidermise paralel yerleşmiş olan hücrelerdir. Sürekli yenilenirler. Damar dışı yaşam süresi aylardan 1 yıla kadar değişir. İntraepidermal bölünmesi sınırlıdır. Baş, boyun ve sırtta yoğunluğu daha fazladır. Radyasyon, ultraviole ve steroidler Langerhans hücre sayısını azaltır. 12 güneş banyosu

langerhans hücrelerinde % 50 azalmaya neden olur. Langerhans hücreleri içinde golgi cisimciğine yakın lokalizasyonda bulunan çubuk şeklindeki cisimciklere "Birbeck granülleri" denir. Granüller yanyana gelip paketlenmiş gibi görünebilirler. Bu granüller alınan antijenlerin işlenmesi için bir araç olabilir. Epidermal hücrelerin % 2-4 'ü Langerhans hücresidir. S100 boyası Langerhans hücresini diğer histiyositlerden ayırmada kullanılır.

* LANGERHANS HÜCRESİ & FİZYOLOJİ:

Kemik iliği kökenli olduğu düşünülen Langerhans hücreleri dendritleriyle ağ oluşturarak antijeni yakalarlar. Dendritik hücreler akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem, deri ve kalpte bulunur. Akciğerde intersiyel bölge ve submukozada yerleşmişlerdir. Dendritik hücrelerin komşu hücrelere tutunmaları yoktur. Cd1a ve vimentin içerirler ve düşük derecede Fc ve kompleman reseptörleri taşırlar. Fagositoz kapasiteleri minimumdur.

* LANGERHANS HÜCRESİ & İMMÜNOLOJİ:

Langerhans hücresi antijeni alıp hazırlar ve ardından MHC ile ilişkilendirir. Daha sonra antijen-MHC kompleksi membran yüzeyinde ekspresse edilir. Langerhans hücresi lenfatiklerle parakortikal alana gelerek T hücrelerini sensitize ederler. T hücresi Langerhans hücresiyle adhezyon molekülleri aracılığıyla birleşir.

T hücresindeki (LFA-1)	Langerhans hücresindeki (ICAM-1) ile
(CD2)	(LFA-3)
(CD4)	(MHC class-2)
(CD8)	(MHC class-1)

ile birleşince T hücresiyle bağlantılar stabilize olur. Bunu sitokinlerin salınması izler. T hücrelerinden salınan IL-2, B hücrelerini aktifler. Ancak T hücrelerinin restimülasyonu IL-2 yerine IL-4 ve IL-5 salınımına yol açar. Bu ajanlar ise plazmositte IgE sentezini tetiklerler. Sitokin salgılayan keratinositler T hücresiyle Langerhans hücresinin etkileşimini sağlarlar.

* LANGHANS HÜCRESİ:

Langhans dev hücreleri, epiteloid hücrelerin sadece nukleuslarının bölünmesi, fakat sitoplazmalarının bölünmemesi sonucunda oluşurlar.

* LANSOPRAZOL:

Beyaz-kahverengimsi renkte, kokusuz, suda çok iyi çözünmeyen, kristalleşebilen bir tozudur. Işıktaki iki ay süreyle stabil kalır ancak sulu çözeltilerde degrade olur. PH düştükçe yıkımı artar.

* LANSOPRAZOL & FİZYOLOJİ:

Parietal hücre kanalliküllerinde H^+-K^+ ATPazı bozarak gastrik asid sekresyonunu inhibe eder. Lansoprazol bu özelliğiyle eroziv özefajit, gastrik ve duodenal ülserde kullanılabilir. Lansoprazol gastrik asid sekresyonunu inhibe ettiğinden midede antrum, pilor ve duodenal bulbosa olan kan akımını % 17 oranında azaltır. Lansoprazol mide boşalmasını geciktirir. Mide pH 'ını düşürdüğü için nitrat redükte eden bakterilerin gastrik kolonizasyonunu kolaylaştırır. Serum gastrin düzeyini terapötik dozlarda % 50-100 arttırır. Gıda stimülasyonu veya bazal istirahat şartlarında serum pepsinojen düzeylerini arttırırken pepsin aktivitesini düşürür.

* LANSOPRAZOL & METABOLİZMA:

Biyoyararlanımı % 80 olup yiyeceklerden pek etkilenmez.. Sukralfat ile beraber kullanılacak olursa lansoprazol biyoyararlanımı % 30 azalır. Plazma proteinlerine % 97 oranında bağlanır. Plazma yarıömrü 2 saatten az olsa da gastrik asid salınımını inhibe edici etkisi 24 saat sürer. Yaşlılarda yarıömrü 2-3 saate çıkar. İlaç kesildikten sonra gastrik pH 'ın normale dönmesi 2-4 günü bulur. Lansoprazol sitokrom P450 sisteminin CYP3A ve CYP2C19 izoenzimlerince metabolize edilir. Teofilin klirensini % 10 oranında arttırır. İlacın 18 yaşın altındakilerde farmakokinetiği araştırılmamıştır.

* LANSOPRAZOL & YAN ETKİ:

Lansoprazol 7 gün boyunca 150 mg/kg/gün farelere verildiğinde enterokromaffin benzeri hücrelerde proliferasyon ve hipergastrinemiye eşlik eden karsinoid tümör oluşumuna yol açmıştır. Aynı

dozda sıçanların Leydig hücrelerinde proliferatif değişiklikler ve beniyne neoplazmlara neden olmuştur. Önerilen dozun 2-80 katı kullanıldığında karaciğer tümör insidansını artırır.

Lansoprazol gastrik pH 'ın biyoyararlılıkta önemli olduğu bazı ilaçların (ketokonazol, ampicilin esterleri, demir tuzları, digoksin) emilimini etkileyebilir.

*** LANZ NOKTASI:**

Spina iliaka anterior superior 'lar arasını üçe böleriz. (1/3) sağdaki nokta Lanz noktasıdır.

*** LAPAROTOMİ:**

Premenarş ve postmenapozal dönemde palpe edilen overde laparotomi endikasyonu vardır. Over hormonaktif dönemde 2-3 cm. palpabldır. 5-6 cm 'lık over tümörü, overe ait tümörde rüptür veya torsiyon belirtileri varsa, nedeni açıklanamayan assit mevcudiyetinde laparotomi endikasyonu vardır.

*** LAPLACE YASASI:**

Belirli bir gerilim için küresel bir yapının kollabe olmasını engelleyecek basınç, yarıçap küçüldükçe daha da artmaktadır. Birbirine havayolu ile bağlı bir büyük ve bir küçük alveolde yüzey gerilimi eşit olsaydı, küçük alveolde $P = 2T/r$ ilişkisine göre basınç yükselecek ve küçük alveoldeki hava büyük alveole dolacaktı. Bu durum büyük yarıçaplı alveollerin daha da büyümesine, küçük alveollerin ise kollabe olmasına neden olur. Sürfaktant T değerini düşürüp nisbeten alçak transpulmoner basınçlarda hava boşluklarının açık kalmasını sağlayarak akciğer stabilitesine katkıda bulunur.

*** LARİNGOSEL:**

Otopsi çalışmaları genel popülasyonda asemptomatik laringosel insidansını 1/20 olarak saptamıştır. Diğer yandan üflemleri enstrüman çalışanlarda prevalans % 50 'lerin üzerindedir. Laringosellerin % 15 'i bilateral olup % 8-10 'u enfekte olur ve laringopiyosel adını alır. Fizik muayenede tiroide süperolateral boyun kitlesi, valsalva ile büyüyor ve nefes verme sırasında bastırıldığında "ıslık sesi" çıkarıyorsa öncelikle laringosel veya Zenker divertikülü düşünülmelidir. Dilate olmuş kesecik havayoluna fıtıklaşmadıkça laringoskopi veya baryumlu özefagografi bu lezyonu saptamayabilir. Laringopiyosel tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotikler ve cerrahi rezeksiyon uygulanır (Civantos FJ et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992; 118: 296-300).

*** LARİNGOTRAKEOBRONŞİT:**

Akut laringotrakeobronşit veya diğer adıyla krup, Parainfluenzalar başta olmak üzere virusların neden olduğu inspiratuvar stridor, havlar tarzda metalik öksürük ve ses kısıklığıyla karakterize tablodur. Sıklıkla 2-3 yaş grubu çocuklarda subglottik ödem ile karakterize bir tablodur. Genelde bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben oluşur. Anteroposterior boyun radyografisinde saat camı görünümü ve subglottik ödem görünümü saptanabilir. Havayolu obstrüksiyonu nedeniyle entübasyon gerekebilir. Tedavide nebulize epinefrin, kortikosteroid ve nemlendirilmiş hava kullanılır. İlk uygulamadan sonra hastalarda rebound ödem ortaya çıkabilir. Ağır olgularda 0.6 mg/kg parantral dexametazon kullanılabilir. Rekürren krup geçirenlerde yüksek oranda bronşiyal hiperreaktivite gelişir.

*** LARİNJEAL SİNİR:**

Bulbus lezyonları, syringobulbia, tiroid gland hastalıkları ve beyin sapı lezyonlarında kombine (süperior + inferior) laryngeal sinir paralizi oluşabilir.

*** LARİNJİT:**

Ses kısıklığı ile karakterize larinks enflamasyonudur. Genellikle Rhinovirus, Influenza virus, Adenovirus veya Parainfluenza viruslarca oluşturulur. Tüberküloz, histoplazmoz, blastomikoz larinksi tutabilir. HIV(+) olgularda kriptokokkal larinjit görülebilir.

*** LARİNKS & ANATOMİ:**

Başlıca tiroid, krikoid, aritenoid ve epiglot kıkırdakları ile kord vokaller, kaslar, sinirler ve ligamanlardan meydana gelmiştir. Nervus recurrens larinksin esas motor nöronudur. Larinks ayrıca nervus laryngicus superior 'dan da dallar almaktadır. Kord vokaller, aritenoid kıkırdakların arkasından tiroid kıkırdağın önüne doğru geçerler. Larinkste, krikotiroid kaslar dışındaki tüm intrensek larinks

kasları rekürren larinks siniriyle innerve edilir. Krikotiroid kaslar ise süperior laryngeal sinirle innerve edilir. Bütün laryngeal sinirler vagustan köken alırlar ve larinks mukozasından sensoriyel mesajların taşınmasında rol oynarlar. Krikotiroid kaslar kord vokallerin gergin tutulmasından sorumludurlar. Teorik olarak larinksin altı sterilidir.

*** LARİNK & FİZYOLOJİ:**

Larinks epiteline mekanik yada kimyasal uyarın uygulandığında larinks kapanır. Daha kuvvetli uyarınlar solunumu inhibe ederek refleks hipertansiyon, bradikardi, bronkokonstriksiyon ve trakeal mukus sekresyonuna yol açar. Larinks epitelinin, özellikle plika vokalis 'in iç kenarının uyarılması, inspirasyonsuz bir ekspirasyon yaratır. Daha şiddetli uyarınlar larinjeal öksürüğe neden olurlar. Yaşamın ilk günlerinde larinksin mekanoreseptörleri trakeobronşiyal mukozadan daha büyük duyarlılık gösterir.

Larinkse uygulanan mekanik uyarınlar şiddetli öksürük yaratırlar. Öksürük yanıtından sonra solunum daha yavaş ve derin olur. Larinksin kapanması, öksürük veya defekasyonda olduğu gibi toraks ve karın boşluklarında pozitif basınç meydana geliş için şarttır. Çok şiddetli öksürük krizlerinde intratorasik basıncın sürekli pozitif kalması nedeniyle venöz dönüş bozulup senkop meydana gelebilir.

*** LARİNK & KANSER:**

Tüm kanserlerin % 2 'si larinks kanseridir. Her 100.000 kişiden bir ila dördünde görülür. Erkeklerde ve 50-70 yaşta sıktır. Başlıca risk faktörleri sigara, alkol, radyasyon, asbest ve diyetel faktörlerdir. Sigara içenlerde risk 35 kat fazladır. Beraberinde alkol alınıyorsa risk 100 kattır. Olguların % 90 'dan fazlası skuamöz karsinomdur.

Önceden larinks kanseri bulunan hastalardaki sekonder kanser ve özellikle akciğer kanseri gelişme ihtimali daha fazla olup bu sekonder kanserlerin % 70 'i skuamöz karsinom olmaktadır. Silvestri ve arkadaşları (Laryngoscope 1994; 104: 222-5) 432 larinks kanserli hastanın 7 'sinde sağken 37 'sinde otopside olmak üzere 44 senkron ve metakron akciğer kanseri saptamışlardır. Bu oran 286 olguluk bir seride % 12.5 olarak bulunmuştur (Rodriguez E et al. Respiration 1984; 46: 323-7). Çoğu larinks kanseri, akciğer kanseri tanısını takibeden 4 yıl içinde görülür (Heeringa A et al. Eye 1988; 14: 209-11).

*** LARİNK & PATOLOJİ:**

Sarkoidozis, Wegener granülomatozu, relapsing polikondrit, romatoid artrit larinksi tutabilir. Romatoid artrit özellikle krikoaritenoid eklemi sever. Entübasyona bağlı larinkste geç komplikasyon olarak granülom oluşabilir.

*** LARİNK & STENOZ:**

İnterkostal aralıklar inspiyumda içeri çekilir (tiraj). Pasajın daraldığı yerden geçen hava "kornaj" denen ısıklı gibi bir ses çıkarır. Laryngeal stenozda trakeotomi erkenden yapılmalıdır.

*** LASEQUE TESTİ:**

Sırtüstü yatar durumdaki hastada bacak yukarı kaldırılır. Bacak 30 dereceden fazla kaldırıldığında, gerginlik sinir köklerine ulaşır; ancak 70 derecenin ötesinde sinirin daha fazla hareket etme olanağı kayda değer düzeyde değildir. Tipik bir pozitif Laseque testi, hastanın bacağı 30-60 derece arasına getirildiğinde siyatik ağrısının ortaya çıkmasıdır.

*** LASER: Light Amplification by Stimulated of Radiation**

En büyük özelliğı tek bir dalga boyunda olması ve penetrasyon göstermesidir. Laser spektrumu kırmızı ve mor ötesi görünmez ışık dahil olmak üzere, görünen ışığın tüm renklerini içine alır. Laserin gücü ışığı yoğunlaştırma derecesine bağlıdır. Aktif materyallerine göre laserler:

- 1) Katı laser YAG, Nd-YAG
- 2) Sıvı laser Boya (dye) laser
- 3) Gaz laser Helyum-Neon, CO₂, argon lazeri
- 4) Yarı iletken laser

Lazer ışınının dokudaki etkileri: termal etki, dehidratasyon, karbonizasyon ve koagülasyon nekrozudur.

*** LATS:**

Uzun etkili tiroid stimulanı olan 7s gamma globulindir. Hashimoto tiroiditinde % 80, Graves hastalığında % 90 tiroglobulin ve tiroid hücresi mikrozomal fraksiyonlarına karşı otoantikörler gelişir. LATS, orbita kasına bağlanıp oftalmopatiye neden olan enflamatuvar tepkimeye neden olabilir.

*** LAVMAN:**

Acil durumda lavman yapmak için 10-20 cc. zeytinyağı veya % 20 'lik tuzlu su kullanılabilir.

*** LAVOİSİER YASASI:**

Kütlelerin korunumudur.

*** LCF: Lymphocyte chemoattractant factor**

LCF, histamin veya antijenle stimüle edilmiş CD8(+) hücrelerden salınan bir glikoprotein olup CD4 reseptörünün ligandıdır. LCF 'ye maruz kalan CD4(+) hücrelerde IL-2 reseptörü (CD25), MHC class II (HLA-DR) ekspresyonu ve migrasyon kapasitesi artmaktadır.

*** LDH: BAKINIZ LAKTAT DEHİDROGENAZ**

*** LDL: Low density lipoprotein**

*** LDL & BİYOKİMYA:**

LDL kolesterol ve fosfolipid moleküllerinden yapılmış küre biçiminde bir kabuk içinde 1500 molekül kadar kolesterol esteri taşıyan bir yapıdır. Kolesterol esteri denilen molekül kolesterol ve buna bağlanmış bir yağ asidinden oluşmaktadır. Bu küre biçimli yapının kabuğuna "apoprotein B" adı verilen bir protein yerleşmiştir. Bu protein LDL 'nin kimlik kartı olup vücuttaki hücreler LDL 'yi bu protein sayesinde tanımaktadırlar.

*** LDL & FİZYOLOJİ:**

Hücreler ihtiyaç duydukları kolesterolü kan dolaşımında bulunan LDL 'den sağlarlar.

*** LDL & PATOLOJİ:**

En fazla aterosjen lipoproteindir.

*** LEGİONELLA & ENFEKSİYON:**

Kişiden kişiye bulaşmanın olmadığı sanılmaktadır. Pnömonileri genellikle sporadiktir. Bilinen toplum kökenli bir rezervuarı yoktur. Bununla birlikte L. pneumophila 'nın hayvandan hayvana flugge habbecikleri ile bulaşabileceği gösterilmiştir. Air-conditioning sistemleriyle büyük binalarda (otel, hastane) epidemiler yapabilir. Mikroorganizma hastanede başlıca kontamine olmuş soğutucularla bulaşır. Legionella pneumophila aynı zamanda sıcak su sistemlerinde yerleşme eğilimindedir. Bakterinin üremesi 20 °C 'nin altında veya 60 °C 'nin üzerinde gerçekleşir. Havadaki aerosollere bağlanan lejyonella bakterileri inhalasyonla alveollere ulaşabilir. Yine su içindeki lejyonellalar amipleri enfekte ederek burada çoğalabilirler. Lejyonella 'ların Acanthamoeba ve Naegleria cinsi amiplerin paraziti oldukları gösterilmiş ama insandan insana geçişleri gösterilememiştir.

Lejyonella enfeksiyonu haziran-ekimde sıklıkla ve erkekte 2.5 kat fazladır. Lejyonella enfeksiyonu subklinik formdan lejyoner hastalığına kadar değişen bir spektrumda olabilir. Lejyonella türleriyle enfeksiyon genellikle pnömoniye neden olurken bazen de " Pontiac fever " gibi influenza benzeri sendroma yol açar.

*** LEGİONELLA & MİKROBİYOLOJİ:**

Legionellaceae familyasındaki 30 'dan fazla türden en az 19 'u pnömoni etkenidir. Doğal veya yapay sıvı ortamlar, göl, havuz, yağmur suyu birikintisi, havalandırma sistemleri, musluk suyu önemli kaynaklardır. Yavaş büyüyen, yüksek oranda dallı zincirli yağ asidi içeren lejyonella bakterileri fakültatif hücre içi parazitidirler ve başlıca makrofajlarda ürerler. Bununla birlikte hücre içi veya dışında bulunabilirler. Lejyonella türleri suda yaşarlar. Su içindeki amip ve diğer protozoa 'ları invaze edebilirler. Air-conditioning sistemlerinin içindeki sularda kolonize olabilirler.

Lejyonella 'nın boyu genelde 2-4 mikron olarak söylenmişse de kültürlerde ve yolk sac membranda 20-50 mikron uzunluğundaki formlar gösterilmiştir. Demir fosfat ve L-sistein ilave edilmiş Mueller-Hinton besiyerinde, çukulatalı agarda ve kömür tozu maya besiyerlerinde üremektedir. Kobay inokülasyonu ve buradan yumurta embryonu inokülasyonu pozitif sonuçları arttırmaktadır. Kolonilerinin görülebilir hale gelebilmesi için 3 gün geçmesi gerekir.

*** LEGİONELLA PNEUMOPHILA:**

0.3-0.9 mikron çapında, 2-4 mikron boyunda, hareketli, kapsüllü, sporsuz, zorunlu aerob, tek flageli olan, beta-laktamaz salgılayan, ultrastrüktürü Gram-negatif bakteri ve riketsiyalara benzeyen bir kokkobasildir. 11 serotipi vardır. Grup 1 en sık hastalık yapandır. Lejyonella pnömonilerinin % 92 'si L. pneumophila tarafından oluşturulur. Legionella micdadei ise Pittsburg pnömonisi ajanıdır. Toplum kökenli pnömonilerin % 1-5 'i, hastane kökenli pnömonilerin % 1-40 'ı kadardır.

*** LEİOMYOM:**

Akciğerin selim mezenkimal tümörleri içinde (fibrom, kondrom, lipom) en az rastlanılanıdır. Olguların çoğu 40 yaşın üstündedir.

*** LEİOMYOSARKOM:**

Radyorezistandır.

*** LEİSHMANİASİS:**

Leishmania 'lar omurgalıların doku ve kan hücreleri içinde kamçısız; fakat biyolojik vektörleri olan artropodların vücudunda kamçılı formlarıyla kendini gösteren parazitlerdir. Leishmania türleri bir omurgalıdan diğerine yada insandan insana daima tatarcık (Phlebotomus) türleriyle bulaştırılmaktadır. Hastalığın enkübasyon süresi 3-8 aydır.

Klasik leishmaniasis tablosunda ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali, anemi, lökopeni ve hipergammaglobulinemi görülmektedir. Hastalığın normalseyri sırasında deri, solunum sistemi ve orta kulakta sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir.

Tanı için dokuda amastigotların veya kültürde promastigotların gösterilmesi çok anlamlıdır. Dalak ponksiyonu, kemik iliği aspirasyonu, lenf bezi aspirasyonu veya biyopsisinde etken aranır. Alınan örnekler kültür vasatına ekilebilir. ELISA gibi serolojik yöntemler ile spesifik antikorlar aranabilir.

Tedavide 5 değerli antimon bileşiği 20-28 gün süreyle 20 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Yanıt alınamayan olgularda amfoterisin B 3 mg/kg dozunda 1-5. günler, 14. ve 21. günlerde verilir.

*** LEİSHMANİASİS & PATOGENEZ:**

Hastalığın primer kesin konağı insan olup protozoon organizma insanda retikuloendotelial sistem hücreleri ve özellikle monosit/makrofaj seri elemanlarına afinite göstermektedir. Deneysel çalışmalarda 5 farklı Leishmania türünün (L. donovani, L. chagasi, L. tropica, L. amazonensis, L. brasiliensis) promastigotlarından elde edilen ekstrakt peritonea enjekte edildiğinde eozinofil lökositlerin kemotaksisine ve akümülyasyonuna neden olmaktadır. Eozinofillerin Kala-Azar etkeni olan Leishmania donovani ile etkileşime girdiği bildirilmiş olmakla beraber Leishmania enfeksiyonuna direncin gelişebilmesi TNF ve γ -IFN sentezleyebilecek T helper-1 fenotipinin oluşumuna bağlıdır. Leishmania major enfeksiyonunda parazitlerle beraber verilen γ -interferonun koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir. Diğer yandan Leishmania mexicana amazonensis ile enfekte makrofajlar gamma-interferon ile aktive edildiklerinde bu intrasellüler paraziti öldürebilmektedirler. Bunların tersine IL-4 parazitin yaşam süresini uzatmış ve reenfeksiyon riskini arttırmıştır.

*** LEJYONER HASTALIĞI & EPİDEMİYOLOJİ:**

Toplum kökenli pnömonilerin ortalama % 2-16 'sından sorumludur. İnsidansı en az yüzbinde 12 'dir. Prevalansta belirgin farklılıklar vardır. Lejyoner hastalığı sonbahar ve yaz aylarında sıktır. Hastane kökenli Lejyonella pnömonilerinde L. pneumophila, L. micdadei ve L. bozemanii izole edilmiştir.

Vakalar görüldüğü kadarıyla sporadik nitelik taşımalarına karşılık lejyoner hastalığı olguları daha çok küçük gruplar halinde ortaya çıkma eğilimindedir. Küçük ve sınırlı salgınlar tipik olarak otel, hastane gibi özel binalarda veya belirli coğrafik bölgelerde görülmektedir. Yayınlarda enfeksiyonların %

70 'nin hastane ortamında olduğu söylenmektedir. Çalışan popülasyonda lejyonella insidansı % 1 iken, hastanedekilerde % 22 civarındır.

*** LEJYONER HASTALIĞI & KLİNİK:**

Lejyonella pnömonisi yazın sıktır. Diyabet, immünoşüpresyon, alkolizm, KOAH, kardiyovasküler hastalıklar predispozan nedenlerdir. Çocuklarda nadirdir. Enfekte olanların ortalama yaşı 55 'dir. Erkeklerde 3 kat daha fazla gözükür.

Kuluçka dönemi 2-10 gündür. Başlıca prodrom dönemi belirtileri halsizlik, iştahsızlık, kırıklık, baş ağrısı, letarji, artralji, myaljidir. Hastalık genellikle nonprodüktif bir öksürük ile başlar, titreme ve ateş eşlik edebilir. Nonprodüktif öksürük olguların % 90 'nda, yan ağrısı 1/3 'nde vardır. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte pek az irin içeren, sulu, çoğu zaman da kan lekeleri taşıyan balgam görülebilir. Balgam varsa hastaların yarısında pürülan, 1/3 'nde hemorajiktir.

Ağrısız bir diyare olguların yarısında saptanabilir. İshal genellikle hastalığın erken döneminde başlar. Çok suludur, kan ve mukus içermez. Bulantı ve kusma tabloya eşlik edebilir.

Karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, nonprodüktif öksürük, plöritik göğüs ağrısı, üşüme-titreneyi takiben birçok gün içerisinde basamak şeklinde yükselen ve tipik olarak 39.4 santigrad dereceyi aşan ateş tipiktir. Ateş hastaların hemen hepsinde vardır ve 2 haftadan fazla sürebilir. İşin kötüsü akciğer grafisi de 2 haftadan önce temizlenmeye başlamaz. Ateş daha sonra lizis tarzında düşer. Ateşe rağmen rölatif bradikardi vardır ve ateşi takiben 1/3 olguda dalgınlık, uyku hali ve dezorientasyon ortaya çıkar. Konfüzyondan grand mal epilepsiye yada komaya giden nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir.

Lejyoner hastalığı karaciğer, böbrek ve santral sinir sistemi tutuluşuyla karakterizedir. Ansefalopatiye bağlı konfüzyon, serebellar ataksi, periferik nöropati, delirium, tremorlar, nörojenik mesane görülebilir. El becerilerinde kayıplar ortaya çıkabilir.

*** LEJYONER HASTALIĞI & KOLONİZASYON:**

Epidemilerin çoğundan kontamine sular sorumludur. Büyük binaların çoğunun sıcak su sistemlerinde L. pneumophila 'nın kolonize olduğu gösterilmiştir. Toplumda Lejyonella türleriyle meydana gelen enfeksiyonlarda immün sistem zayıflığının önemli rolü vardır. Bununla birlikte L. pneumophila 'nın sporadik enfeksiyon meydana getirebilecek miktarda çamur veya toprakta bulunduğu belli değildir. Bir ispanyol otelinde çıkan salgında, bireylerin sabah erkenden havuza girdikleri belirtilmiştir. Bu da organizmanın multiplikasyonunda durgun suyun önemli olduğunu düşündürmektedir.

Organizmanın en çok sevdiği yer sıcak su silindirlerinin dipleridir. Sıcak su sistemine yapılan ani basınç şokları, artmış miktarlarda organizmanın serbestçe akan su fraksiyonuna geçmesine neden olabilir. Bu durumlarda sıcak suyun temperaturünü arttırmak veya suyun klorlanması, salgınları önlemek için yeterli olacaktır.

Büyük binalardaki "air-conditioning" sistemlerinin "ısı-değiştiricisi" su tarafından soğutulmaktadır. Bu sürecin sonunda su buharı sıklıkla bir fan motoru aracılığıyla soğutucu bir kuleye çıkartılır. Sonunda cihazın tepesinde bulunan bir çıkış kapısından da atılır. Cihazın çalışmadığı dönemlerde içindeki durgun su Lejyonella türleriyle enfekte olabilir ve cihaz çalıştığında üstteki çıkış yerinden etrafa mikroorganizmalar saçılabilir.

*** LEJYONER HASTALIĞI & KOMPLİKASYON:**

Lejyoner hastalığında vakaların yarısında plevral efüzyon olabilir ama ampiyem nadirdir (Halberstam M et al. J Clin Microbiol 1992; 30: 512-3). Lezyon kaviteleşebilir. Akut solunum yetmezliği en önemli komplikasyondur.

Lejyonella pnömonisinde pek çok nörolojik komplikasyon ortaya çıkabilir. Bunlar konfüzyon, beyin apsesi, serebellar ataksi, bellek kaybı, periferik nöropati, Guillan-Barré sendromu ve ansefalomyelitir.

Diğer önemli bir komplikasyon grubu ise nefrolojik problemleri ilgilendirmektedir. Lejyoner hastalığı seyrinde akut böbrek yetmezliği, intersisyel nefrit, pyelonefrit, glomerülonefrit, myoglobüni ortaya çıkabilir. Diğer komplikasyonlar hipotansiyon, akciğer fibrozisi, bakteriyemi, perikardit, myokardit, endokardit, peritonit, pankreatit, retinit, sinüzit, myozit, rabdomyoliz, artropati, ARDS, dissemine intravasküler koagülasyon, otoimmün hemolitik anemi, trombositopenik purpura, pansitopeni, lenfadenomegali, perirektal apse olarak sıralanabilir.

*** LEJYONER HASTALIĞI & LABORATUVAR:**

Lökosit genellikle $20.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir. Ağır olgularda lökopeni de saptanabilir. Periferik yaymada genç nötrofillerde artma ve lenfositopeni vardır. Eritrosit sedimentasyon hızı sıklıkla artmıştır. Trombositopeni de saptanabilir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bozulabilir. Proteinüri, mikroskopik hematüri ortaya çıkabilir. LDH, kreatin fosfokinaz ve alkalen fosfataz artar, hiponatremi oluşabilir. Hiponatremi olguların yarısında vardır ve olasılıkla uygunsuz ADH sendromuna bağlıdır. Aynı nedenden dolayı hipofosfatemi ve hipoalbuminemi de görülebilir. Dissemine intravasküler koagülasyon nadirdir.

*** LEJYONER HASTALIĞI & PATOGENEZ:**

Organizma akciğere ulaşınca alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilir. Makrofajın içine giren lejyonella 'ların ancak çok küçük bir kısmı yaşamını sürdürebilir. Spesifik antikor ve komplemanların intrasellüler basile karşı öldürücü etkisi yoktur. Makrofajda basili içeren fagozomların lizozomlarla füzyonu inhibe edilmiştir. Ayrıca lejyonella bakterileri, fagositozda oksidatif radikallerin oluşumunu da engellerler. Bununla birlikte makrofajların içinde üreyen mikroorganizmalar hücreyi rüptüre götürürler.

Lejyonella 'nın protein kinaz, asid fosfataz, fosfolipaz C ve süperoksid dismutaz enzimleri vardır. Salgıladığı metalloproteaz, pseudomonas aeruginosa 'nın elastazına benzer. Metalloproteaz IL-2 ve T hücre yüzeyindeki CD4 reseptörlerini inaktive eder.

Lejyonella alternatif yoldan, eğer antikor oluşmuşsa ayrıca klasik yoldan da kompleman sistemini aktifler. Alveolde fibrin, nötrofil lökosit, eritrosit ve makrofajları içeren eksuda vardır. Kondüktif hava yolları enflamatuvar süreçte pek katılmaz. Diğer bakteriyel pnömonilerin aksine sellüler eksuda makrofajdan zengindir. Enflamatuvar hücrelerde yoğun bir nekroz gözlenir. Belirgin bir lökositoklazi vardır. Alveoler çatı genellikle korunmuş olsa da küçük damarlardaki vaskülit ve tromboz nedeniyle alveol duvarlarının bir kısmında hasar meydana gelebilir. Süreç genellikle rezolüsyona gitse de fatal bazı olgularda alveol, respiratuvar bronşiyol ve duktus alveolaris içine bağdoku bantları invaze olabilir. Lejyonella pnömonisi diğer bakteriyel pnömonilere göre belirgin derecede organize olma eğiliminde olduğundan respiratuvar rezerv ve difüzyon kapasitesini azaltır.

Postmortem incelemelerde olguların % 25 'nde küçük multipl apseler görülür. Konsolidasyon alanlarında alveoler epitelin kaybolduğu, fokal hemoraji ve enflamatuvar sellüler eksudanın bulunduğu gözlenir.

*** LEJYONER HASTALIĞI & PREDİSPOZİSYON:**

L. pneumophila, göl, soğutma havuzları, ultrasonik nebulizatörler, sıcak su tankları ve duş başlıklarından elde edilmiştir. Malinyite, böbrek yetmezliği, transplantasyon, kronik akciğer hastalığı, immünosupresyon, sigara, alkol veya steroid kullanımı, ileri yaş başlıca risk faktörleridir. Olguların yaklaşık yarısı immünosüpresiftir. İnsandan insana geçiş gösterilememiştir.

*** LEJYONER HASTALIĞI & PROGNOZ:**

Lejyonella pnömonisi ciddi bir hastalıktır. Tedavi edilmeyen olgularda pnömoni bir lobdan diğerine atlamakta, sonuçta progressif konsolidasyon ve ARDS ortaya çıkmaktadır. Diğer yandan hastalık hafif derecelerde ise tedavi olmadan 6-8 gün içinde şifaya doğru gidebilmektedir.

Olguların % 15-30 'u mekanik ventilasyona ihtiyaç duyarken % 20 'si ölür. Mortalite % 15-25 civarında bu oran tedavi görmeyen immünosüpresif olgularda % 80 'lere çıkar. Makrolidlerle mortalite % 25 civarlarına düşer. Tedavi uygulanmayan lejyonella enfeksiyonunda mortalite % 40 civarındadır. Önceden sağlıklı olup eritromisin kullananlarda mortalite % 5 iken aminoglikozid veya sefalosporin kullananlarda mortalite % 22-34 civarındadır.

*** LEJYONER HASTALIĞI & RADYOLOJİ:**

Karakteristik röntgen görünümü alt loblarda, birden fazla lobu ilgilendiren, periferik lokalizasyonlu, plaklar halinde yerleşmiş, birleşme eğiliminde olan bronkopnömonik infiltrasyonlardır. Böyle bir alveoler patern olguların % 76 kadarında vardır. Daha sonra bu konsolidasyon genişleyerek tüm lobu tutabilir. % 25-50 bilateralidir. Bilateral tutuluş genellikle fatal olgularda görülür.

Diffüz yama tarzı infiltrasyon, son derece ince nodüler patern, diffüz intersisyal tutuluş meydana gelebilir. Bununla birlikte intersisyal infiltrasyonlar nadirdir. Mycoplasma pnömonisinden farkı birden

fazla lob tutuluşu olmasıdır. Pnömoninin progresyonu genellikle hızlıdır. Lobun büyük bir kısmı 3-4 gün içinde, uygun antibiyotik tedavisinin yerleştirilmesine rağmen tutulur. İmmün sistemi normal olanlarda apse formasyonu nadirdir. Olguların ancak % 4-5 'nde kavitasyon meydana gelir. Enfeksiyonun başlangıcından kavitasyonun oluşumuna kadar geçen süre 4-14 gündür. Kavitasyon genellikle immüno-supresse hastalarda görülür. Hiler ve mediastinal lenfadenopati, pnömotoraks ve ampiyem sık görülen komplikasyonlar değildirler. Olguların % 35-63 'nde plevral efüzyon meydana gelir. Plevral efüzyon bazan parankimal infiltrasyondan önce ortaya çıkabilir.

Radyolojik rezolüsyon ortalama 5 hafta içinde gerçekleşirken bazan 8 haftaya uzayabilir. Bir çalışmada olguların 2/3 'nde 1. ayda rezolüsyon tamamlanmadığı ve 1/3 olguda skarların kaldığı bildirilmiştir. Klinik iyileşmeye rağmen konsolidasyonların ilerlemesi sıkça görülür.

Legionella pneumophila pnömonisi akciğerin geniş alanlarını tutan yayılımcı fokal konsolidasyonlar, bazan kavitasyon ve plevral efüzyonla birlikte dir. Legionella micdadei pnömonisi, sınırları oldukça iyi tanımlanabilen ve belirgin santral kavitasyon eğilimi gösteren nodüler opasitelerle karakterizedir.

*** LEJYONER HASTALIĞI & TANI:**

Diğer atipik pnömoni etkenleri gibi Legionella pneumophila da gram boyasıyla iyi boyanmadığı için gözden kaçır. Balgamda bol nötrofil vardır ama hakim bakteriye rastlanmaz. Gram boyayı çok iyi almadığı için mikroskopta zor görülen Lejyonella 'ları bakteriyel membran proteinlerine karşı oluşmuş, fluoressein ile işaretli monoklonal antikorlarla idantifiye edebiliriz. Balgamda immüno-fluoresan tekniklerle bakterilerin görülmesi veya solübl bakteri antijenlerinin radyoimmün metodlarla veya enzimatik immünolojik incelemelerle idrarda tesbiti gibi yöntemler vardır. Yani TANI SEROLOJİKTİR. Lejyonellayı idantifiye etmeye yarayan en önemli test: respiratuvar trakt sekresyonlarının direkt immüno-fluoresan veya immünohistokimyasal yöntemle incelenmesidir. Yalnız bu yöntemin duyarlılığı % 25-75 gibidir. Solunumsal sekresyonlar dışında kan, böbrek, diyaliz tübü etrafı, perirektal apseler, kolon apseleri ve karaciğerden de Legionella 'lar üretilebilir.

L. pneumophila antijeni idrarda RİA ile saptanabilir. Yalnız bu yöntem sadece L. pneumophila serogrup 1 'i tesbit eder. Test, pnömoniden haftalar sonra bile pozitif kalabilir.

Serolojik teşhiste (ELİSA, İFAT) antikor titresinin 1/128 veya daha yukarılara çıkması tanı koydurucudur. Titre yükselmesi hastalığın başlangıcından sonraki 3-6. haftada ortaya çıkar. Olguların % 55 'nde 2. haftada serokonversiyon meydana gelmektedir. Antikor düzeyinde akut ve konvalesan fazlar arasında 4 katlık yükselme olması enfeksiyonun ispatlanması için yeterlidir. Antikor düzeyindeki 4 katlık artışın duyarlılığı % 95 'tir. Bununla birlikte antikor yanıtı 4-8. haftada başlar ve hastalıktan sonra aylar boyunca yüksek kalabilir. Ayrıca Pseudomonas gibi diğer Gram-negatif bakterilerle oluşan çapraz reaksiyon nedeniyle dezavantajlıdır. Dolayısıyla ELİSA veya İFAT ile serum antikor ölçümü L. pneumophila tanısında çok az yararlı olmaktadır. Ayrıca % 3-30 lejyoner hastalığı vakasında farkedilebilecek düzeyde bir antikor cevabı meydana gelmemektedir.

Kesin tanı için kültürde mikroorganizmanın üretilmesi gerekir. Ajanın izolasyonu için L-sistein içeren tamponlanmış charcoal yeast extract agar kullanılır. Üremeyi saptamak için 3-5 gün gerekir.

*** LEJYONER HASTALIĞI & TARİHÇE:**

1976 yılı yazında Philadelphia 'da Amerikan lejyonu (lejyon = kıta) kongresinde patlak veren salgının sonucunda 182 kişi hastalanmış, 29 'u ölmüştür. % 3 olguda böbrek yetmezliği gelişmiş ve hastalar diyalize ihtiyaç duymuşlardır. Daha sonra 1977 'de, Mc. Dade ve arkadaşları sorumlu ajanın Legionella bakterileri olduğunu göstermiştir. Bu tarihsel gelişim nedeniyle hastalığa "lejyoner hastalığı" da denilmiştir.

*** LEJYONER HASTALIĞI & TEDAVİ:**

Öncelikle destek tedavisi (oksijen, rehidratasyon) yapılmalıdır. Ağrı varsa ortadan kaldırılır. Tedavide kullanılacak antibiyotiğin hücre içinde yüksek düzeylere ulaşması istenir. Mikroorganizmanın beta-laktamazı olduğu için penisilin ve sefalosporinlere dirençlidir. Tercih edilecek ilaç eritromisin (günde 4 gram) 'dir.

Lejyonella 'ya karşı host defansında sellüler immünite önemli bir rol oynar. Tedavide kullanılan başlıca iki ilaç olan eritromisin ve rifampisin, mikroorganizmanın intrasellüler proliferasyonunu inhibe eder ama öldüremez. Mikroorganizma, sellüler immünite aracılığıyla yavaş bir şekilde elimine edilir.

Bununla birlikte eritromisin, roksitromisin gibi makrolid antibiyotikler tedavide ilk seçeneği oluşturur. Legionella pneumophila 'ya karşı en etkin makrolid ajanlar miocamisin ve klaritromisindir. Tetrasiklinlerin lejyonella üzerine etkinlikleri eritromisinden daha düşüktür. Rifampisinin yüksek intrasellüler aktivitesi olmasına rağmen direnç gelişimine yol açabileceğinden diğer ilaçlarla kombine edilir. Kinolon ve yüksek doz ko-trimoksazol antibiyotiklerin de Legionella üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Tedavi 3 hafta sürmelidir. Klinik yanıt alınamayan veya ciddi lejyoner hastalığında eritromisine rifampisin (1200 mg/gün) eklenebilir. Yalnız eritromisinden sonra ikinci seçenek doksisisiklidir (200 mg/gün).

Legionella 'ların intrasellüler öldürülmesinde klindamisin in vitro önemli bir aktiviteye sahiptir. Rifampisin bu açıdan hem eritromisin hem de klindamisin ile sinerjik etkiye sahiptir. Kortikosteroidlerin bu etki üzerinde klindamisin veya eritromisine negatif bir aksiyonu yoktur.

*** LENFADENİT:**

Lenf yolları ve lenf nodu iltihabıdır.

*** LENFADENOMEGALİ:**

► İnguinal lenfadenomegalide kanser metastazından başka lenfopatia venereum, Hodgkin hastalığı ve maliyın melanom metastazları da düşünülmelidir. Sağ ve sol inguinal gangliyonlar arasında bağlantı vardır.

► Boyu 1 cm 'yi geçen ve 6 hafta içinde küçülmeyen lenf bezlerine biyopsi yapılması gerekir.

► Enfeksiyonlara bağlı lenfadenopatiler 4-6 hafta içinde geriler.

► Uzun süreli fenitoin kullanımında lenfadenopati görülebilir ve en sık servikal bölgeyi tutar.

*** LENFANJİYOLEİOMYOMATOSİS:**

İlk kez 1937 'de von Stossel tarafından tanımlanan bu hastalıkta çeşitli akciğer dokuları (havayolları, kan damarı veya lenf damarları) kontrolsüz proliferen olan, matür görünümlü düzkas hücreleri tarafından invaze edilmektedir. Havayollarının obstrüksiyonu hava kistleri ve pnömotoraksa, lenf yollarının tıkanması şilotoraksa sebep olmaktadır. Hastalık klasik olarak premenapozal dönemdeki kadınları tutmakla beraber postmenapozal dönemde de ve nadiren de erkeklerde görülebilmektedir. Bu hastalarda yandaş bir böbrek tümörüne rastlanılabilmektedir.

Klasik semptom efor dispnesidir. Hastalık ilerledikçe istirahatde de nefes darlığı oluşur. Nadiren göğüs ağrısıve hemoptizi gözlenebilir. Genellikle progressif bir gidişle balpeteği akciğere götürür. Olgular tanı konduktan sonra 20 seneden fazla yaşarlar. Toraks BT 'de tüm akciğere dağılan uniform, ince duvarlı kistler gözlenir. Tanıda en uygun teknik açık akciğer biyopsisidir. Etiyopatogeneizde östrojenin olduğu düşünülmekle beraber kesin bir ilişki gösterilememiştir. Tedavide medroksiprogesteron veya ooferektomi yapılmaktadır. Tedaviye yanıt son derece heterojendir. Solunum yetmezliği olanlara oksijenoterapi yapılmalıdır. Akciğer transplantasyonu ile 1 yıllık yaşam % 70, 3 yıllık yaşam % 50 gibidir.

*** LENFANJİT:**

Lenf damarlarının iltihaplanmasıdır. Kol-bacak boyunca uzanan bir veya birkaç hafifçe kabarık kırmızı çizgiler vardır. İnce bir kordon gibidirler. Mikroorganizmalar genelde tırnak dibi veya parmak aralarından girerler. Genel beden ısısı artar hatta üşüme -titreme olabilir.

*** LENFANJİTİS KARSİNOMATOZA & AKCİĞER:**

Kalınlaşma ve nodüller interlobuler septa ve subplevral bölge gibi perilobuler sahalarda ve sentrilobüler alanda daha yoğundur. En sık meme, mide, pankreas ve prostat kanserlerinde görülür. Lenfanjitis karsinomatozanın ilk ve tek belirtisinin astma tipinde dispne olduğu söylenmiştir.

*** LENFANJİYOM:**

Lenfatiklerle alakası olmayan genişlemiş, aralarında ince bölmeler bulunan lenf cepcikleridir. Konjenitaldır ama vezikül belirmeden farkedilmez. Gövdenin ekstremiteleriyle birleştiği yerlerdedir. Zamanla sayı ve boyutları artar. Sarımsı bir sıvı içerirler. Lenfanjiyom vezikülleri basmakla kaybolmaz.

*** LENF BEZİ:**

Lenf bezleri lenforetiküler bir yapıya sahiptir. İçinde arter, ven ve lenf damarlarının girdiği hilus bölgesi bulunur. Kapsül altında korteks bölgesi, altta parakortikal bölge, içte medulla bulunmaktadır. Medulla bölgesi, hilustan giren arterlerin dallanması sonucu oluşan arteriyovenöz sinüzoid bir sistemdir. Sinüzoidleri döşeyen hücrelerin fagositik aktivitesi vardır. Bu hücrelere dendritik fagositer hücreler denilir. Parakortikal bölgede hücrelerin 2/3 'nü T lenfositler, 1/3 'nü B lenfositler oluşturur. Zaten antijenin tutulma bölgesi de burasıdır. Antijenik uyarılara karşı bağışık yanıt oluşturan lenf düğümlerinde IgA ve IgE sentezlenmektedir. Antijenik uyarı lenf düğümünde sekonder lenf foliküllerinin oluşumuna yol açmaktadır. Antijenin ikinci tutulma yeri kortektir. Kortikal bölgede bol lenfosit vardır. Korteks bellek hücrelerinden oysa medulla plazmositlerden zengindir.

* LENF DAMARI:

Lenfatik damarların valvüllerine ek olarak duvarlarında da düz kaslar vardır.

* LENFOİD DOKU:

Lenfoid dokudaki temel öğeler: Lenfosit, retikulum hücreleri, monosit ve makrofajlardır. Periferik lenfoid dokunun primer ve sekonder foliküllerinde "foliküler dendritik hücreler" vardır. Bunlar B hücreleriyle etkileşirler. C3 reseptörleri içerirler. Yine afferent lenfatiklerdeki "Veiled" hücreleri damarda lümeneye doğru uzantılar oluşturarak antijenleri yakalamaya çalışırlar.

Lenfoid dokuda en az bir milyon farklı B ve T lenfosit "taslağı" vardır. Bunlar uygun antijenle aktive edildikleri zaman özgün antikor yada spesifik T hücresi üretme yeteneği taşırlar. Bu lenfositlerden herbiri ancak bir tip antikor üretme yada bir tip spesifik T hücresi oluşturabilir. Bir spesifik antikor yada T hücresi oluşturma yeteneği taşıyan tüm farklı lenfositlere "lenfosit klonu" denir. Her bir lenfosit klonu ancak bir tip antijenden sorumludur. Yada hemen tamamen aynı stereokimyasal karakteristikleri olan benzer antijenlerden sorumludur. Çünkü B lenfositlerin hücre membranlarındaki 100.000 antikor molekülünün hepsi de sadece bir tip özgün antijen ile reaksiyon verir.

* LENFOİD ORGAN:

Primer lenfoid organlar timus, kemik iliği, gastrointestinal traktus submukozasındaki lenf dokusu ve fetal hayattaki karaciğerdir. Unipotent kök hücreleri primer lenfoid dokuda farklılaşırlar. Sekonder lenfoid organlar dalak, karaciğer ve lenf düğümleridir.

* LENFOKİN:

Stimüle edilmiş lenfositlerden salınırlar. MIF, MCF, MAF, IL-2, ECF birer lenfokindir.

* LENFOMA:

Hodgkin hastalığı daha genç popülasyonu tutar ve daha beniyen seyredir. Oysa non-hodgkin lenfoma daha yaşlıda olur ve birden fazla odaktan başlar. Otoimmünite non-Hodgkin lenfomada daha sıktır.

T hücreli lenfomaların çoğu ince barsak proksimalinde ülser plaklar veya darlıklar şeklindedir. B hücreli lenfomalar ise distal ve terminal ileumda annüler veya polipoid kütleler olarak görülme eğilimindedir.

Düşük dereceli lenfomalar: Foliküler lenfoma (Lenfomaların % 20-40)

Orta dereceli lenfomalar: Diffüz Lenfomalar (Lenfomaların % 20 'sinden azı)

Yüksek dereceli lenfomalar: Lenfoblastik, immünoblastik ve Burkitt lenfoma

İyi diferansiye diffüz lenfositik lenfoma kronik lenfosit lösemiye dönüşebilir. Foliküler lenfomada 11 ve 14 veya 18 ve 14 'ü tutan kromozomal translokasyon bildirilmiştir.

* LENFOMA & AKCİĞER:

Mediastinal, hiler lenfadenopati, parankimde multipl nodüller yada diffüz infiltrasyonlar tarzında akciğer tutulması gözlenebilir. Nodüler sklerozan tipinde pulmoner tutulum daha sıktır. Tanı konduğunda % 5-20, izlemde ise % 20-60 arasında akciğer tutulması ortaya çıkmaktadır. Pulmoner tutulmuş % 5-10 olarak söylenmişse de postmortem çalışmalarda bu oran % 50 'ye ulaşır.

Primer pulmoner non-Hodgkin lenfomaların büyük çoğunluğu (% 75-90) "low-grade B-cell" lenfomalar olup bunların çoğu BALT kökenlidir. Bunlardan başka "low-grade T-cell", "high-grade B-

cell” lenfomalar ve lenfomatoid granümatöz akciğerde görülmektedir (Karlıkaya C ve ark. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 404-7).

*** LENFOMA & BARSAK:**

Terminal ileumda sıktır. Barsak duvarı dışına doğru büyüdüğü için obstrüksiyona yol açmaz.

*** LENFOMA & KLİNİK:**

İlk ve en sık rastlanan belirti, ağrısız lenfadenopatidir. En sık gastrointestinal sistem ve kemikler tutulur. Gastrointestinal sistem, hastalığın primer başlama yeri olduğu gibi, seyrinde de sık tutulan bir yerdir. Tanı konulan hastaların % 30 ‘nda karaciğer tutuluşu vardır. Hepatik infiltrasyon, lenfositik lenfomaların nodüler tipinde sıktır. Uzun kemikler, pelvis, skapula sık tutulur. Kemik iliği tutuluşu Hodgkin hastalığında % 1 iken non-Hodgkin lenfomada % 10 ‘dur. Kemik tutuluşu olan olgularda mitramisin (25 mg/kg) kemik rezorbsiyonunu engeller.

Böbreği en çok tutan diffüz histiyositik ve az diferansiye lenfositik lenfomalardır. Tek başına dalak tutuluşu nadirdir. Böyle bir durumda hairy cell lösemi akla gelmelidir. Serebral tutulum sonucu, baş ağrısı, epileptik nöbet, görme bozukluğu oluşabilir. Lenfomada hipergamaglobulinemi ve antikor sentezinde defekt vardır.

*** LENFOMA & KOMPLİKASYON:**

Lenfositik lenfomaların % 13 ‘ünde lösemik transformasyon meydana gelir. Santral sinir sisteminde en sık görülen komplikasyon lenfomatöz menenjit. En çok 3-4-6-7. kafa çiftleri tutulur. Periferik sinirlerin tutulması çok kez büyümüş lenf nodlarının basısına bağlıdır. Lenfomalılarda nadir görülen diğer bir hastalık PAPOVA virus enfeksiyonuna bağlı multifokal lökoensefalopatidir.

*** LENFOMA & MEDİASTEN:**

Çocuklukta nörojenik tümörden sonra ikinci en sık görülen tümör lenfomadır. Silverman ve Sabiston literatürden topladıkları 437 vakalık serilerinde lenfoma insidansını % 18 olarak belirtmişlerdir. Mediastinal lenfoma 30-40 yaşta sıktır. Görülme sıklığı yönünden erişkinlerde nörojenik tümör ve timomadan sonra üçüncü sırada gelir. Olguların % 60-70 ‘i semptomatiktir. Hastaların % 30-35 ‘nde göğüs ağrısı, öksürük, ateş, kilo kaybı, kaşıntı gibi sistemik semptomlara rastlanır. Vakaların çoğu ön mediastende yerleşir.

Mediastinal lenfomalarda mümkünse total eksizyon önerilmektedir. Mümkün değilse palyatif inkomple rezeksiyon yapılabilir. Tüm vakalarda radyoterapi ve kemoterapi planlanmalıdır. Mediastinal lenfomaların % 60 ‘nı oluşturan Hodgkin lenfomada 5 yıllık sağkalım % 40 iken lenfosarkomda % 15 gibidir.

*** LENFOMA & NONHODGKİN & PROGNOZ:**

LDH aslında non-Hodgkin lenfomada prognostik bir göstergedir. Düşük grade ‘li non-Hodgkin lenfomada interferon ile yapılan indüksiyon tedavisinde olguların % 45-50 ‘sinde genel yanıt elde edilirken tam remisyon oranı % 10-15 düzeyinde kalmıştır. Üstelik tedavinin kesilmesiyle kısa sürede nüks olmuştur. Lenfosarkomlar genel olarak radyosensibldir. Lenfomalar metastaz yapmazlar.

*** LENFOPENİ:**

Kandaki CD4 lenfosit sayısı 200/mm³ ‘ün altına düştüğünde protozoa, CMV ve mikobakteri enfeksiyonları ortaya çıkmaktadır.

*** LENFOPOEZİS:**

Embryoner 9. haftada lenf pleksuslarında, 11. haftada lenf nodlarında lenfopoezis başlar.

*** LENFOSİT & AKTİVASYON:**

Endotoksinler B lenfositlerde, fitohemaglutinin, pokeweed mitojen ve konkanavalin A ise T lenfositlerde proliferasyonu tetiklemektedir. IL-2, IL-4, TGF-beta lenfosit aktivasyonu, büyümesi ve farklılaşmasından sorumludur.

*** LENFOSİT & BÜYÜME:**

IL-2, IL-4, TGF-beta lenfosit aktivasyonu, büyümesi ve farklılaşmasından sorumludur.

*** LENFOSİT & HIV:**

Piridoksal fosfat T lenfosit üzerindeki CD4 reseptörüne bağlandığı için yüksek dozda, HIV virusunun penetrasyonunu engelleyebilir.

*** LENFOSİT & KİLLER:**

Bu lenfositler olgunlaşmış T helper lenfositlerden kaynaklanır. Katil hücrelerin salgı granüllerinde perforin ile (proteazların hedef hücreye girmesini kolaylaştıran gözenek oluşturan bir protein kompleksi) birlikte apoptozise yol açabilen serin proteazları bulunmaktadır. Killer lenfositler, bağlı antikorun Fc bölgesini tanıma kabiliyetine sahip reseptörler içerirler.

*** LENFOSİT & NULL:**

3 gruba ayrılırlar:

- 1) Killer lenfositler
- 2) Natural killer hücreler
- 3) Lenfokin-activated killer hücreler

*** LENFOSİT & SİTOLOJİ:**

Yetişkin insanda yaklaşık 1 kg (2.10^{12}) lenfosit vardır. Yani tüm hücrelerimizin % 5 'i lenfositir. Lenfositlerin % 90 'ı küçük, % 10 'u büyük lenfositlerdir. Kromatince zengin hücrelerdir. Duktus torasikustan her gün 350 bin lenfosit geçer. Hergün lenfositlerin % 10 'u (saniyede 1 milyon) yenilenir. Periferik kana geçen olgun lenfositlerin Peyer plaklarının germinal merkezi, dalak kırmızı pulpası gibi sekonder organlara gittiği bilinmektedir. Lenf bezinin parakortikal ve periarteriyoler alanlarında ve dalağın periarteriyoler lenfatik kılıfında yoğunlaşmışlardır. Lenfositler beyin hariç tüm dokulara invaze olurlar.

T lenfositlerin yüzeyinde genelde immünoglobulin yoktur. Bu nedenle düz görülürler. T lenfositler koyun eritrositleri için uygun reseptör taşırlar ve periferik yaymada rozet formasyonu oluştururlar.

*** LENFOSİT & TİP:**

Lenfosit subpopülasyonları sundukları yüzey molekülleriyle (CD: Cluster of differentiation) tanınırlar. Alfa ve beta yüzey reseptörü taşıyan T lenfositler CD4 veya CD8 olarak ifade edilmelerine karşın gamma ve lambda yüzey reseptörü taşıyanlar herhangi bir şekilde ifade edilmezler. Periferik kanda % 65 CD4, % 35 CD8 tipte lenfosit vardır. CD4/CD8 oranı 1.7 civarındır. Oran 1 'den küçükse immün yetmezlik vardır. Bu oran çok yüksekse otoimmün bir hastalık düşünülmelidir. CD4 reseptörü taşıyanlar gecikmiş aşırı duyarlılıktan sorumludurlar. Aynı zamanda sitotoksik T lenfosit ve B lenfositlerin olgunlaşmasına yardım ederler. T lenfositler self hücrelerin major doku uygunluk antijenlerini (MHC) tanırlar. CD8 taşıyan lenfositler MHC class I, CD4 taşıyanlar ise MHC Class II antijenler ile ilişki kurarlar.

Bir immünolojik reaksiyonda T helper 1 ve T helper 2 yollarının inhibe edilmesi regülatör T hücrelerinin oluşmasına neden olur. Bununla beraber regülatör T hücrelerinin oluşması için ortamda IL-10 olmalıdır. Glukokortikoidler T hücrelerinde IL-10 sentezini uyarırlar. Bu sayede gerek otoimmüniteyi gerekse enflamatuar sürecin ilerlemesini durdururlar. Regülatör hücreler allerjene spesifik T helper 2 cevapları inhibe ederler ve aynı zamanda CD4 T hücrelerinin proliferatif kapasitelerini baskırlar.

*** LENFOSİT & TİP & B:**

Embryoner hayatta multipotent kök hücreleri pro-B hücrelerini oluşturmaktadır. Bunlar timusa uğramadan intrauterin yaşamın 8. haftasında fetal karaciğerde yaşarlar. Fetal karaciğer bu görevi gebeliğin üçüncü trimestrine kadar sürdürür. Daha sonra bu görevi kemik iliği ve gastrointestinal submukozasındaki Peyer plakları almaktadır. Dalaktaki tüm lenfositlerin % 35 'i B lenfositlerdir. Lenf dokusunda % 85 T, % 15 B lenfosit vardır. Lenfoid dokuda interfoliküler bölge T, germinal merkez etrafındaki bölge B lenfositlerden zengindir. Timusta seyrek te olsa B lenfosit vardır.

*** LENFOSİT & TİP & B & MEMBRAN:**

B lenfosit membranında IgG 'nin Fc kısmına uyan reseptörler vardır. B hücre membranında plazmosite dönüşüm esnasında IgM ve IgD oluşur. IgM üreten hücrelerden IgA, IgG ve IgE oluşturan hücreler meydana gelmektedir.

*** LENFOSİT & TİP & T & HELPER & AKTİVASYON:**

T helper lenfositlerin aktivasyonu için makrofaj gibi antijen sunucu hücrelerin olaya karışması gerekir. T hücre aktivasyonu için 2 sinyale ihtiyaç vardır:

- 1) T hücre reseptörü-MHC ilişkisi
- 2) Antijen sunucu hücreden nonspesifik yolla

*** LENFOSİT & TİP & T & HELPER & TİP:**

Sitokinlerin enfeksiyöz ajan ve antijenlere verilen immün cevap sürecinde makrofaj, T hücreleri ve diğer immün efektör hücreler arasında iletişimi sağlayan temel faktörler olduğu bilinmektedir. T helper-1 tipi immün cevaplar IgG2a üretimi ve sellüler immüniteyle ilişkili iken T helper-2 cevapları IgE üretimi, eozinofil ve mast hücre prodüksiyonunu ilgilendirmektedir. T helper-1 lenfositler başlıca IL-2, gamma-interferon ve TNF-alfa; T helper-2 lenfositler ise başlıca IL-3, 4, 5, 6, 10 ve 13 salgılamaktadırlar. T helper-1 kökenli sitokinler makrofaj aktivitesini stimüle ederken T helper-2 kökenli sitokinler makrofajlar üzerinde supressif etki gösterirler. T helper subtipleri (TH1 ve TH2) ilk kez 1989 'da Mossman ve arkadaşları tarafından farede tanımlanmıştır.

T-helper 1 lenfositleri sellüler immüniteyi icra eden efektör T hücrelerine yardım ederler. Mesela sitotoksik T lenfositler IL-2, IL-3, gamma interferon üretirler, IgG2a üreten B lenfositlere yardım ederler. Gecikmiş tip hipersensitivite enflamatuvar T-helper 1 hücrelerin in vivo bir aktivitesidir. Önceden antijen + MHC class II kombinasyonuna karşı sensitize edilmiş CD4+ T-helper 1 hücreleri aynı kombinasyona tekrar maruz kaldıklarında makrofajları çeken ve aktive eden lenfokinler salgırlar. 24-72 saat sonra lokal enflamatuvar cevap ortaya çıkar. Makrofajlar antijenik stimulusu fagosite edip tahrip ederler.

T helper 2 hücreleri IgG2a üretenler dışındaki B lenfositlere yardım ederler. T helper 2 hücreleri CD8+ 'dirler. Proliferasyon ve diferansiasyon için T-helper 1 'lere ihtiyaç duyarlar. Her iki tip T helper da GM-CSF salgırlar. Pek çok lenfosit IL-4 salgılayabilir ama bu bulgu hücrenin T helper 2 olduğunu göstermez. T helper 2 dışındaki lenfositler de IL-4 salgılayabilirler.

*** LENFOSİT & TİP & T & RESEPTÖR:**

T hücre reseptörü antijeni tanıyan bağlanan bir heterodimer yapıdır ki bu yapı alfa-beta-gamma-lambda zinciri kombinasyonlarını içerir. Bu heterodimer, diğer bir çok moleküle (örnek CD3, CD4, CD8) kompleks halindedir. Serbest antijene yalnız başına bağlanabilen immünglobulinlerin aksine, T hücre reseptörleri spesifik antijen + self hücre yüzey molekülleri kombinasyonuna bağlanır. Bu self moleküller, HLA sınıf I ve II 'nin fazlaca polimorfik genleriyle şifrelenir.

CD8+ T hücre reseptörleri antijene bağlanma ve tanımayı sadece class I molekülleriyle birleştiği zaman yaparken, CD4+ T hücre reseptörleri bu olayı class II molekülleriyle birleştikleri zaman gerçekleştirir. T lenfosit yüzey reseptörleri genellikle antijeni naturel formda tanımaz. Buna karşın işlenmiş ve uygun antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde sunulmuş haldeki antijenlere bağlanırlar. T hücre reseptörlerinin pek çoğu alfa ve beta heterodimerdir. Alfa-beta yüzey reseptörü taşıyan T lenfositler CD4 yada CD8 olarak ifade edilmelerine karşılık gamma-lambda yüzey reseptörü taşıyanlar herhangi bir şekilde ifade edilmemektedir.

Alfa ve beta zincirleri disülfid köprüleriyle birbirlerine bağlanmışlardır. Antijene spesifiklikte T lenfosit reseptörünün variabl bölgesi önemli rol oynar.

*** LENFOSİT & TİP & T & SİTOTOKSİK:**

Direkt temas yoluyla, değişime uğramış hücreleri sitolizin adı verilen kısa etki süreli bir enzimle lizise uğratabilirler. Potansiyel hedef hücreye saldırmak ve lizise uğratmak için sitotoksik T lenfositin aynı tip antijen ve MHC class I kombinasyonunu hedefte görmesi gerekir.

*** LENFOSİT & TİP & T & SUPRESSOR:**

CD8(+) olan bu lenfosit subgrubu self antijenlere verilecek immün cevabın önlenmesinde görev alırlar. MHC class I ve antijen kombinasyonunu tanıyan reseptörler taşırlar.

*** LENFOTOKSİN: Tümör nekroz faktör-beta**

Molekül ağırlığı 21.000-24.000 Dalton arasındadır. Glikoprotein yapıdadır. Kaynak aktive T hücreleridir. Nötrofil dışında endoteli de aktifler. TNF-alfa daha çok mononükleer hücrelerce yapılırken lenfotoksin daha çok T lenfositlerince sentezlenir. Fark olarak lenfotoksin kana geçmez, lokal etkilidir. Nötrofil aktivatörüdür.

*** LENFÖDEM:**

Genelde gode bırakmaz. Çünkü sıvı proteinden zengindir. Oysa kalp ve böbrek yetmezliğinde biriken sıvı proteinden fakirdir. Lenfödemde siyanoz olmaz, venler genişlemez ve deride pigmentasyon artışı yoktur. Alt ekstremitelerde kronik lenfödeminde:

- 1) Diz-ayak bileği arası silindirikdir.
- 2) Ayak bileğinde deri girintisi, plisi vardır.
- 3) Portakal kabuğu görünümü olabilir.

*** LENS:**

Sert lensin yapısı polimetil metakrilat ‘tır.

*** LERİCHE SENDROMU:**

Abdominal aorta alt kısımlarının yavaş yavaş tıkanmasıdır. Orta yaşlı erkek hastalarda sıkılır. Hasta yürürken kalça ve femurunda ağrı-yorgunluk olur. İmpotans vardır. Alt ekstremitelerde soluk ve zayıflamıştır. Ekstremitelerde arter nabızı alınamaz. Leriche sendromu ileri evrelerinde ülser-gangren oluşabilir.

*** LETTERER-SİVE HASTALIĞI:**

Çocuklarda görülen histolojisi histiyositoz-X ‘e benzeyen bir hastalıktır.

*** LEUKOPLAKİ:**

Atipik epitel parakeratozudur. Schiller testi pozitifdir. Naboth kistinin aksine üzerinde fazla damar içermez. Leukoplakinin bir formu olan "felderung" daki kırmızı hatlar menşeyini ince bağdoku septumlarından alır. Leukoplaki, hipertrofik bir distrofik lezyonken Crauroz atrofik bir distrofik lezyondur.

*** LEYDİĞ HÜCRESİ:**

Testislerin testosteron salgılamadıkları çocukluk çağında hemen hiç görülmezler. Yenidoğan erkekte ve puberteden sonra bolca bulunurlar. Testisin germinal epitel X ışını veya sıcakla haraplandığında kolayca yok olmayan Leydiğ hücreleri testosteron üretimine devam ederler. Çocuğa saf LH enjeksiyonu, testisin intersisyel dokusundaki fibroblastların intersisyel Leydiğ hücrelerine dönüşmesine neden olur. Leydiğ hücrelerinden testosteron salgılatan LH ‘ın bu etkisi LTH ile daha da artar.

*** LEYDİĞ HÜCRELİ TÜMÖR:**

Tümörün histolojisinde Reinke kristalleri olmalıdır. Yoksa tekoma-fibroma grubundan bir tümördür.

*** LFA-1: LENFOSİT FONKSİYONEL ANTİJEN-1**

ICAM-1 için bir liganddır. Lenfosit, nötrofil ve eozinofillerde bulunur.

*** LH:**

Gonadotropindir. Theca interna hücrelerinde steroid (androjen) sentezini indükler. LH ‘nın sentezlettiği androjenler, FSH ‘nin sayesinde, granuloza hücrelerinde aromatisasyonla östrojene çevrilir. LH, erkekte leydiğ hücrelerinde testosteron sentezini uyarır. LH granuloza hücrelerinde luteinizasyona yol açar. LH folikülde östrojen sentezini uyarır ve ovulasyona hazırlanan folikülü olgunlaştırır. LH, ovulasyonu harekete geçirir ve corpus luteum ‘a dönüşümü destekler. LH pikiinden ön hipotalamus ‘da supraoptik ve suprakiazmatik nükleustaki nöronlar sorumludur. Bu nöronlar östrojen reseptörü içerir ve 19 karbonlu steroidleri östrojenlere metabolize edebilirler. Substans-P östrojenle inhibe olan bir gonadotropik hücre membran stabilizanı olabilir. LH piki esnasında LRH salgısı olduğu

gösterilememiştir. Belki de LH pikine yol açan şey ovaryal östrojen'dir. Östrojen kan-beyin bariyerini eminentia mediana 'yı saran tanisitler (üçüncü ventrikülün özelleşmiş epandimal hücresi) aracılığıyla geçebilir. Ön hipotalamustaki siklik LH kontrol merkezi androjenleri östrojenlere aromatize eden enzimler içerdiği gibi östrojeni katekol-östrojene çeviren enzimler de içerir. Sentetik progestinler bu dönüşüm mekanizmasında substrat olabilir. Östrojen belli bir düzeye gelince FSH ifrazı durur ama LH ifrazı aniden artar (negatif feed-back). Progesteron LH ifrazını frenler. Östrojen sentezi 200 pg/ml. olunca 50 saat süreyle pozitif feed-back devreye girer ve LH piki oluşur.

*** LİDOKAİN:**

Eliminasyon yarı ömrü 2-3 saattir. Mukozal yüzeylerden hızla absorbe olur, fakat ileri derecede ilk geçiş etkisine uğrar. Karaciğerde metabolize olmakta, karaciğer ve pulmoner yolla elimine edilmektedir. Hepatik metabolitleri aktiftir. Bakteriyostatik etkileri vardır. Toksikite belirtileri ağız çevresinde parestezi ve anksiyete sonrası konvülsiyonlar, kardiyak aritmiler ve kardiyovasküler kollapsestir.

*** Lİ-FRAUMENİ SENDROMU:**

Familyal bir kanser sendromudur. Otozomal dominant kalıtılır. Osteosarkom, beyin tümörü, lösemi beraberliği vardır.

*** LİGH KRİTERLERİ:**

- 1) Plevra sıvısı protein/serum protein > 0.5
- 2) Plevra LDH/serum LDH > 0.6
- 3) Plevra LDH > 200 İÜ. ise sıvı eksudadır.

*** LİKEN SKLEROZ:**

Vajen distrofilerindendir.

*** LİKİD VENTİLASYON: BAKINIZ VENTİLASYON & LİKİD**

*** LİNKOMİSİN:**

Toprak Streptomycetes 'lerinden elde edilen bir antibiyotiktir.

*** LİPİD & METABOLİZMA:**

İnsan vücudundaki nötral yağda başlıca 3 yağ asidi (stearik asid, oleik asid, palmitik asid) vardır.

*** LİPİD A:**

Glikozamin yapısında bir toksindir.

*** LİPİODOL:**

Haşhaş tohumu yağı içinde % 40 'lık iodin solüsyonudur. Bronkografide kullanılır. Akciğerde granüloamatöz lezyonlar meydana getirebilir.

*** LİPODERMOSKLEROZ:**

Deri sert, egzamalaşmış, koyu esmer veya mor renktedir.

*** LİPOFUSCİN:**

Kardiyak myositler içindeki lipofuscin granülleri, intrasellüler yapıların yıkım göstergesidir.

*** LİPOLİZ:**

Hücrede glikozun düşmesi intrasellüler alfa-gliserofosfat konsantrasyonunu düşürmektedir. Bu durumda yanıt olarak lipoliz oluşur. Açığa çıkan gliserol alfa-gliserofosfata dönüşürken yağ asitleri de enerji kanallarına sevk edilirler. Bunun tersine karbonhidratların yağ koruyucu etkisi vardır. Alfa-gliserofosfat yüksek ise trigliserid ↔ yağ asidi dengesi sağa kayar. Sonuçta enerji için tüketilebilecek serbest yağ asidi miktarı azalır. Zaten glikozun ortamda olması yağ asitlerinin enerji için kullanılmasını otomatik olarak inhibe etmektedir. Glikoz fazlalığı asetil koenzim A karboksilaz enzimini stimüle ederek

yağ asidi sentezini teşvik etmektedir. Bilindiği üzere yağ asidi sentezi için glikolizden gelecek asetil koenzim A ve NADPH moleküllerine ihtiyaç vardır.

Epinefrin hormonu trigliserid lipaz enzimini aktive ederek yağ asidi mobilizasyonu ve utilizasyonunu arttırmalar. Gerek ACTH gerekse glukokortikoid hormonların da benzer bir mekanizma ile ketojenik etkiye neden olduğu kabul edilmektedir.

*** LİPOM:**

Histolojik olarak lezyon olgunlaşmış yağdan ibarettir. Genelde fasya üzerinde ve lobüledir. Kapsüllü olmadığı ve diffüz bir görünümde olduğunda lipomatozis adını alır. Subfasyatik ise lobüle yapısı güç hissedilir. Lipomun üzerine buz koyarsak veya etil klorür dökersek fluktiasyon kaybolur. Buna Gosselin Deneyi denir. Lipom fasya içine doğru büyümüşse hareket ettirilmez. Lipom çok yavaş büyür. Üst ekstremiteler ve ön kolda sıktır. Nekroze olursa ağrıya yol açar. Çoğu asemptomatik olup kolayca eksize edilirler. Eksizyon küratif olarak kabul edilir. Maliyet potansiyeli gösterilememiştir (Seviç C ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2003; 17: 69-71).

*** LİPOM & İNTRATORASİK:**

Nöral veya kardiyopulmoner dokulara bası yapacak büyüklüğe eriştiklerinde klinik belirti vermeye başlarlar. Bunlar genellikle ince fibröz kapsül de içerebilen ve yağların fibröz septalarla ayrıldığı yumrulardan oluşur. İntratorasik lipomlar tümüyle subplevral, endobronşiyal yada intraparankimal yerleşebilirler.

*** LİPOMODULİN:**

Steroidlerin hücre içinde sentezlettirdiği bir fosfolipaz A2 inhibitörüdür. Molekül ağırlığı: 10.000 Daltondur.

*** LİPOPROTEİN:**

Lipoproteinler hemen tamamen karaciğerde oluşur. Aslında fosfolipidlerin çoğu kolesterol, trigliseridler (şilomikronlar dışında) karaciğerde sentezlenir. Bununla birlikte az miktarda HDL, yağ asitlerinin gastrointestinal traktustan emilimi sırasında intestinal epitelden salgılanır. Postabsorptif durumda, yani bütün şilomikronlar kandan uzaklaştırıldıktan sonra, plazmadaki bütün lipidin % 95 'inden fazlası lipoproteinler halindedir.

*** LİPOSİT:**

Hücre kitlesinin % 80-95 'i lipid olan fibrositlerdir. Deri dokuları uzun süre soğuşamaz kalırsa, haftalar sonra trigliseridlerin yağ asidi zincirleri kısılır veya doymamış hale geçerek erime noktaları düşer. Böylece lipositlerdeki yağın hemen tümü sıvı haline geçer.

*** LİSTERİA MONOCYTOGENES:**

Mononükleer hücrelerde parazitlenir. İnsandan insana geçebilir. Çiğ süt, az pişmiş et, diğer yiyecek ve içeceklerle ağızdan bulaşır. Solunum, deri, konjunktiva ve ürogenital sistem yoluyla bulaşabilir. Süt, etkili bir taşıyıcı olup bakteriyi mide asidinden korur. Listeriyozluların % 25 'inde bakteriyemi vardır. Lokal lezyonlarda bile geçici bakteriyemi vardır. Menenjit, meningoensefalit, göz, lenf düğümü, akciğer, karaciğer, medulla spinalis ve plasentada mikroapseler yapabilir. Endokardit ve aort anevrizmasına yol açabilir. Serebral tutuluş % 25-30 oranındadır ve gençlerde görülür. Bu olgularda zeminde immünosupresyon yoktur. Habitüel düşük olgularında % 3.5 oranında Listeria monocytogenes üretilmiştir. Hastalık milyonda 7 görülür. Olguların yaklaşık % 25 'i ölür. Özellikle serotip 4b 'yi bulunduran hazır besinlerin listeriyoza yol açma riski fazladır. Plevral sıvıda Gram-pozitif basillerin görüldüğü lenfomalı bir olguda L. monocytogenes akla gelmelidir. Tedavide yüksek doz penisilin kullanılır.

Listeriolizin-O adlı hemolizin ile fagolizozom füzyonu oluşmadan, fagozom membranını parçalayarak sitoplazma içine kaçır.

*** LİTOSFER:**

Yerkürenin merkezinden yeryüzüne kadar olan kısımdır. Yerin merkezinde sıcaklık birkaçbin santigrad derecedir. Litosferin kütlece % 60 'ı oksijen, % 20 kadarı ise silisyumdur. Yerkürede en bol bulunan elementler atom numarası 26 'dan daha küçük olanlardır.

*** LİTOTOMİ POZİSYONU:**

Litotomi pozisyonu ile karın içi basınç azalır. Bel omurlarında kifoz olduğu için karın ve pelvis tabanı adaleleri gevşer ve küçük pelvisteki organlar pelvis tabanı istikametine doğru kayarlar.

*** LİTOTRİPSİ: BAKINIZ ESWL**

*** LİTRE FITİĞİ:**

Fıtık kesesi içinde Meckel divertikülü olmasıdır.

*** LİTYUM:**

Tuzları doğada yaygındır. Bitki ve hayvan dokularında lityum çok düşüktür. Manik depressif psikoz tedavisinde lityum karbonat tedavi amacıyla kullanılır. Tedavide lityum düzeyi 0.5-1.5 mEq/L arasında olmalıdır. 2 mEq/L 'nin üzerindeki lityum düzeyleri toksiktir. Lityum tedavisinin eozinofil lökositlerde kromatininin yoğunlaşmasına ve eozinofil granüllerinde yapısal değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir. Nanomolar düzeylerdeki lityum kemik iliğindeki granülositlerin klonal proliferasyonunu stimüle etmektedir.

Lityum reabsorbsiyonu, sodyum reabsorbsiyonuna paralel olarak yalnız proksimal tübüllerde emildiği için lityum klirensi bir anlamda proksimal tübüllerdeki sodyum reabsorbsiyonunu gösterir.

Lityum tiyazidli diüretiklerin etkisini azaltır.

*** LİVİDİTE:**

Vücudun bir bölgesinin mor renk almasıdır. Gebelikte servikste lividite gözlenir. Pelvis tümörleri, pelvik enfeksiyon, retroversiyon uteri, obezite, kalp hastalığı ve assitte servikal lividite görülebilir.

*** LİZİL OKSİDAZ:**

Lizil oksidaz enzimi elastin ve kollajen molekülünün çapraz bağlarını oluşturan, ekstrasellüler düzeyde etki gösteren ve bakıra gereksinimi olan bir enzimdir.

*** LİZİS SANTRİFÜGASYON YÖNTEMİ:**

Burada periferik kan lökositleri saponin ile işleminden geçirilerek canlı hücre içi parazitlerin ortama salınmaları ve sonra santrifügasyon ile konsantre edilmeleri amaçlanmaktadır. Bu şekilde elde olunan materyal daha sonra uygun besiyerine ekilmektedir. Bu yöntem tüberküloz tanısında kullanılabilir. Materyal Löwenstein-Jensen besiyerine veya bactec radyomimetik sistemine ekilebilir.

*** LİZOFERRİN:**

Demir gibi metalleri bağlayarak bakteri büyümesini inhibe eder.

*** LİZOZİM:**

Molekül ağırlığı 145.000 Dalton'dur. Bakteri hücre duvarındaki peptidoglikan molekülündeki N-asetil muramik asid ve N-asetil D-glukozamin arasındaki 1-4 beta glikozidik bağları parçalar. Hava yollarına seröz submukozal glandlar, alveoler makrofajlar ve tip II pnömositler tarafından günde 10-20 mg. lizozim salgılanır. Lizozim pnömokoku eritir, direkt antiviral etkilidir. Ayrıca Criptococcus neoformans ve coccidioides immitis 'e de toksiktir.

*** LİZOZOM:**

250-750 nm boyutlarındadır. İçinde 5-8 nm. çapında küçük granüller vardır. Lizozim ve lizoferrin içerir. İçindeki pH:5 olduğu için hidrolazları aktive eder ve bakterinin metabolik inaktivasyonuna yol açar.

*** LOCUS CERULEUS:**

Stress sırasında uyarılan locus ceruleus sistemi, mezokortikal ve mezolimbik dopamin sistemini harekete geçirir. Mezokortikal sistem önceden tahmin yetisi ve kognitif işlevlerle ilişkili olduğu düşünülen prefrontal korteksi innerve eder. Mezolimbik sistem ise güdülenme/pekiştirme işlevinde temel bir rol oynadığı düşünülen nukleus accumbens ile yakından ilişkilidir. Locus ceruleus ardından amigdala-hippokampus kompleksini harekete geçirir. Bu işlem, stressöre ilişkin bilgilerin elde edilmesi ve duygusal yönden analizini sağlar.

*** LOEFFLER SENDROMU:**

Bu sendrom ilk kez 1932 yılında Loeffler tarafından geçici, göç eden akciğer infiltratları ve periferik kan eozinofilisinin beraberliği şeklinde tanımlanmıştır. Loeffler sendromu subfebril ateş, nonprodüktif öksürük, halsizlik, iştahsızlık, gece terlemesi, myalji, nadiren dispne ve hemoptizi ile kendini gösteren, 1-2 hafta içinde kendi kendini sınırlayarak iyileşen bir tablo oluşturmaktadır. Loeffler sendromluların % 23 'nden fazlası asemptomatik olup rastlantısal çekilen akciğer grafileriyle tanınırlar.

Loeffler sendromunun etiolojisinde *Ascaris lumbricoides* gibi parazitlerin larva formlarının göçü sorumludur. Bu göç allerjik bir reaksiyona yol açmakta ve IgE düzeyleri yükselmektedir. Alınan *Ascaris* yumurtaları ince barsakta açılıp barsak duvarını delerek splanknik sirkülasyona ulaşırlar. Pulmoner kapillerlerden alveole geçen larvalar olgunlaşır ve santral havayollarından yukarı doğru tırmanıp gastrointestinal sisteme geçerek hayat sikluslarını tamamlarlar. Deney hayvanlarında *Ascaris suum* enfestasyonu akciğerde intersisyel ve granümatöz bir pnömoniye neden olmaktadır. Loeffler sendromundan ölen bir olguda bronş ve bronşiyollerin dilate olduğu, nötrofil ve eozinofillerden ibaret olan bir eksudayla doldukları, bazı alanlarda nematod larvaları ve Charcot-Leyden kristallerinin bulunduğu gözlenmiştir. Loeffler sendromunda intersisyum ve alveoler kapiller ünitelerdeki yoğun eozinofilik infiltrasyona makrofajlar eşlik etmekle beraber doku nekrozu ve vaskülit bulgularına rastlanmamaktadır.

Ascaris lumbricoides dışında *Trichuris trichura*, *Taenia saginata* ve *Fasciola hepatica* adlı parazitlerin de Loeffler sendromuna yol açabilecekleri gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda *Ancylostoma*, *Echinococcus*, *Schistosoma*, *Opisthorchiasis* türleri dışında *Brugia malayi*, *Dirofilaria immitis*, *Wuchereria bancrofti*, *Entamoeba coli*, *Necator americanus*, *Paragonimus westermani*, *Toxocara gondi*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichinella spiralis*, *Trichosporon terrestre* adlı parazitlerin enfestasyonlarında da eozinofilik pnömoninin oluşabileceği bildirilmektedir.

Laboratuvar tetkiklerinde IgE ve IgM artmıştır. Akciğer grafisinde bilateral, genellikle üst zonlarda veya parahiler bölgelere lokalize, nonsegmental infiltrasyonlar saptanır. İnfiltratlar genellikle 2-4 hafta sürer. Diğer yandan etiyojisi ne olursa olsun pulmoner eozinofilik sendromlara mediastinal ve hiler lenfadenopati eşlik edebilmektedir.

Loeffler sendromunda hafif bulgular için özel bir tedaviye gereksinim yok iken ağır formlarda oral kortikoterapi verilebilir. Eğer etiyojistik ajan *Ascaris* infestasyonu ise oral tek doz 4 gr piperazin sitrat kullanılabilir.

İlaçlar, poliarteritis nodoza ve Hodgkin hastalığında da Loeffler sendromu ortaya çıkabilir.

*** LOĞUSALIK KANAMASI:**

- 1) İnvolüsyon kötüyse kanlı loşi görülebilir.
- 2) Plasenta ve zar retansiyonu
- 3) Vajin, serviks, vulva veya klitoris yırtığı.

*** LOKALİZE BENİYN FİBRÖZ MEZOTELYOMA: BAKINIZ PLEVRA & FİBRÖZ TÜMÖR**

Bu tümörün mezotel hücrelerinden değil de submezotelyal fibroblastlardan köken aldığı gösterildiğinden eskiden lokalize fibröz beniyne mezotelyoma adı verilen lezyona bugün artık fibröz tümör denilmektedir.

*** LOKOMOTOR SİSTEM:**

Kolu baş seviyesinin üzerine musculus trapezius + musculus serratus anterior kaldırır.

*** LOMBER POKSİYON:**

L3-L4 seviyesinden yapılabilir.

*** LOMUSTİN:**

Nitrozoüre grubu bir alkilleyicidir. Siklusa nonspesifiktir. Nükleik asid fonksiyonu ve daha spesifik olarak DNA sentezini inhibe eder. Aktif metabolitleri kan-beyin bariyerini geçebildikleri için beyin tümörlerinde kullanılır. İlaç karaciğerde hızla metabolize edilir ve metabolitleri idrarla atılır.

Kullanılışı per oral 130 mg/m² tek doz 6 haftada bir. Total doz bir defada 120-160 mg 'ı geçmemelidir. Endikasyonları: Hodgkin hastalığı, beyin tümörü, bronş kanseri, kolorektal adenokarsinomlar.

Gastrointestinal, hematolojik, dermatolojik yan etkilere sahiptir. En önemli yan etkisi myelosupresyondur. İlacın alımından 4-6 hafta sonra ancak lökosit ve trombosit sayıları normale döner. Lomustin 'in hematolojik toksisitesi kümülatiftir. İlacın içilmesinden 4-6 saat sonra bulantı-kusma meydana gelir. Uzun süreli iştahsızlık yapabilir. Stomatit, oral ülserasyon, böbrek yetmezliği, pulmoner fibrozis ve alopesi görülebilir.

*** LORAKARBEF:**

Beta-laktam antibiyotiklerin karbacefem sınıfına ait olup ilk üyesidir. Dolaşımdaki ilacın % 25 'i plazma proteinlerine bağlanır. Plazma yarı ömrü 1 saattir. İnsan vücudunda metabolize olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur. İlaç başlıca böbrekle atılır. Gastrointestinal ile ilgili yan etkiler oluşabilir.

*** LORATADİN:**

Antihistaminiktir. Yarılanma ömrü 4.5 saattir. Terfenadin 'den daha güçlüdür. Loratadin ve terfenadin mastositleri inhibe ederken setirizin eozinofilleri de durdurur. Loratadin, karbamat kısmının hidrolizi sonucu aktif metaboliti olan dekarbo-etoksi loratadine dönüşür. Aktif metaboliti yine karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak inaktive olur. Plazma proteinlerine % 97-99 bağlanır. Etkisi 24 saat sürer.

*** LORAZEPAM:**

Doza bağlı sedasyon, amnezi ve anksiyoliz yapmaktadır. Suda erimediğinden paranteral enjeksiyonda çözücü olarak polietilen glikol veya propilen glikol kullanılır. Uzun etki sürelidir. Oral absorpsiyonu hızlıdır. Analjezik özelliği yoktur. Premedikasyon amacıyla 5 mg ve üzeri dozları kullanılmaktadır.

*** LOVASTATİN:**

Endojen kolesterol sentezinin güçlü bir inhibitörü olan açık hidroksiasitin lakton şeklidir. Gastrointestinal emilimi takiben lovastatin, kolesterol biyosentezinde erken ve hız-kısıtlayıcı basamağı katalize eden bir enzim olan 3-hidroksi 3-metil glutaryl CoA (HMG-CoA) redüktazın kompetitif inhibitörü olan açık hidroksiasite hidrolize olur. Sonuçta LDL ve VLDL azalır. HMG-CoA redüktaz inhibe olduğu için HMG-CoA mevalonata dönüşemez. AcCoA 'ya kolayca geri metabolize olur.

İki haftalık tedaviyle belirgin bir cevap elde edilmekte, 4-6 hafta içinde maksimum cevap alınmaktadır. Lovastatin tedavisinde SGOT, SGPT ve CPK değerlerinde yükselmeler olabilir. Rabdomyoliz ve myopati görülebilir. Gebelikte kontrendikedir. Gece 20 mg/gün dozunda tedaviye başlanması önerilir. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistemle ilişkilidir.

*** LÖFGREN SENDROMU:**

Hipertrofik hiler lenfadenopatiyle eritema nodosumun beraber olmasına Löfgren sendromu denir. En sık neden sarkoidozdur. Klinikte ateş, poliartrit, üveit saptanabilir.

*** LÖFLER SENDROMU: BAKINIZ LOEFFLER SENDROMU**

*** LÖKOAGLÜTİNİN REAKSİYONU:**

Bazan transfüzyon esnasında dakikalar içinde veya transfüzyon sonrası saatler içinde gelişerek radyolojik olarak akciğer ödemi görüntüsü verir.

*** LÖKONİŞİ:**

Tırnağın beyazlaşmasıdır. Yetersiz, anormal keratinizasyon ve keratohyalin granüllerin persistansı sorumlu tutulmuşsa da nedeni tam bilinmiyor. Parsiyel, total, punktat ve striat diye 4 tipi

vardır. Lökonişi striata travmaya bağlı ortaya çıkar. Konjenital formu otozomal dominant geçer ve total lökonişi ile seyreder. Zamanla tırnakların serbest ucu kabalaşır ve kahverengi renk alır. Tüberküloz, Hodgkin hastalığı, tifo, lepra, siroz, böbrek yetmezliği, kolitis ülseroza, trişinozis, emetin, arsenik zehirlenmesi, tırnak yeme durumlarında lökonişi görülebilir. Metastatik karsinomlar parsiyel lökonişi yapabilirler. Ayırıcı tanıda fungal enfeksiyonlar (lökonişi tricotitica), hipoalbuminemi (tırnak yatağı solukluğu), Darier hastalığı (genellikle uzunlamasına bantlar görülür.)düşünülmelidir.

*** LÖKOSİT & ADEZYON:**

Enflamasyon sırasında, ilk bulgu lökositlerin postkapiller venüller içinde hızla çoğalmalarıdır. Bu hücreler venüllerin endotel hücreleri üzerinde yuvarlanmaya başlar ve daha sonra sıkıca yapışırlar. Lökositlerin venül endoteline yapışmasından CD18 ve ICAM-1 sorumludur.

Lökositlerin üzerindeki L-selektinler, endotel hücresi üzerindeki P ve E selektinlere bağlanır. Daha sonra L-selektinler dökülür ve lökositler beta-2 integrinler gibi diğer adezyon moleküllerine karşı duyarlı hale gelir. Endotelde E-selektin, VCAM-1, ICAM-1 gibi moleküllerin belirmesi veya upregülasyonu gerçekleşir. Bu sekonder aktivasyon TNF gibi sitokinler, IL-8 gibi kemoatraktanlar veya E-selektin gibi adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu aktivasyon ise endotel-lökosit sıkı adezyonundan sorumludur.

*** LÖKOSİT & ADEZYON & AŞAMA:**

Lökositlerin damar lümeninden dokuya geçişleri çeşitli fazlarda cereyan eden bir olaylar dizisidir. Bu fazlar: rolling, aktivasyon, sıkı adezyon, transendotelial migrasyon, subendotelial migrasyon olarak sıralanabilir. Hücre yüzeyinde karbondhidrat bağlayan proteinler (lektinler) *selektin* olarak adlandırılmışlardır ve kanın şekilli elemanlarının geçici hücre-hücre etkileşmelerinde rol oynarlar. Kalsiyumun varlığında hedef hücredeki spesifik oligosakkaritleri bağlayabilen selektinler yukarıdaki aşamalar zincirinin ilk basamağında görev alan adezyon molekülleridirler. Bulundukları hücreye göre E-selektin (endotel), L-selektin (Lökosit) ve P-selektin (trombosit) adlarıyla 3 altsınıfa ayrılmışlardır.

*** LÖKOSİT & ADEZYON & İNHİBİSYON:**

Bir kriptokok polisakkaridi olan “glukuronoksilomannan “ ise L-selektinleri dökerek lökositlerin ekstrasvazasyonlarını nonspesifik olarak inhibe etmektedir.

*** LÖKOSİT & MİYAR:**

Sulandırılmış asetat (hemoliz yapar), distile su ve metilen mavisi içerir.

*** LÖKOSTAZİS:**

Lösemilerde lökosit sayısının 200.000/mm³ ‘ün üstünde olduğu durumlarda lösemik blast hücrelerinin kapillerleri tıkaması nedeniyle pulmoner emboliye çok benzeyen bir klinik tablo ortaya çıkar.

*** LÖKOTRIEN:**

Araşidonik asid lipooksijenaz yolunun ürünleri lökotrienler ve eikozanoidlerdir. Lökotrien oluşumu için gerekli olan 5-lipoksijenaz insanlarda sadece myeloid seri elemanlarında (monosit, eozinofil, nötrofil, bazofil, mast hücresi, alveoler makrofaj) bulunmaktadır (Horwitz RJ et al. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1363-71). LTB₄ nötrofil membranından, LTC₄ ise makrofaj membranından yapılır. SRS-A ise LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ ‘ün karışımından oluşur. Lökotrienler santral havayollarından çok küçük havayolları üzerine etkileri olan kuvvetli bronkokonstriktörlerdir. İnsanda çalışılan en güçlü ve en uzun etkili bronkokonstriktörlerdir. Bronkospazm yapıcı güçleri histaminin 100-1000 katıdır. LTD₄ ‘ün aynı zamanda vazodilatatör ve vasküler permeabiliteyi artırıcı etkisi vardır. LTB₄ ve eikozatetraenoik asid granülositler için kuvvetli kemotaktik maddelerdir. Aktive mastositler, nötrofil, eozinofil, monosit, alveolar makrofaj, trakeal epitelde lipooksijenaz enzimi vardır.

Lökotrienler, nonpeptid lökotrienler (LTA₄, LTB₄) ve sisteinil (sülfidopeptid) lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) olmak üzere iki sınıfa ayrılabilir. Nonpeptid ve sülfidopeptid lökotrienler araşidonik asidin sitozolik 5-lipoksijenaz ile işlenmesiyle oluşmaktadır:

A) İntrasellüler kalsiyum düzeyinin yükselmesi eozinofillerde lökotrien sentezi için yeterli bir uyarı iken nötrofillerin lökotrien sentezlemesi için egzojen araşidonik aside ihtiyaçları vardır. Kalsiyum ve ATP, 5-lipoksijenaz enzimini aktive ederek sitozolden hücre membranına translokasyonunu tetiklemektedir.

B) 5-lipoksijenaz, FLAP 'ın varlığında araşidonik asidi oksitleyerek önce 5-hidroksi eikozotetraenoik aside ardından dehidrasyon ile LTA4 'e dönüştürmektedir. FLAP, 5-lipoksijenazı aktive edici protein yapıda bir kofaktördür.

C) LTA4 anstabil bir metabolittir. LTA4 hızla LTA4 hidrolaz enzimiyle ya LTB4 'e dönüştürülür yada LTC4 sentaz (glutasyon-S-transferaz) ile LTC4 'e çevrilir. LTC4 sentaz enzimi bir integral membran proteini olup hücrede daha çok perinükleer lokalizasyon almıştır. Redükte glutasyonu LTA4 ile konjuge ederek LTC4 'ü oluşturmaktadır.

D) LTD4 ve LTE4 ise LTC4 'ün peptidolitik deriveleri olup LTC4 'ün hücre dışında gamma-glutamil transeptidaz ile işlenmesi sonucunda LTD4 oluşturulmaktadır. LTD4 ise bir dipeptidaz enzimiyle LTE4 'e çevrilmektedir. LTD4 'ü LTE4 'e dönüştüren dipeptidaz bir metalloenzim olup insan lökositleri içinde en çok makrofajlarda eksprese edilmektedir. Bu enzim diğer lökositler seri elemanlarının hem membranlarında hem de granüllerinde bulunmaktadır.

Sülfidopeptid lökotrienlerin astımda önemli bir rol oynadıkları öne sürülmektedir. Allerjene maruz kalan astımlılarda üriner LTE4 düzeylerinin artması lökotrienlerin de akut astım ataklarında rolü olduğunu düşündürmektedir. Deneysel çalışmalarda erken faz bronkokonstriktör yanıtta lökotrienlerin rolü % 60-80, geç faz bronkokonstriktör yanıtta ise % 50-60 olarak bildirilmiştir. Sisteinil lökotrienlerin etkilerini LTD4 reseptörü üzerinden gösterdiği belirtilmiş bu reseptöre daha sonra CysLT1 adı verilmiştir. CysLT1 reseptörünün muhtemelen bir subgrubunun ise sadece LTE4 ile uyarıldığı sanılmaktadır. CysLT1 reseptörleri havayollarında yoğunlaşmışken CysLT2 reseptörleri daha çok vasküler bölgede bulunmaktadır. Sisteinil lökotrien reseptörü 1 bronş düz kaslarını, reseptör 2 ise pulmoner venleri kontrakte eder. Sisteinil lökotrienler insan bronşiyal düz kaslarında güçlü ve dirençli bir kasılma yaparlar, mikrovasküler permeability ve mukus sentezini arttırırlar. Bunlara ek olarak havayolu düz kas hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ederler ve bronşiyal hiperreaktiviteye neden olurlar. Deneysel gözlemler özellikle aspirin duyarlılığı olan astımlılarda bazal lökotrien sentezinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. En stabil sülfidopeptid lökotrien olan LTE4 'ün inhalasyonu ile havayolu nötrofil ve eozinofil sayısının arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada eozinofillerdeki artış nötrofillerin yaklaşık 10 katı düzeyinde bulunmuştur.

* LÖKOTRIEN & ANTAGONİST:

Anti-lökotrien tedavi ya lökotrien sentez inhibitörleriyle yada lökotrien reseptör antagonistlerince uygulanabilmektedir. Gerek lökotrien reseptör antagonistlerinin gerekse lökotrien sentez inhibitörlerinin kullanılması akut bir bronkodilatasyona neden olmaktadır. Bu ise lökotrienlerin bazal havayolu tonüsünün düzenlenmesine de katıldıklarını göstermektedir. Sağlıklı kişilere verilen lökotrienlerin % 15-50 'si idrarla atılmaktadır. LTE4 idrardaki esas metabolittir.

Allergen inhalasyonundan 3 saat önce verilen tek doz 800 mg. Zileuton (lökotrien sentez inhibitörü) ile erken faz astmatik yanıtta FEV1 'deki düşmeyi % 25 oranında azaltmanın mümkün olduğu bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar ise lökotrien sentaz inhibitörü ile erken faz astmatik yanıtta FEV1 'deki düşmenin % 75 oranında engellenebileceğini iddia etmişlerdir. Diğer yandan 6 ay boyunca 5-lipoksijenaz inhibitörü kullanan astımlıların bazal FEV1 değerlerinde % 12-16 oranında iyileşme, nokturnal semptomlarda % 31-37 ve beta-2 agonist kullanımında % 31 azalma olduğu tespit edilmiştir. 5-lipoksijenaz inhibitörleri antijen maruziyetine verilen havayolu eozinofil akümülyasyonuna ve bronşiyal hiperreaktivite sürecine de olumlu etkiler gösterebilecek bileşiklerdir. Ancak geç faz astmatik reaksiyona etkinliklerine şüpheyle bakanlar da vardır.

Bir diğer anti-lökotrien tedavi seçeneği olan lökotrien reseptör antagonistleri Amerika Birleşik Devletlerinde 12 yaşın üstündeki hafif persistan astımlılarda düşük doz inhale kortikosteroid veya kromoglikatlara alternatif olarak sunulabilmektedir. Lökotrien reseptör antagonistleri astım dışı tablolarda da denenmiştir. Deneysel olarak yaratılmış bir allerjik ansefalomyelit tablosunda LTB4 reseptör antagonisti ile aşağı spinal kordondaki eozinofil infiltrasyonunu % 97 'nin üzerinde engellemek mümkün olmuştur. Her ne kadar LTB4 antagonistleri ile geç faz astmatik yanıtta eozinofillerin peribronşiyoler kapillere adezyonunun azaltılabileceği bildirilmiş olsa da asıl ilgi alanı sisteinil lökotrienlere karşı oluşturulmuş reseptör antagonistlerindedir.

Lökotrien reseptör antagonistlerinin kullanımı ile astımlı olguların FEV1 değerlerinde % 8 ile % 16 arasında değişen iyileşmeler olduğu görülmüştür. Bazal havayolu regülasyonuna karışan lökotrien reseptör antagonistleri, allerjen, egzersiz ve sülfürdioksit verilen bronkokonstriktör yanıtları atenüe etmektedirler. Diğer yandan lökotrien reseptör antagonistlerinin soğuk hava ve egzersizin indüklediği astıma karşı sodyum kromoglikattan daha iyi bir koruma sağladığı gösterilmiştir. Zafirlukast (LTD4 reseptör antagonisti) kullanan grupta kontrole göre antijen maruziyetine verilen bronkoalveoler lavaj sıvısı lenfosit sayısının daha az olduğu, hem erken hem geç faz astmatik yanıtın bir ölçüde baskılanabileceği bildirilmiştir. Tüm bu klinik çalışmalara rağmen arasıdonik asidin siklo-oksijenaz ve lipoksijenaz yollarını inihibe eden fenidon ile allerjene verilen sellüler akümülyasyonun istenen düzeyde inihibe edilemediği gözlenmiştir. Bununla beraber lökotrien reseptör antagonistleri zayıf etki güçlerine karşın astımın hem radikal hem semptomatik tedavisine katkıda bulunabilirler. Ancak lökotrien reseptör antagonistlerinin muhtemelen bronşiyal hiperreaktivite üzerinde önemli bir etkinlikleri yoktur. İnsanları tedirgin eden bir önemli konu ise anti-lökotrienlerin kullanımıyla beraberlik gösteren veya ortaya çıkan Churg-Strauss sendromlu vakalardır. 5-lipoksijenaz inhibitörü Zileuton 'un kullanımında özellikle ilk 3 hafta içinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik meydana gelebilir (Horwitz RJ et al. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1363-71).

Türk Toraks Derneğinin 2002 ,de çıkardığı konsensus raporunda lökotrien antagonistlerinin endikasyonları şöyle sıralanmıştır: hafif ve orta astımda inhaler steroidleri yan etkileri nedeniyle kullanamayan hastalar, inhaler tekniğine uyum sağlayamayan hafif-orta astımlılar, orta derecedeki astımda inhale steroidlere ek olarak.

*** LÖSEMİ & AKCİĞER:**

Akut lösemilerde akciğer grafilerinde en sık görülen anormallik mediasten ve hilus lenf bezlerindeki metastatik büyümelerdir. Retrosternal lenfadenomagali tipiktir ve % 25 görülür. Akut lösemide % 50 mediastinal lenf bezi metastazi ve % 20 akciğer ve plevra infiltrasyonu olur. Akciğer parankim tutuluşu radyolojik olarak lenfanjitik karsinomatozu andıran diffüz, bilateral retikülyasyonlar şeklindedir.

Akciğer infiltrasyonu % 60-80, terminal dönemde ise % 90 oranında gözlenir. Lösemik olguda infiltrasyonlar lokalize ise ilk planda bakterileri düşünmek gerekir. Diffüz ise lösemik infiltrasyon, alveoler hemoraji, ilaç akciğeri, lökostazis, oportunistik enfeksiyon, hiperlökositik reaksiyon, lösemik hücre lizis pnömopatisi, sekonder alveoler proteinozis vs. olabilir. Bunla ilgili yapılmış bir çalışmada akciğerde infiltrasyonu olan lösemililerin % 57 'sinde enfeksiyon, % 38 'nde hemoraji, % 26 'sında lösemik infiltrat saptanmıştır. Lösemi tedavisi sırasında lösemik hücre lizisine bağlı olarak görülebilen diffüz intersisyal akciğer infiltrasyonları genellikle tedavinin ilk 4 günü içinde gelişir.

Lösemnin akciğer tutuluşunun % 30-60 arasında olduğu fakat bu tutuluşun akciğer grafilerine yansımadağı bildirilmektedir. Akut monositik lösemi akciğerleri tutmaya eğilimlidir. Kronik lösemilerden ise lenfositik tip granülositik tipe göre daha sıklıkla akciğere yayılır. Lösemik hastalarda yapılan otopsi serilerinde 3/4 oranında akciğer içerisine kanamaların varlığını ortaya konmuştur. İşin ilginç yanı tüm bunlara rağmen bu hastalarda hemoptizi nadirdir. Lökosit sayısı 500.000/mm³ 'den fazlaysa kan viskozitesi artar, kapillerler genişler ve akciğer kompliyansı düşer.

Lösemi gibi nötrofil bozuklukları olan hastalarda bakterilerin neden olduğu pnömonilere sık olarak rastlanmaktadır. Özellikle Enterobacteriaceae familyasına ait bakteriler ve Pseudomonas türleri sıktır. Tedavide lökosit sayısında şiddetli azalmanın 3-4 gün içerisinde blastların hücre lizisi nedeniyle destrüktif enzimleriyle ilişkili olduğu düşünülen bir intersisyal enflamasyon ortaya çıkar. Dispne ve ateş vardır.

*** LÖSEMİ & ENFEKSİYON:**

Lösemililerdeki fungal enfeksiyonların yarısı Candida 'ya bağlıdır.

*** LÖSEMİ & ETİYOLOJİ:**

Lösemnin etiyolojisinde radyasyon, benzen, kloramfenikol, fenil bütazolidin gibi maddeler vardır.

*** LÖSEMİ & KLİNİK:**

Akut lösemiler çocuklarda, kronikler ise orta yaşta sıktır. Lösemi kliniğinde efor dispnesi, halsizlik, ateş, hemorajik diyatez, eklem ağrıları vardır. Lösemililerin % 50-80 'nde splenomegali saptanır. Özellikle akut lenfoblastik lösemide santral sinir sistemi tutulduğu belirgindir. Lösemilerdeki lenfadenopatiler genellikle ağrısızdır

*** LÖSEMİ & LENFOBLASTİK & AKUT:**

Akut lenfoblastik lösemi en sık 2-4 yaşta ve insidansı 1/10.000 'dir.

*** LÖSEMİ & LENFOSİTİK & KRONİK:**

Lökosit sayısı en az 15.000/mm³ olmalıdır.

*** LÖSEMİ & MYELOSİTER & KRONİK:**

Olguların % 80-90 'nda Philadelphia kromozomu t(9;22) (q34;q11) vardır. Kronik dönemde lökositoz ve splenomegali vardır. Bu dönemi belli süre sonunda gelişen blastik transformasyon izler ve olgular bu şekilde ölürlür. Tedavide dalak radyoterapisi, splenomegali, busulfan, kemik iliği ve interferon kullanılır. İnterferon tedavisi boyunca amaç lökosit sayısını 2000-10.000/mm³ arasında tutmaktır. İnterferon, myeloid ve normal stem cell proliferasyonunu nonselektif olarak supresse eder. Tedavi süresince lökosit sayısının 20.000/mm³ 'ün üstünde olması interferona dirençli blastik kriz gelişmesi, sitogenetik klonal değişim olması progresyon kriterleridir. Bazı çalışmalarda interferon tedavisiyle Ph kromozomunun kaybolduğu bildirilmiştir.

Juvenil tip kronik myelositer lösemide HBF yüksektir. 2-6 ve 10-13 yaşta sıktır. 4/100.000 görülür. Busulfan ile tedavi edilir. Ayırıcı tanıda lenfosarkom, nöroblastom, aplastik anemi, enfeksiyöz mononükleoz, idiyopatik trombositopenik purpura vardır.

*** LÖSEMİ & PROGNOZ:**

Lösemide ortalama yaşam süresi birkaç ayla birkaç yıl arasında değişir. Kombine tedavi görmüş 20 yaşın altındaki akut lenfoblastik lösemilerin % 90 'ndan fazlası remisyona girer. Tam remisyon diyebilmek için kemik iliğindeki blastlar % 5 'in altına inmelidir. Remisyon süresi 1-3 yıldır. Akut lenfoblastik lösemisinin prognozu akut myeloblastik lösemiye göre daha iyidir.

*** LÖSEMİ & TANI:**

Lösemi tanısı konusunda maliyn hücre sayısının 10¹²-10¹³ civarında olduğu düşünülmektedir.

Peroksidaz myelositer seride pozitifdir. Yalnız monositlerde zayıf pozitif olabilir. Monositler lösemi (M5'de) peroksidaz negatif olabilir.

*** LÖSEMİ & TEDAVİ:**

Santral sinir sistemi profilaksisi amacıyla tam remisyonu izleyen ilk ay içinde radyasyon ve intratekal metotreksat uygulanır. Lösemi tedavisinde aşırı ürat atılımı olur. Bu nedenle hastalara allopürinol ve bol sıvı verilmelidir.

*** LÖSİN AMİNOPEPTİDAZ:**

İntrasellüler bir enzimdir.

*** LÖWENSTEİN-JENSEN BESİYERİ:**

Potasyum difosfat (KH₂PO₄), magnezyum sülfat, magnezyum sitrat, asparajin, gliserin, patates nişastası, yumurta, malaşit yeşili içerir. 50-200 koloni üremişse (+), birbirinden ayrı çok sayıda koloni varsa (++) , kolonilerin seçilebildiği bol üreme (+++), kolonilerin seçilemediği silme üreme (++++) olarak değerlendirilir.

*** LRH:**

Dekapektid olup başlıca LH daha az oranda da FSH salgısına yol açar. Uzun steroid feed-back 'i ile modülasyona olanak vermek üzere peptiderjik nöronların da steroid reseptörü içermesi gerekir. Hipofizer gonadotropinler üzerindeki kendi reseptörlerini duyarsızlaştırabilir. Östrojen L-sistin arilamidaz enzimini indükleyerek LRH 'yı parçalar. LRH verildikten sonra böbrek, anında büyük bir

tutuluş yapar. Bunu 90. dakikada hipofizde oluşan büyük bir tutuluş izler. LRH, cAMP üzerinden gonadotropik glikoproteinlere ait karbonhidrat fraksiyonlarının sentezini indükler.

*** LTB4:**

Nötrofil ve eozinofil kemotaksisine yol açar. LTB4 nötrofil membranından sentezlenir. Bronkokonstriktördür. Nötrofili aktive eder. Nötrofilde degranülasyon ve oksijen radikalleri sentezini uyarır. Damar geçirgenliğini artırır.

*** LTC4:**

Makrofaj membranından yapılır. Bronkokonstriktördür. Mukus sekresyonunu uyarır. Yine IgG yoluyla aktive olan mastositler LTC4 oluştururlar. Vazokonstriksiyon ve permeabilite artışına neden olur. Eozinofiller LTC4 sentezleyip salgılayabilirler.

*** LTD4:**

Vazodilatatör ve vasküler permeabiliteyi arttırıcı etkisi vardır. Bronkokonstriktördür. Mukus sekresyonunu uyarır. LTD4, C4, E4 'e göre daha etkindir. Pulmoner sistemde vazokonstriktördür.

*** LTE4:**

Bronkokonstriktördür. Bronş hiperreaktivitesini arttırır.

*** LTH: PROLAKTİN**

Antigonadotropik bir hormondur. Desiduvalize endometrial stromada da sentezlenir. Hipotalamusun dopamin içeriği nisbeten düşük olduğundan, fetal hipofiz büyük miktarlarda LTH salgılar. LTH salgısı pulsatildir. Uykuyla artar ve muhtemelen kendi sentezi üzerinde otonom olarak düzenlenir. İlişki tam olarak bilinmese de LTH artışı vücutta su tutulumuna yol açıyor. Östrojen cAMP üzerinden laktotrop hipofizer hücrede LTH sentezini uyarır. LTH 'ın osmolalite ve steroidogenezin kontrolünde, derialtı yağ metabolizmasında, kalsiyum metabolizmasında görevleri vardır. Memenin yanı sıra sürrenalde de LTH reseptörleri olduğu gösterilmiştir. LTH, sürrenalde pregnenolondan dehidroepiandrostenedion sentezini tetiklerken testiste 3-beta-ol-dehidrogenaz stimülasyonu ile testosteron sentezini uyarır. LTH artınca menstrüel düzensizlik, depresyon, libido azalmasına (LTH testosteron düzeyini düşürür) yol açar. LTH, etkilerini cAMP üzerinden göstermektedir. LTH, folikül çatlaması, progesteron sentezi, corpus luteum devamlılığı ve laktasyonun idamesinden sorumludur. Dopamin inhibitörleri LTH 'ı arttırır. LTH salgısını uyarıcı en güçlü hormonlar: TSH ve östrojendir. Uyku, stress, egzersiz, hipoglisemi, mamilla stimülasyonu, coitus ve gebelikte LTH artar. LTH kan düzeyi 5-25 Mg/ml 'dır. LTH, LH ile beraber corpus luteum fonksiyonunun devamını sağlar. Hiperprolaktinemi, progesteronu azaltır. Dolayısıyla laktasyonda gebelik zordur. LTH, leydiğ hücrelerinde LH bağlantısını düzenler. Serotonin, GABA, histamin LTH 'ı arttırırken asetilkolin, noradrenalin ve dopamin LTH salgısını inhibe eder. LTH vazospastiklere duyarlılığı arttırdığı için baş ağrısı yapabilir.

*** LUDWIG ANJİNİ:**

Enfekte mandibular azı dişi nedeniyle ateş, yutma güçlüğü, ağızda sulanma, submandibular ödem ve dilde şişme vardır. Hastalık seyrinde akut havayolu obstrüksiyonu oluşabilir. Cerrahi insizyon, entübasyon ve trakeostomi gerekebilir. Tedavide ampicilin+ sulbaktam veya klindamisin veya penisilin+metronidazol kullanılabilir.

*** LUMBALJİ & ETİYOLOJİ:**

- 1- Tümör ve apse, sahayı daralttığı için bel ağrısı yapabilir.
- 2- Pelvis tabanının yetmezliği asıcı organlarda çekilmeye ve bel ağrısına neden olur.
- 3- Çok doğum yapma karın adalelerinin tonusunu azaltır. Vücut, pozisyonu dengede tutmak için lordoz yapar. Sonuç bel ağrısıdır.
- 4- Sakralizasyon, lumbalizasyon
- 5- Böbrek hastalığı
- 6- Omurga hastalığı (tüberküloz, artrit, romatizma)
- 7- Barsak veya rektum 'un kanser, polip veya hemoroidi bel ağrısına yol açabilir.

- 8- Mesane hastalığı
- 9- Anevrizmalar
- 10- Retroperitoneal gangliyon hastalığı,
- 11- Pankreas kisti
- 12- Osteomalasi
- 13- Coccyodynie, nevraljiler
- 14- Sakrokoksijeal eklem luksasyonu
- 15- Müsküloligamentöz zedelenmeler
- 16- Disk hernisi
- 17- Spinal stenoz
- 18- İntervertebral disk ve faset eklemlerde dejeneratif değişiklikler
- 19- Skolyoz, spondilolistezis
- 20- Spinal enfeksiyon
- 21- Metastaz
- 22- Ankilozan spondilit
- 23- Aort, pelvik, böbrek gibi iç organ hastalığı.

*** LUMBALJİ & KLİNİK:**

Malinyiteler, bel ağrısı epizodlarının % 1 'nden azının nedeni olmalarına karşılık, omurgayı en sık tutan sistemik hastalıktır. Olguların % 80 'ni 50 yaşın üstündedir. Kansere anamnezi olan olguda tersi ispatlanıncaya kadar metastaz düşünülmelidir. Yalnız olguların 1/3 'ü kansere anamnezi verir.

Bel ağrısı, hekime yapılan başvuru nedenleri arasında üst solunum yolu hastalığından sonra ikinci sırada gelir. Erişkinlerin % 70 'i yaşamının bir döneminde bel ağrısı çeker. Ancak bunların sadece % 14 'ünde 2 haftadan uzun süren epizod vardır. Bu epizodların ise yalnızca % 1.5 'inde siyatik özellikleri vardır. Uzun süreli steroid tedavisi gören bir hastadaki bel ağrısı, tersi kanıtlanıncaya kadar kompresyon kırığına bağlıdır. Kompresyon kırığı 70 yaşta sıktır. Üç ayın üstünde kronik bel ağrısı çekenlerde çoğu zaman patolojik bir neden bulunmaz.

Başlıca bel ağrısı nedenleri:

*** LUPUS ERİTEMATOSUS HÜCREŞİ:**

İçinde fagosite edilmiş, yuvarlak, homojen olmayan bir inklüzyon cisimciği bulunan bir polimorfonükleer lökositir. Bu inklüzyon cismi, serumda bulunan ve nükleoproteine karşı spesifik antijen karakteri kazanmış bir immünoglobulin olan lupus eritematosus faktörü tarafından değiştirilmiş bir nükleoproteindir.

*** LUPUS-LİKE SENDROM:**

Lupusa neden olduğu bilinen ilaçları kullanan hastaların büyük çoğunluğunda ANA oluşmaktadır, ancak bu hastaların küçük bir grubunda sistemik lupus eritematosus kliniği ortaya çıkmaktadır. Bu ilaçların nükleer proteinlere antikor oluşturma mekanizması net değildir. Bir teoriye göre bu ilaçlar immünoregülatör sistemde düzensizliğe yol açan bir adjuvan veya immünstimülatör gibi etki yapmakta; helper ve supresör T hücre dengesini bozarak etki yapmaktadırlar. İlaçlara bağlı lupus-like sendromunda antikorlar başlıca histonlara karşıdır ve anti DNA oluşturmazlar. Oysa idiopatik sistemik lupus eritematosusta DNA 'ya, nonhiston ribonükleer proteinlere karşı da antikorlar oluşmaktadır. İlaça bağlı sistemik lupus eritematosus 'ta plöro-pulmoner tutuluş, idiopatik lupustan daha sık görülmektedir. Sistemik lupus eritematosus olgularının % 10 'nu ilaca bağlıdır. İlacın kesilmesiyle ANA aylar hatta yıllarca yüksek titrelerde seyretse bile semptomlar haftalar içinde geriler. İlaça bağlı lupusluların yaklaşık % 50 'sinde plöropulmoner semptomlar görülmektedir. En sık görülen patoloji ise % 10 oranında görülen plörezidir. Ateş, artralji, myalji, belirgin poliartrit en sık görülen bulgularındandır. Nadiren malar raş, diskoid lezyon ve ülserler, alopesi görülebilir. Şikayetler ilaca başladıktan aylar sonra başlar ve ilacın kesilmesini takiben gün ve haftalar içinde kaybolur.

Lupus-like sendromuna neden olan ilaçlar: Difenilhidantoin, hidralazin, prokainamid, izoniazid, metildopa, digital, altın, griseofulvin, hidroklorotiazid, rifampisin, klorpromazin, kinidin, oral kontraseptifler, aminosalisilik asit, penisilin, fenilbutazon, primidon, propiltiourasil, reserpin, streptomisin, sulfonamidler, tetrasiklin. Yine tirozinli yiyecekler bu tabloya neden olabilir.

Prokainamid alanların yaklaşık % 50-80 'inde 3-6 ay içinde ANA pozitifleşir ve bunların 1/3 'nde klinik bulgular ortaya çıkar. Prokainamide alan sekonder lupusluların 1/4 'nde interstisyel pnömonitis meydana gelmektedir. Prokainamidin kesilmesiyle hızla rezolüsyon olmakta, sebat eden küçük bir hasta grubunda da kortikosteroid ilavesiyle tam regresyon sağlanmaktadır. Hidralazine sekonder lupus genellikle 3 aydan daha fazla süreyle ve günde 300-400 mg 'den yüksek dozlarda kullanımıyla ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar kronik hidralazin kullananların % 50 'sinde ANA oluşsa da lupus sendromu gelişimi bunların % 5 'inden azında görülmektedir. Plevral tutuluş prokainamid kadar sık değildir. Hidralazine bağlı lupus gelişenlerin ancak % 25 'inde pulmoner hastalık oluşur.

*** LUPUS PERNİO:**

Sarkoidozis ile ilişkili bir deri lezyonudur. Özellikle afrika kökenli amerikalı kadınlarda görülür. Endürasyon gösteren plaklar ile burun, yanak ve kulaklarda renk değişikliği ile beraberdir. Lezyonlar kaşıntılı değildir ve ülserasyon göstermez. Nadiren nazal mukoza tutulur. Kortikosteroid tedaviye genellikle refrakterdir ve nadiren remisyon gösterir. Tedavide talidomid, tetrasiklin, hidroksiklorokin, infliksimab ,fotodinamik tedavi, lazer ve radyasyon yapılabilir (Baughman RP et al. Chest 2002; 122: 227-32).

*** LUPUS VULGARİS:**

Deri tüberkülozunun bir formudur. Genellikle yanakta yerleşir ve tedaviye güç yanıt verir.

*** LUTEİNİZASYON:**

LDL preovulatuvar dönemde avasküler granüloza katını geçemezken postovulatuvar dönemde kolayca geçebilir. Postovulatuvar LDL % 10-25 azalır. Ama progesteron da çok artar. İhtiyaç fazlası LDL, sitoplazmada lipid damlaları şeklinde depolanır.

*** LYME HASTALIĞI:**

Sorumlu ajan Borrelia burgdorferi 'dir. Eritema migrans ve grip benzeri semptomlar vardır. Tedavide azitromisin ve doxycyclin kullanılır.

*** MAC LEOD SENDROMU: Swyer-James/Macleod sendromu**

Tek taraflı parlak akciğerdir. Tek taraflı parlak akciğeri ilk kez 1953 'de Swyer ve James tanımladı. Sendromun diğer bir özelliği pulmoner arterin tek taraflı hipoplazisidir.

*** MAC LEOD SENDROMU & AYIRICI TANI:**

Konjenital lobar amfizem, büyük amfizematöz büller, lob veya segment kollapsına sekonder kompensatris hiperinflasyon, tek taraflı pektoral kas yokluğu, ana bronşta çek-valf etkisiyle oluşan hiperinflasyon, ana pulmoner arter embolisi

*** MAC LEOD SENDROMU & ETİYOLOJİ:**

Genellikle çocukluk çağında geçirilen küçük havayolları enfeksiyonlarına sekonder gelişen bronşiyolit obliterans sorumludur. Çocuklarda adenovirus pnömonisi veya bronşiyoliti sonrası % 60 oranında kronik akciğer hastalığı gelişmektedir. Akut bronşiyolitinin yol açtığı küçük havayolu obstrüksiyonu periferik parankime kollateral hava girişiyle ventile olur. Hava hapsi ve distansiyon sonucu amfizem gelişir. Ekspirasyon sırasında hava hapsi vardır ve hastalıklı tarafta diyafragma hareketleri azalmıştır. Bugün için hiperlüksensinin en yaygın nedeni bronşiyolit obliteranstır.

*** MAC LEOD SENDROMU & KLİNİK:**

Hastaların çoğu asemptomatiktir. Diğerleri ise tekrarlayıcı solunum yolu enfeksiyonlarından ve/veya efor dispnesinden yakınrlar. Hemoptizi nadirdir. Fizik muayenede o taraftaki solunum seslerinde azalma ve hipersonörite saptanır. İnce ral veya ronküsler duyulabilir.

*** MAC LEOD SENDROMU & RADYOLOJİ:**

Hasta taraftaki parlaklık artışı hem havanın rölatif artışından hem de perfüzyonun azalması dolayısıyladır. Pulmoner arter ve dallarının çapı dar olduğundan filmlerde periferik dallanma görülmez.

Hiperinflasyon nedeniyle mediyaisten karşı akciğere doğru itildiğinden normal tarafta hemidiyafragma hareketleri önemli derecede azalmıştır. Pulmoner arter hipoplazisine bağlı olarak o tarafta hilus küçüktür, fakat kaybolmamıştır. Bu da pulmoner arter agenezisinden ayrılmasını sağlar.

*** MAC LEOD SENDROMU & TANI:**

Bronkografide "kırık ağaç dalı" görüntüsü vardır. Segment bronşları irregüler dilatasyonlar gösterir ve sonlanmaları köşelidir. Sonlanma 5-8. dallanmaya kadardır. Obliteratif bronşiyolit tipik bir örneği olarak bronşiyoller 5-8. bölünmeler civarında köşeli, sopa biçimli veya tomurcuklanmalar göstererek birden sonlanırlar. Bunun ötesindeki bronşiyoller ve alveoller tüm çabalara rağmen tekrarlanan derin solunumlarla bile doldurulamaz. Hastalıklı tarafta % 90 'a varan ventilasyon kaybı olabilir. Sonuçta son dolan bronşiyoller ile göğüs duvarı arasında aydınlık bir gölge kalır.

*** MACROSOMİA:**

İri doğum. Diyabetik annede siktir.

*** MAGE-1:**

Normal şartlarda MAGE-1 gen ekspresyonuna testis dışı insan dokularında pek rastlanmamaktadır. MAGE-1 geni MZ2-E antijenini kodlamaktadır. MZ2-E antijeni melanomların % 40 'nda ekspresse edilen ve HLA-A1 aracılığıyla prezante edilen bir antijendir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 411s). MAGE-1 geninin aynı zamanda insan küçük hücreli-dışı akciğer kanseri hücrelerince de ekspresse edilebildiği gösterilmiştir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 411s).

*** MAGNEZYUM & ABSORPSİYON:**

Magnezyum başlıca deniz ürünleri, fındık, tahıl, yeşil lifli sebzeler ve ette bulunur. Serbest yağ asitleri, fitat, oksalat ve fosfatın magnezyuma bağlanabileceği ve emilimini bozabileceği bildirilmiştir. Diyetle alınan magnezyumun (300-350 mg) yaklaşık % 30-40 'ı ileum ve kolondan absorbe edilir. Besinlerle alınan magnezyumun büyük kısmı çözünmeyen fosfat tuzu oluşturduğu için emilmeden atılır. Bu emilimde pasif sızmaya ilişkin kanıtların bulunması parasellüler bir mekanizmanın rol oynadığını düşündürmektedir.

*** MAGNEZYUM & ATILIM:**

Böbrekler magnezyum düzeyinden sorumlu tek organdır. Serum magnezyumunun yaklaşık % 75 'i glomerüler membrandan filtrasyona uğrar. Böbrekten süzülen magnezyumun % 3-5 'i atılırken % 15 'i proksimal tübüllerden emilir. Reabsorpsiyonun % 65 'ten fazlası henle kulpunun çıkan kolundadır. Diüretikler, sisplatin, gentamisin ve siklosporin gibi ilaçlar magnezyumun reabsorpsiyonunu engellerler. Aldosteron potasyum ve magnezyum atılımını arttırmaktadır. Paratiroid hormon ve kalsitonin böbrekten D vitamini ise barsaklardan magnezyum emilimini arttırmaktadır.

*** MAGNEZYUM & EKSİKLİK:**

Deneyssel şartlarda magnezyum eksikliği yaratılınca mitokondrilerde şişme ve vaküolizasyon, mitokondri kristallerinde distorsiyon meydana gelmektedir. Yine dokularda ödem, mononükleer hücre infiltrasyonu, fokal nekroz, kalsifikasyon veya fibrozis oluşabilir.

Magnezyum eksikliğinde koroner, pulmoner ve periferik damarlarda vazokonstriksiyon meydana gelir, hipertansiyon ortaya çıkar (Am J Cardiol 1992; 70: 44C-49C).

*** MAGNEZYUM & EVRİM:**

3 milyar yıl önce klorofil oluşmuştur. Klorofil, güneş ışığı, su ve CO₂ 'den enerji üreten bir molekül olup magnezyum bu molekülün özgün bir kısmını oluşturmaktaydı. İki milyar yıl önce oksidatif fosforilasyon mekanizması ortaya çıktığında yine magnezyumun katalizörlüğüne ihtiyaç duyulmuştur. Magnezyum hem enerjinin kullanımında hem de depolanmasında önemli roller üstlenmiştir. ATP metabolizması için mutlaka varlığı gereken magnezyum enerjiye ihtiyaç duyan tüm işlemlere (kas kasılması, mitokondriyal fonksiyon, hücre membran geçirgenliği) katılmaktadır. Bu özelliklerinde dolayı bazıları magnezyuma "enerji iyonu" demiştir (Am J Cardiol 1992; 70: 44C-49C).

*** MAGNEZYUM & FARMAKOLOJİ:**

Magnezyum sistemik ve pulmoner vasküler direnci azaltır. Tansiyon düşer. Varyant anjinada koroner arter spazmını ortadan kaldırabilir. Trombosit agregasyonunu in vitro engeller, sıçanlarda pıhtılaşma zamanını uzatır. Mikrovasküler operasyon sırasında trombozu önler. Sinüs düğümü recovery süresini uzatır. Atriyoventriküler düğümün refrakter peryodunu uzatır. Magnezyum infüzyonu, serum kalsiyum konsantrasyonunda belirgin azalmaya yol açar. Bunun nedeni olasılıkla magnezyumun tubulusta doğrudan kalsiyum ile yarışmaya girerek atılımını arttırmasıdır. Yüksek $[Mg^{++}]$ membranin potasyum geçirgenliğini azaltır. Magnezyum iskelet kasında presinaptik asetilkolin salınımını engeller.

*** MAGNEZYUM & FİZYOLOJİ:**

70 kg 'lık bir erişkinde yaklaşık 24 gram magnezyum vardır. Bunun % 60 'ı kemiklerde, % 35 kadarı kalp ve iskelet kaslarındadır. Kemikteki magnezyumun 1/3 'ü değiştirilebilir niteliktedir yani metabolik sıklusa katılır. Hücre dışı sıvı kompartımanında toplam magnezyumun sadece % 1 'i bulunur. Kandaki magnezyumun % 30-35 'i albümine bağlı, diğerleri iyonlaşmış haldedir. Günümüzde total magnezyum ölçümünde referans metot atomik absorpsiyon spektrofotometrisidir.

(Mg^{++}) düzeyi 0.7-0.94 mmol/L. veya 1.3-2.1 mEq/L 'dir. Kronik böbrek hastalıkları, ileri dehidratasyon, adrenal kortikal yetmezlikte serum düzeyi yükselir. Malabsorbsiyon, uzun süreli diyare, akut pankreatit, akut alkolizm ve uzun süreli diüretik kullanımlarında serum düzeyi azalır. Magnezyum düzeyinin yaşa bağlı değiştiği ve ileri yaşlarda hem serum hem de idrarda düzeyinin azaldığı bildirilmiştir.

İnsan vücudunda potasyumdan sonra en çok bulunan hücre içi katyon olan magnezyum, glukoz kullanımı, yağ, protein ve nükleik asid sentezi, ATP metabolizması, oksidatif fosforilasyon, kas kontraksiyonu ve kimi membran sistemlerinde görevlidir. Magnezyum vücutta en çok bulunan dördüncü katyondur. ATPaz, GTPaz, kinaz, siklaz, kreatinin kinaz, fosfo_fruktokinaz, adenilat siklaz, Na-K ATPaz etkinleşmesinde doğrudan rolü vardır. Sitozoldeki magnezyumun % 95 'i ATP ile kompleks yapmıştır. Magnezyumun hücre içine giriş-çıkışı hücreiçi cAMP düzeyi tarafından kontrol edilmektedir. Hücre içi cAMP düzeyi arttıkça magnezyum da hücre dışına atılır. Magnezyum, kalsiyumun doğal antagonistidir.

Magnezyum aynı zamanda iyon transportunda görev alan pompaları, taşıyıcı molekülleri ve kanalları kullanarak sinyal iletimini ve intrasellüler kalsiyum ve potasyum konsantrasyonlarını da kontrol eder. Bilindiği üzere Na-K ATPaz pompası gradient farkına rağmen sodyumu hücre dışına atıp potasyumu hücre içine alır. Yalnız bu iş için ATP 'ye ihtiyacı vardır. ATP ise ancak ortamda magnezyum iyonu varsa hidrolize uğrayarak pompa için gerekli enerjiyi sağlar. Magnezyumun etkilediği bir diğer pompa ise kalsiyum ATPaz 'dır. Bu pompa ATP'nin hidrolizi ile açığa çıkan enerjiyi kullanarak kalsiyum gradient farkına rağmen hücre dışına atar.

*** MAJOR BAZİK PROTEİN:**

MBP spesifik granüldeki protein içeriğinin % 55'ni oluştururken diğer katyonik proteinler beraberce % 30-35'lik bir kısmı teşkil etmektedirler. MBP eozinofil granül protein içeriğinin yarıdan fazlasını oluşturduğu gibi total hücre protein içeriğinin de % 25 'ni meydana getirmektedir. Kütle temel olarak alındığında MBP, ECP'ye göre spesifik granülde 6-64 kat daha fazla bulunmaktadır. Moleküle major bazik protein adının verilmesinin nedeni granül protein içeriğinin yarıdan fazlasını oluşturması, pH > 10 olması ve proteinöz yapıda olması nedeniyledir. MBP eozinofilik myelositlerin immatür sekonder granüllerinde saptanabilen 117 aminoasidden oluşan, % 1 oranında karbonhidrat içeren, arjininden zengin, tek zincirli bir proteindir.

MBP kolaylıkla disülfid bağları kurabildiğinden molekül ağırlığına göre 9200 Dalton'dan 14.000 Daltona kadar değişen determinantları saptanabilir. MBP, molekül ağırlığı 25.200 Dalton olan bir preproteinden elde edilmektedir. Bu protein endoplazmik retikulumdan granüllere geçerken yıkıma uğratılmaktadır. Asidik poliaminoasitler MBP 'nin toksik etkisini inhibe etmektedirler. Pro-MBP molekülünün hafif asidik pH düzeyine sahip olduğu, bu nedenle sentezlendiği hücreye karşı toksik etkinlik göstermediği sanılmaktadır. Bol miktarda sülfhidril grubu içermesi nedeniyle yüzeylere yapışma eğilimi taşıyan MBP kolayca membranlara absorbe edilebilir ve pH'ı 10.9 olduğu için asidik lipidlerle tepkimeye girerek çift katlı lipid membranda lizisi tetikleyebilir.

MBP, DNA'yı presipite, heparini nötralize edebilmektedir. Tümör hücrelerine, helmintik parazitlere bu arada memeli hücreleri ve dokularına karşı da toksik etkileri vardır. MBP molekülü eozinofiller dışında bazofil lökositler ve plasental trofoblastlarca da ekspresse edilmektedir. Bununla beraber eozinofillerde 1 milyon hücre için 5000 mikrogram MBP varken bazofiller ancak 0.14

mikrogram/milyon hücre MBP içermektedirler. Nötrofil, lenfosit ve plazmositlerde ise MBP yoktur. Plasental trofoblastik hücrelerden salınan MBP'nin doğum fizyolojisindeki rolü net olmamakla beraber doğumdan 2-3 hafta önce kan MBP düzeyi belirgin bir artış gösterdiğinden "term" zamanını göstermede önemli bir markır olarak kullanılabilir. Doğumdan sonra ise kan MBP düzeyi hızla düşmektedir. Diğer yandan gebelikte astım atağı sıklaşanlarda plasental MBP'nin de bir rolü olabilir. MBP, atopik dermatitte dermisin üst yarısında birikerek cilt lezyonlarının oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

*** MAJOR DEPRESYON & BİYOKİMYA:**

Depresyonda seretonin salınımından çok seretonin sentezi azalır. Sonuçta kanda seretonin düzeyi düşer. Depresyonlularda seretonine artmış kortizol yanıtı varken triptofana verilen LTH cevabı azalır. Depresyonda akut faz reaktanlarında artma olduğu söylenmiştir.

Depresyonda santral sinir sisteminde alfa-2 adrenerjik reseptörlerin azaldığı sanılmaktadır. Metil-DOPA, propranolol ve rezerpin gibi noradrenalin düzeyini azaltan ilaçlar depresyona yol açabilirken noradrenalin 'in sinaptik kavşakta artmasına yol açan amfetamin 'in öfori doğurması depresyon ile noradrenerjik sistem arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Depresyonlu hastada kortizol salınımı bozulmuştur: Depresyonlu hastaların yaklaşık yarısında aşırı miktarda salınan kortizol öğleden sonra ve akşam vakitlerine doğru zirveye ulaşır. Deksametazonla oluşturulan ACTH supresyonu bozulmuştur. Kronik ACTH hipersekresyonu nedeniyle adrenokortikal hipertrofi gelişebilir.

*** MAJOR DEPRESYON & İNSİDANS:**

Depresyon gelişme riski % 2-25'tir. Toplumda görülme sıklığı % 10 'dur. Genç erişkinlerin % 7 'sinde major depresyon vardır veya önceden major depresyon geçirmiştir. Hastalık kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla görülür. Ailesinde depresyon olan kişilerin olmayanlara göre depresyona 5 kat daha yatkın oldukları çalışmalarla gösterilmiştir. Major depresyon, bipolar bozukluktan daha sık görülür.

*** MAJOR DEPRESYON & NÖROLOJİ:**

Depresyonda REM uykusu erken saatlere kayar ve ilk REM dönemleri uzar. Yani uykuya daldıktan hemen sonra rüyalar görülmeye başlanır ve rüya uzun sürer. Depresyonlularda uykunun süresi kısalmır, derinliği azalır, uykuya dalmak daha uzun zaman alır, uyku sık sık bölünür, uyanma erken olur.

*** MAJOR DEPRESYON & PROGNOZ:**

Bir kez depresyon geçirenlerde depresyonun tekrarlama olasılığı % 50, iki kez geçirenlerde % 70 ve üç kez geçirenlerde % 90 'dır. Hastaların sadece % 20 'sinde depresyonun şiddeti azalarak devam etmekte, geri kalanlarda hastalık tamamen düzelmektedir. Tedavi edilmezse 6-24 ay süren bir depresyon sonrası hastalık kronikleşebilir, şiddeti artabilir yada ölümle sonuçlanabilir. Depresyon geçirenlerin % 15 'i intihar ediyor.

*** MAJOR HİSTOKOMPATİBİLİTE KOMPLEKSİ:**

1944 'de Medavvar adlı araştırmacı tavşanlarda transplantasyona verilen reaksiyonun immün kökenli olduğunu ifade etmiştir. 1958 'de Dauset, kan transfüzyonlarında lökositlere karşı antikorlar tespit etmiştir. Bu antijenler HLA antijenleri olup çekirdekli her hücrede bulunmaktadırlar. Organ nakillerinde hem kan grubu antijenleri hem de HLA antijenleri uyusmalıdır. Kan grubu antijenleri merkezi sinir sistemi hariç tüm hücrelerde bulunmaktadır.

HLA antijenleri insan 6. kromozomundaki bir bölgede kodlanmaktadır. MHC Class I antijenleri: HLA-A, HLA-B ve HLA-C lokuslarıyla kodlanırken MHC Class II antijenler HLA-D lokusunca (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) kodlanmaktadır. Bunlara ek olarak bir de Ir (immün cevap) genleri bulunmaktadır. Bu genler immün cevabın kalite ve kantitesini kontrol ederler. Mesela HLA-B27 antijenini taşımayanların ankilozan spondilite 85 kez, Reiter sendromuna 48 kez daha fazla yakalandığı bildirilmektedir.

*** MAKROFAJ & DİFERANSİYASYON:**

Makrofajlar mononükleer fagositer sistemin üyesi olup immatür hematopoetik progenitör hücrelerden gelişir. Monosit progenitörü olan monoblast kemik iliğinde sırasıyla promonosit ve monosite dönüşür. Olgun monositler kan dolaşımına geçerler ve çeşitli organlara ve dokulara ulaşır olgun

makrofaj halini alırlar. Dolaşımdaki monositlerin yarıömrü 1-3 gün kadarken organ ve dokularda bu süre haftalar veya aylar alabilir.

*** MAKROFAJ & DİSFONKSİYON:**

IL-4, CGRP, TGF-beta makrofaj fonksiyonunu baskılar. Yine hipoksi, hiperoksi, soğuk, sigara, alkol, metabolik asidoz, akut açlık, NO₂, O₃, viral enfeksiyonlar, silika, hava kirliliği makrofajları olumsuz etkiler.

*** MAKROFAJ & FİZYOLOJİ:**

Makrofajlar makromoleküler debrisleri, nonenfeksiyöz partikülleri de fagosite ederler. Makrofajlar alfa-1 antitripsin reseptörü taşıdıkları için alfa-1 antitripsin-elastaz kompleksini sindirebilirler. Aynı zamanda alfa-2 makroglobulin ve immünoglobulinlerin Fc kısmı için de reseptör taşıır. Makrofajlar süperoksid, lizozim, 5-HETE, lökotrienler içerir. Aktive edildiklerinde IL-1, nötrofil kemotaktik faktör, interferon, fibronektin, lizozim, hidrolaz, laktoferrin, büyüme faktörleri salgırlar.

M-CSF reseptörleri sadece sadece makrofajlarda bulunur. Makrofajların sekretuar aktivitelerini arttırlar. Koloni stimulan faktörler makrofajların sitotoksitelerini reaktif oksijen ürünlerinin salınımını arttırarak yaprlar.

Makrofaj, yabancı antijenleri T lenfositlere MHC class I ve II molekülleriyle tanırlar. Aynı zamanda T hücre aktivasyonunu sağlayan sekretuar ve membran proteinleri (IL-1, IL-6, TNF) sunarlar.

Hücrel immünitede makrofaj aktivasyonu yapan sitokinler (gamma interferon, TNF-alfa, GM-CSF, IL-2, IL-3, IL-4) salgılanır. Aktive makrofajlar ICAM-1, LFA-3 gibi T cell LFA-1, CD2 molekülleriyle reaksiyona giren hücre yüzey ligandlarında artış gösterirler.

*** MAKROFAJ & İMMÜNİTE & ENFEKSİYÖZ:**

Mikroorganizmaları fagozom asidifikasyonu, interferon, lizozim, katyonik peptidler, kompleman komponentleri gibi non-oksidatif mekanizmalarla da harap edebilirler. Makrofajlar Staphylococcus aureus 'a kolayca etkili olmasına karşın Pseudomonas aurogenosa ve Chlamydia pneumonia 'ya karşı nötrofillerin yardımına ihtiyaç duyarlar. Mycobacterium tuberculosis, Toxoplasma gondi gibi intrasellüler mikroorganizmaları öldürme işlemine rağmen makrofaj içinde yaşamalarını sürdürebilirler. Makrofajın gamma interferonla stimülasyonu bu hücre içi parazitlerin gelişimini daha iyi süprese eder. HIV virusu makrofajdaki spesifik yüzey ligandlarına bağlanarak hücreye girer.

Aktive makrofajlar Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Leishmania, Listeria monocytogenes, Schistosoma gibi antijen kaynaklarına karşı granülom oluşturur.

*** MAKROFAJ & SİTOLOJİ:**

Makrofajların büyüklüğü 12-40 mikron arasında değişir. Fasulye şeklinde nükleus, lizozomlar, mitokondria ve endoplazmik retikulum içerirler. Doku makrofajları en yüksek konsantrasyonda dalak, lenf nodları ve akciğerde bulunur. Makrofajlar sabit ve gezici olanlar diye ikiye ayrılabilir. Sabit makrofajlar (Kupfer hücreleri gibi) damar endoteline fikse olmuşlardır. Gezici makrofajlarise alveol, periton ve vücut boşluklarında bulunurlar. Dokudaki makrofajlar aylarca yaşayabilir ve çoğalma yeteneği vardır.

*** MAKROKORTİN:**

Steroidlerin hücre içinde sentezlettirdiği bir fosfolipaz A2 inhibitörüdür. Molekül ağırlığı: 15.000 Daltondur. Asid ve ısıya dirençli fakat proteaza duyarlıdır.

*** MAKROLİD & DİRENÇ:**

Makrolidlere direnç gelişiminde başlıca iki mekanizma rol oynar. Bunlardan birincisi MLSB direnci diğeri ise pompa mekanizmasıdır (White RL. Pharmacotherapy 2002; 22: 18-29). MLSB tipi direnç plazmid veya transpozonlarla yönetilir. Ribozomal metilazı kodlayan erm (eritromisin dirençli metilaz) geninin kodladığı enzimlerin etkisiyle 23S ribozomal RNA 'da metilasyon gelişir ve 23S ribozom domain V 'in makrolidlere karşı afinitesi azalır. Bir bakteri erm genini yapısal olarak bulundurabilir veya indüklenebilir halde saklayabilir. Yapısal MLSB ekspresse eden suşlar 14,15 üyeli makrolidler, linkozamidler ve streptogramin B 'ye karşı direnç gösterirler (Balfour JA, Figgitt DP. Drugs 2001; 61: 815-29).

Pompa mekanizması ile ilacın aktif olarak dışarı atılması stafilokok ve streptokoklarda gösterilmiştir. Pompa mekanizması pnömokoklarda görülen makrolid direncinin en sık nedenidir. Aktif dışarı atılımı bazı mikroorganizmalarda mefA veya mefE geni kodlar (Leblebicioğlu H, Flora 2003; 8 (3): 3-8). Telitromisin pompa mekanizması ile gelişen dirençten etkilenmez (Shain CS, Amsden GW, Ann Pharmacother 2002; 36: 452-64).

*** MAKROLİD & METABOLİZMA:**

Makrolid grubu antibiyotikler karaciğerde sitokrom P450 izoenzimleriyle demetilasyon ve oksidasyon yoluyla sitokrom P450 'nin demiriyle birleşen stabil inaktif nitrozo_alkan bileşiklerine dönüştürülür. Böylece birlikte kullanılan ilaçların oksidatif metabolizması yavaşlamış olmaktadır. Bu etki en fazla troleandomisin 'dedir.

*** MAKROLİD & SINIFLAMA:**

Lakton halkasındaki üye sayısına göre yeni makrolidler:

14 üyeli → Roksitromisin, Klaritromisin, Diritromisin, Fluritromisin

15 üyeli → Azitromisin

16 üyeli → Josamisin, Spiramisin, Miocamisin, Midecamisin, Rokitamisin

Legionella pneumophila 'ya karşı en etkin makrolid ajanlar miocamisin ve klaritromisin 'dir.

*** MAKROPSİ:**

Objelerin olduğundan büyük algılanmasıdır. Bir çeşit görsel hallüsinasyondur.

*** MAKÜLOPAPÜLER DÖKÜNTÜ:**

Kızamık, kızamıkçık, kızıl, EBV, ECHO, Coxachie virus, egzantem subitum, 5. ve 6. hastalıklarda, tifüs, meningokoksemi, eritema marginatum ve tifoda (tache rosé) makülopapüler döküntü görülebilir. İlaç allerjilerinde makülopapüler döküntü oluşabilir. Salisilat, penisilin ve antiepileptikler döküntü yapabilir.

*** MALARYA: BAKINIZ SITMA.**

*** MALİYN FİBRÖZ HİSTİYOSİTOMA:**

Maliyn fibröz histiyositoma, fibrositik ve histiyositik hücrelerin storiform şeklinde organize olmasıyla karakterize, yumuşak dokudan köken alan piritif sarkomdur. Erişkinlerde en sık görülen yumuşak doku sarkomu olup genellikle ekstremitelerden ve retriperitondan köken alır. Tüm sarkomların % 10 'unu oluşturur. Her iki cinste eşit olarak görülür. 50-70 yaşta sıktır. Beyaz ırkta siyah ırka göre 9 kat daha sık görülür. Tümör akciğer grafisinde genellikle soliter bir kitle lezyonu olarak görülür (Polat G ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2005; 19: 23-6).

Histolojik olarak iğsi, fibroblastik veya myofibroblastik, sitolojik olarak atipi bulguları içeren histiyosit benzeri hücreler, düzensiz görünümlü ksantoma hücreleri, multinükleer dev hücreler, değişen oranlarda plazmosit ve lenfositler vardır. Mitoz çok sık, atipik mitozlar ve nekroz yaygındır. Rutin ışık mikroskopisinde leiomyosarkom, fibrosarkom, pleomorfik liposarkom, pleomorfik rabdomyosarkom, malign schwannoma, malign melanom, anaplastik karsinom, iğsi tip skuamöz hücreli karsinomdan ayırımı yapılamamaktadır. İmmünohistokimyasal olarak CEA, keratin veya diğer epitelyal markırların pozitifliği pleomorfik karsinom lehinedir. Ayırıcı tanıda enflamatuvar pseudotümör unutulmamalıdır.

Olguların % 20-40 'ı metastazla gelir. En sık metastaz akciğerdir (Özacar R ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1997; 11: 76-83). 2 yıl içinde hastaların % 65-75 'i kaybedilir. 5 yıllık yaşam oranı % 13 'dür.

*** MALİYN HİSTİYOSİTOZ:**

İlk defa 1939 'da Scott ve Robb Smith tarafından "Histiyositik medüller retikülozis" olarak tanımlanmıştır. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte onkojenik viruslar sorumlu tutulmaktadır. 40 yaşta sıktır. Erkeklerde 2 kat daha fazla görülür. Tümör hücreleri nonspesifik esteraz ve asid fosfataz reaksiyonlarına olumlu, myeloperoksidaz ve klorasetil esteraz reaksiyonlarına olumsuz cevap vermektedir. Tümör hücreleri lizozim (muramidaz) içerirler. Maliyn histiyositoz, ateş, terleme,

hepatosplenomegali, yaygın lenfadenopati ve ilerleyici pansitopeni ile karakterizedir. Cilt tutulumu % 20-50 arasındadır. Kesin tanı karaciğer, dalak, lenf bezi ve cilt örneklerinin histopatolojik incelenmesiyle konulur. Başlangıç tedavisi CHOP ‘tur. Prognoz kötüdür. Tanı konulduktan sonra ortalama yaşam süresi 6 aydan azdır.

*** MALİYN MELANOM:**

Tüm maliyn tümörlerin % 1-3 ‘dür. 40-60 yaşta, kadında sıktır. Radyosensibl bir tümördür. En sık akciğer, karaciğer, kemik ve beyine metastaz yapar. Olguların % 60 ‘ı selim nevuslardan kaynaklanır. Etiyolojide ultraviyole radyasyonu sorumlu tutulmuştur.

Yeni ortaya çıkan, asimetrik, düzensiz sınırlı, alacalı renkli, 6 mm ‘den büyük çaplı pigmente lezyon melanomu düşündürür. En erken lezyonlar yassı veya maküler lezyonlardır. En sık yüzeyel yayılan melanom görülür. Nodüler melanomda polipoid bir lezyon görülür. Lentigo maliyn melanom çoğunlukla güneşe maruz kalan deride (baş, boyun) bir makül şeklindedir. Akral lentiginöz melanom ise koyu pigmentli yassı ile nodüler arasında değişen bir lezyon olarak avuç içi, ayak tabanı ve tırnak altında ortaya çıkar.

Dermoepidermal bileşkede birbirine tutunmuş kümeler halinde ve tek tek atipik melanositler görülür. Dermiste atipik epiteloid veya iğ biçimli melanositlerde atipik mitozlar, belirgin nukleoluslar, pleomorfik nukleuslar ve geniş eozinofilik sitoplazmalar mevcuttur. Tümör içinde lenfositler, bazan anjiyolenfatik invazyon, satellit nodüller, melanofajlar, fibrozis, vasküler ektazi gibi bulgular saptanabilir.

Melanom nüks ve prognozu için en önemli etmen: Granüler hücre katmanının en üstünden tümörün yayıldığı en derin noktaya kadar ölçülen invazyon kalınlığıdır. Prognozda etkili sekonder nedenler ülserleşme, regresyon, anatomik konum, lezyonun enine ve dikine büyüklüğü, cinsiyettir. Nodüler melanomun prognozu en kötüdür. Melanom, ciltaltına ulaşmadıysa (derinlik< 7 mm) 5 yıllık sağkalım % 70-80 aksi halde % 5-15 ‘dir.

Maliyn melanomun standart tedavisi cerrahik egisizyondur. Maliyn melanomda interferon, bilinen en iyi sitotoksik kadar etkilidir.

*** MALİYN MELANOM & METASTAZ & AKCİĞER:**

Maliyn melanom otopsi verilerine göre % 80 ‘lere varan oranlarda akciğere metastaz yapmakta ancak bunların % 5 ‘i klinik olarak saptanmaktadır. Endobronşiyal metastazların bronkoskopik görünümü tipiktir. Akciğer metastazı varlığında yaşam süresi beklentisi çok kısa olur. Metastatik melanom ortalama 9 aylık yaşam süresi ile oldukça kötü prognoz gösterir. Prognozu etkileyen en önemli faktör sınırlı metastatik hastalığı olanlarda cerrahi rezeksiyon ile tedavidir. Bununla beraber germ hücreli tümör, karsinom ve sarkomlarla kıyaslandığında melanomun akciğer metastazlarının rezeksiyonu sağkalıma en az etkili olandır (Yanikoğlu S ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2001; 15: 29-33).

*** MALİYN MELANOM & METASTAZ & PLEVRA:**

Maliyn melanom sıklıkla bütün organlara metastaz yapmasıyla dikkati çekmesine karşın plevraya metastazı sadece % 1.4 olarak bildirilmektedir.

*** MALNÜTRİSYON:**

İdeal vücut ağırlığının % 90 ‘nın altında olmasıdır. Klinikte organomegali, pika, Gandhi yüzü hatta hipogonadizm görülebilir. Malnütrisyon değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi, orta kol çevresi ve triseps ciltkalınlığı ölçümü yapılabilir. Malnütrisyon değerlendirilmesinde biyokimyasal parametrelerden albümin, prealbümin, transferrin, retinol bağlayıcı protein, hemoglobin, hematokrit, ferritin, üre-kreatinin oranı, üre-nitrojen atılımına bakılabilir (Çıkrıkçıoğlu UÖ. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 215-23).

*** MALNÜTRİSYON & SOLUNUM:**

Malnütrisyon sürecinde kilo kaybı ile paralel olarak diyafragma kitlesinde de orantılı bir azalma meydana gelmekte, maksimum inspiratuar ve ekspiratuar basınçlarda azalma meydana gelmektedir. Bunun nedeni muhtemelen vücut ağırlığı ile diyafragma kas kitlesi arasında doğrusal bir ilişki olmasıdır (Arora NS, J Appl Physiol 1982; 52: 64-70). Akut açlıktan (72 saat) sonra akciğer dokusunda protei sentezi ve total RNA düzeyleri azalmaktadır (Rannels DE, Am J Physiol 1979; 236: 421-8). Kronik

açlığın farelerde amfizem benzeri değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (Sahebhami H, Am Rev Respir Dis 1981; 124: 619-24).

*** MALPIĞİ CİSİMCİĞİ:**

Renal glomerül ve Bowman kapsülünü kapsayan bir terimdir.

*** MAMMOGRAFI:**

Dallanma, budaklanma gözlenmesi malinyite lehinedir.

*** MANGANEZ:**

Yetişkin bir insanın vücudunda 15-20 mg kadar manganez vardır. Günde 4 mg kadar alınır. Böbrek ve karaciğerde depo edilir. Fazlası safrayla barsağa atılır. Manganez yönünden en zengin hücre organeli mitokondridir. Arjinaz, izositrat dehidrogenaz, pryvat karboksilaz enzimleri manganez taşır. Manganez ayrıca oligosakkarit, proteoglikan ve glikoprotein sentezinde görev yapan glikojen transferaz enziminin yapısına da girmektedir. Demir eksikliğinde veya alkol alınınca manganez emilimi artar. Manganezin toksik etkisi nadiren madencilerde görülür.

*** MANYETİK REZONANS:**

Akciğerde obstrüksiyonun distalindeki bronşun gösterilmesinde en iyi görüntüleme yöntemidir.

*** MARASMUS:**

Gandhi yüzü olur.

*** MARFAN SENDROMU:**

Klinik olarak göz, iskelet sistemi ve kardiyovasküler sistem anomalileriyle seyreden konnektif dokunun kalıtsal gelişme bozukluğudur. Otozomal dominant geçişli bir hastalık olup % 85 vakada anne-babadan biri hastadır. Vakaların % 15 'nde ise taze mutasyon söz konusudur.

En sık görülen göz belirtisi lentisdir. Myopi, retinal dekolman saptanabilir. İskelet sisteminde araknodaktili, uzun kemiklerin aşırı uzunluğu (kulaç uzunluğu boyu aşabilir), pektus karinatum veya ekskavatum, düz tabanlık sıktır. Aortun tunika media 'sındaki zayıflığa bağlı olarak dilatasyon ve disseksiyon eğilimi vardır. Bu hastalarda spontan pnömotoraks sıklığı normal popülasyonun 30 katıdır.

*** MARJOLİN ÜLSER:**

Derinin epidermoid karsinomudur. Spinosellüler karsinom da denir. Marjolin ülserin kenarları dışa kıvrıktır.

*** MASİF HEMOPTİZİ:**

24-48 saat içinde 100-1000 cc. kan ekspektoryasyonudur. Tüm hemoptizilerin % 1-10 'u masiftir.

*** MASİF HEMOPTİZİ & ETİYOLOJİ:**

Masif hemoptizilerin % 75 'i beniyen nedenlidir. Eskiden en sık nedenler tüberküloz ve bronşektazi iken artık bronşit ve bronş kanseri ön sıralara doğru ilerlemektedir. Bir hastanın masif hemoptizi geliştirebileceğini belirten radyolojik veya klinik bir markır yoktur.

*** MASİF HEMOPTİZİ & PROGNOZ:**

Masif hemoptizideki başlıca 2 prognostik faktör kanama miktarı ve hastanın önceki kardiyopulmoner statusudur. Masif hemoptizilerin % 8-15 'i kriptoneniktir. Bu olguların ezici bir çoğunluğunda destek tedavisiyle hemoptizi spontan durmaktadır. Prognoz da iyidir. Bu olguların büyük çoğunluğunda normal bronş ağacı veya bronşit saptanmaktadır. % 2-8 'nde ise ileride malinyite gelişecektir.

Fatal hemoptizi alveollerin kanla dolup ciddi hipoksemiye yol açmalarıdır. Ekspektore edilen kan miktarıyla birlikte mortalite riski de artar. Masif hemoptizili olguların başlıca ölüm nedenleri kendi kanlarıyla boğulmalarıdır. Kan kaybı ikinci planda yer almaktadır. Masif hemoptizilerin % 10-30 'u ölmektedir. Tıbbi tedavide mortalite % 15-80 arası değişirken cerrahi tedavide mortalite % 20 'nin

altındadır. Masif epizoddan sonraki 5-10 gün içinde operasyon tercih edilmelidir. Cerrahik olarak rezeke edilebilen olgularda rekürrens ve mortalite düşüktür. Aktif kanama olması, mortaliteyi çok artırır.

*** MASİF HEMOPTİZİ & YAKLAŞIM:**

Masif hemoptizide başlıca amaçlar:

- 1) Asfiksiyi önlemek
- 2) Hemorajinin yerini lokalize etmek
- 3) Kanamanın nedenini saptamak
- 4) Kanamayı durdurmak
- 2) Zemindeki hastalığı tedavi edinceye kadar oksijenoterapi ve gerekirse kan transfüzyonu gibi destek tedavilerini başlatmak.

Masif hemoptizide kabul görmüş yaklaşım kanama odağının hızla lokalizasyonunu yaptıktan sonra olguyu cerrahiye vermektir. Fakat ne yazık ki masif hemoptizi olgularının 2/3 'ü inoperabldır. Kanama odağının saptanabilme oranı, aktif kanama döneminde % 86-93 iken kanama sonrası % 50-52 'lere düşer.

*** MASİF HEMOPTİZİ & TEDAVİ:**

Masif hemoptizi ile gelen bir hastada derhal damar yolu ve havayolu açıklığının elde edilmesi gerekir. Karşı akciğere aspirasyonu engellemek için hasta hemorajinin olduğu tarafa yatırılır. Kanamanın lokalizasyonu klinik veya radyolojik olarak anlaşılabilir. Masif hemoptizide antitüssif ve sedatifler verilmez. Olgu şiddetli olmayan öksürükle havayollarını temizlemeye cesaretlendirilir. Pıhtılaşma bozukluğu varsa düzeltilir.

0.2-0.4 ünite/dakika vazopressin infüzyonu ile sistemik vazokonstriksiyon yaratıldığında bazı olgularda hemostaz sağlanabilmektedir. Ancak hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olanlarda bu uygulama risklidir. Oral traneksamik asid plazminojen aktivasyonunu inhibe ederek yararlı olabilir. Menstrüel siklusa bağlı oluşan katameniyal hemoptizide gonadotropin releasing hormon agonisti veya danazol önerilmektedir.

Kanama konvansiyonel yöntemlere rağmen devam ediyorsa hasta entübe edilip nisbeten uygun bir anda bronkoskopi yapılır. Amaç kanamanın yerini ve lokalizasyonunu saptamaktır. Masif hemoptizide ameliyat şartlarında genel anestezi altında rijid bronkoskopi uygulamak gerekir. Gerekişirse içinde fiberoptik bronkoskop gönderilebilir. (+4 °C) 'deki salin solüsyonuyla bronş irrigasyonu, epinefrin verilebilir. Endobronşiyal tamponad kullanılabilir. Yalnız bu işlemler ancak geçici hemostaz yapabilmektedir. Bronşiyal arteriyografi yapıp gel foam, gelatin sponge, polivinil alkol tanecikleriyle embolizasyon yapılması uygundur.

*** MAST HÜCRESİ & ADEZYON:**

Mast hücrelerinin üzerinde alfa-2 'den alfa-6 'ya kadar ve beta-1 integrinler bulunmaktadır. Deneyisel çalışmalarda mukozal mast hücrelerinin ekspresse ettiği alfa-4 integrinlerle vascular cell adhesion molecule-1 ve mucosal addressin cell adhesion molecule-1 'e bağlanarak enflamasyon bölgelerine ulaşabildiği saptanmıştır. Enflamatuvar şartlarda açığa çıkan bir akut faz reaktanı olan SAA (Serum Amyloid A) ekstrasellüler matrikse bağlanabilen ve mast hücre adezyonunu indükleyebilen bir maddedir.

Mast hücreleri deneyisel olarak yaratılmış laminin, fibronektin veya matrigel ile kaplı yüzeylere bağlanamamaktadır. Dolayısıyla bu yüzeylerde rastgele hareket etmektedirler. Bu hareketin hızı saatte 180 mikron kadardır ve yaklaşık monositlerin laminin üzerindeki hızına yakındır. Mast hücrelerinin bu yüzeylerdeki hareketi doğrusal olma eğilimindedir. Bununla beraber mast hücreleri immünolojik olarak uyarılınca hem laminin hem de fibronektin gibi ekstrasellüler matriks elemanlarına bağlanabilirler.

Deney hayvanlarında mast hücrelerinin laminin için reseptör taşıdığı gösterilmiştir. Laminin bilindiği gibi bronşiyal bazal membranda en bol bulunan bir proteindir. Doku mast hücreleri laminine bağlanınca adhezif özellik kazanırlar, histamin içeren granülleri yayılıp redüstriksiyon gösterirler. IL-3, mast hücrelerinin laminine bağlı adezyonunu arttırmaktadır. Yüksek afiniteli IgE reseptörü sadece egzozitoz işleminde değil fakat aynı zamanda mast hücresinin laminine adheransında da görevlidir. Mast hücresinin laminine adezyonunu stimüle eden spesifik bir sitokin bulunmamış olmakla birlikte in vitro çalışmalar TGF-beta 1 'in de IL-3 gibi IgE aracılı laminin adezyonunu arttırdığını göstermektedir.

Laminin'in mast hücreleri için kemoatraktan özellik taşıması nedeniyle epitelin döküldüğü yara ve enflamasyon alanlarına mast hücreleri çekilmekte ve buralarda immobilize edilmektedir.

Kemik iliği kökenli mast hücrelerinin üzerinde bulunan VLA-6 adlı integrin'in mast hücrelerinin major laminin reseptörü olduğu iddia edilmiştir. VLA-6 aynı zamanda hücre büyümesi ve diferansiyasyonunda da roller taşıdığından mast hücre fenotipinin indüklenmesinde de görevli olduğu sanılmaktadır. VLA-6 mast hücrelerinin laminin adezyonunda görevli iken önemli bir mast hücre kemoatraktanı olan SCF de VLA-5 (Very Late Antigen-5) aracılığıyla mast hücrelerinin fibronektine adezyonunu indüklemektedir. Bu indüksiyon kısa sürelidir ve büyümeyi stimüle eden SCF konsantrasyonunun % 1 konsantrasyonunda meydana geldiği için mast hücre adezyonunun regülasyonunda önemli biyolojik fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. Mast hücrelerinin SCF aracılı fibronektin adezyonunda protein kinaz-C 'nin temel rol oynadığı bildirilmiştir. Mast hücresinin fibronektine adheransını etkileyen bir diğer süreç de mast hücre yüzeyindeki Fc gamma RIII reseptörlerinin agregasyonudur.

Fibronektin insan bazofillerinden histamin serbestleştirilebilmekte fakat akciğer mast hücrelerinde bu etkiyi meydana getirememektedir. Bununla beraber fibronektin ve laminin 'in mast hücrelerinde lamellipoda oluşumunu stimüle ettikleri bilinmektedir. Yapılan fonksiyonel adezyon çalışmalarında immatür mast hücrelerinin fibronektin, laminin, tip 1 ve tip 3 kollajene spontan olarak bağlanabildiği bildirilmiştir. Bu bilgi önceki deney hayvanı çalışmalarıyla paradoks teşkil etmektedir. Mast hücreleri hyalüronik aside bağlanamamaktadır. Tip 4 kollajene ve vitronektine bağlanma için ise mast hücresinin aktive olması gerekmektedir.

*** MAST HÜCRESİ & AKCİĞER:**

Akcığer mast hücreleri elektron mikroskopunda oval, triküger veya trapezoidal morfoloji gösterirler. Genel olarak çapları 10-12 mikron ise de bazan uzayıp 20 mikrona ulaşabilmektedirler. Hücre nükleusu genel olarak mast hücresinin şeklini taklit eder. Belli sayıda sitoplazmik projeksiyonlar (filopodlar) hücre yüzeyinden çevreye uzanırlar. Akciğerde mast hücreleri özellikle trakeanın membranöz kısmında, plevra altında, küçük havayolu ve kan damarlarını çevreleyen bağdokusunda yoğunlaşmaktadırlar. Periferik kısımlara doğru akciğer yüzey alanı arttığı için mast hücrelerinin sayısı periferik akciğer alanlarında daha fazladır. Periferik akciğer alanlarındaki mast hücreleri başlıca küçük hava yolları, alveolar septalar, myelinsiz sinirler ve kan damarlarının çevresindeki bağdokusunda bulunmaktadır. Mast hücreleri bronşlarda müköz glandların kapsülünün altında, çizgili kasların yanında ve havayolu lümeninde de yer almaktadırlar. Mast hücreleri akciğerde parankim ve havayolları dışında nöroepitelyal cisimlerde de bulunurlar. Nöroepitelyal cisimlerde mast hücrelerinden başka eozinofil ve nötrofiller de bulunmaktadır.

Mast hücrelerinin akciğerdeki yoğunluğu 1-10 milyon/gram civarındayken dermiste 7.000-10.000/mm³ kadardır. Mast hücreleri alveolar dokunun % 2 kadarını teşkil edebilirler. Bronş ara dokusundaki mastositlerin % 18 'i lümen içindedir. Hem mukozada hem de submukozada bulunurlar. Duyarlı mastositlerin havayolları lümeninde de olabileceği gösterilmiştir.

*** MAST HÜCRESİ & AKTİVASYON:**

Mast hücreleri immünolojik ve nonimmünolojik yoldan aktive edilebilir. Mast hücrelerinin aktivasyonunda en bilinen yol IgE aracılığıyla meydana gelen immünolojik aktivasyondur. Mast hücrelerinin IgE dışı yollardan aktivasyonu ise nonimmünolojik aktivasyon olarak bilinmektedir. Katyonik sekretagoglarca meydana getirilen peptiderjik aktivasyon nonimmünolojik aktivasyona verilecek en klasik örnek olarak bilinmektedir. Peptiderjik stimülasyon sadece serozal mast hücreleri için geçerlidir. 48/80 gibi amin grubu içeren pozitif yüklü maddeler ve aminoasitler nonimmünolojik aktivasyona yol açmaktadır. Hipoksi, çeşitli terapötik ve diyagnostik ajanlar, nöropeptidler, lökosit kökenli histamin releasing faktörler, anafilatoksinler (C3a, C4a, C5a), travma, sıcak ve soğuk gibi stimuluslar da mast hücresini aktive edebilmektedir.

Organizmanın pekçok temel fizyolojik fonksiyonlarında rolü olan mast hücrelerinin aktivasyon durumları immünolojik status ile yakından ilişkilidir. Mast hücre indüksiyonu IL-4 düzeyleriyle ters, gamma-interferon düzeyleriyle doğru orantılıdır. IL-10 ve gamma-interferon doz bağımlı bir şekilde mast hücrelerini indüklemektedir. Gamma-interferon ve IL-4 üretiminde anahtar rol oynayan IL-12 de mast hücrelerini stimüle etmektedir. Bununla beraber hem gamma hem de (alfa/beta) interferon mast hücrelerinde TNF-alfa mRNA düzeylerini düşürmektedir. Bir T hücre aktivasyon markırı olan gamma-

interferon bir yandan mast hücrelerinin aktivasyon eşiğini düşürürken diğer yandan TNF-alfa aracılı mast hücre sitotoksitesini de deprese etmektedir.

Mast hücre aktivasyonunun regülasyonunda immünolojik süreçler gibi suprasellüler mekanizmalar dışında henüz natürel tam aydınlatılmamış subsellüler mekanizmalar da vardır. Farklı donörlerden alınan mast hücreleri ve bazofillerin genel anestezi ve radyokontrast maddelere karşı verdiği degranülasyon cevabında önemli bir değişkenlik olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem her donörün mast hücresinin standart bir substansa karşı aktivasyon eşiğinin aynı olmadığını göstermektedir.

*** MAST HÜCRESİ & AKTİVASYON & İMMÜNOLOJİK:**

Antijenin 2 IgE molekülünü köprü kurarak bağlaması IgE reseptörlerinin dimerizasyonuna yol açmaktadır. Yüksek afiniteli IgE reseptörünün aktivasyonu en azından 2 sitoplazmik protein tirozin kinazda (Lyn ve Syk) fosforilasyon ve aktivasyona neden olmaktadır. Mast hücresinde sekretuar cevaba yol açan yüksek afiniteli IgE reseptör aracılı sinyal transdüksiyonunda protein tirozin fosforilasyonu erken basamaklardan biridir. Reseptörün agregasyonundan sonra, yüksek afiniteli IgE reseptörünün beta ve gamma subünitlerini de içerecek şekilde pek çok proteinin tirozin rezidüleri fosforile hal alırlar. Bu proteinlerin defosforilasyonu transmembran sinyal mekanizmasını sınırlayıp tersine çevirebilmektedir. Mesela mast hücresinde Fc epsilon RI aracılı aktivasyon sinyalleri Fc gamma RIIB reseptörleri aracılığıyla inhibe edilebilmektedir. Bu inhibisyonunda SHP-1 adlı bir protein tirozin fosfataz görev almaktadır. Bununla birlikte protein tirozin fosfataz aktivitesi hem uyarılmış hem de uyarılmamış mast hücrelerinin yüksek afiniteli IgE reseptörleriyle ilişkili olarak bulunmaktadır. Bu fosfataz aktivitesi beta ve gamma subünitlerin tirozifosfat düzeyini dengelemekten başka bu subünitlerin Syk ve Lyn gibi moleküllerle etkileşimini de modüle edebilir.

Lyn, başlıca hematopoetik dokularda ekspresse edilen src familyasına ait non-reseptör bir tirozin kinazdır. Diğer src familyası elemanları gibi o da hücre membranı reseptörlerinden gelen sinyal transdüksiyonu işleminde görev görür. Mast hücrelerinin Thy-1 (non-immünolojik) ve Fc epsilon RI (immünolojik) aktivasyonlarında Lyn aktivasyonu ortak bir yoldur. Lyn 'in konjenital olmadığı mast hücrelerinde, src familyasına diğer bir kinazın (c-src gibi) Lyn 'in pek çok fonksiyonunu üstlenebileceği ve degranülasyonun bozulmayabileceği bildirilmiştir. Bununla beraber Lyn 'in yokluğunda tirozin fosforilasyonları ve kalsiyum mobilizasyon işlemleri önemli derecede sekteye uğrar.

Deneyisel çalışmalarda ortamda kalsiyum iyonları olmasa bile yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin agregasyonu ile doğrudan doğruya tirozin fosforilasyon işlemlerinin tetiklenebildiği görülmüştür. Kalsiyum iyonofor A23187 adlı madde protein tirozin fosforilasyonunda anlamlı bir artışa yol açmaksızın histamin salınımına yol açabilmektedir. Bu da tirozin fosforilasyonunun egzositik süreçten bağımsız bir olay olduğunu fakat egzositoza yol açan IgE aracılı sinyal transdüksiyonunda erken basamaklardan birisi olduğunu göstermektedir.

Farklı reseptörlerce tetiklenen, proteinlerin tirozin fosforilasyonu hücre büyümesi ve diferansiyasyonunda önemli bir basamaktır. Ekstrasellüler ATP 'nin bazı hücre tiplerinde apoptozis ve ozmotik lizisi indüklediği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda protein tirozin kinaz ve protein tirozin fosfatazların bu apoptotik süreci kontrol ettikleri gözlenmiştir. Bir protein tirozin kinaz inhibitörü olan genistein ATP 'ye bağlı DNA fragmentasyonunu önleyebilmiştir.

IgE 'nin mast hücre yüzeyinde kendine uygun reseptörüyle birleşmesiyle bazı hücre proteinlerinde tirozin fosforilasyonunun meydana geldiğini ilk kez Benhamou ve arkadaşları göstermiştir. Daha sonraki çalışmalarda tirozin-fosforile proteinlerin stimüle edilmemiş mast hücrelerinde de bulunabileceği ortaya konulmuş olsa da kesin olan bulgu immünolojik yoldan mast hücre stimülasyonu sırasında tirozin fosforile proteinlerin miktarının artmış olduğudur.

IgE bağımlı mediyatör salınımında intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu ve fosfoinozitidlerin hidrolizinde artma ilk göze çarpan olaydır. Bu aktivitelere fosfolipaz C 'nin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte reseptör aracılı sinyalin nasıl olup da fosfolipaz C 'ye iletiildiği tam bilinmemektedir. Bugün kabul görmüş düşünce bu iletim işleminde temel rolü protein tirozin kinazların üstlendiğidir.

Yukarıdaki satırlarda IgE reseptörlerinin agregasyonu ile sitoplazmik bir protein kinaz olan Syk 'de fosforilasyon ve aktivasyon meydana geldiğini belirtmiştik. Syk aktive olunca fosfolipaz C-gamma 1 ve fosfolipaz c-gamma 2 'yi stimüle etmektedir. Syk 'in bulunmadığı bazofilik lösemi hücrelerinde IgE reseptörlerinin agregasyonuna rağmen histamin salınımı oluşmamaktadır. Diğer yandan protein tirozin kinaz inhibitörü genistein 'in kullanılmasıyla mast hücrelerinde inozitol trifosfat üretimi ve histamin

salınımı dozla orantılı olarak inhibe edilmektedir. Dikkat çekici bir nokta da IgE aracılı mast hücre degranülasyonunda protein tirozin kinaz aktivasyonu olurken, trombin ile meydana getirilen nonimmünolojik stimülasyonda bu aktivitenin saptanamamış olmasıdır. Syk 'in aktiflediği fosfolipaz C enzimleri membrandaki fosfatidil inozitol 4-5 bifosfat' tan inozitol trifosfat ve diaçil gliserol oluşumuna neden olarak degranülasyon sürecine yol açan zincirleme reaksiyonları katalizler.

Mast hücre yüzeyindeki IgE 'ye antijenin bağlanması aynı zamanda membranla ilişkili pekçok enzimi de aktiflemektedir. Bu enzimlerin içinde metil transferaz ve serin esterazlar da vardır. Metil transferaz ve serin esteraz inhibitörlerinin kullanılması inozitol trifosfat üretimi ve intrasitoplazmik serbest kalsiyum düzeylerinin artışını bloke etmektedir. Bu söz konusu primer süreçlerin inhibe edilmesi nedeniyle antijenin IgE 'ye bağlanmasından sonra ilk meydana gelen sürecin bu enzimlerin aktivasyonu olduğu sanılmaktadır. IgE reseptörlerinin dimerizasyonu membranla ilişkili serin esterazları aktifledikten sonra serin esterazlar membranın iç yüzündeki fosfatidil serin 'den fosfatidil etanolamin oluştururlar. Fosfatidil etanolamin ise metil transferaz I 'i aktifler. Metil transferaz I, fosfatidil etanolamin molekülünün içine bir metil grubu yükleyince hem metil transferaz II aktiflenmiş olur hem de fosfatidil kolin meydana getirilir. Metil transferaz II, membranın dış yüzündeki fosfatidil koline 2 tane daha metil grubu ekler. Fosfatidil kolin ise kalsiyumun hücre içine girmesine neden olan bir kalsiyum kanalı oluşturacaktır. İçeri giren kalsiyum fosfolipaz A2 'nin aktive olması için gereklidir. Fosfolipaz A2 ;

- 1) Fosfatidil kolinden lizofosfatidil kolin oluşturur.
- 2) Membran fosfolipidlerinden araşidonik asidi serbestleştirir.

Antijenle karşılaşmadan sonra mast hücre sitoplazmasında intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun arttığı pekçok çalışmada gösterilmiştir. Kalsiyum bağımlı degranülasyon yapan tüm sekretuar hücrelerde aktivasyon sonrası fosfoinozotid metabolizmasının arttığı bilinmektedir. Diğer yandan IgE reseptörlerinin köprüleşmesini takiben araşidonik asit serbestleşmesi ve metabolizmasının hızlandığı da deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Araşidonik asidi alkil veya açıl fosfolipidlerden Sn-2 pozisyonunda koparan enzim ise fosfolipaz A2 'dir. Mast hücre degranülasyonunda, fosfatidil kolin aracılığıyla meydana getirilen inisiyal kalsiyum akımının fosfolipaz A2 'yi stimüle ettiği düşünülmektedir.

Aktive edilmemiş mast hücreleri araşidonik aside maruz bırakıldığında ancak çok az bir araşidonik asit metabolizma ürünleri açığa çıkmaktadır. Bu da bize mast hücresi aktive olunca araşidonik asidi metabolize eden enzimlerin de aktiflendiğini düşündürmektedir. Fosfolipaz A2 'nin etkisiyle serbestleşmiş olan araşidonik asit molekülleri mast hücresinde daha çok PGD2 ve LTC4 'e dönüştürülürler.

Go ve Gi proteinlerini inhibe eden pertussis toksin, makrofajların IgE aracılı stimülasyonunu inhibe edebilir ama IgE bağımlı mast hücre aktivasyonunu inhibe edememektedir. Bu da düşük afiniteli IgE reseptörüyle yüksek afiniteli IgE reseptörünün aktivasyonunu takiben farklı sinyal mekanizmalarının harekete geçtiğini göstermektedir. Bununla birlikte fosfolipaz A2 inhibitörü (para-bromofenasil bromid) kullanılıncaya hem mast hücreleri hem makrofajların IgE bağımlı aktivasyonu inhibe olmaktadır. Dolayısıyla fosfolipaz A2 aktivasyonu hem düşük hem yüksek afiniteli IgE reseptörü aracılı stimülasyonda ortak yoldur.

Fosfolipaz A2 'nin etkisiyle oluşan lizofosfatidil kolin plazma membranının akıcılığını artırarak dimerize olmuş IgE reseptörlerinin adenilat siklaza ulaşmalarını kolaylaştırır. Dimerize olmuş 2 IgE reseptörü bir birleştirici proteini aralarına alarak adenilat siklazı aktive ederler. Bu birleştirici protein muhtemelen bir serin esterazdır. Söz konusu birleştirici protein GTP bağımlı bir mekanizmayla regülatör bir proteinle birleşir. Bu proteine G/F veya N proteini denmektedir. N proteini adenilat siklazı bağlayan bir proteindir.

Adenilat siklaz aktivasyonu cAMP 'de hızlı fakat geçici bir artış meydana gelir. Bu artış birtakım cAMP bağımlı protein kinazları (Protein kinaz C) aktive eder. Bu inaktif enzimler molekül ağırlığı 55.000 olan bir inhibitör regülatör dimer ve onunla tetramer oluşturmuş molekül ağırlığı 39.000 olan iki katalitik subünittir. Her bir regülatör monomere 2 cAMP molekülünün bağlanması 2 katalitik ünitenin allosterik salınımına neden olur. Katalitik ünitler perigranüler membran proteinlerinin fosforilasyonuna yol açarak granül membranının su ve kalsiyuma geçirgenliğini artırırlar. Sonuçta granüller şişmiş, kabarmış, hücre membranı yayılmış, katlanmış ve akışkan bir hal almış olur. Membran kıvrımlarının oluşmasında fosfatidil inozitol-3-kinaz enziminin önemli rolü olduğu sanılmaktadır. Wortmannin adlı maddeyle bu enzim inhibe edilirse mast hücre membranında kıvrımların meydana

gelmediği görülmüştür. Hem immünolojik hem de nonimmünolojik degranülasyonda görev yapan bu enzimin aktivasyonu lökotrienlerin salınımı ve degranülasyon süreci için gereklidir.

*** MAST HÜCRESİ & AKTİVASYON & NONİMMÜNOLOJİK:**

Mast hücre yüzeyinde en fazla ekspresse edilen moleküllerden birisi de Thy-1 'dir. Thy-1 molekülü glikozil-fosfatidil inozitol bağlı bir glikoproteindir. Mast hücreleri Thy-1 üzerinden aktive edilebilmektedir. Bu aktivasyon mast hücrelerinin nonimmünolojik aktivasyon mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Thy-1 aracılı mast hücre aktivasyonunun tam mekanizması bilinmemektedir. Thy-1 'e karşı oluşturulmuş antikorlarla deride pasif kutanöz anafilaksi benzeri lezyonlar oluşturmak mümkündür.

Mast hücrelerinin nonimmünolojik aktivasyonunda prototip model peptiderjik aktivasyondur. Peptiderjik aktivasyon birtakım katyonik sekretagoglarca meydana getirilmektedir. Substans-P, nöropeptid Y, nörokinin A gibi taşıkininler, somatostatin, nörotensin ve VIP gibi nöropeptidler, kininler gibi peptidik hormonlar, 48/80 gibi biyokimyasal deterjanlar, mastoparan gibi yılan zehirleri ve bal arısı zehrinde bulunan MCDP (Mast Cell Degranulating Peptid) bu sekretagoglar arasında yer almaktadır. Tüm bu maddeler 10^{-4} ile 10^{-7} molar arasında etkilidirler. Katyonik anafilatoksinler (C3a, C4a, C5a) de mast hücrelerini peptiderjik yoldan aktive etmektedirler.

Substans-P, 48/80 ve mastoparan gibi katyonik-amfifilik substanslar heterotrimerik guvanin nükleotid bağlayıcı proteinlerin (G proteinleri) alfa subünitinin C-terminal ucuyla etkileşime girerek bu proteinleri aktifler ve etkilerini bu mekanizma üzerinden gösterirler. Bu aktivasyon reseptör bağımsız fakat membran ilişkili bir süreçtir. Substans-P 'nin histamin salınımına yol açabilmesi için N-terminal ucunun bazikliği ve C-terminal ucunun hidrofobitesi mutlaka gereklidir.

G proteinlerini stimüle edebilecek bir katyonik substratın genel olarak in vitro potent bir histamin serbestleştiricisi olduğu söylenebilir. Fakat yapılan çalışmalar mast hücrelerinin plazma membranının katyonik peptidleri strüktürel yapılarına göre seçip ayırdığını göstermektedir. Anafilatoksinler plazma membranındaki glikolipid ve glikoproteinlerin siyalik asid rezidüleriyle etkileşirler. Bu da anafilatoksinlerin lokal konsantrasyonlarının artmasına ve G proteinlerini stimüle etmesine neden olabilir. Aynı mekanizma nöropeptid ve venom peptidleri için de geçerli olabilir. Substans-P ve mastoparan 'ın asidik fosfolipidlere bağlanma yetenekleri vardır. Dolayısıyla hücre membranı çift katlı lipid strüktüründeki fosfolipid konformasyonları bozabilirler. Yukarıdaki 2 molekülün G proteinlerini stimüle etmesinde bu mekanizma da rol oynuyor, olabilir. Kolera toksini ve pertussis toksin GTP bağlayıcı proteinlerin (G proteinleri) inhibitörleridir.

Fosfolipaz C 'yi bağlayan G proteini intrasellüler kalsiyum mobilizasyonunu tetikler ve Gp diye adlandırılır. Egzositozdan sorumlu olan G proteinine ise Ge adı verilmiştir. Ge, pertussis toksin ile inhibe edilebilmektedir. Gp 'yi stimüle eden ajanlara verilen kalsiyum cevapları ise intrasellüler ATP konsantrasyonuyla modüle edilmektedir. Histamin sekresyonunun olabilmesi için bir stimülatör G proteinin fosfoinozotidleri hidrolize eden bir fosfolipaz C enzimini sürekli olarak aktive etmesi yeterlidir. Peptiderjik aktivasyondan sonra bir guvanin nükleotid regülatör protein fosfoinozotid fosfodiesteraza bağlanmaktadır. Bu enzim aktive olunca fosfatidil inozitol bifosfatı hidrolize ederek diaçil gliserol açığa çıkarır. Bu G proteinin Gp ile ilişkisi tam idantifiye edilmemiştir. Neomisin 'in doğrudan doğruya Ge proteinlerini stimüle ederek mast hücre degranülasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Bu sekretuar cevap fosfolipaz C aktivasyonu olmadan meydana gelmektedir. Ekstrasellüler kalsiyuma gereksinim göstermeyen süreç 30 saniye içinde ortaya çıkmaktadır. Buna karşın bradikinin 'in hem Gp hem de Ge proteinlerini aktiflediği sanılmaktadır.

G proteinleri için Gp ve Ge 'den başka tanımlamalar da getirilmiştir: Pertussis toksine duyarlı GTP bağlayıcı proteinlere Gi ve Go denilmiştir. Kolera toksinine duyarlı GTP bağlayıcı protein ise Gs 'dir. C3a, mastoparan, Substans-P ve muhtemelen 48/80 adlı bileşik etkilerini doğrudan Gi aktivasyonu üzerinden göstermektedir.

48/80, bağdoku mast hücresi içine kalsiyum akımını tetikleyerek histamin liberasyonuna yol açan bir kimyasal ajandır. İmmünohistokimyasal çalışmalar mast hücrelerinde NADPH oksidaz sisteminin sitozolik bir komponenti olarak 47.000 Dalton molekül ağırlığında, protein yapıda bir oksidazın bulunduğunu göstermektedir. Araşidonik asid bu oksidazı stimüle ederek mast hücresinde süperoksid anyon sentezini uyarmaktadır. 48/80 mast hücresinde fosfolipaz A2 'yi aktive edince açığa çıkan araşidonik asid molekülleri bu oksidaz üzerinden süperoksid anyon üretimine de neden olmaktadır. Bu mekanizma cAMP bağımlı bir protein kinaz (A-kinaz) tarafından regüle edilmektedir.

48/80 ve substans-P 'ye bağılı mast hücre degranülasyonu benzer protein fosforilasyon paterni sergilerler. Bu süreçte 2 major intrasellüler protein fosforile edilmektedir. Protein kinaz C 'nin fosforile ettiği bu proteinlerin moleköl ağırlıkları sırasıyla 45.000 ve 59.000 Dalton'dur. Son yapılan çalışmalarda moleköl ağırlığı 59.000 Dalton olan proteinin vimentin olduğu anlaşılmıştır. Vimentin, intermediyer sitoskeletal proteinlerden biridir. Vimentin 'in fosforile edilen bölgesinde bir serin rezidüsü vardır. Anti-vimentin antikorunu kullanarak elde olunan floresans imajlarda, sitoplazmik granülleri çevreleyen filamanöz strüktürler gözlenmiştir. 48/80 ile mast hücresi uyarılınca bu filamanöz yapılar ortadan kaybolmuş ve homojen bir floresans ortaya çıkmıştır. Bu gözlem 48/80 bağımlı stimölasyonda hızlı bir vimentin depolimerizasyonu meydana geldiğini göstermektedir. Vimentine benzer şekilde sitoskeletal proteinlerden aktin de GTP bağılayıcı proteinlerin aktive edilmesiyle sentripedal reorganizasyona uğramaktadır.

Bu etkinlik:

- (1) F-aktin 'in ayrışımı, relokalizasyonu ve polimerizasyonuna
- (2) 2 küçük GTPaz 'a (Rac ve Rho) bağılıdır.

Rac ve Rho aktivitesi mast hücresinin sekretuar fonksiyon gösterebilmesi için mutlak gereklidir. Deneyisel çalışmalarda Rho GTPaz 'larının hem aktin plaklarının birleşmesinde hem de membran kıvrımlarının oluşmasında dominant rol oynadığı gösterilmiştir. Clostridium difficile toxin B, glikozilasyon yoluyla Rho subfamilyasına ait proteinleri inaktive etmektedir. Clostridium botulinum toxin C2 ise aktin moleküllerinde ADP-ribozilasyonunu tetikleyerek F-aktin 'in depolimerizasyonuna neden olmaktadır. Bununla beraber toxin C2 'nin bu etkisi süspansiyon halindeki mast hücreleri için geçerlidir. Dokuya fiks olmuş mast hücrelerinde ise tersine stimölator etkinlik sergilemektedir.

* MAST HÜCRESİ & AKTİVATÖR:

1- Anestetik ve radyokontrast maddeler: Pekçok anestetik ilaç veya adjuvanları kimyasal (anafilaktoid) veya immünolojik (anafilaktik) histamin salınımına yol açabilmektedir. Her iki tablo klinik olarak ayrılamasa da patolojik olarak ayırım mümkündür. Anafilaktoid reaksiyonda önceden hazırlanmış mediyatörler serbestlenirken anafilaktik reaksiyonda gerçek anlamda mast hücre degranülasyonu meydana gelmektedir. Ortak semptomlar hipotansiyon, taşikardi, bronkospazm ve kutanöz bulgulardır. Anafilaktoid reaksiyonlar genellikle anestezi esnasında indüksiyon ajanları, bazı opioidler, plazma genişleticileri ve kürariform relaksanlara karşı gelişmektedir. Anafilaktik reaksiyonlar nisbeten daha az görülmekle beraber çok daha ciddidirler. Anestezi sırasında en sık anafilaksi nedeni myorelaksanlar ve özellikle de süksametonyum 'dur.

2- Adenozin: Dokuların oksijen ihtiyacına göre salgılanan vazodilatator bir metabolit olan adenozin, A3 reseptörleri üzerinden mast hücresini aktive etmektedir. Adenozin mast hücresinde fosfolipaz D2 'yi stimöl ederek diğliseridlerin sentezine ve ardından protein kinaz C 'nin aktivasyonuna yol açmaktadır. Aktiflenen protein kinaz C ise myosin hafif zincirlerini fosforile etmektedir. Bununla birlikte bu stimuluslar zinciri sekretuar cevap için yetersiz kalmakta fakat antijenlerce indüklenen sekretuar cevabı potansiyalize etmektedir.

3- Komplemanlar: C3a, C4a ve C5a potent anafilatoksinler olup fagositlerde enflamatuvar mediyatörlerin üretimini indüklerler. C3a, kompleman aktivasyonu sırasında C3 'den açığa çıkarılan 77 aminoasidli bir fragmandır. C3a 'ya maruz kalan mast hücreleri histamin gibi bir takım vazoaaktif substanslar serbestlerler. C3a, insan mast hücrelerinde düşük ve yüksek afiniteli C3 reseptörlerine bağlanarak etkisini göstermektedir. C3a, G proteinlerinden Gi subtipini doğrudan aktive ederek mast hücre degranülasyon ve kemotaksisine neden olmaktadır. Gi proteininin etkisiyle mast hücresinde intrasellüler kalsiyum depoları boşalmakta ve sitozolik serbest kalsiyum konsantrasyonu artmaktadır. C3a, serum karboksipeptidaz N ile C3a des arg'a dönüştürölür. C3a bundan başka kimaz gibi mast hücre proteazlarınca da parçalanabilmektedir.

4- Adenin nükleotidler (ADP, ATP) mast hücrelerini nonimmünolojik yoldan aktive etmektedir. ATP, bazı tip mast hücrelerinde bulunan yeni tanımlanmış bir pürinoseptör üzerinden ekstrasellüler kalsiyumu hücre içine sokarak bu etkisini göstermektedir. Non-sitotoksik olan bu mekanizma ile mast hücreleri histamin ve PGD2 salgılamaktadırlar. ATP 'nin bu etkisi doku ve tür spesifiktir. İnsan ve kobay mast hücreleri ise ekstrasellüler ATP 'ye nerdeyse hiç cevap vermemektedir.

5- Atriyal natriüretik peptid (ANP): Trakeal düz kasları gevşetici etkisi olduğu öne sürölün atriyal natriüretik peptid aynı zamanda mast hücrelerinden histamin salınımına yol açmaktadır. Atriyal

natriüretik peptid 5 arjinin rezidüsü içermektedir. Bu 5 rezidüden 4 'nde önemli derecede pozitif yük vardır. Atriyal natriüretik peptid muhtemelen diğer pozitif yüklü peptidler gibi etki göstermektedir. ANP farede mast hücre degranülasyonunu indükleyebilirken bu etki insanda son derece siliktir.

6- Poliaminler, N-metil-D-aspartat reseptörlerine bağlanarak fare mast hücrelerinden histamin serbestleştirmektedirler. Benzer molekül yapısına sahip olan polietilenimin ve poliallilamin gibi polikasyonlar ise kalmodulin bağımlı bir mekanizmayla fosfolipaz A2 'yi aktive etmekte ve arasıdonik asid üretimini tetiklemektedirler.

7- Bradikinin: GTP bağlayıcı proteinlerin (G proteinleri) GTPaz aktivitesini uyarır. G proteinleri ise kininlerin mast hücresindeki hedef molekülleridir. Kallidin ve anjiyotensin de bradikinin gibi etki göstermektedir. Bu moleküller mast hücre yüzeyindeki siyalik asid rezidüleriyle etkileşime girerek Gi benzeri proteinleri aktive etmektedirler. Ardından fosfolipaz C aktivasyonu ile intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu gelmektedir. Deneysel çalışmalar fare mast hücrelerinin bradikinin etkisiyle histamin serbestlediğini fakat insan mast hücrelerinin bradikinine yanıt vermediğini göstermektedir. Bu nedenle insanda kininlere bağlı enflamatuvar süreçlerin yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir.

8- MCDP (Mast Cell Degranulating Peptide): Bal arısı zehirinde bulunan MCDP 22 aminoasitten ibaret bazik bir peptiddir. MCDP potent bir antienflamatuvar ajan olmakla beraber düşük konsantrasyonlarda mast hücrelerinden mediyatör salınımını ve degranülasyonu şiddetle uyarmaktadır. MCDP, potasyum kanallarını kuvvetle bloke ettiği için kan basıncını düşürür ve aynı zamanda epileptojenik bir nörotoksin gibi görev görür. Bu arada yeri gelmişken belirtmek gerekir ki kural olarak hemen tüm potasyum kanal blokerleri mast hücresinden histamin salınımına yol açabilir.

9- Opioidler: Morfin doz bağımlı bir şekilde deri mast hücrelerini degranüle ederken akciğer mast hücrelerine karşı etkisizdir. Bunun tersine buprenorfin akciğer mast hücrelerini degranüle edebilirken derideki mast hücrelerini etkileyememiştir. Başka bir opioid olan fentanil ise her iki tip mast hücresine de etki gösterememiştir.

10- Östrojen: İntersisyal sistitli hastalarda yapılan çalışmalar, mesane mast hücrelerinden histamin salınımının östradiol ile arttığını bulmuşlardır. İntersisyal sistit başlıca poliüri, noktüri ve pelvik ağrıyla karakterizedir. İntersisyal sistit de astma gibi kadınlarda daha sık gözlenen bir hastalıktır. Östrojen, fare peritoneal mast hücrelerinden histamin salınımını % 23, sensitize edilmiş insan bazofillerinden histamin salınımını % 41 oranında arttırmıştır. Östrojenin bu etkisi indirekt bir yolla olup sadece immünolojik mast hücre degranülasyonunu ilgilendirmektedir.

11- Sodyum Fluorid: G proteinlerini nonspesifik olarak aktive etmektedir. Diğer bir etki mekanizması da protein kinaz A 'yı stimüle etmektir. N-asetil sistein molekülü florid-kalsiyum sistemini indükleyerek fare mast hücrelerinden histamin salgılatmaktadır. N-asetil sistine bağlı bronkospazmda bu mekanizma unutulmamalıdır.

12- Beta-blokerler: Exaprolol ve propranolol gibi lipofilik beta-blokerlerin bronkospazma yol açabileceği bilinmektedir. Beta-blokerlerin astmatik atağı tetikleyebilecekleri uzun yıllardır bilinen bir gerçektir. Bu etkinin temel olarak sempatik tonusun kalkmasıyla ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Bununla birlikte lipofilik beta-bloker ajanlar plazma membranında anlamlı bir morfolojik değişiklik yapmaksızın histaminin mast hücre granüllerinden intrasellüler alana kaymasına neden olurlar. Exaprolol, non-reseptör bir etkileşimle membran akışkanlığını ısıya bağımlı olarak azaltmakta ve bu yüzden ekstrasellüler histamin "geri emilimini" inhibe etmektedir.

13- Bakteriler: Bazı bakteriler pseudoallerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Peptostreptococcus magnus 'un 312 no 'lu suşu insan immünoglobulinin kappa L zincirlerini bağlayabilme yeteneğinde olan bir protein sentezlemektedir: Protein L. Bu protein insan mast hücre ve bazofillerini in vivo ve in vitro degranüle edebilmektedir. Pseudomonas aeruginosa 'nın ısıya duyarlı hemolizini ve fosfolipaz C 'si fare mast hücrelerinden histamin salınımına neden olmaktadır. Kronik bronşitlilerde yapılmış deneysel çalışmalarda H. influenza ve Staf. aureus enfeksiyonu gelişenlerde havayolu mast hücrelerinden histamin salınımının tetiklendiği veya potansiyalize olduğu gözlenmiş olmakla birlikte aynı popülasyonun Strep. pneumonia veya Branhamella catarrhalis enfeksiyonlarında bu etki ortaya çıkmamıştır.

14- Viruslar: Rhinovirus enfeksiyonları mast hücrelerinden histamin salınımını arttırarak havayollarına eozinofillerin çekilmesine neden olmaktadır. Mast hücrelerinin ICAM-1 ekspresse ettikleri bilinmektedir. ICAM-1 ise major insan Rhinovirus reseptörüdür.

15- Polimiksin antibiyotikler: Polimiksin B, polimiksin M gibi polimiksin antibiyotikler mast hücresinden histamin serbestleştirmektedirler. Polimiksinlerin bu etkinliğinde hidrofobisite ve sıklık halka yapısı önemlidir.

16- Antibiyotik sitostatikler: Antrasiklin tipi antibiyotik sitostatik ilaçlar fare peritoneal mast hücrelerinden histamin serbestleştirmektedir. Mitoksantron, adriyamisin bu açıdan verilebilecek ilk örneklerdir. Adriyamisin, mast hücresinde sekretuar granüllerin matriksine bağlanmakta ve egzozitozu tetiklemektedir. Vinorelbin de yukarıdaki sitostatikler gibi mast hücresinden histamin liberasyonuna yol açan bir antineoplastik ajandır.

17- Dijitalis glikozidleri (Na⁺)-(K⁺) ATPaz 'ı inhibe ettikleri için histamin salınımını arttırmaktadırlar. Bununla beraber liposolübl olan glikozidler intrasellüler bir mekanizmayla histamin sekresyonunu durdururlar.

18- Hiperosmolarite insan mast hücrelerinden histamin salınımına neden olmakla birlikte önemli bir PGD2 veya LTC4 sentezine yol açmamaktadır. Görüldüğü üzere mast hücrelerinin ozmotik aktivasyonu degranülasyon sürecini tetikleyebilmekte fakat araşidonik asid metabolizmasını harekete geçirememektedir.

19- Dextran sülfat, deney hayvanlarında bağdoku mast hücrelerine etkisiz iken lenf nodu mast hücrelerini spesifik olarak aktive etmektedir.

20- Poliansatüre yağ asitlerinin serbest radikalli deriveleri, yüksek dozda protamin, timopoetin peptidleri ve histonların tüm subfraksiyonları (H1, H2a, H2b, H3, H4) diğer nonimmünolojik histamin liberasyonuna neden olan maddelerdir. İlginç olan bir gözlem de birinci kuşak bazı antihistaminiklerin (klorfeniramin, difenhidramin) de reseptör bağımsız bir mekanizmayla G proteinlerini stimüle ederek mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımına yol açabilmeleridir.

* MAST HÜCRESİ & DAMAR:

Fibroblast-mast hücresi etkileşiminden başka mast hücresi-damar etkileşimleri de vardır. İnsan aortasında yapılmış çalışmalar hem endotel hücreleri hem de düz kas hücrelerinde SCF ekspresyonunun meydana geldiğini göstermiştir. Bu gözlem mast hücrelerinin neden histolojik kesitlerde daha çok perivasküler lokalizasyon gösterdiğini açıklamaktadır. Mast hücreleri bu perivasküler lokalizasyona uygun olarak anjiyogenezis sürecinde de roller üstlenmiştir. İnsan mast hücreleri vasküler tüp formasyonunu tetiklemektedir. Burada triptazın potent anjiyojenik bir faktör olarak rol oynaması muhtemeldir. IV olarak 48/80 adlı bileşiğin verildiği deney hayvanlarında verilmeyen gruba göre vaskülatürün 100 kat arttığı tesbit edilmiştir. Mast hücrelerinin bu anjiyojenik cevabı testosteron gibi hormonlarla azaltılıp modüle edilebilir.

Adenozin bilindiği gibi, vazodilatatör bir metabolit olup dokunun oksijen ihtiyacı arttıkça meydana getirilmektedir. Adenozinin vazodilatatör etkisi başlıca A2 reseptörü aracılığıyla gelişmektedir. Buna karşın adenozin, A3 reseptörü üzerinden mast hücresinden mediyatör salınımını da fasilete eder. Bu yüzden adenozine bağlı bifazik cevaplar görülebilir. Bu örnek mast hücrelerinin anjiyogenezisten başka vazoreaktivitede de rolleri olduğunu göstermektedir. Farelerde yapılmış başka bir çalışmada ise mast hücrelerinin testiküler kan akımını düzenledikleri tesbit edilmiştir. İlginç bir gözlem de streptozosin ile diyabet oluşturulmuş deney hayvanlarında, mast hücre aktivasyonunu takiben ortaya çıkan anjiyojenik cevabın 3-4 kat artmasıdır.

Trombin bir yandan mast hücrelerini degranüle ederken aynı zamanda mast hücrelerinde MCGF (Mast Cell Growth Factor) sentezini de arttırmaktadır. Açığa çıkan MCGF ise mast hücrelerinin trombüse doğru migrasyonunu indüklemektedir. Mast hücrelerinden açığa çıkan kimaz ise trombini inaktive ederek bu pozitif feed-back mekanizmayı kırmaktadır. Mast hücrelerini aktive eden tek koagülasyon faktörü trombin değildir. Koagülasyon sırasında açığa çıkan faktör Xa, effector cell protease receptor-1 (EPR-1) üzerinden perivasküler mast hücrelerini aktive ve degranüle ederek enflamatuvar bir süreci başlatmaktadır. Bu mekanizma tromboflebit patogenezi açıklayan mekanizmalardan biridir.

* MAST HÜCRESİ & DEGRANÜLASYON:

Degranülasyon işlemi, boyanabilen granül içeriğinin ortama serbestlenmesi ve dağılmasını ifade eder. Mast hücresi stimüle olduktan sonra granüller şişip kabarırlar. boyanabilen matriks materyalinde azalma meydana gelir. Kafes şeklindeki formlar kaybolurken tomar şeklindeki paternler sıklaşır. Retiküler veya partiküler görünümlü granüller belirir. Artık bu anda histamin sekresyonu başlamıştır.

Mast hücre degranülasyonu kalsiyum iyonlarının hücre içine girişi ve sağlam bir glikolitik mekanizmaya ihtiyaç duyan aktif bir süreçtir. Antimycin A ile hücrenin oksidatif enerji metabolizması bloke edilince mast hücresinden histamin salınımı da durmaktadır. Histamin sekresyonu hücrenin ATP içeriğiyle sıkı bir şekilde ilişkilidir. Anafilaktik histamin sekresyonu sırasında oksidatif ATP sentezi

artmasına rağmen sellüler ATP içeriği hızla düşer. ATP düzeyindeki persistan azalma 120. dakikaya kadar devam eder.

Perigranüler membran proteinlerinin fosforilasyonu eşzamanlı olarak kalsiyumla aktive olan enzimler, mikrotübül ve mikrofilaman topluluğunun oluşması için gerekli olan enerjiyi sağlarlar. Kalsiyum iyonları ATP bağımlı ve aktomyozin bağımlı mikrofilaman kontraksiyonuna yol açarak şişmiş granüllerin mast hücre yüzeyine doğru hareketine yol açarlar. Sitokalsin-B ile aktin depolimerizasyonu bloke edilerek mast hücre degranülasyonu inhibe edilebilir.

Son yıllarda egzositozu kontrol eden iki paralel mekanizmanın var olduğu anlaşılmıştır. Birisi yukarıda anlatılan ATP-bağımlı degranülasyon öteki ise ATP-bağımsız degranülasyondur. ATP-bağımsız egzositozda sadece (Ca++) ve guvanin nükleotid ile hücre içindeki histamin ve hegzozaminidazın tümü ekskrete edilebilmektedir.

Mast hücre egzositozu temel olarak 2 tiptedir:

1. Herbir granül gidip mast hücre membranına bağlanır ve içerdiği mediyatörleri ekstrasellüler aralığa bırakır.
2. Granüller birbirleriyle veya hücre membranıyla birleşerek uzun, labirent benzeri kanallar (Degranülasyon kanalları) meydana getirirler. Bu degranülasyon formunun evolüsyonu birinciye göre belirgin derecede hızlıdır. Bazı yazarlar bu tip degranülasyona Anafilaktik Degranülasyon da demektedirler.

Bazofillerde gösterilebilen ve muhtemelen mukozal mast hücrelerinde de olduğu düşünülen başka bir egzositoz yolu da "Piecemeal sekresyon" dur. Bu yolda klasik degranülasyon olmaksızın mikroveziküllerle mediyatörler hücre membranına taşınmaktadır. Son yapılan gözlemler insan barsak mukozal mast hücrelerinin de "piecemeal sekresyon" yapabildiğini göstermiştir.

Degranüle olmuş mast hücreleri rezidüel sekretuar granüller içerirler. Bu hücrelerde piknoz bulguları gözlenmez. Çünkü degranülasyon işlemi sitotoksik bir süreç değildir. Tamamen degranüle olmuş mast hücreleri ise ancak elektron mikroskopunda idantifiye edilebilir. Işık mikroskopunda mast hücrelerinin görülebilmesi ancak karakteristik boyanma özelliklerine sahip granüllerin varlığıyla mümkündür.

Mast hücre aktivasyonundan hemen sonra salınan, granüllerde depolanmış mediyatörlere primer mediyatörler, mast hücre aktivasyonu ile sentezlenenlere ise sekonder mediyatörler denir. Lökotrien ve prostaglandinler sekonder, histamin ise primer mediyatörlerdendir. Bu konuda daha ayrıntılı sınıflamalar da yapılmıştır:

- 1) Granülde bulunan ve hızla serbestlenen mediyatörler: Histamin, ECF-A, NCF, kininojenaz, aril sülfataz-A, egzoglikozidaz
- 2) Granülde olmayıp derhal oluşturulan mediyatörler: Prostaglandin ve tromboksanlar, PAF, LTC₄, LTD₄, LTE₄, süperoksit anyonları, prostoglandin generating factor, monohidroksi eikozotetraenoik asit
- 3) Granülde bulunup hemen salınmayan mediyatörler (Granül matriks bileşenleri): Triptaz, kimotriptaz, heparin veya diğer proteoglikanlar

Çeşitli ilaçlar ve kimyasal maddeler egzositozun doğal seyrini bozabilirler. Bir trisiklik antidepressan olan amitriptilin granülden-degranülasyon olmaksızın-serotonin 'in selektif salınımına neden olabilir. Amitriptilin 'in etkisiyle granül büyüklüğü ve şeklinde değişiklikler meydana gelmektedir. Depo granülleri homojenitelerini kaybeder, matriks büyük ölçüde yeniden organize olur ve granüllerin çevresinde parlak bir zon ortaya çıkar. Bu alana daha yakından bakılacak olursa 0.1-0.01 mikron çapında, elektron-dense materyal içeren perigranüler küçük sitoplazmik veziküller gözlenir.

*** MAST HÜCRESİ & DEGRANÜLASYON & MEKANİZMA:**

Fosfolipaz C aktivasyonu mast hücre degranülasyonunda kritik bir basamaktır. Fosfolipaz C, gerek transmetilasyon reaksiyonlarıyla gerek Syk ile gerekse de G proteinlerince aktive edilebilmektedir. Fosfolipaz C, membrandaki fosfatidil inozitol 4-5 bifosfattan inozitol trifosfat ve 1-2 diaçil gliserol oluşturur. Neomisin fosfolipaz C 'yi inhibe eden bir ajandır.

Hücre membranındaki transmetilasyon reaksiyonları sırasında digliserid lipaz da aktive edilmektedir. Fosfolipaz C 'nin oluşturduğu 1-2 diaçil gliserol, digliserid lipaz enziminin etkisiyle 1-mono açıl gliserole dönüştürülür. Fosfolipaz A₂ 'nin etkisiyle ortaya çıkan serbest yağ asitleri ve lizofosfatidil kolin en az 1-mono açıl gliserol ve 1-2 diaçil gliserol kadar potent fusogendirler. Önerilen

diğer fusogenler lizolesitin ve lizofosfatidik asiddir. Bu fusogenler mast hücre granüllerinin birbirleriyle veya hücre membranıyla füzyonuna neden olurlar. Hücre aktivasyonu ile mast hücre membranında meydana gelen transmetilasyon reaksiyonları Ishizaka ve Hirata tarafından gösterilmiş olmakla birlikte Holgate ve Metcalfe benzer değişiklikleri saptayamadıklarını bildirmişleridir.

Inozitol trifosfatın temel rolü intrasellüler kalsiyum depolarını boşaltmaktır. Deneysel çalışmalarda yüksek afiniteli IgE reseptörü üzerinden meydana gelen mast hücre aktivasyonunda intrasellüler depolardan kalsiyum açığa çıkmadan önce ekstrasellüler kalsiyum akımının oluştuğu gözlenmiştir. Bu da intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu arttıran en az 2 farklı mekanizma bulunduğunu düşündürmektedir. Mast hücresinden histamin salınımına yol açan sinyal transdüksiyonunda birbirinden farklı speşialize kalsiyum kanallarının görev aldığı belirtilmektedir. Bugünkü bilgilerimize göre ekstrasellüler kalsiyum akımından fosfatidil kolin sorumluyken intrasellüler kalsiyum depolarını boşaltan inozitol mono, di ve trifosfatlardır. Bu belki de immünolojik ve nonimmünolojik mast hücre aktivasyonunda en temel ayrıcalıktır. İmmünolojik histamin liberasyonu ekstrasellüler kalsiyuma ihtiyaç gösterirken polimerik aminler ve nöropeptidlere bağlı histamin liberasyonunda intrasellüler kalsiyum depoları yeterli olmaktadır.

Son yıllarda ortaya çıkan bir gerçek de IgE aracılı egzositozda inozitol trifosfat prodüksiyonunun şart olmadığıdır. İlk kez Choi ve arkadaşları IgE aracılı intrasellüler kalsiyum mobilizasyonunda temel rolü sfingozin kinaz enzimiyle oluşan sfingozin-1-fosfat 'ın oynadığını ileri sürmüşlerdir. Sfingozin kinaz inhibisyonu ile kalsiyum sinyalinin büyük ölçüde süprese edilebildiğini göstermişlerdir. Sfingozin-1-fosfat ve inozitol trifosfatın tetiklediği intrasellüler kalsiyum artışı molekül ağırlığı 44.000 ve 110.000 olan 2 adet degranülasyonla ilişkili proteinde tirozin fosforilasyonuna yol açmaktadır.

Fare mast hücreleri potasyum antimonat" a maruz bırakıldıklarında antimonatın endoplazmik retikulumda kalsiyum antimonat şeklinde presipite olduğu gözlenmiştir. Bu gözlem endoplazmik retikulumun temel intrasellüler kalsiyum deposu olduğunu göstermektedir. İster GTP ister inozitol trifosfat olsun endoplazmik retikulumdaki kalsiyumu boşaltabilir. İnasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artışı sırasıyla kalmodulin, protein kinaz C ve sitoskeletal elemanları aktiflemektedir. Diğer yandan mikrotübüller de intrasellüler kalsiyum depolarından kalsiyumun mobilizasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Mikrofilamanlar granüllerin hem ekstrüzyonu hem de inkorporasyonunda görevlidir.

Fosfolipaz C aktivasyonu ile meydana gelen başka bir süreç de 1-2 diaçil gliserol sentezidir. Pekçok yazar reseptör aracılı 1-2 diaçil gliserol akümülyasyonunda fosfoinozotidlerin fosfolipaz C ile degradasyonunu kabul etmektedir. Oysa deneysel çalışmalar oluşturulan 1-2 diaçil gliserolün ancak ılımlı bir fraksiyonunun fosfoinozotidlerden geldiğini göstermiştir. Bu yönde önerilen başka bir döngü "fosfatidil kolin" döngüsüdür. Önerilmiş olan başka bir mekanizma da fosfolipaz D2 ile ilgilidir. IgE aracılı mast hücre aktivasyonundan sonra fosfolipaz D2 aktivitesi 10 dakika boyunca 3-10 kat artmaktadır. Bu artışın yarısı ilk 2 dakikada meydana gelmektedir. Fosfolipaz D2 aktive olunca fosfolipidlerin terminal fosfodiester bağlarını kopararak fosfatidik asid oluşturur. Fosfatidik asid fosfohidrolaz aracılığıyla 1-2 diaçil gliserole çevrilebilir.

Diaçil gliserol, ister fosfolipaz C ister fosfolipaz D etkisiyle oluşmuş olsun temel fonksiyonu Protein Kinaz C aktivasyonudur. Diğer yandan hücre içine akan güçlü kalsiyum akımı da protein kinaz C 'nin membrana doğru translokasyonuna yol açarak aktivitesini artırır. Protein kinaz C, içlerinde mikrotübüllerle ilişkili proteinler de dahil olmak üzere, pekçok intrasellüler proteini fosforile etmektedir. Protein kinaz C, sekreter cevaptan sonra intrasellüler kalsiyum depolarının tazelenmesine de yardımcı olabilir. Protein kinaz C 'nin aktive edilmesi egzositozun meydana gelmesi için yeterli değildir. Protein kinaz C 'nin stimüle edilmesi egzositozla olan duyarlılığı artırırken uzun süreli stimülasyon tam tersine inhibitör etki göstermektedir. Bu da protein kinaz C 'nin egzositoz işleminde efektör değil modülatör rol oynadığını düşündürmektedir. Protein kinaz C, egzositotik cevabın terminal dönemini regüle etmektedir.

Protein kinaz C 'yi aktive eden forbol esterleri bazofilleri degranüle edebilirler fakat mast hücrelerini degranüle edemezler. Mast hücre degranülasyonun meydana gelebilmesi için Protein kinaz C aktivasyonuna kalsiyum mobilizasyonunun da eşlik etmesi gerekmektedir. Protein kinaz C 'nin fosfolipaz A2 üzerine de etkinliği bulunmaktadır. Protein kinaz C-alfa ve epsilon, fosfolipaz A2 aktivitesinin negatif regülatörleri iken protein kinaz C-beta bu enzimin güçlü bir pozitif modülatörüdür.

Degranülasyon işleminde cAMP 'nin rolü belirli değildir. IgE 'ye antijenin bağlanmasından sonra cAMP 'de geçici bir artış olmakla birlikte cAMP 'nin yüksek düzeyleri immünolojik degranülasyonu inhibe edebilmektedir. Fare serozal mast hücrelerinin immünolojik aktivasyonundan hemen sonra cAMP düzeyleri hızla artmaya başlayıp 5. saniyede maksimum düzeyine ulaşmaktadır. Bu

inisiyal monofazik cevap 30 saniye içinde kaybolurken 3. dakikada maksimum düzeyine ulaşan ikinci bir monofazik cevap daha ortaya çıkmaktadır. Siklo-oksijenaz inhibitörlerinin kullanılması inisiyal cevabı önleyemese de ikinci monofazik cevabı ortadan kaldıracaktır. İmmünolojik mast hücre aktivasyonundan sonra sellüler cGMP düzeylerindeki artışlar tıpkı cAMP ‘de olduğu gibi iki (erken ve geç) monofazik fazdan ibarettir. Erken monofazik cevap 30. saniyede pik yapmaktadır. Oysa cAMP ‘ye verilen monofazik cevap 5. saniyede maksimum düzeyine ulaşmıştır. Siklo-oksijenaz inhibitörlerinin kullanılmasıyla cGMP ‘ye verilen her iki monofazik cevap da ortadan kalkmış fakat mast hücre sekreteruvar cevabı bozulmamıştır. Bu gözlem mast hücre degranülasyonunda cGMP ‘nin rolünün bulunmadığını dolayısıyla antikolinerjiklerin histamin liberasyonu üzerine etkili olamayacaklarını düşündürmektedir. İmmünolojik mast hücre degranülasyonunda H2 reseptör antagonistlerinin kullanılması cAMP artışlarını, H1 reseptör antagonistlerinin kullanılması ise cGMP artışlarını inhibe etmiştir. Dolayısıyla mikst hücre kültürlerinde histaminin de intrasellüler siklik nükleotid düzeylerine etkisi bulunmaktadır.

*** MAST HÜCRESİ & DİFERANSİYASYON:**

Mast hücreleri ve bazofiller immün sistemde yer alan multifonksiyonel efektör hücrelerdendir. Her iki hücre de myeloid seriden olup kemik iliğindeki multipotent hematopoetik progenitör hücrelerden köken alırlar. Bununla birlikte bazı araştırmacılar mast hücrelerinin fibroblast veya diğer mezenşimal hücrelerden köken alabileceğini öne sürmektedir. Birçok bakımlardan bazofilik lökositlere benzemelerine rağmen mast hücrelerinin ayrı kök hücreleri vardır. Mast hücreleri kemik iliğinde bazofillere benzeyen bir oluşum sürecini izlemektedir. Bununla beraber mast hücreleri bağdokusunda bulunan bazofillerden değildirler. Benzer şekilde bazofiller de dolaşımdaki mast hücreleri değildir. İnsan bazofilleri farklılaşma süreçlerini genellikle kemik iliğinde, mast hücreleri ise hemen her zaman ekstramedüller organlarda tamamlarlar.

İnsan mast hücreleri esas olarak CD34(+) progenitör hücrelerden orjin almaktadırlar. Erken dönemlerde bile mast hücreleri kemik iliğinde yüksek afiniteli IgE reseptörleri sayesinde idantifiye edilebilmektedir. IL-3 etkisiyle büyütülen insan kemik iliği mast hücrelerinde daha birinci haftada yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin subünit transkriptleri ve membranla ilişkili reseptörleri saptanmıştır. Diğer yandan IL-4 mast hücre yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin ekspresyonunu indüklemektedir. SCF (Stem Cell Factor)’nin bulunduğu kültür ortamına IL-4’ün eklenmesiyle mast hücrelerinde “yüksek afiniteli IgE reseptör” mRNA düzeyleri en az 10 kat artmaktadır. Kemik iliğinde mast hücrelerinin proliferasyon ve diferansiyasyonunda rolü olan faktörler SCF, IL-3, IL-4, IL-6, IL-9, IL-10, IL-11 ve IL-15 ‘dir. Son yıllarda bu maddelere ek olarak MEA (Mast Cell Growth Enhancing Activity) ve NGF ‘den de (Nerve Growth Factor) bahsedilmektedir. MEA molekül ağırlığı 37.000 ile 43.000 arasında değişen bir glikoprotein olup mast hücre büyümesini artırıcı etkisi vardır. NGF ise geniş biyolojik aktiviteleri olan nörotropik bir polipeptiddir. Santral, periferik ve sempatik sinir liflerinin büyüme ve sağkalımını desteklemektedir. NGF, insanda selektif olarak bazofil ve mast hücrelerinin diferansiyasyonunu artırır. Mast hücre ve bazofil farklılaşmasında NGF, GM-CSF ‘ye sinerjistik etki gösterir.

Matür mast hücreleri, kemik iliğindeki mast hücre prekürsörlerinin farklılaşma sürecini henüz tam bilinmeyen bir negatif feed-back mekanizma ile inhibe etmektedir. Bu da mast hücre proliferasyon ve diferansiyasyon sürecinin regülasyonunda başka otokontrol mekanizmalarının da olduğunu göstermektedir.

Mast hücre proliferasyonu başlıca 2 temel sitokinle regüle edilmektedir: IL-3 ve SCF. IL-3, molekül ağırlığı 28.000 Dalton olan bir glikoprotein lenfokin iken SCF (Stem Cell Factor) molekül ağırlığı 30.000 Dalton olan protein yapıda bir sitokindir. Bu iki sitokinin olmaması mast hücrelerinde apoptozise neden olmaktadır. Gelişme süreciyle birlikte hücreler IL-3 ‘e daha az ama SCF ‘ye daha çok yanıt verir hal almaktadırlar. Bunun nedeni mast hücrelerinin mastopoez süreci içinde IL-3, IL-8 ve GM-CSF reseptörlerini kaybetmeleridir. Buna karşılık diğer myeloid hücrelerin tersine c-kit (SCF reseptörü) ekspresyonunu arttırırlar. SCF insan mast hücrelerinin farklılaşmasını indüklemek dışında matür mast hücrelerinin efektör fonksiyonlarını da upregüle eden bir sitokindir.

Kemik iliği mast hücreleri IL-3 ve SCF ‘ye güçlü, IL-4 ve IL-10 ‘a ılımlı bir proliferatif cevap vermektedirler. IL-4, IL-10 ile kombine edildiğinde SCF ‘nin mast hücre gelişim ve büyümesi üzerine en optimal etkilere sahip olduğu gözlenmektedir. IL-4 ‘ün proliferasyon üzerine kostimulatör etkinliği IL-10 ‘dan daha fazlayken mast hücre diferansiyasyonuna IL-10 ‘dan daha az etki göstermektedir. IL-10, mast hücre granüllerinin üretimi ve sitomorfolojik diferansiyasyonunda SCF ile sinerjistik çalışmaktadır. IL-4

'ün mast hücre büyümesini tetikleyici etkilerine karşın GM-CSF mast hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Eritropoetin ve GM-CSF mast hücreleri ve stem cell progenitörlerince ekspresse edilen c-kit mRNA düzeylerini down-regüle etmişlerdir.

Aksesuar hücrelerin yokluğunda SCF, pirimitif mast hücre progenitörlerinin klonal proliferasyonunu stimüle edememektedir. Bu da interlökinler başta olmak üzere diğer sitokinlerin de en az SCF kadar önemli olduğunu göstermektedir. Tüm bunlara rağmen yukarıda adı geçen sitokinler mast hücre matürasyonunu ancak bir basamağa kadar götürebilmektedir. İn vitro şartlarda SCF, IL-3, IL-4 ve IL-10 'a maruz bırakılan mast hücrelerinin hiçbirisinde heparin sentezinin gerçekleşmediği görülmüştür. Heparin sentezi ancak kültür ortamına fibroblastların eklenmesinden sonra meydana gelmektedir. Fibroblastlar farede bağdoku mast hücrelerinin in vitro şartlarda hayatlarını devam ettirmelerinde önemli bir role sahiptir. Fibroblastlarla ilişkiye geçen mast hücreleri IL-3 ekspresse etmeye başlarlar. IL-3, kemik iliği kökenli mast hücreleri için temel büyüme faktörü iken IL-4 bu proliferatif etkiyi suboptimal IL-3 düzeylerinde arttırmaktadır. IL-3 esas olarak mast hücrelerinin yaşam süresine, IL-4 ise IL-3 'ün varlığında mast hücre proliferasyonunu indükler. IL-3 ve IL-4 'ün fare peritoneal mast hücreleri üzerindeki proliferatif etkinliği gamma-interferon tarafından ortadan kaldırılır.

IL-3 bağımlı mast hücreleri in vitro şartlarda IL-3 'ün yokluğunda, embryonik deri fibroblastlarıyla enkübe edildiklerinde bağdoku mast hücrelerinin fizyomorfolojik karakteristiklerini elde edebilmektedirler. Bunun nedeni fibroblastlarla temas eden mast hücrelerinde IL-3 mRNA ekspresyonunun meydana gelmesi olabilir. 3T3 fibroblastlar farede bağdoku, insanda akciğer mast hücrelerinin yaşam süresini uzatmakla beraber proliferatif bir etkinlik sergileyemezler. Sonuç olarak söylenebilecek son şey: mast hücre matürasyonunun ancak doku düzeyinde gerçekleşebileceğidir. Hakikaten de deneysel çalışmalarda insan umbilikal kord mononükleer hücrelerinin mast hücrelerine diferansiye olmaları için bağdoku ortamına konduktan sonra 11-14 haftalık bir zaman sürecine gereksinim duyulmuştur.

Mast hücreleri kemik iliğini terk ettikten sonra kan dolaşımına girerler. Kanda nondeskriptif mononükleer hücreler olarak bulunurlar. Sirküle eden kemik iliği mast hücrelerinin dokuya geçişinde rolling en erken bir basamaktır. Bu işlem P-selektin'ler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Mast hücre prekürsörleri dokuya geçtikten 120 gün sonra tam anlamıyla matür mast hücrelerine dönüşürler. Lokal faktörler, belki de gen ekspresyon paterninde irreversibl değişiklikleri teşvik ederek mast hücre fenotipini regüle etmektedirler. Bu lokal faktörler içerisinde sodyum bütirat gibi pek çok madde üzerinde durulmuş olmakla birlikte tam netleşmiş sonuçlar henüz alınmamıştır. Kollagen, fibronektin ve laminin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin mast hücre kemotaksisi dışında mast hücrelerinin terminal diferansiyasyonunda da rol oynamaları muhtemeldir. Kemik iliğindeki mast hücre prekürsörlerinin mukozal veya bağdoku fenotipine dönüşmesinde temel rolü oynayan faktörün lokal doku ortamı olduğu bilinmektedir. Yukarıda adı geçen 3 matriks proteini ise bu doku ortamının insolübl komponentleri olup mast hücre matürasyonunu etkileyebilecek en muhtemel moleküllerdir.

Deney hayvanlarında IL-3, IL-4, IL-9, IL-10, NGF ve SCF gibi faktörlerin mast hücre büyüme ve farklılaşmasını indükleyici etkisini gösteren pek çok çalışma yapılmış olmasına rağmen insanlarda mast hücre diferansiyasyonu üzerine etkili faktörlerin rolleri tam olarak idantifiye edilememiştir. Deney hayvanlarında IL-3 ve IL-4, SCF bağımlı mast hücre formasyonunu potansiyalize ederken insan çalışmaları bunun tersini iddia etmektedir.

CD40 'ın fibroblastlarda da bulunabileceği, CD40 'ın CD40L ile etkileşiminin fibroblast aktivasyonu ve IL-6 sentezine yol açabileceği bildirilmiştir. Mast hücrelerinin CD40L ekspresse edebildikleri düşünülürse bu mekanizmanın mast hücre – fibroblast etkileşimlerinde gözden uzak tutulmaması gerekir.

*** MAST HÜCRESİ & ENFLAMASYON:**

Mast hücreleri ve bazofiller allerjik enflamasyonda santral rol oynayan hücrelerdir. Mast hücreleri aktive edildiklerinde eozinofil ve nötrofil kemotaksisine yol açan pekçok maddeyi ortama serbestlemektedir. İnsan mast hücreleri yoğun bir mediyatör deposu olmaktan başka IL-1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, TNF-alfa, gamma-interferon ve GM-CSF gibi sitokinleri sentezleyip salgılama yeteneğine de sahiptirler. Lipid body 'ler içeren mast hücreleri tıpkı makrofajlar gibi güçlü bir araşidonik asid metabolizmasına; pentoz monofosfat yolunu kullanan tüm hücrelerde olduğu gibi sağlam bir oksidatif mekanizmaya sahiptirler. Mast hücreleri, endotel hücresindekine benzer bir yolla L-arjinin 'den NO benzeri bir faktör de üretebilmektedirler. Tüm mast hücreleri, antienflamatuvar, antiproteaz ve

antikomplemanter etkinlik taşıyan heparinler ile kondroitin sülfat gibi proteoglikanlar sentezlerler. İşte tüm bu özellikleri nedeniyle mast hücreleri çeşitli enflamatuvar süreçleri başlatabilme veya başlamış olan enflamasyonları modüle edebilme yeteneklerine sahip bir hücre grubudur. Burada söz konusu olan enflamatuvar süreç sadece allerjik enflamasyonu değil nörojenik enflamasyon ve diğer nonspesifik enflamasyonları da kapsamaktadır. Enflamasyon bulunan dokularda lenfositlerin mast hücreleriyle agregatlar oluşturduğunun gözlenmesinden sonra ileri incelemeler yapılmış ve lenfositlerin hücre-hücre teması yoluyla mast hücrelerini aktive edebileceği gösterilmiştir. Bu gözlem her enflamatuvar süreç mast hücrelerinin de az çok katılabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda ortaya çıkan bulgular mast hücrelerinin tip I immün yanıtta olduğu gibi tip IV immün yanıtta da görevleri bulunduğunu düşündürmektedir.

Mast hücrelerinden salınan faktörler enflamatuvar süreci modüle ettikleri gibi kemik iliğindeki hemopoetik mekanizmaları da modüle etmektedirler.

*** MAST HÜCRESİ & ENFLAMASYON & ALLERJİ:**

Allerjik enflamasyonda lökosit infiltrasyonunun meydana gelebilmesi için mast hücre degranülasyonu yeterli bir stimulustur. Lökositlerin doku trafiği bilindiği gibi endotelial yüzey glikoproteinlerince düzenlenmektedir. Bu glikoproteinler sirküle eden lökositlerle adheziv etkileşimleri yönetmektedirler. Deneysel şartlarda reperfüzyon injury ‘sine uğratılmış postiskemik dokuya nötrofillerin göç ettikleri gözlenmiştir. Kromolin kullanan grupta nötrofil adezyon ve emigrasyonu azalırken verilmeyen grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış saptanmıştır. Bu gözlem nötrofillerin rolling, adezyon ve emigrasyonlarının mast hücreleri tarafından regüle edilebileceğini göstermektedir. Deneysel şartlarda peritoneal kaviteye monosodyum ürat kristallerinin verilmesiyle yoğun bir nötrofil akümüasyonu tetiklenmektedir. Bu süreç başlıca endotelial selektinler ve mast hücreleriyle düzenlenmektedir. Bu gözlem yakın gelecekte mast hücre stabilizanlarının gut artriti gibi tablolarda kullanımını gündeme getirebilir. Görüldüğü üzere intersisyel mast hücreleri endotel hücreleriyle beraber lökositlerin postkapiller venüllerden intersisyuma migrasyonundan sorumlu oldukları gibi lökositlerin enflamasyon alanında ön hatlara getirilmesinde de önemli görevler üstlenmektedirler.

*** MAST HÜCRESİ & ENFLAMASYON & MEKANİZMA:**

Mast hücrelerinin degranülasyonu ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 (E-selektin) ve P-selektinlerin ekspresyonu upregüle edilmektedir. Mast hücrelerinin degranülasyonu açığa çıkan histamin H1 reseptörleri üzerinden postkapiller venüllerde hızlı ama geçici bir P-selektin ekspresyonuna neden olarak enflamasyonun erken safhalarında lökosit rolling ‘ini tetiklemektedir. ELAM-1 ekspresyonu da P-selektinler gibi daha çok postkapiller venüllerde cereyan etmektedir.

Mast hücre aktivasyonundan 2 saat sonra endotel hücrelerinde E-selektin (ELAM-1) ekspresyonu meydana gelmektedir. Bunun nedeni mast hücrelerinden salınan TNF-alfa ‘dır. Mast hücresi immünolojik yoldan uyarılınca Lyn ve Syk üzerinden degranülasyon işlemleri başlarken diğer yandan mitogen-activated protein kinazlar ve c-jun amino-terminal kinazlar üzerinden sitokin gen ekspresyonunu ilgilendiren düzenlemeler de başlar. Yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin agregasyonunun, mitogen-activated proteinleri stimüle ederek TNF – alfa sentezine yol açtığı düşünülmektedir. Açığa çıkan TNF-alfa bir yandan adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırırken diğer yandan nötrofil ve eozinofillerin attraksiyonunu da indüklemektedir. TNF-alfa nötrofil ve mast hücre degranülasyondan bağımsız olarak makromoleküllere karşı vasküler permeabiliteyi artırma yeteneğine sahip bir moleküldür. Nötrofil ve eozinofillerin transendotelial migrasyonundan sorumlu olan TNF-alfa eozinofillerce de sentezlenip ortama salınabilmektedir. Bu da TNF-alfa aracılı sitotoksitenin potansiyalize edilmesine katkıda bulunarak enflamatuvar süreçte şiddet kazandırmaktadır. Mast hücrelerinin TNF-alfa aracılı sitotoksiteleri hem allerjik hem de bakteriyel enflamasyonlarda önemli rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalarda geç faz astmatik atak gösteren olguların alveoler makrofajlarında TNF-alfa bağımlı ICAM-1 ve E-selektin overekspresyonu saptanmıştır.

Aktive mast hücrelerinden salınan faktörler, endotel hücresinde birtakım adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açtıkları gibi endotelden IL-1, IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinler ve IL-8 gibi proenflamatuvar kemokinlerin sentezine neden olarak lökosit aktivasyonunu amplifiye edebilirler. Histaminin in vitro olarak H1 + H2 reseptörleri üzerinden endotelden IL-6 ve IL-8 salgısına yol açtığı gösterilmiştir.

Mast hücreleri IL-6 sentezini endotel hücreleri üzerinden indirekt bir mekanizmayla meydana getirebilecekleri gibi doğrudan doğruya yapabilirler. IL-6 enflamatuvar ve allerjik reaksiyonlarda görevli önemli bir sitokindir. İmmünoelektron mikroskopik çalışmalar insan deri mast hücrelerinin IL-6 içermediğini; fakat IgE aracılı stimülasyondan 2 saat sonra IL-6 mRNA 'nın saptanabilir düzeylere ulaştığını göstermiştir. IL-6 daha sonra mast hücre granüllerinde akümüle olmuştur.

Mast hücreleri makrofajların prokoagülan aktivitesini stimüle etmektedir. Yüzey prokoagülanlarının makrofajlar tarafından ekspresyonu, ekstrasvasküler enflamasyon alanında lokal fibrin depozisyonunu sağlayan önemli bir mekanizmadır. Triptaz ve plazminin etkisiyle insan fibrinojeni ve fibronektininden açığa çıkan peptidler (fibrin yıkım ürünleri) mast hücrelerini degranüle ederlerken nötrofil lökositlerden de doza bağımlı olarak kollajenaz ve elastaz salgılatırlar. Triptazın etkisiyle aktiflenen prekallikrein, kallikreine dönüşerek plazma kininojenlerinden 9 aminoasitli bir peptid olan bradikinin açığa çıkartır. Bradikinin bağdoku mast hücrelerini peptiderjik yoldan aktive eden bir nöropeptid olmakla birlikte insandaki etkinliği kesinlik kazanmamıştır.

Mast hücre granüllerinde triptaz ile beraber bulunan heparin de degranülasyon süreciyle ortama geçmektedir. Mast hücrelerinin içerdiği negatif yüklü glikozaminoglikanlar (heparin-kondroitin sülfat) tıpkı kaolin veya cam benzeri bir yüzey gibi etki ederek intravasküler kompartımandan gelen faktör XII (Hageman faktörü) ve prekallikreini aktive edebilir. Bu iki maddenin aktivasyonunda diğer bir yol ise triptaz gibi mast hücre proteolitik enzimleridir. Deneysel çalışmalarda insan bazofil ve akciğer fragmanlarından elde edilen 3 proteazın Hageman faktör ve prekallikreini aktive edebildikleri gösterilmiştir. Aktif hageman faktörü plazminojeni aktifleyerek fibrinolizi tetiklemektedir. Hem mast hücre triptazı hem plazminin etkisiyle C3 'den C3a ve ardından C5a oluşumu uyarılır. C3a ve C5a hem lökosit kemotaksisine hem de mast hücre degranülasyonuna yol açarak enflamatuvar siklusa güç kazandırır.

*** MAST HÜCRESİ & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

İnsan mast hücrelerinin en temel arasıdonik asit metabolizma ürünü PGD2'dir. Önceden yapılmış çalışmalar PGD2 'nin eozinofiller için kemotaktik değil fakat kimokinetik olduğunu bildirmektedir. PGD2, eozinofilde intrasitoplazmik kalsiyumu artırır, insan eozinofillerine deoksiglukoz alımını stimüle eder. Bundan başka eozinofiller PGD2 'yi sitoaktif bir bileşik olan 9a-11 beta- PGF2 'ye metabolize edebilirler. LTB4 ve PAF hem nötrofil hem eozinofiller için kemotaktik etkili iken PGD2 ve histamin daha çok eozinofillere spesifiktir.

Salin solüsyonuyla aktive edilen fare peritoneal mast hücreleri eozinofil kemotaksisine neden olan LTB4, IL-5 ve IL-8 sentezleyip salgılamaktadırlar. Bu 3 mediyatörden birinin olmaması bile eozinofil migrasyonunu tamamen bloke etmektedir. Bu yüzden her 3 mediyatörün sinerjik etkili olarak görev yaptığı sanılmaktadır.

IL-5 eozinofillerin terminal diferansiyasyonu için gerekli olup eozinofil aktivasyonuna neden olmaktadır. IL-5, eozinofil granüllerinin elektron-dense kristaloid çekirdek kısmında bulunmaktadır. Bazı yayınlarda insan mast hücre granüllerinde hazır halde IL-5 'in olmadığı bazılarında ise olduğu söylenmektedir.

LTB4 eozinofil ve nötrofiller üzerine kemotaktik etkili olmaktan başka eozinofil aracılı killing formasyonunu da arttırmaktadır. LTB4 'ün eozinofiller üzerine kemotaktik etkisi PAF 'dan daha azdır. PAF, doğrudan doğruya eozinofillerde LTC4 sentezini indüklemektedir. PAF, ayrıca eozinofil degranülasyonunu da tetikleyen bir ajandır. Eozinofil ve nötrofillerin de mast hücrelerine çok benzeyen bir degranülasyon mekanizmaları vardır. Mast hücrelerinden salınan PAF eozinofilleri şiddetle aktive ederken eozinofillerden salınan PAF, sanılanın aksine mast hücreleri üzerinde ancak minimal bir aktivasyon yapabilmekte veya hiçbir etki gösterememektedir. PAF, mast hücresinde PAF reseptörleri üzerinden hücre içine olan kalsiyum akımını inhibe etmektedir. PAF, insan bazofillerinden enflamatuvar mediyatör salınımını uyarabilmekte fakat akciğer, deri veya uterus mast hücrelerinde bu etkisini gösterememektedir.

Aktive mast hücreleri TNF-alfa ve IL-4 salgılamaktadırlar. TNF-alfa endotel hücrelerinde E-selektin ekspresyonunu arttırarak IL-4 aracılı transendotelyal eozinofil migrasyonuna katkıda bulunabilir. IL-4 ve TNF dışında RANTES ve makrofaj enflamatuvar protein-1a da eozinofil kemotaksisine yol açabilmektedir. Diğer yandan RANTES ve makrofaj enflamatuvar protein-1a 'nın mast hücre kemotaksisine de neden olduğu bilinmektedir. Akciğer mast hücreleri C-C ve C-X-C kemokinleri ekspresse edebilmektedirler. Bu kemokinler eozinofilleri aktive edip enflamasyon alanına çekerler. Bu

sitokinlerden başka mast hücre proteazı olan kimaz ve triptazın da eozinofil kemotaksis ve aktivasyonunda rolü vardır.

Aktive edilmiş mast hücreleri bir yandan eozinofillerin kemotaksisine neden olurken diğer yandan salgıladığı IL-3, IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinlerle eozinofillerin sağkalımını ve üretimini artırır.

Mast hücrelerinden salınan çeşitli faktörlerin etkisiyle migrasyona uğrayan ve aktiflenen eozinofiller major bazik protein, eozinofil katyonik protein ve eozinofil peroksidaz gibi birtakım biyoaktif maddeler salgırlar. Bu üç madde mast hücrelerinden histamin serbestleşmesine neden olmaktadır. Dolayısıyla ortama gelen eozinofiller mast hücrelerinin aktivasyonlarını stimüle ederek bazı pozitif feed-back mekanizmaları devreye sokarlar. Bununla birlikte eozinofil kökenli mediyatörler allerjik reaksiyonu arttırabilme veya azaltabilme potansiyaline sahip maddelerdir. Major bazik protein ve eozinofil peroksidazın mast hücresinde histamin liberasyonuna yol açtığını bildiren yayınlara karşın bunun tersini iddia eden yayınlar da mevcuttur. Okayama ve arkadaşları major bazik protein ve eozinofil peroksidazın, substans-P ve 48 / 80 'e bağlı deri mast hücre degranülasyonunu inhibe ettiklerini göstermişlerdir. Bu karmaşanın bir nedeni insan mast hücrelerinin eozinofillerin major bazik proteinini endositoz ile alabilmeleridir. Toksik eozinofilik proteinlerin mast hücreleri tarafından fagositozu eozinofil ürünlerine bağlı hasarı sınırlayabilir. Diğer yandan eozinofiller de tıpkı mast hücreleri gibi değişik morfolojik ve fonksiyonel durumlar (hipo veya hiperdens eozinofiller) gösterirler. Bir başka spekülasyon ise eozinofillerden salınan prostoglandinlerin mast hücresinde cAMP aracılı sinyal transdüksiyon mekanizması üzerinden inhibisyon yaratmalarındır.

Eozinofil katyonik protein (ECP) yüksek derecede katyonik bir substans iken mast hücrelerinden salınan heparin ise tersine son derece anyonik bir maddedir. ECP ve heparin birbirlerini nötralize edebilir. Hipereozinofilik olgulardaki hiperkoagülabilitenin bir nedeni de budur.

*** MAST HÜCRESİ & FİBROBLAST:**

Mast hücreleri fibroblastların migrasyon ve proliferasyonunu stimüle eden bir takım faktörler (triptaz gibi) salgırlar. Bu faktörler yara üzerinde bir fibroblast tabakası oluşturarak yaranın kapanmasına yardımcı olurlar. Mast hücrelerinden salınan bFGF (basic fibroblast growth factor), farklı dokularda bulunabilen, in vitro potent kemotaktik, mitojenik ve anjiyojik etkileri olan bir polipeptiddir. bFGF, heparine bağlanabilme yeteneğine sahip bir moleküldür. Mast hücresi degranüle olunca heparinle birlikte bFGF de ortama geçmektedir. bFGF en çok makrofajlar ve mast hücreleri tarafından granülasyon dokusunun neovaskülarizasyonu sırasında ekstrasellüler matrikse salgılanmaktadır. Deneysel çalışmalarda fibroblast kemotaksis ve aktivasyonunda histaminin de parsiyel bir rolü olduğu öne sürülmüştür.

İn vitro şartlarda mast hücrelerine maruz bırakılan fibroblastlarda 4. saatte ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonu meydana gelmektedir. Bu etki muhtemelen mast hücresinden salınan tümör nekroz faktör-alfa 'ya bağlıdır. TNF-alfa fibroblastlarda sitokin, kollajenaz ve PGE2 'nin üretimini arttırıp fibroblast proliferasyonunu stimüle etmektedir.

Mast hücrelerinden salınan triptaz, fibroblastlarda kollajen mRNA sentezini stimüle ederken insan mast hücre kimazının tip 1 prokollajeni ayrıştırmasıyla kollajen fibril formasyonu tetiklenmektedir. Bu ayrıştırma işleminde 0.1-100 mikrogram/ml konsantrasyondaki heparinin önemli bir etkinliği olmadığı da gösterilmiştir. Mast hücreleri bu özellikleri nedeniyle kollajen biyosentezini regüle ederler ve fibrozis patogeneze katkıda bulunurlar.

Prostaglandinler pekçok biyolojik süreci düzenlemektedir. Araşidonik asid tüm prostaglandinlerin genel prekürsörü olup sitoplazmik fosfolipaz A2 'nin etkisiyle membran fosfolipidlerinden serbestlenmektedir. Serbest arşidonik asid ise prostaglandin sentaz enziminin etkisiyle PGH2 'ye dönüştürülmektedir. PGH2 tüm prostanoidlerin temel prekürsürüdür. Prostaglandin sentazın 2 formu vardır. Fibroblastlarda mitojen-induced prostaglandin sentezi ve makrofajlarda endotoksin-induced prostoglandin sentezinin meydana gelmesi prostaglandin sentaz-2 ekspresyonunu gerektirmektedir. Oysa prostaglandin sentaz-1 normal şartlarda her iki hücrede de bulunmaktadır. Bunun tersine aktive mast hücrelerinde prostaglandin sentezi başlıca prostaglandin sentaz-1 aracılığıyla olmaktadır. Mast hücresi aktive olunca ortama serbestlenen fosfolipaz A2 komşu fibroblastlardan arşidonik asidi mobilize edebilir ve açığa çıkan arşidonik asid uyarılmamış fibroblastlarda bulunan prostaglandin sentaz -1 aracılığıyla kullanılabilir. Aktive mast hücreleri bu transsellüler parakrin mekanizma ile fibroblastlarda prostaglandin sentezini tetikleyebilmektedir.

Mast hücreleri fibroblast ve diğer stromal hücelere bağlanacağı zaman 2 temel mekanizmayı kullanmaktadır. Birinci yol SCF ile stimüle edildiklerinde VLA-5 aracılığıyla fibronektine bağlanmadır. İkinci yol ise yüzeyindeki c-kit reseptörünü kullanarak karşı hücre membranına bağlanmış SCF molekülüne doğrudan doğruya bağlanmadır. Fibrozis sürecinde, fibroblast büyümesinde ve kollajen sentezinde önemli rolleri bulunan mast hücreleri serin proteazlar da içerdiklerinden ekstrasellüler matriksin remodelajından da sorumludurlar. Deneysel çalışmalarda mast hücrelerinin ekstrasellüler matriks proteoglikanlarının sentezlenmesinde fibroblastlardan daha aktif olduğu saptanmıştır. Diğer yandan köpekte yapılmış bir çalışmada mast hücrelerinden salınan alfa-kimaz ile ekstrasellüler aralıktaki jelatinaz-B enziminin aktiflenebileceği ve matriks proteinlerinin degrade edilebileceği de gösterilmiştir.

T hücre büyüme ve diferansiyasyon faktörü olan IL-2 'nin fibroblastlarda PGE2 sentezini arttırarak fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Kültür ortamına mast hücrelerinin eklenmesi IL-2 'nin bu etkisini anlamlı derecede azaltmaktadır.

*** MAST HÜCRESİ & FİZYOLOJİ:**

Mast hücreleri atopik ve anafilaktik reaksiyonlarda primer rol oynayan hücrelerdir. Anafilaksi terimi ilk kez 1902 yılında Porter ve Richet tarafından pasif immünizasyonda at serumu kullanımına bağlı yan etkileri tanımlamak için ortaya atılmıştır. Anafilaksi terimi profilaksinin zıttıdır.

Mast hücreleri akut hipersensitivite reaksiyonları dışında diğer bazı biyolojik cevaplarda da anahtar rolü oynamaktadır. Bu biyolojik cevaplar içinde host-parazit etkileşimi, nonspesifik enflamatuvar reaksiyonlar, fibrozis, anjiyojenezis, doku rekonstrüksiyonu ve yara iyileşmesi ilk akla gelenlerdir. Mast hücreleri parakrin doğaları nedeniyle salgıladıkları mediyatörlerle mikro doku ortamını modüle edebilirler. Serbestledikleri granülleri komşu hücrelerin içine sokabilirler.

Mast hücreleri, yüksek afiniteli IgE reseptörleriyle astma ve allerjik hastalıkların patogeneğinde primer efektör rol oynarlar. Bununla beraber eozinofil, monosit, makrofaj ve trombositler de düşük afiniteli IgE reseptörü taşıdıkları için allerjik reaksiyonlarda primer efektör hücrelerden sayılırlar.

Mast hücreleri canlı organizmanın özellikle dış yüzeylerle temas eden bölgelerinde (deri, respiratuvar ve gastrointestinal traktus) lokalize olmuşlardır. Bu da bu hücrelerin organizmanın nonspesifik (ve spesifik) savunmasında temel rol oynadıklarını düşündürmektedir. Mast hücreleri bu savunma için gerekli mediyatör, sitokin ve enzimlerle donatılmışlardır. Mukozal mast hücreleri, gastrointestinal nematodlara karşı verilen cevaplarda önemli efektör rollere sahiptir. Mast hücreleri ayrıca E. coli ve diğer enterobakterilerin fimbriyalarında bulunan mannoz bağlayıcı bir subünit'e spesifik olarak bağlanabilmektedir. Bu etkileşim mast hücresinde fagositozu indükler ve ardından bakteri bir vaküolün içine alınıp süperoksid anyonlarıyla öldürülür.

Protein yapıda olsun olmasın egzojen mikroorganizmalara ait antijenler MHC class I antijenleriyle ilişkilendirilip T lenfositlerine sunulabilmektedir. Makrofajlar, B hücreleri, dendritik hücreler ve mast hücreleri böyle egzojen antijenleri işleme kapasitesine sahip antijen sunucu hücrelerdir. Bu mekanizma protektif antibakteriyel T hücre cevaplarının oluşmasında önemlidir. Mast hücreleri canlı bakteriyi fagositozla aldıktan sonra bakteriyel antijenlerini işleyip class I MHC molekülleriyle T hücrelerine sunabilmektedir. Bakteriyel antijenlerin işlenmesi, bakteriyel fimbriyal proteinlerin ekspresyonuyla orantılı olarak artmaktadır. Mast hücrelerinin bu aktivitesi aşağı yukarı peritoneal makrofajlarınkine yakındır. Şu haliyle mast hücreleri bakterilere karşı verilen spesifik immün yanıtları indükleyebilmektedir.

İn vitro çalışmalarda stimüle edilmemiş insan mast hücrelerinin MHC class I antijenlerini ekspresse etmekle beraber class II moleküllerini ekspresse etmesi için bir takım sitokinlere (gamma-interferon) gereksinim duyduğu bildirilmiştir. Bu bilgiyle uyumlu olarak tüberkülin hipersensitivitesi gibi enflamatuvar durumlarda insan mast hücrelerinde MHC class II moleküllerinin ekspresyonunun arttığı daha önceden immünohistokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir. Bu da yine mast hücrelerinin enflamatuvar şartlarda antijen sunucu hücre olarak görev yapabileceğini göstermektedir. İlginç bir gözlem de fare mast hücrelerinin yüzeyindeki MHC class II moleküllerinin bağlanma işlemi ile mast hücresi içinde IL-4 mRNA transkripsiyonunun indüklenmesidir.

Deneysel çalışmalarda gamma-interferon'un insan mast hücrelerinde MHC class II antijenlerinin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Gamma-interferon, mast hücrelerinde HLA-DR ve HLA-DP ekspresyonunu anlamlı derecede arttırırken HLA-DQ ekspresyonu üzerine etkili bulunmamıştır.

Akut bakteriyel peritonit oluşturulan deney hayvanlarından, mast hücrelerinin doğuştan olmadığı grupta mortalite anlamlı derecede yüksek iken mast hücrelerinin bulunduğu grupta düşük bulunmuştur.

Akut septik peritonitte mast hücrelerinin bu protektif rolünden Tümör nekroz faktör ün sorumlu olduğu sanılmaktadır.

Mast hücreleri, B lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasına katkıda bulunmaktadır. Mast hücreleri stimüle edilmemiş formda bile B lenfositleri aktive edebilmektedir. Bu aktivasyonda 100 veya 10.000 B lenfositine karşın 1 mast hücresi olması yeterlidir. Mast hücresinden salınan ve B hücrelerini stimüle eden bu faktör veya faktörlere MC-BSA adı verilmiştir. Bu aktivasyon süreci ne anti-IL-4 ne anti-IL-6 ne de proteazlarca engellenememektedir. Mast hücre süpernatantları jel filtrasyon kromatografi yöntemiyle incelendiğinde; B hücreleri üzerine etkinliği olan molekül ağırlığı 200 Dalton'dan 15.000 Daltona kadar değişen 4 fraksiyon saptanmıştır. Mast hücrelerinin B hücrelerini T hücrelerinden bağımsız olarak aktive edebilmesi kemik iliği ve diğer lenfoid organlarda plazmositlerin sürekli olarak oluşturulması sürecine katkıda bulunmaktadır.

Parat hormonun salgılattığı histamin kemik degradasyonuna neden olurken gastrin hormonunun etkisiyle serbestlenen histamin, midede parietal hücreleri aktive ederek asid salınımına neden olmaktadır. Mast hücreleri midede sekretuar süreçlerin dışında mukozal injury-tamir işleminde, gastrointestinal traktus motilite ve kan akımının düzenlenmesinde de görevlidir.

Mast hücreleri memeden süt salgılanmasında rol oynamaktadır. Oksitosin bilindiği gibi meme glandlarından süt salınımını ve meme alveollerinden sütün eliminasyonunu stimüle eden bir hormondur. Oksitosin kullanılmadan önce memedeki mast hücrelerinde degranülasyon indeksi % 30 iken oksitosin ile bu oran % 52 'lere çıkmıştır.

Farede blastocyst 'in endometriyuma implantasyonunda önemli rolleri bulunan mast hücrelerinin endometriyum fizyolojisinde de rolleri vardır. Mast hücrelerinin, postnatal peryodun normal fizyolojik süreci içinde gitmesi için yeterli endometriyal doku dansitesinde olması gerektiği bildirilmiştir. Uterin düz kaslardan salınan SCF lokal mast hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunu düzenleyerek burada önemli görevler üstlenir. Mast hücreleri endometriyumda tüm menstrüel siklus boyunca bulunurlar. Fonksiyonel, bazal ve müsküler tabakadaki mast hücre sayıları yaklaşık birbirinin aynıdır. Fonksiyonel tabakadaki mast hücreleri kimaz içermezken (mukozal tip), bazal ve müsküler tabakadakiler kimaz ve triptaz (+) 'dirler (bağdoku tip). Mensden hemen önce mast hücreleri aktive olur, ekstrasellüler triptaz düzeyleri artar. Eşzamanlı olarak fonksiyonel tabakada stromal ödem gelişir. Kimaz ve triptaz, matrikste yerleşmiş olan metalloproteinazların prekürsörlerini aktive edebilme yeteneğinde olan enzimlerdir. Siklusun 5-26. günü saptanamayan eozinofiller 27. günden itibaren endometriyumda akümüle olmaya başlarlar. Potent mediyatörlere sahip bu 2 hücre tipinin (mastosit, eozinofil) endometriyumda doku ve vasküler remodelaj sürecinde önemli roller oynadığı düşünülmektedir.

*** MAST HÜCRESİ & GASTROENTEROLOJİ:**

Mast hücrelerinden salınan substanslar gastrointestinal sistemde:

- Kan akımının regülasyonu
- Epitelyal ve endotelyal permeabilite
- Mukozal sekresyon
- Anjiyojenezis
- Oral yolla alınan antijenlere verilen cevaplar ve
- Kanser gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.

Mast hücreleri bu özellikleriyle aşağıdaki gastrointestinal sistem hastalıklarının etiyopatogenezinde rol oynayabilmektedirler:

- Bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlar
- Peptik ülser
- Kolitis Ülseroza
- Lesniowski-Crohn hastalığı
- Enflamatuvar polipler
- İntestinal graft versus host reaksiyonu
- İntestinal iskemi
- Neoplastik tümörler
- Mastositoz

Gastrointestinal sistemde immünolojik ve nörolojik sistemlerin ortasında yer alan mast hücrelerinden salınan histamin ince barsak mezenterik sinir liflerinde H1 ve H2 reseptörleri üzerinden afferent impuls aktivitesini arttırmaktadır. PGD2 'nin de benzer bir etkisi vardır.

Mide mukozasında yer alan mast hücreleri ve enterokromaffin benzeri hücreler gastrik asid sekresyonunun regülasyonunda görev yapmaktadırlar. Gastrin, mast hücrelerini nonimmünolojik bir mekanizma ile stimüle etmekte, açığa çıkan histamin ise midenin parietal hücrelerinden (H+) salgısına yol açmaktadır. Mide asidi salgılanmasında mast hücre dışı histamin kaynakları ancak bazal asid düzeylerini temin edebilirken total parietal hücre cevaplılığının sağlanması için mast hücrelerine ihtiyaç vardır.

Gastrit ve peptik ülser etiyolojisinden sorumlu tutulan *Helicobacter pylori* perivenüler mast hücre degranülasyonuna yol açarak postkapiller venüllerde trombosit ve nötrofil agregasyonuna neden olmaktadır. Bundan başka olarak IgE bağımlı gastrik enflamasyonun nötrofil infiltrasyonu ile karakterize olduğu ve bu nötrofil cevabı için mast hücrelerinin ortamda bulunması gerektiği de bilinmektedir.

Helicobacter pylori enfeksiyonu olsun olmasın gastrit olgularında mukozada daha yoğun bir mast hücre dansitesi bulunmaktadır. Bununla beraber *H. Pylori* enfeksiyonu olanlarda diğer gastritli olgulara göre özellikle antrumda mast hücre dansitesi daha fazla olmaktadır. Gastrik ülserli olgulara *H. Pylori* açısından uygun tedavi verildiğinde mast hücre dansitesinin anlamlı derecede düştüğü saptanmıştır. Mast hücreleri bu halleriyle gastrik ülserin oluşumunda rol alabileceği gibi fibroblastlarla etkileşime girerek gastrik ülserin iyileşmesinde de görev alabilmektedir. Bununla beraber mast hücreleri nonsteroid ajanlarca tetiklenen gastrik mukozal hasar sürecinde rol oynamazlar.

Mast hücreleri mide dışında özefagus fizyolojisinde de önemli bir yer tutmaktadır. Gastroözefajiyal reflü sırasında özefajeal kan akımının artması injury 'ye karşı mukozal direnci arttıran önemli bir faktördür. Deneysel gözlemler bu kan akımının mast hücrelerinden salınan histaminle ve NO bağımlı bir mekanizma aracılığıyla meydana getirildiğini göstermiştir.

Mast hücrelerinin enflamatuvar barsak hastalıklarında da önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Bu hastalık grubunda IgG4 'ün reaginik antikor olarak görev yapabileceği iddia edilmiştir. Kronik enflamatuvar barsak hastalıklarında mukozal ve submukozal mast hücrelerinde hiperplazi meydana gelmesi mutad bir olaydır. Bu hiperplastik reaksiyon tutulan barsak segmentlerinde çoğunlukla mast hücre degranülasyonu ile beraberdir. Bu hastalıklarda intestinal epitelyal hücre yüzeyi komponentlerine karşı mast hücrelerinin degranülasyon yanıtı verdiği bildirilmiş olmasına rağmen bu yanıtın neden mi sonuç mu olduğu tartışmalıdır. Unutulmaması gereken bir nokta da mast hücrelerinin verdiği hiperplastik yanıtın kronik nonspesifik intestinal allerjen maruziyetlerinde de meydana gelebileceğidir.

Hem kolitis ülseroza hem de Crohn hastalığında makrofaj aktivasyonu kilit rol oynuyor, gibi görünmektedir. Bunun nedeni her iki hastalıkta da makrofaj kökenli sitokinlerin (TNF-alfa, IL-1, IL-6) artmasıdır. Bununla beraber Crohn hastalığında kolitis ülserozadan farklı olarak lamina propria 'da önemli miktarlarda aktive T lenfosit gözlenmiş, dolayısıyla T hücre kökenli sitokinlerde de (IL-2, gamma-interferon) artış saptanmıştır. Crohn hastalığında artmış gamma-interferon düzeyleri kolonik epitelyal hücrelerde MHC class II antijen ekspresyonunun artmasına ve granüloma formasyonuna yol açabilmektedir. Bu gözlemlerin etkisiyle bugün Crohn hastalığında mikrobiyal veya nütrisyonel antijenlere karşı lokal sellüler immün sistemce aşırı bir cevap verildiği düşünülmektedir.

Diğer yandan kolitis ülserozalılar üzerinde yapılmış çalışmalarda Kafkas ırkındaki kişilerde lamina propria 'daki eozinofil sayısı ile serum orosomucoid düzeyi arasında pozitif korelasyon varken asya kökenlilerde negatif korelasyon bulunmuştur. Bu da her iki etnik grupta aynı hastalığa yol açan 2 farklı mekanizmanın var olabileceğini göstermektedir. Zemindeki patolojik süreç ne olursa olsun tüm ülseratif kolit olgularında egzoeserbasyon sırasında barsak mast hücrelerinden mediyatör salınımının arttığı gösterilmiştir. Mast hücre aktivasyonu sadece kolitis ülseroza 'da değil Crohn hastalığında da meydana gelen bir süreçtir. Barsaktaki mast hücrelerinin degranülasyonu mukus hipersekresyonu, mukozal ödem ve barsak permeabilitesinde artışa neden olmaktadır. Zemindeki enflamatuvar süreç bu şekilde mast hücrelerini kullanarak semptomatik fenotipi meydana getirebilir.

Enflamatuvar barsak hastalığı olanlarda kortikosteroid tedavisiyle mukozal mast hücrelerinde azalma elde edilmiştir. Kortikosteroidlerin yarattığı semptomatik remisyonda bu mekanizmanın da önemli olması mümkündür. Enflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılan diğer ilaçların da mast hücreleri üzerine etkileri vardır. Sulfasalazin ve major bileşenlerinin (sulfapiridin, 5-aminosalisilik asid) mast hücrelerinde degranülasyonu inhibe ettikleri gösterilmiştir. Sulfasalazin mast hücrelerinden sadece histamin değil TNF-alfa salınımını da inhibe etmektedir. TNF-alfa salınımının inhibisyonunda

sulfapiridin 'in de rolü olmakla beraber 5-aminosalisilik asid için böyle bir aktivite bildirilmemiştir. Sulfasalazin mast hücresinde TNF-alfa mRNA ekspresyonunu da supresse eden bir ajan olduğu ve kimyasal olarak doğrudan doğruya TNF-alfa 'ya bağlanabileceği için multipl mekanizmalarla mast hücre aracılı TNF-alfa bağımlı sitotoksisteyi azaltmaktadır.

*** MAST HÜCRESİ & GRANÜL:**

Mast hücreleri bazofillere göre daha fazla sayıda, daha değişik morfolojide fakat daha küçük boyutta granüller içermektedir. Mast hücre granülleri ışığı az kırdıklarından taze ve boyanmamış preparatlarda ancak güçlükle farkolunurlar; suda kolayca eridiklerinden, yalnız alkollü tesbit materyallerinde konserve olunabilirler. Mast hücre granüllerinde asid hidrolazlar gibi destrüktif enzimlerin bulunması bu organellerin golgi aparatından gelişen lizozomların modifikasyonu ile oluştuğunu düşündürmektedir. Mast hücre granülleri 0.2-0.5 mikron çapındadır ve bir membranla sarılmışlardır. Granül matriks büyüklüğü başlıca iyon değiş-tokuş özellikleriyle kontrol edilmektedir. Histamin ve seretonin granül matriksini kontrakte ederken pH < 5 veya pH > 9 olması, gümüş iyonlarının varlığında matriks gelişmektedir.

Mast hücre granülleri glikozaminoglikan içerdiği için metakromatik özellik göstermektedir. Metakromazi, bazik anilin boyaların (Ör: toluidin mavisi) tatbik edilmesiyle boyanan materyalin boyama renginden (mavi) farklı bir renk (erguvani) alması özelliğidir. Bu özellik yukarıda da söylendiği gibi granüllerin yüksek derecede asidik proteoglikan (heparin gibi) içermesinden kaynaklanmaktadır. Metakromatik boyanma özelliği bağdokusunda sadece mast hücrelerinde bulunmaktadır.

*** MAST HÜCRESİ & HETEROJENİTE:**

Mast hücreleri heterojen bir hücre grubudur. Mast hücreleri boyanma özellikleri, lokalizasyonları ve proteaz içeriklerine göre 2 genel gruba ayrılırlar. Bu ayrım ilk kez farelerde Enerbach tarafından gösterilmiştir. Submukozadaki mast hücreleri, formalinle fiks edildikten sonra sekretuar granülleri toluidin mavisiyle "tipik" boyanma özelliği gösterir. Bu yüzden bağdoku mast hücrelerine tipik mast hücreleri de denir. Buna karşın pekçok mukozal mast hücresinin sekretuar granülü aynı yöntemle gösterilemez ve "atipik" boyanma özelliği verir. Bunun nedeni mukozal mast hücre granüllerindeki kimyasal maddelerin formalin fiksatifile eriyip kaybolmasıdır. Bu yüzden mukozal mast hücrelerinin tesbitinde Carnoy veya Mota fiksatifleri kullanılmaktadır. Mukozal (formalin sensitif veya atipik) mast hücreleri, akciğerdeki mast hücrelerinin % 90 'nı oluşturur. Formalin sensitif mast hücreleri daha küçük çaplı ve daha düşük dansiteli olma eğilimindedirler.

Başka bir sınıflama ise mast hücrelerinin içerdiği proteazlara göre yapılmaktadır. Triptaz ve kimotriptaz içeren mast hücrelerine (tipik veya bağdoku mast hücreleri) TC mast hücreleri denilirken sadece triptaz içerenlere T mast hücreleri (atipik veya mukozal) adı verilmiştir. TC mast hücreleri temel olarak deride, peritoneal kavitede ve gastrointestinal submukozada bulunurlar. T mast hücreleri ise kemik iliği, gastrointestinal sistem ve akciğerde mukozal yüzeylerde bulunurlar. Alveol ve havayolu lümenindeki mast hücrelerinin % 90 'dan fazlası T tipindedir. TC mast hücreleri ise akciğerde subepitelyal bölgede ve büyük damarların çevresinde lokalize olmuşlardır. Bu iki tip mast hücresi sadece kompozisyon olarak değil, aynı zamanda fizyolojik cevap açısından da birbirlerinden farklılıklar göstermektedirler. Bununla beraber insanda, mukozal-bağdoku mast hücresi ayrımını yapmak fareden olduğu kadar kolay değildir. Yine deney hayvanlarında yapılmış çalışmalarda immatür bağdoku veya peritoneal mast hücrelerinin bazı özellikleriyle mukozal mast hücrelerine benzedikleri gözlenmiştir. Mast hücre fenotipini belirleyen dokusal faktörler içinde IgE, anafilatoksinler, bazik peptidler yer alabilir. Mast hücre fonksiyonunu etkileyen bu faktörler hücrenin morfolojisini ve mediyatör içeriğini değiştirebilir. Diğer yandan lokal faktörler, gen ekspresyon paterninde irreversibl değişiklikleri teşvik ederek mast hücre fenotipini düzenleyebilirler.

Mukozal (atipik) mast hücrelerinin major granül proteoglikanının sülfatlanma derecesi ve çözünürlüğü bağdoku (tipik) mast hücrelerinden farklıdır. Bağdoku mast hücre granüllerindeki temel proteoglikan heparin iken mukozal mast hücrelerinde kondroitin sülfattır. Heparin, mukozal mast hücrelerinde çok azdır veya yoktur. IgE antikorları her iki tip hücrenin yüzeyine bağlanabilirse de sadece mukozal mast hücrelerinin sitoplazmasında bulunabilir. 48/80 adlı bileşik bağdoku mast hücrelerini degranüle edebilirken mukozal mastositlere etkisizdir.

Mukozal mast hücrelerinin varlıklarını sürdürebilmeleri için T hücre kökenli faktörlere (IL-3 gibi) ihtiyaçları vardır. Bu faktörler mukozal mast hücrelerinin bütünlüğünün sağlanmasında ve

proliferasyonunda rol oynamaktadırlar. IL-3, 4, 5 ve 6 insan mast hücrelerinin fonksiyonlarını regüle eden sitokinlerdir. Bu sitokinler başlıca T helper-2 lenfositlerce sentezlenmektedir.

Bu ikisine ek olarak üçüncü bir tip mast hücresi daha olduğu iddia edilmiştir. "Globül lökosit" adı verilen bu hücre kemirgenler, koyun, kedi, köpek ve sığırlarda epitel içinde gözlenmiştir. Bu hücrelere globül lökosit adının verilmesinin nedeni, mast hücre boyalarıyla zayıf boyanan, geniş, globüler inklüzyonlara sahip olmalarındandır. Elimizdeki bilgiler bu hücrelerin epitel içine göç etmiş mukozal mast hücrelerinden köken alabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte morfolojik çalışmalar globül lökositlerle mukozal mast hücrelerinin sitokimyasal ve immünolojik karakteristikleri açısından farklılıklar olduğunu bildirmektedir. Bu intermediyer hücrelerin fiksasyonu ve identifikasyonu zor olduğundan çok fazla ilerleme kaydedilememiştir.

Genel bir kural olarak dokudan dokuya, türden türe mast hücrelerinin yapıları, stimuluslara cevap verme yetenekleri ve mediyatör salgılama özelliklerinin değiştiği kabul edilmektedir. Protamin, 48/80 ve C5a insanda deri ve kalp mast hücrelerinden histamin salınımını tetikleyebilirken akciğer mast hücrelerine etkisizdir. Substans-P ve morfin insan derisi mast hücrelerinden histamin salgılatırken kalp ve akciğer mast hücrelerine etkisizdir. Paranasal sinustaki mast hücreleri tıpkı akciğerdekiler gibi 48/80 ve substans-P 'ye cevap vermezler. Hem kutanöz hem peritoneal mast hücrelerinden histamin salınımı kalsiyum bağımlıdır. Bununla birlikte EDTA kutanöz mast hücre degranülasyonunu tamamen, peritoneal mast hücre degranülasyonunu kısmen önleyebilmektedir. Sinovyal mast hücreleri immünolojik (anti-IgE) ve non-immünolojik (48/80, substans-P, SCF) uyarılara yanıt vermekle beraber in vitro olarak C5a 'ya yanıt vermezler. Bu özellik sinovyal mast hücrelerini şimdiye kadar diğer insan organlarından izole edilmiş mast hücrelerinden farklı kılmaktadır.

İntraepitelyal (süperfisiyel) mast hücreleri epitelde hemen bazal laminanın üzerinde yerleşmişlerdir. İntraepitelyal mast hücreleri akciğer, konkal, ağız, deri, barsaklar, renal tübüller olmak üzere pek çok insan dokusunda gösterilmiştir. Bu hücreler elektron mikroskopunda kolaylıkla tanınabilirler ancak sıklıkla degranüle olmuş haldedirler. Sekretuar granülleri son derece "lüsent" olduğu için ışık mikroskopunda saptanmaları zordur. İntraepitelyal mast hücreleri bazen lümene düşüp lümenal mast hücrelerini oluşturmaktadırlar. Degranüle olmuş mast hücrelerinin ışık mikroskopunda saptanması zor olduğundan YB5.B8 gibi monoklonal antikorlarla spesifik olarak işaretlenebilirler. Bu yöntem hem mukozal hem de bağdoku mast hücrelerini işaretlemektedir.

*** MAST HÜCRESİ & HELMİNTİK ENFEKSİYON:**

Mast hücreleri ve eozinofiller parazitlere karşı verilen immün yanıtta görev almaktadırlar. Helmintik enfeksiyonlarda T lenfositler salgıladıkları faktörlerle mukozal mast hücrelerinin hiperplazisine neden olmaktadır. Helmintik parazitlere verilen mastositoz yanıtında olduğu gibi eozinofili ve IgE sentezi de CD4(+) T helper-2 lenfositlerce indükleniyor gibi görünmektedir. IL-4, IgE sentezini tetiklerken IL-5 eozinofiliye IL-3 ve IL-4 ise mastositoza yol açmaktadır. Mast hücreleri IgE aracılı stimülasyona IL-3 ve GM-CSF gibi hematopoetik büyüme faktörlerini salgılayarak yanıt vermekte; bu sayede parazite verilen enflamatuvar yanıtın devamlılığına da katkıda bulunmaktadır. Mast hücrelerinden salınan ECF-A eozinofil lökositlerde IgG reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak eozinofillerin IgG bağımlı schistosomular toksisitesini arttırmaktadır. Mast hücreleri histamin serbestleyerek eozinofil lökositte H1 reseptörleri üzerinden substans P salınımına neden olarak parazite verilen nörojenik enflamasyon mekanizmalarını harekete geçirebilmektedir. Mast hücreleri aynı zamanda IL-3, IL-5 ve GM-CSF de sentezlediğinden CR3 afinitesini arttırarak eozinofillerin opsonize partiküllerle etkileşimini de potansiyalize etmektedir.

Mast hücreleri, tıpkı nötrofil, eozinofil lökosit ve makrofajlar gibi nematod yüzeyine bağlanabilirler. Ancak bu bağlanma kısa süreli (4-6 saat) olup mast hücresinde degranülasyonu tetiklememektedir. Oysa eozinofiller nematoda dakikalar içinde bağlanıp şiddetli bir degranülasyonla parazit yüzeyi boyunca yayılım göstermektedirler. Nematoda bağlanan nötrofil ise ancak küçük bir membran yüzey alanı ile yayılım gösterip 2-24 saat süreyle parazite bağlı kalmaktadır. Bunlara karşın nematoda bağlanan makrofajların parazit yüzeyinde yayılım göstermediği fakat granül içerikleri azalırken sitoplazmik vaküollerinin sayısının arttığı gözlenmiştir.

İntestinal sistemde yaşayan helmintler mukozada eozinofil infiltrasyonu, serumda IgE yüksekliği ile seyreden bir enflamatuvar sürece neden olmaktadır. İntestinal parazitlere verilen enflamatuvar yanıtın amacı parazitler için uygunsuz bir ortam yaratmak, düzkas spazmı ve hipersekresyon yaratarak parazitleri atmaktır. İntestinal nematod enfeksiyonu aynı zamanda mukozal mast hücrelerinin T lenfosit

bağımlı proliferasyonunu da indüklemektedir. Histopatolojik gözlemler intestinal nematod enfeksiyonuna verilen ilk cevaplardan birinin mukozada eozinofil lökosit ve globül lökosit artışı olduğunu göstermiştir. Globül lökositlerin orjini netleşmemiş olmakla beraber mast hücrelerinden köken aldıkları sanılmaktadır. İntestinal lümendeki globül lökosit oranı ile barsaktaki parazit yumurta üretimi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Luminal globül lökosit oranı arttıkça larvaların migrasyon yeteneği de azalmıştır.

*** MAST HÜCRESİ & HİSTOLOJİ:**

Vücuttaki tüm organların gevşek bağdokusu içinde bulunan, perivasküler veya perilenfatik yerleşimli oldukça büyük bir hücredir. Mast hücreleri dermiste kan damarları, lenfatikler, sinirler, saç folikülleri, sebace glandlar ve ter bezlerinin çevresinde yoğunlaşırlar.

*** MAST HÜCRESİ & KARDİOVASKÜLER SİSTEM:**

Kalp mast hücreleri koroner arter spazmı, ateroskleroz, myokardiyal iskemi ve kardiyomyopati etiopatogenezinden sorumlu tutulmuşlardır. Diğer yandan alt ekstremitte variköz venlerinde mast hücre infiltrasyonunun saptanması nedeniyle varis patogenezinde de mast hücrelerinin rolünün olabileceği düşünülmektedir.

Deneyisel gözlemler mast hücrelerinin aterogenezin erken döneminde foam cell oluşumunda, görevli oldukları izlenimini vermektedir. İn vitro çalışmalarda kolesterolle yüklü makrofajların (foam cell) HDL-3 ile enkübe edildiklerinde kolesterolün hücre dışına transportunun indüklendiği gözlenmiştir. Ortama serozal mast hücreleri eklenip, mast hücre egzozitozu tetiklendiğinde HDL-3 'ün bu etkisinin büyük ölçüde ortadan kaybolduğu izlenmiştir. Bunun nedeni mast hücrelerinden salınan kimazın HDL-3 'ü parçalamasıdır. Mast hücre kökenli proteazlar LDL 'nin apolipoprotein B kısmının proteolizine yol açarak LDL 'nin arteriyel duvara füzyonuna ve agregasyonuna neden olabilirler. Diğer yandan perivasküler mast hücrelerinin degranülasyonu makrofajların LDL uptake 'ni stimüle etmektedir. Ortama serbestlenen mast hücre granülleri LDL partiküllerini bağlayıp makrofajlara taşımaktadır. Mast hücreleri bu ve benzeri mekanizmalarla aterogenezin erken döneminde sellüler kolesterol akümülesyonunu tetikleyebilmektedir. Bu reaksiyonlarda hem mast hücre nötral proteazlarının hem proteoglikanlarının sinerjistik etkisi söz konusudur. Makrofajların kolesterol atılımında kullanabileceği apolipoprotein E 'nin ise mast hücre kökenli proteazlardan ne ölçüde etkilenebileceği belli değildir.

Mast hücrelerinin hipertansif kalp hastalığında da rol oynaması muhtemeldir. Yapılan çalışmalarda spontan hipertansiyonu olan farelerde sol ventriküldeki kollagen volüm fraksiyonu ile mast hücre dansitesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Mast hücreleri akciğer fibrozisinde olduğu gibi myokardiyal fibrozisten de sorumlu gibi görünmektedir.

Deney hayvanlarında kardiyak mast hücre dansitesinin doğumdan sonra 11-12. günde minimum düzeylerdeyken takibeden 2-3 hafta içinde hızla artarak maksimum düzeylere ulaştığı gözlenmiştir. Adult hayvanlarda mast hücre dansitesinin sağda sola göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu ilişki yüksek altitüde doğan sağ ventrikülü hipertrofik olan hayvanlarda da aynen korunmaktadır. Mast hücreleri kalpte özellikle sağ kalpte auricula'da daha fazla bir yoğunluk sergilerler. Deneyisel çalışmalar kronik hipertansif sürecin ventriküler mast hücre dansitesi üzerine pek önemli bir etki gösteremediğini ortaya çıkarmıştır.

Mast hücreleri kalp dokusunda myosit, nöronlar ve kan damarlarıyla yakın temasta bulunmaktadırlar. 1983 yılında histamin-H3 reseptörlerinin santral sinir sisteminde idantifiye edilmesinden sonra bu reseptörlerin kalp ve damarlardaki noradrenerjik sinir terminallerinde de yer aldığı ortaya çıkmıştır. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla noradrenalin salınımı inhibe olmaktadır. Hipoksinin mast hücrelerini degranüle ettiğinin bilinmesine rağmen hipoksi sırasında kardiyak histamin içeriğinin progressif olarak artması nedeniyle yoğun bir histamin sentezinin de tetiklendiği düşünülmektedir. Myokard iskemisi sırasında açığa çıkan histaminin, H3 reseptörleri üzerinden myokardda reperfüzyon injury 'sini engellediği bildirilmiştir. Bununla beraber koroner iskemi sırasında mast hücre degranülasyonu ile açığa çıkan ürünlerin ürünlerin antiaritmik etkinlik gösterebileceği de iddia edilmiştir. Kardiyak kapillerlerden salınan lokal histaminin aritmojenik, taşiaritmik etkileri söz konusudur. Histamin sinus düğümünün frekansını ve ventriküler otomatisitesini artırır. Diğer yandan atriyoventriküler iletimi yavaşlatır. Histaminin kalsiyum ve potasyum kanalları üzerine de etkisi olduğu için hem depolarizasyon hem de repolarizasyon anomalilerine yol açması ihtimal dahilindedir. Bu etkilerin esas olarak H2 reseptörleri aracılığıyla oluştuğu bildirilmiştir.

Histamin kalpte muhtemelen sensoriyel C lifleriyle mast hücreleri arasındaki iletişimi de düzenlemektedir. Kalpteki sensoriyel C liflerinin antidromik stimülasyonu sonucu açığa çıkan CGRP kardiyak mast hücrelerinden histamin salgılatırken ortama salınan histamin ise H3 reseptörleri üzerinden CGRP salınımını inhibe etmektedir. Kalp yetmezliği, septik şok ve akut myokard enfarktüsünde salınımı artan CGRP ‘nin kalp hızı, kalp kontraktibilitesini ve koroner kan akımını arttırıcı etkisi vardır.

Koroner damarların adventisiasında da bulunduğu bilinen mast hücrelerinin neovaskülarizasyon sürecinde de görevli olduğu unutulmamalıdır. Mast hücrelerinin taşıdığı kimaz enzimi angiotensin I ‘i angiotensin II ‘ye dönüştürebilir.

*** MAST HÜCRESİ & KEMİK:**

Mast hücreleri kemik kırıklarının iyileşmesinde rol oynamaktadır. Kırık gelişen bölgede ilk 2 hafta içinde mast hücreleri daha çok subperiostal kallusun kartilajinöz kısmına doğru proliferen vaskülarize doku içinde veya kan damarlarının yakınında bulunurlar. 6-8. haftada mast hücreleri translüsen ekstrasellüler bir zemin maddesinin oluşturduğu gevşek bağdokusu içinde yerleşmişlerdir. Bu devrede kemik rezorpsiyonunun olduğu alanlarda, osteoklastların yakınındaki mast hücrelerinde hiperplazi ve degranülasyon ortaya çıkmaktadır. Histokimyasal çalışmalar kallus içindeki mast hücrelerinde yoğun bir kimaz içeriği olduğunu göstermektedir. Kimaz enzimi kemikten ekstrakte edilen proteinleri in vitro olarak parçalayabilmektedir. Bütün bu bulgular mast hücrelerinin kırık iyileşmesinde vazgeçilemez bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar verildiğinde kemik iligindeki mast hücre hiperplazisinin kaybolduğu ve kırık iyileşmesinin durduğu görülmüştür.

Mast hücreleri sürekli bir şekilde fakat ılımlı miktarlarda proteoglikanlar serbestlemektedir. Proteoglikanlar, hücreler arası esas maddesinin temel bileşeni olup başka hiçbir maddede olmayan viskoelastik özellikleri nedeniyle kıkırdak ve kemiğin major komponenti olarak kabul edilmektedirler. Mast hücreleri şu haliyle kırık iyileşmesinde olduğu kadar normal kemik fizyolojisinde de önemli rol oynamaktadır. Bunun bir diğer örneği de parat hormon etkisiyle kemik mast hücrelerinden salınan histaminin osteoklastlar üzerindeki H1 reseptörüne bağlanarak osteoklastları aktivelemesidir.

Lökotrien inhibitörlerinin kullanılması kemikte preosteoklastların farklılaşmasını durdurmuş ve osteoklast sayısını dramatik biçimde azaltmıştır. Bu da lökotrienlerin kemik rezorpsiyonunda çok önemli rolleri olduğunu göstermektedir. Lökotrien inhibitörlerinin kullanılmasına kemikteki mast hücreleri proliferasyon ve degranülasyonla cevap vermektedirler. Bu etki özellikle periostu çevreleyen vasküler ağda en belirgindir.

*** MAST HÜCRESİ & KEMOTAKSİS:**

TGF-beta 1, mast hücreleri, monosit, fibroblast ve nötrofiller için potent bir kemotaktik faktördür. Mast hücresinde tip 1 ve tip 3 TGF-beta reseptörleri vardır. TGF-beta ‘ya maruz kalan mast hücrelerinde hızla ve yoğun bir şekilde biçim değişikliği meydana gelir. En potent mast hücre kemoatraktanının TGF-beta olduğu bildirilmiştir.

Mast hücre kemotaksisinde kemokinlerin de önemli rolleri bulunmaktadır. Kemokinler pekçok lökosit subtipinin (granülosit, monosit, mast hücreleri, T lenfosit) migrasyon ve adezyonunda görevli düşük molekül ağırlıklı kimyasal maddelerdir. Yapılarındaki 4 sistein grubuna göre iki sınıfa ayrılmışlardır: C-C ve C-X-C kemokinler. IL-8 bir C-X-C kemokin olup nötrofil, bazofil ve lenfositlere kemotaktik aktivite göstermektedir. C-C subfamilyası ise monositler için kemotaktik aktivite gösteren proteinlerden oluşmuştur: RANTES ve MCP-1 gibi. Bu kemokinlerden RANTES ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), aktive edilmemiş mast hücrelerinin kemotaksisini tetikleyebilmektedir.

RANTES aktive T hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir. Bellek CD4(+) T lenfositleri ve eozinofiller için de kemotaktik aktivitesi vardır. Yapılan çalışmalarda RANTES ‘in aynı konsantrasyonda SCF ve fibronektine göre mast hücre kemotaksisinde daha etkili olduğu belirtilmiştir.

Trombosit faktör-4 ve makrofaj enflamatuvar protein-1 alfa ‘nın aktive olmuş mast hücreleri üzerine kemotaktik etkisi vardır. Monosit kemotaktik protein-1, makrofaj enflamatuvar protein-1-alfa ve RANTES gibi kemokinler insan bazofillerini degranüle edebilirler ama mast hücrelerine karşı böyle bir etkileri gösterilememiştir. Kemokinlere bağlı mast hücre kemotaksisi, parazitik enfestasyonlara verilen host cevabı, allerjik reaksiyonlar, Jones-Mote reaksiyonu ve yara iyileşmesinde önemlidir.

*** MAST HÜCRESİ & LENFOSİT:**

Mast hücre aktivasyonunun olduğu dokularda CD4(+) T hücre infiltrasyonunun meydana geldiği bilinmektedir. Bunun nedeni muhtemelen insan mast hücrelerinin CD4(+) T lenfositleri için kemoatraktan özellik taşıyan IL-16 'yı salgılamaları olabilir. Bir başka olasılık da lenfotaktin salınımıdır. Yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin agregasyonundan 1-2 saat sonra mast hücrelerinde lenfotaktin mRNA ekspresyonu başlar ve 6. saatte maksimum düzeyine ulaşır. Siklosporin ve deksametazon bu sentezi bozarak allerjik enflamasyona lenfositlerin karışmasını durdurabilir.

Lenfotaktin ve IL-16 gibi kemoatraktanların etkisiyle enflamme dokuya çekilen T lenfositler bugün tam bilinmeyen bir hücre-hücre kontakt mekanizması üzerinden mast hücrelerini aktive edebilmektedir. Bu mekanizmanın TCA3 gen promotorlarının indüklenmesiyle meydana geldiği iddia edilmiştir.

İnsan mast hücreleri CD4(+) T hücreleri dışında CD8(+) T hücrelerine de etkili bir takım faktörler serbestlemektedir. Bu faktörlerle in vitro şartlarda CD8(+) T hücrelerinin proliferasyon ve sitokin prodüksiyonu modüle edilebilmektedir. Bu gözlemi yapan araştırmacılar aktive mast hücrelerinin CD8(+) T hücrelerini T helper-1 tipi yanıtlar vermeye zorladığına yönelik veriler saptamışlardır. Bu konu daha ayrıntılı incelenirse allerjik olgularda bir negatif feed-back mekanizma olarak ileride kullanıma girebilir.

Mast hücrelerinin astmada havayolu enflamasyonunun başlamasında önemli rollere sahip olduğu gibi enflamasyonun sürekliliğinde de görev yapabileceği daha önceden belirtilmişti. Aktive mast hücreleri lenfosit spesifik bir kemokin olan lenfotaktin 'i sentezleyebilirler. Bu sentez mast hücre stimülasyonundan sonra 6. saatte maksimum düzeye ulaşmaktadır. Siklosporin A ve deksametazon lenfotaktin sentezini inhibe ederken IL-4 potansiyalize etmektedir.

*** MAST HÜCRESİ & MAKROFAJ:**

Makrofaj-mast hücre ilişkisi tıpkı nötrofiller gibi kemik iliğinde erken hematopoez sürecinde başlamaktadır. Deneysel çalışmalar kemik iliği kökenli makrofajların da histamin sentezleyebileceğini gösterdiği için bugün histaminin hematopoez regülasyonunda görev alabileceği iddia edilmektedir. Mast hücrelerinden salınan LTB4 hem nötrofiller hem eozinofiller hem de monositler için kemotaktik etkilidir.

İnsan mast hücreleri ICAM-1 ekspresyon etmektedirler. ICAM-1, LFA-1 'in doğal ligandıdır. ICAM-1 'in ekspresyonu IL-4 ile uyarılmaktadır. IL-4 başlıca bağdoku mast hücrelerinde, IL-5 ve IL-6 ise esas olarak mukozal mast hücrelerinde bulunmaktadır. Mast hücrelerinden salınan IL-4 diğer mast hücrelerinde olduğu kadar monosit-makrofajlar üzerinde de ICAM-1 ekspresyonunu upregüle etmektedir.

İn vitro şartlarda IL-4 ile stimüle edilmiş alveoler makrofajların önemli derecede SCF sentezlediği saptanmıştır. SCF bilindiği gibi mast hücre diferansiyasyon, proliferasyon, kemotaksis ve aktivasyonundan sorumlu bir sitokindir. Antijene maruz kalan akciğer dokusunda primer SCF kaynağının alveoler makrofajlar olduğu saptanmıştır. Alveoler makrofajlarda SCF sentezini stimüle eden diğer bir sitokin olan TNF de mast hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Bu mekanizmalar zinciri makrofajlar ile mast hücreleri arasındaki mutuvalizmi yansıtmaktadır.

Mast hücreleri ile yapılmış başka çalışmalarda mast hücre granüllerinin alveoler makrofajların respiratuvar burst aktivitesini modüle ettikleri ortaya çıkmıştır. Bu etkinin muhtemelen makrofaj granülleri içindeki süperoksid dismutaz ve peroksidaz aracılığıyla meydana geldiği sanılmaktadır. Mast hücre granülleri aynı zamanda alveoler makrofajların eikozanoid metabolizmasını (özellikle lipoksijenaz yolunu) da stimüle etmektedir.

*** MAST HÜCRESİ & NÖRON & AKTİVASYON:**

Her iki hücre de birbirlerini aktifleyecek potansiyele sahiptir. Nöronların mast hücrelerince aktivasyonu:

Mast hücre mediyatörleri (histamin, serotonin, PGE2) kedide ince barsak afferent liflerinde impuls aktivitesini arttırmaktadır. Yine akut hipersensitivite reaksiyonu sırasında hem sempatik hem parasempatik hem de sensoriyel C liflerinde eksitabilitenin arttığı saptanmıştır. İn vitro şartlarda her 3 tip lifin bulunduğu ortamlarda antijen maruziyetiyle histamin ve araşidonik asid metabolitlerinin düzeyleri artmaktadır. Kobayda süperior servikal gangliyondaki mast hücrelerinin antijenik stimülasyonu, buradaki nöronlarda depolarizasyona ve gangliyonik nörotransmisyonunda uzun süreli artışa neden olmaktadır. Benzer bir etki MCDP (Mast Cell Degranulating Peptide) ile de görülmüştür. Bal arısı zehirinde bulunan MCDP santral sinir sisteminde hipokampal bölgede sinaptik transmisyonunda uzun süreli bir artışa yol açmıştır.

Mast hücrelerinin nöronlar tarafından aktivasyonu:

Mast hücreleriyle nöronlar arasındaki kollaborasyona verilecek en güzel örnek histamin-substans P ilişkisidir. Deneysel çalışmalarda substans P verilmesiyle fare mezenterindeki degranüle olmuş mast hücrelerinin sayısında anlamlı derecede artış saptanmıştır. Substans P, pertussis-toksine duyarlı, protein kinaz-C bağımlı bir mekanizmayla insan deri mast hücrelerini degranüle etmektedir. Substans P 'nin mast hücrelerindeki etki mekanizmasının intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun modülasyonu ile meydana geldiği bildirilmiştir. Mast hücrelerinden salınan histamin nöronlardan nöropeptidleri salgılatırken, açığa çıkan nöropeptidler de bu yolla mast hücrelerini aktiflemektedir.

Yukarıdaki bilgilere paradoks olarak nöronlarla mast hücreleri arasındaki ilişkiler her zaman pozitif modülasyona dayanmamaktadır. Bazı gangliyoizidler insan mast hücrelerinin IgE aracılı histamin ve LTC4 salınımını potansiyalize ederlerken bazıları inhibe etmektedir. Bazı hallerde ise mast hücreleri nöronal aktiviteye refrakter kalabilmektedir. Yapılmış deneysel bir çalışmada paragangliyonik sinirlerin stimülasyonu ve potasyum klorid gibi depolarizan ajanların kullanılmasıyla servikal gangliyonik mast hücreleri stimüle edilememiştir.

*** MAST HÜCRESİ & NÖRON & ANATOMİ:**

Deney hayvanlarında yapılan histolojik çalışmalar mast hücreleriyle nöronların yakın anatomik ilişki içinde olduklarını göstermiştir:

A) İmmünohistokimyasal çalışmalar fare timusunun spesifik bölgelerinde substans-P innervasyonu olduğunu ortaya koymuştur. Bu innervasyon özellikle kapsül ve interlobüler septalarda yoğunlaşmıştır. Substans-P içeren sinir lifleri septalardan timik kortekse girip kortikal timosit ve mast hücrelerine dallar vermektedir. Buna karşın timusun medüller bölgesi zayıf bir innervasyon almaktadır. Substans-P (+) lifler timusu çevreleyen bağdokusunda mast hücreleriyle yakın teması sürdürmeye devam etmektedirler.

B) Histopatolojik çalışmalar multipl sklerozlu olgularda mast hücrelerinin demyelinize plakların içinde bulunduğunu göstermiştir. Demyelinizasyon sürecinden suçlanan mast hücreleri makroskopik olarak normal gözükken beyaz cevherin hemen sınırında lokalize olmuşlardır. Mast hücre proteazlarının spesifik myelin proteinleri degrade edebilme yetenekleri nedeniyle mast hücreleri multipl skleroz ve Guillan-Barré sendromundan sorumlu tutulmuşlardır. Diğer yandan multipl skleroz hastalığında myelin bazik protein gibi bir immünojenin mast hücreleri tarafından bir antijenik stimulus olarak algılanması mast hücre aktivasyonuna yol açabilir. Mast hücrelerinden salınan TNF-alfa ise astrositlerde NO salınımını tetikleyerek nöron hasarına neden olabilir. Deneysel şartlarda bu nörotoksik sürecin ortaya çıkması için mast hücrelerinin kültür ortamına eklenmesinden sonra 12 hafta geçmesi gerekmektedir. Bu gözlem beyin mast hücrelerinin sinir sisteminin kronik enflamatuvar ve dejeneratif hastalıklarında rol alabileceğini düşündürmektedir.

C) Mast hücre yoğunluğu talamusta hipotalamusa göre daha fazladır. Bununla beraber hipokampusta son derece düşük bir mast hücre dansitesi izlenmektedir. Hipokampusta minimal bir mast hücre yoğunluğu olmasına rağmen burada bile düşük ve yüksek afiniteli MCDP (Mast Cell Degranulating Peptide) bağlayan bölgeler bulunmuştur. Santral sinir sistemindeki mast hücreleri hakkında henüz net bilgilere sahip olmamamıza rağmen bunların da kendi aralarında fizyolojik heterojeniteleri olduğu düşünülmektedir. Bağdoku mast hücrelerinin klasik sekretagogu olan 48/80 adlı bileşik fare talamus ve hipotalamusundaki mast hücrelerinden histamin, seretonin ve beta-hegzozaminidaz serbestleyebilirken, fare serebellar mast hücrelerine karşı etki gösterememiştir. Bu da talamik ve hipotalamik mast hücrelerinin bağdoku mast hücrelerine daha yakın bir fenotip sergilediğini göstermektedir.

D) Farede vagal afferent nöronlar jejunal mukozayı penetre edip intestinal mukozal mast hücreleriyle kontakt göstermektedir.

E) Civcivlerde yapılmış çalışmalar pineal bezde histamin immünofluoresansı veren, mast hücre morfolojisine benzer hücrelerin bulunduğunu göstermiştir. Histamin sentezleme ve inaktive edebilme yeteneğine sahip enzimler içeren bu hücrelerin kuşlarda pineal bez aktivitesini regüle edebildikleri sanılmaktadır.

F) Tavşanda leptomeninjeal arterlerde otonomik ve sensoriyel sinir lifleriyle mast hücrelerinin yakın temas halinde oldukları gözlenmiştir.

G) Peptiderjik innervasyon akciğer ve lenfoid dokularda bulunmaktadır. Akciğer dokusunda nörokinin A ve CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) düzeyleri yüksek, lenf nodlarında orta derecede, dalakta ise düşük düzeydedir. Taşikininlerin (Substans-P, nöropeptid Y, Nörokinin A, B, K) subepitelyal alanı döşeyen duysal sinir liflerinde bulunduğu ve deneysel hayvan çalışmalarında havayollarında da lokalize oldukları gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalar CGRP ve nörokinin A içeren sinir liflerinin

lenf nodlarında daha çok perivasküler lokalizasyon gösterdiklerini, akciğerde ise respiratuvar epitel, bronşiyal düz kas ve lenf nodlarına yakın perivasküler alanlarda yoğunlaştıklarını göstermektedir. Sensoriyel sinir lifleri yukarıda tarif edilen anatomik lokalizasyonlarda mast hücreleriyle yakın temasta bulunmaktadır.

*** MAST HÜCRESİ & NÖRON & FİZYOLOJİ:**

Mast hücre-nöron etkileşimini düşündüren birtakım fizyolojik gözlemler de vardır. Bunun en güzel örneği insan mast hücrelerinin asetil kolin esteraz ekspresyonu etmeleridir. İlginç olan bir başka gözlem de deride histaminerjik sinirlerin saptanmış olmasıdır. Yapılan deneysel çalışmalarda histamin H3 reseptörlerinin presinaptik noradrenerjik sinir terminallerinde bulunduğu gösterilmiştir. Bu reseptörlerin stimüle edilmesi noradrenalin salınımını inhibe etmektedir. Histamin H3 reseptör agonisti Imetit, asetil kolin ve kapsaisine bağlı akciğer ödemi engelleyebilmektedir. Bu da H3 reseptörlerin noradrenerjik terminallerden başka yerlerde de bulunduğunu düşündürmektedir.

Mast hücrelerinin myelin sentezinde kullanılan n-asetil aspartatı ortama serbestlediklerinin ortaya çıkmasından sonra mast hücre – nöron etkileşimlerine daha bir önem verilir olmuştur. Deneysel çalışmalarda santral sinir sisteminde mediyal habenula ‘daki mast hücrelerinin varlığı ve idamesinin mikro doku ortamına bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu da nöronların mast hücreleri üzerine trofik etkili bir takım faktörler salgılayabileceğini düşündürmektedir.

İntestinal parazitik enfeksiyonlarda açığa çıkan IL-4 bir yandan IgE sentezini stimüle ederken diğer yandan intestinal mukozal mastositozu tetiklemektedir. IL-4 fare ince barsağında longitudinal kasların nörolojik kontrolünü de modüle etmektedir. Bu modülasyon muhtemelen mast hücreleri ve LTD4 aracılı bir mekanizmayla meydana gelmektedir.

Nörotransmitter görevi görebilen bir başka molekül de norepinefrindir. Norepinefrin, serebrovasküler mast hücrelerinin kolinerjik ve peptiderjik agonistlere verdiği egzozitoz yanıtını inhibe edebilmektedir.

Mast hücre-nöron etkileşimine verilebilecek bir diğer fizyolojik örnek de opioidlerdir. Opioidler hem nöronlar hem mast hücreleri için ligand görevi gören bileşiklerdir. Özellikle dinorfin gibi delta opioid agonistleri en kuvvetli deri mast hücre sekretagoglarıdır. Opioidler, egzersiz ve stress-induced astmanın etiyolojisinden sorumlu tutulmuşlardır.

Seksüel olarak aktif güvercinlerin beyinde mediyal habenula ‘daki mast hücrelerinde anlamlı bir artış meydana gelmektedir. Gonadal steroidlerin endojen veya egzogen yolla gelmesi beyindeki mast hücrelerinin hem sayı hem de aktivasyon durumlarının artmasına neden olmaktadır. Bu örnek mast hücrelerinin psikonöral statusa da etkili olabileceğini düşündürmektedir.

CB1 kannabinoid reseptörler başlıca nöronal ve glial yapılarda yerleşmişken CB2 reseptörleri daha çok immün hücrelerde yerleşmiştir. N-araşidonoil etanolamin, CB1 kannabinoid reseptörlerini aktive ederken N-palmitoil etanolamin bileşiği ise mast hücreleri üzerinde bulunan CB2 benzeri bir reseptörü aktiflemektedir. Bu 2 bileşik fosfolipid ve N-açıl fosfatidil etanolaminden kalsiyum bağımlı bir enzim olan D-fosfodiesteraz aracılığıyla sentezlenmektedir. N-açıl fosfatidil etanolaminden sentezlenen bu bileşikler endojen kannabinoid prekürsörleri olarak görev yapabilir, mast hücre ve nöronların aktivitelerini modüle edebilirler.

Mast hücreleri strese verilen psikonörofizyolojik cevaba katılmaktadırlar. Deneysel şartlarda oluşturulan nontravmatik immobilizasyon stresinin hipotalamik-pitüiter-adrenal aksı stimüle ettiği bilinmektedir. Bu stresten 30 dakika sonra dura mater ‘deki mast hücrelerinin % 70 ‘nde degranülasyon meydana geldiği gösterilmiştir. Mast hücrelerinin bu cevabı neonatal dönemde kapsaisin verilen hayvanlarda ortaya çıkmamıştır. Kapsaisin duysal sinir liflerini desensitize eden bir ajandır. Kapsaisin ‘in bu inhibitör etkisi nedeniyle strese verilen mast hücre cevabında duysal sinir lifi sonlanmalarında bulunan nöropeptidlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Stres, CRH (Kortikotropin releasing hormon) ve sensoriyel nöropeptidler üzerinden intrakraniyal mast hücrelerini aktive etmektedir. Strese bağlı migren ataklarının tetiklenmesinde bu mekanizma gözden uzak tutulmamalıdır.

*** MAST HÜCRESİ & NÖTROFİL LÖKOSİT:**

Mast hücre-nötrofil etkileşimi daha kemik iliğinde erken myelopoez esnasında başlamaktadır. SCF ‘nin hem mast hücreleri hem nötrofiller üzerine trofik etkileri bulunmaktadır. Deneysel histopatolojik çalışmalar allerjen maruziyetinde havayollarına ilk gelen hücrelerin nötrofiller olduğunu, bunu eozinofillerin izlediğini göstermektedir. Havayollarına allerjen maruziyetini takiben mast hücre

degranülasyonu ile HS-NCA (Heat-Stable Neutrophil Chemotactic Activity) aktivitesinin arttığı tesbit edilmiştir. Buna uyumlu olarak allerjen maruziyetinden 60 dakika sonra kanda nötrofil kemotaktik aktivite de artmaktadır. Mast hücrelerinden serbestlenen PAF nötrofillerde araşidonik asid metabolizmasını stimüle ederek nötrofillerin motilite, agregasyon, süperoksid anyon üretimi ve degranülasyonunu tetiklemektedir. Histamin p-selektin bağımlı lökosit rolling 'ini tetiklerken PAF, CD18 bağımlı lökosit adezyonunu harekete geçirmektedir. PAF nötrofillerde de sentezlenmekle beraber ortama sekrete edilmez. Nötrofillerin tersine bazofiller PAF sentezlememektedirler.

İnsan mast hücreleri IL-8 salgılamaktadır. IL-8, mast hücrelerinde hem intrasellüler granüllerde hem de sitoplazmik membran boyunca uzanmaktadır. IL-8 'in nötrofiller üzerine kemotaktik etkisi bulunmaktadır. IL-8 'in bu etkisini göstermesinde histamin H1 reseptörlerinin de rolü olduğu sanılmaktadır. H1 reseptör antagonistleri IL-8 'in bu etkisini % 50-60 oranında azaltmaktadır. Nötrofil kemotaksisine yol açan önemli bir mediyatör de HMW-NCF 'dir. HMW-NCF (Yüksek molekül ağırlıklı nötrofil kemotaktik faktör) molekül ağırlığı 600.000 Dalton'dan fazla olan ve T hücre aktivasyonunu yansıtan mast hücre kökenli bir mediyatördür.

Mast hücrelerinde bulunan intrasellüler proteinlerden birisi de immünofilinlerdir. Bunlar FK506 (FK506 yeni sentezlenmiş bir makroliddir) bağlayıcı bir grup proteindir. Mast hücresi degranüle olunca açığa çıkan bu proteinler nötrofillerde intrasellüler kalsiyum depolarını boşaltarak intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırmaktadır. Bu yol nötrofillerin mast hücre bağımlı aktivasyonunu göstermekten başka makrolid grubu antibiyotiklerde bulunan "antienflamatuvar" etkinliği de açıklamaktadır.

Yapılan immünokimyasal incelemelerde allerjik reaksiyona katılan nötrofillerin 2 temel faktörü ortama serbestledikleri gözlenmiştir. Bunlar spesifik granüllerde bulunan laktoferrin ve azurofilik granüllerde bulunan elastazdır. Enflamasyon alanındaki nötrofil ve diğer fagositlerden salınan oksijen radikalleri heparin moleküllerinin degradasyonunda rol oynamaktadır. Oksijen radikalleri hem solübl hem granül içindeki heparini degrade edebilmektedir. Nötrofiller diğer yandan heparini inkorpore ederek de parçalayabilirler. Heparinin fagositler tarafından temizlenmesi bu molekülün antiproteaz, antienflamatuvar ve antikomplemanter etkilerinin ortadan kaybolmasına yol açarak enflamatuvar sürece pozitif feed-back etki yapmaktadır. Bütün bunlara ek olarak nötrofiller mekanizması tam bilinmeyen bir yolla antijene bağlı histamin salınımını da potansiyalize etmektedirler. Bu pozitif feed-back mekanizma ise mast hücresi-nötrofil aksının bir başka yönüdür.

Enflamasyon alanında aktive edilmiş nötrofillerden salınan reaktif oksijen metabolitleri bir yandan heparini yıktıkları gibi mast hücrelerinden de histamin salınımına yol açmakta ve yukarıda ifade edilen pozitif modülasyonu iyice şiddetlendirmektedir. Histaminin nötrofillerde süperoksid anyon üretimini inhibe etmesi ise bu reaksiyonunun güvenlik kilidi olup pozitif feed-back mekanizmayı atenuye etmektedir. Histaminin nötrofiller üzerindeki inhibitör etkisi kısmen H2 reseptörler aracılığıyla meydana getirilmektedir.

Monosit ve eozinofiller normal şartlarda IL-3 reseptörü bulundurulurken nötrofillerde bu reseptör yoktur. Bununla birlikte nötrofiller GM-CSF ile stimüle edildiklerinde IL-3 reseptörü ekspresye etmeye başlarlar. Nötrofillerin üzerinde beliren IL-3 reseptörlerinin aktive edilmesi ise HLA-DR ekspresyonunda artışa yol açar. IL-3 'ün etkisiyle nötrofillerin üzerinde MHC class II moleküllerin ekspresye edilmesi antijen prezentasyonu açısından önemlidir. Mast hücrelerinden serbestlenen GM-CSF nötrofillerin antijen sunucu özelliklerini bu mekanizmayla stimüle edebilmektedir.

*** MAST HÜCRESİ & OTOKONTROL:**

Stimüle edilmiş mast hücrelerinden salınan GM-CSF 'nin deney hayvanlarında serotonin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu gözlem mast hücresi mediyatör salınımında birtakım otkrin mekanizmaların olduğunu göstermektedir. Bu bölümde bu mekanizmalardan ve mast hücre inhibitörlerinden bahsedilecektir.

Mast hücresinin IgE aracılı aktivasyonu ile eşzamanlı olarak başlayan bir desensitizasyon süreci de bulunmaktadır. Desensitizasyon süreci aktivasyona göre daha yavaş bir hızda devreye girmektedir. Desensitizasyon enzimatik bir süreç olup muhtemelen serin esterazlarca meydana getirilmektedir. Serin esteraz inhibitörlerinin kullanılmasıyla mast hücrelerinde endojen desensitizasyon sürecinin bloke edilebileceği gösterilmiştir.

PAF tek başına fare peritoneal mast hücrelerinden histamin salınımını çok düşük düzeylerde arttırma eğiliminde iken PAF reseptörlerini aktive ederek hücre içine akan kalsiyum akımını önleyerek güçlü bir inhibitör etkinlik sergilemekte ve mast hücre degranülasyonunda diğer bir feed-back

mekanizmayı oluşturmaktadır. Diğer yandan aktive mast hücreleri ekstrasellüler tipte PAF asetilhidrolaz salgılayarak PAF'ın otokrin inaktivasyonunu tetiklemektedirler.

Mast hücrelerinden salınan adenozin düşük konsantrasyonlarda, immünolojik olarak aktive edilmiş mast hücrelerinden histamin ve LTC₄ salınımını potansiyalize ederken yüksek konsantrasyonlarda inhibitör bir etkinlik sergilemektedir. Bu inhibisyonda intrasellüler cAMP artışının rolü olduğu sanılmaktadır. PGD₂ de ATP 'den cAMP oluşturmakta ve intrasellüler kalsiyum depolarından (Ca⁺⁺) salınımını inhibe etmektedir. Hem PGD₂ hem adenozin mast hücre intrinsek kontrol mekanizmalarına verilecek klasik örneklerdendir.

Mast hücrelerinin intrinsek kontrol mekanizmalarına ek olarak pekçok ekstresek feed - back mekanizma da vardır. Bunların içinde en klasik olanı adrenerjik ajanlara (beta reseptörler üzerinden) bağlı mast hücre degranülasyonunun inhibisyonudur. Beta-2 adrenerjik agonistlerin mast hücrelerinde cAMP 'yi arttırarak histamin salınımını inhibe ettikleri öne sürülmüştür. Bununla beraber son yıllarda çıkan yayınlar bunun tersini iddia etmektedir. Epinefrinin antijene bağlı tip 1 immün reaksiyonu önlemesi beta - adrenerjik reseptörler üzerinden adenilat siklaz aktivasyonuna bağlanmıştır. Oysa alfa-adrenerjik ajanlar intrasellüler cAMP düzeyini düşürerek vazoaaktif aminlerin salınımını arttırmaktadırlar. Bu nedenle beta-2 agonistlerin etki mekanizmasını açıklamak için değişik yorumlar yapılmaktadır: Beta-2 agonistlerin kolinerjik nörotransmisyonu inhibe etmesi, havayolu epitelinde bulunan beta-2 reseptörlerin epitelden mediyatör salınımını supresse etmesi, beta-2 agonistlerin histamin, PAF ve arşidonik asid metabolitleri gibi kimyasal maddelere verilen vasküler cevapları engelledikleri gibi.

Dejeneratif enflamatuvar durumlarda dokularda biriktiği gösterilen N - açil etanolamin bileşikler CB₂ benzeri bir reseptör üzerinden mast hücrelerini stimüle ederken substans P 'nin indüklediği mast hücre degranülasyonunu da inhibe etmektedir. Enflamatuvar durumlarda açığa çıkan gamma-interferon periferik hücrelerde nitrik oksid sentezini stimüle ederek mast hücrelerinin IgE aracılı sekretuvar fonksiyonlarını inhibe edebilmektedir.

RBL-2H3 fare bazofilik lösemi hücrelerinden elde edilen ve MAFA (Mast Cell Function-Associated Antigen) adı verilen bir glikoprotein tip I Fc epsilon reseptörünün indüklediği sekretuvar cevapları inhibe edebildiği gösterilmiştir. Bol sisteinil rezidüel içermesi nedeniyle MAFA molekülünün yapısı ve biyolojik aktivitesinde disülfid köprülerinin önemli olduğu düşünülmektedir. MAFA 'nın aminoasid sekansları incelendiğinde c-tipi (kalsiyum bağımlı) lektin familyasıyla anlamlı derecede homolojiye sahip olduğu izlenmektedir. MAFA için bugüne kadar idantifiye edilebilmiş bir ligand mevcut değildir. Normal fizyolojik şartlarda MAFA ekspresyonunun sadece mast hücrelerine özgü olduğu sanılmaktadır.

*** MAST HÜCRESİ & OTOKONTROL & C3A:**

Mast hücrelerinden salınan triptazın C₃ 'den C_{3a} ve C_{3b} oluşturduğu bilinmektedir. Açığa çıkan C_{3a} bir anafilatoksin olup mast hücrelerini nonimmünolojik yoldan aktive ederek kimaz salınımını da dolaylı yoldan tetiklemektedir. Açığa çıkan kimaz C_{3a} 'yı dakikalar içinde hızla parçalayabileceği gibi aynı degradasyon heparinin varlığında triptaz tarafından da meydana getirilebilmektedir. Bu otokontrol mekanizmasında mast hücreleri kompleman kaskadını aktiflemekte ve görevini yapar yapmaz derhal inhibe etmektedir. Tıpkı C_{3a} gibi C_{4a} ve C_{5a} da kimaz ve triptaz için bir substrattır. Mast hücrelerince meydana getirilen kompleman degradasyonu sadece ekstrasellüler alanda olmamaktadır. Radyoaktif maddeyle işaretlenmiş insan C_{3a} molekülü fare peritoneal mast hücreleriyle beraber enkübe edilince C_{3a} yüksek oranda hücre içine alınmakta ve yoğun bir degradasyon işlemine tabii tutulmaktadır. Komplemanlarla ilgili olarak ortaya çıkan önemli bir gelişme de C_{3a} 'nın bağdoku mast hücrelerini peptiderjik yoldan aktive ederken mukozal mast hücrelerinin immünolojik aktivasyonunu inhibe etmesidir.

*** MAST HÜCRESİ & OTOKONTROL & HEPARİN:**

Mast hücre granülleri içinde bulunan heparin pekçok molekülle kondanase olmuş haldedir. Mast hücre degranüle olunca heparin kendine bağlanmış olan bu moleküllerle ortama geçmektedir. Fizyolojik pH ve iyonik güçlerin varlığında heparin - histamin ve heparin - proteaz molekülleri dissosiyeye olmaktadır. Proenflamatuvar bileşiklerle beraber salınan heparin antienflamatuvar etkinlikleriyle allerjik reaksiyonların güvenlik kilitidir. Deneysel çalışmalarda inhale heparinin allerjene verilen erken astmatik yanıtı ve egzersiz-induced astmayı önleyebileceği gösterilmiştir. Heparin, koyunda allerjik

bronkokonstriksiyonu azaltmakta, mast hücrelerinden anti-IgE 'ye bağlı histamin salınımını inhibe etmektedir.

Heparin, inozitol trifosfat reseptörlerinin kompetitif inhibitörü olup in vivo olarak havayolu anafilaksisini inhibe edebilmektedir. Pekçok dokuda heparinin inozitol trifosfat reseptörlerini bloke edebileceği gösterilmiştir. Heparin doza bağlı bir şekilde antijenin indüklediği bronkokonstriksiyonu azaltmaktadır. Antijenin indüklediği bronkokonstriksiyonu tam olarak önleyen heparin dozu 48/80 'e bağlı bronkokonstriksiyonu azaltmış, buna karşın karbakol ve histamine bağlı bronkokonstriksiyonu önleyememiştir. Bu da heparinin indirekt bir mekanizmayla etki gösterdiğini düşündürmektedir. Bu indirekt mekanizma mast hücrelerinden mediyatör salınımının inhibisyonu veya kolinergik nörotransmisyonun blokajı şeklinde ortaya çıkabilir. Eğer beta-2 agonistler mast hücre degranülasyonunu inhibe edebiliyorlarsa mast hücre ürünlerine bağlı olarak oluşabilecek doğal antienflamatuvar mekanizmalar da devre dışı kalabilecektir. Belki de astma morbidite ve mortalitesindeki artışın nedeni budur.

Heparin erken faz astmatik yanıt veren deney hayvanlarında antijenin indüklediği havayolu cevaplarını inhibe edebilmekle beraber erken ve geç faz yanıt verenlerde bu etkinliği gösterememektedir. Bu da allerjik havayolu cevabına yol açan mast hücre sinyal transdüksiyon mekanizmalarındaki farklılığa bağlı olabilir. Erken faz yanıt verenlerde baskın "second messenger" inozitol trifosfat iken erken ve geç faz yanıt verenlerde başka ikincil mesajcılar rol oynayabilir.

*** MAST HÜCRESİ & OTOKONTROL & HİSTAMİN:**

Mast hücresi aktiflenince açığa çıkan histamin, mast hücreleri tarafından reuptake edilebilmekle beraber mast hücresi üzerinde bulunan H2 reseptörleri üzerinden degranülasyonu supresse de edebilmektedir. Histamin üzerinden meydana gelen otokontrol mekanizması tüm mast hücrelerinde bulunmayabilir. Deneyisel çalışmalarda bazofil ve deri mast hücrelerinde H2 reseptörü bulunmakla birlikte akciğer ve barsaktaki mast hücrelerinde gösterilememiştir. Histamin bir immünostimülan değil bir immünoregülatördür. Histamin muhtemelen PGE2 aracılı bir mekanizmayla mast hücrelerinden TNF-alfa salınımını inhibe etmektedir. Bu etkisinin H2 ve H3 (?) reseptörleri üzerinden meydana geldiği sanılmaktadır. Bu örnek mast hücre otokontrol mekanizmalarının sadece mediyatörleri değil sitokinleri de kapsadığını göstermektedir.

*** MAST HÜCRESİ & PROTEAZ:**

Mast hücreleri yoğun bir mediyatör deposu ve güçlü bir sitokin fabrikası olmaları dışında önemli derecede nötral proteaz ve asid hidrolazlar da içerirler. Mast hücrelerinde ilk saptanmış olan nötral proteaz triptazdır. Triptaz, tripsin benzeri bir serin proteazıdır. Mast hücrelerindeki triptaz konsantrasyonu bazofillerin 250 -900 katıdır. Kaldı ki bazofiller mast hücresi dışında triptazın saptanabilir düzeyde olduğu tek hücre tipidir. Antilökoproteaz, düşük molekül ağırlıklı elastaz inhibitörü, alfa-1 antitripsin, alfa-2 makroglobulin ve antitrombin III triptazı inaktive edememektedir. Triptaz da bu inhibitörleri parçalayamamaktadır. Dolayısıyla triptaz enflamatuvar süreçlerde inhibitörü olmayan bir proteaz gibi davranmaktadır.

Vasküler permeabilitenin artmasında mast hücre proteolitik ve hidrolitik enzimlerinin de rol oynaması muhtemeldir. İnsan bağdoku mast hücrelerinde bulunan kimaz, epitelyal bileşkelerdeki protein yapıdaki bir substans veya substanslara etki ederek epitelyal permeabiliteyi arttırmaktadır. Diğer yandan mast hücrelerinden salınan bir endoglikozidazın (heparanaz) subendotelyal ekstrasellüler matrikste bulunan heparan sülfatı parçaladığı saptanmıştır.

Mast hücre degranülasyonuyla ortaya salınan triptaz dışı nötral proteazlar da vardır. Kutanöz enflamasyonun erken fazlarında bağdoku mast hücrelerinden salınan kimotriptik serin proteazlar in vitro şartlarda fare peritoneal mast hücrelerinden histamin ve PGD2 salınımına yol açmaktadır. Bu etki insanda son derece minimal olsa da vardır.

Mast hücre proteazlarının allerjik enflamasyondaki rolü sanıldığından daha büyük olabilir. Triptaz inhibitörlerinin kullanılması ile allerjenlere bağlı havayolu ve enflamatuvar cevapların tamamen inhibe edilebileceği bildirilmiştir.

*** MAST HÜCRESİ & SİTOLOJİ:**

Mast hücreleri , şekilleri ovalden yuvarlağa kadar değişen bağdokusu hücreleri olup sitoplazmaları bazofilik granüllerle dolu , 20-30 mikron çaplı hücrelerdir . Nukleus santral

lokalizasyonda , küresel morfolojide ve nisbeten küçük olup sıklıkla sitoplazmik granüller tarafından maskelenmiştir. Elektron mikroskopta birkaç küçük , sferik mitokondri ile kısa , kaba endoplazmik retikulum sisternaları ve iyi gelişmiş bir golgi kompleksi göze çarpar. Mast hücre sitoplazmasında sekretuar granüllere ek olarak lipid cisimcikler ve intermediyer filamanlar da bulunmaktadır. Lipid body ' ler çevrelerinde membran zarfı bulunmayan fosfolipid globüllerdir. Tam rolleri bilinmese de araşidonik asid deposu olarak görev yaptıkları sanılmaktadır . Mast hücreleri bazofillere göre daha fazla sayıda sitoplazmik filaman içermekte fakat sitoplazmasında glikojen depoları bulunmamaktadır. Bazofillerin ömrü günlerle sınırlıyken mast hücreleri haftalar veya aylarca yaşayabilirler. Matür mast hücreleri bazofillerin tersine periferik kanda sirküle etmezler. Matür mast hücrelerinin bazı durumlar altında proliferatif yeteneği vardır . Mast hücreleri mitotik veya amitotik proliferasyon gösterebilirler.

Mastosit içindeki çok sayıdaki metakromatik granüller değişik olgunlaşma dönemlerinde bulundukları için farklı boyanma özelliği gösterirler.

*** MAST HÜCRESİ & TARİHÇE:**

Mast hücreleri resmi tıbbi nomenklatur bilgilerine göre , ilk kez 1870 'li yılların sonlarında Erlich tarafından tanımlanmıştır. Bazı otörler de aynı hücreleri 1863 yılında Von Recklinghausen 'in gözlemlediğini öne sürmektedir. Erlich mast hücre granüllerini, hücre gövdesinde depo edilmiş gıda maddeleri sanarak bu hücrelere "mastzellen" adını vermiştir. "Zelle" kelimesi Almancada hücre ; "Mast" kelimesi ise yağlı , besili , semiz anlamına gelmektedir. Tıbbi literatür gözden geçirildiğinde mast hücrelerine "labrocyt" de denildiğini görmekteyiz. "Labros" Grekçede açgözlü , obur ; "Kytos" ise hücre anlamındadır.

*** MASTOSİTOZ:**

Mastositozda histamin veya PGD2 'nin degranülasyonla salınımı nedeniyle ortostatik hipotansiyon oluşur. Gastrointestinal kramplar, flushing, çarpıntı, peroral parestezi ve kaşıntılar, senkop görülebilir.

*** MAY-HAGGLIN ANOMALİSİ:**

May-Hegglin anomalisinde matür eozinofiller, öncül formlarından itibaren bazofilik sitoplazmik fragmanlar (Doehle cisimcikleri) taşımaktadırlar. May-Hegglin anomalisi nadir görülen otozomal dominant bir trombosit hastalığı olup trombositopeni, dev trombositler, granülosit ve monositlerde hilal ay şekilli (Doehle body) inklüzyonlarla karakterizedir.

*** MAYDL FİTİĞİ: Hernie en W**

Ligamentum inguinale üzerinde, karında hassas bir kitle saptanabilir.

*** MAJOR BAZİK PROTEİN:**

Eozinofil protein içeriğinin % 25 'ni oluşturur. Bronş epiteli, parazitler, mononükleer fagosit ve tümör hücreleri için toksik olup aynı zamanda mast hücrelerinden histamin liberasyonuna yol açar.

*** MAJOR FİSSÜR: Oblik fissür**

Arkada T3, T4 'den başlayıp orta aksiller hatta 5. kostayı keser ve kostokondral eklem hizasında 6. kosta ve diyafragma uzanır.

*** MBP: BAKINIZ MAJOR BAZİK PROTEİN**

*** MCBURNEY NOKTASI:**

Göbekle spina iliaka anterior superior arasındaki çizginin 2/3 distalidir. Gangrenli apandisitte Mc. Burney noktasına basarsak bastığımız sürece sağ testis yukarı kalkar.

*** MCCUNE-ALBRIGHT SENDROMU:**

Café-au-lait lekeleri, kemikte poliostotik fibröz displazi ve erken puberteyle karakterizedir. Gonadotropin stimülasyonundan bağımsız over fonksiyonunun görüldüğü durumlardan biridir. Aşırı aktif bir cAMP yolunun varlığı düşünülmektedir. Olgularda stimulator G proteini mutasyonları gösterilmiştir.

*** MCDP: Mast Cell Degranulating Peptide**

Bal arısı zehirinde bulunan MCDP 22 aminoasitten ibaret bazik bir peptiddir. MCDP potent bir antienflamatuvar ajan olmakla beraber düşük konsantrasyonlarda mast hücrelerinden mediyatör salınımını ve degranülasyonu şiddetle uyarmaktadır. MCDP, potasyum kanallarını kuvvetle bloke ettiği için kan basıncını düşürür ve aynı zamanda epileptojenik bir nörotoksin gibi görev görür. Bu arada yeri gelmişken belirtmek gerekir ki kural olarak hemen tüm potasyum kanal blokerleri mast hücresinden histamin salınımına yol açabilir.

*** MCP-1:**

Tip 1 prokollagen sentezini ve IL-4 sentezini stimüle eder. TGF-beta 'nın kollagen sentezi üzerindeki etkisini artırır.

*** M-CSF:**

Değişik derecelerde glikozilasyona sahip olup molekül ağırlığı 45.000-90.000 Dalton arasında değişen bir glikoproteindir. Kodlayan geni 5. kromozomda yerleşmiştir. Makrofaj, endotel hücreleri ve fibroblastlarca sentezlenir. Makrofajların ömürlerini, antitümör aktivitelerini, oksijen radikal üretimini ve plazminojen aktivasyonlarını artırır.

*** MDF: Makrofaj deactivating factor**

Tümör hücre süpernatantlarından pürifiye edilmiştir. MDF, makrofajların gamma interferonla stimülasyonunu inhibe eder.

*** MECKEL DİVERTİKÜLÜ:**

Toplumda % 2 görülür. Erkeklerde 2 kat daha sıktır. İleumun antimezenterik tarafında 1-5 cm. uzunluğunda, koni biçiminde ve tüm barsak katlarını taşıyan bir oluşumdur. İleocaecal valvülden 60-75 cm. uzaklıktadır. Meckel divertikülü ya mide mukozası ya da pankreas dokusu içerir. Divertikülit tamamen apandisit taklit eder. Çocuktaki rektal kanama Meckel divertikülitini düşündürür.

*** MEDİAN SINİR:**

Mediyan sinir fonksiyon görmezse baş parmak oppozisyonu olmaz. Mediyan sinir, musculus palmaris longus 'un altındadır.

*** MEDİASTEN & ANATOMİ:**

Sağ ve sol plevra boşlukları arasında kalan yumuşak dokular mediyaşteni meydana getirmektedir. Mediyaşten yukarıda 1. kaburgalar kavsi hizasından aşağıda diyafragma, önde sternum arkada kolumna vertebralise kadar uzanır. Tüm mediyaştinal yapılar yağ planları ile çevrelenmişlerdir. Lois açısından T4 'e çizilen bir çizgiyle üst-alt olmak üzere ikiye ayrılır. Alt mediyaşten ise (ön-orta-arka) diye üçe ayrılır. Üst mediyaşten, manubrium sterni ile ilk 4 torasik vertebra arasındadır. Arkus aorta, trakea, özefagus, duktus torasikus, vena kava superior, timus kalıntısını, nervus vagus, nervus frenikus, nervus recurrens 'i içerir. Orta mediyaştende kalp, çıkan aorta, kalbe giren damarlar, sağ ve sol ana bronşlar, pulmoner arter ve dalları, frenik sinirler, trakeobronşiyal lenf bezleri ve derin kardiyak plexus bulunur. Arka mediyaştende inen aort, özefagus, duktus torasikus, nervus vagus, splenik sinirler, azygos ve hemiazygos venleri vardır.

*** MEDİASTEN & AMFİZEM & ETİYOLOJİ:**

Akciğerin intersisyel amfizemi, göğsün delici yaralarında, kostanın kırık ucunun akciğere batmasıyla, pozitif basınçlı respiratörlerin ve narkoz aletlerinin kullanılmasından sonra, ağır yük kaldırma gibi intratorasik basıncın arttığı durumlarda, bazan da hiçbir neden yokken ortaya çıkar. Mediyaştinal plevrada deşirüre yol açmış tansiyon pnömotoraksta, trakea-özefagus yırtılmalarında mediyaşten amfizemi görülebilir. Hava mediyaştenin gözenekli dokusuna çeşitli yollarla ulaşabilir:

1-Üst solunum yolu

- Baş-boyun enfeksiyonları (servikal adenit, tonsillit, peritonsiller apse, yüz kemiklerinin osteomyeliti)
- Kırıklar (paranasal sinus, mandibula ve diğer kemikler)

- c) Mukozal laserasyonlar (travma, cerrahi, endotrakeal entübasyon)
- d) Dişe ait işlemler
- 2-Alt solunum yolu
 - a) Künt ve delici göğüs travması
 - b) Yabancı cisim
 - c) İyatrojenik (bronkoskopi, transbronşiyal forseps biyopsi, iğne aspirasyonu)
 - d) Neoplazm
- 3-Akciğer parankimi
 - a) Direkt alveol hasarı (delici travma, cerrahi, transbronşiyal biyopsi)
 - b) Spontan alveol rüptürü
- 4-Gastrointestinal sistem
 - a) Özefagus rüptürü
 - b) Pnömoreperituvan, pnömoretroperituvan (divertikülit, endoskopi, batın organ perforasyonu)
- 5-Gaz oluşturan mikroorganizmalar
 - a) Akut bakteriyel mediastinit
 - b) Baş-boyun yumuşak doku enfeksiyonları
- 6-Toraks dışından hava geçişi
 - a) Delici yaralanmalar
 - b) Cerrahi girişimler (trakeostomi, sternotomi, mediastinoskopi)
 - c) Artifisyonel pnömotoraks
 - d) Artifisyonel pnömoreperituvan

*** MEDİYASTEN & AMFİZEM & KLİNİK:**

En sık görülen semptom (% 80-90) ağrıdır. Ağrı substernal lokalizasyonludur. Fakat sırta, omuza veya kola yayılır; solunumla, yutkunmayla ve pozisyon değişimiyle artar. Hava ciltaltına oradan da boyun ve yüze ilerleyebilir. Disfaji, disfoni, boğazda takılma hissi görülebilir. Olguların yaklaşık yarısında nefes darlığı, siyanoz ve boyun venlerinde dolgunluk vardır.

Spontan pnömomediasten daha çok gençlerde görülen ve spontan remisyon eğilimi gösteren bir klinik durumdur. Aşırı öksürük, yoğun egzersiz, valsava manevrası, vajinal doğum esnasında veya sarkom komplikasyonu olarak da görülebilir.

Fizik muayenede olguların yarısında supraklavikular bölge ve boyunda palpasyonla krepitasyon alınır. Mediasten amfizemi boyunda venöz dolgunluk yapabilir. Büyük venlere bası yaparsa kalbin dolması gecikir. Toraks perküsyonunda kalp matitesi örtülmüş olabilir. Mediastinal amfizemde kalp hareketleriyle senkron mediastinal crunch duyulur: Hamman belirtisi. Sol lateral dekubitus pozisyonunda ve inspirasyonda bu çıtırtı sesi artarken, oturur pozisyonda ve ekspirasyonda azalır. İkinci oskültasyon bulgusu değirmen çarkı sesidir (mill wheel murmur). Bu ses perikard içinde hem hava hem sıvı biriktiğini gösterir. Dolayısıyla kötü prognozu ve % 50 mortaliteyi yansıtır.

Mediasten amfizeminde lökositoz, ateş, bir takım EKG bulguları (hipovoltaj, prekordiyal derivasyonlarda ST-T dalga değişiklikleri) saptanabilir. Akciğerin intersisyal alanında artarak toplanan havanın ciltaltına geçişi engellenirse “air-block” sendromu oluşur. Bu durumda ekstra-alveoler hava birikimi havayollarına bası yaparak akut kor pulmonale’ye sebep olur. Radyolojik olarak mediasten sınırlarında, aort kavsi ve kalp üzerinde organ sınırlarına paralel parlak bir alan vardır.

Tedavi semptomatiktir. Dispne varsa oksijen verilir.

*** MEDİYASTEN & AMFİZEM & MEKANİZMA:**

Alveol içi basınç aniden artarsa veya perivasküler intersisyal basınç düşerse hava pulmoner intersisyuma geçerek bronkovasküler kılıf içinde birikir. Daha sonra damarlar boyunca mediasten plevrasına yönelerek pnömomediasten oluşturur.

*** MEDİYASTEN & FİBROZİS:**

Mediastinal granülomatöz lezyonlar iyileşirken lenf nodlarının fibrokazeöz materyalinin mediastene rüptürü mediastinal fibrozise neden olabilir.

*** MEDİYASTEN & GRANÜLOMA:**

Mediastinal granüloma, granümatöz lenfadenitin bir formudur. En sık neden histoplazmoz ardından tüberkülozdur. Daha sonraki sebepler: Actinomyces, Aspergillus, Nocardia, Sarkoidozis, silikozistir. Mediastinal granüloyu mediastinal lenfadenitten ayıran en önemli fark kazeifiye lenf nodunun çekirdeğini saran ankapsüle fibröz kitlenin oluşumudur.

*** MEDİYASTEN & HERNİ:**

Mediasten hernileri sağ ve sol parietal plevra apraklarının sırt sırta verdiği zayıf bölgelerde meydana gelir. Bu bölgelerretrosternal ve retrokardiyak alanlardır. Morgagni hernisi sağda önde, Bochdalek hernisi ise solda arkadadır. Retrosternal herniler retrokardiyak hernilerden daha sıktır. Lordotik grafiler bu hernileri daha iyi gösterir.

Akciğerin karşı tarafa herniyasyonu büyük hava kistleri, lokalize obstrüktif amfizem, tansiyon pnömotoraks, akciğer agenezisi, pnömonektomi ve tek taraflı akciğer fibrozisinde görülebilir.

*** MEDİYASTEN & İLAÇ:**

İlaça bağlı mediastinal hastalıklar sık görülmez. Uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımına sekonder sistemik Cushingoid sendromuna eşlik eden ve mediastende lipid birikimine bağlı mediastinal genişleme olabilir. Fenitoin tedavisi sırasında lenf nodlarında pseudolenfomatöz reaksiyon meydana gelmekte ve mediastinal lenfadenomegali ortaya çıkmaktadır. İlacın kesilmesiyle tam regresyon görülmektedir. Yine metotreksat kullanımı sırasında oluşan akut pulmoner hipersensitivite reaksiyonuna eşlik eden mediastinal lenfadenopati görülebilmektedir.

Mediastinal patolojilere yol açan ilaçlar: Kortikosteroidler, difenilhidantoin (pseudolenfoma sendromu), metotreksat (hipersensitivite reaksiyonuna sekonder hiler lenfadenopati), narkotikler (kokain, eroin, meperidin, metadon, morfin, pentazosin), sedatif ve trankilizanlar (barbitüratlar, benzodiazepin), amitriptilin, imipramin, L-Dopa, promazin, difenoksilat HCl

*** MEDİYASTEN & KANAMA:**

Akut mediasten genişlemesinin en önemli nedeni mediastendeki kan damarlarının rüptürüdür. Üremi, koagülopati, neoplazmlarda, paratiroid adenom kanamasında ve tifo ateşinde mediastende kanama görülebilir. Travmaya bağlı olmadan ortaya çıkan mediasten kanamasının en sık nedeni dissekan aort anevrizmasıdır.

*** MEDİYASTEN & KİST:**

Primer mediasten tümörlerinin % 18-20 'si mediasten kistleridir. Enterik kistler, perikardiyal kistler, bronkojenik kistler, timik kistler, duktus torasikus kistleri bu gruptadır. Mediastinal kistik lezyonlar içinde en sık bronkojenik kistler görülür. Bronkojenik kistler en sık orta mediastende bulunurlar. Bronş kisti dışında, dermoid kist, perikard kisti, gastroenterik kistler, özefagus kistleri, meningosel ve kist hidatik de görülebilir.

Kistlerin % 35-40 'ı perikard kisti, geriye kalanları ise primitif foregut 'un embryonik artıklarından köken alan kistlerdir. Foregut 'un ön kısmından bronkojenik kist, arka kısmından enterojenik kist gelişir. Bronkojenik kistler büyük havayollarında, karinanın hemen arkasında yer alırlar. Enterik kistler lokalizasyon ve görünümüleriyle bronkojenik kistlere benzerler. Enterik kistin iç duvarını gastrik epitel kaplarsa "gastrik kist" den bahsedilir. Enterik kistler en sık arka mediastende yerleşir ve en sık görülen komplikasyon enfeksiyondur. Enterik kistlerle vertebra anomalileri beraber olabilir. Perikardiyal kistler genellikle adolesan ve genç erişkinlerde görülen, sıklıkla sağ kardiyofrenik sinusta yer alan kistlerdir. Bunlara sölomik kist de denir. Konjenital kistik yapılar asemptomatik olsalar dahi bir süre sonra enfekte olma ihtimalleri, büyümeleri ve maliyn mediastinal kitlelerden ayrılmaları yönünden eksizyonları gereklidir.

Akciğer grafilerinde görülen mediastinal kitlelerin periferik kalsifikasyonlar göstermesi genellikle kistik olduklarını düşündürür. Bununla beraber 1974 yılında Reed 'in yayınladığı 9 vakanın yalnız birinde kalsifikasyon mevcut idi.

*** MEDİYASTEN & LENF BEZLERİ:**

1958 'de Beck 5 otopsi üzerindeki incelemesinde trakeobronşiyal alanlarda ortalama 50 nod bulmuştur. Bu 50 noddan 16 'sı peribronşiyal, 11 'i subkarinal ve 23 'ü paratrakeal alanlarda lokalize olup hastaların % 89-95 'nde normal lenf nodlarının 11 mm'yi geçmediği saptanmıştır. Gerek Kiyu

gerekse Glazer mediastendeki her lenf bezi istasyonu için olması gereken maksimum lenf bezi sayısı ve büyüklüğünü tarif etmişlerdir. Mediastende prevasküler, trakeobronşiyal, paratrakeal, ve posterior lenf nodları olmak üzere dört ana lenf bezi grubu vardır. Trakeanın alt ucunda bulunan trakeobronşiyal lenf nodları sağ süperior trakeobronşiyal lenf nodları ile subkarinal lenf nodları arasında bir köprü olarak tanımlanabilir.

Paratrakeal lenf nodları trakeanın sağında ve solunda, karşılık gelen süperior trakeobronşiyal nodların üstünde trakea boyunca dizilmiş düğümlerdir. Sağ ve sol paratrakeal lenf nodları arasında bağlantı sağlayan lenf kanalları vardır. Sağ paratrakeal lenf nodları trakeanın anterolateralinde ve innominat arterin sağında yer almaktadır. Sol paratrakeal lenf nodları genellikle sağdakilerden sayıca daha az ve küçüktürler.

Alt paraözefajal lenf nodları paraaortik lenf nodlarıyla devamlılık gösterir. Bilateral pulmoner ligamanların içinde en az 2 küçük nod bulunur. Bu nodların en büyüğü alt pulmoner venin inferior köşesinde bulunur (Sentinel nodu).

Ön mediastinal lenfadenopati en sık oat cell karsinom başta olmak üzere kanserler ve lenfomalar tarafından oluşturulur.

*** MEDİYASTEN & LENF BEZLERİ & SINIFLAMA:**

Süperior mediastinal bezler

- 1- Yüksek mediastinal
- 2- Üst paratrakeal
- 3- Prevasküler / retrotrakeal
- 4- Alt paratrakeal

Aortik lenf bezleri

- 5- Subaortik (aortikopulmoner pencere)
- 6- Para-aortik (çıkan aorta ve frenik)

İnferior mediasten lenf bezleri

- 7- Subkarinal
- 8- Paraözefajiyal
- 9- Pulmoner ligaman

*** MEDİYASTEN & LENFADENİT:**

Granüloamatöz lenfadenitin bir formudur. Prototipi tüberküloz ve histoplazmozisin primer kompleksidir. Periadrenit veya komşu doku tutulumu yoktur. En sık bulgu iritan öksürüktür. Kural olarak adenit haftalar veya aylar içerisinde kaybolur. İyileşmeyi kalsifikasyonlar izler.

Bronş karsinomu olgularında 10 mm ‘den küçük lenfadenopatilerin % 15 ‘nde metastaz saptanmıştır.

*** MEDİYASTEN & LİPOMATOZİS:**

Kortikosteroidlerin bir yan etkisi lenfadenopati veya neoplazileri taklit eden mediastinal lipomatozistir. Klinik olarak bu hastalar Cushingoid görünümündedirler. Yüzde ve boyunda meydana gelen yağ depozisyonuna benzer şekilde mediastende de lipid depozisyonu ortaya çıkar. Ankapsüle, diffüz, aşırı yağ birikimi nedeniyle süperior mediastinal genişleme vardır. Mediastinal lipomatozis kortikosteroid kullanımı dışında obezite ve Cushing sendromunda da oluşabilir. Tanı mediastinoskopi veya torasik eksplorasyonla kanıtlanmalıdır. Bu patoloji kortikosteroidlerin kesilmesini veya azaltılmasını gerektirmez. Çünkü vital yapılara bası yapmaz ve herhangi bir tehlikeye yol açmaz. Ayırıcı tanıda timik tümör, liposarkom ve teratomlar göz önüne alınmalıdır.

*** MEDİYASTEN & RADYOTERAPİ:**

Uygulanan olguların 1/3 ‘nden fazlasında myokardit veya konstriktif perikardit saptanmıştır.

*** MEDİYASTEN & TÜMÖR & CERRAHİ:**

Mediasten tümörüne torakotomi yapılacaksa posterolateral yol tercih edilmelidir. Ancak lezyonlar pulmoner hilusun önünde ise median sternotomi denenebilir.

* MEDİYASTEN & TÜMÖR & ETİYOLOJİ:

Mediastinal kitleler çoğunlukla anterior yerleşimlidir, arka mediastende daha çok nörojenik tümörler var iken orta mediastende perikard kistleri, bronkojenik kistler ve metastatik lenf bezlerine rastlanılır. Feokromasitoma, fibrom, lipom, kondrom, leiomyom, sarkom, teratom, hemanjiyom, lenfanjiyom, tüberküloz, mycetom, paratiroid tümörü, hiatus hernisi, anevrizma mediastende yerleşebilecek tümörlerdir. Pankreasın pseudokistleri aort ve özefagus hiatusundan mediastene uzanabilir. Meningosel, leptomeninksin intervertebral foramenlerden herniyasyonudur. İçinde beyin-omurilik sıvısı bulunur ve tanı myelografiyle konur.

En sık görülen mediastinal kitle timoma olup (% 25) bunu nörojenik tümör (% 20) ve gelişim anomalileri izler. Germ hücreli tümör, teratomlar % 11, lenfomalar % 11-12 oranında görülür. Tüm bunlar primer mediastinal kitlelerin % 88 'ni oluşturur. Çocuklarda nörojenik tümör daha sıktır ve tüm mediasten tümörlerinin % 40 'nı oluşturur. Çocukta 2. sırayı % 20 ile lenfomalar alır. Teratom ve gelişim anomalileri ise % 15-20 sıklıkta görülür.

Hiperparatiroidizm olgularının % 10 'nda neden mediastinal ektopik paratiroid dokusudur. Mediasteninin en sık görülen mezenkimal tümörü lipomdur. Çoğunlukla ön mediastende yerleşmiştir. Düzgün konturludur ancak kapsüllü veya kapsülsüz olabilir. Kronik hemolitik anemisi olanlarda ekstramedüller hematopoez arka mediastende multipl kitleler olarak görülebilirler.

* MEDİYASTEN & TÜMÖR & GERM HÜCRELİ

Çocuk ve erişkinlerdeki primer mediasten tümörlerinin % 10-12 'si germ hücreli tümördür. Bu neoplazmlar 4 ana gruba ayrılır: Teratom/teratokarsinom, seminom, koryokarsinom, embriyoner hücreli karsinom.

Koryokarsinom ve embriyoner hücreli karsinomlu olguların yarısında jinekomasti vardır ve prognoz kötüdür.

* MEDİYASTEN & TÜMÖR & KLİNİK:

Mediasten tümörleri 30-40 yaşta sıktır. İnsanların 1/2500-1/3500 'nde mediasten tümörü vardır. Erişkin olguların % 25 'i, çocukların % 40-45 'i maliyndir. Genel toplama bakıldığında mediasten tümörlerinin % 70 'nin beniyin, % 30 'nun maliyn olduğu bildirilmektedir.

Mediasten tümörlerinin % 45-65 'nde semptom vardır. Semptomatik olguların yarısı maliyn, asemptomatik olguların % 90 'ı beniyndir. En sık rastlanılan semptomlar göğüs ağrısı, öksürük, dispne, tekrarlayıcı akciğer enfeksiyonu, disfaji, nadiren ses kısıklığı, karın ağrısı, vena kava superior sendromu, Horner Sendromu ve paraplejidir. Mediasten tümörü venlere, nervus recurrens, trakea ve özefagusa bası yapabilir. Bazı hastalarda tümörün endokrin fonksiyonuna sekonder sendromlar görülür. Örneğin; karsinoid tümör ve timomada Cushing sendromu; germ hücreli tümörlerde jinekomasti; feokromasitoma ve gangliyonöromada diyare; paratiroid adenomu ve lenfomada hiperkalsemi; mezotelyoma, teratoma, fibrosarkom ve nörosarkomlarda hipoglisemi görülmesi nadir değildir. Osteoartropati ise mezotelyoma, nörofibroma ve schwannomada ortaya çıkabilir.

Akciğer grafilerinde görülen mediastinal kitlelerin periferik kalsifikasyonlar göstermesi genellikle kistik olduğunu düşündürür.

Mediasten tümörleri en sık ön mediastendedir. Primer mediasten tümörlerinin % 18 'i mediasten kistleridir. Cushing sendromu ve ektopik ACTH salgılayan akciğer tümörlerinde mediastinal lipom gelişebileceği bildirilmiştir. Mediasten tümörlerinin çoğu (% 55) üst mediastendedir. Bunu orta mediasten (% 35) ve arka mediasten (% 15) izler.

* MEDİYASTEN & TÜMÖR & LOKALİZASYON:

Üst mediastende:

- Germ hücreli tümör	- Lenfoma	- İntratorasik guatr	- Teratom
- Paratiroid adenomları	- Apse	- Mezenkimal tümör	- Timoma (en sık görülendir)
- Aort anevrizması	- Hemanjiyom	- Özefagus lezyonları	

Ön mediastende:

- Lenfanjiyom	- Teratom	- Lenfoma	- Timus	- Tiroid
- Morgagni hernisi	- Kistik higroma			

Orta mediastende:

- Perikard kisti
- Bronkojenik kist
- Lenf nodu tümörleri
- Aort anevrizması
- Lipom

Arka mediastende:

- Nörojenik tümör
- Nöroendokrin kist
- Lenfomalar
- Nörofibrom
- Schwannoma
- Gangliyonöroma
- Meningosel
- Kosta tümörü
- Özefagus lezyonu
- Bochdalek hernisi
- Torasik aort anevrizması
- Gastroenterik ve bronkojenik kist

* MEDİASTEN & TÜMÖR & MEZENKİMAL:

Mezenkimal orjinli tümörler, primer mediasten tümörlerinin % 1-6 'sını teşkil ederler ve sıklıkla çocuklarda izlenirler. Leiomyom bunların içinde en az görüleni olup genellikle arka mediastende yer alır. Özefagus kökenli leiomyomlar % 97 intramural olup genellikle 1/3 alt kısımda yerleşmiştir. Leiomyom genellikle asemptomatik olup yavaş yavaş büyüyerek büyük çaplara ulaşabilir (Gürsoy S ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1997; 11: 84-90).

* MEDİASTEN & TÜMÖR & NÖROJENİK:

Nörojenik tümörler aslında mediasten değil göğüs duvarı tümörleridir. Bununla beraber mediasten içine doğru gelişirler. Spinal, interkostal veya sempatik gangliyonlardan menşei alırlar. Gangliyonöroma gangliyonlardan köken alan bir tümördür. Nörojenik tümörler gangliyonlar dışında nöronlar veya paragangliyonik kemoreseptör hücrelerden de köken alabilirler. Kemodektoma ve feokromasitoma paragangliyonik kemoreseptör hücrelerden köken alan nörojenik tümörlerdir. Orjini intraspinal sinir kökleri olan tümörler intervertebral foramenlerden dışarı çıktıktan sonra kum saati şeklini alabilirler. Genellikle tek yanlı paravertebral kitleler olarak gözükürler. Erişkinde çoğu beniyne ve asemptomatik olmasına karşın, çocuklarda hemen hemen yarısı semptomatik ve maliyindir. Olguların 1/3 'ü maliyindir.

Mediastende en sık görülen nörojenik tümör Schwannoma 'dır. Schwannoma 'nın melanositik, sellüler ve epitelioid alt tipleri vardır. Nörofibrom, sinir liflerinden köken alır ve sadece Schwann kılıfı değil, sinir lifinin akson ve etrafındaki bağdokusu gibi bütün elemanlarını ihtiva eder. Schwannom içinde kanama, kalsifikasyon veya mukoid sıvı görülebilir. Nörofibromların nörosarkoma dejenere olabileceği bilinmektedir. Beniyne nörojenik tümörler % 30 oranında malinyite kazanabildikleri için tedavi cerrahidir.

* MEDİASTEN & TÜMÖR & PARAGANGLİYOMA:

Paragangliyoma, embryonik kökenli ve nöroendokrin tümör yapısına dönüşen hücre gruplarından oluşur. Yüksek vaskülaritede bir tümör olup mediastende nadiren (tüm mediasten tümörlerinin % 1 'den azını teşkil eder) görülür. Adrenal medullada lokalize olan paragangliyoma ise feokromasitoma adını alırken glomus aortikus ve glomus karotikusta yerleşenlere kemodektoma denir. Mediastende yerleşen paragangliyomalar sıklıkla ön mediastende yerleşmişlerdir. Ön mediastende yerleşenler genellikle 50 yaş civarındaki kadınlarda, arka mediastende yerleşenler 30 yaş civarındaki erkeklerde gözlenir. Tümör, parasempatik sinir sistemi ile yakın bağlantılıdır. Genellikle aort topuzu veya pulmoner arter ile ilişkili olan ve lokal invazyon gösteren tümörlerdir. Medüller tiroid kansinomları ile beraber olabilirler. Tedavi tümör rezeksiyonudur. Operasyon sonrası lokal nüks oranı (% 55) ve metastaz riski (% 36) yüksektir. Bu durumda kemoterapiye yanıt zayıftır. 8 yıllık sağkalım oranı % 60 'dır. Ayırıcı tanıda damardan zengin diğer tümörler (Kaposi sarkomu, anjiyoleiomyoma, selim glomus tümörleri, stromadan zengin hyalin vasküler tip Castleman hastalığı varyantı) akılda tutulmalıdır.

* MEDİASTEN & TÜMÖR & TANI:

Baryumlu özefagus grafisi tümör invazyonunu veya dıştan olası basıyı tanımlamada; anjiyografiler, solid kitlelerin kistik veya vasküler oluşumlardan ayırt edilmesinde yardımcıdır.

Uygun şartlarda yapılan myelografi, arka mediasten tümörlerinin intraspinal gelişimini saptamak, nörojenik tümörleri meningoselden ayırt etmek ve spinal apselerin kord kompresyon ve yayılımını saptamakta faydalıdır.

Bilgisayarlı tomografi sayesinde mediastinal kitlelerin köken aldığı organlar, kistik veya yağlı oluşumlar kolayca tesbit edilebilmektedir. Normal akciğer grafisinde kör noktalar diye bilinen toraks girişi, intraperikardiyal damarlar ve diyafragma bilgisayarlı tomografide çok daha net gözükür.

Manyetik rezonans mediasten yapılarını bilgisayarlı tomografiden daha iyi göstermekte ve çok yönlü kesit imkanına sahip bir tetkiktir. Ancak çok daha pahalıdır.

Radyoaktif iyot-131 ile ektopik tiroid dokusu gösterilebilir. İntratorasik ekstrapnömler hematopeozin lokalizasyonunda radyoaktif altın faydalı olabilmektedir.

Toraks ultrasonografisi kolay saptanabilir lokalizasyonlu mediasten kitlelerinin kistik tabiatını destekler. Bununla beraber kistik lezyonun beniyin-maliyn ayrımını yapamaz.

*** MEDİASTEN & TÜMÖR & TERATOM:**

Endo-ekto ve mezodermal dokulardan köken alan deri, diş, sinir dokusu gibi karışık yapıları ihtiva eden germ hücreli tümörleridir. Tümörde hakim olan germ tabakası genellikle ektodermidir. Histolojik olarak yalnız epidermis ve deriveleri varsa dermoid kist terimi daha uygundur. Glandüler komponentleri nedeniyle kistik komponent taşıyabilir. Hipokrat parmağı sıklıkla vardır. Bronşa fistülize olursa kıl, yağlı bir madde veya kalsifiye tanecikler ekspektore edilebilir. Trakeaya basarak stridora neden olabilir. Enfekte olursa mediasten apsesine neden olur. Vakaların % 80 'i beniyin karakterdedir. Maliyn olanlar genellikle erkeklerde ve solid yapıda, beniyin olanlar ise daha çok kadınlarda ve kistik yapıdadır. Tanı genellikle torakotomi ile konur. Tedavi cerrahidir. Maliyn vakalarda 6 aylık sağkalım % 50 civarındadır.

*** MEDİASTİNİT:**

Mediastendeki yapıların enflamasyonu ve bunların sekellerini kapsamaktadır.

*** MEDİASTİNİT & AKUT & ETİYOLOJİ:**

- 1-Mediasten içindeki organlara ait enfeksiyonun yayılması
- 2-Boyun enfeksiyonlarının aşağı doğru inmesi (farinjit, tonsillit, retrofarinjeal apse)
- 3-Komşu organlardan direkt veya lenfojen yolla yayılım (pyelonefrit, vertebra osteomyeliti)
- 4-Özefagus veya trakea perforasyonu sonucu (% 60 neden özefagus üst yarısındaki delinmelerdir)

Akut mediastinit en sık nedeni özefagus rüptürüdür. Özefagoskopi, rijid bronkoskopi, yabancı cisim, özefagus kanseri, operasyon ve travmalar sonucunda özefagus rüptürü meydana gelebilir. Bacillus anthracis primer bakteriyel mediastinit yapabilir. Akciğer, plevra, perikard ve lenf bezi enfeksiyonları mediastinite sebebiyet verebilirler. Sternotomi sonrası % 1-6 oranında mediastinit gelişebilmektedir (Çağırıcı U ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1992; 6: 79-81).

*** MEDİASTİNİT & AKUT & KLİNİK:**

Akut mediastinit ağır bir tablodur. Şiddetli retrosternal ağrı, öksürük, titreme, yüksek ateş, disfaji, trakeaya açılırsa kötü kokulu balgam vardır. Etken genelde streptokok ve stafilokoklardır. Antibakteriyel tedaviye rağmen enfeksiyon ilerlerse cerrahi drenaj şarttır. Apse ile komplike olan olgularda üst mediasten lokalizasyonu söz konusu ise servikal yoldan drenaj yapılır. Alt mediastende ise tercih edilen metod posterior mediastinotomidir. Hangi nedene bağlı olursa olsun, akut mediastinitlerin ilk 24 saat içinde cerrahi girişim yapılanlarında mortalite % 6 iken daha gecikmiş durumlarda oran 9 kat artmaktadır (Çağırıcı U ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1992; 6: 79-81).

*** MEDİASTİNİT & KRONİK:**

En sık görülen tipi mediastinal lenf nodlarının granülatöz hastalıklarının iyileşmesine bağlı tipidir. Önde gelen ajanlar tüberküloz, aktinomikoz, histoplazmoz, koksidioidomikoz ve sifilistir. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Substernal ağrı, disfaji, dispne önde gelen semptomlardır. Kronik mediastinitte radyolojik olarak üst mediastende daha çok lobüle sınır gösteren bir genişleme vardır.

Kronik mediastinit granülatöz ve sklerozan olmak üzere ikiye ayrılabilir. Granülatöz mediastinit tüberküloz, sarkoidozis, histoplazmozis ve mantar enfeksiyonları sonucunda oluşur. Akciğerde primer odak oluşturan ajan drenaj lenf bezleriyle mediastene ulaşır. Mediastinal lenfadeniti peradenit takip eder.

Sklerozan mediastinit olgularının çoğu granüloamatöz mediastinit terminal dönemidirler. Aynı kişiye mediasten ve retroperitoneal fibrozisin birlikte görülmesi ise otoimmün etiyojijiyi düşündürmektedir. Sklerozan mediastinit, Riedel tiroiditi, sklerozan kolanjit, sklerozan servisit, orbital pseudotumor ve keloidler ile beraberlik gösterebilir. Uzun süre metisergid, hidralazin kullanılması, mediastene radyoterapi verilmesi, travmatik mediasten hematomu, plombaj tedavisinde kullanılan parafin de mediasten fibrozisi yapan nedenlerdir. Metisergid kullanımına bağılı gelişen fibrozis ilaç kesildikten sonra kaybolur.

Tedavi primer hastalığa yöneliktir. Fibroze bağılı darlıklar cerrahik olarak düzeltilebilir veya venöz dönüş by-pass ile sağlanabilir. Mediastenin soğuk apselerinde cerrahi drenaj en iyi yoldur.

*** MEDİASTİNİT & NEKROTİZAN:**

Desenden nekrotizan mediastinit, baş-boyundaki bir enfeksiyonun mediastene ulaşmasıyla ortaya çıkar. Çoğu zaman mandibular 2. veya 3. azı diş abselerine bağılıdır. Bazen peritonsiller abse, parotis bezi absesi bazen de retrofarinjeal apselere bağılı olabilir. Mikroorganizma çoğu zaman polimikrobiyal ve gaz üreticidir. Mediastende abse, ampiyem, plevral veya perikardiyal efüzyon yada intratorasik hemorajiler görülebilir. Mortalite % 40 olup tanıdaki gecikmeler mortaliteyi arttırır. Tedavide servikal ve torasik cerahatın drenajı, geniş spektrumlu antibiyotikler ve havayolu monitorizasyonu gelir.

*** MEDİASTİNOSKOPİ:**

Mediastinal lenf nodlarının endoskopik olarak görüntülenmesi ve biyopsi alınması işlemidir. 1959 'da Carlens bu teknik ile jugulumdan girilerek, paratrakeal bölge ve trakeal bifurkasyon düzeyinin eksplere edilebileceğini göstermiştir.

Mediastinal lenfadenopati için noninvazif yöntemlerin (MR, BT) başarı oranı % 50-60 iken mediastinoskopiye bu oran % 90-95 civarındır. Sarkoidozlu olgularda skalen lenf bezi biyopsisiyle % 84 sonuç alınabilmesine karşılık mediastinoskopiyle % 96 oranında tanı konulabilir.

*** MEDİASTİNOSKOPİ & ENDİKASYON:**

Başlıca endikasyonları: Mediastinal genişleme, bronş karsinomu evrelemesi, bronş karsinomu operabilitesinin belirlenmesi, etiyojijisi bilinmeyen mediastinal lenf bezlerinden tanı için biyopsi alınması ve mediastinal fibrozis tanısının konulmasıdır. Ashrof 'un 1980 'deki raporunda skalen lenf nodu biyopsisi negatif gelen hastaların % 27-36 'sında mediasten lenf nodları pozitif bulunmuştur. Bu nedenle mediastinoskopi skalen lenf nodu biyopsisinin yerini almıştır. Bununla beraber servikal lenf nodları palpe edilebiliyorsa mediastinoskopi yapılmaz.

Deneyisel çalışmalarda 2000 akciğer kanserli hastanın periferik T1 lezyonu olsa da % 11 'nde, evre I ve evre II santral tümörlerin ise % 23 'nde N2 olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle rezeksiyon düşünülen bronş karsinomlu hastalarda önceden mediastinoskopi yapılarak gereksiz torakotomilerden kaçınılabılır. Bu işlem total operasyon zamanını sadece 15-25 dakika uzatmakta ancak maliyetini kurtarmaktadır.

Bilgisayarlı tomografinin mediastinoskopi hastalarını belirlemedeki rolü araştırıldığında sensitivitesi % 52, spesifitesi % 69 bulunmuştur. İzbiçi ve arkadaşları 108 hastanın prospektif incelemesinde lenf nodu metastazlarının saptanmasında bilgisayarlı tomografinin başarısını % 58 olarak bulmuşlardır. Bu gözlemler bilgisayarlı tomografi taramasının mediastinoskopi endikasyonu koymada kullanılamayacağını düşündürmektedir. Diğer yandan akciğer karsinomlu bir hastada toraks BT 'de 1 cm 'den daha büyük lenf nodu tesbit edilmişse bu lenf nodlarının metastatik tutulumu maruz kalıp kalmadıklarını tesbit etmek için mediastinoskopi yapmak gerekir. Hastanın tümörü santral yada hiler yerleşimli ise, atelektazi, pnömoni gibi nedenlerle tümör sınırı ile mediastinal yapılar tam olarak ayrılamıyorsa, tümörün histolojisi adenokarsinom veya küçük hücreli akciğer karsinomu ise, mediasten lenf nodlarının çapı 1 cm 'den küçük dahi olsa mediastinoskopi uygulanmalıdır.

Kircher ve Lewis ilerlemiş vena kava superior sendromunun bile mediastinoskopi için kontrendikasyon teşkil etmeyeceğini göstermiştir.

*** MEDİASTİNOSKOPİ & KOMPLİKASYON:**

Minör komplikasyon oranı % 7 'dir. En sık görülen komplikasyonlar: Kanama, pnömotoraks, kord vokal paralizisidir. Diğer komplikasyonlar supraventriküler taşikardi, mediastinit, nadiren özefagus, trakea ve bronş yaralanmalarıdır. Mediastinoskopi uygulaması sırasında kord vokal paralizisi

veya duktus torasikus travmasına bağlı şilotoraks gelişebilir. Major kanama riski binde 1-2 civarındır. Hemostaz primer olarak koagülasyon iledir. Ancak bazan klemp uygulaması gerekebilir. Kanama durmazsa mediastinoskop olduğu yerde bırakılır ve spanç ile 10 dakika kapatılır. Hemostaz sağlanamazsa torakotomiye geçilir. Vena kava süperior sendromunda mediastinoskopiye bağlı kanama komplikasyonu riski artar. Vena kava süperior sendromunda sağ parasternal mediastinotomi tercih edilmelidir.

İşlemin morbiditesi % 1-2 civarındadır. Specht adlı araştırmacı 11.000 mediastinoskopide mortalite oranını 1/10.000 olarak bildirmiştir. Luke adlı araştırmacı ise 1000 hastalık seride mortalitenin hiç gözlenmediğini ifade etmiştir. Mediastinoskopi işlemini ileri derecede vena kava süperiorlu hastalara uygulamak da mümkün olmuştur (Ann Thorac Surg 1981; 54: 421-2).

*** MEDİYASTİNOSKOPİ & TEKNİK:**

Operasyon masası belirgin venöz distansiyonu azaltacak kadar bir yandan da hava embolisi riskini arttırmayacak kadar indirilir. Hastanın boynu sadece hafifçe ekstansiyon durumunda olmalıdır. Hiperekstansiyon trakea ve sternum arasındaki boşluğu azaltarak innominate arter basısı ihtimalini artırır. Trakeayı çaprazlayan 4 cm 'lik bir transvers insizyon klavikulanın sternal uçlarının 1 cm üstünden yapılır, güçlü lateral traksiyon yapılır. Tiroid isthmusu alan içinde kalmışsa süperiora çekilir. Pretrakeal fasya kesildikten sonra trakeanın ön yüzü boyunca işaret parmağı disseksiyonu ile pretrakeal fasya 'da bir tünel açılır. Ardından işaret parmağı çekilerek mediastinoskop tünelde ilerletilir. Önceden palpe edilen nodlara ulaşımı kolaylaştırmak için kapalı biyopsi forsepsi yada metal aspiratör kullanılır.

Pretrakeal ve paratrakeal alan en iyi sonuç alınan yerlerdir. Sol hilusta ise başarı oranı oldukça düşer. Sağda innominate arter sıkı yapışıklık gösterebileceği için trakeanın sol laterali disseksiyon için daha güvenilirdir. Yalnız arteria mammaria zedelenebilir. İki formu vardır:

- 1) Servikal mediastinoskopi → Suprasternal çentikten transvers bir insizyon yapılarak girilir. Sağ paratrakeal ve subkarinal lenf nodları için tercih edilen yoldur.
- 2) Anterior mediastinoskopi → Sol mediasten için kullanılır. Sternum kenarında 2. interkostal aralık üzerindeki cilde vertikal bir kesi yapılır. Daha sonra künt disseksiyonla devam edilir.

2, 4, 7 ve 10. istasyonlara erişilebilmesine rağmen, servikal mediastinoskopi ile aortopulmoner (5 nolu istasyon) ve anterior mediastinal (6 nolu istasyon) lenf nodlarına girilemediği için Ginsberg adlı araştırmacı modifiye mediastinoskopiye geliştirmiştir. Bu teknikte innominate arter ve sol karotid arter arasında bir tünel açılarak giriş sağlanmaktadır. Anterior mediastene subksifoid yaklaşım Aron tarafından düşünülmüş, Desloviere ve arkadaşları da mediastinal plevranın parmakla açılmasından sonra akciğer biyopsisi yapılması için bir yöntem geliştirmişlerdir. Modifiye mediastinoskopi yapılamıyorsa anterior mediastinotomi de tercih edilebilir.

*** MEDİYASTİNOTOMİ & ANTERİOR & TEKNİK:**

Bu işlemde Mc Neill ve Chamberlein 'in tekniği popülerlik kazanmıştır. Önden 2. ve 3. interkostal aralıktan küçük bir insizyon açılır. Bu alan akciğerin tüm loblarına ulaşmak dışında hilus ve ön mediasteni de incelemek için elverişlidir. İnternal mammarian arter ve ven ayrı ayrı kesilir, plevra laterale çekilerek anterior mediastinal aortopulmoner nodlar ve hilus araştırılır.

*** MEDROKSYPROGESTERONE ACETATE: (Depo provera)**

Progestasyonel bir ajandır. Farlutal 500 mg ampülü vardır. Meme kanseri, endometriyal kanser, hipernefroma ve prostat kanseri gibi hormona cevap veren kanserlerde yüksek doz medroksiprogesteron asetat kullanılmaktadır. Bu ajan kanser hastalarında iştahı arttırarak kilo kaybını engellemekte ve performans statusunu iyileştirmektedir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 392s).

*** MEDULLA OBLONGATA:**

Ventrolateral medulla bölgesinde en dışta bulunan glial tabaka, stratum marginale gliae, birbiriyle yakın ilişki halindeki astrositlerin oluşturduğu horizontal bir tabakadır ve kalınlığı 3-20 mikron arasında değişmektedir. Yüzeyel glial tabaka, genellikle derinlere doğru uzanan düzgün invajinasyonlar oluşturur. Bu invajinasyonlar bir bazal membranla çevrilmiştir. Enine kesitlerde 10 mikron derine kadar dallanan bu invajinasyonlar, medulla oblongata 'ya bir labirent görüntüsü kazandırır.

*** MEDULLA SPİNALİS & METASTAZ:**

Sıklık derecesine göre akciğer kanseri dördüncü sıradadır. Akciğer kanserine bağlı spinal metastazlar % 50 tek seviyelidir. Akciğer kanserinde epidural metastazlar oldukça sık görülmektedir. Vertebra metastazlarının varlığında epidural mesafeye yayılım gözlenebilir. Metastazın başlangıcında hastaların % 90 'ında sırt ağrısı olmaktadır. Pancoast tümörlerinde komşuluk yoluyla vertebra metastazları (C7-T1) görülmektedir. Kemik metastazları genellikle litik tiptedir ancak sklerotik de olabilir.

*** MEDULLA SPİNALİS & STENOZ:**

Santral spinal kanalın yada sinir köklerinin aşağı doğru indiği sulkus lateralislerin daralması durumudur. Bu durum genellikle disklerde, ligamentum flavumda ve faset eklemlerinde hipertrofik dejeneratif değişimlere neden olur. Spinal stenozluların ameliyat edildikleri yaş ortalamaları 55 'dir. Preoperatuvar semptom süresi ise ortalama 4 yıldır. Öyküde tipik olarak nörojenik klodikasyon vardır. Arteriyel iskemik klodikasyonun tersine, nörojenik klodikasyon 'nun yürümeksizin sadece ayakta durmakla ortaya çıkma olasılığı daha fazladır. Öksürme ve aksırmayla artabilir ve normal arter nabızı alınmasıyla birlikte görülür. Omurganın ekstansiyonu sırasında ağrının artması, spinal stenoz için tipiktir.

*** MEFENAMİK ASİD:**

Mefenamik asid eritrosit membranında yeni antijenik determinantlar oluşturup otoimmün hemolitik anemiye neden olabilir.

*** MEGAKARYOSİT:**

Megakaryositler 6. haftada karaciğer, 10. haftada dalak ve 13. haftada kemik iliğinde bulunurlar.

*** MEGALOBLASTİK ANEMİ:**

Poikilositler görülür. Bakır, çinko, kurşun nükleotid sentezinde gereklidir. Hemoglobin düzeyi normaldir. Fakat eritrosit sayısı azdır. Nötrofillerde hipersegmentasyon olur.

*** MEİGS SENDROMU:**

Assit, plevral efüzyon, overde beniyin tümör (fibroma, tekoma, granüloza hücreli tümör) vardır. Bununla beraber plevral efüzyon bazan over kanserlerine de eşlik edebilmektedir.

*** MEKANİK VENTİLASYON & AMAÇ:**

- 1) Pulmoner gaz değişimini düzeltmek (hipoksemi veya hiperkapniyi)
- 2) Solunum sıkıntısını gidermek
 - a) Solunum çabasına bağlı oksijen tüketimini azaltmak
 - b) Solunum kaslarının yorgunluğunu gidermek
- 3) Basınç-volüm ilişkilerini düzenlemek
 - a) Atelektaziyi önlemek ve tedavi etmek
 - b) Kompliyansı düzeltmek
 - c) Akciğer hasarının ilerlemesini önlemek

*** MEKANİK VENTİLASYON & BAROTRAVMA:**

Mekanik ventilasyon uygulamasında zirve havayolu basıncı 60 cm.H₂O 'dan düşükse önemli bir barotravma riski yok demektir. Ancak 70 cm.H₂O 'yu aşan zirve havayolu basınçlarında barotravma insidansı % 43 'e kadar yükselir. PEEP 'in barotravmaya etkisi 8 cm.H₂O 'nun altında ise oldukça azdır. Tidal volümün 22 ml/kg 'ı geçtiği şartlarda barotravma riski önemli düzeylere ulaşır.

Ventilatördeki hastalarda barotravma sonucu pnömotoraks, pnömomediasten, ciltaltı amfizemi, pnömoperituvan gibi komplikasyonlar gelişebilir. Alveollerin rüptürü sonucu gaz perivasküler kılıfın altında ilerleyerek intersisyal alana doğru sürüklenir. Gaz diyafragma altına doğru sürüklenirse retroperitoneal bölge gaz gücü ile disseke olur ve peritoneal kavite rüptüre olursa içi boş organ rüptürlerinin klinik tablosunu taklit eder. İntravasküler volümün azaldığı koşullarda pnömotoraks riski artar. Çünkü intravasküler volüm artarsa alveolü saran perivasküler kılıfta basınç da artar ve alveol rüptürüne sebep olabilecek basınç gradiyenti azalır.

*** MEKANİK VENTİLASYON & ENDİKASYON:**

Akut solunum yetmezliği ile gelip medikal tedavi, nazal oksijen tedavisi veya non-invazif mekanik ventilasyon tedavisine rağmen hiperkapni ve asidozu ağırlaşan ($\text{pH} < 7.2$), bilinç durumu giderek kötüleşen, hemodinamisi bozulan, inspirasyon gücü -25 cm.su 'dan az olan olgularda mekanik solunum desteği gerekir.

10 dakika % 100 oksijen verilmesine rağmen alveoloarteriyel gradiyent 450 'nin üzerindeyse hasta mekanik ventilasyon için hazırlanmalıdır.

*** MEKANİK VENTİLASYON & İLKE:**

Mekanik ventilasyon uygulamasında ilke olarak 10-15 dakikalık yüksek volümde ve yüksek basınçta mekanik ventilasyon uygulanıp akciğerler açılır. Daha sonra normal basınç ve volümlere düşülür. Mekanik ventilasyon uygulamasında kabaca 3 tip patern bulunmaktadır: Deselere, square ve sine patern. Deselere paternde zirve basınca daha geç ulaşılmaktadır fakat inspiryum uzundur. Square paternde peak pressure düzeyine daha çabuk ulaşıp ekspiryum uzun tutulur. Dolayısıyla KOAH 'ta square patern, ARDS 'de deselere patern tercih edilir.

1-Mekanik ventilasyonda güvenlik sınırları $\text{pH} > 7.15$ ve $\text{PCO}_2 < 80 \text{ mm.Hg}$ 'dır.

2-Akciğerden yeterli hava boşalmasını sağlamak amacıyla inspiryum/ekspiryum oranı 1/2 veya 1/3 olmalıdır.

3-Brotravma oluşmaması için peak pressure: $35 \text{ cm.H}_2\text{O}$ 'yu geçmemelidir.

4-Tidal volümün $10-12 \text{ ml/kg.}$ ve solunum sayısının $12/\text{dak.}$ olması genellikle yeterlidir.

5- PCO_2 30 mm.Hg 'nın altına düşmemelidir.

6-Ortalama intratorasik basınç $20 \text{ cm.H}_2\text{O}$ basıncının altında olmalıdır yoksa venöz dönüş azalır.

*** MEKANİK VENTİLASYON & KOMPLİKASYON:**

1-İnsan veya hayvanların akciğerleri sabit bir solunum volümü ile suni olarak ventile edildiğinde kompliyans zamanla azalmaktadır. Bu azalma, alveol yüzey materyalinin bozulmasına bağlanmıştır.

2-Mekanik ventilasyonda yüksek solunum frekansı uygulamak oto-PEEP 'e zemin hazırlar.

3-Respiratuvar alkaloz

4-Gastrik dilatasyon

5-Ufak fakat yaygın atelektaziler

6-Pnömotoraks, pnömomediasten

7-Kardiyak debide düşme, hipotansiyon

8-Ekstübasyon sonrası ilk saatlerde % 50 olguda larynjeal yetersizlik gözlenebilmektedir. Bu da ilk saatlerde aspirasyon pnömonisi riskini belirgin derecede arttırır. İlk 8 saatin sonunda larynjeal yetersizlik riski % 8 'e düşer.

9-Ventilatörden ayrılan ve ekstübe edilen hastalarda re-entübasyon oranı % 17-19 arasındadır.

*** MEKANİK VENTİLASYON & NON-İNVAZİF:**

Non-invazif mekanik ventilasyon, akciğerlere endotrakeal entübasyon uygulanmadan mekanik ventilasyon yapılması anlamına gelir.

*** MEKANİK VENTİLASYON & NON-İNVAZİF & ENDİKASYON:**

Gün içi PCO_2 yüksek olan KOAH 'lılar, uyku sırasında ciddi desatürasyon atağı geçirenler, akut veya kronik solunum yetmezliklerinde kullanılabilir. Pnömoni, erken postoperatuvar ekstübasyon durumları ve restriktif patolojilerde non-invazif mekanik ventilasyon yapılabilir.

1) Endotrakeal mekanik ventilasyondan ayrılma

2) Uyku-apne sendromu

Gaz değiş-tokuşunu etkileyen parankimal hastalık, hipokseminin baskın olduğu durumlar, primer olarak ventilasyonu bozan ve hiperkapninin baskın olduğu durumlarda non-invazif mekanik ventilasyon endikasyonu doğmaktadır. Dolayısıyla vasküler hastalık, ARDS, KOAH, müsküler hastalıklar, toraks deformiteleri, fibrozis, santral sinir sistemi hastalıkları ve spinal kord hastalıklarında non-invazif mekanik ventilasyon kullanılabilir. Amiyotrofik lateral sklerozda ise non-invazif mekanik ventilasyon önerilmemektedir. Toraks deformiteleri içinde skolyoz en ciddi nokturnal hipoksemiye yol açan

hastalıktır. Non-invazif mekanik ventilasyon uygulanan hastalar gece hipoksemiye girmesin diye kontrollü modlar (f=11-25/dak) önerilmektedir.

Solunum yetmezliğine yol açmış pulmoner parankimal hastalıkta oksijenoterapi ilk basamaktır. Özellikle zemindeki hastalığın irreversibl olduğu olgularda hiperventilasyonla solunum yetmezliği düzelmiyorsa non-invazif mekanik ventilasyon yapılmalıdır. KOAH egzersizasyonunun erken fazında kullanılabilir. İlk başta 8 saatlik bir deneme dönemi uygulanmaktadır. Ciddi nokturnal hipoksemisi olan veya respiratuvar kas güçsüzlüğü bulunan KOAH 'lılar oldukça uygun vakalardır. Bununla beraber KOAH grubunun prognozu genellikle kötüdür. Evdeki non-invazif mekanik ventilasyon için en uygun aday: iyimser, geniş açılı bir kişiliğe sahip, stabil bir nöromüsküler veya skeletal hastalığı olan kişilerdir. Dolayısıyla non-invazif mekanik ventilasyon özellikle post-poliomyelitis olgularında faydalıdır.

*** MEKANİK VENTİLASYON & NON-İNVAZİF & KOMPLİKASYON:**

Maske rahatsızlığı, burun lezyonları, nemli burun, göz irritasyonu, sinüzit, hava açlığı, gastrik distansiyon başlıca yan etkilidir. Gastrointestinal sistem kanaması, hemodinamik instabilite, yakın zamanda üst abdomen cerrahisi geçirmiş olmak, sık aspirasyonun gerektiği durumlarda, nonkoopere olguda ve koma durumlarında uygulanmamalıdır.

*** MEKANİK VENTİLASYON & NON-İNVAZİF & KONTRENDİKASYON:**

Aşırı havayolu sekresyonu olanlara, orofarıngeal refleksleri (yutkunma, öksürme) zayıf olanlara, hemodinamiği bozuk olanlara, ciddi kardiyak aritmisi olanlara, uyumsuz hastalara uygulanmamalıdır.

*** MEKANİK VENTİLASYON & NON-İNVAZİF & UYGULAMA:**

Genel olarak 4 formda uygulanmaktadır:

- 1) Burun veya yüz maskesi ile pozitif basınçlı hava vererek
- 2) Trakeostomiden pozitif basınçlı hava vererek
- 3) Çelik akciğer, ceket veya yelek gibi apareylerle negatif basınç vererek
- 4) Diafragmanın elektriksel stimülasyonu

İdeal günlük kullanım süresi 16 saattir.

*** MEKANİK VENTİLASYON & TARİHÇE:**

En eski vücut ventilatörü tank tipinde bir non-invazif mekanik ventilatör olup 1838 yılında bir İskoç doktor tarafından tanımlanmıştır. Bu sistemde kafa dışarıda kalacak şekilde bütün vücut kutunun içinde kalıyordu. Negatif basınç ise elle çalışılan bir körük sayesinde yaratılıyordu. 1900 'lü yıllarda elektriğin kullanıma girmesi ve daha sonraki polio salgınları ile bu cihazın kullanımı yaygınlaştı. İlk elektrikli vücut ventilatörü 1928 yılında Philip Drinker adlı Bostonlu bir mühendisin geliştirdiği demir akciğerdir. 1931 yılında J.H. Emerson bu cihazı geliştirmiş ve elektrik kesildiğinde bile elle çalışması mümkün olmuştur. Emerson 'un modelinden 1930-1960 yılları arasında binlerce üretilmiştir. 1960 'lı yıllara gelindiğinde, daha iyi hava yolu koruması sağladığı için invazif pozitif basınçlı ventilasyon ön plana geçti.

*** MEKANİK VENTİLASYON & TEKNİK:**

Mekanik ventilasyon kontrollü mekanik ventilasyon ve asist-kontrol ventilasyon diye ikiye ayrılabilir. Asist-kontrol ventilasyonda ayarlanan volüm hastanın solunumu başlatmasıyla senkronize olarak hastaya verilmektedir. Kontrollü ventilasyon ise sedatize, koma ve paralizili hastalarda kullanılmaktadır.

İnvazif mekanik ventilasyonda sadece pozitif basınçlı ventilasyon uygulanabilirken noninvazif mekanik ventilasyonda hem negatif hem de pozitif basınçlı ventilasyon verilebilmektedir. Pozitif basınçlı mekanik ventilasyon modları:

- a) Kontrollü modlar (PC, VC)
- b) Yardımcı modlar (Asist/kontrol, PS, SIMV, IMV)
- c) CPAP
- d) BİPAP

*** MEKANİK VENTİLASYON & WEANİNG:**

Weaning yani mekanik ventilatörden ayırma işleminde önceleri IMV kullanılıyordu. Bunun nedeni hastanın solunumu kontrol altındayken bile spontan solunum yapabilmesidir. Sonraları intratorasik basıncın yükselmesini önlemek için SIMV tercih edilir olmuştur. Başlıca ayırma kriterleri:

- 1- Spontan tidal volüm > 5 ml/kg
- 2- Solunum frekansı < 35/dak
- 3- Dakika ventilasyon < 10 litre
- 4- $PaO_2/FiO_2 > 250$. Bu oran 200 'den fazlaysa akciğerin difüzyon fonksiyonunun yeterli olduğu düşünülür.
- 5- Rapid Shallow Breathing indeks = frekans/tidal volüm (L) oranı 100 'den küçükse hastayı yavaş yavaş mekanik ventilasyondan ayırabiliriz.
- 6- Hastayı mekanik ventilatörden ayırmada nöromusküler performansı gösteren en kıymetli parametre: maksimum istemli inspiratuvar basınç miktarıdır.
- 7- Hasta pressure support modunda 8 cm.H₂O seviyesinde yeterli tidal volümü oluşturabiliyorsa mekanik ventilatörden ayrılabilir.

Hasta mekanik ventilatörden ayrılınca venöz dönüş ve kardiyak debi artar, pulmoner arter basıncı düşer. Çünkü ventilatörün pozitif basıncı ortadan kalkmıştır.

Akut solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanan hastaların % 20-50 'si ventilatörden ayrılamaz. Ventilatörde asist yapılmadan soluk alıp vermek için hasta kendi eforu ile ventilatörün ihtiyaç valfini açması gerekir. Bu da hastanın solunum kaslarına ve diyafragma ek yük demektir. Diğer yandan endotrakeal tüpten nefes alıp vermek için normal solunum işine bir de tüpün direncinin yenilmesi için gerekli olan iş eklenir.

* MEKANİK VENTİLATÖR:

Mekanik ventilatörde inspirasyondan ekspirasyona geçiş aşamaları subatmosferik basınçla veya hastanın inspirasyon gayreti ile tetiklenen sensor 'larca temin edilir. İdeal bir ventilatör ekspirasyon volümünü ölçebilmeli ve buna göre, gerekirse hastanın kendi solunumunu bunun üstüne ilave edebilmelidir. Tetikleme mekanizması kimi ventilatörlerde basınca duyarlı kimilerinde ise akıma duyarlıdır.

* MEKANİK VENTİLATÖR & AKCİĞER HASARI:

Barotravma sonucu pnömomediasten, pnömotoraks, pnömoperikardiyum, pulmoner interstisyel amfizem, hava kistleri, intraparakimal tansiyon kaviteleri oluşabilir. Ancak ventilatör ile ilişkili akciğer hasarı sadece barotravmayı kapsamaz. Endotelial ve epitelyal permeabilitedeki artış, akciğerde sıvı dengesi gibi değişiklikleri de kapsar (Dreyfuss D, Saumon G. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 294-323).

* MEKANİK VENTİLATÖR & KOMPLİKASYON:

- 1-Respiratöre bağlı bir hastada arter basıncı düşüyor, idrar miktarı azalıyor, venöz PO₂ 30 mm.Hg 'nın altında ise periferik perfüzyon yetersizliği olduğuna karar verilir.
- 2-Respiratörün istenmeyen diğer bir etkisi hipokapnidir. PCO₂: 35-45 mm.Hg arasında tutulmalıdır. PCO₂ 'nin fazla düşmesi kardiyak debiyi azaltır, dokuların oksijen sarfiyatını artırır, havayolu direncini ise yükseltir. Hipokapniyi önlemek için mekanik ölü boşluk artırılır veya tidal volüm azaltılır. Yalnız tidal volümün azaltılması alveollerin atelektazisine neden olabilir. Bununla beraber alveollerden absorbe olmayan N₂ gazı alveollerin kollapsını önler.
- 3-Saf oksijen verildiği zaman oluşan absorpsiyon atelektazileri özellikle alt loblarda sıktır.
- 4-Mekanik ventilatör bağlantıları, zamanla biyofilmler oluşması nedeniyle, 48 saatte bir değiştirilmelidir.

* MEKANİK VENTİLATÖR & PNÖMONİ & PREDİSPOZİSYON:

60 yaş ve üstünde olmak, KOAH, koma ve şuur bozuklukları, H₂ reseptör antagonisti kullanımı, ventilatör devrelerinin haftada birden sık değiştirilmesi, tekrarlayan entübasyonlar, mekanik ventilasyon süresinin uzaması, trakeostomi varlığı, düşük albümin düzeyi, toraks veya üst batin operasyonu geçirmiş olmak ventilatör ile ilişkili pnömoni gelişmesi açısından predispozan faktörlerdir (Bahar M. Solunum 2002; 4 [Ek 2]: 297-300). Mekanik ventilasyon tedavisi gören hastanın nazogastrik olarak beslenmesi, aspirasyon riskini artırdığı için ventilatör ile ilişkili pnömoni sıklığında artışa neden olur.

*** MEKANİK VENTİLATÖR & PNÖMONİ & TANI:**

Ventilatör ile ilişkili pnömoni olan hastalarda bakteriyemi sıklığı % 2-6'dır. Trakeal aspirat kültürlerinde etken üremesi her zaman ViP varlığını göstermez. ViP varlığında bile trakeal aspirat kültüründe üreyen ajan her zaman gerçek etkeni göstermez. Endotrakel tüp takılırken ne kadar dikkat edilirse edilsin ağız-boğaz florası bakterileri trakeaya taşınır. Ağız ve boğazda olan sekresyonlar tüp kenarından alt solunum yollarına doğru aspire edilir. Bu nedenle boğazda bulunan normal flora bakterileri ve boğazda kolonizasyon yapmış mikroorganizmalar enfeksiyon bulunmaması durumunda bile trakeal aspirat kültüründe ürer. Bu nedenle direkt aspirasyon sondası ile yapılan kültürlerde üreyen etkenler gerçek patojeni göstermeyebilir.

*** MEKANİK VENTİLATÖR & TARİHÇE:**

Kendi kendine çalışan otomatik respiratörler 20. yüzyılın başında Draeger firması tarafından sırf maden ocağı kazalarında kullanılmak amacıyla yapılmıştır. 1952 yılında pozitif basınçlı ventilatörlerin kullanıma girmesiyle hasta bakımı kolaylaşmıştır.

1971 yılında Siemens-Elime şirketi, karışık elektronik ölçüm ve kontrol üniteleri bulunan basit pnömatik servo 900 ventilatörünü piyasaya sürmüştür. Akciğerlere giren ve çıkan hava akımı, özel iki adet makas valfleriyle kontrol edilirken akım ve basınç sensorları kullanılmaktadır. Cihazı kullananın verdiği komutlara uyar şekilde hava akımlara sağlanan bu sistemlere Servo veya Feedback sistem adı verilmiştir.

*** MEKANİK VENTİLATÖR & TİP:**

Zaman sikluslu, basınç sikluslu ve hacim sikluslu olmak üzere üçe ayrılırlar. Flow-tetikli cihazlar, basınç tetiklilere göre daha üstündür. Çünkü hastada solunum işini azaltırlar. Günümüzde en çok volüm-kontrollü olanlar kullanılmaktadır. Volüm kontrollü ventilatörlerde ayarlanan hava hacmi sabit olmayan bir basınç ile akciğerlere verilir. Ventilatör ayarlanan tidal volümü vermek için basıncı arttırmak zorunda kalırsa limite kadar basıncı yükseltir, limit geçildiğinde ekspirasyon valfi açılır. Bazı tip ventilatörlerde volüm kontrole ek olarak iç-çekme (Sigh) modu vardır. Bu modda volüm kontroldeki hastalara her yüz siklusta ayarlanan tidal volümün iki katı verilir. Böylece hasta mekanik ventilatörde iken esnetilmiş olur ve alveollerin atelektazisi engellenmiş olur.

Cabinet-type ventilatör = Baş ve boyun kabine dışında kalır. Bir pompa vasıtasıyla kabine içi basınç yükseltip düşürülür. Basınç düşerken hasta inspirasyon ve basınç artarken de ekspirasyon yapar. Toraks üzerine eksternal etkili bir mekanik ventilatördür.

Cuirass ventilatör = Toraks ve abdomen üzerinde intermittant olarak negatif ve pozitif basınç oluşturularak akciğerler şişer ve söner.

*** MELANOPTYSIS:**

Balgamın kömür gibi siyah gelmesini ifade eder. Kömür madeni işçilerinin masif fibrozisinde nekrotik materyalin ekspektorasyonu ile ortaya çıkarlar.

*** MELATONİN:**

Serotonin 'in pineal bezde N-asetilasyonu ile oluşur. Ardından yine pineal bez içinde 5-hidroksi grubu metilasyona uğrar.

*** MELFALAN:**

Mekloreタミン 'in bir türevidir. Hardal gazının nitrojen türevi olan ilk antineoplastik ajandır. Nötr ve alkali ortamda hızla iyonize olur ve pozitif yük kazanan iyonları DNA ile etkileşir. Hücre siklusunun her safhasında etkilidir.

*** MELIOİDOSIS:**

Güneydoğu Asya 'da endemik olan bu hastalık toprak, durgun su ve bitkisel ürünlerde bulunan Pseudomonas pseudomallei tarafından oluşturulmaktadır. Ajan insan vücuduna deriden girer. Hem insan hem de hayvanları enfekte edebilir. Hastalık etkeni inhalasyon veya ingestion (yutma) ile de bulaşabilmektedir. Hastalık seyri sırasında kutanöz püstül, diyare, artrit ve menenjit görülebilir. Kutanoz

inokülasyonun olduğu yerde lokalize lenfanjit, lenfadenit bazan da süpürasyonla apse formasyonu ortaya çıkar. Kompleman birleşmesi testinde 1/8, İHAT 'ta 1/40 'ın üzerindeki titreler tanı için yeterlidir.

* MELİİDOSİS & AKCİĞER:

Melioidosis seyri sırasında bronşitten süpüratif pnömoniye kadar değişebilen hastalık tabloları oluşabilir. Klinik bulgular arasında ateş, öksürük, hemoptizi, plöretik göğüs ağrısı ve kilo kaybı bulunmaktadır. Akciğer grafisinde üst lobları tutan nodüler veya yamalı infiltrasyonlar ortaya çıkar. Bu infiltrasyonlar birleşip kaviteleşmeye eğilimlidir. Melioidosis şu haliyle tüberküloz ile benzer bir radyolojik görünüm sergilemektedir.

* MELİİDOSİS & TEDAVİ:

Pseudomonas pseudomallei eritromisin ve penisilin 'e dirençli, kotrimoksazol, tetrasiklin, kloramfenikol ve üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı bir mikroorganizmadır. Tedavide ilk 4 hafta ikili antibiyotik (mesela kotrimoksazol ve seftazidim) daha sonraki 2-4 ay ise kotrimoksazol ile devam edilir. Eğer ekstrapulmoner süpürasyon varsa tedavi 1 yılın üzerinde devam etmelidir. Tedavisiz mortalite % 100 'e yakın, septisemik olgularda tedaviyle mortalite % 50 civarındadır.

* MEME:

Memeye lanolin veya badem yağı sürülebilir. Alkol memeye sürülmemelidir. Alkol deriyi sertleştirip çatlak ve ragad oluşumuna yol açar. Memenin derisi ince ve venöz dolaşımı iyi olduğu için nitrat preparatları meme derisinden verilir. Memede önce bez dokusu sonra yağ dokusu oluşur.

* MEME & KANSER:

Meme kanserlerinde % 60-80 östrojen, % 20-30 östrojen reseptörü vardır. Ülser veya satellit varlığı, aksiller ödem olması evre 4 'ü gösterir.

Meme kanseri kadında en sık görülen kanserdir. İnsidans yaşla artar. Emzirme meme kanseri riskini düşürür. Meme kanseri solda daha sıktır. En çok akciğer ve kemiğe metastaz yapar. Bunu kemik, sürrenal, deri ve overler izler. Pektoralis majoru infiltre edip kostalara saldırır. % 55 üst-dış kadranda, % 20-25 areola 'da, % 15 üst-iç, % 10 alt-dış, % 5 alt-içtedir. Üst-içte yerleşen meme kanserleri arteria mammaria interna lenfatiklerini tutup karşı memeye atlar.

Meme kanserlerinin % 1 'i erkeklerde görülür. Erkeklerdeki meme kitlelerinin % 90 'ı maliyindir. Meme kanseri kadınlarda 50, erkeklerde 60 yaş civarında gözlenir (Thomas DB. Epidemiol Rev 1993; 15: 220-31). Mısır 'da Bilhariasıs 'li hastalarda karaciğer harabiyetine bağlı hiperöstrojenizm oluşması sonucu meme kanseri sık görülür. Aynı şekilde östrojen tedavisi alan travestiler ile prostat kanserlilerde de risk artar. Erkek meme kanserlilerin % 20 'sinde jinekomasti vardır (Özsöz A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1998; 12: 43-8). Genellikle kanlı olan meme başı akıntısı erkek olguların % 14 'ünde kadınların ise % 3 'ünde görülür. Erkeklerde pektoral kasın sık tutuluşu nedeniyle radikal mastektomi ve ardından adjuvan radyoterapi yapılır. Tanı konduğunda olguların yarısında aksiller lenf bezi metastazı vardır. Bununla beraber 10 yıllık sağkalım aksiller lenf bezi metastazı olmayanlarda % 84, olanlarda ise % 44 bulunmuştur (Vetto J et al. Am J Surg 1999; 177: 379-83).

* MEME & FİBROKİSTİK HASTALIĞI:

Kör duktus adenozisi, fibrozis, apokrin metaplazi, yağ dokusunun olmaması ile karakterizedir.

* MENAPOZ & HORMON:

Menapoz, hipergonadotropizm ile karakterizedir. Perimenapozda overdeki oosit ve foliküllerin azalmasına bağlı inhibin azalır ve FSH artar. Ovulatuvar fonksiyonların azalmasına bağlı olarak foliküler östrojen değerleri düşünce bu defa da LH artar.

Menapozda sürrenalden gelen androstenedion östrona dönüştürülür. Östron menopoz sonu östrojendir. Postmenapozal ateş basması LH-RH 'ın pulsatil salgısıyla senkronudur. Olay aslında bir vazomotor bozukluktur.

* MENAPOZ & KEMİK:

Menapozda trabeküler ve kortikal kemik kaybı gelişir. Östrojen replasmanı menopozdaki osteoporoz insidans ve şiddetini azaltırken kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi de düşürür.

* MENAPOZ & KLİNİK:

Ortalama menapoz yaşı 52 'dir. Adet kanamaları 1 yıldır olmayan bir kadın menapoza girmiş demektir.

* MENAPOZ & VAJİNA:

Menapozda vajen epiteli inceler. Soluk pembe renk alır. Bulanık akıcı bir salgı görülebilir. Subepitelyal damarlar belirgindir. Damardaki sklerotik değişiklikler ve epitelyal yetmezlik nedeniyle subepitelyal peteşiyal kanamalar oluşur. Kolposkopide lenf folikülleri çevresinde örümcek ağı gibi damar kıvrıntıları olur. Vajen duvarı buruşup fluora neden olabilir.

* MENARŞ:

Monofazik bir siklusun çekilme kanamasıdır. Sıcak iklim, piknik tip, uzun boy, şehirde yaşama, iyi beslenme, erken evlenme menarşın erken olmasına yol açarken sporla ilgilenme menarşı geciktirir. 8 yaşın altında menarş görülmesine pubertas precoks denir.

Ossa sesamoidea radyolojik olarak belirdikten sonra 1-2 sene içinde menarş olmalıdır. Sesamoid kemik 10 yaş civarında belirir. Menarşın geç olması over hipoplazisini gösterebilir. Overe hipoplazik ise bu genital organ hipoplazisine yol açar. Dolayısıyla menarşı geç görenlerde atoni kanaması ve ağrı zaafiyeti eğilimi fazladır.

* MENARŞ & PATOGENEZ:

Adrenerjik sinir sisteminden gelen katekolamin salgısı pulsatil LH salgısına yol açmıştır. Oysa bazal LH ve FSH salgısı arka hipotalamustaki nukleus arkuvatusun etkinliğine bağlıdır. Östrojene bağlı negatif feed-back mekanizma hipotalamustaki nukleus arkuvatus bölgesindeki LRH nöronları aracılığıyla gerçekleşir. Östrojenin pozitif feed-back 'i ise ön hipotalamusta bir yerlerdedir. Bu bölgede androstenedionu östrona dönüştüren bir enzim sistemi vardır. Aynı sistem östradiolden "katekol östrojen" oluşturur. Katekol östrojen hem katekolamin agonisti hem de antagonisti gibi davranabilir. Pozitif feed-back için östrojenin katekol-östrojene dönüşmesi gerekir. Bu da bize gerekli kritik östrojen düzeyi ve doz-süre etkisini açıklayabilir. Bu sistem mikrozomlardaki p450 sitokromundaki mono-oksijenaz bağımlıdır.

* MENDELSON SENDROMU:

Mide asid sıvısının solunum yollarına kaçmasına bağlı dispne, siyanoz, taşikardi, ekspiratuvar raller duyulmasıdır. Aspirasyonu izleyen 2 saat içinde dispne, bronkospazm, köpüklü nonpürülan balgam ekspektorasyonu başlar. Hipoventilasyon, intersisyal eksudasyon nedeniyle oksijen difüzyonunun bozulması, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği ve fizyolojik şant oluşması nedeniyle hipoksemi meydana gelir. PO₂ 35-50 mm.Hg dolayındadır. Sendromun ortaya çıkışında önemli olan aspiratın pH 'ı ve volümüdür. Sendromun oluşabilmesi için birkaç yüz cc. sıvının aspire edilmesi gerekir. Yine sendromun oluşabilmesi için aspiratın pH 'ının 2.5 'un altında olması gerekir. Deneysel çalışmalarda asidin akciğer yüzeyine 15-18 saniyede ulaştığı ve 3 dakika içinde atelektazilerin meydana geldiği gösterilmiştir. Bazallerde dağınık infiltrasyonlar vardır. Akciğer içindeki hemorajiler ve küçük atelektazilere bağlı olarak kompliyans düşer. Peribronşiyal kanama ve eksudasyon, akciğer ödemi ve akciğer içinde nekroz alanları meydana gelir. Aspirasyonu engellemek için hastayı Sims pozisyonuna getirebiliriz. Tedavide hipoksi düzeltilmelidir. % 100 oksijen intrapulmoner şantları azaltır. Sık trakeal aspirasyon yapılır. Komplike olursa antibiyotik başlanır. Mendelson sendromu olguların % 62 'sinde 1 haftada hızla iyileşirken, % 12 'sinde 24 saat içinde ARDS ile ölüme sebebiyet verebilir. Mortalite % 30-70 'dir

* MENENJİT:

Beyin-omurilik sıvısının ksantokromik olması hemolizi gösterir. Tüberküloz ve kriptokoklarda ksantokromik beyin-omurilik sıvısı görülebilir. Tedaviden 72 saat sonra ateş sürüyorsa subdural efüzyon olabilir.

* MENENJİT & MENİNGOKOK

Meningokok portörleri toplumda % 70-80 ise menejit salgını olur. % 25 civarında ise sporadik olgular görülür. Enkübasyon süresi 3-5 gündür. Makülopapüler döküntünün çevresinde peteşiyal döküntü

vardır. Döküntü çok hızlı ilerler ve 24 saat içinde tüm vücudu kaplayabilir. Tedavide kristalize penisilin (400.000 Ü/kg), kloramfenikol (100 mg/kg) kullanılır.

*** MENETRIERE HASTALIĞI:**

Vertigo, tinnitus, kulakta dolgunluk hissiyle birlikte olan işitme kaybı episodları görülür.

*** MENİNGOKOK:**

Meningokoklar Gram-negatif diplokokturlar. Meningokoklar Tayer-Martin besiyerine ekilir. Meningokok polisakkaritini içeren aşı tek doz subkutan yapılır. Meningokoka antikor yanıtının oluşması için minimum 5 gün gerekir. Bu yüzden aşı rifampisin ile verilir. Meningokoklar kapsüllüdür.

*** MENS:**

Arterler endometriyumda hızla büyüdüğü için spiralleşirler. Sonuçta vazodilatasyonlu veya vazodilatasyonsuz staz meydana gelir. Azalmış steroid ortamında prostaglandinler artar ve şiddetli bir vazokonstriksiyon oluşur. Arteriyollerin konstrüktif tıkanması, kanı venlere iter ve subepitelyal hematomlar oluşur. Sonuçta anoksi, doku ve damar hasarı gelişir. Hücre lizisi lizozomlardaki asid hidrolazlar serbestleştirir. Böylece mens meydana gelir. Yüzeysel stroma hücreleri gerçekte metaplaziye uğrayarak epitele dönüşebilirler.

Mens kanı, içindeki proteazlar nedeniyle pıhtılaşmaz ve bol lökosit içerir. Mens kanı kötü kokuyorsa nekrotik bir olay vardır. Kanseri, nekrotik polip, plasenta ve zar retansiyonu söz konusu olabilir. Her ay mensle 20 mg. demir kaybedilir. Mens kanı yüksek oranda arsenik içerir. Normalde kanda % 100 mikrogram arsenik varken mens kanında % 320 mikrogramdır.

*** MENSTRÜEL SIKLUS:**

Endometriyum bazal tabakadaki bezlerin kasla doğrudan temas halindeki büyüyen uçları görünürde progesterona cevap vermeyen olgunlaşmamış türde bir epitelle döşelidir. Bu yüzden premenstrüel dönemde bile sadece proliferatif bir örnek görülebilir.

Sekretuar etkinliğin en erken histolojik kanıtı subnükleer vaküollerdir. Sekretuar fazda endometriyum bez lümenlerinde glikojen gösterilebilir. Progesteron, endometriyumda lizozomları artırır. Endometriyumun bazal tabakası sadece östrojene yanıt verir. Yani progestasyonel ilaçlar ancak endometriyumun fonksiyonel bölgesini etkileyebilirler. Yalnız sekresyon fazının sonunda endometriyum kalınlığı 5-6 mm 'ye ulaşır.

Siklusun ilk yarısında plazmadaki az miktardaki progesteronun yarısı overlerden yarısı böbrek üstü bezinden gelir.

Proliferatif dönemde endometriyumda esteraz, RNA, alkalen fosfataz, beta-glukuronidaz artarken, sekretuar dönemde asid fosfataz ve dehidrogenazlar artar. Midproliferatif peryoddan sonra golgi cisimlerinin sayısı ve karmaşıklığı artar. Mitokondriler büyüyüp daha fazla sayıda krista geliştirirler. Geç proliferatif dönemde mitokondriler bazalde, ribozomların ve birleşen glikojen sahalarının çevresinde toplanırlar.

Adet düzeni Kalkenbach şemasına çizilmektedir. Surrenal ve tiroid hastalıklarında mens bozukluğu görülebilir.

*** MEPERİDİN:**

Analjezik etkisi morfinden 10 kat daha potenttir. Ancak etki süresi kısadır. Eliminasyon ömrü 3.2 saattir. İntramusküler yolla 1 mg/kg, intravenöz yolla 0.2 mg/kg kullanılır. Meperidin 'in intravenöz uygulamasından sonra hipotansiyon oluşabilir. Meperidin de morfin gibi histamin salınımına neden olmaktadır. Gerek myokard kontraktibilitesini düşürerek gerekse periferik vazodilatasyon yaparak kardiyovasküler depresyon oluşturur. Yalnız myokardı supresse edici etkisi morfinin 20 katıdır. Morfinin tersine taşikardiye neden olabilir. Bu önemli yan etkileri nedeniyle meperidin 'in kardiyovasküler rezervi kısıtlı hastalarda kullanılması sakıncalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğunda ise metaboliti nopetidin birikmekte ve santral eksitator etkiler oluşmaktadır.

*** MEROPENEM:**

Yeni bir karbapenem türevidir. Bakterisid etkili bir antibiyotiktir. Plazma yarı ömrü 1 saat olup plazma proteinlerine % 2 oranında bağlanır. İmipenem 'e göre beta-laktamazlara daha dirençlidir. Ayrıca

imipenem kadar güçlü bir beta laktamaz indükleyicisi değildir. Dehidropeptidaza dayanıklı olduğundan silastatin ile kullanmak gerekmez. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus suşlarına imipenem 'den daha az etkilidir. Buna karşılık Gram-negatif 'lere etkisi imipenem 'den daha fazladır. Örneğin enterobakterilere 2-4 kat, Hemofilus influenza 'ya 8-32 kat daha etkilidir. İmipenem 'in Pseudomonas aeruginosa 'daki başlıca hedefi penisilin bağlayan protein-2 iken meropenem yüksek bir penisilin bağlayan protein-3 afinitesine sahiptir. (3x500 mg) veya (3x1 gr) dozlarında, menenjitte (3x2 gr) kullanılır. İlaç 15-30 dakika süren bir intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır. Meropenem 'de nörotoksik yan etkiler görülmemiştir.

*** MESANE & KANSER & ETİYOLOJİ:**

Karadeniz bölgesinde otlaklarda fazla miktarda eğrelti otu bulunmaktadır. Bu otla beslenen sığır ve ineklerin mesanelerinde mesane kanseri husule geldiği Prof.Dr. Mahir Pamukçu tarafından gösterilmiştir. Aynı araştırmacı eğrelti otu ile beslenen deney hayvanlarında mide, barsak ve mesane kanserinin de oluşabileceğini göstermiştir. Pamukçu eğrelti otundaki kanserojen maddelerin inek sütüyle atıldığını da göstermiştir.

Tütünün mesane kanseri yaptığını 1931 'de Roffo göstermiştir. Bu araştırmacı tütün ziftinden yapılmış tabletleri sıçanların mesanesine koymak suretiyle 7-8 ayda mesane kanseri husule getirmiştir. 1950 'de Holsti ve Ermala, farelerin dudak ve ağız mukozasına 5 ay müddetle tütün zifti sürmek suretiyle deneyi 12 ay devam ettirmişler. Deney sonunda hayvanların dudak ve ağız mukozasında herhangi bir değişiklik olmamış fakat mesanelerinde papiller karsinom ortaya çıkmıştır.

*** MESANE & KANSER & İNTRAKAVİTER TEDAVİ:**

Yüzeyel mesane tümörlerinde rekürrensleri ve progresyonu önlemek amacıyla transüretal tümör rezeksiyonu sonrasında intrakaviter tedaviler uygulanmaktadır. İntrakaviter tedavide en sık kullanılan ajanlar tiotepa, mitomycin C, doksorubisin ve BCG 'dir. Bu ilaçların tümü tümör rekürrensini önlemede tek başına transüretal rezeksiyon ile karşılaştırıldığında daha başarılıdırlar. Ancak BCG 'nin daha etkin bir tedavi ve profilaksi sağladığı gösterilmiştir.

İlk kez 1976 yılında Morales ve arkadaşları düşük dereceli mesane tümörlerinin tedavisinde intravezikal BCG kullanmışlardır. Klinik uygulamada BCG üç amaçla kullanılmaktadır:

- 1) Profilaksi sağlamak
- 2) Papiller transisyonel hücreli karsinomlarda rezidüel tümörü tedavi etmek
- 3) Karsinoma in situ hastaların tedavisi

İntrakaviter BCG tedavisinin yan etkileri: ateş, hematüri, granümatöz prostatit, sistemik enfeksiyon ve BCG sepsisidir.

*** MESLEK & AKCİĞER:**

Meslek ile ilgili toksik reaksiyon en sık ciltte sonra akciğerde görülür. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen meslek hastalığı meslek astımı iken gelişmemiş ülkelerde en sık pnömokonyoz görülür. Dünyada en çok rastlanılan pnömokonyoz ise silikozistir. Meslek ile ilişkili havayolu hastalığı bronşiyal hiperreaktivite olmadan (endüstriyel bronşit) veya bronşiyal hiperreaktivite ile (mesleksi astım) kendini gösterir. Endüstriyel bronşitte latent peryot yok iken mesleksi astımda havayollarının duyarlaşması için bir latent peryot gerekir. Ancak klorür gazı, amonyum, asid anhidr ve diizosiyanatlara bağlı meslek astımında bu latent süre birkaç saat olabilir. Mesleksi astımda çok düşük konsantrasyonlardaki ajan bile bronkospazm yapabilir. Endüstriyel bronşitin en sık nedeni pamuk tozları iken tahıl tozları da bu tabloya yol açabilmektedir. Mobilyacılık yapanlarda mesleksi astım, kronik bronşit, astmatik olmayan kronik havayolu obstrüksiyonu, hipersensitivite pnömonisi, organik toz toksik sendromu görülebilir. Odun tipleri içinde kızıl sedir ağacı en çok meslek astımına neden olandır.

Ağır metaller solunum sisteminde havayolu irritasyonu sendromu, astım, intersisyonel pnömonitis veya mikst-toz pnömokonyoz yapabilirler. Kitaichi ve arkadaşları ağır metallere bağlı intersisyonel pnömoninin 3 tipte olduğunu göstermişlerdir. Bunlar deskumatif intersisyonel pnömoni, dev hücreli intersisyonel pnömoni ve usual intersisyonel pnömonidir.

*** MESLEK & ALLERJİ & FIRINCI:**

Fırıncılarda en bilinen meslek ile ilişkili, gerek allerjik solunum yolu hastalığı (astma, rinit) gerekse kontakt dermatit yapan ajan alfa-amilazdır. *Aspergillus oryzae* 'den elde edilen bu enzim çavdar veya buğday unu tozları içinde bulunabilmektedir. Maruziyeti olan olguların % 24-40 'nda alfa-amilaz allerjenine sensitizasyon olduğu saptanmıştır.

*** MESLEK & ÇAY:**

Camella sinensis tozlarına maruz kalmak akut (boğazda yanma, nazal akıntı veya kanama, gözde iritasyon, baş ağrısı) ve kronik (öksürük, balgam, dispne) semptomlara sebep olabileceği gibi allerjik tablolara da (mesleksi astım) yol açabilir. Çay tozlarına kronik maruziyet sonucu küçük havayolu obstrüksiyonu gelişebilir. Uragoda adlı araştırmacı çay bitki işçilerinde % 5.6 oranında aktif/inaktif akciğer tüberkülozu saptamıştır.

*** MESON:**

Atomun çekirdeğinde nötron devamlı protona, proton ise nötrona dönüşmektedir. Pozitif yüklü bir meson alan nötron protona dönüşürken negatif yüklü bir meson alan proton ise nötrona dönüşmektedir.

*** METABOLİZMA:**

Normal insanda oksijen tüketimi kritik bir alt sınır değerin üstüne çıkıldığında platoya ulaşır. Oysa sepsisli hastalarda, kalp debisi veya oksijen sunumu arttırıldıkça oksijen tüketiminin geniş bir yayılım aralığı boyunca çoğalmaya devam ettiği bildirilmiştir. Aynı durum obstrüktif sleep apne sendromu, pulmoner vasküler hastalık ve karaciğer hastalıklarında da söylenmiştir. İnsan vücudunun mekanik verimi % 20-25 kadardır. Yani total enerjinin % 75 'i ısıya dönüşür.

En yüksek ateşte metabolizma hızı % 100 artarken maraton yarışı sırasında normalin % 2000 'i olabilmektedir.

*** METAKOLİN:**

Asetilkolin analogudur. Muskarinik postgangliyonik parasempatik reseptörleri uyarır.

*** METALİK KATILAR:**

Potasyum, sodyum, kalsiyum, magnezyum, alüminyum ve çinko bu gruptadır. İyonlaşma enerjileri düşüktür. Katı halde metal atomlarını metal bağı birarada tutar. Elektronları çok oynaktır. Böyle olunca da elektriki iyi iletirler. Değerlik elektron sayıları arttıkça metal bağıının kuvveti artar.

*** METAMİZOL: Novalgine**

Pirazonon türevidir. Siklo-oksijenaz inhibisyonu yapar. Gastrointestinal sistemden 4-metil amino-antipirin 'e dönüşerek emilir. Karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma ömrü 4-7 saattir. Metabolitleri özellikle böbrekle atılır. Hemolitik anemi, trombositopenik purpura, agranülositoz, aplastik anemi, allerjik deri reaksiyonu, hipotansiyon, bulantı, enjeksiyon yerinde ağrı yapabilir. Alkol metamizolün etkisini arttırır. Metamizol idrarı kırmızıya boyar. Glikoz-6-fosfat-dehidrogenaz eksikliğinde novalgine kullanılmaz.

*** METHEMOGLOBİNEMİ:**

Azot oksitleri akciğer periferine ulaşınca burada su ile birleşerek nitrik ve nitroz asidlere dönüşürler ve methemoglobinemi yapabilir. Oksijen satürasyonu düşük olmasına siyanoza rağmen hastada hipoksemi yoktur. Methemoglobinemi sonucu kahverengimsi bir siyanoz oluşur. Methemoglobin seviyesi spektroskopik inceleme ile yapılır. Genellikle methemoglobin düzeyi total hemoglobinin % 20 'si üzerine çıkmadan semptom oluşturmaz. Tedavide % 1 'lik metilen mavisinden 1-2 mg/kg dozda intravenöz infüzyon yapılır. Yanıt alınmazsa doz tekrarlanabilir. Yine yanıt alınmazsa kan transfüzyonu denenir.

*** METİL-DOPA:**

Eritrositte yeni antijenik determinatlar oluşturur. Dolayısıyla otoimmün hemolitik anemiye neden olabilir.

*** METİLFENİDAT:**

İntravenöz metilfanidat (Ritalin) kullanımı sonucu hastaların % 80 'inde hemoptizi, wheezing ve % 90 'ında solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif ve restriktif patern görülür. Literatürde metilfenidat toksisitesi sonucunda ölen 7 hastanın hepsinde alt lobları tutan panlobüler amfizem saptanmıştır. Etki mekanizması bilinmemektedir.

*** METİL-PREDNİSOLON:**

Prednisolon 'a 6. pozisyonda bir metil grubu eklenmesiyle oluşur. Prednisolona göre akciğer asinuslarına daha iyi penetre olur. Bu yüzden fibrotik akciğer hastalıklarında tercih edilmektedir.

*** METİSERGİT:**

Serotonin antagonisti.

*** METİSİLİN:**

Aside duyarlı olduğu için ancak paranteral kullanılabilir. Hızla böbreklerce atılır. Proteinlere az bağlandığı için (serbest fraksiyonu daha fazla olacağı için) sepsiste en çok tercih edilen antistafilokoksik penisilindir.

*** METİYONİN:**

DNA, RNA ve proteinlerin metilasyonu için gereklidir.

*** METOKLOPRAMİD:**

Dişabetik gastroparezi, özefajeal reflünün tedavisinde kullanılan nöroleptik bir dopamin reseptör antagonistidir. Metoklopramidin dopamin reseptörlerine afinitesi klorpromazine eşittir. Serum LTH artışına neden olabilir. Dolayısıyla galaktore yapabilir. Yüksek dozlarda metoklopramid, dopamin ve 5HT3 reseptörlerine etki eder ve kemoterapi nedeniyle kusmaya karşı kullanılır. Sisplatinli rejimlerde emezisin tam ve etkin kontrolü için 3 mg/kg dozda kullanılması önerilmektedir (Kris MG et al. Cancer 1985; 55: 527). Nöroleptik bir ilaç olduğu için ekstrapiramidal hareket bozukluğuna (parkinsonizm, ataksi, akatizi, distoni) yol açar. 3 mg/kg dozdan kullanıldığında % 8 civarında akut distonik reaksiyonlara yol açmaktadır.

*** METOTREKSAT:**

Metotreksat, dihidrofolat redüktazı inhibe eden bir antimetabolittir ve birçok kemoterapi protokolünde, romatoid artrit ve psöriazis gibi nonneoplastik hastalıklarda kullanılmaktadır. C5a, LTB4 gibi mediyatörleri inhibe ederek kemotaksisi durdurur. Metotreksat anti-mitotik etkisiyle mononükleer hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederken PAF 'ın indüklediği nötrofil ve eozinofil kemotaksisini de bozmaktadır. Metotreksat 0.25-0.50 ve 1 mg/kg dozda sistemik yoldan kullanıldığında geç faz astmatik yanıtta lenfosit, eozinofil ve nötrofillerin havayolu akümülyasyonunu inhibe edebilmektedir. Bununla beraber ciddi, steroid bağımlı astımlılarda metotreksatın önemli bir faydasının olmadığı bildirilmiştir. Lösemide intratekal yolla da verilebilir. Metotreksat assit veya plevra sıvısında akümüle olabilir. Metabolizması hem hepatik hem de intrasellülerdir. Atılım başlıca böbreklerle gerçekleşir.

En önemli yan etkisi myelosupresyondur. İkinci yan etkisi gastrointestinal sistem enflamasyonu ve ülserasyonlarıdır. Yan etkiler intravenöz folinik asitle tedavi edilebilir. Metotreksat 'a bağı pnömonitis, pulmoner fibrozis, plörit, hepatik toksisite, alopesi ve infertilite meydana gelebilir.

*** METOTREKSAT & YAN ETKİ & AKCİĞER:**

En önemli komplikasyonu (% 7-8) akut alveoler infiltrasyondur. Metotreksat, hipersensitivite reaksiyonuna sekonder hiler lenfadenopati yapabilir. Daha çok akut lenfoblastik lösemili çocukların % 10 'unda olmak üzere tedavinin başlangıcından 7-14 gün sonra başlayan ateş, nonproduktif öksürük, hipoksemi ve bilateral intersitisyel ve yer yer alveoler opasitelerle karakterize pnömonitis şeklinde görülür. Bu hastaların yarısında hipersensitivite pnömonisine bağı olduğu düşünölen periferik kan eozinofilisi görülür. Parankim biopsisinde interstitiyel enflamasyon ve olguların 1/3 'ünde granöloma formasyonu izlenir. Metotreksata bağı pulmoner toksisite gelişenlerin % 10 'unda hiler lenfadenopati ve plevral efüzyon görölmektedir. Subklinik toksisiteyi saptamada DLCO 'nun anlamlı olmadığı saptanmıştır. Toksisitenin gidişi değışkendir. İlacın stoplanması ve eğer klinik tablo ciddi ise

kortikosteroid ilavesi önerilmektedir. Literatürde metotreksat toksisitesi geliştikten sonra ilacın stoplandığı; tam regresyondan sonra tekrar metotreksat verilince toksisite gelişmediğini bildiren yayınlar vardır. Akciğer grafisinde diffüz, ince intersisyel infiltrasyonlar vardır.

*** METRON:**

Yunanca ölçü demektir.

*** METRONİDAZOL:**

Düşük molekül ağırlığında olduğu için kolayca bakterinin içine diffüze olur. Per oral iyi emilir. Plevral ampiyem sıvısı ve beyin apsesine bile penetre olur. İlacın çoğu karaciğerde metabolize olur. Dozun % 15 'i idrarla değişmeden atılır. Yarılanma süresi 8 saattir. Standart oral doz: 3 x 400 mg 'dır.

Anaeroblar arasında sadece mikroaerofilik streptokoklar metronidazole dirençlidir. Tüm aeroblar ise dirençlidir. Pseudomembranöz kolit, nonspesifik vajinit, amebiyazis, giardiyazis ve trikomoniyaz tedavisinde kullanılır. Epigastrik rahatsızlık, diyare, reversibl nötropeni ve kutanöz reaksiyonlara neden olabilir.

*** METRONİDAZOL & YAN ETKİ:**

Bulantı, kusma, iştahsızlık, glossit, paslı dil, metalik tat yapabilir. En ciddi yan etkiler nörolojiktir: Ataksi, periferik nöropati gibi. Pseudomembranöz kolit ve reversibl nötropeni nadir görülen yan etkilerdir. Warfarin 'in karaciğer metabolizmasını inhibe ettiği için hemorajik diyateze neden olur.

*** METZGER BULGUSU:**

Akut apandisitte karın duvarındaki refleksler kaybolur.

*** MEZENKİMAL TÜMÖR:**

Bu tümörler bağdokusu, yağ, düz ve çizgili kas, kan damarları ve lenfatik kanallardan köken alan tümörlerdir: Lipom, fibrom, hemanjiyom, lenfanjiyom gibi. Mezenkimal tümörler içinde en sık görüleni lipomdur.

*** MEZENTERİK LENFADENİT:**

Geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası ortaya çıkmaktadır. Etiyolojide Adenoviruslar suçlanmaktadır. Apandisit kliniğini taklit eder. Yalnız hasta sola döndürülürse karındaki hassas bölge de sola döner. Akut mezenterik lenfadenit en sık terminal ileumun mezenterini tutar.

*** MEZANTER ARTER & OBSTRÜKSİYON:**

Ani ve şiddetli bir ağrı göbek civarında duyulur. Devamlı olan bu ağrı bele veya omuza yayılabilir. Gaz-feçes çıkmaz. Ama bazan da diyare olur. Hatta kanlı diyare bile görülebilir. En sık neden: alttaki kalp hastalığına bağlı embolidir. Kalpte trombüs en sık kalp kapakçıklarında oluşur. Trombüsün kopması için fibrilasyon şarttır. Akut mezanter arter tıkanmasında ilk 6-8 saatte operasyon yapılmalı, aritmisi ve şiddetli kalp hastalığı olanda mezanter arter tıkanması unutulmamalıdır. Mezanter ven tıkanması ödem nedeniyle arteri de tıkayabilir. Hasta hızla şoka girer, genel durumu hızla bozulur. Mezanter arter tıkanıklığında karın solunuma eşlik eder, yumuşak ve gevşektir. Epigastrium ve göbek çevresi derin palpasyonla hassastır. Barsak sesleri önce artar, gangren sonucunda peritonit gelişince barsak sesleri ortadan kaybolur. Parasentezde serosanginö efüzyon alınır. Lökosit 40.000/mm³ ' ün üzerine çıkabilir.

*** MEZANTER & KİST:**

Sağ hipokondriumdan sol fossa iliyaka 'ya doğru hareket ettirilebildiği halde mezanterin arkaya yapıştığı yer olan sol hipokondrium ile sağ fossa iliyaka 'ya doğru hareket ettirilemez.

*** MEZOTEL HÜCRESİ:**

Seröz boşlukları döşeyen mezotel hücrelerinin çapı ve boyutları, yassıdan silindirik forma kadar değişmektedir. Visseral ve parietal plevra mezotelleri arasında 10-20 mikron genişliğinde bir alan vardır. Söz konusu mezotel hücreleri içinde bol miktarda, agranüler endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciği bulunmaktadır.

Mezotel hücreleri TxA2, PGI2 üreterek lokal kan akımını düzenlerler. Ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü üreterek plevral aralıkta trombus oluşumunu engellerler. Mezotel hücreleri plevral sıvıda bulunan hyalüronik asid gibi glikozaminoglikanların temel kaynağıdır. Salgıladıkları hyalüronik asid ile plevra yüzeyinin kayganlığını sağlarlar. Plevra hasarından sonra normal strüktürün yapılanma sürecinde önemli rol oynarlar. Mezotel hücreleri plevradaki çıplak yüzeylere göç edip proliferasyon olurlar. Sitokin aracılı glikozaminoglikan sentezi, kollajen ve elastin salınımı doku tamiri ve submezotelyal bağdoku oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Mezotel hücreleri kollajenaz ve matriks metalloproteinaz ile plevra bağdokusunun remodeling sürecine katılırlar. Ayrıca aktif transport ve fagositoz yapabilme özellikleri de vardır.

Mezotel hücreleri sekretuar özellikleri sayesinde ekstrasellüler matriksin makromoleküler komponentleri, nötrofil kemotaktik faktörleri ve fibrinolitik maddeleri salgılayabilirler. IL-1 ve TNF mezotel hücrelerinden plazminojen aktivatör inhibitör salınımını tetikleyerek plevral yüzeyde fibrin depozisyonuna ve lokülasyona neden olabilir. Benign enflamatuvar işlevler karşısında da mezotel, atipik mitoz ve proliferasyon gösterebilir.

* **MEZOTELYOMA:**

Mezotelyoma periton, perikard veya tunika vaginalis 'teki mezotel hücrelerinden köken alabilmekle beraber olguların % 80 'ni plevral orjindir. **BAKINIZ PLEVRA & MEZOTELYOMA**

* **MGS04: EPSON TUZU**

Safra kesesini büzmektedir.

* **MHC ANTİJENLERİ:**

Class I çekirdekli hücrelerde bulunur. Sitotoksik T hücre aktivitesiyle ilişkilidir. Class II ise DR, DQ, DP lokuslarındadır. Makrofaj, B lenfosit, aktive T lenfositleri ve dendritik hücre yüzeyindedirler. T helper hücrelere antijen sunarlar. Class III ise TNF, HSP, 21 hidroksilazdan sorumludur.

* **MIF: Migration Inhibitory Factor**

T lenfositlerince yapılır. Mononükleer fagositler üzerine etkilidir.

* **MİDAZOLAM:**

İmidobenzodiazepinler ailesine ait olup, taşıdığı imidazol halkası ile suda çözünürlük ve hızlı metabolize olma özelliği kazanır. Kan-beyin bariyerini kolay geçer. Sedatif, anksiyolitik, antikonvülzan ve myorelaksan özelliği vardır. Diazepamı göre en az 3-4 kat daha güçlüdür. Doza bağlı olarak uyuklama halinden derin hipnoza kadar değişen sedasyon oluşturur. Eliminasyon yarıömrü 2 saattir. Metabolitleri farmakolojik olarak aktif olsa da yarılanma ömürleri midazolamdan daha kısadır. Yaşlı olgular midazolama daha duyarlıdır. Düşük dozda midazolam tidal volümü azaltırken solunum sayısını arttırmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde ilacın dağılım volümü ve klirensi artmakta ancak değişiklikler minimal olmaktadır. İleri derecede karaciğer yetmezliği bulunmadıkça midazolam için normal farmakokinetik profil olmaktadır. Yalnız midazolam sürekli infüzyon şeklinde uygulandığında, birikmeye başlar ve uzun etkili ilaç gibi davranır. Sürekli infüzyonlara tolerans çabuk gelişir ve ilaç kesilince de çekilme semptomları gözlenebilir. Sürekli midazolam infüzyonlarının hastanede yatış süresini uzattığı, mekanik ventilasyon ve trakeostomi ihtiyacını arttırdığı gösterilmiştir (Ostermann ME, et al. JAMA 2000; 283: 1451-9).

* **MİDE & ANATOMİ:**

Diafragmanın abdominal fasyası freno-özefajeal bağı (Laimar bağı) oluşturur. Özefagus-mide arasında ven plexusu vardır. Özefagus mideye oblik girmektedir: Hiss açısı.

* **MİDE & DİLATASYON:**

Mide iyi boşalmadığı için meydana gelmektedir. Sık ve bol kusma vardır. Göbekte distansiyon gözlenir.

* **MİDE & DÜŞÜKLÜK:**

Epigastriyumda aorta pulsasyonunun palpe edilebilmesi mide düşüklüğü için patognomoniktir. Mide içindeki gaz-besin normalde pulsasyonu geçirmezken mide düşünce aorta ile deri arasında sadece omentum minus kalır. Hastanın karın organlarını yukarı kaldırırsak rahatlama hisseder. Aniden bırakırsak epigastriyumda ağrı duyar.

*** MİDE & FİZYOLOJİ:**

İntratorakal negatif basınç ve pozitif abdominal basınç kardiyo-özefajeal basınçtan sorumludur. Kardiya daki sirküler kaslar, diyafragma krusu ve midenin yukarısında oblik yerleşmiş kas demetleri kardiya basıncına katkıda bulunurlar.

*** MİDE & HİSTOLOJİ:**

Mide antrumunda gastrin salgılayan G hücreleri vardır. Corpusta parietal hücreler yerleşmiştir.

*** MİDE & KANSER:**

Mide ülserlerinin % 10 ‘u maliyndir. Erkeklerde ve 50-60 yaşta sıktır. Gastritik semptomlarla kendini gösterir. 40 yaşın üstünde mide şikayeti olanda kanserden şüphelenilmelidir. Hele anemi, midede hipoasidite varsa radyografi, gastroskopi ve biyopsi, hatta eksploratris laparotomi göz önüne gelebilir. Kruvatura major ve pylora yakın bölgedeki ülserlerin kanser olma riski fazladır. Mide kanseri en sık antrumdadır. Antrumdaki mide kanseri palpabldır. Corpus, fundus ve kardiadaki kanserler nonpalpabldır. Mide kanseri ilerleyince epigastriyumda köseleye benzer sertlik alınabilir (AYRAL’IN KÖSELE BELİRTİSİ). Radyogramda dolma defekti ile peristaltik dalgaların burada kesilmesi göze çarpar. Virchow bezi ve karaciğer metastazı sıktır. Mide kanseri serozayı aşarsa Douglas boşluğunda birikir. Buna BLUMMER ‘İN REKTAL RAFİ denir.

*** MİDE SONDASI: Levine tübü.**

*** MİGREN:**

Migren ağrısını gidermek için alfa dalga üreticileri İngiltere ‘de kullanıma girmiştir.

*** MİKA:**

Bir alüminyum silikattır. Isıya dayanıklı ve şeffaftır. Mika tozlarının inhalasyonu retiküler tipte dansite artışları ve plevral kalsifikasyona neden olabilir.

*** MİKOTİK ANEVRİZMA:**

Histolojisinde, elastik doku destrüksiyonu ve tahrip olan bölgenin granülasyon dokusuyla yer değiştirmesi, organize, rekanalize ve yer yer kalsifiye trombus ile patojen mikroorganizma kümeleri görülebilir. Etiyolojilerine göre üçe ayrılırlar:

- 1) En sık sebep enfektif endokardit ve buna bağlı septik embolilerdir.
- 2) Tekrarlayan tromboembolilere bağlı septik emboliler (Hughes-Stovin Sendromu)
- 3) İdiyopatik

*** MİKOZİS FUNGOİDES:**

Kutanöz T hücreli lenfoma ‘dır. Eritematöz veya egzematöz döküntüler, kutanöz plaklar, santral ülserasyon bulunan fungus benzeri deri tümörleri mevcuttur. İlk lezyonlar genellikle kaşıntılıdır ve sıklıkla endürasyon gösteren plaklara dönüşürler. T4 kaynaklı mononükleer hücrelerin (Sezary hücreleri) infiltrasyonu söz konusudur. Progressif mikozis fungoides, lenf düğümleri, dalak, karaciğer ve diğer iç organları tutar. Olguların 1/3 ‘nde periferik kan tutulumu % 14 ‘nde organ tutulumu olur. Tedavide interferon denenebilir. % 10 ‘luk nitrojen mustard topikal olarak uygulanabilir. Sağkalım yaklaşık 8 yıldır.

*** MİKROALBÜMİNÜRİ:**

Günde 30-300 mg. albümin çıkarılmasında mikroalbuminüriden bahsedilir. Diğer bir tanım ise mikroalbuminüri diyebilmek için dakikadaki üriner albümin atılımının 30 mikrogram/ dakika ‘dan fazla olması gerektiğidir. Mogensen ve Solling normal insanlarda bile bazan 500-600 mg/gün üriner albümin atılımı olabileceğini göstermiştir. Günlük idrar protein atılımında % 30-40 ‘a varan varyasyonlar

olabilmektedir. Bu nedenle mikroalbüminüri diyebilmek için gündüz-gece idrarı mı, yoksa ilk-orta idrar mı kullanıldığı belirtilmeli ve en az 3 kez örnek alınıp çalışılmalıdır. Albümin glomerüllerden tübüllere geçince proksimal tüplerde reabsorbsiyona uğramaktadır. Albüminin bu rezorpsiyonu lizin infüzyonu yapılarak engellenebilir.

Mikroalbüminüri de proteinüri gibi renal ve kardiyovasküler risk faktörüdür. Tip 1 diyabetlilerin % 60 'nda mikroalbüminüri vardır ve bu olguların 2/3 'nde diyabetik nefropati gelişir. Yaşlı insanlarda sistemik kan basıncı arttıkça mikroalbüminüri de artmaktadır. Sigara alışkanlığının derecesi ile mikroalbüminüri arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir. Felodipin ve diltiazem mikroalbüminüriyi azaltır.

*** MİKRODALGA:**

Dalga boyları ışık ışınlarından daha uzun ve alışıktığımız radyo dalgalarından daha kısa olan elektromanyetik ışınlardır. İlk kez 1930 'ların sonuna doğru kullanılmışlardır. O zamanki amaç radar dalgaları içindi. Bugün mikrodalgalarla buz tutmuş besin maddelerinin buzlarını bir-iki dakikada eritmek, telefon konuşmalarını başka bir yere kolayca iletmek mümkündür. Bilim adamları mikrodalgalar sayesinde Mars krateri ve Jüpiter aylarını ölçebilirler. Radar üslerinden kalkan mikrodalgalar ufkü yabancı bir roketin geçip geçmediğini anlamak için devamlı olarak tararlar.

*** MİKRODALGA & SAĞLIK:**

İnsan vücudunun 10 santimetre kadar derinine girebilen ışık hızındaki bu dalgalarla kurbağaların kalbi durdurulabilir. Rus bilim adamları zayıf mikrodalgaların bile baş ağrısına, sinirliliğe neden olduğunu, iştah ve belleği azalttığını bildirmişlerdir. Santimetre kareye on miliwattlık bir güç, Federal Almanya ve ABD 'de kapalı mikrodalga devrelerinin veya terapi aygıtlarının dışarı saçabilecekleri maksimum güç olarak kabul edilmiştir.

Babası radar tesislerinde çalışan ailelerde mongoloid doğumun daha sık olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan Ladoga gölünün karşı kıyısında Ruslar tarafından muvazzam bir radar erken uyarı istasyonu kurulmasından sonra Finlandiya 'nın Karelien ilinde kanser ve myokard enfarktüsü vakaları anlamlı derecede artmıştır.

*** MİKROORGANİZMA:**

Bakteri en küçük halinden en fazla 4-5 kat büyüyebilir. Bakterinin en büyük ve en küçük halinin ortalamasına "optimal boyut" denir. Bakteri ve mantarlar genellikle mikron büyüklüğünde ancak virüsler nanometre büyüklüğündeki canlılardır. En büyük insan hücresi olan ovumun çapı ise 200 mikrondur.

*** MİKROORGANİZMA & BESLENME:**

Holozoik beslenme yapan holozoik canlılar daha pirimitiftirler. Dış ortamdaki katı maddeler sindirim vaküölü içine alınıp orada parçalanır. Eriyebilir duruma getirilen besin yapıtaşı olarak kullanılır. Holofitik canlılar ise katı maddeleri dış ortamda parçalayıp organizma içine alırlar.

Ototrof canlılar kemoototrof ve fotoototrof olmak üzere ikiye ayrılırlar. Kemo-ototroflar basit inorganik bileşikleri, atmosferdeki CO₂ 'yi veya bazı karbonatları okside ederler. Foto-ototroflar ise enerjilerini güneş ışığından (ultraviyole) sağlarlar. Bunlarda klorofile benzer fotosentetik bazı granüller bulunur.

Heterotrofların beslenmeleri için en az bir organik maddeye ihtiyaçları vardır. Bakterilerin çoğu heterotroftur. Kemoheterotroflar organik maddeleri okside ederler. İnsanlarda hastalık yapan bakteriler kemoheterotrof olup bunlara kemo-organotrof denilmektedir.

*** MİKROORGANİZMA & BÜYÜME & FAKTÖR:**

- 1- Hidrojen alıcı ve verici maddeler: Tüm mikroorganizmaların okside olabilen (hidrojen verici) maddelere ihtiyaçları vardır. Hidrojen ile birleşen madde hücre dışına atılır. Aerob bakterilerde bu alıcı madde oksijendir ve oluşan su atılır.
- 2- Karbon: Ototroflar karbon kaynağını CO₂ 'den sağlar. Heterotroflar organik maddeden sağlasa da az miktarda CO₂ 'ye ihtiyaçları vardır.
- 3- Azot: Ototroflar ve bazı heterotroflar azotu amonyum tuzlarından elde ederler. Çoğunluk azotu nitrat, nitrit, aminoasit, amonyum tuzlarından, azınlık atmosferdeki azot gazını bağlayarak sağlar.

- 4- Mineral: Mikroorganizma hemen her tip minerale gereksinim gösterir. Kükürt bir çok enzim ve organik maddenin yapısındadır. Kükürt ya organik halde yada sülfat şeklinde alınır. Fosfat ise ATP yapısında, koenzim, flavin yapısında bulunur veya inorganik halde alınabilir.
- 5- Gelişme faktörü veya vitamin: Çok az miktarlarda gereklidir: PABA, B5 vitamini, B6 vitamini gibi
- 6- CO₂: Ototroflar CO₂ 'den enerji elde ederler. Heterotroflar CO₂ yoksa üreyemezler. Birgrup heterotrof % 5-10 gibi yüksek CO₂ konsantrasyonlarına ihtiyaç duyar.
- 7- Su: Mikroorganizmanın % 70-90 'nı sudur. Hücre içi-dışı madde alışverişini sağlar. Enzim etkinliğinde rolü vardır.

*** MİKROORGANİZMA & SINIFLAMA:**

Mikroorganizmalar genel olarak 3 ana gruba ayrılmaktadır:

- 1- Ökaryotlar: (Protistler) Gerçek nükleusu olan hücrelerdir. Mantar, protozoon ve alg gibi
- 2- Prokaryotlar: Gerçek bir nükleusu yoktur. Bakteriler, siyanobakteriler, arkebakteriler vb.
- 3- Virüsler ve viroidler: Gerçek bir hücre yapıları yoktur.

*** MİKROLİTİYAZİS: BAKINIZ ALVEOLAR MİKROLİTİYAZİS**

*** MİKROSKOBİK POLİANJİTİS:**

Küçük damarların nekrotizan sistemik bir vaskülitidir. Genellikle subakut bir tablo ile halsizlik, ateş, kilo kaybı, artalji, myalji ve hemoptiziler ile kendini gösterir. Hızlı ilerleyen glomerülonefrite sekonder böbrek yetmezliği gelişir. Cilt, gastrointestinal sistem, göz, kalp, üst solunum yollarını tutabilir. Olguların % 50-75 'inde p-ANCA, % 10-15 'inde c-ANCA pozitifdir.

*** MİKROSKOP:**

Işık mikroskopunun rezolüsyonu ışığın dalga boyunun yarısıdır. Bakteriyolojide kullanılan mikroskoplar mikroorganizmayı en çok 900 kez büyütebilir.

Karanlık alan mikroskobu içindeki ortamla yeterince kontrastı olmayan yapıları görmek için kullanılır. Bakana sadece baktığı materyalin ışığı gelir.

Faz kontrast mikroskobu sıvı ortamda boyanmış mikroorganizmaların ince iç yapısını görmek için kullanılır. Bakteri gibi saydam cisimden geçen ışın oradaki cismi açık-koyu olarak gösterir. İç yapıların ayrımını yoğunluk farkı ile sağlar.

*** MİKROTÜBÜL:**

Sitoplazmik proteinlerin en büyük kısmını mikrofilament ve mikrotübüller oluşturur. Ektoplazmadaki bol mikrofilament hücre membranına esnek bir destek sağlar. Mikrofilamentler çoğunlukla mikrotübül denilen tübüller şeklinde yerleşirler. Demetler halindeki mikrotübüller 13 mikrofilamentten oluşur ve 25 nm. kadardır. Mikrotübüller kitle halinde önemli bir direnç yaratır. Mikrotübüllerin kol şeklindeki çıkıntılarının hareketi sitoplazmanın mikrotübüllere yakın akımını da açıklar. Silyalara direnç veren, mitotik iğleri yapan daha da önemlisi hücre iskeletini (sitoskeleton) yapan mikrotübüllerdir. Yine sperma hayvancığının flageli de pek çok mikrotübül içerir.

*** MİKROZOMAL ENZİM:**

Rifampisin, fenitoin, fenobarbiton karaciğerde mikrozomal enzimleri indükler. **BAKINIZ SİTOKROM & P450**

*** MİLROY HASTALIĞI: Herediter lenfödem**

*** MISSED ABORTUS:**

Ölü fetüsün 6-8 hafta uterus içinde kalmasıdır.

*** MİTOKONDİRİ:**

Hücrede yüz ila birkaç bin arasında değişen sayıda mitokondri vardır. Mitokondri şekil ve büyüklükleri çok farklıdır. Mitokondri iç membranının raf şeklindeki kıvrıntılarına oksidatif enzimler

tutunmuştur. Mitokondri iç boşluğu birçok enzim içeren jel matriks ile doludur. Sitoplazmada daha önce yapılmış protein ve lipidlerle büyüyen mitokondri kendi kendine bölünür.

Elektronlar elektron transport zincirinden geçerken büyük miktarda enerji serbestlerler. Bu enerji hidrojen iyonlarını mitokondri iç matriksinden iç ve dış membranlar arasındaki dış boşluğa doğru pompalamak için kullanılır. Dış boşluktaki yüksek $[H^+]$ ile iç membranın iki tarafı arasındaki büyük potansiyel farkının, hidrojen iyonlarının bir ATPaz molekülü içinden mitokondri iç matriksine doğru akışına neden olduğu, bu sırada H^+ akımından kaynaklanan enerjinin ATPaz tarafından $ADP \rightarrow ATP$ dönüşümünde kullanıldığı sanılmaktadır. Şimdi mitokondride oluşan ATP, sitoplazmaya transfer edilmelidir. Bu geçiş, iç membranda kolaylaştırılmış difüzyon, büyük bir geçirgenliğe sahip dış membranda ise difüzyonla gerçekleşmektedir.

* MİTOMİSİN-C:

Alkileyici ajan gibi etki gösterir ve intravenöz kullanılır. Doz: 6-8 haftada bir 10-20 mg/m² 'dir. Bu zaman kemik iliğinin tekrar düzelmesi için gerekli zamandır. Bir defada 10 mg 'dan fazla verilmez. Yan etkisi: Gastrointestinal, hematolojik, dermatolojik sistemleri ilgilendirir. Kolorektal adenokarsinom, mide adenokarsinomu, pankreas, meme ve akciğer adenokanserlerinde kullanılır.

* MİTOMİSİN-C & AKCİĞER:

Mitomisin C tek veya kombine olarak çeşitli neoplazilerde kullanılmaktadır. Çeşitli serilerde akciğer toksisitesinin insidansı % 8-39 arasında değişmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda tedaviye başladıktan 6-12 ay sonra yan etkiler ortaya çıkmaya başlar. İnterstisyel pnömonitise neden olabilir ve DLCO 'nun düşmemesi dışında ,klinik tablo diğer alkileyici ajanlarla oluşan pnömonitise benzer. Ayrıca interstisyel pnömonitisin kortikosteroidlere cevabının en iyi olduğu ilaçlardan biridir. Mitomisine bağlı akciğer toksisitesi gelişenlerin yarısında ARDS ortaya çıkar ve bunun sonucunda ölüm oranı % 95 'lere kadar çıkar. Mitomisin-C 'nin nonkardiyojenik akciğer ödeme ve mikroanjiyopatik hemolitik anemiye yol açtığına dair bildiriler vardır. Bu hastalarda, histolojik olarak akciğerlerde mikroanjiyopatik değişiklikler, arteriollerde intimal hiperplazi, kapillerlerde fibrin trombüsleri görülmektedir, ancak bu değişiklikler spesifik değildir.

* MİTOTANE:

Adrenokortikal tümörlerde tek seçenektir. 500 mg 'lık tabletlerden 6-15 mg/kg, 3-4 doza bölünerek verilir. Yan etkisi: Mental depresyon, görme bozuklukları, dermatit 'tir.

* MİTOTİK İĞ:

Filamentler mikrotübülleri oluşturup silya ve mitoz yapan hücrede mitotik iğleri oluştururlar. Ektoplazmada çok sayıda fibriler proteinden ibaret mikrofilament vardır.

* MİTRAL VALV & PROLAPSUS: BARLOW SENDROMU

Normalde mitral valv yavaşça sol atriya doğru dalgalanarak yükselir. Prolapsusta mitral kapağın birbirine temas eden iki yaprakçığı birbirleriyle tam karşı karşıya gelemez. Mitral valv prolapsusu, mitral kapakçıkların bir veya ikisinin sistolde sol atriya doğru dalgalanarak yükselmesidir. Mitral valv apparatusun (cuspis, mitral annulus, korda tendinealar, papiller kas) komponentlerinden bir veya birden fazlasının disfonksiyonu sonucu oluşur.

Mitral valv prolapsusu, toplumun % 5 'nde görülen en sık kapak anomalilerinden birisidir. Uzun yıllardır midsistolik klik ve geç sistolik üfürüm ile tanınmıştır. Hastalık tüm yaş ve seks grubunda görülebilir. Genel bir toplum taramasında her 100 sağlıklı kadının 17 'sinde klik ve/veya geç sistolik üfürüm duyulmuştur. Bu 17 kadının 10 'unda ekokardiyografik olarak mitral valv prolapsusu saptanmıştır.

* MİTRAL VALV & PROLAPSUS & ANJİYOĞRAFİ:

Posterior kapakçığın incelenmesi için en iyi projeksiyon sağ ön oblik iken anterior kapakçığın incelenmesi için en iyi projeksiyon sol ön obliktir. Anjiyografida mitral valv prolapsusu için en yardımcı bulgu mitral kapakçıkların anulus fibrozusa bağlandığı noktadan aşağı ve arkaya doğru ekstansiyonudur. Mitral valv prolapsusunda anjiyografi bazı komplikasyonları gösterebilir. Dilatasyon, azalmış kontraktile, mitral annulusda kalsifikasyon, sol ventrikül bazal kısmında zayıflamış kontraksiyon gibi.

Mitral kapakçıkların yarattığı gerilim papiller kaslar aracılığıyla altlara yayılarak sol ventrikül kontraksiyon anomalilerine neden olur. Unutulmamalıdır ki mitral valv prolapsusu olgularında eğer altta yatan bir kardiyomyopati yoksa ve mitral kaçacağı söz konusu değilse sol ventrikül hemodinamiği normaldir. Anjiyografide posterior kapakçığın prolapsusu sırasında sol ventrikülde posteromedial papiller kasların kökünde oluşabilecek bir çukur gözlenebilir. Eğer her iki papiller kas da tutulursa sol ventrikülün hem anterior hem inferior duvarında çukur oluşur. Bu durumda kalp silüeti kum saati görünümünü alır.

*** MİTRAL VALV & PROLAPSUS & EKG:**

EKG normal olabilir ama beklenen bulgu ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Asemptomatik mitral valv prolapsusu olgularında tipik oskültatuvar ve ekokardiyografik bulgular olmakla birlikte EKG genellikle normal sınırlardadır. Asemptomatik olguların azınlığında, semptomatik olguların çoğunluğunda inferior ve anterolateral derivasyonlarda T menfiliği, bifazik T veya nonspesifik ST değişiklikleri vardır. Bununla birlikte atriyal-ventriküler prematüre kontraksiyonlar, ventriküler veya supraventriküler taşiaritmiler, atriyoventriküler blok ve sinus disfonksiyonuna bağlı bradiaritmiler de gözlenebilir. EKG 'sinde ST segmenti veya T dalga anomalisi gözlenenlerde ciddi ventriküler aritmilerin ortaya çıkma ihtimali daha fazladır.

Mitral valv prolapsusu olanların % 40-75 'nde aritmi olmaktadır. Mitral valv prolapsusu olgularında en meşhur olan taşiaritmi "paroksizmal supraventriküler taşikardi" dir ve büyük bir ihtimalle atriyoventriküler by-pass 'a bağlıdır. Genel popülasyonda paroksizmal supraventriküler taşikardisi olanların ancak 1/5 'nde böyle by-pass yolları gösterilebilmiş iken mitral valv prolapsusu olgularında bu oran 3/5 'dir.

Mitral valv prolapsusu olgularında Wolf-Parkinson-White sendromunun daha sık gözleendiği de bilinen bir gerçektir. Bu nedenle paroksizmal supraventriküler taşikardisi olan mitral valv prolapsuslu olgulara elektrofizyolojik inceleme önerilmelidir. Wit ve arkadaşları mitral kapakçıklarda atriyum benzeri kas liflerinin bulunduğunu ve bu liflerin sol atriyumdaki kas lifleriyle iştiraki olduğunu göstermişlerdir. Deneyisel çalışmalarda anterior mitral kapakçıktaki kas liflerinin gerilime bağlı diyastolik depolarizasyon oluşturabilecekleri gösterilmiştir. Bu liflerin mekanik stimülasyonu ile oluşturulmuş aksiyon potansiyelleri kalp bölmelerine penetrasyon gösterebilir.

Amil nitrit inhalasyonu ve egzersiz bu EKG değişikliklerini arttırmırlar. Bu EKG değişiklikleri herhalde papiller kasların veya bunların dibindeki sol ventrikülün iskemisine bağlıdır. İskemi gelişmesinin nedeni prolabe olan valvülün gerilimi arttırması veya ikinci bir açıklama şekli ise bu EKG bulgularının alttaki kardiyomyopatiyi yansıtmıyor olmalarıdır.

QT intervalinin uzamasıyla mitral valv prolapsusu arasında sıkça beraberlik vardır. Belki bu da ventriküler aritmilerin oluşmasında önemli rol oynuyor olabilir.

*** MİTRAL VALV & PROLAPSUS & EKO-KARDİYOĞRAFI:**

Ekokardiyografi, mitral valv prolapsusunu saptamak için en faydalı noninvazif testtir. M-mode ekokardiyografide anterior ve/veya posterior mitral kapakçığın sistolde üst annüler düzlemin 2 mm. yukarısına deplasmanını görmek beklenen bulgudur. Ekokardiyografide diğer major tanı kriterleri 1) Kordal rüptür 2) Annüler dilatasyon 3) Mitral regürjitasyondur.

Bir veya her iki kapakçığın arkaya doğru pansistolik prolapsusu CD segmentinde "U" veya hilal şeklinde konfigürasyon yaratır. Buna "hamaklaşma" denir. Bu holosistolik hamaklaşma 4-5 mm 'nin altındaysa mitral valv prolapsusu için spesifik değildir. Klik ekseriya ani posterior hareket sırasında duyulur. Mitral valv prolapsusu sendromunu tanımlayabilmek için en iyi tekniğin "apikal 4 boşluk" olduğu tartışmalıdır. Tüm bakış açıları kullanılmalıdır. Mitral valv prolapsusu olgularının % 10 'nda ekokardiyografi normaldir. Ekokardiyografide valvüllerin prolapsusundan başka valvüllerdeki yapısal değişikliklere de bakmak gerekir. Ekokardiyografi, mitral valv prolapsusu ile beraber olan patolojileri (secundum tip ASD) gösterebilir. İki boyutlu ekokardiyografi, mitral valv prolapsusu olgularının % 40 'nda aortik ve tricuspid prolapsusu gösterebilir. Duyulabilir bir üfürümün olmadığı olgularda mitral regürjitasyonu göstermek için doppler ultrason kullanılabilir. Mitral regürjitasyon, orta ve ileri derecedeki mitral valv prolapsusu olgularının % 10 'nda vardır.

*** MİTRAL VALV & PROLAPSUS & ETİYOLOJİ:**

Mitral valv prolapsusu aşağıdaki patolojilerle sıklıkla beraberdir.

- Secundum tipi atriyal septal defekt
- Pseudoksantoma elasticum
- Sistemik Lupus Eritematozus
- Rheumatik endokardit
- Koroner arter hastalığı
- Sol ventrikül anevrizması
- Toraks iskelet anomalileri (pektus ekskavatum, karinatum, torasik kifozun kaybı)
- Diğer tüm konjenital kalp hastalıkları (atriyal/ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus)
- Wolf-Parkinson-White Sendromu
- Marfan Sendromu
- Ehlers-Danlos Sendromu
- Turner Sendromu
- Sol atriyal miksoma
- Hipomagnezemi
- Myokardit
- Osteogenezis imperfekta
- Poliarteritis nodosa
- Müsküler distrofi
- Pulmoner amfizem
- Hipertiroidi
- Migren

Mitral valv prolapsusu sendromu yüksek derecede herediter bir komponent içeriyor gibi görünmektedir. 92 Rhesus maymun kolonisinden 26 'sında otozomal dominant geçiş gösterilmiştir. Mitral valv prolapsusu aynı zamanda, yukarıda da görüldüğü gibi, sistemik bağ doku hastalıklarının bir manifestasyonudur. Marfan sendromu olanların % 90 'ndan fazlasında ekokardiyografik olarak mitral valv prolapsusu vardır. Yine mitral valv prolapsuslu bazı olgularda araknodaktili gözlenebilir.

Myokard enfarktüsü sonrası papiller kas disfonksiyonu gelişirse mitral valv prolapsusu oluşabilir. Mitral valvül fetal hayatın 35-42. günlerinde farklılaşır. Aynı zamanlarda vertebralar ve toraksta da kondrifikasyon ve ossifikasyon başlar. İşte tam bu zamanda etkileyen teratojen bir faktör (bağdoku metabolizmasını ilgilendiren teratojen ?) iki olayı da etkileyebilir. Nitekim lathyrus cinsi bezelyeden zengin beslenen sıçanlarda hem kemik anomalileri olmuş hem de kalp kapakçıklarında miksomatö değişiklikler meydana gelmiştir.

* MİTRAL VALV & PROLAPSUS & FİZİK MUAYENE:

Mitral valv prolapsusunun astenik habitusla sıkı bir beraberliği vardır. Hipomasti, torasik kemik anomalileri (skolyoz, pektus ekskavatum veya karinatum), torasik kifozun kaybı gözlenebilir de asıl bulgular oskültasyonla elde edilir. Oskültasyon bulgularını fonokardiyografi aracılığıyla kağıda dökülebiliriz.

* MİTRAL VALV & PROLAPSUS & İSKEMİ:

Mitral valv prolapsusu ile koroner arter hastalığının beraberliğini araştırmak için eforlu EKG veya egzersiz sırasında Ta-201 sintigrafisi çekilebilir. Egzersiz sırasında bölgesel myokardiyal iskemi olmuyorsa mitral valv prolapsusunun tek başına olduğunu düşünürüz. Ama iskemi bulguları varsa o zaman bir yorum getirmek doğru değildir. Çünkü saf mitral valv prolapsusunda bile iskemi bulguları olabilmektedir.

* MİTRAL VALV & PROLAPSUS & KLİNİK:

Olguların ezici bir çoğunluğu asemptomatiktir. Şikayetler anksiyete ile başlar. Psikolojik semptomlar, fokal nörolojik ataklar, atipik göğüs ağrısı, çarpıntı, yorgunluk, dispne, baş dönmesi, bayılma olabilir ama en sık görülen yakınmalar göğüste rahatsızlık hissi ve çarpıntıdır. Mitral valv prolapsusu ciddiye kardiyak rezervin azalmasına bağlı semptomlar ortaya çıkabilir.

Göğüsteki rahatsızlık hissi atipik anjinayı andırır ama egzersizle ilişkisi yoktur ve de süresi uzundur. Daha çok şu şekilde tarif edilir: Egzersizle pek ilişkisi olmayan, bıçak batır tarzda, anjinaya göre daha uzun süren, apekse lokalize olan bir ağrı. Ağrının nedeni ya papiller kasların gerilmesi ya sol ventrikül duvar hareket anomalisi yada papiller kasın kökünde sol ventrikülde oluşmuş çukurlaşma olabilir. Mitral valv prolapsusu, papiller kasların bazal kısmında gerilimi arttırarak myokardiyal iskemiye yol açabilir. Kaldı ki posterior mitral kapakçığın prolapsusu refleks koroner spazmı, anjina, aritmi, myokard enfarktüsü ve ani ölüme neden olabilir.

Gençlikteki amorozis fugaks, hemipleji ve hemiparezi olgularında mutlaka mitral valv prolapsusu ekarte edilmelidir. Mitral valv prolapsusunda bu komplikasyonlar kısalmış trombosit ömrüyle beraberdir. Miksomatö valvülün üzerini örten endokarda endotelial bütünlüğün bozulması trombosit agregasyonunu başlatabilir. Mitral valv prolapsusunda sıkça görülen aritmiler de embolizasyonu kolaylaştırır. Bu embolizasyon myokard enfarktüsüne yol açabilir. Histolojik kesitlerde sol atriyal açı ile mitral valvül arasında sıklıkla fibrin depozitleri vardır.

* MİTRAL VALV & PROLAPSUS & KOMPLİKASYON:

Korda tendinea rüptürü prolabe olmuş mitral kapağın yetmezliğine neden olur. Mitral valv prolapsusu olan çocukların % 15 'nde 10-15 yıl sonra mitral yetmezliği gelişir. Bu komplikasyon hem klik hem üfürüm olanlarda sıktır. Mitral regürjitasyona neden olmuş mitral valv prolapsusu olgularında endokardit riski yüksektir. Mitral valv prolapsusu olgularına endokardit profilaksisi yapılması önerilmektedir. Sadece midsistolik kliği olanlar bu kuralın dışında kalmaktadır. Mitral regürjitasyona neden olmuş mitral valv prolapsusu olgularında kapaklarda vaskülerizasyon, fibrozis, lenfoplazmositer infiltrasyon gibi postenflamatuvar değişiklikler oluşur.

*** MİTRAL VALV & PROLAPSUS & OSKÜLTASYON:**

En önemli oskültasyon bulgusu S1 'den 0.14 sn. sonra duyulan midsistolik klicktir. Klik, mitral valvül aparatusun aniden gerilmesinin bir sonucudur. Sistolün değişik zamanlarında mitral yaprakçıkların değişik bölümlerinin gerilmesi multipl sistolik kliklerin oluşmasına neden olur. Bu klikler en iyi sternum altında duyulur.

Mid-sistolik kliği, apekte daha iyi duyulan, genellikle klikden sonra, sistolün ortasında başlayıp sistolün sonlarına kadar devam eden kreşendo tarzında bir üfürüm takip eder. Bu üfürüm papiller kas disfonksiyonunda oluşan üfürümle uyumlu bir üfürümdür. Mitral valv prolapsusu üfürümü mid veya geç sistoliktir ve klikten sonra gelir. Klik olmayan vakalar da bildirilmiştir. Bu klik, sistolik ejeksiyon kliği ile karıştırılmamalıdır. Sistolik ejeksiyon kliği erken gelir ve 1. sesin hemen arkasındadır. Yine atriyal ve ventriküler septum anevrizmalarında, atriyal miksoma ve perikarditte de klik duyulabilir. Bazı mitral valv prolapsusu olgularında hem klik hem üfürüm varken bazı olgularda her ikisi de yoktur. Genel bir kural olarak üfürümün süresi regürjitasyonun derecesiyle ilişkilidir. Üfürüm sistolün son kısmındaysa regürjitasyon ciddi boyutta değildir. Regürjitasyon ciddileştikçe üfürüm daha erken duyulmaya başlar ve pansistolik karakter kazanır.

Mitral valv prolapsusu aynı zamanda erken diyastolik üfürüme de neden olabilir. Bu diyastolik üfürüm A2 'den 70-110 msn. sonra, en iyi olarak apeks veya sol sternal bileşkede işitilir. Prolabe olmuş yaprakçık sol atriyumdan eski yerine dönerken bu diyastolik üfürüme neden olmaktadır.

Sistolde sol ventrikül volümündeki azalma kritik bir seviyeye ulaştığında mitral valv prolabe olmaya başlar. İşte bu anda klik duyulur ve üfürüm de başlar. Sol ventrikül volümünü azaltan her manevra (venöz dönüşteki azalma, kontraktilededeki artış) sistolde prolapsusun daha erken oluşmasına neden olur. Amil nitrit inhalasyonu sol ventrikül büyüklüğünü azaltarak klik ve üfürümün daha erken duyulmasına neden olur. Sonuçta klik ve üfürümün başlangıcı S1 'e yaklaşır. Eğer prolapsus ciddiye veya sol ventrikül hacmi anlamlı derecede azalmışsa prolapsus daha sistolün başlarında duyulur. Böyle bir durumda artık klik olmaz ama pansistolik üfürüm vardır. Bunun tersine sol ventrikül artarsa, venöz dönüş artarsa, myokarda kontraktilesi azalırsa, bradikardi varsa klik ve sistolik üfürüm gecikir. Oturur durumdayken birdenbire yatmak, hatta ekspirasyon bile klik ve üfürümün geç duyulmasına neden olur. Genel bir kural olarak üfürümün başlangıcı geç olursa süresi ve yoğunluğu da azalır. Bununla birlikte sol ventrikül sistolik basıncının azalması regürjitasyonu ve üfürümün yoğunluğunu azaltır. Fenilefrin ve metoksamin klik ve üfürümün başlangıcını geciktirirler ama sol ventrikül sistolik basıncını arttırdıkları için üfürümün şiddetini ve regürjitasyonunu arttırırlar. Psikolojik stresler epinefrin salınımına yol açarak klik 'in intensitesini arttırıp aritmilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Bu da mitral valv prolapsusunda neden oskültasyon bulgularının intermitten özellik gösterdiğini açıklar.

Hipertrofik kardiyomyopatide de midsistolik klik ve geç sistolik klik duyulabileceği bildirilmiştir. Oturmak ve çömeşmek üfürümün şiddeti ve süresini arttırır. Valsalva manevrası ve amil nitrat inhalasyonu hipertrofik kardiyomyopatide üfürümün şiddetini arttırırken mitral valv prolapsusunda üfürümün süresini uzatır. Mitral valv prolapsusunda prematüre vuruyu takibeden üfürümün şiddeti değişmezken hipertrofik kardiyomyopatide prematüre vuruyu takibeden üfürümün hem şiddeti hem süresi artar. Karotid puls veya kardiyak apeksin palpasyonu mitral regürjitasyon lehinedir.

*** MİTRAL VALV & PROLAPSUS & OTONOM SİSTEM:**

Mitral valv prolapsusu olgularında gözlenen anksiyete, çarpıntı, göğüste rahatsızlık hissi gibi semptomlar araştırmacılara, patogeneizde otonomik disfonksiyonun olabileceğini düşündürmüştür. Bu olgularda migren ve ortostatik taşikardinin sık gözlenmesi de bu olasılığı desteklemiştir. Yapılan çalışmalarda mitral valv prolapsusu olgularında zaman zaman adrenalin ve noradrenalin deşarjları olduğu gösterilmiştir. Bazı mitral valv prolapsusu olgularında QT intervalinin uzamasının vagal tonus artışına bağlı olduğu öne sürülmüştür. Yine mitral valv prolapsuslularda isoproterenole verilen kalp atım hızı ve

kontraktilite cevabı artmıştır. Mitral valv prolapsusluların lenfositlerinde beta reseptör afinitesi yüksek bulunmuştur.

*** MİTRAL VALV & PROLAPSUS & PATOGENEZ:**

En belli başlı patolojik değişiklik mitral valvülün spongiosa tabakasını ilgilendiren miksomatö proliferasyondur. Mitral valv prolapsusunda henüz tam bilinmeyen bir kollajen metabolizma anomalisi nedeniyle spongiosa tabakasında asit mukopolisakkaritler artar. Miksomatö proliferasyon mitral valvülün cuspis 'ini, korda tendinea 'larını veya annülüsü tutabilir. Mitral valv prolapsusunda valvüler miksoid stromanın artışına valvüler kollajen fibrillerde fragmantasyon, separasyon ve dejenerasyon da eşlik eder. Mitral valv prolapsusu gelişmiş Ehlers-Danlos sendromlu olgularda mitral valvüldeki tip 3 kollajenin yetersiz ve uygunsuz senteziyle mitral valv prolapsusu bulguları arasında korelasyon saptanmıştır. Başka bir çalışmada Ehlers-Danlos sendromu olmayan mitral valv prolapsuslularda tip 3 ve AB kollajende azalma bildirilmiştir.

Mitral valv prolapsusu olgularında kord rüptüründen sorumlu primer mekanizma: korda tendinea 'nın santral nükleer bölgesindeki kollajenin dejenerasyonudur. Annüler bölgedeki miksomatö değişiklikler annüler dilatasyon ve kalsifikasyona yol açarken valvüler kuspislerin tutulması kuspislerin alanını genişleterek korda tendinea 'ların gerilimini artırır. Miksomatö proliferasyon en sık mitral valvülü tutarsa da mitral valv prolapsusu olgularının % 40 'nda tricuspid kapakta, % 10 'nda pulmoner kapakta, % 2 'sinde aort kapağında benzer histolojik değişiklikler meydana gelir. Yine rheumatic valvülit mitral valvülde miksomatö dejenerasyona yol açan bir hastalıktır.

*** MİTRAL VALV & PROLAPSUS & TANI:**

1963 'de Barlow ve arkadaşları mitral valv prolapsusunun major ve minör tanı kriterlerini şöyle tarif ettiler:

Major Kriterler

- A) Oskültasyon: Mid veya geç sistolik klik ve geç sistolik üfürüm
- B) Ekokardiyografi:
 - 1- Kapakların süperiora deplasmanı
 - 2- Kordal rüptür
 - 3- Annüler dilatasyon
 - 4- Mitral regürjitasyon

Minör Kriterler

- A) Oskültasyon: Birinci sesin şiddetlenmesi ve apikal pansistolik üfürüm
- B) Ekokardiyografi: Yaprakçıkların hafif derecede süperiora deplasmanı
- C) Nörolojik bulgular
- D) Birinci derecede akrabalarda major kriterlerin bulunması

Nonspesifik Kriterler

- A) Klinik: Atipik göğüs ağrısı, dispne, baş dönmesi, bayılma, anksiyete ve diğer psikolojik bozukluklar
- B) Fizik muayene: Hipomasti, pectus ekskavatum veya karinatum
- C) EKG: Diafragmatik ve lateral yüzü gören derivasyonlarda T dalgası ve ST segment değişiklikleri, aritmiler
- D) Grafi: Skolyoz, torasik kifozun kaybı
- E) EKO: Tek veya iki kapakçığın hafif sistolik deplasmanı

*** MİTRAL VALV & PROLAPSUS & TEDAVİ:**

EKG bulgusu ve mitral regürjitasyonu olmayan asemptomatik olgulara 2-4 senede bir kontrol (ekokardiyografi) önerilir. Tipik sistolik üfürümü olanlara ise yıllık kontrol önerilir. Semptomatik olgulara beta-bloker verilmelidir. Ek olarak aspirin, dipiridamol verilebilir. Nitratlar kardiyak boyutları azaltarak prolapsusu agrave edebilirler. Dolayısıyla papiller kas kökündeki iskemiye artırırlar. Mitral valv prolapsusu olgularında endokardit profilaksisi yapılması tartışmalıdır.

İleri derecede mitral valv prolapsusu olgularında, yani ciddi mitral yetmezliği gelişenlerde mitral valvuloplasti veya mitral valv replasmanı yapılabilir. Mitral valv replasmanı gerektiren izole

regürjitasyonların başlıca nedeni mitral valv prolapsusudur. Mitral valv replasmanı yapılanların % 20 'sinde patolojik incelemede miksomatö infiltrasyon saptanmıştır.

* MİTRAL VALV & STENOZ:

En sık neden akut eklem romatizmasıdır. Mitral komissürde ülserler, papiller kas hipertrofisi, fibrozis, kalsifikasyon görülebilir. Eforda yeterli miktarda kan gidemediği için dispne meydana gelir. Vücut taşikardiyle yanıt verir ama taşikardi diyastolü kısalttığı için koroner perfüzyon daha da azalır. Mitral stenozu belirtileri akut eklem romatizmasından 10 yıl sonra ortaya çıkar. Sol atriyumdaki basınç 10 mm.Hg 'nın üzerindeyse cerrahi endikasyon vardır. Sol atriyumda oluşabilecek bir mural trombus duvar gerilmesi nedeniyle atriyal fibrilasyona yol açar. Birinci sesin şiddeti artar. Pulmoner hipertansiyon geliştirse ikinci ses de şiddetlenir. Normalde mitral kapağın açıklığı 2.5 cm² 'dir. Atriyal fibrilasyon oluşmadıkça dijital endikasyonu anlamsızdır. Mitral stenozunda al yanak, mor dudak görülebilir. Auricular fibrilasyon siktir. Mitral stenozunda koltukaltına yayılan diyastolik üfürüm vardır. Büyüyen sol atriyum özefagusa basar. Duroziez ritmi oskültasyonda duyulabilir: (Ffuut-tata-rrru). Burada (Ffu) → presistolik üfürümü, (t) → birinci kalp sesini, (tata) → ikinci kalp sesi, (rrru) → orta diyastolik üfürümü yansıtmaktadır.

* MİTRAL VALV & STENOZ & AKCİĞER:

Mitral stenozunda akciğer damar gölgeleri artar. Hemosiderozis ve parankim sertleşmesi oluşur. Lenfatikler genişler ve kıvrımlı hal alırlar. İnterlobar septumlar kalınlaşmış ve ödemlidir. İntersisyal ve alveoler ödem vardır. Pulmoner arterler genişlemiş, arteriyollerde media kalınlaşması ve intimal proliferasyon vardır. Bronşiyal venler dolgundur ve yer yer varisler gösterirler. Fibrozis nedeniyle akciğer kompliyansı azalmış, solunum işi artmıştır. İntersisyal ödem alveol dışı damarları sıkıştırarak çaplarını küçültür ve kan akımına karşı direnci artırır. Böylece perfüzyon azalır. Peribronşiyal ödem ise ventilasyonu azaltır. Genişlemiş sol atriyumun sol ana bronşa basısı ile pulmoner venöz göllenme öksürüğe yol açar.

Şiddetli mitral stenozu olanların % 80 'nde hem wheesing hem de öksürük vardır. Bu hastaların havayolu rezistansları ortalama 4 kat fazladır.

* MİTRAL VALV & YETMEZLİK:

Myokard enfarktüsü, akut romatizmal kardit, bakteriyel endokardit, akut eklem romatizmasında mitral yetmezliği gelişebilir. Sol ventrikül end-diyastolik basınç artar. Önceki sistolde geçen kan yüzünden sol ventrikülde volüm fazlalığı vardır. Sol ventrikül belli bir değerin üzerinde gerilirse kasılma gücü artar. Ama optimum düzeyi geçince de hızla azalır. Atriyum dilate olduktan sonra pulmoner vasküler sistemde göllenme ve pulmoner hipertansiyon oluşur.

* MİTRAMİSİN:

DNA 'dan RNA sentezini inhibe eder. İntravenöz verilebilir. İntravenöz doz: 0.025-0.05 mg/kg 'dır. Endikasyonları testis kanseri, ilacın hipokalsemi yapıcı etkisi nedeniyle malinyitelere bağlı hiperkalsemide kullanılır. Yan etkisi: gastrointestinal, hepatotoksik, hematolojik (hemorajik diyatez)

* MİTTELSCHMERZ:

Graf folikülü çatladığında açığa çıkan kan şimik peritonit oluşturur. Ağrı ve huzursuzluk vardır. Son adetten 12-16 gün sonra ortaya çıkar. Aniden sağ/sol alt kadranda ağrı duyulur. Artıp 1-2 günde geçer. Sağ-sol fossa iliaka derin palpasyonla ağrılıdır. Ağrı nedeni olarak over kapsül gerginliği, over yüzeyindeki yırtılma ve tubanın ovumu yakalamak için yaptığı kontraksiyonlar öne sürülmüştür.

* MİKSOMA:

Genellikle tek başına bulunur. Lezyonlarda kalsifikasyon siktir. Çoğu oval fossa yakınlarına yapışıktır.

* MİKSÖDEM:

Gode bırakmayan ödem, kuru ve kalın deri vardır. Supraklavikular fossalar yağla doludur. Apatik, mental retardedirler. İmpotans olabilir. Miksödem, polimiyoziti taklit eder. Her ikisinde de daktilit, yorgunluk, halsizlik, yutma, konuşma ve ses değişiklikleri, alopesi, artrit, dışkılama

alışkanlıklarında değişiklikler, kreatin fosfokinaz ve aldolaz düzeylerinde artma hatta Reynaud fenomeni görülebilir.

*** MİYOPİ & TEDAVİ:**

Anterior ve posterior radyal insizyonlar ilk başlarda, miyopinin derecesini düşürmede başarılı olmuşsa da ameliyat edilen gözlerin yaklaşık % 75 'nde, 10-20 yıl içinde endoteldeki zedelenmeye bağlı olduğu düşünülen kornea ödemi gelişmiştir. Radyal keratotomi en çok düşük miyopili (-1.5 ile -3 diyoptri) hastalarda etkilidir. 1985 'den sonra 193 nm. argon fluorür eksimer lazeriyle, korneada yapısal bir zayıflamaya ve potansiyel hipermetropik yönelime neden olmaksızın, kornea yüzeyinin % 10 'dan azını ortadan kaldırmak mümkün olmuştur. Bunu kornea 'nın yüzeyel tabakalarını ortadan kaldırmaksızın, intrastromal ablasyon yoluyla kornea merkezinde stromal parsiyel kollaps oluşturan pikosaniye frekans lazerleri izlemiştir.

*** MİZAÇ:**

Testosteronun agresiviteyi arttırdığı östrojenin ise yumuşak bir tabiat yarattığı bilinmektedir.

*** MOLARİTE:**

1 litre çözeltide çözülmüş maddenin mol sayısıdır.

*** MOLEKÜLER BAĞ:**

Hiçbir bağ tamamen iyonik veya tamamen kovalan değildir.

*** MOL HİDATİFORM:**

En korkulan komplikasyon, koryokarsinomdur. Hastalık % 2-5 koryokarsinoma, % 15-17 oranında koryoadenoma destrüens 'e dejenere olur. Erken tedavi yapılmazsa ölümle sonuçlanır. Sistemik yayılma olduktan sonra tedavi edilebilen tek neoplazmdır. Bu hastalar akciğer komplikasyonu, beyin komplikasyonu ve nedeni bilinmeyen ateş ile jinekolog olmayan hekimlere başvururlar.

*** MOLİBDEN:**

Molibden insanda pürin metabolizmasında görevli ksantin oksidaz, karaciğerde aldehitlerin oksidasyonunu düzenleyen aldehit oksidaz ile sülfat oksidaz enziminin yapısında bulunur. Molibden organizmanın bakır kullanımını azaltır. Bugüne kadar molibden eksikliği belirtilmemiştir.

*** MONDOR SENDROMU:**

Meme çevresindeki, göğsün ön-yan duvarındaki venlerin tromboflebitidir. Meme çevresinde ağrılı, kordona benzer bir oluşum ele gelir.

*** MONOKİN:**

Stimüle edilmiş makrofajlardan salınır.

*** MONOKLONAL ANTİKOR & TARİHÇE:**

İlk kez 1895 'de Hericourt ve Richet hayvanlarda osteojenik sarkomun ekstraktlarına karşı antiserum kullanmışlardır. 1929 'da Witebsky tümörlerin antijenik özellikleri üzerinde çalışmış ve 1948 'de Pressman ve Keighly fare böbreğine karşı geliştirilen antikorları radyonüklid ile işaretlemişlerdir. Bu işaretli antikorların böbreğe yerleştiklerini göstermişlerdir. Ardından 1960 'lı yılların başlarında Di Chiro ve Mc Cardle 'nın meslektaşları iyot-131 ile işaretli anti-fibrinojen ile kanserli hastalarda çeşitli tümörleri rektilineer sintigrafi ile gösterdiler. 1978 'de Goldenberg ve arkadaşları anti-CEA antikorlarını enjekte ederek tümörleri gamma kamerayla göstermişlerdir. Bununla beraber tüm bu çalışmalarda poliklonal antikorlar kullanılmıştı. 1975 yılında Köhler ve Milstein 'in hibridoma teknolojisini getirmeleriyle monoklonal antikor üretimi kolaylaşmış oldu. 1980 'de Nadler ve arkadaşları radyonüklid ile işaretli monoklonal antikorları ilk kez tedavi, 1981 'de ise Mach ve arkadaşları ilk kez görüntüleme amacıyla kullandılar.

*** MONOSİT:**

Geniş sitoplazmalı, iri ve genelde çentikli nukleus taşıyan 18-20 mikron büyüklüğünde bir hücredir. Sitoplazma içinde lizozomal enzimler taşımaktadır. Ameboid hareket yetenekleri vardır. Kemik iliğinde monoblast → promonosit → monosite dönüşür. Kemik iliğinde monosit rezervi azdır. Doku makrofaj sisteminin ön hücreleridir. Dolaşımdaki monositlerin yarı ömrü 1-3 gün kadarken organ ve dokularda bu süre haftalar veya aylar olabilir. Dokuya geçen monosit asla dönmez ve retiküloendotelial sistemi oluşturur.

*** MONOSİT & AKTİVASYON:**

Aktive monosit veya makrofaj şunları serbestler: IL-1, IL-6, IL-8, PAF, proteazlar, oksijen radikalleri, büyüme faktörleri (fibronektin, EGF, TGF-alfa ve beta)

*** MONS PUBİS:**

Buradaki subkutan yağ dokusu erkeğin zıttına kadında çok fazladır. Bu yüzden şişkin gözükür. Yağ dokusunun kalınlığı 2-3 hatta 10 cm. olabilir. Yağ dokusu elastik liflerle karışmıştır. Bu lifler deri ve periostu birbirine bağlar. Burdaki deri serttir. Kadın yaşlandıkça kıllar sertleşip kalınlaşır. Daha sonra beyazlaşarak seyrekleşir.

*** MOPP: Mekloremin, vinkristin, prokarbazin, prednison**

*** MORAXELLA CATARRHALİS:**

Farinksin zararsız bir kommensali olan Moraxella catarrhalis, Gram-negatif bir diplokoktur. Çocukta maksiller sinüzit ve otit media nedenidir. Kronik bronşitlilerde bronşlarda kolonize olur. Kronik bronşitin enfeksiyöz kaynaklı egzaserbasyonlarının % 30 nedenidir. Ampisilin ve kotrimoksazole dirençlidir. Suşlarının % 50-70 'i beta-laktamaz yapar. Beta-laktamaz sentezi kromozom kontrolündedir.

Tedavide amoksisillin + klavulonat, azitromisin veya klaritromisin, ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılır.

*** MORFİN & AĞRI:**

Morfin ağrı eşiğini artırır ve ağrıya karşı verilen duyuşsal yanıtı hafifletir. Morfinin subkutan enjeksiyonunu takiben 10 dakika sonra başlayan analjezi 4 saat sürer.

Triptofan hidroksilazın p-klor fenilalanin tarafından inhibisyonu morfinin analjezik aktivitesini bloke ederken 5-hidroksi triptofan bu etkiyi tekrar sağlamaktadır. Morfinin analjezik etkileri "Cinanserinin" gibi bazı anti-serotonin maddeler tarafından antagonize edilebilmektedir. Morfin hem serotoninerjik hem de adrenerjik yolları kullanarak analjeziye neden olmaktadır.

*** MORFİN & ANESTEZİ:**

DeCastro ve Lowenstein, opioidlerin yüksek dozlarda tam bir anestezi oluşturduğunu açıklamışlardır. Ancak morfin anestezisi tekniğinde ortaya çıkan yetersiz amnezi, histamin salınımı, uzamış postoperatif solunum depresyonu, vazodilatasyon nedeniyle kan volümünün artırılma gereksinimi ve hipotansiyon gibi problemler, morfinin tek başına anestetik olarak popülaritesini azaltmıştır.

Morfin ve fentanil anestetik dozlarda kardiyovasküler fonksiyonda depresyon yapmaksızın tam bir anestezi oluşturur. Bu yöntem bugün kardiyovasküler rezervi az veya hiç olmayan hastalarda ideal anestezi tekniğidir. Yalnız fentanil + oksijen anestezisi, morfine göre daha az postoperatif solunum depresyonuna neden olur, daha iyi bir kardiyovasküler stabilite sağlar, histamin salınımına neden olmaz ve vazodilatasyon oluşturmaz.

*** MORFİN & BARSAK:**

Opioidler düzkasların çoğunu kasarlar. Mide peristaltik hareketlerinin amplitüdünü (sıklığını değil) artırarak mide boşalmasını hızlandırırlar. Morfinin barsak düzkaslarını kasma serotoninin açığa çıkmasının bir sonucudur. Serotonin gastrointestinal sistemde intramüral kolinerjik pleksusları uyaran bir mediyatördür. Morfin barsak tonüsünü artırırken peristaltik hareketleri azaltır ve bu sayede konstipasyona neden olur.

*** MORFİN & BEYİN:**

Morfin beyin-omurilik sıvı basıncını arttırırken intraoküler basıncı düşürür.

*** MORFİN & BİLİNÇ:**

Morfin düşük dozda (8 mg) istemli hareketleri azaltır. Uyuşukluk ve uyku yapar. Olgu dikkatini bir noktada uzun süre toplayamaz. Kişi birkaç dakika kendi haline bırakılırsa uykuya dalar, yalnız uykudan uyandırılması zor olmaz. Bu uyku aslında derin bir dalgınlık gibidir. Morfin paradoksal uyku süresini arttıran bir ilaçtır. Morfinin düşük dozlarından sonra uyanan hasta genellikle canlıdır. Boğaz kuruluğu ve bulantı dışında rahatsızlık duymaz. Sık olmamakla birlikte baş ağrısı ve depresyon görülebilir.

Morfin daha yüksek dozlarda deliksiz bir uyku oluşturur. Ama yine de hastanın uyandırılması kolaydır. Doz arttıkça uykunun derinliği de artar. Bu derin uyku süresince solunum çok yavaştır, nabız düzenli ve normal hızındadır.

*** MORFİN & ENDİKASYON:**

Morfin analjezik, sedatif ve antitüssif etkilidir. Hareketle ortaya çıkan ağrılar, çoğunlukla morfine dirençlidir.

*** MORFİN & FARMAKOLOJİ:**

İntravenöz kullanım sonrası etki 10 saniye içinde başlar ve 90 dakika kadar sürer. Eliminasyon yarıömrü 2.5 saattir.

*** MORFİN & FİZYOLOJİ:**

Morfin alan denekte ağız-boğaz kurur, pupiller myotik olur. Olgunun yüzü mor ve şişmiştir. Morfin ısı kaybını sağlayan merkezi uyardığı için hipotermi meydana getirir. Sıcaklık duyusunu azaltır. Morfinin deride sıcaklık duyusunu azaltır. Soluk alma genellikle yavaş, zayıf ve peryodiktir. Doz arttıkça nabız hızlı ve filiform karakter alabilir. Soluk alma genellikle yavaş, zayıf ve peryodiktir. Cheyne-Stokes solunumu görülebilir, siyanoz artabilir.

Morfin bir antikolinesterazik maddedir. Vücutta asetilkolin sentezini azaltırken beyinde asetilkolin yoğunluğunu artırır. Morfin DPN-sitokrom C redüktaz sistemini inhibe eder. Morfin muhtemelen mast hücrelerini degranüle ederek kaşıntıya neden olabilir. Morfin özellikle burun ve yanaklarda kaşıntı yapmaktadır.

*** MORFİN & HORMON:**

Morfin adrenalin salgılayıcı merkezi uyararak hiperglisemiye sebebiyet verir. Hatta glukozüri oluşturabilecek seviyede hiperglisemi yapabilir. Morfin hipofizden ADH, ACTH, LTH, STH ve FSH salgılanmasını uyarır.

*** MORFİN & KARDİYOVASKÜLER:**

Morfin santral bir etkiyle pregangliyoner sempatik liflerin deşarjının azalmasıyla hipotansiyon oluşturur. Muhtemelen histamin salınımı da bu hipotansiyona katkıda bulunmaktadır. Morfin santral vagal yapıları uyararak bradikardiye neden olurken kardiyak debiyi değiştirmez. Morfin bradikardik etkisini bulbus 'un ambiguus çekirdeğinde bulunan parasempatik gangliyoner nöronları eksite ederek oluşturur.

Morfinin hem düşük (5-10 mg) hem de anestezi dozları (1-4 mg/kg) ile derin hipotansiyon ortaya çıkabilir. Hipotansiyon oluşumunda önemli bir faktör de morfinin enjeksiyon hızıdır. İnfüzyon hızının 10 mg/dak olması halinde hipotansiyon oluşmaz. Morfinin neden olduğu hipotansiyon: 1) H1 veya H2 histamin reseptör antagonistlerinin önceden verilmesi ile 2) yavaş enjeksiyon ile 3) yeterli volüm yüklenmesi ve Trendelenburg pozisyonu ile minime indirilir.

Hipertansiyon da oluşturabilen morfinin 1 mg/kg intravenöz enjeksiyonu anlamlı bir hemodinamik bozukluğa neden olmamaktadır. Yalnız morfin doza bağlı olarak endojen katekolamin düzeylerini yükseltir.

*** MORFİN & KİMYA:**

Morfin bir fenantren türevidir. Molekülün 6 nolu pozisyonunda (-OH) veya (=O) bulunması uzun süreli bir aktivite için gereklidir. Morfinin analjezik ve narkotik aktivitesi, yapısında fenolik grubun

bulunuşuna bağlıdır. Bu grup kodein (-O-CH₃) veya dionin (-O-CH₅) ‘deki bigi değişirse analjezik aktivite artar.

*** MORFİN & KUSMA:**

Kusmanın nedeni beyin sapındaki kemoreseptör trigger zone ‘un uyarılması, sekonder konstipasyon veya vestibüler bozukluğa bağlıdır. (% 5-10) vakada ise morfine bağlı kusma nedeni gecikmiş gastrik boşalımadır.

*** MORFİN & METABOLİZMA:**

Morfin toksik dozlarda beynin oksijen kullanımını inhibe ederken iskelet kaslarının oksidatif metabolizmasını artırır. Morfin bazal metabolizma hızını % 10 azaltır.

Böbrek yetmezliğinde aktif metabolit morfin-6-glukronat ‘ın birikmesi nedeniyle uyku hali ortaya çıkar.

*** MORFİN & NÖRON:**

Yüksek dozda opioidler spinotalamik sistemdeki sinaptik iletiyi inhibe ederler. Retiküler formasyon, talamus ve lemniskus inhibisyonu nedeniyle spinal refleksler inhibe edilmiş olur. Morfin internöronik sistemleri deprese ederken motor nöronları uyarır.

Morfin santral sinir sisteminde aşağı doğru yayılan depresyon yapar. Bunun tek istisnası kemoreseptör trigger zondur. Yalnız yüksek doz morfin bu bölgeyi de deprese ettiği için morfin entoksikasyonunda bulantı olmayabilir.

*** MORFİN & PSİKOLOJİ:**

Morfin alanların % 10 ‘nda öfori görülürken ilaca alışkın olanlarda bu oran % 80 ‘dir. Morfin deney hayvanlarında değişik etkiler oluşturmaktadır. Köpekte morfin maruziyetini takiben ilk semptom kusma ve defekasyon iken ardından hayvan hafif bir uykuya dalar. Kedide morfin alımını takiben birkaç saat süren eksitasyon oluşmaktadır. Ardından hayvan tonik-klonik konvülsiyonlar geçirir. Tavşan gibi kemiricilerde morfin belirgin bir depresyon yapmaktadır.

*** MORFİN & RESEPTÖR:**

Alfa reseptörleri farede vas deferens kontraksiyonlarını, mü reseptörleri kobay ileumunun kontraksiyonlarını deprese etmektedir.

*** MORFİN & SOLUNUM:**

Morfinin düşük dozlarında solunum yüzeyeldir. Fakat solunum hızı yavaşladıkça solunum derinliği de artar. Morfin solunumu düzenleyen normal impulslara karşı respiratuvar merkezlerin duyarlılığını azaltır. Sonuçta hipoksi ve hiperkapni meydana getirir, ancak dispne hissini de azaltır.

Morfin düşük dozlarda bulbusun dış bölgesine yerleşmiş paroksistik ekspiratuvar nöronlar üzerine spesifik bir etkiyle öksürük merkezini deprese eder.

*** MORFİN & TARİHÇE:**

1806 ‘da Seturner opium alkaloidi olan morfini afyondan yalıtmayı başardı. 1853 yılında klinik uygulamaya giren morfin analjezik olarak kullanılmıştır. 19. yüzyıl sonlarında skopolamin ile anestezi oluşturmak amacıyla denenmiştir. İntravenöz anestetik olarak çok kısa etkili barbitüratların ortaya çıkışı “balans anestezi” kavramının popüler olmasını sağlamış ve opioidler intraoperatif olarak da kullanılmaya başlanmıştır. Opioidler potent inhalasyon ajanlarının uygulandığı anestezi sırasında da kullanılırlar. Bu uygulama ile inhalasyon anestetiklerine gereksinimi azaltır ve anestezinin kardiyovasküler ve diğer organ sistemlerindeki depresif etkisini azaltırlar.

*** MORFİN & YAN ETKİ:**

Başlıca yan etkileri bulantı, kusma, konfüzyon, kabızlık, terleme, ağız kuruluğu, myokloni, depresyondur.

*** MORFOZİNAMİD:**

Pirazinamidin bir derivativesidir. Esas etkili maddesi pirazinamiddeki gibi pirazinoik asiddir. Pirazinamidin 1.5-2 katına eşit bir dozda kullanılır.

*** MOSKOWITZ SENDROMU: TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURAYA BAKINIZ.**

*** MOTİLİN:**

Gastrointestinal motiliteyi uyarır. Otonom nöropatisi olan tip 1 diyabetliler, gastroparezisi olanlar ve vagatomililerde motilin artar.

*** MOUNIER-KUHN SENDROMU: BAKINIZ TRAKEOBRONKOMEĞALİ**

*** MUCORMYCOSİS:**

Mucor, Rhizopus ve Absidia türü mantarların yaptığı enfeksiyonlara verilen addır. Diğer adları fikomikozis, zigomikozistir. Predispozan nedenler immünosupresyon, diyabet, böbrek yetmezliği ve ağır yanıklardır. Fikomiçet grubu mantarlar (Rhizopus, Mucor, Absidia, Mortierella, Basidiobolus) içinde immünosupressif hastalarda en sık pnömoni oluşturmaktadır. Tedaviyle bile mortalite % 75 'dir. Bu olguların % 75 'i lösemi ve lenfoma, geriye kalanları diyabetlidir.

En sık görülen klinik tablo diyabetik ketoasidozu olan hastalarda ortaya çıkan rhinoserebral hastalıktır. Mukormikoziste en çarpıcı patolojik bulgu enfarktlara yol açan fungal vasküler invazyondur. Santrifugal yayılım paterni sıklıdır. Bu durum karakteristik olarak kafa kaidesinde meninksler ve beyine yayılım oluşturan paranazal mukormikozis enfeksiyonlarda görülür.

Pulmoner mukormikozis invazif aspergillozise benzer. Doku invazyonu sonucunda büyük nekrozlar ortaya çıkar. Akciğer mukormikozisinde tanı zordur. En sık görülen bulgu akciğerde tek bir odaklıdır. Bu odak bir nodül, kitle yada lobar konsolidasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Kaviteasyon sıklıdır. Konsolidasyon odakları multipl olabilir ve iyi belirlenemeyen sınırlarla akciğer sınırlarına ulaşana dek çevresel yayılım gösterirler. Plevral efüzyon yapabilir. Ancak fissür sınırlarının aşıldığı bildirilmemiştir.

Kesin tanı için biyopsi örneklerinde miçel formundaki etkenin gösterilmesi gerekmektedir. Tedavide amfoterisin-B kullanılmaktadır. Ancak başarı oranı çok düşüktür.

*** MUIR-BARCLAY FORMÜLÜ:**

Yanıkta kaybedilen sıvı miktarını hesaplamak için kullanılır.

1. peryot: İlk 4 saat
2. peryot: İkinci 4 saat
3. peryot: Üçüncü 4 saat
4. peryot: Sonraki 6 saat
5. peryot: Sonraki 6 saat
6. peryot: Sonraki 12 saat

Her peryotta kaybedilen sıvı miktarı birbirine eşittir ve aşağıdaki formülle hesaplanır:
(Yanık yüzdesi) x (hastanın kilosu)/2

Bu arada 1. derecedeki yanıkların yanık yüzdesine eklenmediğini hatırlatalım.

*** MUKOKİNETİK:**

Mukus akışını arttırarak balgamın öksürük ile dışarı atılmasını kolaylaştırır. Bromexsin, iyodürler ve gliseril gayakolat bu gruptadır.

*** MUKOLİTİK:**

Mukustaki mukoproteinleri parçalayarak balgamın viskozitesini azaltan ilaçlardır. N-asetil sistein ve S-karboksi metil sistein bu gruptadır.

*** MUKORMİKOZİS:**

Mukormikozis, Zigomiçetler (Mucor, Rhizopus ve Absidia) tarafından meydana getirilen çeşitli hastalıkların ortak adıdır. Bu ajanlar sıklıkla çürüyen maddelerde yaşarlar. Genelde immün direnci zayıf,

diyabetli veya travma olgularında hastalık yaparlar. Solid organ transplantasyonu geçirenlerin yarısından fazlasında rinoserebral mukormikozis gözlenir. Rinoserebral mukormikoziste enfeksiyon burundan başlar, burun deliklerinden kanlı, koyu bir akıntı gelir. Mantarın damarlara afinitesi vardır. Nazal septum nekrozu ile hastalık paranazal sinüslere yayılır. Mortalitesi % 80 civarındadır. Hematolojik malinyite, böbrek yetmezliği ve metabolik asidoz olanlarda prognoz kötüdür.

Pulmoner mukormikozis genellikle nötroopenik lösemililerde ortaya çıkar ve enfarktüs sıktır. Radyolojik görünüm nonspesifiktir ve semptomlar tanı konmadan haftalar önce var olabilir. En sık görülen radyolojik bulgu konsolidasyon (% 60) ve kaviteasyondur (% 40). Deri mukormikozisi ise genellikle yanık ve canlı olmayan dokularda gelişir. Tedavide amfoterisin B kullanılır.

*** MUKOSİLİYER DİSFONKSİYON:**

Deneyssel şartlarda, canlı bakteri varlığında mukosiliyer klirensin bozulması, akciğerde daima enflamatuvar hasarla sonuçlanır. KOAH, bronşektazi ve kistik fibroziste mukosiliyer aktivite bozulmaktadır. Mukus kalınlığı sil boyu (3-4 mikron) 'nın 4-5 katına çıkınca mukosiliyer transport durur. Alt solunum yolu enfeksiyonları, direkt toksik irritanlar, sigara, primer siliyer diskinezilerde mukosiliyer disfonksiyon meydana gelmektedir.

Mukosiliyer disfonksiyon prodüktif öksürük, solunum sistemi enfeksiyonları ve havayolu obstrüksiyonuna neden olur. Tedavide beta-2 agonist ve metil-ksantinler kullanılabilir. Bunlar mukus sekresyonunu ve siliyer vuru sayısını artırırlar. Yine düşük dozlarda kolinerjik ajanların bronkospazm yapmadan mukus sekresyonunu arttırdıkları gösterilmiştir. Bir diüretik olan amilorid sodyum reabsorbsiyonunu bozarak mukus absorpsiyonunu engeller.

Antihistaminik ve dekonjessanlar mukosiliyer transport hızını düşürürler (Laryngoscope 1980; 90: 1852-64).

*** MUKOSİLİYER TRANSPORT:**

Solunumla alınmış partiküllerin temizlenmesinde en önde gelen mekanizma mukosiliyer transport sistemidir. Periferden üst solunum yollarına doğru gidildikçe mukus absorbe edilir ve mukosiliyer transport hızlanır. Periferik hava yollarında 1 mm/dk. iken ana bronşlarda 5-20 mm/dk. olur. Kolinerjik stimülasyon köpek ve insanlarda mukosiliyer klirensi artırırken virus ve mikoplasma enfeksiyonları mukosiliyer transportu bazan aylarca bozabilir. 10 mikronun üzerindeki partiküllerin çoğu burun deliklerindeki kıllarda tutulurken 2-10 mikron arasındaki partikülleri trakea ve bronşlar yakalayıp mukosiliyer aktivite ile dışarı atarlar. 0.5-1 mikron arasındaki partiküller ise terminal bronşiyol ve alveollere ulaşabilir. Ama artık bu düzeyde mukosiliyer aktivite yoktur. Bir insan dakikada 8 her 24 satte yaklaşık 10.000 mikroorganizma inhale etmektedir.

Solunum yollarındaki partiküllerin temizlenme hızı farklı kimselerde başka başkadır. Bu özellik kalıtsal olarak belirlenir. Mukosiliyer transportta sirkadiyen bir ritim olduğu gösterilmiştir (Acta Otolaryngol (Stockh) 1984; 97: 319-23). Hayvan deneylerinde nazal kavitedeki siliyer aktivitenin tuba östakideki ile benzer olduğu gösterilmiştir (Arch Otorhinolaryngol 1988; 245: 25-7).

*** MUKOSİLİYER TRANSPORT & ÖLÇÜM:**

İnsanlarda mukosiliyer transportu ölçmeye dayanan çalışmalar 1830 'lara kadar uzanmaktadır. İlk modern çalışmalar nazal mukozada boya ve tatlı partiküllerin direkt gözlenmesine dayandırılmıştır (Hilding-1931, Tremble-1948, Ewert-1965). Ardından Proctor ve Wagner 1965 'de radyoaktif mikrodamları kullanmışlardır. Bunu radyoizotoplarla işaretlenmiş çeşitli moleküller izlemiştir. Mukosiliyer fonksiyonlar ya elektron mikroskobunda doğrudan yada mukus transport veya klirens ölçme yöntemleri ile indirekt olarak ölçülmektedir.

Siliyer fonksiyonların değerlendirilmesinde siliyer vuru frekansına bakılmaktadır. Bunun için in vitro fotometrik yöntem kullanılmaktadır. Topikal anestezi kullanılmaksızın fırçalama tekniği ile alınan silialı hücre örnekleri faz-kontrast mikroskobunda incelenmektedir. Siliyer vuru frekansının ölçümünde sinematografi ve foto-ossilografi gibi yöntemler de kullanılmaktadır.

Mukosiliyer klirens hızı, mukus örtüsünün birim zamanda katettiği mukoza uzunluğudur. Sağlıklı kişilerde bu hız 1-20 mm/dak, ortalama 6 mm/dak 'dır. Nazal mukosiliyer transport zamanı ise mukus örtüsü ve üzerindeki materyalin nazal pasajdan farinkse ulaşma zamanıdır. Mukosiliyer klirens ölçümünde alt konkanın müköz membranına konan bir sakkarin partikülünün ortalama 60 saniye sonra

tadı alınmaktadır. Kullanılan maddeler faringoskopi ile saptanan boyalar, gamma kamera ile saptanan radyoaktif izotoplar ve radyoskopik araçlar ile saptanan radyoopak maddelerdir.

Andersen ve arkadaşları nem oranı % 10 ‘nun altına düşmedikçe nazal mukosiliyer transport hızında anlamlı bir değişiklik olmayacağını göstermiştir

*** MUKUS & BİLEŞEN:**

Mukus, yüksek molekül ağırlığı olan maddelerden meydana gelmiş bir mukopolisakkarit polimer kompleksidir. Normalde balgamin % 95 ‘ni su ihtiva eder. Kuru ağırlığının % 80 ‘i kompleks glikoproteinlerden oluşur. Mukus glikoproteinlerinin molekül ağırlığı 1.5-2 milyon Dalton civarındır. Karbonhidrat yan zincirleri N-asetil galaktozamin, N-asetil glukozamin ve galaktozdan zengindir. Glikoproteinler nötral olabilir veya siyalik asid, sülfat rezidüleri içerebilir. Bu uzun moleküller fibröz bağlar halinde organize olmuşlardır. Bu organizasyon işleminde rol oynayan hidrojen ve disülfid çapraz bağları aynı zamanda mukusun viskoelastik özelliklerinden de sorumludur.

Mukus içinde glikoprotein yapıda müsinler (nötral fukomüsinler, asidik siyalomüsinler ve asidik sülfomüsinler), proteinler (lizozim, laktoferrin, IgA, IgG, IgM, IgE, C3, alfa 2 makroglobulin, alfa 1 antitripsin vardır. Albümin, prealbümin, seruloplazmin, haptoglobulin, transferrin, alfa 1 asidik glikoprotein, alfa 1 antikimotripsin, fibrinojen ve antitrombin III ise kandan mukus içine pasif difüze olur.

*** MUKUS & FİZYOLOJİ:**

Mukus bakteri ve kimyasal ajanlara karşı fiziksel bariyer olmanın dışında mukoza hücrelerindeki benzeyen karbonhidrat strüktürler yüzünden adezif etkilidir.

Mukusun en karakteristik iki fiziksel özelliği: Viskozite ve elastisite’dir. Viskozite, akıma sıvının gösterdiği direnç iken elastisite, deforme edici bir kuvvetten sonra orjinal biçimine dönmek için gerekli enerjiyi depolama yeteneği olarak tarif edilir.

*** MUKUS & SEKRESYON:**

Sağlıklı kişilerde günlük trakeobronşiyal sekresyon sentezi 0.1-0.75 ml/kg civarındadır. Nazofarinks ve larinks irritasyonu trakea ‘dan parasempatik efferentler yoluyla mukus sekresyonuna neden olur. Artan mukus öksürük reseptörlerini uyarabilir. Mukus, Goblet hücrelerinden hücre yüzeyinin yırtılması yoluyla serbest bırakılır. Mukus bezleri epitel yüzeyine bir titrete tüylü kanalla bağlıdır. Hemofilus influenza ve pnömokokların bakteriyel filtratlarından elde edilen bazı ürünler mukus hipersekresyonuna neden olmaktadır. Nötrofil elastazı müköz bez sekresyonunu seröz bez sekresyonundan daha fazla stimüle eder.

Kronik bronşitlilerde müköz bezlerin oranı artar ve dolayısıyla bronş sekreti daha fazla sülfomüsin içerir. Nötrofilik enflamasyon mukus hipersekresyonu ile beraberdir. Bu süreçte nötrofil kökenli oksidanlar ve nötrofil elastaz önemli rol oynar.

*** MUKUS & SEKRESYON & HÜCRE:**

Bronş sekreti büyük bronşların epitelinde bulunan seröz ve müköz (Goblet) hücreler, Clara hücreleri, nöroendokrin hücreler ile tunika muskularis altında bulunan serömüköz bezlerden salgılanır.

Seröz hücrelerin elektron-dens sitoplazmaları, agranüler endoplazmik retikulumları vardır. Bu halleriyle submukozal gland epiteline benzerler. Normal yetişkin insanın havayollarında bulunurlar, ancak küçük havayollarında seyrekler. Nötral müsin ve belki de lipid içerdikleri sanılmaktadır. Goblet hücrelerinin tersine 600 nm çaplı granüllerden fakirdirler.

Mukus salgılayan hücreler hem nötral hem de asidik glikoproteinler salgırlar. Asidik glikoproteinlerin % 20 ‘si siyalomüsindir. Nötral glikoprotein içeren seröz hücreler asidik glikoprotein içerenlerden daha sonra oluşur.

*** MUKUS & SEKRESYON & HÜCRE & EMBRYOLOJİ:**

Havayolları fertilizasyondan 22-26 gün sonra pirimitif barsaktan ayrılan bir tomurcuk halinde oluşmaya başlar ve endodermal orjinli bir epitel ile döşenir. Mukus salgılayan hücreler fetal hayatta ve yetişkin canlıda mukozal injury sonrası pluripotent stem cell gibi davranırlar. Mukus salgılayan hücreler havayolunda embryoner hayatın 13. haftasından itibaren görünmeye başlarlar. Clara hücreleri ise 19. haftadan itibaren olgunlaşırlar. İmmünohistokimyasal yöntemlerle gestasyonel hayatın 13. haftasında

intrasellülmukus gösterilebilir. Silli hücreler gibi mukus salgılayan hücrelerde önce santral havayollarında ortaya çıkar ve daha sonra periferiye yayılırlar. Sayıları fetal hayatın ortalarına doğru iyice artar ve lümeni döşeyen hücrelerin % 30-35 'ne ulaşır. Doğuma doğru sayıları tekrar azalır

*** MUKUS & TABAKA:**

Mukus örtüsü iki tabakadan meydana gelir. Bunlardan birincisi 5 mikron kalınlığındaki alt tabakadır ki epitel yüzeyinden sillerin ucuna kadar devam eder. Bu tabakanın üstünde 2 mikron kalınlığında viskoelastisitesi daha büyük bir tabaka bulunur. Sillerin uçları bu üst tabakaya dokunur. Üstteki viskoz tabaka suya karşı impermeabl'dir. Üst tabakaya "jel tabakası" denir. "Perisilyer" adı verilen alt tabakanın tip 2 pnömosit veya Clara hücreleri tarafından salgılandığı söylenmiştir. Clara hücreleri füziformdur. Jel tabakası, epiteli ve perisilyer mukusu korumaktan, toksik maddelerin penetrasyonundan ve iyon değişikliklerinden korur. İnhal partiküller için bir bariyer olmanın dışında aynı zamanda immünglobulinler için de bir taşıyıcıdır. Jel tabakası bronş müköz bezleri ve goblet hücrelerince salgılanır. Jel tabakası % 95 su, % 1 karbonhidrat, % 1 lipid, % 1 protein, DNA ve elektrolit içerirken sol tabakasında albümin, lizozim, immünglobulinler, alfa-1 antitripsin, glikoprotein ve az miktarda lipid bulunur.

*** MUKUS & TİKAÇ:**

Allerjik bronkopulmoner asperjillozis, kistik fibrozis, KOAH seyrinde mukus tıkaçları oluşabilir. Mukus tıkaçları bronşektaziye predispozisyon yaratabilir.

*** MULTİPL MYELOMA:**

Tüm malignitelerin % 1 'i, hematolojik malignitelerin % 10 'udur. Hastalık 40 yaşın üstündeki erkeklerde sıktır. Kemik ağrısı, patolojik kırık, anemi, kaşeksiyle seyreder. % 40 vakada nörolojik bulgular görülür. Bunlar kompresyona, plazmosit infiltrasyonuna veya periferik sinirlerde amiloid infiltrasyonuna bağlıdır. Zencilerde gamma-globulin düzeyi yüksektir. Gelip giden enfeksiyonlar myeloma riskini artırıyor. Bu nedenle zencilerde multipl myeloma riski: 9.4/100.000 gibidir.

Myelom hücrelerinin % 40 'ı doğar doğmaz ölmektedir. Sentezlenen immünoglobulinin karbonhidratla birleşmesi gerekmektedir. Bu gerçekleşmemişse myelom hücresi ölür. IgA ve IgM 'de karbonhidrat bol miktarda bulunmaktadır. Mesela IgA 'da % 14 oranında karbonhidrat vardır. Sandwich metoduyla plazmosit sayısı ölçülebilir.

Multipl myelomada 10-11 ayda bir semptomlar artmaktadır. Myelom hücre sayısı 10^{12} olunca belirtiler ortaya çıkmaktadır. Hastalık en çok vertebra, kosta, pelvis ve kraniyum kemiklerinde yerleşir. Kemikler palpasyonda hassastır ve ağrılar tipik olarak geceleri kaybolur

Eritrositlerde rulo formasyonu, monoklonal gammopati ve % 50 olguda Bence-Jones proteinürisi vardır. Kemik iliğinde normalde % 1-3 plazmosit olması gerekirken myelomda bu oran % 50 'nin üzerindedir. Sağkalım 2-3 senedir. Standart tedavi melfalan ve prednisolon kombinasyonudur. Ağrı, enfeksiyonlara yatkınlık ve ileri dönemde böbrek yetmezliği gelişir.

Multipl myelomda torasik kemiklerin tutuluşu sık, ancak pulmoner parankim tutuluşu nadirdir. Ancak nodüller, diffüz pulmoner infiltrasyon veya efüzyonlar görülebilmektedir. Akciğerde görülme sıklığı yüzbinde 3 'dür (Eren B ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1995; 9: 31-6).

*** MUSCA DOMESTİCA:**

Ev sineği.

*** MUTLAK SIFIR NOKTASI:**

Bütün molekül aktivitelerinin durduğu ısıdır. Şimdiye kadar bu ısıya (-273 santigrad derece) hiç bir zaman erişilememiştir.

*** MÜSKÜLER DİSTROFİ:**

Kalıtsal bir hastalık olup kadınlar taşıyıcıdır. Duchenne tipinde olay 3 yaş civarında ortaya çıkar ve en fazla ergenlik dönemine kadar yaşanır. Hasta solunum yolu enfeksiyonu veya kardiyomyopatiden ölür.

Progressif müsküler distrofi ve ön boynuz hastalığı gibi nöromüsküler distrofi olularında zamanla tam fonksiyon kaybına kadar giden ilerleyici kas güçsüzlüğü oluşmaktadı. İskelet kasları ile birlikte diyafragma ve yardımcı solunum kasları da tutulmaktadır.

CPK olayın ağırlığıyla orantılı olarak normalin 50-100 misli artar. Postnatal dönemde klinik bulgulardan önce CPK yüksektir. Yine portör kadınlarda da % 70 olasılıkla CPK normalin 10-30 katı yükselmiştir. Tarama genç kadınlarda olmalıdır. Çünkü 30 yaşından sonra enzim aktivitesi azalmaktadır.

Özellikle progressif müsküler distrofide kas proteinlerinde artmış bir yıkım söz konusudur. Hastaların tedavilerinde çok sayıda ajan denenmiş olmasına rağmen henüz etkin bir tedavi bulunmamıştır. Baslo ve arkadaşlarının çalışmalarında protein dönüşümünü etkileyen valin, lösin, izolösin içerikli uzun zincirli aminoasid kullanımının klinik bulguları ve semptomları iyileştirebileceğı gösterilmiştir (Acta Cardiologica 1991;3:391-9).

* MÜZİK:

Müzik aşında ses dalgalarının bir düzene sokulmasından başka bir şey değıdir.

* MYALJİ:

Üst solunum yolu enfeksiyonu, myozit, kollajenoz, tetanus, akut ve kronik enfeksiyonlarda myalji olabilir. Hipoksinin olduğı her durumda laktat birikimi nedeniyle myalji görülebilir.

* MYASTENİA GRAVİS & KLİNİK:

Hastaların değerlendirilmesinde Osserman ve Genkins 'in (1971) sistemi modifiye edilerek kullanılmaktadır:

- 1) Juvenil tip myastenia gravis
- 2) Adult tip → a) Oküler form
b) Generalize form

* MYASTENİA GRAVİS & TANI:

Klinik bulgular, EMG ve tensilon testiyle rahatlıkla tanı konulabilir.

* MYASTENİA GRAVİS & TEDAVİ:

Tedavi seçenekleri

- 1) Antikolinesterazlar
- 2) İmmnosuppressifler
- 3) ACTH ve kortikosteroidler
- 4) Plazmaferez
- 5) Timektomi

* MYASTENİA GRAVİS & TEDAVİ & TIMEKTOMİ:

Alfred Blalock, 1936 yılında myastenia gravis 'li bir hastanın timik tümörünü çıkarmış ve hastanın semptomlarında iyileşme gözlemiştir. Ardından 1941 'de 6 olguluk bir seri yayınlayınca tedavide timektomi önemli bir yer tutmuştur. Günümüzde timektomi, timoma olsun olmasın standart bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (Kirchner PA. Ann Thorac Surg 1987; 43: 348-9). Myastenia gravis olgularında timusta germinal merkez oluşumu zamanla artmaktadır. Bu nedenle timektominin mümkün olduğı kadar erken dönemde, tercihan 35 yaşından önce yapılması önerilmektedir. Timektomi, myastenia 'nın şiddetlenmesini önler, normal aktiviteye dönmesini ve medikal tedaviden daha çok faydalanmasını sağlar. Timektomi, transservikal, midsternal veya anterolateral torakotomi ile yapılabilir. Timektomiden sonra % 33-86 arasında bir palyasyon elde edilmektedir. Çok sık olmamakla birlikte timektomiden sonra rlaps görülebilir. Bunun nedeni çıkarılamamış aberran timus dokusudur.

* MYASTENİA GRAVİS & TİMUS:

Vincet, Mittag ve çalışma arkadaşları, myastenia gravis 'li hastaların timusunda anti-asetilkolin reseptör antikorlarının sentezlendiğini tesbit etmişlerdir. % 70 olguda timus patolojisi vardır. Bu bozukluk % 80 timus hiperplazisi, % 15 teratomdur. Germinal folikül hiperplazisi sonucu timus hiperplazisi ortaya çıkar. Myasteniklerde % 33 oranında timoma saptandığı bildirilmiştir. Myastenilerde

timektomi ile % 20-40 iyileşme görülür. Timektomi özellikle timus hiperplazisi olanlarda daha faydalıdır.

*** MYCETOMA: Mantar topu**

Aspergillus türleri dışında *Mucor* türü mantarlar da mycetomaya neden olabilir. Ayırıcı tanıda kist hidatik, anaerobik akciğer apsesi, kavite içinde oluşan hematoma ve bronş karsinomu düşünülmelidir.

*** MYCOBACTERIUM:**

Aside ve alkole dirençli, aerobik veya mikroaerofilik, spor yapmayan, hareketsiz geniş bir bakteri grubunu kapsamaktadır. Mikobakteriler içinde *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* insanda tüberküloz hastalığına sebep olmaktadır. Mikobakteri identifikasyonunda üreme hızı, koloni morfolojisi ve pigmentasyon, niasin üretimi, nitrat redüksiyonu, katalaz üretimi gibi özelliklere bakılmaktadır.

A) Saprofit mikobakteriler:

A1-*M. phlei* (Timothy basili, saman basili)

A2-*M. smegmatis* (*M. lacticola*, *M. fridmani*, *M. ranae*)

A3-*M. fortuitum*

A4-*M. marinum* (*M. bahai*) Tuzlu su balıklarında hastalık yapar. İnsanda yüzme havuzu granülomasına neden olur.

A5-*M. thamnophaeus* bazı tür yılanlarda hastalık yapar.

A6-*M. palatypocilus* akvaryum balıklarında hastalık yapar.

B) Patojen mikobakteriler:

B1-*M. tuberculosis*

B2-*M. ulcerans* insanda deri ülserine neden olur.

B3-*M. bovis*

B4-*M. avium* kuş ve domuzlarda hastalık yapar.

B5-*M. leprae*

B6-*M. lepra murium*

B7-*M. microti* (tarla faresi basili)

B8-*M. paratuberculosis* sığırlarda kronik diyare nedeni olan Johne hastalığının etkenidir.

*** MYCOBACTERIUM & AVIUM COMPLEX:**

Mycobacterium avium ve *Mycobacterium intracellulare* 'yi içeren 28 'den fazla serotipi olan bir grup basili ifade eder. *Mycobacterium intracellulare* ile *Mycobacterium avium* birbirine çok benzediklerinden ikisi bu isim altında toplanmıştır. AIDS öncesi KOAH, bronşektazi, pnömokonyoz gibi bronş drenajının bozuk olduğu orta yaşlı erkeklerde yavaş ilerleyen kronik bir fibrokaviter hastalığa neden olurken okul çağındaki çocuklarda lenfadenit yapan bir hastalık olarak bilinirdi.

*** MYCOBACTERIUM & AVIUM COMPLEX & AIDS:**

Amerika Birleşik Devletlerinde AIDS epidemisiyle ilişkili olarak ortaya konan tüberküloz insidansındaki artıştan non-tüberküloz mikobakteri enfeksiyonları özellikle *Mycobacterium avium* complex sorumludur. AIDS 'lilerdeki *Mycobacterium avium* complex enfeksiyonlarının % 97 'sinden *M. avium* ve % 3 'nden *M. intracellulare* sorumludur. En sık serotip 1, 4 ve 8 izole edilir. AIDS 'li hastalardaki suşlar genellikle serotip 4 olup plazmid içerir ve yine sıklıkla etiyonamid ve sikloserine duyarlı, kanamisin ve rifampisine dirençli olma eğilimindedirler. Afrika ve diğer gelişmekte olan ülkelerde ise AIDS olgularında *Mycobacterium tuberculosis* daha önde gelmektedir.

M. avium complex enfeksiyonu, AIDS olgularının % 25 'nde antemortem, % 50 kadarında postmortem saptanmaktadır. *Mycobacterium avium* kompleks su yüzeyi, toprak, ev tozu ve kurumuş bitkilerde bulunur. Solunumsal sekresyonlarda ve dışkı örneklerinde *Mycobacterium avium* complex 'in izolasyonu kolonizasyona bağlı olabileceğinden yanlış pozitifliğe neden olabilir. Bununla beraber mikroorganizmanın steril olan kan, kemik iliği, karaciğer ve lenfatik sistemden izolasyonu tanı için idealdir. Plazma içinde serbest olarak bulunmadığı için "lisis santrifüjasyon tekniği" uygulanmalıdır. Burada periferik kan lökositleri saponin ile işleminden geçirilerek canlı mikobakterilerin ortama salınmaları ve sonra santrifüjasyon ile konsantre edilmeleri amaçlanmaktadır. Bu şekilde elde olunan materyal Löwenstein-Jensen beyirine veya bactec radyomimetik sistemine ekilir.

*** MYCOBACTERIUM & AVIUM COMPLEX & KLİNİK:**

AIDS 'lilerde Mycobacterium avium complex enfeksiyonlarının klinik özellikleri AIDS 'li olmayanlara göre çok farklıdır. Bu hastalarda özellikle abdominal tutulumun ön planda olduğu bir hastalık ortaya çıkar. Karaciğer, dalak, karın içi lenf nodları, gastrointestinal sistem ve kemik iliği en fazla etkilenen organlardır.

Olguların tümünde ateş, halsizlik, kilo kaybı izlenirken % 16 oranında kronik diyare ve abdominal ağrı, % 9 olguda malabsorbsiyon sendromu, % 3 olguda intraabdominal lenfadenopatilere bağlı tıkanma ikteri izlenmiştir. Olguların yarısında fizik muayene normaldir. Hepatosplenomegali, lenfadenopati, deri lezyonları ve assit görülebilir. Kavitasyon, plörezi ve miliyer patern nadirdir. Derin anemi kötü bir prognoz belirtisidir. Balgam ve bronkoalveoler lavaj sıvısı örneklerinde Mycobacterium avium complex üretilmesine rağmen solunum sistemine ait belirti ve bulgular çoğunlukla siliktir. Akciğer grafisi genellikle normaldir. Akciğer grafisinde intersisyal ve nodüler infiltrasyonlar ve fokal konsolidasyonlar görülebilir. Fakat pratik olarak mediastinal ve hiler lenfadenopati gözlenmez.

*** MYCOBACTERIUM & AVIUM COMPLEX & PROFİLAKSİ:**

CD4(+) hücre sayısı 100/mm³ 'ün üstünde olanlarda Mycobacterium avium kompleks oldukça nadir görülür. Bu değerin altında olan olgulara ise profilaksi yapılmalıdır. Rifabutin profilaksisi Mycobacterium avium complex bakteriyemisi ihtimalini % 50 azaltır. İzoniazid ve pirazinamid 'in bu organizmaya karşı etkinliği yoktur. Klaritromisin, azitromisin, etiyonamid, rifabutin, rifampisin, amikasin, sikloserin ve çeşitli kinolonlar tedavide kullanılabilir. Bağışıklığı ileri derecede baskılanmış HIV-pozitif çocuklarda profilaksi için 7.5 mg/kg/gün iki dozda veya 20 mg/kg azitromisin haftada 1 kez (maksimum 1200 mg) veya 5 mg/kg azitromisin (maksimum 250 mg) her gün veya 5 mg/kg rifabutin (maksimum 300 mg) günde bir kez kullanılabilir.

Önerilen tedavi protokolü: Siprofloksasin + rifabutin + etambutol + amikasin veya klofazimin şeklindedir. Akciğerde tek nodül şeklinde ortaya çıkan olgularda cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Ardından kemoterapi yapılabilir.

*** MYCOBACTERIUM & AVIUM COMPLEX & TANI:**

HIV(+) olgularda Mycobacterium avium complex enfeksiyonu ante-mortem olarak % 18-27 oranında saptanırken otopsi çalışmalarında bu oran % 47-53 'e kadar yükselmektedir. Tanıda kan, kemik iliği, lenf nodu veya karaciğer biyopsi örneklerine lizis santrifügasyon tekniği veya radyospirometrik testlerle muavamele edilir. Tanı % 100 'e yakındır.

Disemine Mycobacterium avium complex enfeksiyonlu hastaların CD4(+) hücre sayısı 60/mm³ 'ün altındadır. HIV ile enfekte olan Mycobacterium tuberculosis 'li hastalar ise tersine nisbeten yüksek CD4 değerlerine sahiptir. Mycobacterium avium complex enfeksiyonu gelişmesi için derin immün yetmezlik gerekliliği nedeniyle AIDS 'in geç döneminde kaposi sarkomu ve pneumocystis carinii pnömonisi gibi enfeksiyonlardan sonra görülür. Mycobacterium avium complex enfeksiyonu AIDS tanısından yaklaşık 9 ay sonra ortaya çıkmaktadır.

*** MYCOBACTERIUM & ENFEKSİYON:**

Dünya daki pulmoner mikobakteri enfeksiyonlarının % 95 'nden fazlası Mycobacterium bovis ve Mycobacterium tuberculosis tarafından oluşturulmakla beraber mikobakteriyoz terimiyle kastedilen şey atipik mikobakterilerle meydana gelen hastalıktır. Özelliği kemoterapiye rağmen regresyon göstermemesidir. Miliyer tipte hematojen yayımlar göstermez. Büllöz amfizem ve bronşektazi sıktır. Her bir suşun antitüberkülo ilaçlara karşı çok değişik bir direnci vardır. İlaçlar minimum 1-1.5 yıl kullanılmalıdır. Lezyonlar lokalize ise ve bir kontrendikasyon yoksa cerrahi tedavi erkenden uygulanmalıdır. Atipik mikobakteri enfeksiyonları zayıf tüberkülin pozitifliğine neden olur.

*** MYCOBACTERIUM & HÜCRE DUVARI:**

Hücre duvarının iç tabakası plazma membranı üzerindeki peptidoglikandır: MUREİN. Bu tabaka kısa peptid zincirleriyle bağlı uzun polisakkarit zincirler içerir. Polisakkarit zincirleri N-glucolyl muramic asid ve N-asetil glukozaminden oluşur. Peptid zincirleri ise 4 aminoasidden ibarettir. Bu yapı hücrenin şeklini ve rijiditesini sağlar. Hücre duvarı kitlesinin % 15 'ni nonpeptidoglikan aminoasidler teşkil eder. Mikobakteriyel peptidoglikanlar lizozimlere dirençlidir. Bunun nedeni yapılarındaki N-glucolyl muramic asiddir. Ayrıca nonpeptidoglikan aminoasidler de tripsine dirençlidir. Duvarın % 35 'ni oluşturan

arabinogalakattan tabakası peptidoglikana bitişiktir. Kovalan bağlarla 2 peptidoglikana bağlanmıştır. Yüksek molekül ağırlıklıdır. Arabinoz ve galaktozdan oluşan bir polisakkarittir. Arabinogalakattan 'ın yan zincirlerine mikolik asid bağlıdır.

*** MYCOBACTERİUM & HÜCRE DUVARI & YAĞ ASİDİ:**

Mikobakteri hücre duvarındaki yağ asidleri tüberkülostearik asid, mikolik asid ve micoseric phtienaol 'dür. Bu yağ asidleri Nocardia ve Actinomyces 'te de saptanmıştır. Mikolik asidler uzun zincirli yağ asidleridir ve trehaloz gibi şekerlere bağlanarak kord faktörü oluştururlar. Mikolik asidler hücre duvarının kalınlığından ve aside dirençten sorumludur. Mikobakteri hücre duvarı lipidleri boya molekülleri için reaktiftirler. Bu yüzden boyayı absorbe ederler. INH ile mikolik asid sentezi bozulduğunda Mycobacterium tuberculosis yaşayamamaktadır. Kord faktörü gibi glikolipidler (trehaloz dimikolat) makrofaj kemotaksisi ve stimülasyonu sonucunda granülom formasyonuna neden olurlar. Diğer yandan alterne kompleman yolunu aktifleyerek akut enflamasyon sürecini provoke ederler.

Mycobacteri hücre duvarının ikinci önemli lipopolisakkaridi arabinomannan 'dır. Bunlar doğal durumda fosfatidil ve fosfatidil inozitol içerirler. Arabinomannan immünoşüpressiftir.

Sülfatidler (trehaloz glikolipid) gerçek virulans faktörleridir. Makrofajlarda fagozomun lizozom ile füzyonunu engellerler.

Hücre duvarının en dış tabakası mycosid 'ler olarak adlandırılan heterojen peptidoglikolipid ve fenolik glikolipidlerden oluşur. Mycosidler fenolik glikolipidlerdir ve peptidoglikolipidler olarak tanınmışlardır. Ağ şeklinde lifsel bir yapıya sahiptirler. A, B, C, D mycosidleri tanımlanmıştır. C mycosidleri, basil çevresinde kapsül şeklinde elektron saydam bir bölge oluştururlar. Diğer yandan bakteriofajlar için spesifik bir reseptör gibi davranır.

*** MYCOBACTERİUM & KANSASII:**

En sık rastlanan atipik mikobakteridir. Erkeklerde 3 kat fazla görülür. İngiltere 'de HIV-negatif popülasyonda en sık saptanan pulmoner atipik mikobakteri enfeksiyonudur (Evans SA et al. Thorax 1996; 51: 1248-52). Mycobacterium kansasii 'nin neden olduğu akciğer tutuluşları 50 yaşın üstünde daha sıktır. Bu olgularda KOAH, pnömokonyoz, bronşektazi, geçirilmiş tüberküloz, akciğer fibrozisi gibi predispozan nedenler sorgulanmalıdır (Ergün P ve ark. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 493-501). Ancak Mycobacterium kansasii enfeksiyonu saptanan olguların % 40 'ında kanser, kronik karaciğer veya kalp hastalığı gibi predispozan bir faktör bulunmamıştır (Bloch KC et al. Ann Intern Med 1998; 129: 698-704). Mycobacterium kansasii enfeksiyonlarında semptomların süresi ve şiddeti ile radyolojik yaygınlık arasında korelasyon yoktur. En sık semptom öksürük, ateş ve kilo kaybı iken en sık radyolojik bulgu kavitedir (Tuksavul F ve ark. Akciğer Arşivi 2005; 6: 123-6).

Pek çok ilaca hassastır. Amerikan Toraks derneğinin önerisi INH + RMP + EMB 'nin 18 ay süreyle kullanılmasıdır. INH 'ı tolere edemeyen olgulara onun yerine 3 ay streptomisin verilebilir. Rifampisinli rejimlerin en başarılı olduğu bildirilmektedir. Rifampisinin kullanıldığı kombine tedaviler ile 4 ayda olguların % 100 'ünde balgam kültürlerinin negatif hale geldiği anlaşılmıştır. Rifampisine direnç varsa 600 mg/gün INH, 25 mg/kg 'dan etambutol ve 3 gr/gün sülfametoksazol kullanılması önerilmektedir. Bu kombinasyona streptomisin veya amikasin eklenmesi de faydalı bulunmuştur.

*** MYCOBACTERİUM & LEPRAE:**

Kendisini çevreleyen fenolik glikolipidleriyle lizozomal proteazlara ve lizozime direnç gösterir.

*** MYCOBACTERİUM & TUBERCULOSİS:**

1882 'de Robert Koch tarafından bulunmuştur. 2-3 mikron uzunluğunda, 0.2-0.3 mikron kalınlığındadır. Hareketsiz, sporsuz, Gram(+) ve zorunlu aerob bir basildir. Reprodüksiyon zamanı 18-25 saattir. Hidrofob oluşları ve küme halinde üreyişleri sebebiyle dış etkenlere dayanıklıdır. Karanlık ve kuru ortamlarda aylarca canlı kalabilirler. Güneş ışığına 1-2 saat, 65-70 °C dereceye 15 dakika, 100 °C dereceye 1 dakika dayanır. Lipidler asidorezistans özelliğini ortaya çıkarırlar. Eterle lipidleri alınmış mikobakteriler aside dirençsiz hale geçerler. Lipidlerin fosfatid fraksiyonlarıyla tüberküller ve kazeifikasyon nekrozu meydana getirilebilmiştir. Lipidlerin fraksiyonları fosfatidler, yağ asidleri ve vakslardır. Beta-laktamaz 'ı vardır. İnsan vücudunda parsiyel oksijen basıncının yüksek olduğu yerlerde yerleşir. Kaslarda parsiyel oksijen basıncı düşük olduğu için kas tüberkülozu görülmez. Mycobacterium avium ve Mycobacterium fortitatum 'da bazı plazmidlerin varlığı gösterilmişse de M. tuberculosis 'te şu

ana kadar herhangi bir plazmid gösterilememiştir. Suşlarının çoğu niasin yapar ve nitratı redükler. Ama 68 santigrad derecede katalaz aktiviteleri yoktur.

Zorunlu insan parazitidir. Ancak bazı primatlarda ve kobayda da progressif hastalık yapabileceği görülmüştür. Zorunlu aerop olduğu için oksijen konsantrasyonunun yüksek olduğu dokularda yerleşme eğilimindedir.

*** MYCOBACTERIUM & TUBERCULOSIS & KÜLTÜR & PİRUVAT:**

Yumurtalı ve bazı sıvı besiyerlerine konan gliserolün insan tipi Mycobacterium tuberculosis 'in üremesini hızlandırdığı kabul edilmektedir. Zaher ve Marks sodyum piruvatlı besiyerinin gliserollü besiyerine göre daha üstün olduğunu tesbit etmişlerdir (Tubercle 1977;58:143-5). Laidlaw, Mycobacterium tuberculosis 'in ilaca dirençli suşlarının izolasyonu için sodyum piruvatın gerekli olduğunu bildirmişlerdir.

*** MYCOPLASMA:**

Çeperleri yoktur ve çeper sentezleyemezler. Kirpikleri de olmadığından devinimsizdirler.

*** MYCOPLASMA PNEUMONIAE: EATON AJANI**

*** MYCOPLASMA PNEUMONIAE & EPİDEMİYOLOJİ:**

Mikroorganizma özellikle çocuk ve genç adultleri etkiler. 5-9 yaş arasındaki çocuklarda görülen pnömonilerin % 33 'nden sorumlu iken, 9-15 yaş grubunda bu oran % 70 'tir. Farinjit, trakeobronşit nadiren de pnömoni yapar. Tüm çocukluk çağı pnömonilerinin % 10-20 'sinden sorumludur. Toplumdaki epidemileri kısa ve akut başlangıçlı değildir. Daha çok birkaç aya yayılan subakut bir seyir izler. İngiliz Toraks cemiyetinin araştırmasında toplum kökenli pnömonilerin % 18 'nde Mycoplasma saptanmıştır. Kuzey Amerika kökenli bir seride toplum kökenli pnömonilerin % 4 'nde, askeri bölüklerdeki pnömonilerin % 44 'nü oluşturmuştur. Mycoplasma pnömonisi olanların % 2 'sinin hastaneye başvurması dikkat çekicidir.

Farinjit, hemorajik myringitis, trakeobronşit, pnömoni yapabilen Mycoplasma pneumoniae, üst solunum yolu enfeksiyonlarının sık etkenlerinden birisiyken alt solunum yolu enfeksiyonlarında % 6-10 düzeyinde kalır. Tüm dünyada yaygın olarak bulunan Mycoplasma pneumoniae, endemik ve epidemik pnömoni nedenidir. Mycoplasma ile enfekte olanların % 20-60 'nda pnömoni, % 10-20 'sinde bronşit, % 5-10 'nda ise bronşit meydana gelmektedir. Hemorajik myringitis ise % 10-15 olguda görülür. Mycoplasma enfeksiyonu sırasında myokardit, nörolojik ve gastrointestinal sistem bulguları saptanabilir.

*** MYCOPLASMA PNEUMONIAE & MİKROBİYOLOJİ:**

Mikoplazmalar yapay ortamlarda ekstrasellüler olarak çoğalır ve muhtemelen çift taraflı tomurcuklanarak ürerler. Bakteriye benzerler ama hücre duvarları yoktur.

150-250 nanometre büyüklüğünde, hücre duvarı olmadığı için raket, yıldız, disk, çomak veya ameboid şekillere girebilen pleomorfik morfolojili, hem DNA hem RNA içeren, yumurta embriyosunda ve özel agar besiyerlerinde yavaş olarak üreyen Gram-negatif kokkobasillerdir. Üreme için sterole ihtiyaç duyarlar. Eritrosit ve respiratuvar epitelin sillerine bağlanan Mycoplasma pneumoniae 'nın kültürde boyları 100 nm. ile 40 mikron arasında değişen varyantları vardır.

Tedavide tetrasiklin ve eritromisin gibi ribozom üzerine etkili antibiyotikler kullanılır. Bununla birlikte eritromisine dirençli suşlar bildirilmiştir. Kolonileri memeli eritrositlerini beta-hemolize uğratırlar.

*** MYCOPLASMA PNEUMONIAE & PNÖMONİ & EPİDEMİYOLOJİ:**

Mycoplasma pneumoniae pnömonisi 5-25 yaşta sıktır. En sık rastlanılan atipik pnömoni etkenidir. Toplumdaki tüm pnömonilerin % 20 'sinden sorumludur. Olguların çoğu 40 yaşın altındadır. Görüldüğü gibi hastalık öncelikle çocuk ve genç erişkinlerin hastalığıdır. Okullarda ve askeri birliklerde ortaya çıkan salgınlar yavaş yayılır. Enfeksiyon daha çok 3-4 yılda bir epidemiler tarzında ve sonbahar, kış aylarında sıktır. Başlıca damlacık enfeksiyonuyla bulaşır. Enfeksiyonun bulaşıcılığı düşüktür ve yakın teması gerektirir. Bu yüzden epidemiler, okullar ve askeri kışlalarda sıktır. Hastalığın başlangıcından sonra birkaç gün içinde yayılım sonlanır. Aile içi atak oranı çocuklarda % 60-70, adultlerde % 20-50 'dir.

*** MYCOPLASMA PNEUMONIAE & PNÖMONİ & KLİNİK:**

Mycoplasma pnömonisi genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlar. Bakteriyel pnömoninin aksine subakut seyirlidir. Kuluçka dönemi 1-3 haftadır. Başlıca kuluçka dönemi bulguları artralji, myalji, baş ve boğaz ağrısı, periferik ve santral nörolojik anomaliler, eritema multiforme, büllöz hemorajik mirinjit, ateş, üşüme-titrete, nonproduktif öksürük, trombositopenidir.

Hastalık sinsi bir seyirle baş ağrısı, halsizlik ve ateş şeklinde başlar. Hemen her olguda nonproduktif öksürük vardır. Boğaz veya kulak ağrısı, burun akıntısı gibi üst solunum yolu belirtileri hastaların yarısında vardır. Servikal lenfadenit, konjunktivit, sinüzit, deri döküntüleri, nabız-ateş diskordansı saptanabilir. Plöretik göğüs ağrısı nadirdir. Mycoplasma ve Lejyonella enfeksiyonlarında serebellar ataksi görülebilir.

Başlıca dermatolojik belirtiler: Makül, peteşi ve morbiliform döküntüler, ürtiker, eritema nodosum ve Stevens-Johnson Sendromudur. Çocukların % 10 'nda deri döküntüleri saptanabilmektedir.

Mycoplasma pneumoniae daha çok 5-15 yaşları arasındaki çocuklarda kural olarak koriza veya trakeobronşit yapar. Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonlarının çoğu subkliniktir ve genelde üst solunum yollarına lokalizedir. Pnömoni yapsa bile hafif bir tablo oluşturur. Önceden var olan antikorlar veya immünite nedeniyle klinik bulgular belli belirsizdir. Kazanılmış immünitenin ne kadar süreceği de belli değildir. Sekonder enfeksiyonlar oluşabilir.

Mikoplazma pnömonisinin enkübasyon periyodu 3 haftadır. Klinik bulgular 2-4 gün içinde oturur. Halsizlik, ateş, baş ağrısı, myalji prodrom dönemi belirtileridir. Boğaz ağrısı ve koriza bazan mevcut olabilir. Öksürük başlangıçta nonproduktif iken zamanla mukoid veya mukopürülan hal alır. Öksürük sırasında substernal rahatsızlık hissi olması trakeiti düşündürür. Subfebril ateş birkaç gün devam eder.

*** MYCOPLASMA PNEUMONIAE & PNÖMONİ & KOMPLİKASYON:**

Komplikasyonlar seyrek: Hastalık seyrinde Stevens-Johnson sendromu, Reynaud fenomeni, otoimmün hemolitik anemi (% 7) gözlenebilir. Mycoplasma enfeksiyonu esnasında miyokardit, perikardit, kalp yetmezliği, iletim defektleri, artrit, myringitis, otit media ile Guillan-Barré sendromu, aseptik menenjit, ansefalit, transvers myelit, nörosensoriyel işitme kaybı, psikoz gibi nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

- 1) Masif pnömonik infiltrasyona bağlı solunum yetmezliği
- 2) Masif plevral efüzyon
- 3) Akciğer apsesi
- 4) Swyer-James-McLeod's sendromu
- 5) Diffüz intersisyal fibrozis
- 6) Myokardit, perikardit
- 7) Bronşektazi
- 8) Bronşiyolit obliterans
- 9) Meningoensefalit
- 10) Coombs-pozitif hemolitik anemi
- 11) Stevens-Johnson Sendromu

*** MYCOPLASMA PNEUMONIAE & PNÖMONİ & LABORATUVAR:**

Lökosit değeri genellikle normaldir. Kan sedimantasyon hızı artabilir. Geçici karaciğer enzim yüksekliği gözlenebilir. Mycoplasma enfeksiyonlarında MG streptokoklarına karşı aglütininler teşekkül eder. O grubu eritrositleri 2-10 °C arasında aglütine eden IgM yapısındaki bu antikorlara soğuk aglütininler denir. Soğuk aglütininler 37 °C 'de bu etkiyi gösteremezler. Soğuk aglütininler eritrosit yüzeyindeki i antijenine yöneliktir. Soğuk aglütininler kanda 7-8. güne doğru görülmeye başlarlar ve 10-25. günde maksimum düzeye ulaşırlar. Aglütinasyon titresinde artma gösterenlerin % 50-90 kadarı Mycoplasma, % 8-10 'u Adenovirus enfeksiyonudur. Bununla birlikte Mycoplasma ile enfekte olanların ancak yarısında iyileşme döneminde 1/40 veya daha yüksek titrede soğuk aglütininler gelişir. Bazı hallerde yüksek titredeki antikorlar hemolize yol açarlar. Mikoplazma pnömonisinde görülen trombositoz, hemolize reaktif olarak ortaya çıkmış olabilir. Soğuk aglütinasyon nedeniyle Reynaud fenomeni görülebilir. Tanıda soğuk aglütinasyon dışında kompleman birleşmesi veya ELİSA ile mycoplasma spesifik-IgM araştırılabilir. Mikoplazma enfeksiyonunda 2 hafta içinde ilgili antikor titresinde 4 kat veya üzerinde artış meydana gelirken Lejyonella enfeksiyonunda bunun gerçekleşebilmesi için haftalar (ortalama 6 hafta) geçmesi gerekebilir.

*** MYCOPLASMA PNEUMONIAE & PNÖMONİ & PATOGENEZ:**

Mycoplasma alt solunum yolları titrekt tüylü epiteline bağlanır ve siliyer aktiviteyi azaltır. Bunun nedeni mikroorganizmanın H₂O₂ ve süperoksid anyonu üreterek siliyer staza neden olmasıdır. Epitel hücreleri dejenere olmuş, hyalin membranlar oluşmuştur. Epitel hücrelerindeki destrüksiyona peribronşiyoler yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ve akut intersiyel pnömonitis eşlik eder. Hastalığın erken döneminde bronşiyol lümeninde nötrofiller vardır. Alveoller genellikle hastalığa katılmazlar. Bununla birlikte alveoler septumlar ödemli ve konjesyone olabilirler. Alveol boşluğunda lenfoplazmositer infiltrasyon gözlenebilir. Histolojik değişiklikler viral pnömoniden ayırlamaz.

Mikoplazma pnömonisinde primer süreç bronşit ve bronşiyolittir. Peribronşiyal ve submukozal lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu ile intraluminal nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu vardır. Siliyer motilite bozulmuş olabilir.

Mikroorganizma terminal reseptörüyle havayolu epiteline bağlanıp içine girer ve orada ürer. Ekstrapulmoner yayılım nadirdir. Akciğer dışı klinik bulgular sirküle eden immün komplekslere bağlı olabilir.

*** MYCOPLASMA PNEUMONIAE & PNÖMONİ & PROGNOZ:**

Mikoplazma pnömonisi 15 yaş üstü çocuklar ve 50 yaşın altındaki yetişlerde daha ciddi seyreder.

*** MYCOPLASMA PNEUMONIAE & PNÖMONİ & RADYOLOJİ:**

En sık görülen radyolojik bulgu daha çok (% 75-90) alt loblarda, tek taraflı, peribronşiyoler yerleşim gösteren, yama tarzı veya nodüler infiltrasyon olarak başlayıp, hilustan periferi uzanan, genellikle tek akciğeri tutan, zaman içinde birleşerek sublober yada lobar hale gelen bronkopnömonik konsolidasyondur. Bunun dışında alt loblarda subsegmental infiltrasyon, diffüz retikülonodüler veya intersiyel patern gözlenebilir. Kronik form daha çok intersiyel patern ile karakterizedir. % 10 olguda volüm kaybı vardır. % 10-30 vakada fibrinöz plörite bağlı geçici plevral efüzyon olur. Nadiren pnömatosel, nodüler görünüm, apse ve hiler lenfadenopati gözlenebilir.

Ateş 7-10 gün sürerken radyolojik değişiklikler ortalama 2-3 hafta kalır. Bununla birlikte pnömoninin rezolüsyonu 3-6 hafta alabilir. Olguların % 65 'nde tek taraflı infiltrasyonlar vardır ve hastaların 2/3 kadarında alt loblar tutulur.

*** MYCOPLASMA PNEUMONIAE & PNÖMONİ & TANI:**

Ajan SP-4 besiyerinde 2-3 hafta içinde ürer. Kültürde 1-2 hafta içinde toplu iğne başı koloniler şeklinde gözlenilebilir veya tanıda serolojik yöntemlere başvurulabilir. Mycoplasma pneumoniae 'ya karşı oluşan özgül antikorlar 1. haftada yükselmeye başlar; 3-4. haftada en yüksek düzeyine ulaşır. Serolojik tanıda en çok kompleman birleşmesi kullanılır. 1/64 titrenin üzerindeki değerler anlamlıdır. Sensitivitesi % 54 civarındadır. Antikor titresinde iki haftada 4 katlık artış olması tanı için yeterlidir.

Mikoplazma pnömonili olgularda soğuk aglütininer dışında, olguların % 30 'nda Streptococcus MG 'ye karşı antikorlar da gelişir. Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonu sırasında sifilis testlerinde yalancı pozitiflik ve anti-nükleer antikor testinde yalancı negatiflik oluşabilir.

*** MYCOPLASMA PNEUMONIAE & PNÖMONİ & TEDAVİ:**

Mycoplasma pnömonisi sağlıklı kişilerde tedavisiz de düzelebilir. Ancak tedavi edilmeyen olgularda belirtilerin 2-6 hafta devam ettiği bildirilmektedir. Tedavi azitromisin, klaritromisin, eritromisin, tetrasiklin ile yapılır. Tetrasiklin ve makrolidlerle 2 haftalık kullanım yeterlidir. Organizmanın genellikle tedaviden 6-13 hafta sonrasına kadar solunum yolu sekresyonlarında bulunduğu söylenmiştir.

Tedavi edilmeyen Mycoplasma farinjit ve trakeobronşitleri 2 hafta içinde yavaş yavaş rezolüsyona uğrar. Pnömoni olgularına ise eritromisin 500 mg (4x2) veya tetrasiklin kullanılır. Yalnız tetrasiklinin çocuklarda kullanılmaması gerekir.

*** MYCOPLASMA PNEUMONIAE & TARİHÇE:**

İkinci Dünya Savaşı sırasında askeri kamp ve barakalarda bulunan askerlerdeki pnömoni etkenini Eaton adlı araştırmacı deney hayvanlarına geçirmiş ve nazal sekresyonları filtrelerden geçirerek "Eaton" ajanını saptamıştır. Bu ajan agarda geç üremektedir.

*** MYELODİSPLASTİK SENDROM:**

İnefektif hematopoezis ile giden kök hücre bozukluklarına myelodisplastik sendrom adı verilir. Anemi, sık sık enfeksiyona yakalanma, kanama ve lösemik transformasyon eğilimiyle karakterizedir. Tedavide RhGM-CSF kullanılabilir. Aplastik anemi, myelofibrozis gibi myelodisplastik sendromlarda eritropoetin serum düzeyinin uygunsuz derecede yüksek oluşu, eritropoetin reseptörü taşıyan eritroid öncülü hücre sayısının önemli derecede azalmasına bağlı olabilir.

*** MYOFİBROBLAST:**

Yaranın iyileşmesine katkıda bulunmak için bazı fibroblastların kontraktıl özellik kazandığı bilinmektedir. Myofibroblastlar adı verilen bu hücreler fibrotik cevaplarda anahtar hücrelerdir. Fibroblast ile düz kas hücreleri arasında bir fenotip sergileyen bu hücreler alfa 1 düz kas aktini ekspresse ederler. Myofibroblastların kontraktıl özelliği alfa 1 integrin ile ekstrasellüler matris arasındaki etkileşimlerce düzenlenir. Kemirgenlerde bleomisinindüklediği akciğer fibrozisinde kollagen sentezinin en çok yapıldığı hücrenin myofibroblastlar olduğu bildirilmiştir. Yine idiyopatik akciğer fibrozisinde, yara iyileşmesinde ve insandaki fibrotik cilt lezyonlarında da primer kollagen sentezinin myofibroblastlarca yapıldığı izlenmiştir. Fibrozis patogeneğinde büyük önem taşıyan myofibroblastların, klasik fibroblastlardan in vitro şartlarda TGF-beta aracılığıyla oluşturulabileceği de gösterilmiştir.

*** MYOGLOBİN:**

Tek bir polipeptid zinciri ile HEM grubundan oluşur. Myoglobin ve HbH 'nin oksijen dissosiasyon eğrileri hiperbolik olduğundan oksijen boşaltmaları yetersiz kalır.

*** MYOKARD:**

Açlık sırasında ve fizyolojik koşullar altında myokard, enerjisinin % 60-70 'ni yağ asidi beta oksidasyonundan sağlar. Postprandiyal dönemde, özellikle iskemi sırasında bunun yerine glukoz kullanma eğilimi görülür ve laktat sentezlenir. Laktat sepsis sırasında myokard için yeğlenen bir substrat haline gelir. Östrojen ve progesteron için hem myokarda hem koroner damarlarda reseptörler vardır.

*** MYOKARD & ENFARKTÜS & ANJİYOĞRAFI:**

Myokard enfarktüsü geçirenlerin % 1-2 'sinde koroner arterler anjiyografik olarak normaldir. Bu olgular genellikle daha gençtir ve myokard enfarktüsü öncesi ağır efor hemen her zaman vardır.

*** MYOKARD & ENFARKTÜS & EKG:**

Hiperakut dönemde ST segmenti yüksekliği, akut dönemde R kaybı ve Q dalgaları görülürken kronik dönemde q dalgaları oturur.

*** MYOKARD & ENFARKTÜS & EPİDEMİYOLOJİ:**

Kadın olgularda sigara tiryakiliği yaygındır. Bu olgularda komplikasyon riski düşük, enfarktüs boyutları küçüktür.

*** MYOKARD & ENFARKTÜS & HİSTOLOJİ:**

Koagülasyon nekrozu olan hücrelerin çevresinde koyu eozinofilik hücreler gözlenir. Buna "kontraksiyon bandı nekrozu" denir. Lenfositler olmaksızın bu bulgunun varlığı akut enfarkt için tipiktir.

*** MYOKARD & ENFARKTÜS & IgE:**

Akut myokard enfarktüsünden sonra 3 – 5. günlerde başlayan ve 7. günde zirve düzeyine ulaşan bir serum IgE yüksekliği olmaktadır. IgE yüksekliği olan grupta komplikasyonların daha az görüldüğü bildirilmiştir. Bunun nedeni belki de enfarktüs esnasında aktive olan kardiyak mast hücrelerinin yukarıdaki mekanizmalar üzerinden IgE sentezini tetiklemeleri olabilir.

*** MYOKARD & ENFARKTÜS & LABORATUVAR:**

Myokard enfarktüsü geçirenlerin % 25 'nde kolesterol düzeyi yüksektir.

*** MYOKARD & ENFARKTÜS & PROGNOZ:**

Myokard enfarktüsü esnasında ventriküler erken vuru sıklığı % 57 ve mortalite % 19 'dur. Ventriküler prematür depolarizasyonlar, myokard enfarktüsünden sonra görülen ani ölüm için risk faktörüdür. Ancak ventriküler aritmilerin baskılanması sağkalımı etkilemez. Myokard enfarktüsü geçiren kadınların % 44 'ü, erkeklerin % 27 'si ilk 1 yıl içinde ölürlür.

Orta derecede yüksek plazma homosistein 'i, öteki koroner risk etmenlerinden bağımsız olarak sonradan myokard enfarktüsü geçirme riskiyle ilişkilidir. Yüksek homosistein düzeyleri, genellikle düşük dozlarda folat (1-5 mg/gün) verilerek düzeltilebilir. Dirençli vakalarda B6 vitamini, kolin veya betain etkilidir.

Myokard enfarktüsünün akut evresi sırasında yapılan tromboliz, vakaların % 60-80 'nde perfüzyonun yeniden sağlanmasında başarılıdır. Myokard enfarktüsü geçirenlerin % 70 'i akut dönemi atlattır. Fibrinolitik tedavi gören olguların % 20-25 'nde tekrar tıkanma riski vardır.

*** MYOKARD & İSKEMİ & EKG:**

Kalp kası depolarizasyon süresini uzatan en yaygın neden iskemidir. Kronik ilerleyici veya akut koroner tıkanıklıkta, egzersizdeki kısmi koroner yetmezlik de EKG 'de iskemi bulguları oluşturabilir.

*** MYOKARD & İSKEMİ & FİZYOLOJİ:**

Myokard iskemisi fibrozise yol açınca sol ventrikül esnekliği bozulur ve atriyal boşalma azalır. Ventriküler doluş kompensatuvar olarak diyastolün geç dönemine kaymaktadır. Relaksasyon aktif bir olay olduğundan iskemiye sistolik fonksiyonlardan daha duyarlıdır.

*** MYOKARD & İSKEMİ & HİSTOLOJİ:**

Kronik iskemide kardiyak myositlerin biçim ve boyutları bozulur, myofibriller azalır.

*** MYOKARD & İSKEMİ & KLİNİK:**

Myokard iskemisi yataktan kalkışı izleyen 2 saat içinde doruk düzeye ulaşır.

*** MYOKARD & İSKEMİ & LEZYON AKIMI:**

Myokardiyal hasar yapan ajanlar kalbin bir bölümünün kısmen veya tamamen sürekli depolarizasyon durumunda kalmasına yol açarlar. İskemik süreç repolarizasyon oluşumuna yeterli olmamakla birlikte kasın canlılığını sürdürmeye yeterli olduğunda kas ölmez. Bu durumda patolojik depolarize ve polarize alanlar arasında diyastolde de lezyon akımı devam eder. Kalbin lezyonlu bölümü negatiftir, çünkü bu bölüm depolarizedir.

Mekanik travmalar hücre geçirgenliğini arttırdığı için myosit tam repolarize olamaz. Enfeksiyöz süreçler de benzeri bir etkiye sahiptir. Koroner tıkanmalar da lokal iskemi alanları yaratırlar.

*** MYOKARD & İSKEMİ & SEMPTOM:**

Myokard iskemisinde nosiseptif uyarılar kardiyak plexus yoluyla 5 veya 6. torasik sempatik gangliyonlara giderken diğer yandan 2-3-4-5. torasik sinir kökleriyle de medulla spinalise gönderilir. Medulla spinalisten arka kökler aracılığıyla iskelet sinirlerine taşınırlar. Myokard iskemisinde ağrı genellikle sternum arkasında hissedilen, çoğunlukla şiddetli, mengine sıklıkla nitelikte tanımlanan bir ağrıdır. Ağrı çoğunlukla boyuna, çeneye, omuzlara, pektoral kas ve kollara yayılır.

*** MYOKARD & SİNTİGRAFI:**

Teknesyum-99m işaretli pirofosfat başta gelen enfarktüse özgü görüntüleme ajanıdır. Yani özel olarak nekroze hücreler tarafından tutulur. Enfarktüsü akut evrede sıcak bir nokta olarak gösterir. Uptake daima hücre içi kalsiyum içeriğindeki artışın bir fonksiyonudur. BAKINIZ TALYUM.

*** MYOKARDİT:**

Myokardit seyrinde intersisyal mononükleer hücre infiltrasyonu, myosit nekrozu oluşabilir. Myosit nekrozu yerini fibrozise bırakabilir. Yalnız fibrozis ile hipertrofiye gözlenen intersisyal bağdoku artışını karıştırmamak gerekir. Önceden oluşmuş myosit hasarı kesin tanısında lipofüsin taşıyan makrofajların demir boyasıyla gösterilmesi taniya yardımcıdır.

*** MYOMA UTERİ:**

Pelvis sinirlerine bası yaparak "siyatik" belirtilerine yol açabilir.

*** MYOMETRİYUM:**

Gri-beyaz renkli spiral düz kas liflerinden ibarettir. Gebelikte kas hücrelerinin kalınlığı 3-5, uzunluğu 10 kat artar. Normalde kas hücresinin uzunluğu 50-60 mikrondur.

*** MYOPATİ:**

Emetin, klorokin, kortikosteroid, D-penisilamin, kolşisin, lovastatin, ipeka, kokain, alkol myopati yapıcı ajanlardır.

*** MYOTONİK DİSTROFİ:**

En sık rastlanan müsküler distrofi şeklidir. Otozomal dominant geçişlidir. 19. kromozomdaki bir patoloji söz konusudur.

*** MYOZİT:**

İnfluenza A, İnfluenza B, HBV, HIV, ECHO, Coxachie, Rubella, stafilokok, streptokok, trişinoz ve toksoplazma seyrinde myozit ortaya çıkabilmektedir.

*** MYXOVİRUS:**

RNA virusudurlar. RSV, İnfluenza, Parainfluenza, kızamık bu gruptadır.

*** N-ASETİL SİSTEİN: BAKINIZ ASETİL SİSTEİN**

*** NABİZ:**

Arteria dorsalis pedis nabızı konjenital anomali nedeniyle % 10 alınamaz. Yine Arteria tibialis posterior nabızı bazan duyulmayabilir. Arteria tibialis anterior, arteria poplitea ve arteria femoralis nabzına bakılmalıdır.

*** NABOTH KİSTİ:**

Serviksteki ektopi zemininde bulunan silindirik epitel, çok katlı yassı epitel örtünce silindirik epitle gelmiş olan guddeler tıkanır. Böylece Naboth kisti oluşur.

*** NAFTALİN:**

Parlak, beyaz renkli kristalleri bulunan bir bileşiktir. Naftalin, kuru taşkömürü ağırlığının % 11 'ini teşkil eder. Boya sanayi ve insektisit yapımında kullanılır. K vitamininin temel halka sistemini oluşturur. (1,4-naftakinon) molekülüne farnazil grubu bağlanırsa hayvansal K2 vitamini, fitil grubu bağlanırsa bitkisel K1 vitamini elde edilir.

*** NALİDİKSİK ASİD:**

Tedavide ilk kullanılan fluorokinolon olup 1962 yılında bir antimalaryal ilaç olan klorokin üzerinde yapılan çalışmalar sırasında tesadüfen bulunmuştur. Nalidiksik aside direnç kazanan bakterilerde plazmid alım-verimi, evlatlara geçirilmesi bozulduğu gibi hücredeki plazmidler de kaybolmaktadır. Dar spektrumludur. Gram-negatif anaerop enterobakterilere karşı kullanılır. Plazmid kökenli dirence karşı dirençlidir.

*** NALOKSON:**

Eliminasyon yarıömrü 50 dakikadır. Başlangıçta 2 mg verilir, doz yetersiz ise 20-60 dakikada bir 2-4 mg tekrarlanır.

*** NAPROKSEN:**

Nonsteroid antienflamatuvar.Sulfonamid,sulfonilüre gibi proteinlere yüksek oranda bağlanan molekülleri bağlarından kopartıp atar.Probenesid naproksenin yaralanma ”mrünü uzatır.Naproksen metotreksat toksisitesini arttırır.

*** NARGİLE:**

Kompressöre bağı regülatörlü ağızlıktır. Yurdumuzda sünger avcılığında çok kullanılan bir metottur. Süngerci teknesinde bulunan kompressör uzun bir hortum aracılığıyla dalgıcın ağızındaki ağızlığa bağı regülatöre hava yollar. Dalgıç her soluk aldığı anda regülatör valvülü açılarak akciğerlere basınçlı hava girer. Ekspiryumda ise valvül kapanır ve ekspiryum havası suya koyverilir. Valvül IPPB aygıtlarındaki gibi fonksiyon yapar. Bu sistemle 30-40 metre derinliğe inilebilir.

*** NATURAL KİLLER:**

TNF-alfa naturel killer düzeyinde IL-2 reseptörlerini arttırır. IL-12, sitotoksik T lenfosit ve naturel killer aktivasyonuna neden olur. Hem sigara hem asbest naturel killer sayı ve fonksiyonlarını azaltır.

*** NAVELBİNE: BAKINIZ VİNORELBİN**

*** NAZAL POLİP & EPİDEMİYOLOJİ:**

Polipler 2 yaşından sonra hayatın herhangi bir döneminde görülebilir. İki yaşından önce görülen nazal polipler kraniyal fossa kaynaklı meningo sel ve ansefaloseli düşündürmelidir. Genel popülasyonda 10 yaşından önce nazal polipozis görülmesi çok nadirdir. Eğer görülürse kistik fibrozis akla gelmelidir. Polipler en çok hayatın üçüncü ve dördüncü dekadında görülürler.

*** NAZAL POLİP & ETİYOLOJİ:**

Nazal polipler enfeksiyöz ve allerjik olmak üzere 2 ana grupta toplanırlar. Nazal polipozis, astım, kistik fibrozis, Kartagener sendromu, bronşektazi, kronik eozinofilik pnömoni veya allerjik fungal sinüzit ile beraberlik gösterebilir.

*** NAZAL POLİP & HİSTOLOJİ:**

Nazal polipler burun mukozasının kronik enflamatuvar reaksiyonları neticesinde ödematöz hipertrofisi ile oluşan yapılardır. Nazal polip genellikle silyalı silindirik solunum epiteli ve goblet hücrelerini ihtiva eder.

*** NAZAL POLİP & İMMÜNOLOJİ:**

Nazal polipler sitokin, lökotrien ve prostaglandinlerin üretildiği immünreaktif doku niteliğindeki oluşumlardır. Nazal polip salgılarının eozinofil kemotaksisine yol açtığı ve bu etkinin deksametazon ile önlenebileceği gösterilmiştir. Nazal polip endoteline adezyon için eozinofillerin kullandığı en önemli selektin p-selektindir. Nazal polip endoteline nötrofillerin adezyonu pertussis toksin ile inhibe edilebilirken eozinofillerin adezyonu inhibe edilememiştir. Nazal polip içindeki eozinofillerin hayat sürelerinin daha uzun olmasının nedeni strüktürel doku elemanlarının salgıladıkları mediyatör veya sitokinler ile eozinofil apoptozisini önlemeleri olabilir.

*** NAZAL POLİP & KLİNİK:**

Polip kelimesi grekçe poly ve pous; yani çok ayaklı teriminden türetilmiştir. Nazal polip erkekte kadından 2 kat daha fazladır ve 30 yaşın üzerinde insidansı artar. Allerjik ve nonallerjik rinit, kronik sinüzit ve kistik fibrozisle beraberliği sıktır. Nazal polip olanların % 20-40 'nda astma, % 10-50 'sinde rinit, % 8-31 'nde aspirin hipersensitivitesi ve % 13 'nde ürtiker vardır. Olguların çoğunda cilt testleri negatiftir. Polipler genelde ethmoid sinus kaynaklı olup, küçük ve çok sayıda, oldukça mobil, pediküllü ve selim tümörlerdir.

*** NAZAL POLİP & PROGNOZ:**

Polipektomi genellikle nazal poliplerin rekürrensi ile devam eden bir olaydır. Nazal polipozis yada beraberindeki hiperplastik rinosinüzit için uygulanan cerrahi tedavi maalesef radikal olamamaktadır. İlk operasyon sonrası nüks % 40 iken ikinci operasyon sonrası % 5'e düşmektedir. Bu yüzden paranazal sinus hücrelerinin total egzantrasyonunu uygularken yeterli ama sonuç itibarıyla radikal olmayan terimini kullanmak daha uygun olacaktır. Komple ekzantrasyon sonrasında bile Friedman % 30-35 rekürrens bildirmiştir. Nazal polipozis cerrahi tedavisinde amaç tam şifadan çok semptomların giderilmesidir.

*** NAZAL POLİP & TANIM:**

Ethmoid, nadiren maksiller sinus mukozalarının tek veya çift taraflı olarak nazal kaviteye prolabe olmasıdır. Maksiller sinus mukozasından kaynaklanıp orta meatustan çıkarak koanaya ilerleyen poliplere “Antro-koanal polip” denilmektedir.

*** NAZAL POLİP & TARİHÇE:**

Nazal polip öncelikle MÖ. 1000 yıllarında Hindistan ve Mısır ‘da tanımlanmış; daha sonra MÖ. 460-370 yıllarında Hipokrat nazal polipi tarif etmiştir. Histopatolojik çalışmalar sonucunda Billroth nazal poliplerin neoplastik yapıda birer patoloji olduğunu belirlemiştir. Zuckerlandl ise poliplerin enflamatuvar durumdan dolayı geliştiğini düşünmüştür.

*** NAZAL POLİP & TEDAVİ:**

Nazal poliplerin tedavisi tıbbi ve cerrahi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tıbbi tedavide antibiyotik, antihistaminik ve steroidler kullanılmaktadır. Antibiyotikler rinosinüzitin varlığında faydalıdır. Polip burun pasajını tam tıkmıyorsa önceden bir kortikoterapi yapmak faydalı olacaktır. Uzun süreli steroid tedavisine rağmen düzelmeyen olgulara, persistan enfeksiyonu, sinuslarda obstrüksiyon ve mukoseli olanlara, total nazal obstrüksiyon ile gelenlere hemen cerrahi uygulanmalıdır.

Paranasal sinusların en sık rastladığımız, cerrahi endikasyonu koyduran patolojisi nazal poliplerdir. Uygulanan çağdaş konvansiyonel teknikler Caldwell adlı araştırmacıdan başlayarak günümüze gelmiştir. Başlıca konvansiyonel yöntemler şunlardır: Eksternal ethmoidektomi, transnazal ethmoidektomi, transantral ethmoidektomi, intranasal sfenoethmoidektomi, ans ile polipektomi, lateral rinotomi, osteoplastik flap, trepanasyon (frontal sinus, maksiller sinus), Caldwell-Luc operasyonu. Bu yöntemler günümüzde yerlerini FESC ‘ye (Fonksiyonel Endoskopik Sinus Cerrahisi) bırakmışlardır.

Ethmoidektomi yada sfenoethmoidektomi prosedürlerinden hangisi olursa olsun cerrahın en tecrübeli olduğu ve operasyonda en güzel görüntü sağlayan yöntem seçilmelidir. Ancak intranasal prosedürler poliplerin kontrolünde daha başarılı olmaktadır. Özellikle sinobronşiyal sendromu olan olgularda bu yöntem diğer eksternal yöntemlere göre daha başarılıdır. Cerrah postoperatuvar astım atakları için hazırlıklı olmalıdır.

Mikrodebrider adı verilen sistem nazal polipi ağrısız, görüntü sorunu olmaksızın kesip aspire ederek ortadan kaldırmaktadır.

*** NAZOFARİNGEAL AKINTI: BAKINIZ RETROFARİNGEAL AKINTI.**

*** NAZOTRAKEAL ASPIRASYON:**

Steril koşullarda 30-60 dakikada bir, 1-2 dakika süreyle uygulanmalıdır. Aspirasyon yapılmadan önce oksijen verilmeli veya verilen miktar arttırılmalıdır. Sonda önce tüpe yerleştirilmeli, ardından aspiratör açılmalıdır. Erişkin için 160 mm.Hg, çocuk için 100 mm.Hg ‘lık aspirasyon basıncıyla 15 saniye içerisinde kateter çevrilerek çıkartılmalıdır.

*** Nd-YAG LASER: (Neodymium Yttrium-Aluminium-Garnet)**

Dalga boyu 1064 nm.’dir. 4 milimetre derinliğe penetre olabilmekte ve bazan birkaç santimetreye kadar girebilmektedir. Tedavi sırasında karşılaştığı kan damarlarındaki kanı pıhtılaştırır. Nd-YAG laser ışını cam veya kuvarz liflerle iletilir. Teflon tüple sarılı bu lifler fleksibl bronkoskopun bitopsi tarafından geçebilir. Nd-YAG laser ışını gözle görülmez. Bu yüzden gözle görülebilen kırmızı bir ışığın rehberliğinde kullanılır. Laser ışını dokuya odaklandığında enerjisini ısıya çevirerek gösterir.

Yan etkileri önlemek için (hemoraji, perforasyon) 20-40 watt ‘lık düşük güç düzeyi tercih edilmektedir. Bu düzeyde damardaki kanı pıhtılaştırır: (fotokoagülasyon) ve dokudaki suyu buharlaştırarak termal nekroz meydana getirir: (fotorezeksiyon)

*** NEBULA:**

Bulut, sis

*** NEBÜLİZATÖR:**

Aerosol meydana getiren cihazdır. Günümüzde dünyada en yaygın kullanılan nebülizatör tipi jet nebülizatördür. Ultrasonik nebülizatör ise bir aerosol içeren kendinden elektrikli cihazlardır ve içindeki

sıvıyı titreştirerek partiküllere ayırır. Ultrasonik ve jet nebulizatörler 1-8 mikron çaplı partiküller üretirler. Ultrasonik nebulizatör çalışma frekansı hızlandıkça partikül çapı da küçülmektedir.

*** NEBÜLİZATÖR & ENDİKASYON:**

Nebülizatörlerin tanınal (ventilasyon, mukosiliyer klirens, epitelyal permeabilite, havayolu reaktivitesi, havayolu reverzibilitesi, öksürük şiddeti ölçümü, balgam indüksiyonu) ve tedavi amaçlı (bronkodilatatör, steroid, antibiyotik, asetilsistein, DNaz, lokal anestezi) endikasyonları vardır. Serum fizyolojik ile nebülizasyonun özellikle bronşektazili hastalarda ekspektore edilen balgam miktarını belirgin derecede azalttığı bilinmektedir.

Nebülizasyon yoluyla verilecek antibiyotikler için akım hızı 6 L/dak olan bir kompresör kullanılmalı, solunumla etkilenen bir nebülizatör tipi tercih edilmelidir. Solüsyonlar hipertonic olmamalıdır. Kullanımdan hemen önce hazırlanmalı, bekletilmemeli, enjektör mutlaka değiştirilmelidir. Aerosolize aminoglikozidler ve aerosolize polimiksinler (kolistin) mukozalardan emilimi zayıf olan antibiyotikler olarak nebülizer ile verilebilirler. Antibiyotik nebülizasyonunun amacı P. aeruginosa gibi bakterilerin kolonizasyonunu engellemek, zemindeki kronik akciğer hastalığının alevlenmesini azaltmak ve akciğer fonksiyonlarındaki kaybı en aza indirmektir.

Aerosolize ribavirin RSV 'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonları tedavisinde 1986 yılında FDA tarafından onaylanmış ve çoğu bebeklerde yapılmış çalışmalarda hastalığın şiddeti, oksijenasyon ve viral yayılımı düzelmeler, ayrıca mekanik ventilasyon ve hastane yatış sürelerinde azalmalar gözlenmiştir (Hall CB, JAMA 1985; 254: 3047-51). Aerosolize ribavirin genellikle 3-7 gün boyunca 12-18 saat/gün devamlı olarak uygulanır. Akciğerlerdeki birikim ve lokalizasyon yaş, cinsiyet ve vücut ısı ile değişebileceğinden doz ayarlaması gerekebilir. Tedavi sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler cilt döküntüsü ve hafif bronkospazmdır. Deneyisel hayvan çalışmalarında mutajenite ve teratojenite gösterilememiştir.

İnhale LTD4 reseptör antagonistlerinin özellikle egzersiz ve aspirine bağlı astımın profilaksisinde klinik olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte oral LTD4 antagonistlerinin aksine, bronkokonstriksiyonun sadece erken fazını inhibe etmektedirler (O'Shaughnessy KM et al. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1431-5). İnhale furosemid 'in egzersiz, hipertonic tuzlu eriyik, distile su ile oluşan bronkokonstriksiyon ile alerjene bağlı erken ve geç faz yanıtları önlediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte bu koruyuculuk histamin ile oluşturulan bronkokonstriksiyonda etkili olamamaktadır (Bianco S et al. N Engl J Med 1989; 321: 1069-73). İnhale heparin 'in furosemid gibi histamine bağlı bronkospazmı önleyememesine rağmen egzersiz astımını önlediği gösterilmiştir (Bowler SD et al. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 160-3).

Nebülize steroidler süspansiyon şeklinde hazırlanmış ilaçlardır. Ultrasonik nebülizerlerin ise süspansiyonları etkin bir şekilde nebülize edemediği bilinmektedir (O'Callaghan C, Barry PW, Thorax 1997; 52: 31-44). Dolayısıyla nebülize steroidlerin mutlaka jet nebulizatörler ile kullanılması gerekir. Tıpkı bunun gibi aerosolize DNaz 'ın da protein denatürasyonu gibi ultrasonik nebülizatör ile kullanılmaması lazımdır (Geddes DM, Eur Respir Rev 1997; 7: 173-6).

Diabetli hastalarda insülinin alternatif yollardan uygulanabilmesi yıllardır merak konusu olmuştur. Akciğerler, geniş emilim yüzeyi, zengin vaskülarizasyonu ve gastrointestinal sistemin aksine düşük ekstrasellüler enzimatik aktiviteye sahip olması gibi nedenlerle protein ve peptid yapısındaki maddelerin aerosol kullanımı için uygundur. Buna karşın günümüzde insülin inhalasyonunun diyabet tedavisindeki rolü net değildir.

Kızamık, İnfluenza, Lejyonella türleri gibi bazı virüs ve bakteriler aerosol yol ile bulaştıklarından dolayı bu enfeksiyöz ajanlara karşı aerosolize aşılar geliştirilmiştir. Kızamık hastalığında yüksek maternal antikor düzeyleri olsa bile, aerosolize aşılarla solunum yollarında antikor yanıtı oluşmaktadır. Bununla birlikte, aerosolize aşının subkutan uygulamaya göre üstün olduğu gösterilememiştir (Sabin AB et al. JAMA 1984; 251: 2363-71). Legionella pneumophila 'nın major salgısal proteini ile hazırlanmış aerosolize aşının hayvan modellerinde sıvısal ve hücresel bağışık yanıtlar oluşturduğu gözlenmiştir (Blander SJ et al. J Exp Med 1989; 169: 691-705).

Akciğer metastazlarında aerosolize GM-CSF kullanımı ile ilgili olumlu yayınlar vardır (Anderson PM et al. Clin Cancer Res 1999; 5: 2316-23).

*** NEBÜLİZATÖR & KULLANIM:**

Nebülizatörde geniş ve çok delikli engeller daha küçük partiküller oluşturlar ve daha uzun nebulizasyon süresi gerektirirler. Etkili bir nebulizasyon için hazneye konulan volümün ve cihazın akım hızının da rolü vardır. 2 ml 'lik bir hacim aerosol olarak solüsyonun % 50 'sini, 4 ml 'lik hacim solüsyonun % 60-80 'ni, 6 ml 'lik hacim ise aerosol solüsyonun % 70-80 'ni oluşturur. Ancak süre uzadığı için hastanın kompliyansı düşecektir. Nebülizatör haznesinin rezidüel volümü 1 ml 'nin altında ise dolma volümünün 2-2.5ml olması uygundur. Rezidüel volüm 1 ml 'den fazla ise yaklaşık 4 ml bir dolma volümü gerektirir.

Nebülizasyon esnasında hasta oturur pozisyonda olmalıdır. Nebülizatörlerin maske ile kullanımında burun solunumu yapılmamalıdır. Çünkü erişkinlerde burun, inhale edilen partiküllerin önemli bir kısmını tutmaktadır. İpratropiyum bromür için olası bir glokom riski nedeniyle ağızlık maskeye tercih edilmelidir.

Nebülizasyon süresi bronkodilatatörler için 10 dakikadan az olmalıdır. Ultrasonik nebulizatörlerin en önemli avantajları sessiz çalışmaları ve kısa sürede fazla miktarda sıvıyı nebülize edebilmeleridir. 20-30 ml sıvıyı 5-10 dakika gibi kısa sürede nebülize edebilirler.

Aerodinamik çapı 5 mikrondan küçük olan partiküllere solunabilir partiküller denilir. İdeal bir nebulizatörde aerosolün % 50 'sinden fazlası 5 mikrondan küçük partiküller olmalıdır.

Akım hızı değişik firmalara göre farklılıklar göstermekle beraber genelde kabul edilen 8 L/dak 'dır. Akım hızının yüksek olması partikül boyutunu küçültecek ve nebulizasyon zamanını kısaltacaktır. Kullanımda yavaş ve derin solunum yapılır. Cihaz devamlı çalıştığı için nefesi tutmaya gerek yoktur. Kullanılan ilacın % 10-15 'i akciğerlere ulaşır. Asıl birikim cihazın birleştirici tüplerinde olur. Acil servis ve hastanelerde nebulizatörün kullanılması nedeniyle en iyi yolun nebulizatör kullanımı olduğu düşünülür. Ancak yapılan pek çok çalışmada ölçülü doz inhalerin spacer ile kullanımına üstünlüğü gösterilememiştir. Ölçülü doz inhaler kullanıldığında önce partiküldeki itici gaz buharlaşır ve partikül küçülür. Havayollarına girince ise nem doygunluğuna ulaşarak büyür ve periferde tutulur.

*** NEBÜLİZATÖR & MEKANİZMA:**

Jet nebulizatörlerin çoğu 6-10 L/dak akım hızı oluşturacak şekilde düzenlenmiştir ve akım hızları elektrikli kompresörlerle oluşturulur. Jet nebulizatörlerde partiküller basınçlı hava ile sıvının parçalanması esasına dayanır. Sıvı parçacıkları önlerinde bulunan bir engele (baffle) çarptığı zaman inhale edilebilecek küçük partiküllere bölünür ki buna aerosolizasyon denir. Bu sırada aerosolün ısısında 10-12 °C düşüş görülür ki bu özellikle astımlılarda bronş hiperreaktivitesine neden olarak öksürük ve bronkospazm oluşturabilir.

Ultrasonik nebulizatörlerde ise sıvıyı küçük partiküllere ayırmak için çok yüksek frekanslı ultrasonik vibrasyon kullanılır. İçi su dolu bir kabın alt kısmına yerleştirilmiş piezoelektrik kristalin vibrasyonu ile yüksek frekanslı (0.8-3 MHz) ultrasonik dalgalar oluşur. Frekans arttıkça partikül çapı küçülmektedir. Yalnız frekans 5 MHz 'den fazla olduğunda sıvı ısınabilir ve ilacı olumsuz etkileyebilir. Kabın üst kısmında suyla temas halinde bulunan taşıyıcı içindeki terapötik solüsyonda ultrasonik dalgaların etkisiyle türbülans oluşur. Bu da sıvının yüzeyinde 0.3-10 mikron arası sıvı taneciklerini oluşturur. İçeri alınan havanın hızı ve volümü aerosolü hazne dışına taşımaya yetecek düzeye erişince küçük partiküller nebulizatörü terk eder, büyükler ise içeride kalarak işleme yeniden dönerler. Her iki nebulizatör tipinde de damlacıklar neme doymuş olduğundan havayollarında çapları değişmez. Elektrikli transduserden yayılan titreşimler ne kadar sıkısa o kadar küçük partiküller (aerosolizasyon), ne kadar seyrekse o kadar büyük partiküller (humidifikasyon) oluşur. Bu özellikleri nedeniyle ilaç uygulamanın yanı sıra, balgam indüksiyonu amacıyla kullanılır.

*** NEBÜLİZATÖR & KOMPLİKASYON:**

Nemli cihazda Pseudomonas, Xanthomonas, Legionella, atipik mikobakteriler nebulizatör sıvısında çoğalabilmektedir. Bu nedenle her kullanımdan sonra cihaz temizlenmelidir. Nebülizatörün tüm parçaları ayrılabilir, az deterjanlı ılık suda yıkanmalı, çalkalanmalı, doğrudan havada kurutulmalıdır. Standart jet nebulizatörlerde, tüpler ve antibiyotikler için kullanılan ağızlıklar her 3 ayda bir değiştirilmelidir.

Nebülizatör solüsyonun hipotonisitesine bağlı olarak ipratropium bromid, salbutamol gibi ajanların inhalasyonu sırasında paradoks bronkospazm meydana gelebilir. Paradoks bronkospazm oluşmasında bir neden de solüsyon içindeki benzalkonyum klorür, edetik asid gibi koruyucu maddelerdir.

Diğer yandan nebulizasyon için mükemmel bir plasebo yoktur. Nebülize edilen serum fizyolojik bile havayollarının çapını değiştirebilir veya mukus klirensini etkileyebilir.

Buharlaştırma nedeniyle nebulizasyon devam ederken nebulizatördeki ilaç daha konsantrale hale gelmektedir.

*** NECATOR AMERICANUS:**

İnsan kancalı kurtu Necator americanus sıklıkla periferik kan eozinofilisi yaptığı gibi hipodens eozinofillerin sayısı, eozinofillerin kemotaktik potansiyali ve eozinofillerce sentezlenen süperoksit anyon sentezini de arttırmaktadır. Bununla beraber intestinal parazitlere verilen doku eozinofilisi yanıtının parazitin doğrudan etkisinden çok öldürülmüş mukozal hücrelere bağlı olduğu sanılmaktadır. Necator americanus doku ve periferik kan eozinofilisini olduğu gibi IgE sentezini de tetikleyen bir parazittir. Deneysel çalışmalarda total IgE düzeyi ve eozinofil sayısı ile parazitin ağırlığı ve doğurganlığı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Necator americanus 'un strongyloid ankieste larvası insan derisini delmekte ve sağ kalp yoluyla akciğerlere ulaşmaktadır. Oradan trakea, farynks ve özefagus yoluyla ince barsaklara yerleşmektedir. Necator americanus enfeksiyonu organizmada kısmi bir direnç de bırakmaktadır. Necator americanus ile enfekte farelerde reenfeksiyon oluşturulduğunda parazitin hem deriden geçişi hem de akciğerdeki gelişimi zorlaşmıştır.

*** NEDOKROMİL:**

Suda kolaylıkla erir, hücre içine girmediği için antijenik özelliği de yoktur. Kromolinden daha etkilidir. İnhaler formu 4 x 2 nefes olarak kullanılır. 16 mg.nedokromil 'in 400 mikrogram beklometazon dipropiyonata denk geldiği belirtilmiştir. Nedokromil ağızda kötü tat, bulantı ve kusma yapabilir.

Nedokromil sodyum, piranokinolin dikarboksilik asidin bir disodyum tuzu olup eozinofillerde dansite değişiklikleri, LTC₄ sentezi ve granüler proteinlerin salınımını inhibe edebilecek bir ajandır. Tıpkı diğer kromoglikatlar gibi nedokromil sodyum da PAF 'ın indüklediği eozinofil kemotaksisini nerdeyse PAF antagonistleri düzeyinde engellemektedir. Nedokromil sodyum muhtemelen eozinofillerin LTB₄ 'e ve yüksek konsantrasyonda (10-100 nmol/L) C5a 'ya verdiği kemotaktik yanıtı inhibe etmektedir. Nedokromil sodyum, benzer bir etkinliği nötrofiller üzerinde de göstermektedir. Nötrofillerin PAF, LTB₄ ve FMLP 'ye verdiği migratuvar cevap nedokromil sodyum ile engellenebilmektedir. PAF 'ın nötrofillerde tetiklediği süperoksit anyon sentezi nedokromil ile azaltılabilmekle beraber bu bileşik nötrofillerdeki LTB₄ sentezi üzerinde etkili bulunmamıştır. Nedokromil sodyumun muhtemelen diğer immün efektör hücrelere de etkisi vardır. Nedokromil sodyum ile mast hücrelerinden histamin salınımı, monositlerden LTB₄ ve LTC₄ salınımı baskılanabilir. Nedokromil sodyum trombositlerin sitotoksitesini olduğu kadar granülositlerin de antikor bağımlı sitotoksitesini kısmi olarak inhibe etmektedir. Nedokromil sodyum eozinofillerde IgG bağımlı LTC₄ salınımını ve IgG bağımlı degranülasyonu inhibe etmektedir. Nedokromil sodyum düşük afiniteli IgE reseptörü taşıyan kan monositleri, trombositler ve alveoler makrofajların IgE aracılı stimülasyona verdikleri oksidatif metabolizma artışını önlemiştir. Nedokromil sodyumun immün efektör hücrelerin üzerindeki klorür kanalları üzerinden antienflamatuvar etkisini gösterdiği sanılmaktadır.

Nedokromil sodyum muhtemelen lökosit-spesifik adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve sitokinlerin sentezini bozarak enflamatuvar hücre akümüülasyonunu inhibe edebilir. Ancak sezonal allerjik rinitli olgularda nedokromil sodyum ile mast hücre akümüülasyonu azaltılabilmiş olsa eozinofil lökosit akümüülasyonu üzerine ilacın anlamlı etkinliği saptanamamıştır. Bir grup araştırmacı ise yarattıkları deneysel astım modelinde havayollarına eozinofil ve T lenfositlerin invazyonunda nedokromil sodyumun önemli bir aktivitesi olmadığını bildirmişlerdir. Lökosit akümüülasyonu üzerindeki etkisi tartışmalı olmakla beraber nedokromil sodyum ile histamin ve PAF 'a verilen vasküler permeabilite artışları inhibe edilebilmiştir.

Nedokromil sodyum deney hayvanlarında soğuk hava, adenozin, antijen ve nörokinin-A 'nın indüklediği akut bronkokonstriksiyonu önleyebilen; SO₂ 'ye bağlı, allerjene bağlı, sigaraya bağlı ve PAF 'ın neden olduğu bronşiyal hiperreaktivite süreçlerini engelleyebilen bir bileşiktir. İn vitro şartlarda eozinofil aracılı epitel sitotoksitesini inhibe eden nedokromil sodyum insan bronşiyal epitel hücrelerinde ozonun indüklediği IL-8 salınımını azaltmakta, aspirin-sensitif astımlıların trombositlerinin aspirine verdiği anormal cevabı da inhibe etmektedir. Bu haliyle antijen inhalasyonundan önce verildiğinde nedokromil sodyum ile hem erken hem de geç faz astmatik yanıtta faydalı etkiler elde etmek mümkündür. Hafif veya orta astımlılarda kullanımı önerilen nedokromil sodyum, kromolin sodyumun

aksine, erken faz astmatik yanıtı sonra verilince geç faz astmatik yanıtı inhibe edebilmektedir. Uzun süreli nedokromil sodyum tedavisiyle astımlı olguların havayolundaki aktive eozinofillerin sayısının ve bronkodilatör ihtiyacının % 20-70 oranında azaldığı bildirilmiştir.

*** NEFROLİTİYAZİS:**

T12-L1 vertebralardan testis veya labium majuslara yayılan ağrı olur.

*** NEFROPATİ:**

Proteinden zengin beslenme glomerül içi basıncı artırır.

*** NEFROTİK SENDROM:**

Nefrotik sendromda LDL-C ve VLDL-C sentezi artar. Ağır metaller, kaptopril, eroin, penisilamin, probenesid, nonsteroid antienflamatuvarlar, sulfonilüre, lityum, ampisilin, rifampisin nefrotik sendroma yol açabilir.

*** NEFROTOKSİSİTE:**

Renal tübül hücre lizozomlarında yüksek düzeyde N-asetil-beta-D-glukozaminidaz aktivitesi vardır. Dolayısıyla bu enzimin ekskresyonu bir bakıma tübül hücrelerin integritesini gösterebilir.

*** NEGATİF BASINÇLI VENTİLASYON: BAKINIZ VENTİLASYON & NEGATİF BASINÇLI**

*** NEİSSERİA GONORRHOE:**

N. gonorrhoe yeni doğanda 2-5 günlük kuluçka döneminden sonra konjunktivit + koryoamnionit yapabilir. (% 1'lik AgNO₃) koruyucudur. Yalnız AgNO₃ 'ün kendisinin de konjunktivit yapıcı etkisi vardır. Ama AgNO₃ 'e bağlı konjunktivit kuluçka süresi 6-24 gündür.

*** NEMATOD & İMMÜNİTE:**

Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Loa loa ve Onchocerca volvulus insan kan ve dokusunda yaşayan Filariida takımına ait nematodlardır. Bunların larvalarına mikrofilarya adı verilmektedir. Gastrointestinal nematodlara verilen immün yanıtta IL-4 aracılı mekanizmalar önemli olabilirken dokulara invaze olan nematodlarda organizmanın IL-5 aracılı mekanizmaları da devreye soktuğu izlenmektedir. Dolayısıyla periferik kan eozinofilisi lenfatik filaryazise sıklıkla eşlik eden bir bulgudur. Bununla beraber filaryal nematodların konakçıdaki değişik dönem evrim formları organizmada farklı immün yanıtları tetikleyebilmektedir. Mikrofilarya gibi parazitik antijenler insan organizmasında T helper-2 tip immün yanıtları indükleyebildiklerinden filaryal enfeksiyonlarda periferik kan eozinofilisine sıklıkla IgE düzeylerindeki artış da eşlik etmektedir. Bunun klasik örneği Wuchereria bancrofti 'ye bağlı elefantiazisdir. Diğer yandan Brugia malayi mikrofilaryalarına karşı kazanılmış direncin T helper-2 lenfositlerin indüksiyonuyla beraber olduğu bildirilmiştir.

*** NELATON ÇİZGİSİ:**

Spina iliaka anterior süperior-tuberculum ischiadicum-trokanter major 'dan geçen hattır.

*** NEOADJUVAN KEMOTERAPİ & AKCİĞER:**

Preoperatuvar dönemde kemoterapi uygulamasını ifade etmektedir. Adjuvan kemoterapi cerrahinin küratif olması için, neoadjuvan kemoterapi ise sınırdaki operabilitesi olanlar için uygun bir seçimdir. Neoadjuvan kemoterapi hem küçük hücreli hem de küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde uygulanabilir. Neoadjuvan kemoterapi tümörün tam rezeksiyon oranını artırır ve daha iyi bir lokal kontrol sağlar.

*** NEONATAL EOZİNOFİLİK PNÖMONİ:**

Oldukça nadir görülen bir tablo olup akciğer biyopsisinde perivasküler ve intersisyal alanlarda eozinofil infiltrasyonu vardır. Kromolin, kortikosteroid veya intravenöz gamma globulin ile bazen geçici iyileşme elde edilebilir. Bu ajanlara yanıt alınamayan olgularda siklosporin A denenebilir (Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1019-1022). Literatür incelendiğinde full-term bir fetusta periferik kan eozinofilisine eşlik eden bir eozinofilik pulmoner arterit tanımlanmıştır (Pathologica 1995; 87: 672-6).

*** NEONATAL ŞİLOTORAKS:**

Down sendromu, Noonan sendromu, maternal polihidramniyoz, lenfanjiyoleiomyomatozis, konjenital lenfanjiyektazi, duktus torasikus agenezisi ile beraberdir.

*** NEOSPİNOTALAMİK TRAKTUS:**

Talamusun ventral posterolateral nukleusunda sonlanır. Ağrının yer, zaman ve şiddet gibi boyutlarının algılanmasından sorumludur.

*** NETİLMİSİN:**

Yarı-sentetiktir. 6 mg/kg. kullanılır. Aminoglikozid olduğu için nefrotoksik, nörotoksik, ototoksik etkileri söz konusudur. Aminoglikozidlerin kürariform etkisi olduğu için myastenia graviste kullanımından sakınılır. Netilmisin, etakrinik asid ve furosemid gibi ototoksik ajanlarla beraber pek kullanılmamalıdır. Karbenisilin 'in netilmisin metabolizmasını hızlandırdığı söylenmektedir.

*** NEVUS:**

- 1) Junctional nevus: Melanositler göçleri sırasında dermise ulaşmadan önce epidermis ve dermiste kümeler yapar. Avuç içi, ayak tabanı, dış genital organlarda junctional nevus ve maliyn melanom sık görülür.
- 2) İntradermal nevus: Melanositler dermis içindedir. İntradermal nevusun üzerinde kıl vardır. Yüz, gövde ve kolda sık.
- 3) Compound nevus: İntradermal ve junctional özellikleri vardır.
- 4) Juvenil nevus: Ergenlikte görülen junctional nevus.
- 5) Mavi nevus: Melanositler dermisin derin katlarında depolanmıştır.

*** NEVUS OTA:**

Melanositlerin sayıca artışıyla seyreden bir hiperpigmentasyondur. Karakteristik olarak göz içinde ve göz çevresindeki deride gözlenir. Kadında sıktır. Genellikle trigeminal sinirin 1. ve 2. dallarının innerve ettiği sahalarda gözlenir. Ota nevus, dermal melanositozlar içerisinde yer alır. % 5 bilateraldir. Japonlarda sıktır. Olguların 2/3 'ü doğumda oküler lezyonla başlar ve zamanla göz içine ve çevre deriye yayılır. Geri kalan 1/3 olguda nevus sonradan çıkar. Lezyonun yayılımı adolesan çağda ve 2. dekatta artar. Ota nevüs yaşam boyu kalıcıdır. Mongol lekeleri gibi spontan remisyon göstermez. Nadiren maliyn dönüşüm oluşabilir. Maliyn transformasyon beyazlarda sıktır. Nevus renginde günden güne değişim gözlenebilir.

*** NEZLE: SOĞUK ALGINLIĞI**

Soğuk kış aylarında nezle insidansı pik yapar. Erişkinler yılda 2-4, çocuklar 6-8 atak geçirirler. Erişkin olguların % 40-50 'sinde Rhinoviruslar, % 10 'unda Corona viruslar etkindir. Influenza, parainfluenza, RSV ve adenoviruslar da nezle yapabilir. Viral replikasyon 48. saatte pik yapıp yaklaşık 3 hafta devam eder.

*** NGF: Nerve Growth Factor**

NGF, sensoriyel nosiseptör sinir fizyolojisinde önemli modülatör rollere sahip bir moleküldür. NGF ilk tanımlandığında embryonik duysal ve sempatik sinirlerin yaşam süresi ve farklılaşmasını düzenleyen bir bileşik olarak belirtilmişti. Bugün NGF 'nin nöroimmün, endokrin ve hemopoetik sistemde regüle edici birtakım görevleri olduğu bilinmektedir. NGF, organizmayı tehdit eden faktörlere karşı lokal ve sistemik defans faaliyetlerini devreye sokup aktive edebilme yeteneğine sahip alarme edici bir moleküldür. Polipeptid yapısındaki NGF fibroblastlar ve mast hücreleri tarafından sentezlenebilmektedir. Enflamasyon gelişen dokuda NGF düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Sensoriyel nöronlarca retrograd olarak da transport edilebilen NGF, enflame dokuda nöropeptid düzeylerini artırarak sensoriyel input sinyallerini amplifiye edebilmektedir. IgE sentezinde önemli görevler üstlenen CD40 adlı integral membran proteini de aslında NGF / TNF reseptör süperfamilyasına ait bir moleküldür. Enflamatuvar hiperaleji fenomeniinden sorumlu tutulan NGF bu etkisini kısmen sempatik sinirlerce fakat büyük ölçüde mast hücreleri ve duysal nöronlar aracılığıyla meydana getirmektedir. Yüksek afiniteli NGF reseptörü olan trkA, enflamatuvar hücreler, sempatik nöronlar ve

primer duysal sinir lifleri üzerinde bulunmaktadır. NGF bu haliyle psikonöroimmünolojide önemli roller alacak gibi görünmektedir.

Strese verilen cevapta kan NGF düzeyinin artması nedeniyle NGF ‘nin nöroendokrin fonksiyonlar taşıması da ihtimal dahilindedir. Kan NGF düzeyi otoimmün hastalıklar, parazitik ve allerjik hastalıklarda artmaktadır. NGF ‘nin enflamatuvar durumlarda kan düzeyinin artması muhtemelen IL-1 beta ve TNF – alfa ‘ya bağlıdır. Çünkü bu iki madde NGF sekresyonunun potent indükleyicileridir.

NGF ‘nin kemik iliğinde T lenfosit bağımlı bir mekanizma üzerinden mast hücre, eozinofil ve bazofil lökositlerin diferansiyasyonunu indüklediği bildirilmiştir. Ancak vernal konjunktivitli olgularda yapılan bir çalışmada plazma NGF düzeyleri ile sirküle eden eozinofil sayısı ve serum ECP düzeyi arasında ters orantı saptanmıştır.

*** NGF & MAST HÜCRESİ:**

Mast hücreleri NGF, BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) ve nörotrofin-3 için mRNA ‘lar ekspresse etmektedir. NGF dalak, lenf nodları, timusda mast hücreleri, eozinofiller, T ve B lenfositlerinde bulunmaktadır. İnsan mast hücreleri (Human mast cell line-1) trkA, trkB ve trkC reseptör proteinlerini ekspresse etmektedir. NGF ayrıca mast hücrelerinde trkA proteinlerinin tirozin fosforilasyonunu da indüklemektedir. İnsan mast hücrelerinin NGF sentezleyebilme potansiyeli göz önüne alındığında NGF ‘nin mast hücreleri üzerinde otokrin bir rol oynaması kuvvetle muhtemeldir.

NGF mast hücre diferansiyasyonu ve büyümesinde önemli rollere sahip bir bileşiktir. trk proto-onkojen reseptörü üzerinden fare peritoneal mast hücrelerinin apoptozisini inhibe etmektedir. Deneysel koşullarda kültür ortamına alınan mast hücrelerinde 72. saatten sonra apoptozis için tipik olan bulgular ortaya çıkar: DNA’da internükleozomal değişiklikler, kromatin kondansasyonu, hücre membranındaki mikrovillusların kaybı vb. Kültür ortamına SCF veya NGF ‘nin eklenmesi bu apoptotik süreci durdurmaktadır. Bununla birlikte SCF ‘de var olan proliferatif etkinlik NGF ‘de saptanamamıştır. Şu haliyle NGF, bağdoku mast hücrelerinin canlılıklarını sürdürmelerinde anahtar rol oynayan faktörlerden biridir. NGF, fare peritoneal mast hücrelerinde IL-3, IL-4, IL-10, TNF-alfa ve GM-CSF mRNA ekspresyonlarını arttırmakta ve kutanöz mast hücrelerini aktive etmektedir. NGF, tüm bu etkilerine ek olarak mast hücre matürasyonunda terminal kilit rollere de sahiptir. Bağdoku mast hücreleri SCF ‘nin bulunduğu ortamda NGF etkisiyle mukozal mast hücre fenotipine diferansiye olabilmektedir.

*** NIDDM: Non-insülin depandan diyabetes mellitus**

İnsülinin erken faz salgısı yoktur. Patogeneizde insülin reseptör bozukluğu sorumlu tutulmuştur. Karaciğerde glikoneojenez artmıştır.

Yaşlılıkta tip 2 diyabete sık rastlanır ve çoğu oral antidiyabetiklerle tedavi edilir. Tip 2 diyabette bir süresonra hastalar oral tedaviye yanıt vermemeye başlarlar ve 5 yıl sonunda ancak % 40 ‘nda glukoz kontrolü sağlıklı olarak devam eder. İnsülin oral antidiyabetiklerle artık yanıt alınamayan olgularda kullanılır. Ancak hiperglisemi ve kilo artışı gibi riskleri vardır.

*** NIEMANN-PICK HASTALIĞI:**

Sfingomyelin ve ikincil olarak kolesterolün çeşitli dokularda depolandığı bir lipid metabolizma bozukluğudur. Otozomal resesif kalıttır. Sfinomyelini parçalayan sfingomyelinaz enziminin eksikliği nedeniyle karaciğer, dalak başta olmak üzere tüm retiküloendotelial sistem hücrelerinde lizozomlar içinde sfingomyelin ve kolesterol birikmiştir. Sfingomyelinaz enzimini kodlayan gen 11. kromozomun kısa kolundadır (11 p 15).

Klinik bulgular içinde mental retardasyon, konülsiyonlar, yaygın akciğer infiltrasyonları, ksantoma, pigmentasyon gibi deri lezyonları, kardiyomyopati, lenfadenomegali ve pansitopeni vardır. Hastalık özellikle yahudilerde sıktır. Sfingomyelin depozisyonu nedeniyle retiküloendotelial hücreler köpüksü bir görünüm kazanmışlardır. Köpüksü hücreler büyük, sitoplazmaları vaküollü, çekirdekleri bir kenara itilmiş haldedir. Bu halleriyle duta benzetilmişlerdir. Söz konusu vaküoller yağ boyalarıyla boyanır. Çocuklarda görülen hastalığın başlama yaşı, nörolojik belirtilerin bulunup bulunmaması ve sfingomyelinaz aktivitesinin derecesine göre 4 fenotipi vardır: (A, B, C, D)

► Tip A: (Klasik Niemann-Pick Hastalığı) Sfingomyelinaz aktivitesinin ağır eksikliği ile birlikte kemik iliğinde köpük hücrelerinin bulunduğu, bebeklilikte organ depolanması ve santral sinir sistemi dejenerasyonu gösteren tiptir. Beyin, karaciğer, dalak ve kemik iliği ilk planda tutulur. Semptomlar süt çocuğu döneminde ortaya çıkar. Hepatosplenomegali, progressif nörolojik bozukluklar, mental

retardasyon vardır. Kas gücü azalmıştır. Çocuk hipotoniktir. İşitme ve görme fonksiyonları zamanla bozulur. Akciğerde sık olarak diffüz veziküler infiltrasyonlar vardır. Vakaların yaklaşık yarısında maküladaki kiraz kırmızısı dejenerasyon saptanır. Bilgisayarlı tomografide medullar kavitede genişleme ve kortekste incelleme, beyin gri maddesinde dejenerasyon, demyelinizasyon ve serebellar atrofi saptanabilir. Ölüm çoğu kez 4 yaşından öncedir.

► Tip B: Ağır sfingomyelinaz eksikliği vardır. Kemik iliği, kan ve organlarda lipidle dolu köpüksü hücreler görülür. İç organların tutulmasına rağmen santral sinir sistemi tutulmaz.

► Tip C: (Juvenil tip) Erken çocuklukta orta derecede iç organ tutulumu ve değişen derecelerde santral sinir sistemi dejenerasyonu gösteren formdur. Kemik iliğinde köpük hücreleri ve/veya mavi histiyositlerin görüldüğü tiptir. 5-7 yaşına kadar gelişme genellikle normaldir. Daha sonra ataksi, ekstrapiramidal semptomlar, öğrenme güçlüğü ve demans gelişmeye başlar. Hastalar genellikle 10-40 yaşları arasında kaybedilirler. Hepatosplenomegali her zaman görülmeyebilir.

► Tip D: Sfmomyelinaz aktivitesi normal olmasına rağmen sfingomyelin depolanması vardır.

Tip A ve B 'de tanı lökosit ve özellikle doku kültürü deri fibroblastlarında sfingomyelinaz yetersizliğinin gösterilmesiyle kesinleşir. Yine fibroblastlar doku kültüründe LDL ile enkübe edildiklerinde kolesterolün arttığı ama kolesterol esterlerinin sentezinin azaldığı gözlenir. Fibroblast kültürünü kullanarak taşıyıcıları saptamak da mümkündür. Yine amniyotik sıvı hücreleri prenatal tanı için kullanılabilir.

* NİKOTİN:

Tütünün içinde en yüksek oranda bulunan alkoloiddir. Sperm motilitesini, dansitesini ve fertilitatesini azaltır. Sigara ile alınan nikotin hızla kana geçmekte ve 15 saniyede merkezi sinir sistemine ulaşmaktadır. Yarılanma ömrü 2 saat kadar olup karaciğerde yıkıma uğrar. Başlıca metaboliti kotinindir. Bir sigara içimi ile plazma nikotin seviyesi 1 mg/ml düzeyine ulaşmaktadır (Sarandöl A. Akciğer Arşivi 2002; 3: 129-39).

* NİKOTİN & AKCİĞER:

Nikotinin akciğerden histamin açığa çıkarttığı gösterilmiştir. Bazı şahıslarda sigara içildiğinde başlangıçta görülen dispne, kısmen histaminle kısmen de parasempatik stimülasyonla oluşan bir bronkokonstriksiyona bağlı olabilir. Kanda kateşolaminlerin yükselmesi bronkokonstriksiyonu, bronkodilatasyona değiştirebilir. İntravenöz verilen nikotin karotis sinusunu uyarak bronkokonstriksiyona neden olur. Ardından özellikle üst hava yollarında dilatasyona neden olur.

* NİKOTİN & BAĞIMLILIK:

Sigara bağımlılarının yarısı sigarayı bırakmayı denemekte ancak bunların da sadece yarısı başarılı olabilmektedir. Bağımlılık tanısı koymak için gerekli süre ICD 10 'da 1 yıl iken DSM IV 'de 1 aydır (Sarandöl A. Akciğer Arşivi 2002; 3: 129-39). Tütünün zevk verici etkisinin nikotine bağlı olduğu, nikotinsiz sigaraların zevk vermeyişinden anlaşılar. Tütün alışkanlığının esasını teşkil eden psikolojik etkilerin adrenerjik blokerlerle önlenemeyişi, bu etkilerin periferik etkilerle ilgili olmayıp santral olduğunu gösterir. Tütünün psikolojik bağımlılık yaptığı self-administrasyon metoduyla sıçan ve maymunlarda gösterilmiştir. Bu deneylerde nikotin "reinfor" edici bir etki göstermiş, hayvanlar kendilerine lethal dozun birkaç misli miktarda nikotin zerketmişlerdir.

Tütünün fiziksel bağımlılık yapabildiği, tütünü terketme teşebbüsünde bulunan bazı şahıslarda görülen abstinens sendromundan anlaşılmaktadır. En sık rastlanan abstinens belirtileri bradikardi ve hipotansiyondur.

Sigara kullanımının bırakılması ile 5 yıl içinde pek çok hastalığın, 20 yıl içinde ise akciğer kanseri riskinin azaldığı bildirilmiştir.

* NİKOTİN & BAĞIMLILIK & TEDAVİ:

Medikal tedavide en sık nikotin replasmanı ve bupropion kullanılmaktadır. Sakız, transdermal flasterler, nazal sprey veya inhalasyon yoluyla nikotin replasmanı yapılabilir.

Nikotin replasman tedavisi ilk olarak 1950'lerde İsveç'te bir sigarayı bıraktırma kliniğinde pastil şeklinde kullanılmıştır. Ancak bu nikotin pastillerinin neden yaygınlaşmadığı konusu ise belli değildir. Daha sonraki dönemlerde nikotin tabletleri, aerosoller, nasal spreylere, buharları ve nikotinli diş

kürdanları kullanılmıştır. Şu anda nikotin replasman tedavisi için en çok kullanılan nikotin polacrilex ve transdermal nikotin'dir.

Nikotin polacrilex kullanma onayı verilen ilk nikotinli preparat olup piyasada 2 ve 4 mg'lık dozlarda sakız şeklinde bulunmaktadır. Günde 25 'den fazla sigara içenlere 4 mg 'lık sakız verilir. Nikotin emilimini bozacağından sakız ile beraber kahve, çay, soda gibi asitli içecekler alınmamalıdır. Nikotin reçineye karıştırılmış halde ağız mukozasından salınımın iyi olması için tamponlanmış bir ajan içermektedir. Ağız pH'sı ve çiğneme hızı nikotinin absorpsiyonunu etkilemektedir. Daha çok 2 mg 'lıkları kullanılır. Kan nikotin düzeyi 11.8 ng/ml, 4 mg 'lıklarda ise 23.2 ng/ml civarında tutulur. Saatte ortalama 1 sigara içenlerde ise kan nikotin düzeyi 18.3 ng/ml 'dir. Nikotin içeriği 2 mg olan bir sakız normal sigaranın sağladığı kan nikotin seviyesinin % 40'ından azını sağlamaktadır. Bu nedenle bazı kişilerde hala nikotin yoksunluk semptomları görülebilmektedir. Ancak nikotin sakızlarının sabit dozaj rejimleri yüksek bir kan nikotin seviyesi sağlayabilmektedir. Böylece yoksunluk semptomlarını azaltarak sigara bırakma oranını yükseltmektedir. Saatte ortalama 1 tane çiğnenir. Günde en fazla 30 parça çiğnenir. Ancak sigara bırakılma oranını arttırmak için bu sakızların düzenli kullanılması zorunludur. Bu yöntemle sigara bırakma başarısı % 35-63 arasında değişmektedir. Kanda stabil bir düzey sağlanamaması ve kişinin sürekli ciklet çiğnemek zorunda kalması yöntemin dezavantajlarındanır. Tedavi periyodu 3 aydır. Yan etkisi ağız ve boğaz acısı, hıçkırık, çene yorulması, salivasyon, bulantı, kusma ve diğer gastrointestinal semptomlardır. Nadiren ağız ülseri, baş ağrısı ve çarpıntı görülebilir (Goldstein MG et al. Am J Psychiatry 1989; 146: 56-60).

Transdermal terapötik sistem, nikotinin bırakılmasında en fazla önerilen yaklaşımlardan biridir. Transdermal nikotin preparatlarının avantajı ilacın gün boyu kontrollü salınımının olmasıdır. Bu nedenle yoksunluk semptomları oldukça azalmakta ve sigara bırakma oranları artmaktadır. İyi tolere edilir. Yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar alınmasına rağmen genellikle bu preparatın plaseboya göre en az 2 kat daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda transdermal uygulama nikotin sakızlarına göre daha etkili bulunmuştur. Onaltı ve 24 saat süreyle uygulanan formları vardır. Onaltı saatliklerin 5, 10, 15 mg 'lıkları, 24 saatliklerin 7, 14, 21 mg 'lıkları bulunmaktadır. Günde 1 paket sigara içene 21 mg 'lık flaster ile başlanır. Her ay bir alt doza inilerek 3 ayda tedavi sonlandırılır. Saçsız deriye yapıştırılarak, günde bir kez uygulanır. Kullanma süresi 4-20 hafta arasında değişmektedir. Bu yöntemle bırakma oranları % 39, % 4, % 69 'dur. Eşzamanlı psikoterapi yapılırsa % 86 'ya varan oranlar bildirilmektedir. Günde 21 mg nikotin salan transdermal preparatların günlük sigara içiminin sağladığı nikotin kan seviyesinin % 40'ını sağladığı gösterilmiştir. Transdermal nikotin preparatlarının kullanılma süresi konusunda kesin bir belirlilik olmamasına rağmen uzun süreli bir sigara bırakmanın gerçekleşmesi için en az 4 hafta kullanılması uygundur (Kenford SL et al. JAMA 1994; 271: 589-94). Bu sürede kullananların % 20-40'nın en az 6 ay süreyle sigarayı bıraktıkları gösterilmiştir. Nikotin replasmanının bu yolla da yetersiz olduğu bazı olgular en azından ilk birkaç gün yoksunluk semptomları gösterebilmektedirler.

Koroner arter hastalıkları, ciddi hipertansiyon, aritmi, periferik damar hastalıkları, hipertiroidizm, diyabet, böbrek ve karaciğer yetmezliği, peptik ülser, özefajeal reflü, gebelik ve lohusalıkta uygulanmaması önerilir. Ancak bu hastalıklarda sigarayı bırakmak da gereklidir. Eğer farmakolojik olmayan yaklaşımlarla sigaradan vazgeçilemiyorsa nikotin replasman tedavisi doktor kontrolünde denenmelidir.

Nikotin burun spreyinin 1 dozu 1 sigaraya denktir. Yalnız olguların % 70 'inde gözde sulanma, rinit ve öksürük yapar.

Bupropion, dopamin geri emilimini azaltarak yoksunluk belirtilerini yatıştırır. Hasta sigarayı kullanıyorken 3-5 gün içinde 150 mg/gün dozda başlayıp arttırılır. Önerilen doz 2x150 mg'dır. Tedavi süresi 2-3 aydır. 7 hafta sonunda hasta sigarayı bırakmaya yönelik bir gelişme göstermemişse bupropion kesilir. Bupropion, nikotin replasman tedavisi ile birlikte kullanılabilir. Ani kesilmesinde rebound fenomeni görülmez.

Sigara dumanını inhale etmeye alıştırılan maymunların bazılarında nikotinik reseptörleri bloke eden mekamilamin maddesi alışkanlığı durdurabilmiştir.

*** NİKOTİN & BAĞIMLILIK & TEST:**

En sık Fagerström nikotin bağımlılık testi kullanılmaktadır. Test 6 sorudan oluşmaktadır. 6 ve üzeri puan alanlar ileri derecede bağımlı olarak anılırlar. Testte sorulan sorular:

1. Günde ne kadar sigara içiyorsunuz?

- a. en çok 10 tane (0 puan)
 - b. 11-20 tane (1 puan)
 - c. 21-30 tane (2 puan)
 - d. 30 'dan fazla (3 puan)
2. Uyandıktan sonra ilk sigarayı yakıncaya kadar geçen süre nedir?
- a. En çok 5 dakika (3 puan)
 - b. 6-30 dakika (2 puan)
 - c. 31-60 dakika (1 puan)
 - d. 60 dakikadan fazla (0 puan)
3. Sigara içilmesi yasak olan sinema, kütüphane gibi yerlerde bu yasağa uymakta zorlanır mısınız?
- a. Evet (1 puan)
 - b. Hayır (0 puan)
4. En fazla vazgeçmek istemediğiniz sigara hangisidir?
- a. Günün ilk sigarası (1 puan)
 - b. Diğer herhangi biri (0 puan)
5. Sigarayı uyandıktan sonraki ilk saatlerde, daha sonraki saatlere kıyasla daha sık içiyor musunuz?
- a. Evet (1 puan)
 - b. Hayır (0 puan)
6. Günün çok büyük bölümünü yatakta geçirmenize neden olacak kadar ağır hasta olsanız, yine de sigara içer misiniz?
- a. Evet (1 puan)
 - b. Hayır (0 puan)

*** NİKOTİN & BARSAK:**

Nikotin, parasempatik tonüsü arttırarak barsakların tonüsü ve motilitesini arttırır. Nikotin, mide asid salgısını arttırırken sekretini inhibe ederek pankreastan bikarbonat ve su salgılanmasını azaltır.

*** NİKOTİN & BEYİN:**

Bir dolaşım zamanı içinde inhale edilen nikotinin dörtte biri beyin kapillerlerine geçer. Yüksek derecede permeabl olduğundan kan-beyin bariyerinden kolaylıkla geçer. Santral ve otonom sinir sistemi gangliyonlarını, sürrenal medullayı doza bağlı olarak önce uyarır, sonra felç eder. Nikotin, insan beyinde zona kompakta, substantia nigra, ventral tegmental bölgedeki dopaminerjik hücrelerin ateşlenmesini arttırır. Nikotin, birçok dokudan noradrenalin çıkartır. Kateşolamin deşarjı nedeniyle kanda serbest yağ asidleri artar ve hiperglisemi meydana gelir. Nikotinin seretonin gibi diğer biyolojik aminler üzerinde de liberasyon yapıcı etkisi olduğu iddia edilmiştir. Diğer yandan ödül mekanizmasıyla ilişkili olan mezolimbik sistemi aktifler. Merkezi sinir sisteminde asetil kolin salınmasını arttırarak bellek ve işlevsel performansı etkiler. Santral dopamin kullanımını arttırarak "haz" almayı arttırır. Sonuç olarak keyif verme, uyanıklığı arttırma ve gevşemeyi sağlama sigaranın pozitif etkileridir. Bu olumlu etkilerine karşın sigara kullananlarda uykuya dalma gecikmekte, kullanılan sigara sayısı arttıkça uyku süresi de azalmaktadır (Sarandöl A. Akciğer Arşivi 2002; 3: 129-39).

Yüksek dozlardaki nikotin medulla oblongata, area postrema 'da "kemoreseptör trigger zonu" uyarak bulantı ve kusmaya neden olur. Nikotin, daha çok hipotalamik merkezler aracılığıyla hipofizin ön ve arka loblarından ACTH ve ADH salgılatır. Nikotin ayrıca monosinaptik patella refleksini azaltır.

*** NİKOTİN & KARDİYOVASKÜLER:**

Vazokonstriktif, taşikardik ve hipertansif etkilidir. Bu etkiler esas itibarıyla sempatik stimülasyona ve kanda kateşolaminlerin artmasına bağlıdır. Bu nedenle sol ventrikül işini ve oksijen tüketimini arttırmaktadır. Bununla beraber nikotin, normal insanlarda perivasküler ve myokard gangliyonlarını stimüle ederek koroner arterlerde kan akımını arttırır. Deneyisel çalışmalar aterosklerotik kalp hastalığı olanlarda nikotinin kalp debisi ve koroner kan akımını azalttığını ve ejeksiyon periyodunu uzattığını göstermiştir. HDL 'yi azalttığı bilinen nikotin ventrikül fibrilasyon eşiğini düşürmekte, ekstrasistol ve aritmilere yol açmaktadır. Nikotin aynı zamanda trombosit adezivitesini arttırarak makro ve mikro sirkülasyonda tıkanıklıklara yol açabilir. Vazospazm yaparak abortus ve ablatio placenta 'ya neden olabilir.

Hipofiz arka lobunun stimülasyonu sonucunda diürez azalır. Nikotin ayrıca glomus aortikum ve glomus karotikumdaki kemoreseptörleri uyarak bulantı ve kusmaya neden olur. Ek olarak parmaklarda kan akımı yavaşlar. El ve ayak parmaklarında temperatur azalır.

*** NİKOTİN & TOKSİKOLOJİ:**

Nikotin, siyanürle mukayese edilebilecek derecede toksik bir maddedir. İnsanda 1 mg/kg nikotin lethal doz olarak kabul edilir. Nikotin zehirlenmesinin başında santral sinir sistemi uyarılmasıyla ilgili olarak kusma ve konvülsiyonlar görülür. Toksik dozlarda nikotin çizgili kaslarda kürarizan bir etki gösterir. Nikotin zehirlenmesinde ölüm kısmen solunum kaslarının, kısmen de solunum merkezinin felcinden ileri gelir.

*** NİKOTİN & YOKSUNLUK:**

Başlıca yoksunluk belirtileri sigara arama davranışı, baş ağrısı, bulantı, anksiyete, irritabilite, konsantrasyon güçlüğü, karakter değişiklikleri, hırçınlık, kavgacılık, huzursuzluk, sabırsızlık, uykusuzluk, bradikardi, barsak fonksiyon değişiklikleri, açlık hissi ve yemek yemede artıştır. EEG 'de bir nevi hipoeksitasyon hali görülür. Bu bulgulara paralel olarak idrarda kateşolamin itrahi azalır. Tütün abstinens sendromunda kan şekeri, kanda proteine bağlı iyod seviyesinde ve serum kalsiyum seviyesinde düşmeler gösterilmiştir. Yoksunluk belirtileri sigarayı bırakmayı takibeden 1-3. günlerde en şiddetli düzeye ulaşır ve 3-4 haftada sonlanır. Ancak hastaların % 40 'ında yoksunluk belirtileri 4 haftadan uzun sürer ve 6 aya kadar devam edebilir. Kadınlarda genel olarak tütün abstinens sendromunun daha belirgin olduğu, daha uzun sürdüğü ve bu nedenle kadınların sigarayı terketmelerinin erkeklerden daha zor olduğu bildirilmiştir.

*** NİKOTİNAMİD:**

HDL 'yi artırır. Total serum kolesterol ve trigliserid düzeyini artırır. Yalnız hepatotoksisite, hiperürisemi, hiperglisemi yapabilir.

*** NİKOTİNİK ASİD:**

Kolesterol ve trigliserid düzeyini düşürür ancak HDL 'yi yükseltir.

*** NİKTÜRİ:**

Hipertansiyon, kalp yetmezliği, enfeksiyon, alkol alımı, kronik böbrek yetmezliğinde görülebilir.

*** NİMESULİD: Non-steroid antienflamatuvar**

Molekülündeki sülfonanilid grubu nedeniyle zayıf asidik özelliktedir. Siklooksijenaz-2 'ye yüksek seçiciliği vardır. Aktive nötrofillerin fagositik ve kemotaktik fonksiyonlarını bozmaksızın süperoksid anyon oluşumunu azaltırlar. Ayrıca lökosit cAMP yıkımında temel rolü oynayan tip 4 fosfodiesterazı inhibe ederek oksidatif patlamayı (respiratory burst) önler. İnsan bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımının inhibisyonu, nimesulid'in tip 4 fosfodiesterazı bloke etmesine bağlanmaktadır.

Nimesulid, myeloperoksidaz tarafından fagositik süreç sırasında oluşturulan ekstrasellüler hipoklorik asidi de tutarak ortamdan uzaklaştırır. Nimesulid 100-400 mmol/L. konsantrasyonlarda nötrofil agregasyonunu, endotelial hücrelere yapışmayı ve PAF oluşumunu doza bağımlı olarak azaltmaktadır. 20-100 mmol/L. konsantrasyonlarda plazma alfa-1 antitripsin'in oksidatif ve proteolitik inaktivasyonunu önler. İn vitro insan kıkırdağında kollajenaz ve stromelisin gibi metalloproteinazların sentezini inhibe ederek matriks degradasyonunu durdurur.

Nimesulid plazma proteinlerine ileri derecede bağlanır ve eşzamanlı olarak verilen fenofibrat, salisilat, valproat ve tolbutamid tarafından bağlanma bölgelerinden uzaklaştırılabilir. Bununla birlikte warfarin, sefoperazon ve furosemid ile bir uyumsuzluğu yoktur.

*** NİSTAGMUS:**

Vertigoya eşlik eden bir nesnel belirtidir. Gözlerin bir yöne doğru hızlı, öteki yöne yavaş hareket komponenti bulunan ritmik salınımı diye tarif edilir. Serebellar, vestibüler sistem lezyonlarında görülebilir. Spontan nistagmus başın duruşundan etkilenmez. Aşırı yana bakışta birkaç nistagmus

görülebılır. Pozisyonel nistagmus baş asma manevrasıyla ortaya çıkarılır. Spontan nistagmusun hızlı komponenti, vestibüler sistemle serebral korteks arasındaki etkileşime bağılıdır. Vestibüler çekirdeklerden retiküler formasyondaki mediyal longitudinal fasikül ve ilişkili yollar aracılığıyla ekstraoküler kaslara geçen uyarılardaki değışme nistagmusa neden olur. Vertikal nistagmus serebellar vermis 'in yada vestibüler çekirdeklerin lezyonlarıyla ilişkilidir.

* NİTRAT:

Kuyu suyu ve beklemiş ıspanakta bol miktarda nitrat vardır. Gübreler besinde nitrat artışına yol açarlar. Difenilamin ayırıcı ile nitrate bakılabilir. Nitrit ölçümü için sıvıya 3 damla H₂SO₄ döküp Transdorf ayırıcı eklenirse yeşil renk oluşur. Sıvıda NH₃ tayini için Nessler ayırıcı kullanılır, tuğla kırmızısı renk olursa NH₃ (+)'dir.

Aşırı nitrat alınımı methemoglobinemiye neden olur. Methemoglobinemi sonucu kahverengimsi bir siyanoz oluşur. Tedavide metilen mavisi kullanılır.

KORONER DİLATATÖR OLAN NİTRATLAR HAKKINDA BİLGİ ALMAK İÇİN NİTROVAZODİLATATÖR KODUNU GİRİNİZ.

* NİTRİK OKSİT:

NO, trombositlerden trombosit kökenli büyüme faktörünün salınımını durdurur. Venöz greftler, arteryel greftlere göre daha düşük oranda EDRF salgılarlar.

* NİTRİK OKSİT & EKSHALE:

Astım, KOAH, bronşektazi, sinüzit, interstisyel akciğer hastalığı ve akciğer tüberkülozunda ekspire edilen havada nitrik oksit düzeyi artabilmektedir. Nazal nitrik oksit düzeylerinin oral nitrik oksit düzeylerinden yüksek olduğu bildirildiğı için (Silkoff et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 260-7) bazı araştırmacılar nazal kontaminasyonu önlemek için burun mandalı takılmasını tavsiye etmişlerdir. Ancak bu işlem nazal nitrik oksitin göllenmesine neden olmaktadır (Rubinstein et al. J Appl Physiol 1995; 63: 1469-74). Ekspiryum başında ölçülen nitrik oksit düzeyinde bir pik olmaktadır. Bu yüzden ölçümde plato değerlerinin dikkate alınmasının daha doğru olacağı bildirilmiştir. Ancak ekspiratuar akım hızının nitrik oksit plato düzeylerini etkileyebileceğı de gösterilmiştir (Silkoff et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 260-7).

* NİTRİK OKSİT & ENFLAMASYON:

Nitrik oksid eozinofil lökositlerin apoptozisini engelleyen bir bileşik olduğundan eozinofilik enflamasyonda nitrik oksid sentaz inhibitörleri kullanılabilir. NO sentaz inhibitörleri antijenin indüklediğı pulmoner eozinofiliyi azaltabilmektedir. NO sentaz inhibitörleriyle eozinofillerin PAF, bradikinin, LTB₄ ve fMLP 'ye verdiği kemotaktik yanıt bozulabilmiştir. Yine dizel egzoz partiküllerinin neden olduğu havayolu direncindeki artış NO sentaz inhibitörlerince baskılanabilmektedir.

* NİTRİK OKSİT & GASTROENTEROLOJİ:

NO, gastrointestinal traktus fizyolojisinde santral rol oynayan bir moleküldür. Normal koşullarda mukozal perfüzyon NO tarafından regüle edilmektedir. Enflamatuvar süreçlerde "İndüklenebilir NO sentaz" sitokinlerce stimüle edilince mukozal hiperemi de meydana gelmektedir. Nonadrenerjik nonkolinerjik enterik nervöz sistemin temel nörotransmitteri olan NO mukozal perfüzyonun sürekliliğini temin ederek, mezenterik endotelyuma nötrofil ve trombositlerin adezyonunu engelleyerek ve mast hücre aktivasyonunu önleyerek mukozayı pekçok zararlı stimulusa (iskemi, kostik maddeler) karşı korumaktadır. NO ayrıca gastrointestinal sistem peristalsis ve sfinkterik aksiyonunun koordinasyonundan da sorumludur. İleus gibi barsak motilitesinin bozulduğu durumlar NO 'nun aşırı düzeylere ulaşmasına bağılıdır. Enflamatuvar barsak hastalıklarında motilitenin bozulmasının bir nedeni de budur.

* NİTRİK OKSİT & İNHİBİTÖR:

PAF ve histaminin epitelyal permeabilityi NO sentazı inhibe ederek arttırdığına inanılmaktadır. PAF ve histaminin bu etkisi süperoksid dismutaz enzimiyle atenüe olmaktadır. Bu da NO sentaz inhibitörlerinin etkisini göstermesinde süperoksid anyonlarının önemli bir rolü olduğunu göstermektedir.

* NİTRİK OKSİT & KULLANIM:

Hemoglobin NO 'yu karbonmonoksitten de fazla bir afiniteyle bağlayarak inaktive ettiği için NO inhalasyonu ile selektif pulmoner vazodilatasyon yapılmaya çalışılmaktadır. ARDS ve primer pulmoner hipertansiyonda NO pulmoner vazodilatasyon yapar yapmaz eritrositlerdeki hemoglobin NO 'yu inaktive ederek sistemik hipotansiyon oluşmasını önler.

* NİTRİK OKSİT & MAST HÜCRESİ:

Mast hücreleri hem NO (nitrik oksit) benzeri bir faktör hem de süperoksid anyonları üretmektedir. NO 'nun mast hücrelerinde guanilat siklazı aktive ederek cGMP düzeyini yükselttiği ve histamin salınımını bu şekilde inhibe ettiği öne sürülmüştür. Ortaya atılan bir iddia da NO sentaz inhibitörlerinin, cGMP üzerinden değil, mast hücresi içinde oksidatif stresi artırarak degranülasyonu tetiklediğidir. Bu hipoteze göre NO ile oksidan ajanlar arasındaki denge, mast hücre bağımlı nötrofil-endotel etkileşimini regüle etmektedir. Bu çalışmayla uyumlu olarak gerek intrasellüler reaktif oksijen metabolitlerinin üretimindeki bozulmaların gerekse redoks potansiyalin mast hücre fonksiyonunu modüle ettiği gözlenmiştir. Sodyum nitroprussid gibi NO üreticileri de yukarıdaki mekanizmalardan biri üzerinden mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe etmektedir. Egzojen NO verilmesi mast hücrelerinin indüklediği lökosit göçünü ve vasküler permeabilite artışını inhibe etmektedir.

Nitrik Oksit kan basıncının sürekliliği, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, fagositik hücrelerin sitotoksitesi gibi pekçok biyolojik fonksiyondan sorumludur. NO sentaz inhibitörlerinin kullanılması endotelde P-selektin ekspresyonuna, mast hücrelerinde ise degranülasyona yol açmaktadır. Ardından mikrosirkülasyondaki lökositlerin rolling ve adezyonu artmaktadır. Görüldüğü üzere NO hem trombositler hem de lökositler için antiadhezif bir ajandır. Lökositlerin adezyonu mast hücre ve oksidan bağımlı bir mekanizmayla meydana getirilmektedir.

* NİTRİK OKSİT & SENTEZ:

NO, L-arjinin aminoasidinin terminal guvanidino nitrojen atomundan (Ca^{++}) ve NADPH bağımlı bir dioksidadz aracılığıyla sentezlenir. Sonuçta L-arjininden L-sitrülin oluşur. L-sitrülin arjininosüksinat üzerinden tekrar L-arjinine dönüşebilir. Endoteldeki mitokondride bu üçlü döngü olurken karaciğer mitokondrilerinde bu siklusun bir davetlisi daha vardır ki bu molekül L-ornitin 'dir. Ornitin-Sitrülin-Arjininosüksinat-Arjinin bileşikleri ÜRE SİKLUSU 'nun fahri elemanlarıdır. Hepatosit bu döngüyle protein katabolizmasının son ürünlerini üre şeklinde atarken endotel üçlü bir kısa devreyle söz konusu azot yükünden NO şeklinde kurtulmaktadır. Hipoksi nedeniyle NO sentetaz aktivitesi baskılanınca L-arjinin L-sitrülin 'e dönüşmeyecek ve L-ornitin sentezine kayacaktır. Hakikaten de hipoksik pulmoner arterlerde L-arjinin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. Arjinin endotelde ornitin sentezine kaydıka başka bir yolu da tetikleyebilir. O da daha henüz tam fonksiyonlarını bilmediğimiz fakat kısaca "POLİAMİNLER " diye anılan düşük molekül ağırlıklı katyonlardır.

* NİTRİK OKSİT & SENTETAZ:

NO 'yu sentezleyen NO SENTETAZ 'ın 2 formu vardır. Birincisi normalde hücrede bulunan "YAPISAL NO SENTETAZ" diğeri ise çeşitli sitokinlerle aktive olan "İNDÜKLENEBİLEN NO SENTETAZ"dır. Yapısal olanın etkisi (Ca^{++})-kalmodulin kompleksine bağılyken indüklenebilen form kalmodulin 'in subünitesine sıkıca bağlandığından aktivasyonu için kalsiyuma ihtiyaç göstermez. Her iki form da dioksidadzdır ve L-arjinin analoglarıyla inhibe olurlar. Her iki form da HEM, FAD, FMN içerir. Pnömonide artmış NO salınımı hipoksemiye arttırırken sepsiste artmış NO salınımı septik şoka götürür. Her iki durumda da güçlü bir vazodilatatör olan TNF-alfa 'nın da rolü vardır.

* NİTRİK OKSİT & YAN ETKİ:

NO masum bir molekül değildir. NO nötrofil lökositlerden de salınabilir ve enflamasyondaki vazodilatasyon ve permeabilite değişikliklerinden sorumlu olabilir. NO methemoglobinemi, asidemi, alveolar ödem, alveolde fibrin, PNL, makrofaj akümüasyonu, alveol ve terminal bronşiyolde fokal epitelyal hiperplazi, tip 2 pnömosit hiperplazisi ve silya kaybı gibi patolojik değişikliklere neden olabilir.

* NİTROFURANTOİN:

RNA yapı ve fonksiyonunu bozan, asit ortamda daha etkili bir antibiyotiktir. Üriner antiseptik olarak kullanılır. Antimikrobiyal aktivite mekanizması tam bilinmemektedir. Geç oluşan makülopapüler ve bazan ürtiker şeklindeki döküntülere neden olabilir.

* NİTROFURANTOİN & AKCİĞER:

Nonsitotoksik ilaçlar içinde interstisyel pnömonitis ve fibrozise en fazla neden olan ilaçtır. Akciğere toksik olduğu ilk kez 1962 'de gösterilmiş olup akciğer hastalığı yaptığı ilk tespit edilen ilaçtır (Cooper JAD et al. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 489-505). İlacı alanların % 1 'inden azında nitrofurantoin 'in pulmoner tutulduğu görülmektedir. Olguların çoğu 40-70 yaşları arasındaki kadınlardır. İlaça bağlı lupus olguları hariç; nitrofurantoin akut plevral efüzyon geliştiren tek ilaçtır. Parankim hastalığına eşlik eden plevral efüzyon sık olmakla beraber izole plevral efüzyon bildirilmemiştir. İlaç her ne kadar ARDS ve pulmoner hemoraji yapsa da (Asal G. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2001; 15: 34-9) nitrofurantoin'e bağlı pnömonitis, akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır:

► Akut Reaksiyon: Akut sendrom, kronikten 10 kat daha sık görülmektedir. Hastaların çoğu idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle nitrofurantoin alan orta yaş kadınlardır. İlacın alınmasından birkaç saat-birkaç gün sonra aniden başlayan ateş, titreme, öksürük, dispne, wheezing ve olguların 1/3 'nde görülen plöritik göğüs ağrısı ortaya çıkar. Akciğer grafisinde bilateral diffüz interstisyel ve yer yer alveoler opasiteler görülür. Hastaların 1/3 'nde periferik kanda eozinofili, % 15-20 'sinde cilt döküntüleri bulunur. Olayın allerjik veya hipersensitivite reaksiyonu olabileceği bildirilmişse de kesin mekanizması bilinmemektedir. Tip I veya tip III allerjik reaksiyonu olduğu teorisi günümüzde destek bulmaktadır. Bronkospazm, akut reaksiyona eşlik edebileceği gibi tek başına da ortaya çıkabilir. Histopatolojik olarak lenfositik infiltrasyon, fibroblastlarda proliferasyon ve intraalveoler deskuvasyon görülür. İlacın kesilmesinden sonra olguların büyük çoğunluğunda regresyon görülür. Literatürde akut nitrofurantoin pnömonitisi gelişen 398 hastadan ikisinin ölümle sonuçlandığı ve kortikosteroidlerin yararının tartışmalı olduğu bildirilmiştir. İlacın kesilmesinden sonra semptomlar birkaç günde ancak radyolojik bulgular haftalar içinde normale döner.

► Kronik Reaksiyon: Kronik reaksiyon daha az sıklıkta görülmektedir. Kronik reaksiyonun mekanizması net olarak anlaşılmıştır. Nitrofurantoin'e başladıktan 6 ay-6 yıl sonra ortaya çıkan ve sinsi başlayan egzersiz dispnesi ve nonproduktif öksürükle karakterizedir. Ateş ve eozinofili hemen hiç görülmez. Akciğer grafisinde diffüz interstisyel patern görülür. Kronik reaksiyon interstisyel pnömonitis ve fibrozis şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Histopatolojik incelemede interstisyumda inflamatuvar hücre birikimi ve fibrozis görülür. Bu reaksiyonun nitrofurantoinin hücre içinde oksijen radikallerinin üretimini arttırması ve özellikle antioksidan savunma mekanizmaları yetersiz olan hastalarda oksijen radikallerinin fibrotik süreci uyarmasından kaynaklandığı gösterilmiştir. Kronik formun prognozu daha kötüdür. Olguların % 8-10 'u eksitusla sonuçlanmaktadır. Literatürde 49 hastalık bir seride hastalardan 4 'ünün eksitus olduğu bildirilmiştir. Ancak olguların büyük çoğunluğu ilacın kesilmesine iyi yanıt vermektedir. Yanıt alınamayan hastalarda kortikosteroidler denenebilir, ancak kesin yararı gösterilememiştir. Nitrofurantoin kesildikten sonra 2-4 ay hastanın izlenmesi ve akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri ile değerlendirilerek eğer düzelme yoksa kortikosteroid ilavesi önerilmektedir.

* NİTROJEN MUSTARD:

İlk kullanılan alkileyici ajandır.

* NİTROVAZODİLATATÖR:

Sisteinden non-enzimatik bir mekanizmayla NO sentezlettirirler. Endotel bağımsız vazodilatasyon yaparlar. Sistemik vasküler direnci azaltırlar. Periferik venleri genişlettiği için preload 'u azaltırlar. Büyük ve orta boy arterlerde genişleme yaparlar. Epikard arterlerini de genişletirler. Nitrat preparatlarının antiagregan ve antiadheran etkileri vardır. Myokard enfarktüsü sırasında verilen nitratlar nekroz alanının genişlemesini engellerler.

* NİTROVAZODİLATATÖR & KULLANIM:

Memenin derisi ince ve venöz dolaşımı iyi olduğu için nitrat preparatları meme derisinden verilir. Bu aynı zamanda hastanın moralini de yükseltir. Aslında bacak içine de yapıştırılabilir. Aralıksız transdermal nitrogliserin tedavisi bazı hastalarda rebound iskemiye yol açabilir. Myokard enfarktüsü sonrası nitrat uygulaması mortaliteyi % 35 azaltır.

* NİTROVAZODİLATATÖR & TOLERANS:

Organik nitratlar vasküler düz kas hücrelerine girdikten sonra nitrik oksit yönünde biyotransformasyona uğrarlar. Bu aşamada, indirgenmiş sülfhidril gruplarına ihtiyaçları vardır. Nitrat kullanımı sırasında plazma renin, ADH ve katekolamin seviyeleri artar. Yani nitratlar plazma volüm genişleticileri aktifler. Aralıksız nitrat tedavisinde anjiyotensin-konverting enzim inhibitörü verilmesi, nitrat toleransını engelliyor, gibi görünüyor. Bu etkide herhalde anjiyotensin konverting enzim inhibitörünün tiyol grubu içermesi söz konusu olabilir. N-asetil sistein sülfhidril grubu vericisi olduğu için nitrat toleransını engelleyebilir.

*** NM23: Metastaz süpressör gen.**

*** NOCARDİA:**

İlk kez Nocard tarafından sığırdaki enfeksiyon nedeni olarak tanımlanmışlardır. Daha sonra Eppinger 1890 yılında beyin apseleri ve menenjitli olan bir insandan ajanı izole etmiştir. Zayıf, Gram(+), aerobik, filamantöz bir bakteridir. İlk başlarda filaman şeklindeki yapıları ve dalanma göstermeleri nedeniyle mantar sanılmıştır. Doğada yaygındır. En sık topraktan izole edilir. Nocardia 'lar aside zayıf olarak direnç gösterirler. Kültür ortamında üreme süreleri 3-21 gündür.

İnsanlarda süperatif ve granülomatöz lezyonlara neden olmaktadır. Histolojik olarak çok sayıda mikroapse formasyonu dikkati çeker. Ayrıca lenfosit ve dev hücrelerden oluşan hücre infiltrasyonu ve yaygın fibrozis saptanır. Gümüşleme boyasında dallanma yapan filament yapılarıyla dikkati çeker. Hematoksilen-eozin boyasıyla hazırlanan örneklerde ise görünmez.

*** NOCARDİA ASTEROİDES:**

Gerçek dallanma gösteren Gram(+) bir basildir. Toprakta saprofit olarak yaşar ve inhalasyon yoluyla alınır. Nocardia enfeksiyonlarının % 80 'nden fazlasında Nocardia asteroides sorumludur. Nadiren Nocardia brasiliensis de enfeksiyona neden olabilir. İnsandan insana bulaşma gösterilememiştir.

*** NOKARDİYOZ & KLİNİK:**

Olguların yarısında fırsatçı bir enfeksiyon olarak ortaya çıkmaktadır. Kanseri, transplantasyonu, AIDS, lenfoma, lösemi, immüno-supresyon, kortikoterapi başlıca predispozan nedenlerdir.

Yine alveolar proteinozisi olan hastaların bir kısmında süperenfeksiyona neden olduğu saptanmıştır. Öksürük, balgam, terleme ve göğüs ağrısı en sık bulgulardır. Akut enfeksiyon durumunda izole akciğer apseleri veya bronkospazm tablosu sıklıkla görülür. Bununla birlikte konsolidasyon ve kaviteasyon gösteren multipl nodüller saptanabilir. Nadiren intersisyal patern ve kitle lezyonları yapabilir. Plevral efüzyon ve lenfadenopati saptanabilir.

Kronik enfeksiyon durumunda akciğerde küçük apseler, lokalize ve yaygın mikronodüller saptanır. Yaygın mikronodüler görünüm miliyer tüberküloz ile karışabilir. Göğüs duvarına perforasyon ve sinus tractus saptanabilir. Ancak aktinomikoz kadar sık değildir. Hastaların % 75 'inde hastalık sadece akciğerlere lokalizedir. Ekstrapulmoner yayılım gösteren hastalarda ise deri, derialtı ve santral sinir sistemi tutulumu sıklıkla görülür. Deri ve derialtı tutulumu olan hastalarda nadiren sülfür formasyonuna neden olabilir. Santral sinir sistemi tutulumu beyin apseleri şeklinde ortaya çıkabilir.

Erkeklerde daha sık görülür. Akut şekli nadirdir. Genellikle kronik seyirlidir. Primer enfeksiyon odağı akciğerler olmakla birlikte, olguların yaklaşık yarısında sistemik disseminasyon gelişir. Beyine yayılım sıklıkla fatal sonuçlanır. Subkutan dokuya (% 15), beyine, böbreğe ve birçok organa yayılabilir. Nocardia, akciğer ve diğer dokularda kaviteasyona neden olur. AIDS olgularında mortalite % 50 'dir.

*** NOKARDİYOZ & AKCİĞER:**

Kortikosteroid ve immüno-supresif tedavi alan olgularda nokardiyoz akciğeri daha sık tutar. Klinik tablo subakut başlangıçlıdır. Ajan, solunum sistemine kendisini veya sporlarını içeren tozların inhalasyonu ile geçer. Vücut içinde hematogen yolla yayılır. Akciğer tutulumu % 35-75 arasındadır.

Hastaların 1/3 'ünde plöritik göğüs ağrısı vardır. Radyolojik olarak sıklıkla rastgele dağılımlı, tek yada multipl, kenarları düzensiz tümöral oluşumların özellikle üst loblarda olduğu izlenir. Kaviteasyon olguların 1/2-1/3 kadarında gelişebilir. Unilateral veya bilateral plevral efüzyon olguların yaklaşık yarısında görülür. Multiloküle ampiyem saptanabilir. Olguların 1/3 'ünde hiler ve mediastinal lenfadenopati gözlemlenebilir. Bazı olgularda yaygın intersisyal yada retikülonodüler infiltratlar saptanır.

Balgam kültürünün tanıdaki duyarlılığı % 10-30 'dur. Besiyerinde makroskopik koloniler oluşması için enaz birkaç gün geçmesi gerekir. Dolayısıyla bu tür olgularda kültür sonucunun değerlendirilebilmesi için 2 hafta beklenmelidir.

*** NOKARDİYOZ & TEDAVİ:**

Yüksek doz sulfonamidler (6-8 gram) önerilmektedir. Trimetoprim dozunun tıpkı Pneumocystis carinii 'de olduğu gibi 20 mg/kg 'dan kotrimoksazol olarak kullanılması ilk seçenektir. Yalnız bu dozlarda lökopeni siktir ve siklosporin A ile beraber kullanılacaksa nefrotoksisite riski doğar. Alternatif ilaçlar arasında amikasin, imipenem, seftriakson, sefotaksim ve ampisilin sayılabilir. Tedavi 3-7 ay devam etmelidir.

Standart tedavi 6-8 gram/gün sulfadiazin 'dır. Tedavi en az 3 ay sürmelidir. Sülfonamid allerjisi olanlarda eritromisin, amikasin ve ampisilin faydalı olabilir.

*** NOKTURNAL & DİSPNE:**

Sol kalp yetmezliği, nokturnal astma, obstrüktif sleep-apne sendromu, mikrofilyalarla meydana gelen "tropikal eozinofili" de görülebilir.

*** NOKTURNAL & HEMOGLOBİNÜRİ:**

Komplemana duyarlılık söz konusudur.

*** NOKTURNAL & KRAMP:**

Gece gelen bacak kramplarında kinin sülfat kullanılabilir.

*** NOKTURNAL & OKSİJEN DESATÜRASYONU:**

Tanımında bazı karışıklıklar vardır. Bazı yazarlar uykuda oksijen satürasyonunun % 90 'nın altına inmesi, bazıları uykunun % 30 'unda oksijen satürasyonunun % 90 'nın altına inmesi, bazıları ise 5 dakikadan uzun süren REM uykusu sırasında oksijen satürasyonunun % 85 'in altına inmesi kriterini kabul etmektedirler.

KOAH 'lı hastaların % 25-40 'ında nokturnal oksijen desatürasyonu gözlenir. Supin pozisyonda oluşan diyafragma fonksiyon bozukluğu ventilasyon/perfüzyon dengesini bozarak nokturnal oksijen desatürasyonuna katkıda bulunabilir. Nokturnal desatürasyon gözlenen KOAH olgularına uyku sırasında oksijenoterapi yapılması pulmoner arter basınçlarındaki yükselmeleri önleyebilmektedir (O'Donohue WJ, Bowman TJ. Respir Care 2000; 45: 188-93).

*** NONSTERÖİD ANTİENFLAMATUVAR: BAKINIZ ANTİENFLAMATUVAR & NONSTERÖİD**

*** NOREPİNEFRİN:**

Pulmoner arter basıncını artırır.

*** NORMALİTE:**

Çözeltide çözünmüş maddenin eşdeğer gram sayısı bir ise o çözelti normaldir.

*** NOZOKOMİYAL & ENFEKSİYON & ETİYOLOJİ:**

Nozokomiyal enfeksiyonların % 90 'nda etken bakterilerdir. En sık nosokomiyal enfeksiyonlar:

- 1- Üriner (% 53)
- 2- Solunum (% 13)
- 3- Bakteriyemi
- 4- Yumuşak doku ve yara (% 28)
- 5- Abdominal enfeksiyonlardır.

*** NOZOKOMİYAL & ENFEKSİYON & FUNGAL:**

Nozokomiyal enfeksiyonların % 2-5 'nde mantar vardır. En sık Candida albicans, Aspergillus, Zygomycetes türleri görülür. Nozokomiyal fungal enfeksiyonların % 72 'si Candida 'dır. Sağlık personelinin elinde Candida kolonizasyonu % 17 'dir. En sık görülen üç klinik form:

1- Candidemi 2- Dissemine Candidoz 3- Hepatosplenik Candidoz
Candidemi özellikle göz, beyin ve böbreği tutar.

*** NOZOKOMİYAL & ENFEKSİYON & PREDİSPOZİSYON:**

Antibiyotik kullanımı, vasküler kateter, multipl transfüzyonlar, yoğun bakım, travma, yanık, trakeostomi, endotrakeal tüp, üriner kateter başlıca predispozan nedenlerdir. Doku perfüzyon bozukluğu, iskemi, devitalize dokular mikroorganizmanın tutulmasını kolaylaştırır.

*** NOZOKOMİYAL & ENFEKSİYON & ÜRİNER:**

En sık patojenler E.coli, Providencia stuarti, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia, Proteus mirabilis, koagülaz (-) stafilokoklar ve enterokoklardır.

*** NOZOKOMİYAL PNÖMONİ:**

BAKINIZ PNÖMONİ & NOZOKOMİYAL

*** NOZOKOMİYAL & TÜBERKÜLOZ:**

Nozokomiyal tüberküloz riski çalışmalarda normal popülasyona göre 2-50 kez daha yüksek olarak bildirilmektedir. CDC 'nin raporunda bu risk 3.2 kat olarak ifade edilmiştir.

*** NÖRAL BLOKAJ:**

Nörolitik (etil alkol, fenol) veya nonnörolitik (kortikosteroid, lokal anestezik) ajanlarla yapılabilir.

*** NÖRAL TÜP DEFECTİ:**

Her 1000 doğumdan yaklaşık 2 'sinde görülmektedir. Omurganın tam kapanmaması sonucunda:

- a) Omuriliğin dışarıda kalması (Spina bifida)
- b) Beynin bir bölümünün veya tamamının olmaması (anensefali)
- c) Beynin kafatasının dışında oluşması (ansefalosel) gibi tipleri vardır.

*** NÖROENDOKRİN HÜCRE & PROLİFERASYON:**

Nöroendokrin hücre proliferasyonu iki karakteristik paternde olmaktadır. İlkinde yüzey epitelinin bazal membranına oturan hücreler yüzeye ince sitoplazmik uzantılar gönderirler. İkinci paternde ise nodüler agregatlar şeklinde proliferasyon vardır. İlk proliferasyon ikincisinin prekürsörüdür. İkinci proliferatif tür muhtemelen ağır veya uzamış stimuluslarda izlenir. Eğer bu stimulus daha da devam ederse süreç muhtemelen tümörlet ile sonlanacaktır. Tümörletlerde 2-3 mm. çaplı epitel ile ilişkisini kaybeden nöroendokrin hücre agregatları söz konusudur. Lezyon bazal membranı geçmiş ve kendi fibrotik stroması içinde gelişmektedir. Benzer proliferasyonlar bronkopulmoner displazide izlenebileceği gibi pulmoner hipertansiyonda da görülebilmektedir. Ağır pulmoner hipertansiyonda nöroendokrin hücrelerde pleksojenik gelişim göze çarpar. Zeminde gelişen fibrozis ise muhtemelen bombesin gibi fibrojenik sitokinlerin salgısı sonucunda ortaya çıkmaktadır.

*** NÖROENDOKRİN TÜMÖR & AKCİĞER & HİSTOLOJİ:**

Tipik karsinoid, atipik karsinoid, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve küçük hücreli karsinom olmak üzere 4 ana tip mevcuttur. Tipik ve atipik karsinoidler vücudun diğer bölgelerindeki karsinoidlere benzerlik gösterirler. Spindle cell, onkositik, melanositik paternler ve stromal ossifikasyonu hem tipik hem atipik karsinoidlerde izlenebilir. Tüm karsinoidlerde başlangıçta saptanan büyük tümör çapı, büyük ortalama nükleer alan ve aneuploid DNA indeksi sıklıkla bölgesel lenf bezi metastazı ile birlikte bulunmaktadır.

Atipik karsinoid tanımlamasında mitoz sayısı önemlidir. İkinci kriter ise nekrozdur. Sitolojik atipi daha az önemli bir diyagnostik kriterdir. Büyük hücreli nöroendokrin tümörler ve küçük hücreli akciğer kanseri yüksek grade 'li neoplaziler olup her ikisinde de P53 mutasyonları sıktır. Bu iki tümörün mitotik indeksi çok yüksektir. Her 2 mm² 'de 70-80 mitoz bulunur. Her ikisinde de atipik karsinoide göre daha yaygın nekroz vardır. Mitoz sayımı mitozun en sık olduğu alanlarda ve nekroz içermeyen bölgelerden yapılmalıdır.

*** NÖROENDOKRİN TÜMÖR & AKCİĞER & KLİNİK:**

Tüm akciğer kanserlerinin % 25 'i nöroendokrin karsinomlardır. Küçük hücreli akciğer karsinomu nöroendokrin bir akciğer tümörü olarak kabul edilmektedir. Küçük hücreli olmayan nöroendokrin akciğer tümörleri tüm akciğer kanserlerinin % 2-3 'nü teşkil etmektedir. Küçük hücreli akciğer karsinomu dışında en fazla oranda nöron spesifik enolaz yüksekliği saptanan akciğer tümörü büyük hücreli akciğer karsinomudur. Nöroendokrin akciğer tümörü olan hastalar genellikle gençtir, % 40 'ı sigara içicisidir.

Nöroendokrin tümörün tanısında en uygun markırlar kromogranin ve sinaptofizindir. Küçük hücreli akciğer karsinomunda ise en sensitif hormonal markır bombesindir.

*** NÖROENDOKRİN TÜMÖR & EVRELEME:**

Nöroendokrin tümör evrelemesinde kullanılan bir teknik de "somatostatin reseptör imaging" dir. Bu işlemde uzun etkili bir somatostatin analogu olan ocreotide kullanılabilir. Bu yöntem akciğer, kemik, beyin, lenf nodu ve subkutan lezyonları saptayabilmekle beraber karaciğer ve böbrek dokusundaki lezyonları yüksek uptake nedeniyle net gösterememektedir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 136s).

*** NÖROEPİTELYAL CİSİMCİK:**

İlk kez 1971 'de Lauwyers, doku kesitlerinde nöroepitelyal cisimcikleri göstermiştir. Sیتoplazmalarında birçok biyolojik amin içeren dense-core veziküller vardır. Dense-core veziküller iki tiptir: DCV1, DCV2 . Akut ve kronik hipoksida dense-core veziküller egzozitoza uğrarlar. DCV1 'de sadece serotonin vardır.

Özellikle büyük havayollarının bifurkasyon bölgelerinde lokalize olan ve muhtemelen inspire edilen gazın oksijen parsiyel basıncına duyarlı afferent ve efferent sinir sonlanmaları içeren yapılardır. Nöroepitelyal cisimciklerin hipoksiyle uyarılmalarında, solunum merkezlerine vagal yolla fasilitatör nitelikte impulslar sevk edilmektedir. Bu impulslar, soluk hacminde önce bir artışa neden olmakta daha sonra yine istemsiz apne oluşmaktadır. Bununla birlikte santral yapıların hipoksik olduğu koşullarda, nöronal aktivitedeki azalmaya bağlı olarak bu fasilitatör impulslar engellenmektedir.

*** NÖROFİBROM:**

Nöroektodermal ve fibröz elemanlar içerir. Nörofibromlar orta yaşta sık ve genelde multipldir. Sinir basısı meydana getirebilirler. Konjenital herediter tipi "Von Recklinghausen Nörofibromatozisi" adını alır.

*** NÖROFİBROMATOZİS: VON RECKLINGHAUSEN HASTALIĞI**

Nörofibromların konjenital herediter tipidir. Otozomal dominanttır. Deride "café-au-lait" lekeleri, aksiller çillenme ve cilt nörofibromları ile karakterizedir. Bunların dışında gözde Lisch nodülleri, optik gliom, spinal sinir kök tümörleri, çeşitli kemik lezyonları görülebilir. Bu hastalarda feokromasitoma sıktır. Pulmoner fibrozis, büllöz amfizem, pnömotoraks başlıca solunum sistemi bulgularıdır. Plevra tutuluşu % 20 oranındadır.

*** NÖROJENİK ENFLAMASYON:**

Doku hasarına verilen enflamatuvar cevap, farklı sellüler sistemleri ilgilendiren birkaç koruyucu mekanizmanın aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalardan süratle etkisini gösterenlerden biri de nörojenik enflamasyondur. Nositif stimuluslar doğrudan doğruya sensoriyel sinirlerden proenflamatuvar nöropeptidlerin salınımına yol açabilmektedirler.

*** NÖROJENİK ENFLAMASYON & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Eozinofiller nörojenik enflamasyona da katılabilen hücrelerdir. Nörojenik enflamasyonu tetikleyen nöropeptidler hem doğrudan hem de mast hücre aracılı mekanizmalarla eozinofil lökosit kemotaksisine neden olabilmekte ve bu sayede eozinofilleri nörojenik enflamasyonun bir bileşeni haline getirmektedir. Eozinofiller immün sistemce olduğu kadar nöroendokrin sistemce de kontrol edilebilen hücrelerdir. VIP, CGRP, secretoneurin ve substans P gibi nöropeptidler eozinofil lökosit kemotaksisine neden olmaktadır. Substans P doğrudan eozinofil kemotaksisine neden olabileceği gibi eozinofillerin PAF ve IL-5 'e verdiği migratuvar cevabı da arttırmaktadır. Substans P, NK1 reseptörleri üzerinden nötrofil ve eozinofil lökositlerin venüllere adezyonunu tetikleyen bir mediyatör olup eozinofil kemotaktik

etkisini tirozin kinazlar üzerinden göstermektedir. 5-lipoksijenaz inhibitörleri substans P ‘nin eozinofil kemotaktik etkisini anlamlı derecede azaltmaktadır. Bu da substans P ‘nin eozinofilotaktik etkisine lökotrien yapıda bir bileşiğin katkıda bulunduğunu göstermektedir. Substans P eozinofillerde kemotaktik aktivite dışında degranülasyonu da tetikleyebilen bir mediyatördür.

Eozinofil lökositler enflamasyon alanına nöropeptidlerce çekilebilecekleri gibi kendileri de nöropeptid sentezleyerek lokal enflamatuvar süreçleri regüle edebilmektedirler. Eozinofil lökositler diğer lökositlere göre yüksek düzeyde VIP ve substans P, onlarla eş düzeyde CGRP ve somatostatin içermektedirler. Eozinofiller bunların dışında NGF, nörokinin-A, bombesin ve bradikinin de sentezleyebilmektedirler.

Allerjik rinitli olguların tümünde ve nonallerjik bireylerin yarısında topikal substans P uygulanmasıyla IL-1 beta, IL-3, IL-5, IL-6, TNF-alfa ve gamma-interferon ekspresyonunda bir artış meydana gelmektedir. Bu gözlem allerjik reaksiyonların substans P tarafından regüle edilebileceğini göstermektedir. Substans P ve VIP gibi nöropeptidlerin stimüle edilmiş lenfosit kültürlerinde immünoglobulin sekresyonunu modüle edebileceği gösterilmiştir. Substans P mast hücrelerinden PAF ve LTB4 salgılatarak eozinofil ve nötrofil akümüülasyonunu tetiklerken VIP periferik kan nötrofil, eozinofil, mononükleer hücreler ve alveoler makrofajlarda respiratuvar burst aktivitesini inhibe etmektedir.

Substans P reseptörleri eozinofil, nötrofiller dışında makrofajlar, endotel hücreleri, T ve B hücrelerinde de bulunmaktadır. Bununla beraber tıpkı eozinofil lökositler gibi makrofajlar ve endotel hücreleri de substans P sentezleyebilmektedirler. Substans P monositlerde IL-1 IL-6 ve TNF-alfa gibi hematopoetik büyüme faktörlerinin üretimini indüklemektedir. Eozinofiller substans P ‘yi kendileri sentezleyebileceği gibi aktiflediklerinde sensoriyel nöronlardan da substans P deşarjına neden olabilmektedirler. Literatürde kronik pankreatitli olgularda ağrının şiddeti ile pankreas lojundaki perinöral eozinofil lökosit infiltrasyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Burada substans P kadar NGF (Nerve Growth Factor) ‘nin de rol oynaması mümkündür. Enflamatuvar hiperaleji fenomeniinden sorumlu tutulan NGF eozinofillerin hayat sürelerini ve sitotoksik potansiyallerini arttırmaktadır.

Eozinofil kemotaktik aktivite gösteren ve eozinofil lökositlerce de sentezlenen substans P, pertussis toksine duyarlı G proteinlerini aktive ederek eozinofil egzositozunu tetiklemekte ancak süperoksit anyon sentezini baskılamaktadır. Bu haliyle substans P komşu hücrelerle parakrin etkileşimlere katıldığı kadar eozinofil otokontrol mekanizmalarına da dahil olabilir.

*** NÖROJENİK ENFLAMASYON & HAVAYOLU:**

Mast hücreleri ve nöropeptid içeren sinir liflerinin mukozaya yakın seyrettikleri bilinmektedir. Antijenik stimülasyondan sonra mast hücreleri aktive olduğu gibi havayolu duvarında bulunan duysal sinir sonlanmalarının duyarlılığında da artma meydana gelmektedir. Enflamatuvar mekanizmalar havayolu afferent sinirlerini sensitize veya aktive edebilirler. Bu da öksürük ve göğüste sıkışma hissi gibi semptomlara neden olabilir.

Havayolu sensoriyel sinir liflerinden taşıkininlerin salınımı volatil irritanlara bağlı olabileceği gibi bradikinin, histamin ve protonlar gibi endojen ajanlarca da meydana getirilebilmektedir. Diğer yandan viral enfeksiyonlar da peptid sentezini ve/veya sensoriyel sinir eksitabilitesini arttırabilmektedirler. Açığa çıkan nöropeptidler vazodilatasyon, mukus sekresyonu, plazma protein ekstrasvazasyonu, bronkospazm, lökosit adezyon ve aktivasyonunun potent indükleyicileridir.

Bu nöropeptidlerin prototipi olan substans-P, kan damarları, bronşiyal düz kas, respiratuvar siller, nazal ve bronşiyal glandlara etkili 11 aminoasitten ibaret bir polipeptiddir. Substans-P endojen prostoglandinler ve nitrik oksidin sentez ve salınımı üzerinden siliyer aktiviteyi stimüle etmektedir. NK1 reseptörleri esas olarak substans-P tarafından tercih edilmekte ve enflamatuvar aksiyondan sorumlu en önemli taşıkinin reseptör subgrubu gibi görünmektedir. NK1 reseptörleri granüositlerin enflamatuvar dokuya ekstrasellüler migrasyonunda görevlidir. Bununla beraber bu işlemde granüositlerin membranında NK1 reseptörü olması şart değildir. NK2 reseptörleri ise başlıca nörokinin A tarafından stimüle edilir ve bronkokonstriksiyon yanıtında önemli rol oynamaktadır.

Substans-P ‘nin mast hücreleri dışında eozinofiller üzerinde de degranülasyonu stimüle edici etkileri vardır. Goblet hücrelerinin degranülasyonunu tetikleyen substans-P ‘nin makrofajlar üzerinde de reseptörü vardır. Substans-P makrofajların fagositik ve kemotaktik kapasitesini arttırmakta, TxB2, PGE2 ve çeşitli sitokinlerin sentezini stimüle etmektedir. Strese verilen makrofaj cevabında rol oynayan substans-P alveoler makrofajlarda reaktif oksijen metabolitlerinin sentezini arttırmakta ve ayrıca eikozanoid üretimini de harekete geçirmektedir.

Substans-P bir yandan enflamatuvar süreçleri devreye sokarken NK1 reseptörleri üzerinden havayolu düz kas proliferasyonunu stimüle etmekte ve bu şekilde astmadaki konfigürasyonel patolojik değişikliklere katkıda bulunmaktadır. Balgamda substans-P düzeylerine bakılan bir çalışmada hem astmalılarda hem de kronik bronşitlilerde normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksek substans-P düzeyleri saptanmıştır. Astmalılarda balgam eozinofil içeriği ile substans-P düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Diğer yandan hem astmalılarda hem de kronik bronşitlilerde balgam substans-P düzeyi ile FEV1 / FVC arasında anlamlı derecede ilişki olduğu ortaya konmuştur. Bu bulgular sadece astmada değil aynı zamanda kronik bronşitte de nörojenik enflamasyonun havayolu enflamatuvar sürecine eşlik ettiğini göstermektedir.

Mast hücre degranülasyonu ile ortama serbestlenmiş olan histamin, afferent nonmyelinize nöronlarda kendi reseptörlerine bağlanarak antidromik nöral kondüksiyon ile substans-P ve diğer nöropeptidlerin salınımına yol açmaktadır. Sensoriyel sinirlerin retrograd yoldan meydana gelen aktivasyonuna akson refleksi denilmektedir. Akson refleksi, akut enflamatuvar reaksiyonunun ilk başladığı bölgeden daha geniş bir alana yayılmasına neden olmaktadır. Burada yeri gelmişken "nörojenik switching" mekanizmasından da bahsetmek uygun olacaktır. Bir yerde başlamış olan nörojenik enflamasyonun santral sinir sistemi üzerinden başka yerlerde nörojenik enflamasyon oluşturmaya "nörojenik switching" denilmektedir. Bu hipotez deri veya barsağa verilen antijenlerin respiratuvar veya sirkülatuvar sistemik cevaplar oluşturmaya açıklamaktadır. Besinlere bağlı astma, ürtiker, artrit ve fibromyalji oluşması nörojenik switching 'e verilebilecek diğer örneklerdir. Nörojenik switching mekanizması ile allerjenler, enfeksiyöz ajanlar, iritanlar ve emosyonel streslere bağlı astma, migren ve artrit atakları gibi patolojiler açıklanabilmektedir.

Mast hücrelerinden açığa çıkan histamin bir yandan akson refleksini harekete geçirirken diğer yandan afferent vagal iritan reseptörler üzerinden vazovagal reflekslerle havayolu düz kaslarında kontraksiyon meydana getirir. Anatomik ve elektrofizyolojik çalışmalar taşikinin içeren duysal sinir liflerinin doğrudan havayollarındaki parasempatik ganglionları innerve ettiğini göstermiştir. Bu mekanizma antijene bağlı duysal sinir liflerinin eksitabilitesindeki artışın havayolu parasempatik tonüsünü nasıl arttırdığını gösteren mekanizmalardan biridir. Diğer yandan bronşlardaki afferent nöral impulsların lokal ganglionlardan başka medulla spinalis ile de sinaps yaptığı bilinmektedir. Refleks motor efferentler parasempatik lifler boyunca ilerleyip alt solunum yollarında asetil kolinin serbestleşmesine neden olabilirler. Kolinerjik mekanizmalar predominant bronkokonstriktör nöral yolu oluştururlar ve özellikle astma egzersizasyonlarında önemlidirler.

Allerjen maruziyetinden sonra harekete geçen santral ve periferik nöral yollar asetil kolin üzerinden muskarinik kolinerjik reseptörleri uyarak bronşiyal düz kas kontraksiyonu ve mukus hipersekresyonuna neden olurlarken bir yandan da mast hücrelerini peptiderjik yoldan aktiflerler. Bu mekanizmalar zinciri öksürük refleksini fasilite edip bronşiyal aşırı cevaplılığa zemin hazırlayabilmektedir. Bununla beraber asetil kolin 'in muskarinik reseptörler üzerinden mukozal mast hücrelerinden mediyatör salınımını baskılayıcı etkisi vardır. Asetil kolin insan havayollarında nonnöral dokularda (muhtemelen havayolu epitelinde) da ekspresse edilebilmektedir.

Nöropeptidlerin bazik ve hidrofobik aminoasitleriyle, mast hücre membranında kendilerine uyan bölgelerle etkileşime girerek mast hücre sitoskeletonunun aktivasyonunu ve degranülasyon sürecini harekete geçirdikleri bilinmektedir. Allerjen maruziyetinden sonra açığa çıkan nöropeptidler havayollarından histamin salınımını arttırarak şu ana kadar anlatılmış olan mekanizmalara (bronkospazm, nörojenik enflamasyon) pozitif modülasyon getirirler. Bununla beraber bu genelleme tüm nöropeptidleri kapsamamaktadır. VIP (Vazoaktif İntestinal Polipeptid) ve PHI (Peptid Histidin İzolösini) akciğerde en bol bulunan peptidler olup potent bronkodilatör ve vazodilatör etkilere sahiptirler. Kolinerjik sinir stimülasyonu ile vagal liflerden açığa çıkan VIP, kolinerjik sinir sonlanmalarından asetil kolin salınımını inhibe ederken mast hücrelerinden mediyatör salınımını da baskılamaktadır. İyon ve mukus transportu üzerine regülatör rolleri olduğu bildirilen VIP ile ilgili yapılmış çalışmalar bu peptidin insan havayollarında dominant bir etkinliğinin olmadığını göstermiş ve büyük bir hayal kırıklığı yaratmıştır.

Mast hücrelerinden açığa çıkan triptaz, kallikrein 'in de yardımıyla, plazma protein prekürsörlerinden kininleri açığa çıkartmaktadır. Açığa çıkan bradikinin gibi kininler afferent sinir sonlanmalarını stimüle ederek nazofarinjeal pruritus ve aksırık refleksine neden olabilirler. Bu mekanizma sistemik yoldan da sensoriyel sinir uçlarından taşikininlerin salınımının stimüle edilebileceğini göstermektedir.

Triptazın başka bir görevi de nöropeptidlerin biyolojik etkilerinin modüle edilmesidir. İnsan akciğer mast hücrelerinin major sekretuar proteazı olan triptaz bronkodilatör etkili VIP 'i parçalamaktadır. Buna karşın taşıkininler triptazdan etkilenmezler. Taşikininleri yıkan temel enzim grubu nötral endopeptidazlardır. Nötral endopeptidazlar bronşiyal bazal epitelyal hücreler, düz kas ve bezlerde bulunmaktadır. Taşikininlerin başka bir yıkım yolu da vasküler endotel hücrelerindeki anjiyotensin konverting enzimidir. Triptazın CGRP üzerine ılımlı bir hidrolitik etkisi olması nedeniyle, CGRP 'nin bronşiyal ve vasküler düz kas tonüsü ve permeabilitesi üzerine terminal bir rol oynadığı sanılmaktadır.

*** NÖROJENİK ENFLAMASYON & PATOGENEZ:**

İmmün efektör hücrelerin infiltrasyonu ile seyreden ve nörojenik enflamasyon adı verilen bu süreç derideki mast hücrelerinin degranülasyonu ile sensoriyel sinirlerin aktivasyonunu kapsamaktadır. Nörojenik enflamasyon nöropeptidlerce tetiklenmektedir. Pekçok nöropeptid (VIP, somatostatin, substans P, dinorfin, nörotensin ve enkefalinler) enflamatuvar süreçleri modüle edebilmektedir. Timusta T hücre diferansiyasyonunu regüle ettiği bilinen nöropeptidler lenfositlerde adeziv proteinlerin ekspresyonuna, lenfosit ve makrofajların migrasyonuna yol açmaktadır.

Substans P 'nin intradermal enjeksiyonu nötrofil, eozinofil akümüasyonu ve ödem formasyonuna yol açmaktadır. Substans P gibi taşıkininler venüllere nötrofil ve eozinofillerin adezyonunu tetiklemektedirler. Bu aktivite NK1 reseptörleri üzerinden meydana getirilmektedir. Substans P 'nin tetiklediği nötrofil infiltrasyonunda LTB4 'ün major rol oynadığı iddia edilmekle beraber deneysel çalışmalarda substans P ile farede peritoneal ve uterus mast hücrelerinde TNF- alfa mRNA düzeylerinin artırılabilceği gösterilmiştir.

Substans P 'nin vasküler permeabiliteyi artırıcı etkisi ise başlıca damar üzerine olan etkiden kısmen de mast hücre degranülasyonu üzerinden meydana gelmektedir. Substans P, mast hücrelerinden histamin salgılatırken endotelden de NO serbestletir. Sensoriyel nöropeptidler postkapiller venüllerde endotel hücreleri arasındaki bağlantıları açabilmektedirler.

Substans-P 'nin tetiklediği nörojenik enflamasyon endotelde ELAM-1 ekspresyonuyla beraberdir. Bu etki muhtemelen mast hücre degranülasyonuna bağlıdır. Substans-P 'ye bağlı vasküler permeabilite artışının histamin H1 veya H2 reseptör antagonistlerince anlamlı derecede azalması mast hücre degranülasyonunun nörojenik enflamasyonda önemli bir yer tuttuğunu düşündürmektedir. NGF 'nin indüklediği ödem de buna benzer şekilde mast hücrelerinden salınan vazoaktif maddelerle meydana getirilmekte, NK1 reseptörlerinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. NGF mast hücre membranında kendi reseptörlerine bağlanarak doğrudan doğruya veya substans-P üzerinden indirekt yolla mast hücre degranülasyonuna yol açabilmektedir. Tüm bunlara rağmen kemirgenlerde yapılan çalışmalar nörojenik enflamasyonun inisiyal fazında (vasküler permeabilite fazı) mast hücrelerinin önemli bir rolü olmadığını düşündürmektedir. Buna paralel olarak insan derisinde oluşturulan nörojenik enflamasyonda kutanöz sinir liflerinden mast hücrelerini degranüle edebilecek miktarda substans-P 'nin salgılanmadığı iddia edilmiştir. Nörojenik enflamasyonun vazodilatör komponenti muhtemelen ısıya duyarlı nosiseptörlerin bir alt grubu tarafından meydana getirilmektedir.

*** NÖROJENİK ENFLAMASYON & SPEKTRUM:**

Kutanöz sinir liflerinin aktive edilmesi vazodilatasyon ve vasküler permeabilitede artışa yol açmaktadır. Bununla beraber nörojenik enflamasyon sadece deriyi tutan bir patolojik süreç değildir. Farede substans-P 'nin sinovyal kaviteye enjekte edilmesi eklem kapsülüne plazma protein ekstrasvazasyonuna yol açan bir enflamatuvar süreci tetiklemektedir. Diğer bir örnek ise kemirgenlerde havayolu duysal sinir liflerinden salınan taşıkininlerin NK1 reseptörleri üzerinden vasküler permeabiliteyi artırmasıdır. Hemen tüm organlarda yoğun bir sensoriyel sinir ağı olması nedeniyle nörojenik enflamasyonun tüm vücudu tutabileceğini düşünmek mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Bununla beraber farede yapılmış çalışmalar nörojenik enflamasyonun ağız ve kolonu tutmayacağını iddia etmektedir.

Periferik trigeminal sinir liflerinin deneysel şartlarda aktive edilmesi dura materde nörojenik enflamasyona yol açmaktadır. Bu aktivasyon dural peptiderjik afferent terminallerden CGRP (Calcitonin gene related peptide) salınımı ve meninjeal kan akımının artışıyla beraberdir. Sinir sonlanmalarında substans-P ile beraber depolanan CGRP, potent vazoaktif ve kardiyotonik bir peptid olup G proteinlerini bağlayan birtakım spesifik reseptörlerle etkileşime girerek etkisini göstermektedir. CGRP, kapsaisine duyarlı küçük sensoriyel sinirlerce sentezlenmektedir. CGRP 'nin serebral, koroner ve periferik

vaskülatördeki potent vazodilatör etkisi nedeniyle stabil anjina, reynaud fenomeni ve subaraknoid hemoraji sonrası gelişen serebral vazospazmda terapötik yaklaşımlar ortaya atılmaktadır. Konjestif kalp yetmezliğinde koroner vazodilatör ve pozitif inotropik etkisi nedeniyle CGRP kullanılabilir. Yine trigeminal sensoriyel gangliyonlardaki yoğun CGRP içeriği, migrene eşlik eden nörojenik enflamasyonda CGRP ‘nin de rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle migren tedavisinde CGRP antagonistlerinin kullanımı gündeme gelebilir.

*** NÖROJENİK MESANE:**

Preoperatuvar ve postoperatuvar bol sıvı verilmesi anestezi almış hastada mesane hisleri gelmeden önce mesanenin dolmasına ve gerilmesine neden olur. Bazan hasta bunu anlar ama anlayamazsa huzursuzluk duyar. Huzursuzluk için verilen sedatifler mesanede relaksasyona yol açıp tabloyu kısır döngüye sokarlar. Hasta obez ise tamı koymak da zordur. Prostat hipertrofisi nedeniyle oluşan kronik idrar retansiyonu ağrısızdır.

*** NÖROJENİK TÜMÖR:**

Bu tümörlerin çoğunluğu beniyin karakterli olup interkostal sinirler, sempatik gangliyon veya kemoreseptör hücrelerden köken alırlar.

Beniyin nörojenik tümörler: Nörolemmoma, nörofibroma, gangliyonöroma, feokromasitoma, nonkromaffin paragangliyoma (kemodektoma)

Maliyn nörojenik tümörler: Schwannoma, nöroblastoma, maliyn feokromasitoma, maliyn paragangliyoma

Nörojenik tümörlerin büyük bir kısmı arka mediyasten kaynaklıdır. Çocuklarda daha sıktır. Erişkinlerde nörojenik tümörlerin çoğu beniyin karakterlidir ve genellikle asemptomatiktir. En sık görülen nörojenik tümör schwannoma olup 30-40 yaşlarında sıktır. En nadir görülen nörojenik tümör ise feokromasitomadır. Çocuklarda vakaların yaklaşık yarısı maliyn karakterli olup semptomlar daha fazladır.

Nörojenik tümörler beniyin ise kolayca rezeke edilirler. Tam rezeksiyon mümkün olmazsa postoperatuvar radyoterapi önerilmektedir. Nöroblastomların spontan remisyonu çok iyi bilinmektedir.

*** NÖROKİNİN: BAKINIZ TAŞİKİNİN**

*** NÖROMÜSKÜLER BLOKAJ:**

Özellikle altta yatan nöromüsküler hastalığı ve hipokalsemisi olan hastalarda aminoglikozitler, penisilamin ve polimiksin B kullanımı sonucunda respiratuvar kas zayıflığı ve paralizisi oluşabilir. Bu ajanlar nöromüsküler bileşkede asetilkolinin kompetitif inhibisyonuna neden olarak nöromüsküler blokaj yapmaktadırlar. Genellikle ilacın kesilmesi ve hipokalseminin düzeltilmesi yeterli olmaktadır. Süksinil kolin, trimetafan kamsilat ve tubokürarin gibi nöromüsküler blokerler de respiratuvar kas paralizisine yol açmaktadırlar.

*** NÖRON :**

Ayda 30 milyon nöron beyinden kaybolmaktadır. 70-80 yaşında beyindeki nöronlarda, yirmili yaşlara göre % 40-50 oranında azalma vardır. Kalp 3 dakika çalışmazsa serebral korteksteki nöronların fonksiyonu irreversibl olarak biter.

*** NÖRON SPESİFİK ENOLAZ:**

Emden-Mayerhoff glikolitik yolunda görev yapan enolazın 5 izoenziminden biridir. Nöron spesifik enolaz 2-fosfoglisarat → Fosfoenol piruvat tepkimesini katalizler. Nöron spesifik enolaz, enolazın (gamma-gamma) izozimidir. Sitoplazmik bir enzimdir. Sadece nöronlarda değil, diğer nöroendokrin hücrelerde de bulunur. Eritrositler, bronş epiteli ve tip 2 pnömositlerde de olduğu gösterilmiştir. Nöroblastom, tiroid ‘in medüller karsinomu, pankreas adacık hücreli tümör, metastatik seminomlarda nöron spesifik enolaz artar. Küçük hücreli akciğer kanserinde % 70-85 oranında serumda artmaktadır. Küçük hücreli olmayan bir akciğer karsinomunda yüksek nöron spesifik enolaz düzeyi bulunması kötü prognozu gösterir.

*** NÖROPATİK ARTROPATİ: Charcot eklemi**

Ortaya çıkarıcı etken genellikle ayak takılması gibi minör bir travmadır. Ayağın şiş, eritemli, sıcak ve bazen da ağrılı olmasına yol açar. Radyoloji başlangıçta normal olabilir ancak daha sonraki incelemelerde kırık, osteoliz, kemik fragmantasyonu ve eklem harabiyetiyle sonlanan yeni kemik oluşumu görülür.

*** NÖROPEPTİD:**

Başlıca nöropeptidler VIP (vazoaktif intestinal polipeptid), substans P, CGRP (Calcitonin-gene related peptid), nörokinin A ve B, nöropeptid Y, galanin, kolesistokinin, somatostatin, gastrin releasing peptid, bombesin-like peptid, enkefalinlerdir.

Nöropeptidler; enkefalinaz, peptidil dipeptidaz, aminopeptidaz ve prolin endopeptidaz gibi membrana bağlı peptidazlarca inaktive edilir.

*** NÖROPEPTİD & ANATOMİ:**

Akciğerler embriyolojik olarak gastrointestinal sistem ile aynı tüpten oluştukları için nöropeptidler akciğerde de bulunur. Akciğerde havayolu epiteli, bronşiyal ve pulmoner damarlar, bronş düz kasları ve submukozal bezlerde nöropeptidler vardır.

*** NÖROPEPTİD & FİZYOLOJİ:**

Klasik amin nöromediyatörlerin molekül ağırlığı genellikle 200 Daltonun altında olmasına rağmen peptid nöromediyatörler daha büyük molekül ağırlıklarına (mesela 3000 gibi) sahiptirler. Nöropeptidler sadece nöronun somasında ribozomlarda sentez edilen maddelerdir. Sinir ucuna aksonal akımla en az birkaç saatte ulaşırlar. Sinir ucunda amin nöromediyatörlerin aksine reuptake mekanizmaları olmadığı için yerine yenilerinin konulması geç ve güç olur.

*** NÖROPEPTİD-Y:**

Kuvvetli bir vasküler düz kas konstriktördür. Değişik vasküler bölgelerde sempatik sinir liflerinde norepinefrin ile beraber bulunduğu için adrenerjik sinir sisteminin bir nöromodülatörü olduğu sanılmaktadır.

*** NÖROTENSİN:**

İntersisternal bölgelerde Rafe spinal inhibitör nöronları uyarak analjezi sağlar.

*** NÖROTRANSMİTER:**

Locus ceruleus (norepinefrin), Raphe nukleusu (serotonin), Substantia nigra (Dopamin) 'in yoğunlaştığı bölgelerdir. Glutamik asid, gamma-aminobütirik asid ve aspartik asid sadece beyinde en yüksek konsantrasyonda bulunur. GABA, glisin, taurin ve prolin aminoasidleri inhibitör nörotransmitterlerdir. Glutamat ve aspartat eksitator etkinlik gösteren, GABA, glisin ve taurin inhibitör etkinlik gösteren peptidik nörotransmitterlerdir.

*** NÖTROFİL LÖKOSİT:**

Nötral proteaz, elastaz, kollajenaz, lizozim, myeloperoksidaz, laktoferrin ve lökotrienler içeren nötrofiller yüksek doku destrüksiyon potansiyaline sahip hücrelerdir. Doku yada bronkoalveoler lavaj sıvısında yoğun olarak bulunmaları kötü prognoz belirtisidir. Salgıladığı enzimler intersisyumun tüm komponentlerini sindirebilmekte, lipid peroksidasyon ürünleri (LTB4, PAF) ise vasküler permeabilite artışına; nötrofil, eozinofil ve lenfosit kemotaksisine yol açmaktadır.

Pulmoner vaskülatür insan vücudundaki en büyük nötrofil lökosit rezervuarıdır. Bu lökositlerin 2/3 'ü endotele bağlanmış olan "marjinal lökositler"dir.

*** NÖTROFİL LÖKOSİT & AKTİVASYON:**

Nötrofiller C5a, PAF, LTB4 veya IL-8 tarafından aktive edilebilir. Nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonuna yol açan faktörler: Endotoksin, IL-1, TNF-alfa, IL-6, IL-8, PAF, komplemanlardır. Deneyisel çalışmalarda kullanılan N-formyl-methionyl-lösyil fenil alanin nötrofil ve eozinofilleri stimüle etmektedir.

Aktive nötrofilin yüzeyinde adezyon reseptörleri artar ve ekstrasellüler matrikse migrasyonu stimüle edilir.

TNF, PAF ve endotoksinler nötrofilleri sensitize etmektedir. Ortamda IL-8, C5a ve LTB4 varsa nötrofiller aktiflenmektedir. Çok yüksek konsantrasyonlardaki TNF ve PAF nötrofil lökositini doğrudan doğruya aktive edebilmektedir. C5a, PAF, TNF ve IL-1 nötrofil üzerindeki adezyon reseptörlerinin ekspresyonunu arttırmaktadır.

*** NÖTROFİL LÖKOSİT & APOPTOZİS:**

İnternükleozomal DNA fragmantasyon paterniyle karakterizedir ki bu endojen endonükleaz aktivitesini gösterir. Enflamasyonda dokuda artan adenozin düzeyleri nötrofil apoptozisini inhibe eder. Yine C5a nötrofil apoptozisini yavaşlatan bir maddedir.

*** NÖTROFİL LÖKOSİT & KEMOTAKTİK FAKTÖR:**

Nötrofillere kemotaktik ve stimulan etki gösteren başlıca faktörler C5a, LTB4, PAF, PDGF, endotoksin, kallikrein, fibrinojen, plazminojen aktivatör ve IL-8 'dir.

Deneyisel çalışmalarda lenfositlerin nötrofil migrasyonuna yol açan, moleküler yapısı tam bilinmeyen bir faktör serbestlediği ortaya çıkmıştır. Aktinomisin-D ile bu faktörün sentezinin inhibe olması nedeniyle protein yapıda olduğu sanılmaktadır. Bu faktör IL-1 beta, IL-8 ve TNF-alfa 'dan farklı olup fitohemaglutinin ve Concanavalin A ile stimüle edilmiş lenfositlerden salgılanabilmektedir. Kortikosteroidler bu faktörün sentezini bloke edebilmektedir.

*** NÖTROFİL LÖKOSİT & MİGRASYON:**

IgG immün komplekslerinin indüklediği akut akciğer hasarında E- ve L-selektinlerin nötrofil ekstrasvazyonunda rol aldıkları gösterilmiştir (Am J Med 1999; 107: 268-79). Nötrofillerin deri, akciğer ve peritona migrasyonu için PECAM-1 (CD31) varlığı şarttır.

*** NÖTROFİL LÖKOSİT & MİGRASYON & AKCİĞER:**

Beta 2 integrin-ICAM-1 etkileşimini bloke eden antikorlar pnömokok pnömonisinde nötrofillerin akciğere akümülyasyonunu engelleyememiştir. İntratrakeal asid verilmesiyle tetiklenen akut akciğer hasarında bu grup antikorlar yine nötrofil göçünü bloke edememişlerdir. Bu gözlemler akciğere nötrofillerin CD18 bağımlı ve CD18 bağımsız mekanizmalarla göç edebileceğini göstermektedir. Hakikaten de ICAM-1 ekspresse etmeyen hayvanlarda endotoksin veya Pseudomonas aeruginosa maruziyeti deri ve peritona nötrofil akümülyasyonunu azaltmış ancak akciğere nötrofil akümülyasyonunu engelleyememiştir. Bu gözlem akciğere nötrofillerin geçişine olanak sağlayan ve CD18 bağımsız alternatif mekanizmaların varlığını göstermektedir. Yalnız ICAM-1 taşımayan akciğerde Klebsiella pneumoniae pnömonisi oluşturulduğunda normale yakın nötrofil akümülyasyonu olmasına rağmen bakteriyel temizlenme düşük kalmıştır (Am J Med 1999; 107: 268-79).

Nötrofillerin akciğere transmigrasyonu postkapiller venüllerden değil kapillerlerden olmaktadır.

*** NÖTRON:**

Bothe adlı Alman bilim adamı alfa parçacıklarıyla berilyumu bombardıman ettiğinde garip ışın salınımları olduğunu saptamış ancak bunu yorumlamamıştır. Joliot-Curie 'ler de aynı gözlemi yapmış fakat bir açıklama getirmeyince nötronu keşfetmek şerefi Chadwick 'e kalmıştır.

*** NÖTROPENİ:**

Periferik kanda polimorf nüveli lökositlerin mutlak değerinin $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesidir. Febril nötropeni, nötropenik bir hastada ateşin bir kez 38.3°C 'nin üzerine çıkması yada 1 saat süreyle 38°C yada üzerinde seyretmesi olarak tanımlanır. Nötropenik hastalarda en önemli enfeksiyon kaynağı hastaların endojen floralarıdır. Nötropeni, sitotoksik kemoterapinin dozu sınırlayıcı en yaygın yan etkisidir.

Nötrofil düzeyi = $500-1000/\text{mm}^3$ ise yaşamı tehdit eden enfeksiyon riski % 10 'dur.

Nötrofil düzeyi = $100-500/\text{mm}^3$ ise yaşamı tehdit eden enfeksiyon riski % 20 'dir.

Nötrofil düzeyi = $100/\text{mm}^3$ 'den düşükse yaşamı tehdit eden enfeksiyon riski % 30 'dur.

*** NÖTROPENİ & FEBRİL & ETİYOLOJİ:**

Febril nötropenik hastaların % 60 'nda enfeksiyon vardır ve bunların % 20 'si fatal seyreder. Fatal enfeksiyonların yarısından fazlası bakteriyel kökenlidir. Enfeksiyonu olan olguların % 20 'sinde klinik

olarak, % 90 'nda otopsi bulgusu olarak akciğer tutulumu vardır. Bu olgularda en sık rastlanan etkenler Gram-negatif bakteriler, S. aureus, koagülaz-negatif stafilkoklar, S. pneumoniae, viridans streptokoklar ve Aspergillus 'tur.

Nötropenik kanserli hastaların yaklaşık % 15-20 'sinde ateş doğrudan primer hastalığa bağlıdır.

*** NÖTROPENİ & FEBRİL & PNÖMONİ:**

Ateşli nötropenik hastaların en az % 75 'nde radyolojik olarak, % 90 'ndan fazlasında patolojik olarak pnömoni vardır. Pnömonisi olan tüm nötropenik olgular yüksek riskli kabul edilip hastaneye yatırılmalıdır. Nötropenik olgularda yangısal yanıt olmaması nedeniyle, pnömonide fizik muayene ve akciğer grafisi tümüyle normal bulunabilir. Konsolidasyonun ortaya çıkması normal kişilere göre gecikebilir. Bu grup hastalarda plevral efüzyon ve ampiyem nadirdir. Akciğer grafisine yansımayan infiltrasyonlar BT ile gösterilebilir. Pürülan balgam olguların ancak % 8 'nde saptanmıştır. Nötropenin düzelmesinin ardından klinik ve radyolojik bulgular ortaya çıkabilir. Bu durum enfeksiyonun ilerlemesi olarak nitelendirilmemelidir.

Bu olgularda fokal infiltrasyon varsa antipseudomonal tedavi başlanmalıdır. İnfiltrasyon diffüz ise başlangıç tedavisi: antipseudomonal tedavi + bactrim (makrolid eklenebilir) şeklinde düzenlenmelidir. 72. saatte progresyon varsa bu durumda invazif tanı yöntemlerine yönelmek gereklidir.

*** NÖTROPENİ & FEBRİL & TEDAVİ:**

Nötropenik ateş, standart geniş spektrumlu antibiyoterapiye 4-5 gün içinde cevap vermiyorsa ampirik olarak amfoterisin B gibi bir antifungal ampirik olarak başlanabilir.

*** NPA: Neutrophil Priming Activity**

Monositlerden salınan NPA nötrofillerde LTB4 ve süperoksit üretimini arttırmaktadır. NPA sentezi kortikosteroidler tarafından baskılanamamaktadır.

*** NUKLEOLUS:**

Membranı yoktur. Nukleolus büyükse hücrede aktif bir protein sentezi var, demektir.

*** NUKLEUS:**

Nükleer dış membran endoplazmik retikulum ile, membranlar arası mesafe endoplazmik retikulum içindeki kompartımanla devam eder. Nükleer membrandaki 100 nm 'lik porlara tutunan protein kompleksleri bunu 9 nm 'ye kadar indirir. 9 nm 'den 44.000 molekül ağırlıklı proteinler rahatça geçebilir.

*** NÜKLEER FİSSİON & TARİHÇE:**

İnsanoğlunun gerçekleştirdiği ilk nükleer fission reaksiyonunu 2 Aralık 1942 'de Enrico Fermi başarmıştır. Fermi uranyum çekirdeğini nötronlarla bombardımana tutmuştur. Bombalanmış uranyumun içinde önceden bulunmayan baryumun oluştuğunu ise Otto Hahn ve Fritz Strassman saptamıştır.

*** NÜTRİSYON & PARENTERAL & TOTAL:**

Katabolik dönemi ağır ve uzun süren hastalıklardagastrointestinal sistemin anatomik yada fonksiyonel bütünlüğünün bozulması sonucu, enteral beslenmenin yapılamadığı durumlarda, hasta için gerekli tüm besin maddelerinin damar yolu ile verilmesidir.

Nütrisyonel destek endikasyonu koyduran en pratik kural 7 kuralıdır. Yani hasta 7 gündür oral alamıyorsa, gelecek 7 gün içinde oral beslenmeye geçilemeyecekse ve son 15 günde % 7 kilo kaybı varsa total parenteral nütrisyon düşünülmelidir.

Total parenteral nütrisyonunda santral venöz kateter şarttır.

Sıvı gereksinimi 30 ml/kg 'dır. Tam elektrolit solüsyonlarıyla tamamlanacaksa % 5 'lik karbonhidratlar ile birlikte uygulanmaktadır. Enerji ihtiyacı kilo başına 30-40 kkal olmalıdır (Şahin FG ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 113-8).

Karbonhidrat verilirken 2 gr/kg sınırı aşılmamalıdır. Enerji kaynağı olarak glukoz solüsyonlarının tek başına kullanılması hepatik steatoz, kolestaz ve hiperglisemi riskini arttırmaktadır. Yağ rezervlerinin kısıtlı olması halinde (kaşeksi) karbonhidrat verilirken eşzamanlı % 10-20 'lik yağ emülsiyonları da verilmelidir. Karbonhidrat / yağ oranı 70/30 veya 60/40 oranlarında olmalıdır. Günlük yağ temini 1-2 gr/kg düzeyinde olmalıdır.

Stabil hastalara 1.5 gr/kg, kritik hastalara 2.5-3 gr/kg protein verilmelidir.

Vitamin veya eser elementlerin parenteral beslenmeye eklenmesi ancak 1 haftadan sonra gereklidir.

*** NÜTRİSYON & PARENTERAL & TOTAL & KOMPLİKASYON:**

1. Teknik komplikasyonlar: Pnömotoraks, hidrotoraks, şilotoraks, venöz perforasyon, venöz trombüs, arter veya sinir yaralanması, perikard tamponadı, trakea rüptürü, hava embolisi
2. Kateter enfeksiyonu ve sepsis
3. Metabolik komplikasyonlar: Hiperglisemi, hipoglisemi, karaciğer fonksiyon testleri veya bilirubin düzeylerinde yükselme, karaciğer yağlanması, kolestaz, taşsız kolesistit, (0.5 gr/kg/a 'den hızlı glukoz infüzyonlarında) hiperosmolar dehidratasyon, (aminoasitler klorür tuzları halindeyse) hiperkloremik metabolik asidoz, esansiyel yağ asidi eksikliği

*** OBEZİTE:**

Obezite önlenabilir ölüm nedenlerinde sigaradan sonra ikinci sıradadır. Bir çalışmada intraabdominal yağ birikimiyle QT aralığının uzaması arasında bir ilişki bulunmuştur. Mevcut fazla kiloların verilmesi, hemen her zaman için kan basıncını düşürür ve şişmanlığa eşlik eden insülin direncini kesin bir şekilde azaltır.

*** OBEZİTE & AKCİĞER & KOMPLİKASYON:**

Obezitenin akciğer komplikasyonları riskini arttırdığına ilişkin ortak kanıya rağmen, çoğu çalışmada bir ilişki gösterilememiştir.

*** OBEZİTE & AKCİĞER & VENTİLASYON:**

Obez hastaların 2/3 'nde hipoksemi, 1/3 'nde hiperkapni vardır. Fonksiyonel rezidüel kapasite düşüklüğü ve yüzeyel solunum nedeniyle ciddi ventilasyon/perfüzyon dengesizliği vardır. Obezlerde akciğer dışı dokuların esnek direnci arttığı için akciğer-göğüs sisteminin kompliyansı düşüktür. Obez hasta sırtüstü yatınca esnek direnç daha da artar. Esnek direncin artması nedeniyle obezler hızlı ve yüzeyel solunum yaparlar. Bu da bu olgulardaki alveol hipoventilasyonunun başlıca nedenidir. Obezlerde solunum işinin gerektirdiği oksijen tüketimi normal insanlara göre 3 kat daha fazladır.

*** OBEZİTE & KOMPLİKASYON:**

Santral obezite periferik obeziteye göre hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve diyabet açısından daha risklidir. Obezitenin agrave ettiği veya presipite ettiği çok sayıda hastalık vardır: Diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, tromboembolik hastalık, restriktif akciğer hastalığı, Pickwick sendromu, gut, dejeneratif artrit, safra kesesi hastalığı, infertilite ve hiperlipoproteinemi. Bu durumların herbirinde kilo vermek faydalıdır, ancak hastalığa yönelik spesifik tedavinin de gerekebileceği unutulmamalıdır.

*** OBEZİTE & TEDAVİ:**

Obezite enerji alımının enerji tüketimini aşması nedeniyle oluşur, ve alım ile tüketimin dengelendiği yeni bir ağırlık platosu gelişir. Kilo vermek için bu dengenin tüketim lehine çevrilmesi gerekir. Tedavide en önemli unsur kişinin zayıflamayı kendisinin istemesi ve kararlı olmasıdır. Sadece belli bir süre için kilo vermenin yetmeyeceği, ömür boyu sürecektir yeni bir yaşam tarzının gerektiği vurgulanmalıdır. Programa bütün aile uymalı yani bir mutfak reformu yapılmalıdır. Hatta zayıflama programının ilk şartı bu olmalıdır. Meslek ve işyerinden kaynaklanan kişisel zorluklara hasta ve hekim birlikte yeni çözümler bulmaya çalışmalıdır. Hasta mümkünse her gün tartılmalıdır. Bu obez kişiyi programa bağlayan bir unsurdur. Kilo vermeye yönelik yöntemler önem sırasına göre ;

- A) Diyet
- B) Davranış Terapisi
- C) İlaç tedavisi
- D) Egzersiz
- E) Cerrahi tedavidir.

*** OBEZİTE & TEDAVİ & CERRAHİ:**

Bu yöntem masif obez olup en az beş yıl diğer bütün tedavileri denediği halde başarısız olan kişilerde endikedir. Prosedür ciddi morbidite ve hatta mortalite taşıdığı için sadece obezitenin kendisinin veya komplikasyonlarının hayati tehlike gösterdiği durumlarda uygulanmalıdır. Cerrahi tedavi sadece anestezi, kardiyooloji, göğüs hastalıkları ve metabolik hastalıklar ünitesi olan merkezlerde yapılmalıdır.

Başlangıçta uygulanan prosedür jejunoileal by-pass şeklindedir. Ancak risk/yarar oranının çok yüksek olması terkedilmelerine neden olmuştur. En ciddi yan etkileri: Elektrolit ve vitamin depleksyonu, hepatik toksisite, böbrek taşları ve poliartritdir. Sonuçta gastrik prosedürlere geçiş olmuştur. Bunlar da iki şekildedir:

1) Gastrik by-pass: Proksimal midede 30-60 ml 'lık bir poş oluşturulur ve bu poş 9-12 mm 'lık bir açıklık ile jejunuma anastomoze edilir. Böylece çok küçük miktarda gıda alınması sağlanır. Bu prosedürde duodenuma gıda geçişi olmadığı için safra taşları sık görülür. Ayrıca ilerde distal mide parçasının endoskopik ve radyografik olarak incelenmesi engellenmiş olur.

2) Gastroplasti: Bir stampl çizgisi ile mide 9-10 mm 'lık bir açıklık ile üst ve alt iki segmente ayrılır. Üstteki poş 15-20 ml. hacmindeydir. Stampl çizgisi horizontal veya vertikal olabilir. En çok vertikal bir bandla pekiştirilen gastroplasti tercih edilmektedir.

Son bildirilere göre bu operasyonlar intestinal prosedürlere göre daha az ve daha önemsiz yan etkiler oluşturmaktadır.

*** OBEZİTE & TEDAVİ & DAVRANIŞ:**

Davranış tedavisinin temeli amaca uygun olarak hastanın günlük yaşamındaki davranışlarını ve alışkanlıklarını değiştirmektir. Yeme davranışı, alışkanlıklar, sosyal destek, egzersiz, beslenme ve yeme ile ilgili diğer faktörler bu kapsama girmektedir. Halk arasında çoğunlukla bu terapinin bazı teknikleri uygulamaktan ibaret olduğu düşüncesi vardır. Fakat bu aslında davranış değişikliği sağlayan bir süreçtir. Tedavi yeme davranışına yol açan nedenler, yeme davranışının kendisi ve yemeyi takiben gelişen olayları değiştirmeyi amaçlamaktadır. Ayrıca genel davranış ilkelerini de içeren daha kapsamlı programlar vardır. Bunlarda beslenme, fizik aktivite, sosyal destek ve bilişsel psikoloji (düşünce ve duygular) üzerinde de durulmaktadır. Obezite için uygulanan davranış tedavisi genellikle 10-12 kişilik gruplar halinde haftada 1-2 saat ve yaklaşık 12-20 hafta boyunca uygulanır. Çoğu programda arada destek toplantılar da yapılmaktadır. Bazı programlar başlangıçta parasal katkı da almaktadır, çünkü küçük bir depozito bile programa devamı arttırmaktadır.

Grup şeklinde yapılan davranış terapileri en iyi sonucu vermektedir. Her oturum kişiye destek ve umut sağlayarak başarı oranını arttırmaktadır. Davranış tedavisinin bir diğer avantajı kilo verme programında sorumluluğun büyük kısmının hastada olması ve dolayısıyla uyumun artmasıdır. Çünkü hastaların, pozitif gelişmelerin kendi çabalarından kaynaklandığına inanmaları, daha fazla ve daha uzun efor sarfetmelerine yardımcı olur. Bu tedavinin sonuncu ve en önemli avantajı, hastanın hergün içinde bulunduğu sosyal çevresel şartlarda yeme davranışını değiştirmeye çalışmasına izin verilmesidir. Çok düşük kalorili diyetlerde bu mümkün değildir. Çünkü hasta belirli bir süre doğal besinlerden uzaklaştırılır, sonra aniden günlük ortamına döner ve davranış değişikliklerini devam ettirmesi beklenir. Ancak bu genelde başarılabilir ve hızlı bir şekilde kilo alınır. Davranış programlarının en az inisyal kilo kaybı sağlayan yöntem olduğu unutulmamalıdır. Genelde bu tedavi sırasında hastaya kalori kısıtlaması çok fazla olmayan bir diyet verilir. Ancak verilen kiloların korunmasında en etkili yöntemdir. Bundan maksimum derecede faydalanabilmek için diğer yöntemlerle (çok düşük kalorili diyetler, ilaçlar, cerrahi yöntemler) kombinasyonlar yapılabilir. Bu şekilde inisyal kilo kaybı artırılarak hedef kiloya daha kolay ve hızlı bir şekilde ulaşılır ve davranış tedavisi ile bunun korunması sağlanır. Yine bu yöntemin etkinliğini artırmanın bir yolu da süresini uzatmaktır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda 8 haftadan 12 ve 16 haftaya çıkarılan programlarda kilo kaybı 4 kg 'dan 5.5 kg ve 10 kg 'a çıkmıştır.

Davranış tedavisinin 7 bileşeni vardır:

- 1) Self-monitoring
- 2) Stimulus kontrolü
- 3) Yemeyi kontrolü
- 4) Pekiştirme (Güçlendirme)
- 5) Bilişsel yeniden yapılanma
- 6) Beslenme Eğitimi
- 7) Fizik Aktivite

1) Self Monitoring: Hastalar yedikleri gıdaları dikkatli bir şekilde kaydederler. Her yedikleri zaman: ne yediklerini, ne kadar yediklerini, günün hangi zamanında, o an nerde ve kiminle olduklarını ve ne hissettiklerini kesin bir şekilde yazarlar. Çoğu hasta bu kayıt tutmanın davranış tedavisinde en önemli ve etkili kısım olduğunu belirtmekte ve yeme davranışlarının farkına varmalarını önemli derecede arttırdığını belirtmektedir. Bilgiler ne kadar ayrıntılı olarak kaydedilirse sonu o kadar iyi olmaktadır.

2) Yemeye yol açan stimulusların kontrolü: Davranış programlarının anahtar kısmıdır. Aşağıdaki tablo stimulus kontrolü için uygulanan bazı yolları göstermektedir:

- Alışveriş: Yemekten sonra alışverişe çıkın.
Bir listeye göre alışveriş yapın.
Hazır yiyeceklerden kaçının.
Listedeki gıdalara yetecek kadar yanınızda para taşıyın.
- Planlama: Daha az gıda tüketimini planlayın.
Atıştırmaların yerine egzersiz koyun.
Öğün ve öğün aralarını planlanmış zamanlarda yiyin.
Başkalarının ikram edilen yiyecekleri kabul etmeyin.
- Aktiviteler: Yiyecekleri gözden uzak tutun.
Her zaman aynı mekanda yiyin.
Uygunsuz yerlerde yiyecek saklamayın.
Daha küçük tabak, çatal-kaşık kullanın.
Yemeği bitirdikten hemen sonra tabakları kaldırın.
Artan yemeği saklamayın.
- Tatiller ve Toplantılar: Daha az alkol içeren içecekler tercih edin.
Toplantılardan önce ne kadar yiyeceğinizi planlayın.
Toplantılardan önce hafif birşeyler yiyin.
Bir kaçamak ile hemen umutsuzluğa kapılmayın.

3) Yeme Davranışının kontrolü: Aşağıda kişinin yeme hızı ve bunu kontrolü için 6 teknik verilmiştir.

- Lokmaların arasında çatalınızı indirin.
- Yutmadan önce iyice çiğneyin.
- Her öğün için sadece 1 porsiyon hazırlayın.
- Yemeğin bir kısmını tabakta bırakın.
- Yemeğin ortasında biraz ara verin.
- Yemek sırasında başka bir şeyle uğraşmayın (okumak, televizyon seyretmek gibi).

4) Pekiştirme:

- Aile ve arkadaşlardan destek ve yardım sağlayın.
- Aile ve arkadaşlara bu desteğin övgü ve maddi ödül şeklinde olması için yardım edin.
- Self-monitörizasyonunuzu da ödüller üzerine kurun.
- Belli davranışlara belli ödüller koyun.

5) Bilişsel yeniden yapılanma: Burada birinci adım hastanın kendisiyle olan negatif monologları farketmesini sağlamaktır. Sonra bu monologlara karşı yeni fikirler geliştirmesi ve bunları otomatik olarak kullanması için yardımcı olun. Genelde bu karşı fikirlerin sık sık tekrarlanması, kişi önce kendisi inanmasa da, sonuçta faydalı olur. Mesela kilo kaybı ile ilgili sık görülen bir negatif düşünce "kilo vermek ne kadar da uzun sürüyor". Buna karşı fikir "fakat kilo veriyorum ve şimdi bunu sürdürmeyi öğreniyorum". Yine kilo verme sırasında sık olan bir negatif monolog "daha önce hiç kilo vermeye çalışmadım, neden şimdi başarılı olayım ki". Karşı fikir ise "her zaman bir ilk olmalı, ve şimdi bunun için iyi bir programım var". Yine sık bir monolog "atıştırmayı kesinlikle bırakmalıyım" bir karşı fikir: "hayır bu gerçekçi bir amaç değil, önce atıştırmaların sayısını azaltmayı denemeye devam etmeliyim". Bahaneler sıkça şöyledir: "ailemde herkesin kilo problemi var. Sorun benim genlerimde". Karşı fikir: "bu sadece olayı zorlaştırır ama imkansız kılmaz, eğer bu programa bağlı kalırsam mutlaka başarılı olacağım".

6) Beslenme eğitimi: Önceleri davranış programlarında sadece yeme ile ilgili konular üzerinde durulmuş, fakat beslenme eğitiminin önemi hemen farkedilmiş ve artık programlarda yerini almıştır. Genel ilke basittir: Harcanandan az alınan kalori kilo verecektir ve bu nedenle her tedavide diyet şarttır. Fakat diyet için gıdalar nasıl seçilmelidir ? Seçim yapmadan katı bir rejim uygulamak hafif obezler için bile çok mantıklı değildir. Çünkü bir diyetle başlamak o diyeti bir süre sonra bırakmak ve eski yeme

davranışına dönmek anlamına gelir. Bu nedenle en efektif diyetle katı bir kısıtlama değil de uzun süre alınabilecek besinlere basamaklı bir geçiş olmalıdır. Bunun anlamı kompleks karbonhidratları (özellikle: meyve, sebze ve baklagilleri arttırmak ve rafine karbonhidratlarla yağı azaltmaktır. Bu yol verilen kiloların korunmasını en iyi şekilde sağlar ve aynı zamanda da güvenlidir. Bilinçli yemeye dayanan bir diyet sıkı tıbbi takip de gerektirmez ve ayaktan devam edilen gruplarda da kolaylıkla uygulanabilir.

7) Fizik Aktivite: Yeni zayıflama programlarının çoğuna fizik aktivite de eklenmiştir. İlk adım hastaların fizik aktivitelerini kaydetmelerine yardımcı olmaktır. Mekanik pedometreler bu ölçümler için kullanılabilecek pahalı olmayan aletlerdir ve hastalar bunu kullanmaktan hoşlanırlar. Fizik aktivite monitorize edildikten sonra bunu arttırmak için davranış teknikleri geliştirilir. Önemli olan buna yavaş bir şekilde başlamaktır. Aksi takdirde hastalar çoğu kez başarısız olur ve umutsuzluğa kapılırlar. Örneğin: Bir durak önce veya sonra otobüsden inerek aradaki mesafeyi yürümek, arabayı biraz uzağa park etmek, asansör yerine merdivenleri kullanmak gibi enerji tüketimine hastayı yönlendirmek başlangıç için en uygun yoldur. Fizik aktivitedeki ılımlı artışlar bile hastaların moralini yükseltir ve programa uyum ve devamlarını artırır.

*** OBEZİTE & TEDAVİ & DİYET:**

Kilo verme programlarının en önemli unsuru diyetdir. Başarı elde edebilmek için obez kişilerin kalori alımını belirgin olarak kısıtlamaları ve bunu uzun süre devam ettirmeleri gerekir. Hastanın yeme alışkanlıklarıyla uyumlu diyet programlarında kompliyans daha yüksek olmaktadır, ancak bazı hastaların alışkanlıkları o kadar kötüdür ki, radikal bir değişim yapılması şarttır.

Alınan gıdaların kaydedilmesi diyetle uyumun ve ilerlemelerin izlenmesi açısından oldukça faydalıdır. Fakat tam ve doğru kayıt yapılmadıkça kilo kaybında yardımcı değildir ve hastanın kilosunu bir problem olarak algılamadığını gösterir. Bir diyet nütrisyonel olarak yeterli olmalıdır. Bu da ancak 1000-1200 kcal ile sağlanabilir. Alınan besinlerin eser elementlerden zengin olmasına dikkat edilmelidir. Çok düşük kalorili (hipokalorik) diyetlerde eksiklik oluşabilecek maddeler: Demir, folik asit, vitamin B6 ve çinkodur. Kalorisi 1000 kcal 'in altında olan diyetlerde vitamin ve mineral desteği şarttır. Bunun için günde 1 adet multivitamin/mineral preparatı kullanmak yeterlidir. Elektrolit desteği (sodyum, potasyum, kalsiyum) ancak uzun süre kullanıma uygun olmayan 300-800 kcal 'lik diyetlerde gereklidir. Kilo verme sırasında asıl amaç yağ dokusunu azaltmaktır. Ama yinede kas kitlesinde de bir miktar kayıp olmaktadır. Bunu minimuma indirmek için günde 1-1.5 gr/kg protein alınmalıdır. Diyetteki protein kaynakları yüksek biyolojik değerlikli olmalıdır: yumurta, yağsız balık, kümes hayvanları, dana eti ve az yağlı süt ürünleri. Kalan kalori karbonhidratlar (mümkünse lif içeriği yüksek) ve yağlardan gelir. Bu besinlerin oranları hastanın ihtiyacına ve tercihine göre değişebilmekle birlikte karbonhidratların antiketogenik ve dijestif etkilerinden, yağların da yağda eriyen vitaminler ve esansiyel yağ asitlerini içermesi dolayısıyla dengeli olarak ayarlanması gerekir. Bütün diyetlerde dikkat eser elementlerden zengin besinlere yöneltilmelidir. Boş kalori içeren besinlerden uzak durulmalıdır. Temel beslenme kuralları üzerine sık sık hasta ile konuşulmalı ve doğru besin seçiminde yönlendirici olunmalıdır. Hastaya alkol ve tatlıların eser elementler açısından çok fakir olduğu ve diyetlerde bunlardan kaçınılması gerektiği belirtilmelidir. Bazı yağların daha az aterojenik olmalarının onların yüksek kalorili olmasını değiştirmediklerini ve yağ oranının %30 'un altında tutulması gerektiği vurgulanmalıdır.

*** OBEZİTE & TEDAVİ & EGZERSİZ:**

Egzersiz kalori harcattığı için doğaldır ki her kilo verme programının bir parçası olmalıdır. Fazla kilolu kişiler genelde ileri derecede inaktiftir ve zamanlarının çoğunu oturarak veya uzanarak geçirirler. Çoğu özellikle masif obezler kısa mesafeler yürümek, merdiven çıkmak gibi aktivitelerde bile zorlanırlar ve bunları gerektiren durumlardan kaçınırlar. Bulundukları sedanter durumda günün büyük kısmını istirahat metabolik hızında geçirirler. Bu kişilere öncelikle yürüme, sonra hızlı yürüme, sonra koşma veya pedal çevirme ve son olarak yüzme veya aerobik egzersiz önerilmelidir. Bir egzersiz programı yavaş yavaş oturtulmalıdır. Çünkü çok hızlı davranılırsa kişi rahatsızlık duyar ve egzersizden kaçınır.

Egzersize başlamadan önce hasta intertrigo, ödem, ayak ve eklem sorunları açısından kontrol edilmelidir. Kişiye hangi egzersizin ne kadar enerji harcattığı öğretilmelidir. Mesela bazal metabolizma hızı 1400 kcal olan obez bir kadın uyanık bir şekilde uzanırken 1.1 kcal/dak, oturarak 1.2 kcal/dak, yavaş yürüyerek 1.9 kcal/dak ve satte 7 km hızla yürürken 7.2 kcal/dak enerji harcar. Bu durumda oturmak ile hızlı yürümek arasındaki fark 6 kcal/dak 'dır ve 1 saatte fazladan 360 kcal harcanmasına yol açar.

Hastaya egzersizin etkili olması için devamlı ve yeterli sürelerle uygulanması gerektiği önemle vurgulanmalıdır.

Obez kişilerde tek başına egzersizin vücut ağırlığı üzerine etkili olması beklenmemelidir. Diyet ile kombine edildiğinde ve uzun süre uygulandığında ise bazı yararlar sağlar. En önemli etkisi kardiyovasküler sistem üzerinedir. HDL/LDL oranını düzeltir ve kan basıncını düşürür. Aynı zamanda obez kişinin psikolojik durumunu ve sosyal davranışlarını da olumlu etkiler.

*** OBEZİTE & TEDAVİ & İLAÇ:**

Obezite tedavisi için kullanılan farmakoterapinin ;

- 1- Barsaklardan besinlerinin absorpsiyonunu engelleyerek ,
- 2- Enerji tüketimini arttırarak ,
- 3- Açlık hissini azaltıp diyeti kolaylaştırarak etkili olabileceği düşünülebilir.

İlk iki kategoride geliştirilmeye çalışılan ilaçlar olsa da henüz kullanıma gireni yoktur (1992). Bu nedenle halen kullanılabileceğimiz ajanlar anorektik ilaçlardır. Anorektik ilaçlar, santral yolla etkilidirler. Mazindol hariç ortak bir fenetilamin grubu içerirler. Amfetamin ve analogları (metamfetamin, fenmetrazin, fendimetrazin, benzfentamin) beyin kateşolaminleri aracılığıyla ve bir miktarda dopaminerjik yollarla etki gösterirler. Fenfluramin santral serotoninerjik merkezlerde serotonin salınımını arttırarak, bir antidepresan olan fluoksetin ise presinaptik nöronlarda serotonin reuptake 'ni inhibe ederek etkili olur. Başlıca anorektik ilaçlar: dekstrofenfluramin, glukomannan, efedrin, selektif beta-adrenerjik agonistler, hormonlar (T3, T4, HCG, testosteron), opioid antagonistleri, gıda alımını etkileyen peptidler (nöropeptid Y, galanin, CRH, kolesistokinin)

Bu ilaçlar arasında etkinlik açısından önemli bir fark yoktur. Hepsi de iştahı baskılayarak hastanın diyet yapmasını kolaylaştırır, ancak bu iki grup arasında yan etkiler açısından önemli farklar vardır: Sempatomimetik ajanlarda: İnsomni, eksitasyon, ajitasyon, baş ağrısı, tremor, sersemlik hissi, ağız kuruluğu, empotans, halüsinasyonlar, konfüzyon, çarpıntı, taşikardi, saldırganlık ve panik atak; Fenfluramin 'de: daha çok sedasyon, konsantrasyon güçlüğü ve diyaredir. Henüz yan etkilerin kimlerde görüleceği veya hangi yan etkilerin çıkacağını önceden bilmek mümkün olmadığından, hasta yan etkiler açısından ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmelidir. İlaçlar kilo verme programlarında önemli yer tutmalarına karşılık çoğu zaman yanlış veya kötüye kullanılırlar. İlaç tedavisindeki en önemli nokta ilaçların primer değil yardımcı rol oynamalarıdır. Mutlaka diyet ve egzersizle birlikte kullanılmalıdırlar.

Bu ilaçlar kullanılırken göz önünde bulundurulması gereken üç ilke vardır:

- 1) Çoğuna karşılık tolerans gelişir, ve zamanla daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur.
- 2) İştah üzerine sadece ılımlı bir etkileri vardır ve bu nedenle tek başına yetersiz kalırlar.
- 3) İlaçların hepsinin yan etkileri vardır, etkinlik olarak da birbirlerine üstünlükleri saptanmadığı için potansiyel olarak en az yan etkisi olanlar tercih edilmelidir. Buna alışkanlık yapma ve kötüye kullanma potansiyeli de dahildir.

Bunlara rağmen ilaçlar kilo verme programlarının zor dönemlerinde ve platolarında çok faydalıdır. Çoğu anorektik ilacın en belirgin etkisi tedavinin ilk haftalarında ve giderek bir plato seviyesine ulaşır. Bu süreçler çok büyük kişisel varyasyonlar gösterir. Başarısızlık oranları oldukça yüksektir ve ilaç kesildiğinde genelde verilen kilolar geri alınır.

*** OBEZİTE & TEDAVİ & İLAÇ & MEKANİZMA:**

► Enerji harcanmasını arttıran ilaçlar: Bozulmuş termogenezisin aşırı lipid depolanmasına yol açtığı bilinmektedir. Klasik anorektik ilaçların farelerde termogenezi arttırdığı saptandıysa da insanlarda kullanılan terapötik dozlarda böyle bir etki olduğu gösterilememiştir. Hatta fluoksetin 'in obez kişilerde metabolizmayı stimüle etmediği kesindir.

► Kitle oluşturan ajanlar: Bunlar inert, gastrointestinal sistemden absorbe olmayan ajanlardır. En yaygın olanı diyetdeki lifdir. Kalori alımını değişik yollarla etkilerler. Bunlar diyetdeki karbonhidrat ve yağları dilüe ederek, çiğneme ihtiyacını arttırarak beslenme hızını azaltarak, gastrik distansiyon ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak ve besinlerin absorpsiyonları ile etkileşerek olabilir. Çoğu ticari preparatlar sellüloz deriveleri içerirler. Örneğin: Metilsellüloz, doğal sakızlar gibi. Bunlar hidrofilik jeller oluşturarak relatif olarak oldukça fazla su çekerler ve gastrointestinal dolgunluk yaratıp doygunluk hissi

uyandırır. Bu tip ajanların ayrıca metabolizma üzerine de bazı olumlu etkileri vardır. Özellikle diyabet ve hiperlipidemilerin tedavisinde faydalı olurlar.

► Metabolizma regülatörleri: Farmakolojik olarak lipid ve karbonhidrat metabolizmasını etkilemek de ilginç bir yaklaşım olabilir. Adipoz dokudaki lipidleri azaltmak, teorik olarak bazı biyokimyasal prosesleri etkileyerek (Örneğin lipid biyosentezini inhibe ederek, lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak, lipolizi arttırarak, lipid ve/veya karbonhidrat oksidasyonunu arttırarak) etkili olabilir. Bütün bu basamakları etkileyebilecek farmakolojik ajanlar Sullivan ve Triscari tarafından (1985) tanımlanmıştır. Bunlardan en az birisinin obezite tedavisinde kullanılabileceği umut edilmektedir. Ancak şu ana kadar ne yazık ki hiçbiri başarılı bulunamamış ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

► Gastrointestinal sistem üzerine etkili ilaçlar:

a) Enzim inhibitörleri: Alfa-glukozidaz inhibitörleri karbonhidrat parçalanmasını ve absorpsiyonunu azaltarak postprandiyal glukoz pikini düşürürler. Bu nedenle obezite tedavisinde faydalı olacağı düşünülmüş, ancak insanların tolere edebileceği dozlarda kilo kaybettirecek kadar enerji açığı oluşturmazlar.

b) Yağ absorpsiyonunu inhibe eden ajanların teorik olarak faydalı olmaları beklenebilir. Gastropancreatico-intestinal lipaz inhibitörü olan tetrahydrolipostatin deney hayvanlarında yağ kitlesini azaltmaktadır. İnsanlarda yapılan kısa süreli çalışmalarda fekal yağ ekskresyonu 50 gram/gün 'e kadar çıkarmıştır. Zaten bunun üzerindeki miktarlarda diyare oluşur. Obez kişilerde diyet değişiklikleri ile birlikte faydalı bir adjuvan terapi gibi görünmektedir. Ancak uzun süreli etkinlik ve güvenirlilik henüz araştırılmamıştır.

c) Gastrik boşalmanın inhibisyonu: Santral etkili anorektik ajanların yan etkileri periferik olarak etkili olabilecek iştah kesicilerin araştırılmasına yol açmıştır. Klorsitrik asit gibi gastrik boşalmayı inhibe eden ilaçlar doygunluğu direkt ve intestinal hormonlar vasıtasıyla indirekt olarak arttırabilmektedir. Hastane koşullarında yapılan bir çift kör çalışmada bu ilacın etkinliği gösterildiyse de henüz daha ayrıntılı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

* OBEZİTE & TEDAVİ & YAKLAŞIM:

Obezite modern toplumlarda oldukça sık görülen (%25) bir sağlık problemidir. Sebep olduğu mortalite ve morbidite nedeniyle kronik bir hastalık olarak tanımlanmalı, önlenmesine ve tedavisine önem verilmelidir. Obezite tedavisi zor ve çoğu zaman umut kırıcıdır. Öncelikle hastanın otokontrolüne önem verilmelidir. İyi motive ve uyumlu bir hasta ile anlayışlı, destekleyici ve bilgili bir hekime ihtiyaç vardır. Kilo verme programının başında bir hekim olmalı ve gelişebilecek bütün sağlık problemlerini tedavi etmelidir, ancak diyetisyen, psikolog ve hemşireler de kilo vermek isteyen hastalarla karşılaşmakta ve yardımcı olabilmektedir. Obezite oldukça sık görülmekte ve bir hekimin tedavi endikasyonu koyması için aslında hastaya kısaca göz atması yeterlidir. Ancak kilo ile ilgili ciddi önyargılar bulunması nedeniyle gerçekte obez olmayan kişilerde kilo vermeyi istemektedir. Bu nedenle yaş ve boya göre düzenlenmiş standart kilo tabloları oluşturulmuştur. Ayrıca vücut yağ miktarı, dört farklı bölgeden yapılan ölçümler ile hesaplanabilir ve teşhis ve takip için kullanılabilir. Bir başka kriter de "Vücut Kitle Endeksi"dir.

$$\text{Vücut Kitle İndeksi (BMİ)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy}^2}$$

35 yaşın altında BMİ 20-25 arasında en idealdir. 25-27 arasında bazı sağlık problemleri çıkabilmekte, 27 'nin üzerinde bir BMİ hastalık riskini arttırmaktadır. Kişiler yaşlandıkça her dekad için 1 puan eklenebilir. Yağın vücuttaki dağılımı da mortalite açısından önem taşır.

Tip II diabetli obez kişilerin metformin ile tedavi edilmelerinin avantajları bilinmektedir. Alfa-glukozidaz inhibitörlerinin de glukoz metabolizmasına olumlu etkileri vardır. Deksfenfluramin ve fluoksetine için de aynısı geçerlidir. Kilo verme etkisi zayıf olmasına rağmen hiperlipidemi tedavisinde kullanılabilecek ajanlar tetrahydrolipstatin, akarboz, metformin ve sukroz poliesteridir. Çoğu obez kişilerde duygulanım bozuklukları vardır. Aynı zamanda depresyon için kullanılan çoğu ilaç (trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri) kilo aldırır. Böyle durumlarda özellikle serotoninergik sistem üzerinden etkili olan fluoksetine gibi ilaçlar seçilmelidir.

*** OBSTİPASYON:**

Gaz-feçes durgunluğudur.

*** OBTURATOR TESTİ:**

Femur fleksiyona getirilip içe-dışa rotasyon yaptırılır. Muskulus obturator internus ile temasda olan iltihabi bir kitle varsa hipogastriyumda ağrı olur. Pelvik lokalizasyonlu apandisit, pelvisde kan-cerahat toplanması durumlarında obturator testi pozitifdir.

*** OFLOKSASİN:**

Çok ilaca dirençli tüberkülozdaki dozu 2x400 mg 'dır. Pseudomembranöz enterokolit, kolestatik sarılık, nörolojik veya psikiyatrik semptomlara yol açabilir (Öneş C ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 25-8).

*** OKSİDAN:**

Elektron alabilme özelliği gösteren maddedir. Hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. Kendisi oksidan hasar yapabildiği gibi hidroksil radikale ve hipoklorite (HOCl) de dönüşebilir (McCord JM. Clin Biochem 1993; 26: 351-60).

*** OKSİDASYON:**

Elektron kaybetme olayıdır. Diğer adı yükseltgenmedir.

*** OKSİJEN:**

-119 °C 'nin altında sıvı faza geçer.

*** OKSİJENATÖR:**

Oksijenatörler 3 tiptir: Disk, Buble, membran.

Koyun akciğeri maksimum 30 dakika iş görür. Çünkü ödem oluyor.

*** OKSİJEN & DÜZEY:**

Atmosferde PO₂: 155 mm.Hg, alveolde PO₂: 105 mm.Hg, arterde PO₂: 97 mm.Hg, vende PO₂: 45 mm.Hg 'dır. Arteriyel oksijen değeri normalde var olan sağdan sola şantlar nedeniyle alveoler oksijen düzeyinden 10-12 mm.Hg daha düşüktür. Yaşlılarda bu değer 30 mm.Hg 'ya çıkabilir.

Venöz PO₂:

25-28 mm.Hg ise serebral kan akımı artar, zihinsel faaliyet bozulmaya başlar.

17-19 mm.Hg ise serebral kan akımı çok artar, oksijen tüketimi azalır ve bilinç kaybolur.

12 mm.Hg 'nın altında ise birkaç dakika içinde irreversible hücre hasarı oluşur.

Atmosferde PO₂ % 21 iken alveol havasında % 14 oranındadır. Atmosferdeki O₂: % 12-14 ise siyanoz, sersemlik, düşünce bozukluğu, Cheyne-stokes solunumu, % 10-12 ise inkoordinasyon ve solunumda derinleşme % 8-10 ise bulantı, kusma, şuur kaybı, kül rengi yüz ortaya çıkar. Atmosferdeki O₂ düzeyi % 6-8 ise 6 dakikada olguların yarısı, 8 dakikada tümü ölür. Organizmanın tolere edebildiği en düşük arteriyel PO₂ 20 mm.Hg 'dır. Arteriyel oksijen basıncı 25 mm.Hg 'nın altına düşünce dokuların minimum metabolik ihtiyacı karşılanamaz.

İntrasellüler PO₂ 5-40 mm.Hg arasında olmak üzere ortalama 23 mm.Hg 'dır. Hücrenin bazal metabolik gereksinimleri için 1-3 mm.Hg 'lık bir gradient yeterlidir.

*** OKSİJEN & ELEKTROD:**

Clark 'ın oksijen elektrodunda polarigrafik metodu kullanılır. Bu metod, oksijen dahil, redükte veya okside edilebilir maddeler ihtiva eden solüsyonların elektrolizine dayanır. Oksijen içeren solüsyona daldırılmış bir elektroda uygun bir voltaj uygulandığı zaman oksijen redüksiyona uğrar. Yani elektronlar alır. Bu elektron transferi bir galvanometre yardımıyla ölçülür. Akan akım PO₂ ile orantılıdır.

Bir gaz karışımında oksijenin parsiyel basıncını ölçmek için platin bir tel kullanılabilir. Kanın PO₂ 'sini ölçmek için platin telin sadece tepesinde çıplak oksijen moleküllerini geçiren polietilen veya propilen membranla korunması gerekir.

* OKSİJENOTERAPİ & AMAÇ:

Başlıca amaçlar:

- 1) Hiperkapnik asidoza yol açmadan (PaCO_2 'yi 10 mm.Hg 'dan fazla arttırmadan) hipokseminin düzeltilmesi (PaO_2 'yi 60-80 mm.Hg arasında tutmak)
- 2) Yaşam süresi ve kalitesinin artırılması
- 3) Polisiteminin azaltılması
- 4) Nokturnal hipokseminin azaltılması
- 5) Kor pulmonale 'nin önlenmesi

* OKSİJENOTERAPİ & ENDİKASYON:

Medikal tedavileri düzenlenmiş, 4-6 haftadır stabil olan KOAH 'lı olgularda uzun süreli oksijen tedavisinin $\text{PaO}_2 < 55$ mm.Hg ve $\text{SaO}_2 \leq 88$ olması durumunda veya $\text{PaO}_2: 55-59$ mm.Hg ve $\text{SaO}_2 \geq 89$ ise beraberinde kor pulmonale ve/veya hematokritin % 55 'in üzerinde olması durumunda önerilmektedir.

Egzersiz veya uykuda oksijen desatürasyonu gösterilmiş hastalarda gündüz istirahatte $\text{PaO}_2 > 60$ mm.Hg olsa da gerekli hallerde oksijen tedavisi önerilir.

* OKSİJENOTERAPİ & KOMPLİKASYON:

Zemindeki hastalığı alveoler hipoventilasyon ile karakterize olan olgularda yüksek debideki oksijen tedavisi solunum merkezini deprese ederek hiperkapniye neden olabilir. Yüksek fraksiyonda oksijen nadiren oksijen toksisitesine neden olabilir. 48 saatin üzerinde ve % 60 'dan konsantre oksijen tedavisi bu açıdan önemli bir risk yaratmaktadır. Yine yüksek konsantrasyondaki oksijen azot parsiyel basıncını düşürerek absorpsiyon atelektazine yol açabilir. Oksijen tedavisinde en önemli tehlike yangın olduğu için, sigara içen hastalara evde uzun süreli oksijenoterapi önerilmemelidir.

* OKSİJENOTERAPİ & KONSANTRASYON:

Nazal kanül	FiO_2
1 Lt/dak	0.24
2 Lt/dak	0.28
3 Lt/dak	0.31
4 Lt/dak	0.34
5 Lt/dak	0.37
6 Lt/dak	0.40

* OKSİJENOTERAPİ & METABOLİZMA:

Oksijen tedavisi KOAH 'lı olgularda havayolu direncini düşürdüğünden (Am Rev Respir Dis 1970; 102: 382-7) solunum kaslarının işini azaltır. Bu da KOAH 'lı olguların kilo almasına yardımcı olan minör mekanizmalardan biridir (Chest 1990; 97: 840-4).

* OKSİJENOTERAPİ & UYGULAMA:

Nazal kanülle oksijen verilmesi bulantı, kusmaya yol açabilir.

Organizma oksijen deposu bakımından fakirdir. Hipoksiye ancak 4-5 dakika dayanabilir. Yani oksijen tedavisi kontinü olmalıdır. Günlük kullanımın 15 saatin altına inmesi gerektiği hastalara ifade edilmelidir. Hiperkapnisi olan veya olmayan vakalarda kan gazlarını ölçmek imkanı yoksa 4-5 saat gibi kısa bir süre için korkusuzca 3 L/dk. O_2 verilebilir. pH 7.3 'ün altına düşmedikçe PCO_2 60 mm.Hg 'nın üstüne çıkmadıkça nazal oksijen tedavisine devam edilir. Yüksek akımlı oksijen sisteminde akım hızı, hastanın dakika ventilasyonunu aşacak kadar büyüktür. Düşük akımlı oksijen sistemi başlıca bir oksijen rezervuarına ve bunun oda havasıyla dilüsyonuna dayanır. Solunumu düzensiz hastaların tedavisinde yüksek akım sistemi kullanılır. Dekompresyon hastalığı, karbonmonoksit zehirlenmesi ve gazlı gangrende hiperbarik oksijen kullanılabilir.

* OKSİJEN & RADİKAL:

Enflamasyon sırasında bölgeye göçen fagositik hücrelerde büyük miktarlarda reaktif oksijen ürünleri ortaya çıkmaktadır. NADPH-O₂ oksidoredüktaz enzimi moleküler oksijenden süperoksit anyonu oluşturur. Süperoksit anyonu daha sonra hidrojen peroksit (H₂O₂), o da hipoklorik aside (HOCl) dönüşür. Bu reaksiyona "solunum patlaması" (respiratory burst) adı verilmektedir.

Oksijen radikalleri içinde özellikle hipoklorik asit pek çok biyolojik molekülle hızla etkileşime girer ve nötrofil aracılı doku hasarı ve enflamasyonunun büyük bölümünden sorumludur. Romatoid artrit, ARDS ve reperfüzyon injury 'sinden serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır.

Serbest oksijen radikalleri endotel hücrelerini uyarak adezyon moleküllerini ekspresse ederler. Böylece endotele bağlanan lökositler tıkaçlar oluşturarak mikrodolaşımı bozarlar. Beta-adrenerjik agonistler ve metil-ksantinler gibi cAMP düzeyini arttıran ajanlar lökositlerdeki solunum patlamasını önlerler.

*** OKSİJEN & TOKSİSİTE & AKCİĞER:**

Oksijenin direkt kimyasal toksisitesi öncelikle akciğerlerde ve santral sinir sisteminde ortaya çıkmaktadır. Akciğerlerde bronş irritasyonu ve öksürük ilk belirtilerdir. % 80 'lik O₂ 'ye 24 saat maruz kalma vital kapasiteyi düşürür. Daha yüksek konsantrasyonlar veya daha uzun süreli temas bronkopnömonitis, plevral efüzyon vb 'ye neden olmaktadır. Akciğerler, oksijen toksisitesinin major hedef organıdır. Oksijen toksisitesinin 2 mekanizması vardır:

1- İnspire edilen yüksek konsantrasyonda oksijene bağlı oksidatif metabolizmalar sonucu serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkması. Bu kısa ömürlü radikaller hücre lipid membranlarını bozar, intrasellüler enzimleri inaktive eder ve DNA 'ya zarar verir.

2- Hiperoksi, endotel hücreleri ve tip I pnömositlerde hasara yol açarak alveolokapiller permeabilite artışına neden olur.

Oksijen toksisitesi 2 faza ayrılır: 1- Akut veya eksudatif faz, 2- Subakut veya proliferatif faz. Bu iki faz çoğu zaman üst üste biner. Eksudatif faz, inspire edilen oksijen fraksiyonuna bağlı olarak 48-72 saat içinde başlar ve perivasküler, interstisyel, alveoler ödem, atelektazi ve alveoler hemorajiye yol açar. Bu faz reversibldir. Proliferatif faz, eksudanın progressif rezorpsiyonu ve tip II hücrelerde proliferasyon ile karakterizedir. Bu dönemde interstisyumda elastin, kollajen ve hyalin depozisyonu olur. Bu dönem ise irreversibldir.

Klinik olarak hipoksemi görülür, kompliyans giderek düşer, oksijen fraksiyonunu arttırma ve asiste ventilasyon gereksinimi problemin ağırlaşmasına yardım eder. Akciğer grafisinde irregüler dağılım gösteren alveoler ve interstisyel patern, ılımlı volüm kaybı ve yama tarzında atelektaziler görülür. Bronkoalveoler lavajda ilk 24-48 saatte değişiklik saptanmaz. Daha sonra nötrofiller dolmaya başlar. Lavaj sıvısında albümin ve transferrinde artma, ilave olarak alveoler makrofaj kaynaklı büyüme faktörleri vardır. Hiperoksi sonucunda alveol duvarlarında fibroblast birikimi olur. Oksijen toksisitesi gelişme riskini en aza indirmek için PaO₂ 80 mm.Hg 'nın, FiO₂ 0.4-0.5 'in altında tutulmalıdır.

*** OKSİJEN & TOKSİSİTE & NÖRON:**

PO₂ > 2 atmosfer olunca santral sinir sistemi toksisitesi başlar. Bu nedenle dalgıçlıkta saf O₂ kullanımının pratik sınırı 10 metredir. Eğer saf O₂ yerine helyum içinde % 10 O₂ içeren bir gaz kullanılırsa derinlik sınırı 200 metreye çıkar. Santral sinir sistemine ait toksisite blritileri yaygın konvülsiyonlara kadar ilerleyebilen nörovasküler irritabilite artışıdır. Santral sinir sistmi belirtilerinin ortaya çıkış süresi ve şiddeti, PO₂, temas süresi ve şahsın aktivite derecesine bağlıdır. Erişkinlerde hiperoksi sebebiyle görme alanı daralabilir. Fakat en ciddi göz belirtileri prematüre bebeklerde ortaya çıkmaktadır. Bunlarda yüksek konsantrasyonlarda oksijen verilince körlüğe kadar gidebilen damar değişiklikleri ortaya çıkmaktadır.

*** OKSİJEN & TRANSPORT:**

Arteriyovenöz oksijen farkı % 5-6 ml 'dir. Dakikada 250 cc. O₂ dokulara taşınır. 1 atmosfer basınçta kanda % 2.3 volüm erimiş oksijen bulunur. Ancak 3 atmosfer basınçta saf oksijen solunumunda kanda erimiş halde bulunan oksijen, organizmanın dinlenme durumundaki gereksinimini karşılayabilir. Her 1 mm.Hg PO₂ için plazmada % 0.003 volüm O₂ erimektedir. Arter kanındaki erimiş oksijen 100 ml. plazmada 0.3 ml 'dir. Atmosferde PO₂ 155 mm.Hg iken, alveolde 100, arterde 95, vende 35 mm.Hg 'ye iner.

Bir gazın 1 atmosfer basınç altında 1 cm³ sıvıda ml. olarak eriyen miktarına Bunsen koefisiyanı denir. O₂ için koefisiyan 0.024 'tür. Yani arterde (0.024 * 95/760) = 0.003 ml. O₂ vardır. Bu da 1 litre arter kanında 3 cm³ erimiş O₂ bulunduğunu gösterir. Venedeki erimiş O₂ miktarı aynı formülden 1.1 cm³ olarak bulunur. Arteriovenöz fark 1 litre kan için 1.9 cm³ O₂ 'dir. Oysa organizmanın dakikadaki O₂ ihtiyacı 250 cm³ 'dür. Dolayısıyla erimiş haldeki O₂ 'nin doku ihtiyacını karşılayabilmesi için kalp debisinin 132 litre/dak. olması gerekirdi. 1 gr. hemoglobin 1.34 ml. O₂ 'yi bağlamaktadır. İnsanın yedek oksijen deposu çok sınırlıdır. Maksimum inspirasyonda akciğerde 1 litre, kanda taşınan 1 litre ve myoglobine bağlı 0.5 L. oksijen vardır.

* OKSİJEN & TÜKETİM:

Sakin solunumda vücudun total oksijen sarfiyatı dakikada 200-300 ml 'dir. Alçak ventilasyon seviyelerinde solunum aygıtınca sarfedilen oksijen, totalin % 2 'si düzeyindedir. Oksijen tüketimi maksimum bir egzersiz sırasında 20 misli artabilir. Oksijenin difüzyon yüzeyi vücut yüzeyinin 40 misli olup 70-75 m² kadardır. Difüzyon membranının kalınlığı ise 0.1 mikrondan daha azdır.

* OKSİJEN & TÜKETİM & EGZERSİZ:

Egzersiz esnasında oksijen sarfiyatı ve dakika ventilasyonu artar. Hafif veya orta derecede egzersizde ventilasyon ile total oksijen sarfiyatı arasında genellikle doğrusal bir ilişki vardır. Bununla beraber egzersiz şiddetlenip oksijen sarfiyatı maksimum seviyenin % 50-75 'ne eriştiği zaman ventilasyon, oksijen sarfiyatıyla orantılı olmayan bir şekilde artmaya başlar.

* OKSİJEN & TÜKETİM & VENTİLASYON:

Amfizemli bir hastada solunumun gerektirdiği oksijen, istirahathte normale göre 4-10 kat fazladır. Bu hastalarda alçak ventilasyon seviyelerinde dahi solunum aygıtının oksijen sarfiyatı total oksijen sarfiyatının % 25 'i gibi yüksek seviyelere çıkabilir. Solunumun gerektirdiği oksijen sarfiyatı normallere göre obez şahıslarda 4, konjestif kalp yetmezliğinde 2 defa daha fazladır.

* OKSİTOSİN:

Endojen depolardan Von Willebrand faktörünü serbestletir.

* OKSOLAMİN: (Perebron)

Farmakolojik özellikleri Silverstrini ve Pozzatti tarafından 1961 yılında tanımlanmıştır. Daha sonra Dalhamn tarafından yapılan çalışmada, oksolamin'in sigara dumanının siliyostatik etkisini azaltabileceği ileri sürülmüştür. Bunu takiben yapılan çalışmalarda oksolamin 'in solunum sisteminde antienflamatuvar ve antitüssif etkisinin olduğu gösterilmiştir. Karan adlı araştırmacı oksolamin 'in nötrofillerden lizozomal enzim liberasyonunu inhibe edebileceğini göstermiştir. Yalnız bu etkinin granüler enzimlerin delibasyonundan ziyade fagositoz faaliyetinin azalmasına bağlı olduğu bildirilmiştir.

* OKT-3:

T lenfositlerin T3 reseptörüne bağlanan, farelerden elde edilen bir monoklonal antikordur. T lenfositlerin transplantı tanınmasını engeller.

* OMENTUM & KİST:

Omentum kisti herhangi bir yönde hareket ettirilebilirken pankreas kisti hiç bir yönde hareket etmez.

* OMEPRAZOL:

Parietal hücrelerde proton pompası görevini gören (H⁺/K⁺) pompasını inhibe eder.

* ONCHOCERCİASİS:

Onchocerciasis, Onchocerca volvulus adlı filaryal parazitin enfeksiyonudur. Hastalığın 4 kardinal belirtisi vardır: Dermatit, subkutan nodüller, sklerozan lenfadenit ve göz hastalığı. Dermatit, mikrofilyalar dermiste dejenere olduklarında başlar. Bu süreç MBP gibi eozinofil granül proteinlerinin mikrofilyaların kutikula tabakasında birikmesiyle gerçekleşmektedir. Subkutan nodüller ise santral

enflamatuvar eksüda, adult parazitler ve dışta fibröz bir tabaka taşımaktadırlar. Onchocerciasis 'li olguların lenf bezlerinin histolojik incelemesinde dejenere mikrofilaryaların eozinofil lökosit ve makrofajlarca çevrelendiği izlenebilir. Enflamatuvar sürece dahil olan plazmositlerin genellikle IgG ve IgE sentezlediği saptanmıştır. Tutulan lenf bezlerinde folliküler atrofi ve histiyositik hiperplazi vardır. Daha sonra bunun yerini alan fibrozis süreci lenf akımını obstrükte ederek adenolemfosel 'lerin oluşumuna neden olur. Göz onchocerciasisi tablosunda keratit, fotofobi, blefarospazm, nadiren gözün total atrofisi görülebilir.

Onchocerca volvulus 'a verilen koruyucu immün yanıtta IL-4 ve IL-5 'in önemli rolü vardır. Bu da koruyucu immünitede IgE, IgG1 ve eozinofillerin primer rolü üstlendiklerini düşündürmektedir. Bir deneysel modelde eozinofillerin, Onchocerca volvulus larvalarını hasarlama güçlerinin nötrofillerden fazla olduğu ifade edilmiştir. Eozinofil lökositler 3. dönem Onchocerca volvulus filaryalarının kütikula tabakasına hızla adherans gösterip genişirler ve granül içeriklerini salgırlar. Bu şekilde epikütikular ve kütikular yapılar hasarlanmış olur. Bu olaylar zinciri 3. dönem Onchocerca volvulus larvaları için gösterilmiş olmakla beraber 4. dönem filaryalar ile eozinofiller arasında ne yazık ki anlamlı bir etkilişimin meydana gelmediği de gözlenmiştir.

Onchocerca cervicalis mikrofilaryalarına karşı en toksik oksijen radikalinin hidrojen peroksid olduğu bildirilmiş olmakla beraber Onchocerca volvulus 'da enzimatik olarak aktif bir süperoksid dismutazın bulunduğu da gösterilmiştir.

* ONCOS: Tümör

* ONDANSETRON:

5HT3 reseptör antagonisti. Yarılanma ömrü 3.5 saattir.

* ONKOGEN:

Onkogenler, dominant onkogenler ve resesif onkogenler (tümör süpressör genler) diye iki sınıfa ayrılırlar. Tümör süpressör genlere anti-onkogen veya terbiye edici, evcilleştirici manasına gelen emerojenler de denir. Dominant onkogenler, hücrenin normal veya transforme (maliyn) bir hücre olup olmayacağında dominant rol oynarlar. Ras ve Myc familyası en bilinen dominant onkogenlerdir.

Onkogenler, normalde hücrede bulunan proto-onkogenlerden türerler. Proto-onkogenin ürettiği protein genelde hücrenin sinyal mekanizmasında veya büyümenin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu gende mutasyon, kromozomal translokasyon veya amplifikasyon ortaya çıkarsa normalde üretilen gen ürünü protein aşırı miktarlara ulaşacaktır. İşte bu aktive edilmiş proto-onkogenlere onkogen, onkogenin ürettiği proteine de onkoprotein denilmektedir. Aslına bakıldığında onkogen taşıyan bir hücre diğer hücrelere göre büyüme avantajına sahiptir. Proto-onkogenler 5 kategoride incelenebilir: büyüme faktörleri, büyüme faktörü veya hormonlar için reseptörler, intrasellüler sinyal iletiminden sorumlu faktörler, nükleer transkripsiyon faktörleri, hücre siklusunu kontrol eden proteinler.

Proto-onkogen ve onkogenler 3 harf ile ve italik yazı ile (*myc* gibi) isimlendirilir. Eğer bu 3 harfin ilk harfi büyük olup italik yazılmamışsa bu defa onkoprotein kastedilir (Myc gibi). Bu 3 harfin önünde v harfi varsa onkogenin viral orjinli olduğu anlaşılır (*v-src* gibi). Onkogenin türediği proto-onkogen ifade edilecekse başa c harfi getirilir (*c-src* gibi).

Bir maliyn hücre normal bir hücre ile füzyona sokulunca ortaya çıkan hibrid hücrenin tümör yapıcı potansiyeli olmadığı görülmüştür. Bu da bir hücreden dominant onkogen alınsa bile tümör potansiyeline yetmediğini düşündürmektedir. Kanseri hücrenin varlığı için hem anneden hem babadan gelen allellerin kaybedilmesi gerekir. Her bir gen lokusunda biri anneden biri babadan gelen iki gen kopyası vardır. Mesela diyelim ki babanın germ hücresinde bir mutasyon olsun. Bu durumda çocuk doğduğunda tüm somatik hücreleri anormal olacaktır. Öteki allelde de bir mutasyon gelişecek olursa bu genin sentezlediği protein yapılamayacaktır. Eğer bu gen bir tümör süpressör gen ise ortaya kanser çıkacaktır. Bunun en güzel örneği 13. kromozomun 14q bandındaki Rb geninin kaybolması sonucu retinoblastom gelişmesidir.

* ONKOGEN & C-ERBB-1:

C-*erbB*-1 membrana bağlı bir proto-onkogen olup 170 kDa ağırlığında bir tirozin kinaz büyüme reseptörünü (Epidermal growth factor receptor) kodlar. Bu reseptör havayolu epitel hücre proliferasyonunu uyarmaktadır. Akciğer epidermoid karsinomların % 65-90 kadarında c-*erbB*-1

ekspresyonu yüksek düzeydedir. Deneysel şartlarda tek başına *c-erbB-1* aşırı ekspresyonu hücreyi transforme edememektedir. Ancak ortama epidermal growth factor (EGF, transforming growth factor-alpha) eklenirse hücreler maliyn fenotipe dönüşürler

*** ONKOGEN & C-FOS:**

C-fos geni hücrenin proliferasyon ve farklılaşmasında görev alan bir transkripsiyon faktörünün kodlar. Artmış *C-fos* ekspresyonu küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde özellikle skuamöz hücreli karsinomda (% 41) gözlenmektedir. Diğer yandan astımlıların havayolu biyopsilerinde de *C-fos* immünoreaktivitesi gözlenebilmektedir (Demoly P, et al. Respir Med 1995; 89: 329-35).

*** ONKOGEN & MYC:**

Myc familyasına ait proto-onkogenler DNA'ya bağlanma özelliğine sahip bazı nükleer proteinleri kodlarlar. *Myc* genlerince sentezlenen fosfoproteinler hücre siklusuna özgü proteinler olup transkripsiyon işlemini düzenlerler. *Myc* familyasının 3 alt grubu vardır: *c-myc* (8q24), *N-myc* (2p23-24) ve *L-myc* (1p32). *c-myc* Apoptozisi indüklediği kabul edilen genlerden biridir. Yapılarında *c-myc* 'i ekspresse eden fibroblastlar, hücre çoğalmasını engelleyen ilaçların etkisiyle apoptozise uğrayabilirler. *Myc* familyası genlerinin apoptozis dışında embriyogenezis, normal hücre büyümesi ve farklılaşmasında da rol aldığı sanılmaktadır. *Myc* genlerinin diğer proto-onkogenlerin ekspresyonunu etkilediği düşünülmektedir.

Aslında *c-myc* ortamdaki büyüme faktörlerinin rölatif oranına göre iki yönlü bir etkiye sahiptir. Büyüme faktörlerinin varlığı *c-myc* 'in ekspresyonunu artırır ve hücreyi proliferasyona sürükler. Öte yandan ortamda büyüme faktörlerinin olmadığı koşullarda *c-myc* 'in yüksek oranda ekspresyonu apoptozis tarafından hücre ölümüne neden olur. Eğer hücreler *c-myc* overekspresyonuna ilave olarak ikinci bir mutasyon geçirip büyüme hormonlarına olan bağımlılıkları ortadan kalkar veya apoptozisi bloke etme yetisi kazanırlarsa bu durumda tümör oluşumu karşımıza çıkacaktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda *c-myc* 'in apoptozisin baskılayıcıları olan genlerle birlikte bulunabildiği ve bu durumlarda malign transformasyonu tetikleyebildikleri gösterilmiştir, bu konuda en iyi örnekler *c-myc* ve *bcl-2* kooperasyonu konusundadır.

Küçük hücreli akciğer kanserinde *myc* familyasının üç üyesinde de amplifikasyon olduğu oysa diğer kanserlerde bu alt gruplardan sadece birinin aktif olduğu ifade edilmektedir. *N-myc* genindeki amplifikasyon küçük hücreli akciğer kanserinin kemoterapiye verdiği yanıtı kötüleştirir. Yine *c-myc* kemoterapi sonrası yüksek relaps ve kısa yaşam süresiyle ilişkilidir. Buna karşın *L-myc* amplifikasyonunun küçük hücreli akciğer kanseri klinik seyri üzerine etkisi yoktur. *c-myc* amplifikasyonu küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin % 48 'inde bulunurken *L-myc* veya *N-myc* aşırı ekspresyonu nadirdir. Fakat küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde *c-myc* amplifikasyonunun klinik gidişe bir etkisi bulunmamıştır (Gazzeri S, et al. P53 genetic abnormalities and myc activation in human lung carcinoma. Int J Cancer 1994; 58: 24-32).

c-myc ekspresyonu sadece neoplastik değil reaktif pnömosit proliferasyonunda da ortaya çıkabilmektedir (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 135s).

*** ONKOGEN & P-53:**

Doğal P53 geni, hücrede DNA hasarı oluştuğunda hücre siklusu üzerinde fren işlevi gören bir genidir. 17. kromozomda yerleşen ve apoptozisi tetikleyen bir genidir. İnsanlardaki malinyitelerde en sık mutasyona uğradığı bildirilen genidir. 17 kromozomun kısa kolunda lokalizedir. DNA hasarına yanıt olarak artan P53 proteini, hücre siklusunun G1 evresini uzatarak hücreye DNA kırılmalarının onarılması için zaman kazandırır (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 411s). Bu gendeki mutasyon fonksiyon görmeyen P53 proteinin oluşmasına veya doğal P53 proteininin üretilmemesine yol açar. Mutant proteinin yarılanma ömrü daha uzun olduğu için maliyn hücrede yüksek yoğunluğa ulaşır. P53 ekspresyonundaki anormallikler evre I adenokarsinomlar için kötü prognozu gösterebilir ancak genel olarak akciğer kanserleri için P53 ile prognoz arasında önemli bir ilişki yoktur. Sigara içilmesi P53 'de nokta mutasyonları ile ilişkili bulunmuştur (Wang X, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995; 4: 543-8).

*** ONKOGEN & RAS:**

Dominant onkogen olan *ras* ailesinde 3 tipte (H-ras, K-ras, N-ras) proto-onkogen vardır. Bu genler p21ras denilen ve G proteinlerine benzer yapıdaki bir takım GTP bağlayan proteinleri kodlarlar. G proteinleri hücre zarının iç kısmında yerleşirler ve hücrenin sinyal transdüksiyon sürecinde rol alırlar.

Dolayısıyla *ras* gen ailesi büyüme sinyallerinin transdüksiyonunda rol oynayan proteinleri sentezler. Pek çok hayvan hücresi hayatta kalabilmek için ekstrasellüler büyüme faktörlerine ihtiyaç duymaktadır. Bu faktörler genellikle *ras* yolunu aktive ederek apoptozisi durdurmaktadırlar.

K-ras nokta mutasyonları küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde ve özellikle adenokarsinomda sık görülür. Nokta mutasyonları sonucu hedef proteinde 1 aminoasit değişir ama protein aktif hale geçtikten sonra inaktif formuna dönüşmez. *K-ras* mutasyonları akciğer kanserlerin yarısından fazlasında görülürken *H-ras* ve *N-ras* mutasyonları nadirdir. Adenokarsinomda *k-ras* mutasyonu kötü prognozu göstermektedir.

Kanser olmaksızın sadece sigara içenlerin bronş biyopsilerinde de *k-ras* mutasyonları gözlemlenmektedir. Hatta akciğer kanseri tanısı almadan 1 sene önce kişinin balgamında *k-ras* mutasyonları saptanabilmiştir.

* ONKOGEN & RETİNOBLASTOM GENİ:

İlk saptanan tümör süpressör gendir. 13q 'da yerleşmiş olup 105 kDa ağırlığında bir nükleer fosfoproteini kodlar. Bu proteinin yokluğunda hücre bölünemez. Küçük hücreli akciğer kanserinde retinoblastom gen defektleri çok sık iken küçük hücreli dışı akciğer kanserinde % 30 civarında görülür. Retinoblastom geninin küçük hücreli akciğer kanser hücrelerine yüklenmesi diğer genetik anormallikler düzeltilmese bile hücre büyümesini baskılamaktadır.

* OPERKULUM:

1. manası → Nidasyon sırasında ovumun üzerini örten kan-fibrine denir.
2. manası → Bir koni şeklinde olan göğüs kafesinin üst taraftaki dar aralığına denir.

* OPHELIA SENDROMU:

Reversibl yeni oluşmuş hafıza kaybı vardır.

* OPIOİD:

Opioid peptidler hipotalamus ve hipofiz arasındaki tüber infundibular nöronlardan dopamin salınımını inhibe ederler. Bugün en az 6 değişik opioid reseptörü bilinmektedir.

* OPIOİD & ANTAGONİST:

Hayvan çalışmalarında beslenme kontrolünde opioid sistemin önemi gösterilmiştir. İnsanlarda bazı kısa süreli çalışmalarda Naloxone, Naltrexone ve Nalmefene gibi opioid antagonistlerinin obez ve bulimik kişilerde gıda alımını %30 'a kadar azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu ajanların uzun süreli kullanımları yan etkilerinden dolayı sınırlıdır. Böyle bir tedavi yaklaşımının geliştirilmesi için daha yeni antagonistler üzerinde çalışılmaktadır.

* OPIOİD & PSİKOLOJİ:

- 1- Opioidler ağrının algılanmasını ve ona karşı reaksiyonu değiştirirler. Hasta ağrıyı duymasına karşın onu hoş olmayan bir duygu olarak algılamadığını belirtir.
- 2- Opioidler ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırırlar ve bir öfori hali yaratırlar. Ağrısı olmayan kişilerde ise huzursuzlukla birlikte bir disforiye neden olurlar.
- 3- Opioidler bir uyku hali ve mental bulanıklıkla birlikte sedasyon da oluştururlar.
- 4- Opioidler, özellikle μ reseptör stimüle edici agonistik opioidler, yüksek dozda kullanıldıklarında bilinç kaybı ve anestezi oluştururlar. Narkotik anestezisinin bugün hala önemli bir problemi inkomplet amnezidir. Opioidler ile anestezi oluşturmaksızın derin analjezi ve apne kolaylıkla sağlanabilir. Opioidler ile ek bir ajanın uygulanması (N₂O, diazepam, droperidol) amnezi olasılığını artırır.

* OPIOİD & RESEPTÖR:

Opioid reseptörleri 1973 'de tanımlanmış ve birkaç yıl sonra da endojen opioidler bulunmuştur.

* OPIOİD & RESEPTÖR & LOKALİZASYON:

Opioid reseptörleri santral sinir sistemindeki birçok bölgede bulunur. Gri madde, beyaz maddeden daha fazla reseptör içerir. Özellikle serebral korteks, talamus, hipotalamus, orta beyin,

ekstrapiramidal alan substantia jelatinoza ve sempatik pregangliyonik sinirlerde yoğunlaşırlar. En yüksek konsantrasyonda bulundukları yerler ağrı ile ilgili yapılar ve yollardır.

*** OPIOİD & RESEPTÖR & TİP:**

- 1- μ (mü) reseptörleri: Spesifik agonisti morfindir. Morfinin oluşturduğu supraspinal anesteziden sorumludur. Ayrıca solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılık oluşmasına katkıda bulunur. Naloksanın antagonist etkisine en duyarlı reseptör μ reseptörüdür.
- 2- κ (kappa) reseptörleri: Spesifik agonistleri ketosiklazosin ve türevleri ile pentazosin ve nalorfindir. Spinal analjezi, myozis ve sedasyondan sorumludur.
- 3- Sigma reseptörleri: Spesifik agonisti SKF 10.047 adlı opioiddir. Agonistleri disfori ve hallüsinasyona neden olur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.
- 4- Δ (Delta) reseptörleri: Spesifik agonisti beta-endorfin ve enkefalinlerdir.

*** OPIOİD & SINIFLAMA:**

- 1- Doğal opioidler: Afyon, papaver somniferum (haşhaş) bitkisinin kurutulmuş öz suyudur. Doğal opioidler afyondan elde edilir ve iki kimyasal gruba ayrılırlar.
 - a) Fenantren türevleri: morfin, kodein, tebain
 - b) Benzilizokinolin türevleri: Papaverin
- 2- Yarı sentetik opioidler: Eroin, dihidromorfon/morfinon, tebain türevleri (etorfin). Klinikte analjezik amaçla kullanılırlar. Etorfin morfinden birkaç bin kat daha potent bir ajandır ve anestezi ve immobilizasyon istenen hastalarda kullanılır.
- 3- Sentetik opioidler: Bu gruptaki ajanların çoğu analjezi ve anestezide intravenöz olarak kullanılırlar. Anestezide yalnız fenilpiperidin türevleri önemli bir rol oynar.
 - a) Morfinan türevleri (levorfanol)
 - b) Difenilpropilamin veya metadon türevleri (metadon, d-propoksifen)
 - c) Benzomorfan türevleri (pentazosin, fenazosin)
 - d) Fenilpiperidin türevleri (fentanil, sufentanil, meperidin)

*** OPSONİN:**

Fagositozda rol alan antikorlara opsonin denir.

*** OPSONİZASYON:**

Mikroorganizmaların kompleman veya antikorlarla fagosit edilebilir hale gelmesi sürecidir. En aktif opsoninler IgG sınıfı spesifik antikorlardır.

*** OPTİK ATROFİ & SAĞIRLIK:**

Her iki tabloyu da beraberce oluşturabilecek hastalıklar 4 tanedir:

- 1) Friedrich ataksisi
- 2) Dimord sendromu
- 3) Lawrence-Moonbiedle sendromu
- 4) Diyabetes mellitüs

*** OPTİK NÖRİT:**

İdiyopatik optik nörit vakalarının % 20-50 'sinde, er geç klinik multipl skleroz gelişir.

*** ORAK HÜCRELİ ANEMİ: BAKINIZ ANEMİ & ORAK HÜCRELİ**

*** ORAL ANTİDİYABETİK & YAN ETKİ:**

Teratojendirler.

*** ORAL ANTİKOAGÜLAN & KANAMA:**

Oral antikoagülanların yarılanma ömrü 36-42 saat olduğu için tedavide kanama olduğu zaman ilaç hemen kesilse bile etkisi 2 günün üzerinde devam eder. Oral antikoagülanlar aspirinle beraber kullanılacak olurlarsa kanama riski % 26-39 artar. Antikoagülan tedavi süresi uzadıkça kanama riski de artar. Hipermetabolik durumlar pıhtılaşma faktörlerinin katabolizmasını ve oral antikoagülanların etkisini

arttırır. Yine ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler K vitamininin aktif forma geçişini inhibe ettikleri için oral antikoagülan etkiyi arttırırlar. Eritromisin oral antikoagülanların etkisini arttırır.

INR: 6-10 ve kanama yoksa 0.5-1 mg. intravenöz K vitamini yapılır.

INR: 10-20 ve kanama yoksa 3-5 mg. intravenöz K vitamini yapılır.

INR > 20 ve ciddi kanama varsa 10 mg. K vitamini intravenöz olarak yapılır. Gerekirse taze donmuş plazma ve faktör ekstraktları kullanılabilir. Yüksek dozda K vitamini kullanımından sonra antikoagülan sağaltım sürdürülecekse K vitamini etkileri kayboluncaya kadar heparin sağaltımı yapılır.

* ORAL ANTİKOAGÜLAN & MEKANİZMA:

K vitamini antagonistlerdir. K vitaminine bağımlı olarak sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinin yapımını kompetitif olarak inhibe ederler.

* ORAL ANTİKOAGÜLAN & TAKİP:

Oral antikoagülan tedavi takibinde artık protrombin zamanı yerine INR kullanılmaktadır.

(Hastanın protrombin zamanı)^{ISI}

INR: _____

(O günkü protrombin zamanı)

Amaç INR 'yi (international normalized ratio) 2-3 civarında tutmaktır. Yalnız prostetik kalp kapağı olanlarda INR 'nin 2.5-3.5 arasında tutulması önerilmektedir. INR 'nin kullanılmasının nedeni Kuzey Amerika 'da kullanılan tromboplastin miyarlarının duyarlılığının geniş yayılım aralığı olmasıdır. Yukarıda yazılan ISI = International sensitivity index 'i göstermektedir

ORAL ANTİKOAGÜLAN & TEDAVİ:

Oral antikoagülan tedavide kullanılan başlıca preparatlar: Warfarin (Coumadin 5 mg), Hidroksikumarin (Dikumarol 50 mg), Fenindion (Damilon 50 mg), Etilbiskumasetat (Tromexan 300 mg) 'dur.

Klinikte genellikle ilk 2 gün 10 mg daha sonraki günler 5 mg/gün warfarin tercih edilir. Derin ven trombozu profilaksisinde warfarin 'in etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Takipte protrombin zamanı normalin 1.4-1.8 katı ve protrombin aktivitesi % 20 civarında tutulur. Oral antikoagülanların etki gösterebilmesi için 4-7 gün gerekir. Klinik risk faktörleri devam ediyor veya impedans pletismografisi pozitif ise oral antikoagülan devam edilir. Predispozan faktörlerin ortadan kalktığı hastalar için 1 ay oral antikoagülan tedavi yeterlidir. Bazan da profilaksi aylarca sürer.

* ORAL ANTİKOAGÜLAN & YAN ETKİ:

Teratojenlerdir. Fetusda kondrodisplazia punktata yaparlar. Rifampisin ve barbitüratlar, oral antikoagülanların etkisini azaltır. T3, T4, mebendazol ise arttırır.

3 aylık oral antikoagülan tedavinin önemli kanamalar açısından morbiditesi % 1, mortalitesi % 0.2-0.3 'dür. Oral antikoagülan tedavi düşük molekül ağırlıklı heparinlere göre daha pratik bir yaklaşımdır. Üstelik derin ven trombozu ve pulmoner emboli profilaksisindeki etkinliği de gösterilmiştir. Lupus antikoagülanı veya antikardiyolipin antikorlarının varlığı, rekürren tromboembolide 3 ayın üzerinde oral antikoagülan kullanılmalıdır. Antikoagülasyon uygulandığında kanama atağı olasılığı yılda % 5-10 gibidir.

* ORAL KONTRASEPTİFLER:

Endoservikal bezlerde mikrokistik mukoid metaplaziye yol açabilir. Oral kontraseptif alanda hepatik adenom daha sıktır.

* ORGANİK ASİD:

Karboksil grubu (-COOH) taşıyan moleküllerdir. Karboksil grubu suda kolay çözünür. (H⁺) moleküle zayıf bağlıdır. Çünkü molekülde tautomeri vardır. Tautomeri molekülde atomların yer değişmesidir. Primer alkollerin ilk üç üyesi ve organik asitlerin ilk dört üyesi suyla karışır.

*** ORGANİK KİMYA:**

1828 'de Wöhler 'in amonyum siyanat (NH₄CNO) 'tan üreyi elde etmesiyle organik kimyanın temelleri de atılmıştır.

*** ORGANİZE PNÖMONİ: BAKINIZ PNÖMONİ & ORGANİZE**

*** ORGAZM:**

Orgazm yarım saat süreyle servikal kanalda dilatasyon ve kaslarda yoğun bir gerginlik artışı yapar.

*** ORNİTHOSİS: BAKINIZ PSİTTACOSİS**

*** OROSOMUKOİD: ALFA-1 ASİD GLİKOPROTEİN**

Karaciğerde sentezlenen, yapısında siyalik asid bulunduran ve molekül ağırlığı 40.000 Dalton olan bir glikoproteindir. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve akciğer enfarktüsünde ve akciğer tüberkülozunda serum düzeyi artar. Akciğer tüberkülozunda radyolojik yaygınlık ile korelasyon gösterebilir (Kartaloğlu Z ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 1997; 3: 40-44).

*** ORŞİT:**

Tunika vaginalis gevşek değildir. Dolayısıyla testis şiştikçe korkunç bir ağrı olur. Testis askıya alınıp analjezik verilir.

*** ORTA LOB SENDROMU & TARİHÇE:**

1943 'te Brock büyümüş lenf bezlerinin orta lob bronşuna basabileceğini göstermiş ve 1950 yılında aktif veya geçirilmiş tüberkülozun basısı olan 6 olguyu yayınlamıştır. 1948 'te Graham, Burford ve Mayer tüberküloz orjinli olmayan lenf bezi büyümelerinin de orta lobta atelektazi ve süpüratif değişikliklere neden olabileceğini 12 olguda göstermişlerdir. 1949 'da Paulson ve Shaw 3 yıllık takipte orta lobta kronik atelektazi ve pnömonitis olan 32 olgu saptamışlardır. Gerek Brock gerekse Paulson ve Shaw orta lobdaki darlık bölgesinin özellikle lateral segmenti (4/1, 6/1) bildirmişlerdir.

*** ORTNER SENDROMU:**

Kardiyovasküler nedenlerle gelişen rekürren sinir felci sonucunda ses kısıklığı oluşmasıdır. Dilate veya basıncı artmış pulmoner arter nervus recurrens 'i sıkıştırır.

*** ORTODEOKSİA:**

Ayaktayken hipoksemi varken sırtüstü durumda arteriyel oksijen basıncı düzelir.

*** ORTOMİKSOVİRUS:**

İnfluenza virusu bu gruptadır. Rinit, farinjit ve pnömoni yapabilir.

*** ORTOPNE:**

Ortopneli hastalarda inspirasyonun başlangıcındaki basınç en yüksek olmalıdır. Ortopne, konjestif kalp yetmezliğinin bir belirtisidir. Ancak ileri dönem amfizemde de görülebilmektedir.

*** ORTOSTATİK HİPOTANSİYON:**

Kişi ayağa kalktığında sistolik basıncın 20 mm.Hg ve diyastolik basıncın 10 mm.Hg veya daha fazla düşmesidir. Yaşlıların 1/3 'nde görülebilir. Yaşlı erkeklerde görülen ortostatik hipotansiyon bir bakıma fiziksel dayanıklılığın azaldığını göstermektedir.

Primer otonom yetmezlik (Shy-Drager Sendromu, Bradbury-Egglestone Sendromu, baroreflaks yetersizliği, dopamin beta-hidroksilaz yetersizliği)

Sekonder otonom yetmezlik (Diyabet, amiloidoz, zehirlenme, paraneoplastik sendromlar) 'de ortostatik hipotansiyon görülebilir.

Antidepressanlara bağlı (imipramin, amitriptilin) ortostatik hipotansiyon ilaç kesildikten sonra 3-8 günde geçer. Mastositozda histamin veya PGD₂ 'nin degranülasyonla salınımı nedeniyle ortostatik

hipotansiyon oluşur. Mitral kapak prolapsusu, antihipertansif tedavi, diüretikler, karotis aşırı duyarlılığı, Addison hastalığı, marihuana kullanımı ortostatik hipotansiyon yapabilir.

*** OSKÜLTASYON & AKCİĞER:**

Akciğerin oskültasyon muayenesi simetrik olarak yukarıdan aşağıya doğru yapılır. Oskültasyonda ekspiryum süresinin 4 saniyeden uzun olması yaygın havayolu obstrüksiyonu belirtisidir.

*** OSKÜLTASYON & AKCİĞER & RAL:**

1) İnce raller → Herbir ince ral özgün bir transpulmoner basınç düzeyinde meydana gelir ve önceden kapalı olan küçük hava yollarının açılmasına bağlıdır. Yaşlılıkta veya akciğer elastik niteliklerini azaltan birçok durumda ekspiryumun değişik bir derinliğinde terminal bronşiyoller düzeyinde bronş lümeninde tam kapanma meydana gelmektedir. Bu kapanma kartilajdan yoksun olan terminal bronşiyollerde, akciğer elastik liflerinin bronşiyolü açık tutmaya yarayan peribronşiyal çekme etkisinin azaldığı durumda ortaya çıkmaktadır. Yaşlılarda sabah erkenden daha çok akciğer bazallerinde duyulan bu ince raller birkaç derin nefes alıp vermeden sonra kaybolurlar. Sarkoidoz, kollajen akciğer hastalığı, akciğer ödemi ve fibrozisi, bronşektazi, pnömoni, allerjik alveolit, kistik fibrozis ve amfizemde ince ral duyulabilir. Kapanmanın meydana geldiği diğer bir durum ise pnömonik konsolidasyonun henüz intersisyal olduğu ilk dönemlerdir. Kapanmanın ortaya çıktığı ekspiryum izleyen inspiryumda intratorasik basıncın düşmesiyle, kapanan bronşlar ani olarak açılmakta ve inspiryum havası asinuslara yeniden girmektedir. Bu esnada dışarıdan giren havanın eksplosif bir şekilde içeride bulunan havaya çarpışı ince krepitasyonların ortaya çıkışına neden olur. İnce rali ortaya çıkaran şey kapanmış alveollerin değil, kapalı terminal bronşiyollerin açılma sesidir. Yine lobar pnömonilerin intersisyal yani erken dönemlerinde de ince ral duyulur.

2) Sellofan raller (Manşet ralleri) → Solunum seslerinin göğüs çeperine daha kolay bir şekilde iletildiği granüloamatöz hastalıklarda, ince raller de tıpkı solunum sesleri gibi daha yüksek frekansları taşıyan bir halde kulağa ulaşabilmektedir. İnspiryumun geç bölümünde duyulan (ama ekspiryumda da duyulabilir) kulağa çok yakın ve yüksek frekanslı olarak gelen bu seslere sellofan raller denir. Diğer adı "Velcro" dur. İntersisyal akciğer hastalığının ileri dönemleri için tipiktir.

3) Orta raller → Terminal bronşiyollerde, subsegment ve segment bronşlarından ortaya çıkan, inspiryum başı ve ekspiryumda duyulan rallerdir. Bu raller sekresyonla dolu veya ödemle çok daralmış veya tıkanmış bronşlar içinden havanın habbeler halinde giriş ve çıkışı esnasında meydana gelir. Barsak sesleriyle aynı mekanizmaya sahiptirler. Bronşlarda ödem, enflamasyon ve mukus artışı yapan her türlü akciğer hastalığında duyulabilirler.

4) Kaba raller → Büyük bronşlarda ve trakeada biriken sekresyonların havanın giriş ve çıkışı esnasında meydana getirdiği baloncukların patlama sesidir. Ekspiryumda inspiryuma göre daha gürültülü duyulurlar.

*** OSKÜLTASYON & AKCİĞER & RONKÜS:**

Ronküsler ince (sibilan) veya kalın (ronflan) olabilir. Ronküsün frekansı her zaman bronş çapı ve boyuyla paralel değildir. Lümenin daralması sonucu havanın dar yerden geçerken çepere yaptırdığı titreşimlerdir. Çıkan sesin frekansı hava akım hızı ve bronş darlık yerindeki çeperin elastikiyeti ve rijiditesi ile orantılıdır. Bununla beraber, genellikle ince bronşlardan daha yüksek frekanslı ince sesler meydana gelmektedir. Ronflan ronküsler düşük frekanslıdır.

Lokalize ronküs duyulursa iki patoloji düşünülmelidir: 1) Endobronşiyal parsiyel obstrüksiyon 2) Pulmoner emboli

1) Ekspiratuvar ronküsler → (Polifonik ronküsler). Sibilan ronküslerdir. Obstrüktif amfizem için karakteristiklerdir. Amfizemde, ekspiryumda periferik bronşiyol çeperlerini açık tutan elastik fibrillerin azalmış olması nedeniyle ince bronşlarda kollaps ve daralma meydana gelmekte ve hava akımı bu dar bölgelerde çeperi titreştirerek ronküsler oluşturmaktadır. Aynı elastik etkilerin altında bulunduklarından komşu bronşiyoller hep beraber daralmakta ve ronküsler aynı anda ortaya çıkmaktadırlar. Hava akımının çok yavaşlamasıyla aynı anda sonlanırlar. Polifonik ronküsde her bir nota hızla açılıp kapanan (vibrasyon yapan) bir bronşu temsil etmektedir. KOAH 'ta ronküslerin sadece ekspiryumda duyulması amfizem komponentinin önde olduğunu düşündürür.

2) İnspiratuvar-ekspiratuvar ronküsler → Forgacs 'ın (Monofonik ronküsler) ismini verdiği bu ronküsler herhangi bir nedenle meydana gelmiş segmenter bronş darlıklarına bağlıdır. Hava akımı, daralmış bölgeden geçerken akım hızı artacağından Bernouilli etkisiyle bronş içi basınç düşer ve darlık artar. Darlığın kapanmaya doğru gidişyle akım yavaşlar, basınç tekrar yükselir ve lümen tekrar genişler. Bu hareketin çok hızlı bir şekilde tekrarı bronş çeperinde bir titreşim meydana getirmekte ve monofonik ronküs ortaya çıkmaktadır. Bu sesin frekansı akım hızı ile çeperin elastik niteliğine bağlıdır. KOAH 'ta multipl monofonik ronküslerin duyulması kronik bronşit komponentinin ön planda olduğunu gösterir

*** OSLER-WEBER-RENDU HASTALIĞI: HEREDİTER HEMORAJİK TELENJEKTAZİ**

Otozomal dominant kalıttır. Deri ve mukozalarda telenjektaziler ve arteriyovenöz malformasyonlarla karakterize sistemik fibrovasküler bir displazidir. Telenjektaziler en sık yüz, ağız ve burun mukozası, konjunktiva, ellerin palmar ve ayakların plantar yüzünde görülür. Telenjektazilerin visseral yerleşim yerleri: mide, duodenum, ince barsak, karaciğer, dalak, ürogenital sistem, beyin, akciğerdir. Olguların % 5-15 'nde pulmoner arteriyovenöz malformasyon vardır.

*** OSMOZ:**

Konsantrasyon gradiyentine göre suyun yarı geçirgen bir membrandan difüzyonuna osmoz adı verilir. Osmozu önlemek için gerekli basınç farkına osmotik basınç denir. Osmoz olayında eriyikteki parça büyüklüğü değil sayısı önemlidir. Diyalizatta osmotik basınç kan serumundan yüksek ise (ki bu glukoz ile sağlanır) vücuttan kolayca sıvı çekilebilir.

*** OSTEİTİS FİBROSA: BAKINIZ BROWN TÜMÖRÜ**

*** OSTEİTİS KONDENSAS İLEİ:**

Travmaya bağlı oluşabilir.

*** OSTEARTROZ:**

Eklemlerin kıkırdığının dejenerasyonudur. Osteoartrozda başlıca yük binen eklemler tutulur: Servikal, lomber bölge, diz, elde distal interfalanjiyal ve proksimal interfalanjiyal eklemler gibi. Obezite eklemlere binen yükü artırır.

Osteoartroz daha çok genu varus yapar. Ağrı yürürken vardır ama istirahatte kaybolur. Oysa enflamatuvar hastalıklarda dinlenirken bile ağrı vardır. 50 yaşın, üstünde osteoartroza eğilimli kişilerde tetik parmak görülür.

*** OSTEOKALSİN:**

Osteoblastlar tarafından sentezlenen bir proteindir. Osteoblast fonksiyonunu gösterir.

*** OSTEOKONDROM:**

20-30 yaşta ve erkekte sık görülür. Tümör % 90 soliterdir. Femurda, humerus proksimali ve koksda 'da sıklıkla görülür.

*** OSTEOPÖİKİLOZİS: Osteopathia Condensas Disseminata**

Osteopoikilozis, radyografik olarak uzun kemiklerin epifiz ve metafizlerinde, pelvis gibi düz kemiklerde, tarsal ve karpal kemiklerde, multipl, küçük, dens foküslere neden olan ve nadir görülen hereditör bir hastalıktır. Osteopoikilozis ile özgün bazı cilt lezyonları eşlik etmişse o zaman Buschke-Ollendorf sendromundan söz edilmektedir. Osteopoikilozislilerin % 10-25 'nde cilt lezyonları ortaya çıkmaktadır.

İlk kez 1951 yılında tanımlanan bu antiteden 1990 'ların sonuna kadar yaklaşık 300 olgu literatüre sunulmuştur. Prevalansı 1/50.000 olup otozomal dominant geçiş gösterdiği düşünülmektedir.

Osteopoikilozisde kemik lezyonlarının metabolik olarak aktif olduğu düşünülmektedir. İmmatür iskelette büyüme ile birlikte daha dens hale gelmekte, daha sonra yaşla birlikte büyüklükleri azalmakta, hatta kaybolabilmektedir. Her iki el grafisinde sklerotik odakların periartiküler ve simetrik yerleşimi dikkati çeker. Radyolojik lezyonlar en sık uzun kemiklerin epifiz ve metafizlerinde yerleşirler. Buna karşın kosta, klavikula ve kranyumda bu lezyonlara rastlanmaz. Histolojik olarak osteopoikilozis

odakların küçük spongioz kemik adacıklarından ve normalden daha yakın yerleşmiş kaba kemik atıklarından oluşan "çalı" benzeri bir yapıya sahip olduğu gösterilmiştir.

99m Tc-pirofosfat kemik görüntülemesi osteopoikilozisli olgularda normal olarak bulunmuştur. Bu da hastalıkta kemik-mineral homeostazisinin normal olduğunu göstermektedir. Literatürde bildirilen olguların hemen tamamında biyokimyasal tetkikler normal olarak tesbit edilmiştir.

*** OSTEOPOROZ:**

Kemik kitlesinin ancak % 30 'nun kaybindan sonra radyolojik olarak osteoporoz görülür.

*** OSTEOSARKOM:**

Osteosarkom en sık görülen malign kemik tümörüdür. Tümör 20-30 yaşta ve erkekte 2 kez daha sık görülmektedir. Sıklıkla büyüme safhasındaki uzun kemiklerin epifiz plakları yakınından köken alır. Genelde femur distali, tibia proksimali, humerus proksimali ve koksda yerleşir. Osteojenik karsinomun osteoblastik, fibroblastik, telenjektatik, kondroplastik formları vardır. Bazı osteosarkomların üzerine basınca krepitasyon alınabilir. Bunun nedeni tümörü yapan ince kemik lamellerin kırılmasıdır. En sık akciğere metastaz yapar. Tanı anında % 15 oranında akciğer metastazı saptanmıştır (Kaste SC et al. Cancer 1999; 86: 1602-8). Osteosarkomların % 80 'nden fazlasında primer tümörün cerrahi tedavisinden sonra 2 yıl içerisinde akciğer metastazı gelişir. Metastazlar genellikle bilateral ve çok sayıdadır. Nadiren kalsifikasyon içerirler. Tutulan lob ve nodüllerin sayısı prognostik faktördür. Nadiren endobronşiyal metastaz yapabilirler. Tedavi: cerrahi + kemoterapidir. Adriplastina, cisplatin, metotreksat başlıca kullanılan ajanlardır. Akciğer metastazı tekrarlasa da tek metastaz varlığında yine de opere edilir (Erbaycu AE ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 100-2).

*** OSTEOSKLEROZ:**

Uzun süre hareketsiz kalan eklemde osteoskleroz gelişebilir.

*** OT: OLD TUBERCULİN**

Gliserinli et suyu besiyerinde hazırlanmış tüberküloz basili kültürlerinin ısıyla öldürülmesi, süzülmesi ve % 10 oranında konsantre edilmesiyle elde edilir.

*** OTİTİS MEDIA & AKUT & EPİDEMİYOLOJİ:**

On çocuktan 6-7 'si üç yaşından önce en azından bir defa otit media geçirmektedir. Bu çocukların % 17-30 'nda ise 3 yaşına kadar tekrarlayan otit media ortaya çıkmaktadır.

*** OTİTİS MEDIA & AKUT & PROGNOZ:**

Akut otitis media doğal seyrinde % 86-92 oranında iyileşir.

*** OTİTİS MEDIA & KRONİK SÜPÜRATİF:**

Timpan zarındaki bir perforasyondan sonra kronik orta kulak akıntısı olarak tanımlanmaktadır. En sık belirlenen neden akut süpüratif otit media ataklarıdır. Diğer yandan timpan zarından ventilasyon tüplerinin çıkartılması gibi bir travmanın ardından da meydana gelebilir. Timpan zarındaki herhangi bir yırtık mikroorganizmaların normalde steril olan orta kulağa göç etmelerine neden olur.

Bu hastalarda iletim tipi işitme kaybının yanı sıra genellikle otore de gelişir. Sık geçirilen orta kulak iltihapları işitme kaybına neden olarak çocuğun konuşma ve dil gelişimini aksatabilir. Tıbbi tedavi çoğunlukla başarılı olmakla beraber kolesteatomadan şüphelenilmesi, enfeksiyonun rezolüsyonunda gecikme olması veya kısa süre sonra tekrarlama durumu cerrahi düşünülmelidir.

*** OTİTİS MEDIA & PREDİSPOZİSYON:**

- 1) Erkek çocuklar
- 2) Kardeşinde tekrarlayan kulak enfeksiyonu olanlar
- 3) 4 aylıktan önce enfeksiyon geçirenler
- 4) Kreş ve yuvalarda kalan çocuklar
- 5) Sigara dumanına maruz kalan çocuklar
- 6) Anne sütü yerine mama ile beslenen çocuklar

*** OTİTİS MEDİA & SEKRETUVAR:**

Sekretuvar otitis media, lokal ve genel enfeksiyon belirtileri olmadan orta kulak boşluğunda sıvı toplanması ile karakterize bir hastalıktır. Çocukluk dönemi cerrahi kulak hastalıkları içinde en sık görülen ve giderek sıklığı artan bir otolojik problemdir. İşitmeye en çok gereksinim duyulan çocukluk çağında işitme kaybına neden olarak çocuğun sosyal ve entelektüel gelişimini engelleyen bir hastalıktır.

Sekretuvar otitis medianın diğer adları: Kataral, eksudatif, seröz, serömüsinöz, nonsüpüratif otitis media, serotimpanum, mukotimpanum, tubotimpanitis ‘tir. Son yıllarda daha çok “efüzyonlu otitis media” terimi daha çok kabul görmektedir.

*** OTİTİS MEDİA & SEKRETUVAR & EPİDEMİYOLOJİ:**

Sekretuvar otitis media tüm dünyada yaygın bir problemdir. 1976 yılında Brooks İngiltere ‘de 5-7 yaşları arasındaki çocuklarda sekretuvar otitis media insidansını % 50 olarak bildirmiştir. Danimarka ‘da 7 yaş grubu çocuklarda insidans % 26, Yeni Zelanda ‘da 5 yaş grubunda insidans % 17.1 ve 2-12 yaşları arasındaki İspanyol çocuklarında prevalans % 8.7 olarak bildirilmiştir. Yaş artıkça prevalans düşmektedir. Ülkemizde sekretuvar otitis media prevalansı için % 7.6-18.3 arasında değişen oranlar verilmektedir.

*** OTİTİS MEDİA & SEKRETUVAR & ETİYOLOJİ:**

Sekretuvar otitis medianın etiyolojisi tam aydınlanmamıştır. Tubal disfonksiyon, mukosiliyer disfonksiyon veya baskılanmış enfeksiyon sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca allerji, üstsolunum yolu enfeksiyonu, baş-boyun anomalileri, çevresel faktörler (beslenme, sosyoekonomik şartlar, mevsim değişiklikleri) ve kişisel yatkınlık gibi predispozan faktörlerden bahsedilmektedir.

Sekretuvar otitis media oluşumundan sorumlu olan ana faktör tuba östakinin fonksiyon bozukluğu ile bunun üzerine eklenmiş olan enfeksiyondur. Bunu yapan patolojiler ise:

- 1- Tuba östaki malfonksiyonu (yarık damak, submüköz yarık damak)
- 2- Mukosiliyer disfonksiyon (enfeksiyon, allerji, bazı immünolojik hastalıklar, hormonal faktörler, surfaktan yetmezliği, fibrokistik hastalık, ultrastrüktürel silya deformiteleri)
- 3- Nazofarinjeal uyumsuzluklar (kraniyofasiyal anomaliler, adenoid patolojileri)

Yarık damaklı çocuklarda musculus tensor palatini, anormal seyri nedeniyle yutkunma sırasında tuba östakiyi açamamaktadır. Bu durum tubal disfonksiyona neden olmaktadır. Palatal tamirin ardından sekretuvar otitis medianın düzelmesi de bu tezin doğruluğunu kanıtlamaktadır.

Tomanaga ve arkadaşları sekretuvar otitis media olguların % 50 ‘sinde nazal allerji ve nazal allerjiki olguların % 21 ‘nde sekretuvar otitis media bulmuştur (Acta Otolaryngol Stockh 1988; suppl 458: 41-7). Sekretuvar otitis media ‘lı olguların % 55 ‘nde serum IgE düzeylerinin aynı yaş grubundaki çocuklara göre yüksek olduğu, ayrıca atopi öyküsünün de bu çocuklarda daha sık olduğu gösterilmiştir.

İmmotil silya sendromlularda sekretuvar otitis media daha sık meydana gelmektedir. Bu da sekretuvar otitis media etiyolojisinde mukosiliyer fonksiyonun önemini ortaya koymaktadır.

Down sendromu, Hurler ve Hunter sendromunda sekretuvar otitis media görülmesi kraniyofasiyal anomalilerdeki tuba östaki fonksiyonunun bozulması ile açıklanabilir.

Akut otitis media tedavisinde antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasından sonra sekretuvar otitis media sıklığı artmıştır.

*** OTİTİS MEDİA & SEKRETUVAR & ETİYOLOJİ:**

Sekretuvar otitis media ‘da efüzyon ortadan kaldırıldığında eğer organik değişiklikler oluşmamışsa siliyer aktivitedüzelebilmektedir. Silyalı hücreler çeşitli patolojik faktörler ile sıklıkla zarar görebilirlerse de çoğu zaman hızla iyileşir ve rejenerer olurlar.

*** OTİTİS MEDİA & TEDAVİ:**

Eğer orta kulakta sıvı toplanması 3 ay yada daha uzun sürmüştü veya belirgin işitme kaybı varsa mirengotomi uygulanır. Mirengotomi, kulak zarından küçük bir tüp takılarak sıvının orta kulaktan boşalmasının sağlanmasıdır.

*** OTOİMMÜNİTE & PATOGENEZ:**

Birinci hipotez: organizmanın bazı vücut dokuları (tiroid bezi, lenf, uvea hücreleri, merkezi sinir sistemi) dolaşımdan tecrit edilmiştir. İkinci hipotez: rastlantısal antijenik yapı farklılığıdır. Mesela A grubu beta-hemolitik streptokok membranı ile kalp kası arasında antijenik benzerlik vardır.

Otoimmünitede diğer hipotezler: T ve B lenfositlerdeki değişim, mutajen ajanların veya virüslerin yeni antijen formasyonunu tetiklemeleridir. Yine kronik enfeksiyonlarda da otoimmün antikorlar oluşmaktadır.

* OTOMATİZM:

Temporal bölgenin deşarjıyla olmaktadır.

* OTONOM NÖROPATİ:

Sistemik otonom nöropatide ortostatik hipotansiyon vardır. İnsülinle ortaya çıkan hipoglisemiye glukagon ve katekolamin yanıtı olmaz. Otonom nöropati kendini hipofonksiyon (anhidro, mesane atonisi, görme bozukluğu, konstipasyon, bradikardi) veya hiperfonksiyonla (diyare, hiperhidroz, taşikardi, episodik hipertansiyon) gösterebilir. Otonom nöropatide genel olarak parasempatik sistem, sempatik sistemden çok tutulmaktadır. Mesane disfonksiyonu otonom nöropatinin iyi bilinen bir yönüdür. Genellikle empotans ile beraberdir. Diyabetik otonom nöropatide postural hipotansiyon ile birlikte ısı düzenleme mekanizmaları bozulmuştur.

* OTO-PEEP:

Diyafragma aşağı indiğinde toraksı yukarıdan aşağıya doğru gererken, sternum da öne doğru giderek anteroposterior çapın artmasına neden olur. Böylece inspiyumda hem göğüs kafesi hem karın duvarı genişler. Oysa kronik obstrüktif akciğer hastalığında hiperinflasyon nedeniyle derin soluk için çok daha fazla negatif basınç vardır. Normalde ortalama ağız içi basınç -27 cm.H₂O olması gerekirken, FRC 'nin artmış olduğu durumlarda -80 cm.H₂O gibi aşırı negatif değerlere inebilir. Bu aşırı negatif basınç nedeniyle inspiyumda toraks normalin aksine içeri doğru çekilirken abdomen ise dışarı doğru genişler. Sonuçta toraks ile abdomen arasında paradoks hareket oluşur. İnspiyum için gerekli aşırı negatif torasik basınç tiraja neden olur. Hastalar ekspirasyon havasını çıkarabilmek için bir nevi pozitif basınçlı solunum yaparlar. Ağız içi basıncını yükseltmek için ısıklı şekilde ekspirum yaparlar. Oto-PEEP, solunum işini artırır.

Bronş obstrüksiyonu olan hastaya mekanik ventilasyon uygulandığında PEEP oluşur. Ventilator havayı içeri ittikçe alveol basıncı yükselir. Havanın içeri doğru akışı durunca valf açılır, akciğerler söner ve alveol basıncı sıfıra iner. Obstrüksiyonda, ekspirum uzun olduğu için tamamlanamaz. Ekspirum tamamlanmadan inspiyum başlar. Ekspirasyonda hava akışı hiç sıfıra inmediği için alveol basıncı da atmosferik basınçla eşitlenemez. Dolayısıyla her soluk almadan sonra pozitif bir ekspirasyon sonu basıncı oluşur ve havanın tutulması nedeniyle inspirasyon sonu alveoler basınç yükselmeye devam eder. Zamanla inspirasyon sonu alveoler basınç ve akciğerlerin gerginliği o kadar artar ki, akciğerler havayolu obstrüksiyonunda bile inspire edilen miktara eşit hacimde havayı dışarı atabilirler. Bu durum bir kez oluşunca artık hava tutulamaz ve hasta daha yüksek bir akciğer volümünde, intrensek PEEP ile solumaya başlar. İntrensek PEEP, mekanik ventilatorün göstergesinde, yalnızca ekspirasyon sonunda ventilatorün ekspirasyon çıkışı tıkanarak görülebilir. Bu hastalarda oto-PEEP gelişimini en aza indirebilmek için, inspirasyon akış hızını arttırarak ve solunum sıklığını azaltarak, ekspirasyonu durumun elverdiği maksimum süreye uzatmak gerekir. Tidal volümün azaltılması, var olan ekspirasyon süresi içinde, daha az havanın dışarı atılması anlamına gelir.

Oto-PEEP oluşumunu engellemek için yapılması gereken strateji:

dakika ventilasyonu < 115 ml/kg.

tidal volüm < 8 ml/kg.

solunum sayısı < 10-14/dak.

inspiyum akım hızının 80-100 L/dak. civarında tutmaktır.

* OTOPSİ:

Avrupa'da 19. yüzyılın başlarında büyük klinisyenlerin ortaya çıkması otopsinin kanuni olarak izin verilebilir ve toplumsal olarak kabul edilebilir olmasıyla eşzamanlıdır.

* OTOSKLEROZ & KLİNİK:

İşitme kaybı ve vertigo vardır.

*** OTOZOMAL DOMİNANT HASTALIK:**

Akondroplazi, marfan sendromu, nörofibromatozis, tüberöz skleroz

*** OTOZOMAL RESSESİF HASTALIK:**

Mukovisidoz, fenilketonüri, galaktozemi, maple şurup hastalığı

*** OVER & ANATOMİ:**

Ligamentum ovarii proprium ve ligamentum süspensorium ovarii, ovaryumu devamlı döndürür. Fimbria ovarica ise devamlı kavrayıcı hareketler yaparak ovumu arar. Over hormon aktif dönemde 2-3 cm. palpabldır. Overler paraaortik lenf bezleriyle direkt ilişkilidir.

*** OVER & EMBRYOLOJİ:**

Embryonel yaşamın 2. ayında oosit mayoz I profazının diploten evresine girdiğinde, foliküller granuloza hücrelerinden yapıli örtüyle çevrenirler ve bu devrede mayoz aniden durur. Çevrenmezlerse oositler dejenere olacaktır. Granuloza hücreleri mayotik inhibe edici faktör salgırlar. Oosit olgunlaşırken membran potansiyeli -75 mV 'dan -15 mV 'a çıkar. Döllenme esnasında 2 mV. olur. Blastulada yine -75 mV. olur. Oosit olgunlaşması için ortamda pyruvat bulunmalıdır. Granuloza hücreleri glukozdan pyruvat sentezleyebilirler. LH reseptörlerinin gelişimi için FSH zorunludur.

*** OVER & FİZYOLOJİ:**

Normalde overde stromal komponentin ana ürünü androjenlerdir. Overin hipofizer gonadotropinlere cevap verebilme yeteneği öncelikle kromozomal içeriğinin normalliğine dayanır. Granuloza hücreleri daha çok progesteron, theca hücreleri daha çok östrojen, over stroması ise testosteron ve dihidroandrosteron üretir. Menapozdan sonra bir tek stroma kaldığı için sadece androsteron sentezlenir.

*** OVER & HİSTOLOJİ:**

Yeni doğanın overinde 1 milyon kadar folikül var. Korteks ovarii 'yi tek katli kübik epitel örter. Over stroması iç hücreli görünümde dir.

*** OVER & HORMON:**

Over stromasının temel görevi androjen sentezlemektir. Kadında overlerden plazmaya salgılanan testosteron, erkeğin 1/5 'idir.

*** OVER & KANSER & BERRAK HÜCRELİ:**

Tüm over karsinomlarının % 5 'i berrak hücreli karsinomdur. 40-70 yaşta sıktır. Clear cell karsinomda hob-nail hücreleri (kabara çivisine benzer) görülür. Clear cell karsinom sınırlı kalma eğilimindedir fakat alkillayıcı ajanlara cevap vermez. Berrak hücreli over karsinomu ise radyosensibldir.

*** OVER & KANSER & HİSTOLOJİ:**

Müsinöz tipi seröz kistadenokarsinoma göre daha büyük kitleler oluşturur. Seröz kistadenokarsinomda Psanmom cisimcikleri vardır. Seröz, müsinöz tipe göre 7 kat daha ölümcüldür. Seröz kistadenokarsinom % 33-60 bilateraldir. Overin epitelyal tümörleri içinde kemoterapiye en iyi yanıt veren müsinöz karsinomdur. Seröz tümörler tüm over karsinomların % 20 'si, müsinöz tümörler ise % 3 'dür. Müsinöz over karsinomu rüptüre olursa "pseudomigzoma peritonei" oluşur. Tüm over karsinomlarının % 15 'i endometrioid karsinomdur. Teratomun "struma ovarii" si tiroid hormon salgırlar.

*** OVER & KANSER & KLİNİK:**

Over karsinomu beyaz ırkta, İskandinavya 'da, 45-60 yaşta sık. Over karsinomu, Amerikalı kadınlarda 4. ölüm nedenidir. Tüp ligasyonu yapılanlarda over kanseri riski düşmektedir. Bu da fallop tüpleri açık kadınların çoğunda geriye doğru menstrüel akıntı olduğunu düşündürmektedir.

Menapoz civarında görülen maliyn over karsinomlarının % 80-90 'nı yüzey epitelden köken alır. Over karsinomu bir periton hastalığı olarak kabul edilebilir. Çünkü evre 1a 'da bile over

karsinomunun karında implantı olabilir. Over karsinomu % 88 kapsül dışına çıkmıştır. Unilateral sanılan over kanserlerinin % 12-43 'ü bilateralidir. Over kanseri en çok periton, tuba ve rektuma metastaz yapar. Peritoneal yayımla Douglas boşluğu, rektum, sigmoid serozasına ulaşır. Tümör hücreleri diyafragmatik ve substernal lenfatikleri tıkayınca oluşan assit, maliyn hücrelerin yayılmasına yardımcı olur. Takipte CA-125 kullanılabilir.

*** OVER & KANSER & PROGNOZ:**

Tanı konduğu sıradaki yayılım durumuna bağlıdır. Olguların ¼ 'nde tanı konduğu sırada hastalık lokalizedir. Over kanserlerinin prognozu genital kanserler içinde en kötü olanıdır. Genital kanserlerin % 25 'i over kanseri iken genital kanserden ölenlerin % 50 'si over kanseridir. 1000 kadından 12 'si over kanseri olur ve 1-2 'si 5 yıl yaşar.

*** OVER & KİST:**

Postmenopozdaki kadınların % 15 'nde overde kist vardır.

*** OVER & METASTAZ:**

Over malintiyelerinin % 10-30 'u metastatiktir. Metastatik over kanserleri genelde bilateralidir. Overin metastatik tümörleri over stroma hücrelerini stimüle ederek hiperöstrojenizme yol açabilir.

Overe en sık gastrointestinal tümörler metastaz yapar. Gastrointestinal karsinom over 'e metastaz yaptıysa Krukenberg tümöründen bahsedilir. Krukenberg tümörü diyebilmek için iki şart gerekir: 1) Müsin birikimi sonucu taşlı yüzük manzarası olması, 2) stromada diffüz reaktif değişiklikler veya sarkomatoid infiltrasyon olmasıdır. Lenfatikler aniden tıkanırsa akut ağrı ve büyüyen ovaryan kitleler gözlenir. Buna akut krukenberg sendromu denir.

*** OVER & TÜMÖR:**

Over tümörlerinin % 60 'ı maliyndir. Tümör kavitesinde kanlı bir sıvı ve papiller çıkıntılar var ve tümör elastik değilse yüksek olasılıkla maliyndir. Psanmom cisimcikleri (Calcospherite) çoğu zaman habis tümörlerdedir.

*** OVERLAP SENDROMU:**

Overlap sendromu klasik olarak uyku-apne sendromu ile KOAH 'ın beraberliği olarak tanımlanmıştır. Bununla beraber sendrom obstrüktif uyku-apne sendromu ile astım, kistik fibrozis veya intersisyel akciğer fibrozisi gibi diğer solunum sistemi hastalıkları ile beraberliği de kapsamaktadır.

1980'de Littner ve arkadaşları KOAH olgularında saptanan anormal solunum bulgularının REM döneminde yoğunlaştığını saptamışlardır (Am Rev Respir Dis 1980;122: 849). Aynı bulgu Catteral ve arkadaşları tarafından da doğrulanmıştır (J Appl Physiol 1985; 59: 1698). Whyne ve arkadaşları 7 KOAH olgusunun 5 'nde anormal solunum olayına rastlamışlardır (Am J Med 1979; 66: 573). Bilindiği üzere uyku-apne sendromu denilebilmesi için 1 saat içinde gözlenen apne-hipopne indeksinin 5 'ten büyük olması gerekir. Guilleminault ve arkadaşlarının serilerinde KOAH'lı olguların % 80'nde apne-hipopne indeksi 5'ten büyük bulunmuştur.

Gündüz ve gece devam eden hipoksi, hiperkapni ve pulmoner hipertansiyonun tedavisinde noninvazif mekanik ventilasyon (CPAP,BİPAP) uygulamasına ek olarak günde 18 saat üzerinde uzun süreli oksijen tedavisi önerilmektedir.

*** OVULASYON & PATOGENEZ:**

En fazla östrojen yoğunlaştırabilen ve bu suretle FSH uyarısından bağımsız hale gelebilen folikül "etkin folikül" olacaktır. Foliküller büyüdükçe İNHİBİN salgırlar ve 7. günden itibaren FSH düşmeye başlar. Yalnızca otonom hale gelmeye yetecek miktarda yüksek afiniteli östrojen bağlayıcı protein biriktirmiş olan folikül yaşayabilir. Etkin folikülün sentezlediği östrojenler bir yandan LH pikine yol açarken diğer yandan da prostaglandin F2-alfa serbestleşmesine yol açar. Esasen ovulasyon, vasküler bir fenomene yani stigma oluşumuna bağlıdır. Folikülün ovaryal korteks dışına yönelişinden, stigma oluşumundan ve ovulasyondan PGF2-alfa sorumludur. Ani LH artışı mayozun yeniden başlaması ve oosit olgunlaşmasında önemlidir. LH artışı → LH reseptörlerinin hem sayısı hem duyarlılığını azaltır. Dolayısıyla LH pikinden sonra cAMP düşecek ve steroidogenez azalacaktır. CAMP 'nin düşük olması prostaglandinlerin aktivasyonuna neden olur ve sonuçta ovulasyon meydana gelir. cAMP yüksekse

prostaglandin inhibisyonuna yol açtığından ovulasyon inhibe olacaktır. Postovulatuvar dönemde LH aktivitesi azalmasına bağlı östrojenin azalması zaten gereklidir. Çünkü östrojen kollajenaz ve plazminojen inhibitörüdür (Graf folikülünün yırtılması). Ovulasyondan hemen önce oositte mayozun yeniden başlamasından progesteronun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Psişik durumun ovulasyonu 1-2 gün erken veya geç yaptırmasına "parasiklik ovulasyon" denir. Ovulasyondan önce ovum, birinci olgunlaşma bölünmesini yapar. İkinci olgunlaşmam bölünmesi ise hemen ovulasyondan sonradır. Yalnız ikinci olgunlaşma bölünmesi, spermin zona pelucida 'yı delmesiyle tamamlanabilir. Sperm girmemişse nukleus dejenere olup tuba 'da ölür. Ovulasyon esnasında likuor folikülü basıncı artar. Likuor folikülü içinde proteolitik fermentler artar. Folikül duvarı anemik olur. LH reseptörleri zenginleştiği için ovulasyona yakın granuloza katında luteinizasyon başlar. Ovulasyondan 24-48 saat önce östrojen maksimum düzeye ulaştığında progesteron üretimi de başlamıştır.

*** OVULASYON & STİMÜLASYON:**

Duysal uyaranlar vejetatif merkezleri tetiklerler ve sonuçta supratentorium ovulasyon ve çiftleşme davranışlarını devreye sokar. Işık bile supraoptik sinir aracılığıyla ovulasyonu etkiler. Reprodüktif sistemin görsel kontrolü özellikle kuşlarda iyi gelişmiştir. Yabancı erkeklerin barındığı kafeslere yerleştirilen farelerde gebelik (koku etkisi) engellenmektedir. Tavşanlar temas duyusuyla ovulasyon yaparlar.

*** OVUM:**

Primer oosit (ovumun overlerdeki orijinal durumu) folikülden serbestlenmeden kısa bir süre önce bir mayoz geçirir ve oosit çekirdeğinden ilk polar cismin atılmasıyla sekonder oosit oluşur. Sperm oosite girdikten sonra çekirdek tekrar bölünür ve ikinci polar cisim atıldıktan sonra "olgun ovum" oluşur. Spermin ovuma kapasitasyonu 3 saat sürer. Ovum sperm ile birleşince fertilizin salgılayarak diğer spermleri bloke eder. Vajinaya giren 500.000 spermden ancak 1000-3000 kadarı ovuma ulaşabilir. Tek bir spermin bariyeri geçebilmesi için daha önceden çok sayıdaki spermin corona radiata tabakasına hücum etmesi gerekir. Ovumun etrafını çeviren zona pellucida özünde ağ tipinde bir mukopolisakkarit tabakasıdır.

Ovum, tubada 8-12 gün yolculuk eder. Bir overi ve karşı taraftaki fallop kanalı çıkarılan bir kadının 4 çocuğu olabilmektedir. Bu olay ovumların karşı taraftaki fallop tüplerine de girebileceğini kanıtlamaktadır.

*** OZON:**

İnhale ozon yüksek derecede reaktif bir oksidandır. Terminal bronşiyol ve proksimal alveoler bölgede yapısal bozukluklara neden olabilir. Sellüler lipid ve proteinleri okside eder. Bronşiyal hiperreaktiviteye neden olabilir.

*** ÖDEM:**

İntersiyel sıvı artışı demektir. Krup bir larinks ödemi tablosudur. Akut nefritik sendromda ödem yüz ve göz kapağındadır. Nefrotik sendrom, portal siroz, kalp yetmezliğinde anazarka tarzında ödem olabilir. Godet d'oedeme 45 saniyede kaybolur. Sıkı alçı veya pansumanlar venöz akımı bozup ödeme yol açabilirler. Ödem nedeniyle arteriyel kan akımı da bozulunca gangren meydana gelecektir. Venöz ödemlerde elevasyon çok etkiliyken lenfödemde etkisi geç başlar.

*** ÖĞRENME:**

Öğrenmek bilgi yapılanmasındaki artan değişimdir. Her organizma genetik donanımının elverdiği oranda öğrenir. İlgi ve uyanıklık arttıkça öğrenme de artar. Kaygı, sıkıntı ve korku öğrenmeyi geriletir. İnsan öğrenmesi üstüste binen pekiştirmelerle olur ve uzun süre saklanır. Olumsuz hedeflerin öğrenilmesi daha uzun sürer ve daha uzun süre saklanır. Öğrenme ilgiye, kuşkuyla, gereksinime ve günlük yaşama dayanıyorsa unutulması zordur.

Çocuklukta öğrenme ebeveyne yüksek oranda bağımlıdır. Ancak, bireyin yetişkinliğe geçiş sürecinde öğrenme olgusu bağımlılıktan kurtulup özerklik kazanma eğilimindedir. Bu dönemde, eğer öğrenme süreci bireyin özerkliğine yani öğrenmede aktif olmasına elverişli değilse, bireyde öğrenmeye

yönelik bir direnç ve güceniklik oluşur. Böylesi bir direnç ve güceniklik, erişkini kendine güvenen, özerk, yenilikçi, düşünen, araştıran ve tartışan birey yerine kendine güvenmeyen, kendini değersiz gören, başkasına bağımlı birey haline getirir.

* ÖKSÜRÜK & AKUT & ETİYOLOJİ:

Akut öksürüğün en sık nedeni akut solunum yolu enfeksiyonlarıdır.

* ÖKSÜRÜK & FİZYOLOJİ:

Öksürme ancak hava akımının hızlı olduğu büyük havayollarında etkindir. Öksürme, mukus tabakası ancak 300 mikron kalınlıkta ve belirli viskoelastik özelliklere sahip olduğunda en etkilidir. İntraplevral basıncın 100 mm.Hg 'nın üstüne çıkışından sonra glottis açılır. Trakea ve büyük bronşlar öksürük esnasında önceki çaplarının 1/5 'ne kadar daralabilir. İntratorasik basıncın yüksekliği havayollarını daralttığı için hava akım hızı artar ve böylelikle jet bir akım meydana gelmiş olur. Öksürük esnasında küçük havayollarının kompresyonu, bir süt sağma etkisi meydana getirir. Öksürme eylemi sırasında yüksek intratorasik basıncın etkisiyle glottis açıldığında yumuşak damak da yükselerek nazofarinksi kapatır. Böylelikle iritan madde ağız içine gider.

* ÖKSÜRÜK & KOMPLİKASYON:

- 1) İstirahat ve uyku düzeninde bozulma
- 2) Nefes darlığı, baş ağrısı, zayıflama, kusma ve göğüs ağrısı
- 3) Hemoptizi, spontan pnömotoraks, ciltaltı ve mediasten amfizemi
- 4) Kaburga kırığı (öksürüğe bağlı kosta kırığı genellikle 7. kostadadır)
- 5) Konjuktiva damarlarında yırtılma
- 6) Karın içi basıncının artması nedeniyle inguinal ve diskal herniler
- 7) Öksürük senkopu

* ÖKSÜRÜK & KRONİK & EPİDEMİYOLOJİ:

Üç bazı yazarlara göre 8 haftanın üzerinde süren öksürüğe kronik öksürük denir. Sigara içen erkeklerin %30'u, kadınların ise %25'i kronik öksürükten yakınırlar. Kronik öksürük görülme oranı, sigara içmeyen bireylerde %14 ile 23 arasında değişmektedir. Göğüs hastalıkları polikliniğine yapılan başvuruların %10-38'ini kronik öksürük yakınması olan hastalar oluşturmaktadır. ABD'de öksürük tedavisinin yıllık maliyeti 1 milyar ABD dolarından fazladır.

* ÖKSÜRÜK & KRONİK & ETİYOLOJİ:

Astım, çocukluk yaş grubunda kronik öksürüğün en sık görülen nedenidir (Hollinger LD, Sanders AD. Laryngoscope 1991; 101: 596-605). Erişkinde kronik öksürüğün en yaygın görülen nedenleri postnazal akıntı sendromu, astım ve gastroözofajeal reflüdür (Palombini BC, et al. Chest 1999; 116: 279-84). İleri yaşlarda astım sıklığı azalırken, gastroözofajeal reflü sıklığı artmaktadır. Irwin RS ve arkadaşlarının (Am Rev Respir Dis 1990; 141: 640-47) 101 olguluk serilerinde, kronik öksürüğün en sık nedeni postnazal akıntı sendromu olarak bildirilmiştir.

18 aylıktan 6 yaşa kadar olan çocuklardaki kronik öksürüğün başta gelen nedeni kronik sinüzittir. Kronik sinüzitli çocukların yaklaşık yarısında astma vardır.

Kronik öksürüğü olanlarda bronşiyal hiperreaktivite belirgin derecede yüksek değildir ama sigara anamnezi de yoktur. Kronik öksürük steroide iyi yanıt verir. Olguların % 75 'nde normal akciğer grafisi vardır. Normal grafisi olanların % 26 'sı astma, % 16 'sında postnazal akıntı vardır. Olguların % 25 'nde anormal akciğer grafisi vardır. Anormal grafi saptananların % 37 'si kanser, % 16 'sı tüberküloz, % 16 'sı sarkoidoz, % 10 'u hipersensitivite pnömonitisidir. Kronik persistan öksürüğü olanlarda özefajeal asid klirensi bozuk olarak bulunmuştur.

Yatınca artan öksürük sol kalp yetmezliği dışında mediasten tutulumu olan sarkoidoz ve lenfanjitis karsinomatoza 'da da görülebilir (Kayacan O. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2004; 52: 285-99).

* ÖKSÜRÜK & PATOLOJİ:

Öksürük refleksi; dış kulak yolu, burun, farinks, larinksten başlayarak tüm solunum yollarından mediasten veya parietal plevradan kalkabilir. Kalp yetmezliğinde J reseptörlerinin uyarılmasıyla

öksürük meydana gelebileceği gibi retroözefajeal reflüde vazovagal reflekslerle de öksürük ortaya çıkabilir. İki haftanın üzerindeki öksürüklerde akciğer grafisi çekilmesi gerekmektedir. Öksürük her yıl 3 aydan fazla sürdüğü zaman kişinin kronik bronşiti olduğunu gösterir.

*** ÖKSÜRÜK & REFLEKS:**

Öksürük aspirasyona karşı akciğerleri koruyan ve aşırı miktarda yapılan sekresyonun atılmasını sağlayan bir reflekstir. Nervus glossofaringeus 'un larinkste dağılan afferent liflerinin veya trakea, larinks, büyük bronşlarda bulunan nervus vagus duysal uçlarının uyarılmasıyla meydana gelmektedir. Öksürük refleksinin afferent yolu vagus aracılığıyla. Efferentleri ise epiglottisi kapatan nervus recurrens, diyafragmayı kasan nervus frenicus ve interkostal ekspirasyon kaslarının kontraksiyonuna yol açan spinal sinirlerdir. Öksürük refleksini başlatan sinir uçları asiner ünitelerde yani terminal bronşiyollerin periferinde bulunmazlar. Bu duyarlı uçlar büyük havayollarına doğru gidildikçe artar ve en kuvvetli olarak larinks, trakea ve ana bronşlardan kaynaklanır. Bununla birlikte farinks ve özefagus müköz membranlarında, plevra yüzeyinde ve dış kulak yolunda bulunan sinir uçlarından kalkan reflekslerle de öksürük meydana gelebilir. Özefajeal reflü, rinit öksürük refleksini fasilite eder.

Öksürme eylemi, tidal volümden daha fazla bir havanın inspirasyonu ile başlar. Daha sonra 0.2 saniye içinde intralüminal basınç 50-100 mm.Hg 'ya çıkar. Glottis açıldıktan sonra 0.5 saniye içinde zorlu ekspiryum manevrası da biter ve glottis kapanır.

*** ÖKSÜRÜK & RESEPTÖR:**

Öksürük esas olarak larynx ve alt solunum yollarından beyinsapına sinyaller gönderen sensoriyel reseptörlerin aktivasyonuna bağlıdır. Subepitelyal bölgede lokalize olan bu reseptörler 2 kategoriye ayrılmaktadırlar:

- 1) Hızlı adapte olan reseptörler
- 2) C tipi reseptörler

Her iki tip reseptör de pekçok kimyasal ve mekanik stimulusa yanıt verebilmektedir. C lifli reseptörlerin santral bağlantıları öksürük refleksini inhibe ederken bu liflerden açığa çıkan sensoriyel nöropeptidler hızlı adapte olan lifleri uyarak öksürüğe neden olabilirler. Öksürük refleksinin sensitivitesi ve cevap paterni periferik ve santral nervöz komunikasyona bağlı olduğu kadar bu iki tip reseptör arasındaki kompleks etkileşime de bağlıdır.

*** ÖKSÜRÜK & SINIFLAMA:**

- 1) Akut öksürük: Genellikle 3 haftadan kısa süren gelip geçici öksürüklerdir. Ancak bazı viral hastalıklarda 2 aya kadar uzayabilir. Akut bronşit, bronşiyolit, pnömoniler, üst solunum yolu enfeksiyonlarında görülür. Üç haftayı geçen öksürükler "nedeni bilinmeyen öksürük" olarak adlandırılır ve ileri incelemeler yapılır.
- 2) Kronik öksürük: Öksürüğün 2 aydan daha uzun süreye uzamasını tanımlar. Kronik bronşit, astım, bronşektazi, tüberküloz veya akciğer kanserine bağlı olabilir.
- 3) Nonproduktif öksürük: Üst solunum yolu enfeksiyonu, akut bronşit, bronşiyolit ve pnömonide başlangıçta kuru öksürük olabilir. Plevra, mediasten ve dış kulak yolundan kalkan öksürükler nonproduktif özellik taşırlar.
- 4) Produktif öksürük: Kronik bronşit, pnömoni, bronşektazi unutulmamalıdır.
- 5) Paroksizmal öksürük: Yaş yada kuru olabilir. Nöbetlere hastanın pozisyonu, allerjenle karşılaşması, yabancı cisim aspirasyonu yada psişik nedenler sebep olabilir. Akciğer ödeminde özellikle geceleri, yabancı cisim aspirasyonu ve psişik kökenli öksürüklerde özellikle gündüzleri paroksizmal nitelik vardır.
- 6) Pozisyonla artan öksürük: Mediasten hastalıklarında (trakeanın dıştan baskı altında kalması), dolaşım yetmezliklerinde, özefagus divertiküllerinde, diyafragma hernilerinde sırtüstü yatmakla öksürük artar.
- 7) Sabah öksürüğü: Sinüzit, bronşektazi, soğuk allerjilerinde görülebilir. Ancak en sık nedeni sigaradır. Sigara irritasyonuna bağlı bu öksürük "sigara öksürüğü" olarak tanımlanır ve kronik bronşitin bir ön belirtisi olarak kabul edilir.

*** ÖLÜ BOŞLUK:**

Ölü boşluk sebebiyle solunumun % 20-30 'u lüzumsuz olarak yapılmakta ve her solunum volümünün ancak % 70-80 'i gaz değişimine katılabilir. Ölü boşluk normal bir erişkinde 150-160

ml 'dir. ölü boşluk/idal volüm = % 30. Egzersiz sırasında apekslerin perfüzyonu arttığı için fizyolojik ölü boşluk hacmi azalır. Trakeostomi anatomik ölü boşluğu % 60 azaltır. Anatomik ölü boşluk = Burun, ağız, farinks, larinks, trakea, bronşlar ve respiratuvar bronşiyollere kadar uzanır.

Alveoler ölü boşluk = Herhangi bir hastalık nedeniyle alveolün perfüzyonu durduysa bu durum geçerlidir.

Fizyolojik ölü boşluk = Anatomik + alveoler ölü boşluk olup şu formülle hesaplanabilir:

$$(\text{idal volüm}) \times (\text{PaCO}_2 - \text{PeCO}_2) / (\text{PaCO}_2)$$

* ÖSTAKİ KANALI: BAKINIZ TUBA ÖSTAKİ

* ÖSTROJEN & BİYOKİMYA:

Östrojenlerin androjenlerden farkı yan zincir (C20-21) içermemeleridir. C19 'da metil grubu östrojenlerde yoktur.

* ÖSTROJEN & DOĞUM:

Östrojenler pelvisteki çeşitli ligamanları ve sakroiliak eklemi gevşeterek simfizis pubisi esnek hale getirirler.

* ÖSTROJEN & FARMAKOLOJİ:

Sülfataz ve glukronidaz östradiolü suda eriyebilen inaktif formlarına dönüştürür. Normal endometriumda bu enzimler olduğu için endometrium, östrojenin hiperplazik etkisine karşı kendisini korur. Östrojenler karaciğerde glukronid ve sülfatlarla konjuge olarak, % 20 safra ve % 80 idrar ile atılırlar. Östrojenlerin periferik organlardaki esas inaktivasyon yolu katekol östrojene giden metabolik yoldur. Gebelikte fetal karaciğerde E2 → E4 'e dönüşerek inaktive olur. İdrarda ve plasentada en bol bulunan östrojen: E3 (östriol). Östron, östradiole dönüşebilir. E3 yolundaki metabolitlerin hepsi periferik organlarda etkilidir. Çünkü E3 yolundaki metabolitlerin hepsi E2 (östradiol) reseptör proteinine bağlanabilir. Anne idrarındaki E3 fetal sürrenal dokusu kökenlidir ve ilk 3 aydan sonra fetus sağlığının önemli bir kriteridir. Östrojenin, periferik dokularda aromatisasyonu sonucu androjenler meydana gelir. Östrojenlerin % 80 'i idrarla atılır. Östron menapoz sonu östrojendir.

Normal adet gören kadınların dışkı ve idrarlarında eşit miktarda östrojen vardır. Gebe kadının karaciğerinin östrojen yönünden zengin olduğu bilinmektedir. Miyadında bir insan gebeliğinde safradaki östrojen içeriği kandakinin 3 katıdır (östrojenin enterohepatik dolanımı).

* ÖSTROJEN & FİZYOLOJİ:

Östradiol ve östron, Graff folikülü sıvısının esas unsurlarıdır.

Östrojen LTH salgısını artırır. Hipofizdeki "gebelik hücreleri" aslında laktotroplar olduğuna göre, östrojen uyarısı hipofiz bezinin gebelik sırasındaki artmış büyüklüğünün nedenini açıklıyor. Östradiolün hipofiz hücre kültürlerindeki etkisi LH serbestleşmesi değil hücrede LH sentezini uyarmaktır. Östrojen, L-sistin aril amidaz enzimini indükleyerek LRH 'yı parçalar. Östrojen, parasempatikotoniktir ve aynı zamanda oksitosinaz 'ı da indükler.

Östrojenin Müller kanalından türemiş tüm dokular üzerine selektif bir trofik etkisi vardır. Vajinanın kornifikasyonu, östrojen etkinliğinin bir göstergesidir. Östrojen doku kanlanmasını artırarak uterusda endometrium ve kas katını geliştirir. Myometriyumun ritmik kasılma yeteneği östrojen hakimiyeti altında doruk noktasındadır. Östrojen tuba motilitesi, meme kanal sisteminin büyümesi, meme başı erektilesi, areola pigmentasyonundan sorumludur.

* ÖSTROJEN & KAN:

Östrojen, birçok özgül kan proteininin (tiroid bağlayıcı globulin, transkordin, anjiyotensin, fibrinojen, aldosteron bağlayıcı protein, pıhtılaşma faktörü 9) 'ün artışına yol açar. Östrojen pıhtılaşma faktörlerinden 2, 7, 9, 10 'u artırırken fibrinolitik aktiviteyi azaltır. Östrojen eritrosit volümünü arttırmaz ama plazma volümünü artırır.

* ÖSTROJEN & KARDİYOVASKÜLER:

Renin artışına yol açarak % 5 olguda hipertansiyon meydana getirir.

*** ÖSTROJEN & KEMİK:**

Östrojen osteoblastik aktiviteyi arttırmaktadır. Östrojen yokluğunda kemiğin parat hormona duyarlılığı artar.

*** ÖSTROJEN & METABOLİZMA:**

Östrojenler hafif anabolik, progesteron ise hafif katabolik etkilidir. Östrojenler, metabolizma hızını testosteronun 1/3 'ü kadar arttırırlar. Östrojenler yağı göğüs, derialtı ve kalçada biriktirirler.

Östrojen, insülin yapımını uyarır. Hatta pankreası çıkarılan köpekte karaciğer üzerine etkiyle glukozüriyi kontrol altına alır.

*** ÖSTROJEN & RESEPTÖR:**

Vasküler endotel hücrelerinde östrojen reseptörü vardır. Meme, beyin ve hipofizde östrojen reseptör konsantrasyonu yüksektir. Östrojen ve progesteron için hem myokarda hem koroner damarlarda reseptörler vardır.

*** ÖSTROJEN & SENTEZ:**

Androstenedion, östronun ön maddesidir. Siklus ortasında overin periferik kana androstenedion katkısı % 70 'dir. Östrojen, folikül, testis, adrenal ve plasentada sentezlenir. Östrojen, başlıca 3 şekilde sentezlenir:

- 1) Corpus luteum 'da progesteron üzerinden
- 2) Foliküllerde dihidroandrosteron üzerinden
- 3) Over stromasında dihidroandrosteron veya testosteron üzerinden

*** ÖSTROJEN & TİROİD:**

Kadında tiroid hastalıkları daha sıktır. Östrojenler tiroid bağlayıcı globulini arttırırlar. Hipertiroidide bu kez östrojen bağlayıcı protein artar. Hipertiroidide östrojen aktivitesinde belirgin artış meydana gelir. Hipertiroidi östrojen metabolizmasını östriol yolundan katekol-östrojen yoluna kaydırır. Sonuçta periferik östrojen etkinliği azalırken, santral sinir sisteminde östrojen etkinliği artar. Hipotiroidizmde cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin azalır. Biyolojik yönden etkin östrojenler artar. Androstenedionun testosteron üzerinden östrojenlere dönüşümü artar. Kadınlar hipertiroidi ve miks-ödeme eğilimlidir.

*** ÖTANAZİ:**

Dayanılmaz ve tedavi edilemez acılarını dindirmek amacıyla hastaya tıbbi yolla, öldürücü bir maddenin uygulanmasıdır.

*** ÖZEFAGUS & ANATOMİ:**

Özefagus, normalde arkus aorta nedeniyle bir miktar sağa deviyedir. Kalbin arka kenarından sonra hafifçe sola doğru kıvrılır. Hiatusa aortanın solundan geçer.

*** ÖZEFAGUS & KANSER:**

Erkeklerde sıktır. Yalnız Plummer-Wilson sendromu yüzünden üst özefagus kanseri kadında daha sıktır. Familial keratoz, akalazyia, özefagus divertikülü, özefagus kostik yanık zemini, reflü özefajit, Barret özefagusu gibi patolojiler özefagus kanseri için predispozan faktörlerdir. Yine hiatus hernilerinde özefagus kanseri sıktır (Dawsen Sendromu). Servikal özefagusda ülserö, torakal özefagusta polipoid, alt özefagusta infiltratif kanserler sıktır. Özefagus kanseri tanı konulduğunda % 25 rezektablardır. Özefagus kanseri aspirasyon pnömonisi ve akciğer apsesi, plevra invazyonu nedeniyle plevral efüzyon meydana getirebilir.

*** ÖZEFAGUS & RÜPTÜR:**

Özefagoskopi, rijid bronkoskopi, yabancı cisim, özefagus kanseri, operasyon ve travmalar sonucunda özefagus rüptürü meydana gelebilir.

*** ÖZEFAGUS & VARİS:**

Baryum verilerek yapılan radyogramda solucan veya inci kolye görünümü vardır.

*** P53:**

Hücrede DNA hasarı oluştuğunda hücre siklusu üzerinde fren işlevi gören bir gendir. İnsanlardaki malinyitelerde en sık mutasyona uğradığı bildirilen gendir. 17 kromozomun kısa kolunda lokalizedir. DNA hasarına yanıt olarak artan P53 proteini, hücre siklusunun G1 evresini uzatarak hücreye DNA kırılmalarının onarılması için zaman kazandırır. Belirli P53 segmentleri, özellikle ekson 5-9, evölüsyonel olarak korunurlar; bu segmentlerin, olasılıkla DNA 'ya bağlanmayı belirleme yoluyla, işlevsel bir P53 fosfoproteininin üretiminde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. P53 proteininin nükleer akümüasyonu P53 tümör süpressör genin mutasyonu ile yakından ilişkilidir.

*** P53 & KARSİNOGENEZİS:**

İnsan karsinogenezis sürecinde en sık saptanan tümör süpressör gen mutasyonları P53 genini ilgilendirmektedir. P53 hem kanser profilaksisinde hem de tedavisinde önemli bir hedeftir. Bu nedenle kanserli olgularda P53 fonksiyonunu düzenlemek için çeşitli tedaviler üzerinde çalışılmaktadır (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 411s).

*** P53 & AKCİĞER KANSERİ:**

Cynowska ve arkadaşları yaptıkları çalışmada nükleer P53 depozisyonunun en sık epidermoid karsinomda bulunduğunu bildirmişlerdir. Ancak nükleer P53 pozitifliği ile tümör büyüklüğü ve lenf nodu tutuluşu arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır (Eur Respir J 1994; 7 suppl 18: 245s).

*** PAF: Platelet-Activating Factor**

PAF, doymuş ve doymamış 1-O-alkil ve 1-O-açıl analoglarına ek olarak asetilfosfoglisericid içeren polar grupları taşıyabilen geniş bir mediyatör ailesini temsil etmektedir. PAF, aktive edilmiş eozinofil, nötrofil, bazofil, trombosit, monosit, makrofaj ve mast hücrelerince sentezlenmekte, doku düzeyinde daha çok parakrin etkiye sahip bir mediyatör olarak kabul edilmektedir. PAF, adından da anlaşılabilir olduğu üzere trombositlerde agregatuvar ve sekretuvar cevaba neden olan bir lipid mediyatördür. Bununla beraber PAF eozinofil, nötrofil ve monositlere de etki gösterebilmektedir. PAF eozinofil lökosit ve monositlerin vücut boşluklarındaki migrasyonlarını nonspesifik olarak artırırken nötrofil ve eozinofillerin kemotaksis, agregasyon ve degranülasyonlarını da stimüle etmektedir. PAF kısmen nötrofillere esasen eozinofil lökositlere kemotaktik aktivite göstermektedir. PAF insan eozinofilleri için hem kemotaktik hem kemokinetik etkilidir. PAF 'ın eozinofillere gösterdiği kemotaktik aktivite ECF-A 'nın 100 katı olup kemokinlerin saptanmasından önce allerjik reaksiyonlarda serbestlenen en potent eozinofil kemotaktik faktörün PAF olduğu ileri sürülmektedir.

*** PAF & AKCİĞER:**

PAF 'ın intravenöz enjeksiyonundan 1 dakika sonra bronkokonstriksiyon ve bronşiyal epitelde dejeneratif lezyonlar ortaya çıkmaktadır. 3 dakika sonra alveoler septa ve lümene trombosit diyapedezi meydana gelmektedir. PAF 'ın bronkospazm oluşturuucu etkisi için ortamda trombositlerin varlığı gerekir. Bu etkilere endotelial bozulma ve hipotansiyon da eşlik etmektedir. PAF enjeksiyonundan 1 saat sonra bronşiyal duvarda eozinofil lökosit infiltrasyonu, 24 saat sonra ise bronşiyal epitel deskuvamasyonu oluşmaktadır. PAF, intravenöz verilimini takiben 1. dakikada başlayan 5. dakikada maksimum düzeyine ulaşan ve 10. dakikada ortadan kalkan trakeal vasküler permeabilite artışına neden olmaktadır. PAF havayollarında goblet hücre hiperplazisi, müsin gen ekspresyonu, düz kas hiperplazisi ve bronşiyal hiperreaktiviteyi de indükleyebilmektedir. Görüldüğü üzere PAF tek başına nerdeyse astımın tüm karakteristik özelliklerini oluşturabilen bir mediyatördür. Buna karşın PAF ile ilgili çalışmalar bu mediyatörün insan havayollarında dominant bir etkinlik taşımadığını göstermiştir. Bunun nedeni PAF 'ın bu etkileri sekonder mediyatörler üzerinden göstermesi olabilir. Hakikaten de PAF 'ın eozinofilotaktik etkisini protein yapıda bir faktör üzerinden gerçekleştirebileceği bildirilmiştir. Bununla uyumlu olarak PAF inhalasyonuna verilen bronşiyal hiperreaktivite ve havayolu granülosit akümüasyonunun 5-lipoksijenaz inhibitörleriyle engellenebileceği öne sürülmüştür. PAF sistemik damarlarda vazodilatasyon, pulmoner damarlarda vazokonstriksiyon yapar. Ayrıca pulmoner vasküler düz kas hücresinden endotelial growth faktör salgılatmaktadır.

*** PAF & ANTAGONİST:**

PAF antagonistleri, allerjenin indüklediği bronkokonstriksiyonu, bronşiyal eozinofiliyi, plevral eozinofiliyi ve bronşiyal hiperreaktiviteyi inhibe edebilirler. Bununla beraber bu etkileri sınırlı bir düzeydedir. PAF antagonistleri antijenin indüklediği erken ve geç faz astmatik yanıtlar üzerinde önemli bir etkinlik göstermeseler de astım dışı tablolarda kullanılabilirler. PAF antagonistleri kornea transplantasyonundan sonra allograft eozinofil akümülyasyonunu ve graft vaskülarizasyonunu geciktirmektedirler.

* PAF & EOZİNOFİL LÖKOSİT:

PAF 'a maruz kalan eozinofil lökositler yayvanlaşır, mikrovillus ve lamellipoda formasyonlarını kaybederler. Bu etki PAF 'la temastan 25 dakika sonra maksimum düzeyine ulaşır ve reversibldir. PAF ile stimüle edilen eozinofiller sferik yapılarını elipsoid hale getirirler, granülleri şişer ve veziküllü hal alır. Granüller membrana doğru harekete geçerler veya birbirleriyle birleşme eğilimi kazanırlar.

Eozinofillerin PAF 'a verdiği kemotaktik yanıt GM-CSF ile artarken IL-3 ile baskılanmaktadır. Önceden IL-5 'e maruz bırakılan eozinofillerin PAF 'a verdiği kemotaktik yanıt ise artmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen IL-5 'in eozinofillerde PAF reseptör sayısını arttırmasıdır. PAF reseptörleri eozinofiller dışında nötrofil, monosit ve T lenfositlerde de bulunmaktadır. Literatürde atopik astımlıların eozinofillerinin sağlıklı bireylere göre daha fazla PAF reseptör mRNA ekspresse ettikleri ve bu nedenle PAF 'a abartılı yanıt verdikleri öne sürülmüştür. İnsanda nötrofil ve eozinofil lökositlerin muhtemelen farklı PAF reseptörleri taşıdığı sanılmaktadır. Düşük dozda PAF eozinofil lökositte intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu ve EPO salınımını tetiklerken yüksek konsantrasyondaki PAF süperoksid anyon sentezini harekete geçirmektedir. Bu gözlem eozinofil lökositte farklı afinite düzeyleri sergileyen en az 2 tip PAF reseptörü olduğunu (PAF-RI, PAF-II) göstermektedir.

PAF, reseptörüne bağlanınca membranla ilişkili bir GTPaz stimüle olmaktadır. Bu enzim bir G proteinin alfa subünitine GTP bağlamaktadır. Ardından pertussis toksine duyarlı olan G proteinleri fosfoinozotidleri yıkarak inozitol trifosfat düzeyini arttırmaktadır. Bunu intrasellüler kalsiyum depolarının boşalması izlemektedir. İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artışı ise aktin polimerizasyonunu indüklemektedir. PAF aynı zamanda kalsiyumla aktive olan potasyum kanallarını da açmakta, eozinofil lökositte "lipid body" oluşumunu stimüle etmektedir.

PAF eozinofillerde kemotaktik sinyal oluşturduğu gibi aktivasyon sinyali de oluşturmaktadır. PAF, normodens eozinofilleri hipodens hale geçirebilmekte, EPO gibi granüler proteinlerin salınımına neden olmakta, TxA2, TxB2, PGD2, PGE1, PGE2 gibi siklo-oksijenaz yolu metabolitlerinin; LTB4 ve LTC4 gibi lipoksijenaz yolu metabolitlerinin sentezini tetiklemektedir. Bununla beraber PAF 'ın eozinofillerde LTC4 sentezini arttırıcı etkisinin astımlılarda gözlenebildiği ancak normal bireylerin eozinofillerinde PAF 'ın böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

PAF 'ın eozinofillerde hem kemotaktik hem aktivatör sinyal yaratabilmesi ve eozinofillerin de bol miktarda PAF üretebilmeleri nedeniyle PAF aracılı mekanizmaların eozinofilik enflamasyonu şiddetlendirebileceği düşünülebilir. Ancak PAF 'ı metabolize eden enzimler nötrofil ve eozinofil lökositlerde de bulunmaktadır.

PAF kemotaktik bir ajan olmakla beraber eozinofillerin endotele adezyonunu da arttırmaktadır. PAF eozinofillerde ICAM-1, LFA-1 ve Mac-1 ekspresyonunu arttırırken L-selektin ekspresyonunu azaltmaktadır. Buna karşın anti-CD18 monoklonal antikorları PAF 'ın indüklediği eozinofil adezyonunu ancak bir ölçüde engelleyebilmektedir. Bu da beta 2 integrin dışı bazı mekanizmaların da PAF aracılı eozinofil-endotel adezyonunda rol aldığını göstermektedir. Literatürde hipodens eozinofillerin normodens olanlara göre endotele daha fazla adherans gösterdiği bildirilmektedir. PAF ise eozinofillerde hipodens transformasyonu tetiklerken bir bakıma eozinofil lökositin adezif yeteneğini de arttırabilmektedir.

PAF, trombositlerden ayrıca faktör 10 'nun salgılanmasına neden olur. Faktör 10 'nun kendisi de eozinofillerin bronşlara kemotaksisine neden olur. PAF eozinofillerden major bazik protein salınımı için çok etkili bir uyarandır. PAF enjeksiyonuyla oluşan enflamatuvar değişiklikler 1 ay kadar sürer (kronik enflamasyon oluşturuıcı etki).

PAF analogunun plevral aralığa verilmesinden 6 saat sonra ortaya çıkan bir bileşiğin eozinofil lökositlerin proliferasyonunu tetiklediği saptanmıştır. Bu faktörün IL-3, IL-5 ve GM-CSF 'den bağımsız bir mekanizma üzerinden etkisini gösterdiği sanılmaktadır. Bununla beraber PAF, insan umbilikal kord

kanındaki hematopoetik prekürsör hücrelerde IL-3 sentezini de arttırarak eozinofillerin farklılaşmasına yardım edebilmektedir.

*** PAF & FİZYOLOJİ:**

Pulmoner ve intestinal düzkasları direkt olarak kasar. PAF, tıpkı TNF alfa ve IL-1 gibi, fosfolipaz A2 aktivasyonuna neden olur. Düşük konsantrasyonda PAF nötrofil duyarlılığını arttırır. Başlıca etkileri nötrofil adezyonu, bronkovazokonstriksiyon ve permeabilite artışıdır. PAF, ayrıca aminoasid metabolizmasını da uyarır.

*** PAF & SENTEZ:**

Muhtemelen fosfolipaz A2 aracılığıyla membrandan açığa çıkan bir eikozanoiddir. PAF enflamatuvar hücrelerin membran lipidlerinden oluşur. Fosfolipaz A2 'nin etkisiyle fosfatidil kolinden lizofosfatidil kolin oluşmakta ve daha sonra asetil transferaz enzimi katalizörlüğünde düşük molekül ağırlıklı PAF meydana gelmektedir. PAF mastosit, alveoler makrofaj, T lenfositler ve özellikle de eozinofillerden kaynaklanır. PAF için en zengin kaynak eozinofillerdir. Tip 2 pnömositler de PAF sentezleyip alveoler boşluğa serbestleyebilirler.

*** PAKLİTAKSEL:**

Taksanların ilk üyesi olup küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde tek ajan olarak % 25 'lik yanıt oranına ulaşmıştır. Platinli bir ajanla kombine edilen paklitaksel rejimleri ise % 35-47 'lik yanıt oranlarını yakalamıştır. Antimikrotübüler bir ajan olup mikrotübül ağının reorganize olmasını engeller.

*** PALEOSPİNOTALAMİK TRAKTUS:**

Ağrının affektif ve otonomik özelliklerinin oluşmasında rol oynar. İkiye ayrılır:

- 1) Spinoretiküler traktus: retiküler formasyonda sonlanır.
- 2) Spinomezensefalik traktus: talamusun mediyal, intralaminer ve posterior nukleusunda sonlanır.

*** PALLOR:**

Solukluk demektir. Anemi, kronik üremide pallor görülebilir.

*** PAN:**

Tüm demektir. Örnek: Pan_creas: tüm et (Creas:et)

*** P-ANCA: (Periferik ANCA)**

İlgili antijen myeloperoksidazdır. İlişkili klinikler Churg-Strauss sendromu, poliarteritis nodosa, Wegener granülomatozisi, anti-glomerüler bazal membran hastalığı, sistemik lupus eritematozus ,mikroskopik poliarterit, hidralazin.

p-ANCA 'nın oluşabileceği diğer antijenler elastaz ve laktoferrindir. Sistemik lupus eritematozus ve hidralazin kullanımında elastaza karşı p-ANCA gelişirken, SLE ve romatoid artritte laktoferrine karşı p-ANCA gelişmektedir.

*** PANCOAST TÜMÖRÜ: BAKINIZ BRONKOJENİK KANSER & PANCOAST**

*** PANDY: % 3 'lük formol**

*** PANKREAS & ANATOMİ:**

60-120 gram ağırlığında, 10-15 cm. uzunluğunda nodüler bir organdır. Pankreasın sempatikleri T6-T10 'dan gelir. Arteria mesenterica superior pankreasın processus uncinatus 'undan geçer. Splenik arter, pankreas boyunca dallar verir. % 70 koledok ve Wirsung kanalları birleşiktir.

36. haftada fetal pankreas matür hale gelir. Yani 36. haftanın üzerindeki gebelikleri sezeryan ile yapabiliriz.

Pankreasın muayyenesinde Mallet-Guy yöntemi kullanılabilir. Sağ tarafına yatırılan hastaya doktor sol eliyle arkus kostaryumdan girerse mide sağa kayar ve vertebralara kadar ulaşılabilir.

*** PANKREAS & FİZYOLOJİ:**

Pankreas suyu pH: 8-8.3, renksiz, kokusuz, görünümü kaya suyu, tadı içme sodası gibidir. Kanal içi basınç: 7-10 cm.H₂O iken yemekte veya morfinle 30 cm.H₂O 'ya çıkar.

Pankreas hastalıklarında oluşan egzokrinopati nedeniyle steatore, bol dışkı, dışkıda sindirilmemiş gıdalar gözlemlenebilir.

*** PANKREAS & HİSTOLOJİ:**

Langerhans adacıkları kuyrukta sıktır. % 20 'si alfa, % 79 'u beta, % 1 'i delta hücrelidir. Delta hücresi somatostatin salgılar. Somatostatin tüm gastrointestinal salgıları durdururken glukagon pankreas salgısını durdurur.

*** PANKREAS & KANSER:**

% 90 duktal hücrelerden gelişir. Tüm kanserlerin % 1-3 'üdür. % 75-95 pankreas başındadır. Yaşlı birinde karında belirsiz ağrılar, iştahsızlık, zayıflama, bazan de epigastriyumda oyuncu nitelikte bir ağrı olursa pankreas kanserinden şüphelenmek gerekir. Ağrı kolik tarzında olabilir. Sırtüstü yatınca ağrı artar. Ascit varsa artık olgu inoperabldır.

Olguların yarısında CA-50 ve CA-19.9 pozitifdir. Hemen her pankreas kanserlide kilo kaybı vardır. % 70 olguda sarılık, % 30 olguda hidrops gözlenir.

Pankreas kanseri tümörlere bağlı ölümlerin % 5 'inden sorumludur. Pankreas kanserlilerin % 70 'i irrezektabldır. Pankreas kanserli olgular ortalama 1 yıl yaşarlar. Zaten pankreas kanseri tanısı konuncaya kadar 3-4 ay da geçer. Vakaların % 80-90 'nda kalsifikasyon vardır.

*** PANREATİK PANNİKÜLİT:**

Pannikülitin nedeni lipaz ve amilazın lenfatik veya kan yoluyla yağ lobüllerine gelerek trigliseridleri serbest yağ asitleri ve gliserole hidrolize etmeleridir. Subkutan nodüller tipik olarak bacaklarda gelişir. Vaskülitiz lobüler pannikülit vardır. Erken dönemde hayalet hücreleri, yağ nekrozu ve kalsiyum sabunlarının görülmesi tanıya yardımcıdır.

*** PANKREATİT & AKUT & ETİYOLOJİ:**

Etiyolojide safra ve safra yolları hastalıkları (% 45-50 olguda kolelitiyaz vardır), alkolizm, travma (ERCP hipertrigliseridemi, ilaçlar, bakteri-viruslar, nörojenik, hiperkalsemi, immünolojik-allergik nedenler) vardır.

*** PANKREATİT & AKUT & KLİNİK:**

Klinikteki olguların % 90-100 'ünde şiddetli karın ağrısı, % 70-90 'nda bulantı-kusma, % 70-80 'nde meteorizm, % 60-80 'nde subileus, % 50-70 'nde assit, % 40-50 'sinde ateş, % 20-50 'sinde şok, % 30-40 'nda muskuler defans, % 20-30 'nda solunum yetmezliği, % 15-20 'sinde plevral efüzyon mevcuttur.

Hastanın içinde sıkıntı ve korku hissi vardır. Göğüs hareketleri ağrıyı arttırdığı için solunum yüzeysel ve sıktır. Akut pankreatitten 12 saat sonra ileus belirtileri olur. Akut pankreatitlide % 25 sarılık vardır ama bu sarılık 5-6. gün ortaya çıkar. Ağrının şiddetine rağmen defans musküler nerdeyse hiç yoktur.

Johnson, akut pankreatitte göbek etrafında 4 cm 'lik bir yerin sarardığını görmüştür. Pankreas retroperitoneal olduğu için, pankreasın önündeki mide, omentum minus parietal peritonun tahrişine engel olur ve defans minimumdur. Akut pankreatitte sol kostovertebral açının basmakla ağrılı olmasına (Mayo-Robson) bulgusu denir. Akut pankreatitte 3-5. günde göbek etrafında mavi lekeler (Cullen arazı) veya göğüste mavi lekeler (Grey-Turner Belirtisi) gözlemlenebilir. Akut pankreatit ileri evrelerinde distansiyon olur, peristaltizm azalır veya yok olur.

*** PANKREATİT & AKUT & KOMPLİKASYON:**

Akut pankreatit kronik pankreatite dönüşebilir. Akut pankreatitten 4-5 gün sonra bursa omentalisde toplanan doku artıkları, doku sıvıları ve enzimler PSEUDOKİST formasyonuna neden olur. Pseudokist en sık görülen komplikasyondur. Dıştan bakınca epigastriyumda ağrılı bir kitle görürüz. Akut pankreatit kalsifikasyon ve apseleşmeye de gidebilir. Seroza tahrişi sonucu assit ve plevral efüzyon oluşabilir. Akut pankreatitte % 10-20 böbrek yetmezliği, % 10-15 ansefalopati olur. Pankreatitte retroperitoneal hematoma olunca emilen HEM bilirubini artırır.

*** PANKREATİT & AKUT & LABORATUVAR:**

Amilaz 200 somogy veya 64 Wolgemuth ünitesinin üzerindedir. Morfin enjeksiyonu, peritonit, duodenal ülser perforasyonunda da amilaz düzeyi artar. Akut pankreatitte lipaz daha geç yükselir. Akut pankreatitte yaygın yağ nekrozu olduğu için hipokalsemi gelişebilir.

*** PANKREATİT & AKUT & PATOGENEZ:**

Pankreatit esnasında açığa çıkan elastaz hemorajiye yol açarken serbestlenen fosfolipaz A lizolesitin oluşumu ve şok akciğerine neden olur. Tripsin deşarjı şok, proteoliz, koagülopati, kinin salınımına yol açar. Yine kallikrein de kinin salınımına yol açar. Kininlerin ödem, ağrı ve vazodilatasyon yaptıklarını biliyoruz. Vazoaktif aminler salındığı için su-elektrolit dengesi bozulur.

*** PANKREATİT & AKUT & TEDAVİ:**

Operasyon morbiditeyi arttırır. Ancak nekrotizan pankreatitte cerrahi şarttır.

*** PANKREATİT & KRONİK & ETİYOLOJİ:**

Batı ülkelerinde kronik pankreatit % 80-90 nedeni kronik alkolizmdir. Kronik alkoliklerde pankreas egzokrin sekresyonunda yüksek oranda protein vardır. Kronik pankreatit oluşması için 6-10 yıl devamlı alkol alınması gerektiği öne sürülmüştür. Bununla beraber kronik alkoliklerin ancak % 13 kadarında siroz veya kronik pankreatit gelişmektedir.

Safra taşlarına bağlı kronik pankreatit oranı çok azdır. Çünkü kolelitiyazise bağlı akut pankreatitte enflamasyon geçtikten sonra pankreasta tam bir fonksiyonel ve morfolojik iyileşme meydana gelmektedir.

Pankreas kanalının tıkanıklığı (Papilla wateri enflamasyonu, pankreas kanalı darlığı, tümör, pankreas divisiumu). Pankreas divisiumu bir konjenital anormallik olup dorsal ve ventral pankreas kanallarının birleşmediği, bu sebeple egzokrin sekresyonun çoğunun papilla minor yoluyla duodenuma döküldüğü bir anomalidir. Genel popülasyonun % 10 'nda bu anomali vardır.

Kwashiorkor, Çöliak hastalıkta görülen kronik pankreatitin sebebi malnütrisyonudur. Kwashiorkor 'lu çocuklarda pankreas asiner hücrelerde zimogen granüller, endoplazmik retikulum, mitokondriler azalır ve sonunda atrofiye uğrarlar. Uzun süreli olgularda tüm organ fibröz dokuya dönüşür. Pankreasta kalsifikasyon yoktur. Karın ağrısı nadirdir. Diyare varsa genellikle enfeksiyon veya laktoz intoleransına bağlıdır.

Hiperparatiroidizme bağlı pankreatit oranı % 0.1-1.5 'dur. Kronik pankreatitli olguların % 15 'i idiyopatiktir.

*** PANKREATİT & KRONİK & KLİNİK:**

Kronik pankreatit 40 yaştaki erkeklerde sıktır. Kronik pankreatitlilerin çoğu akut enfamasyon atakları geçirirler. Pankreasın % 85-90 'ını harap olmadıkça görevini yerine getirir. Bu düzeyden sonra malabsorbsiyon, steatore ve diyabet ortaya çıkar. Malabsorbsiyonun 2 önemli bulgusu steatore ve azotoredir. Steatore, lipaz sekresyonunun normalin % 5-10 'nuna düşünce ortaya çıkar. Lipaz sekresyonu proteazlara göre daha önceden bozulduğu için steatore azotoreden daha erken ortaya çıkar. Kronik kalsifikasyonlu pankreatit vakalarının 1/3 'nde kolestatik sarılık vardır. Süresi ekseriya 1 haftayı geçmeyen sarılık, çoğunlukla nüks kronik pankreatit atakları sırasında görülür. Nadiren sarılık persiste olur. Bunun nedeni muhtemelen koledoka bası yapan pankreas başındaki bir pseudokist veya pankreas fibrozisine bağlı koledokta darlık oluşmasıdır.

Kronik pankreatit akut ataklar sırasında serum amilaz seviyesi yükselir. Ancak ileri dönemlerde serum amilazında yükselme olmaz. Bunun nedeni parankim kaybı ve gelişen fibröz dokunun enzimlerin kaçışını sınırlamasıdır.

*** PANKREATİT & KRONİK & PATOLOJİ:**

Hastalık önce pankreasın egzokrin bezlerinde başlar ve diğer kompartımanları da tutar. Pankreasta metaplazi alanları, kalsifikasyon görülebilir. Pankreas egzokrin salgısında bulunabilen protein tıkaçlar üzerine kalsiyumun çökmesiyle kalsifik alanların oluştuğu iddia edilmiştir.

*** PANKREATİT & KRONİK & PROGNOZ:**

1) Pankreas başındaki fibrozis koledok basısı yoluyla sarılık yapabilir.

- 2) Alkolizme bağı kronik pankreatit sekonder biliyer sirozun önemli bir nedenidir.
- 3) Akut enflamasyon atakları veya fibrozis nedeniyle transvers kolon tıkanıklığı görülebilir.
- 4) Büyük bir fonksiyonel rezervi olduğu için pankreas, egzokrin sekresyon kapasitesinin % 90 'nı kaybedinceye kadar malabsorbsiyon görülmez. Egzokrin yetersizlik gerek ilerleyici parankim harabiyatı gerekse sekresyonun duodenuma akmasını engelleyen ana kanalların tıkanıklığı sonucu ortaya çıkar.
- 5) Malabsorbsiyon A, D, E, K vitamin eksikliğine yol açar. A vitamini eksikliğine bağı gece körlüğü, D vitamin eksikliğine bağı osteomalasi, E vitamini eksikliğine bağı nöropati ve K vitamini eksikliğine bağı koagülopati görülebilir.
- 6) Hastalık kronikleştikçe enzim yapımının azalmasına paralel olarak bikarbonat sekresyonu da azalır. Böylece duodenal pH 'da normalin altına iner. pH 'ın 4 'ün altına inmesi durumunda malabsorbsiyon tablosu da ağırlaşır.
- 7) Hastaların % 60-70 'nde glukoz tolerans testi bozuktur. Bozuk olanların yarısında diyabet vardır. Buna karşın diyabetik ketoasidoz, mikroanjyopati ve nefropati nadirdir.
- 8) Hastaların % 75 'nde kilo kaybı meydana gelir. Bunun sebebi yemek korkusudur. Çünkü hastalar gıda almalarının ağrıyı arttırdığı veya alevlendirdiğini öğrenmişlerdir.

*** PANKREATİT & KRONİK & SEMPTOM:**

Kronik pankreatitte en önemli semptom ağrıdır. Ağrı hastaların % 95 'nde mevcut olup tipik olarak karın üst-orta nahiyesinden başlayarak her iki subkostal bölgeye ve hastaların yarısında arkaya yayılır. Ağrı kolik tarzında olmayıp künt ve şiddetlidir. Süratle maksimum düzeyine ulaşp sabit kalır. Öne eğilmekle azalır, sırtüstü yatmakla artar. Hastalığın ilerlemesiyle ağrısız devreler gittikçe kısalır, öyle ki neticede ağrı devamlı hale gelir. Alkol ve yağlılar nöbeti arttırır. Olguların 1/3 'nde ağrı spontan olarak düzelir. Ağrı pankreas kanalı dilatasyonuna veya peripankreatik sinirlerin enflamasyonuna bağı olabilir.

*** PANKREATİT & KRONİK & TANI:**

Düz batın grafilerinde hastaların % 30 'nda tesbit edilen kalsifikasyonlar, pankreas hastalığını düşündüren hiçbir bulgu olmadığı zaman dahi kronik pankreatit teşhisi koyduracak kadar patognomoniktir. Seri grafilerde kalsifikasyonların ilerleyici olarak yer değiştirmesi, büyüyen bir tümör veya pseudokist delili olabilir. Kronik pankreatit nüks atakları sırasında karnın içinde yağ nekrozu meydana geldiği zaman femur veya humerusta aseptik nekroz meydana gelebilir.

Batın ultrasonografisinde pankreasta atrofi, ekojenite azalması, pankreas kanalının 4 mm 'den fazla genişlemesiyle beraber olabilen kistik lezyonlar görülebilir. Batın BT 'de pankreas atrofisi, pankreas kenarlarında düzensizlik, kalsifikasyon veya kanal dilatasyonu saptanabilir.

Kronik pankreatit tanısında en hassas ve güvenilir radyolojik yöntemin ERCP olduğu bildirilmiştir. Erken evrede sekonder ve tersiyer kanallarda dilatasyon, ilerlemiş evrelerde yer yer stenoizlarla birlikte tipik "göller zinciri" manzarası saptanabilir. ERCP ile koledok stenozu ve pseudokistler gösterilebilir.

Mide-duodenum grafilerinde hastaların % 10-15 'nde mide büyük kruvaturda ve duodenum mediyal yüzünde dıştan bası saptanabilir. Ancak bu kronik pankreatit için teşhise götürücü değildir. Hipotonik duodenografi ile duodenum ikinci bölüm mediyal yüzünde normal mukozanın silinmesi en sık bulgudur. Papila wateri büyümesi neticesinde duodenal bulbusta "başparmak izi" bulgusu, mukozanın çentikli görünümü diğer nonspesifik bulgulardır.

*** PANNİKÜLÜS:**

Subkutan doku, temel ünitesi lipositlerin mikroskopik topluluğundan oluşan ve yaklaşık olarak 1 mm. çapındaki primer mikrolobüllerin biraraya gelmesiyle oluşan sekonder lobüllerden ibarettir. Sekonder lobüller fibröz septa ile çevrilmişlerdir. Bu oluşumlara pannikülüs denir. Pannikülüslerin arter ve venleri major septalar içinde bulunur.

*** PANNİKÜLİT:**

Enflamasyon primer olarak septada ise septal pannikülit, yağ lobüllerinde ise lobüler pannikülit denir. Pannikülitler klinik olarak ağrılı, eritematöz nodüller yaptıkları için eritema nodosumda ayırıcı tanıya gidilmelidir. Pannikülit malinyiteye eşlik edebilir. Travma, soğuk lobüler pannikülit yaparken silikon enjeksiyonu granülomlu lobüler pannikülit neden olur.

Post_steroid lobüler pannikülit, özellikle yüksek doz steroid alan çocuklarda steroidin birden kesilmesiyle ortaya çıkar. Weber-Christian hastalığında tekrarlayan ateşli nodüler pannikülit vardır. **BAKINIZ ERİTEMA ENDURATUM, KOLLAJENOZ PANNİKÜLİT, PANKREATİK PANNİKÜLİT, ENFEKTİF PANNİKÜLİT.**

*** PAPAVERİN:**

Fosfodiesteraz inhibitörüdür.

*** PAPİLLOM:**

Deri papillomu, derinin tüm tabakalarını içerir. Üzerindeki deride bulunan yağ-ter bezleri enfekte olursa ağrılıdır.

*** PARA:**

İnsan için en önemli pekiştirici paradır.

*** PARA-AMİNO SALİSİLİK ASİD:**

1946 yılında keşfedilen sentetik bir maddedir. Ancak 1952 yılında klinik kullanıma girmiştir. Sadece Mycobacterium tuberculosis 'e etkilidir. Folik asid biyosentezini bozarak bakteriyostatik etki gösterir. İzoniazid 'in inaktivasyonunu geciktirerek etki süresini uzatır. Gastrointestinal sistemden hızla emilir ve hızla insan vücudundan atılır. Karaciğerde asetillenerek böbreklerle atılır. Günlük doz 150 mg/kg. Ortalama günlük doz ise 12 gramdır. 500 mg 'lık tabletleri vardır. En sık yan etki gastrointestinal sistem irritasyonudur. İştahsızlık, bulantı ve kusma, diyare yapabilir. Peptik ülserle neden olabilir. Guvatrojendir. İlaç, sodyum retansiyonuna yol açabilir. Renal ve hepatik fonksiyon bozuklukları, cilt lezyonları, eozinofili ve eklem ağrıları ortaya çıkabilir (Öneş C ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 25-8).

*** PARADOKSAL NABİZ:**

En iyi sfigmomanometre ile ortaya konur. Status astmatikus da görülebilir.

*** PARAGONİMUS:**

Tatlı su kabuklularının çiğ veya az pişmiş olarak yenilmesi durumunda parazitlerin metaserkaryal kistlerinin ağız yoluyla alınması sonucu enfeksiyon oluşur. İleumda kistten çıkan larvalar barsak duvarını delip periton boşluğuna oradan da diyafragma ve plevrayı delerek akciğere ulaşırlar. 45. günden sonra akciğerlere yerleşen parazitler yumurtlamaya başlarlar. Erişkin parazitlerin çapı zamanla 4 cm 'e kadar ulaşabilir ve 20 yıl canlı kalabilir.

*** PARAINFLUENZA:**

Bu virus, genellikle kış aylarında kendini gösterir. Çocuklarda krup ve alt solunum yolu enfeksiyonu yapar. Farinjit, koriza ve erişkinlerde trakeobronşit ile seyredebilir.

*** PARALİTİK İLEUS: İLEUS 'A BAKINIZ**

*** PARALİZİ & FASİYAL & REKÜRREN:**

Etiyolojide ilk planda sarkoidoz, amiloidoz, diyabet düşünülmelidir.

*** PARAMYXOVİRUS:**

4 tip Parainfluenza viruslarını ve RSV 'yi kapsar.

*** PARANEOPLASTİK SENDROM:**

Tümörün kendisinden veya metastazlarından uzak bölgelerde görülen ve kanser hücrelerinin ürettiği maddelerin neden olduğu semptom ve bulguları tanımlar. Akciğer kanserlerinde paraneoplastik sendrom görülme oranı % 7-15 olarak bildirilmiştir.

*** PARANEOPLASTİK SENDROM & BÖBREK:**

Literatürde ilk kez Lee JR ve arkadaşları (Ann Intern Med 1966; 64: 41-51) 101 kanser hastasının 11 'inde (% 11) idiyopatik nefrotik sendrom saptamıştır. Kanserlere eşlik eden en sık (% 60-70) böbrek patolojisi membranöz glomerülofrittir (Oflaz H ve ark. Akciğer Arşivi 2001; 4: 149-55). Lipoid nefroz ise lenfoproliferatif hastalıklarla ve özellikle Hodgkin hastalığı ile beraberdir (Norris SH. Semin Nephrol 1993; 13: 258-72).

Küçük hücreli ve yassı hücreli akciğer karsinomlarında IgA nefropatisi gelişebilmektedir (Mustunen J et al. Am J Clin Pathol 1981; 76: 652-6). Akciğer kanserli hastaların % 10 kadarında böbrekte immün kompleksler bulunmuştur (Beaufils H et al. Nephron 1985; 40: 303-8). Membranöz glomerülofrit ve akciğer kanseri olan hastaların böbreklerinden elde edilen immüno globulinler tümör antijenleriyle reaksiyona girebilmektedir (Lewis MG et al. Lancet 1971; 2: 134-5). Proteinüri, akciğer kanserinde kötü bir prognostik kriter olarak tanımlanmıştır (Pederson LM, Milman N. Acta Oncol 1996; 6: 691-5).

Paraneoplastik glomerülofrit tanısı için çeşitli kriterler vardır. Malign hastalık ile böbrek hastalığının ortaya çıkışı arasında 12 aydan az zaman olmalıdır. Tümörün çıkarılması veya regresyonu ile böbrek hastalığı da gerilemelidir. Tümör antijen-antikor komplekslerinin glomerüler birikimi gösterilmelidir. Hematolojik malignitelere radyoterapi ve/veya kemoterapi sonrası proteinüri de azalmaktadır (Norris SH. Semin Nephrol 1993; 13: 258-72). Lipoid nefroz saptanan bir küçük hücreli akciğer karsinomu vakasında kortikosteroid kullanmadan kemoterapi ile proteinüri azalmıştır (Meyrier A et al. Nephron 1992; 61: 220-3).

*** PARAQUVAT:**

Herbisiddir. Akciğerde birikir. Toksik myonöropati, myozit, myonekroz yapabilir.

*** PARASETAMOL:**

Diğer adı asetaminofendir. Büyük kısmı karaciğerde glukronat ve sülfatla konjuge edilir. Plazma proteinlerine % 15-20 oranında bağlanır.

*** PARAT HORMON:**

84 aminoasitli bir polipeptid olup plazmada kalsiyum konsantrasyonunun 0.12 mg/dl olmasıyla parat hormon salınımı uyandırılır.

*** PARATIROID:**

Paratiroid bezinin büyüklüğünü ölçmek için Se-75 kullanılır.

*** PARATIROID & ADENOM:**

Paratiroid adenomu sol altta sıktır. Kemik kistine neden olabilir. Paratiroid adenomu için substraksiyon sintigrafisi yapılır. Önce teknesyum ardından talyum verilir. Tedavide paratiroid bezleri çıkartılır. Sadece birisi önkola ekilir.

*** PARAÜRETRAL BEZ:**

Üretranın iki yanına, glandüla paraüretalis 'ler (Skene bezi) 'nin kanalları açılır. Paraüretal mukoza girintilerine gonokoklar yerleşir. Skene kanalları cinsi olgunlukta gelişir.

*** PARKİNSON HASTALIĞI:**

Parkinson hastalığında optimal medikal ve cerrahi tedavi yöntemlerine rağmen hastalarda progressif nitelikli hareket kısıtlılığı gelişmektedir (Oğuz S ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 129-33).

*** PARKİNSON HASTALIĞI & AKCİĞER:**

Parkinson hastalarının yaklaşık % 80 'inde çoğunluğu obstrüktif tipte olmak üzere solunum fonksiyon bozukluğu görülür. Bunun nedeni muhtemelen artmış parasempatik tonustur (Oğuz S ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 129-33).

*** PARKİNSONİZM:**

Dinlenme durumunda tremor, dişli çark bulgusu veren rijidite, bradikinezi ve postural reflekslerin kaybından oluşan bir nörolojik sendromdur. Korpus striatumdaki dopaminerjik aktivite düşmüştür.

*** PAROTİS & ANATOMİ:**

Parotis bezi fossa retromandibulariste yer alır.

*** PAROTİS & KANSER:**

Maliyn parotis tümörü ilk planda nervus fascialis 'e saldırır.

*** PARSIYEL BASINÇ:**

Deniz seviyesinde atmosfer basıncı altındaki bir gaz karışımının toplam basıncı 760 mm.Hg olup bu karışım içindeki herhangi bir gazın tek başına meydana getirdiği basınca parsiyel basınç denir. Bir gaz karışımında bulunan bir gazın parsiyel basıncı birçok yoldan ölçülebilir. Gerek oksijen gerek CO₂ uzun zamandan beri Haldane, Van Slyke veya Scholander aparatlarıyla kimyasal absorpsiyon teknikleriyle ölçülmektedir. Zamanımızda PO₂, oksijen elektrotlarıyla veya paramanyetik oksijen analizörüyle, CO₂ ise infraruj analizör ve azot emisyon spektroskopuyla süratle ölçülebilmektedir.

*** PASTEURELLA MULTOCİDA:**

Küçük, anaerobik Gram-negatif bir kokkobasildir. Köpeklerin % 55 'nde, kedilerin % 70 'nde orofarinkste bulunan bir komensaldır. Hayvanın ısırma veya pençesi insanda lokalize enfeksiyon ve rejyonel lenfadenit yapabilir. Nadiren bazı insanlarda bu lokalize enfeksiyon bakteriyemi yapıp akciğer, kemik gibi organlarda metastazlar oluşturur. Akciğer tutuluşu daha çok kronik akciğer hastalığı olanlarda meydana gelir. Süpürasyon ve ampiyem ortaya çıkabilir. Morfolojik olarak Acinetobacter 'e benzer. Tedavisinde penisilin kullanılır.

*** PATENT DUKTUS ARTERİÖZUS:**

Pulmoner odakta makina sesine benzeyen devamlı bir üfürüm vardır ve sol omuza doğru yayılır. Pulmoner odakta ikinci ses şiddetlenir. Corrigau nabızı olabilir. Grafide pulmoner arter kavsi genişlemiş, hiler gölgeler artmıştır. Skopide damar pulsasyonları çok belirgindir (Dans hiler). Tedavi edilmeyen patent duktus arteriozus bakteriyel endokardit ve kalp yetmezliğine götürür.

*** PATERGET TESTİ: BAKINIZ PİQUIRE TESTİ**

*** PAUL-BUNNEL TESTİ:**

Heterofil antikorların varlığını gösteren bir testtir. Bunlar koyun eritrositleriyle aglütinasyon veren antikorlardır. Enfeksiyöz mononukleozda % 95pozitifdir. Çocuklarda testin negatif olma ihtimali artar. Bu durumda koyun eritrositleri yerine test için daha hassas olan at eritrositleriyle test tekrarlanmalıdır. Heterofil antikorlar serum hastalığında ve normal serumda da bulunabilir. Bunlara Forssman antikoru denir. Forssman antikorları kobay böbreğiyle absorbe olur. Şüpheli serum önce kobay böbrek ekstresiyeye muvammele edilip ardından koyun eritrositleriyle karşılaştırılır.

*** PC: BAKINIZ PRESSURE CONTROL**

*** PDGF: Platelet derived growth factor**

Mezenşimal hücreler için en güçlü kemoatraktan ve büyüme faktörüdür. Trombositlerin yanı sıra aktive alveoler makrofaj, fibroblast, endotel hücreleri, tip 2 pnömositler ve arteriyel düz kas hücrelerinden de salgılanmaktadır. Damar intimasındaki düz kas hücrelerinin göçünü ve proliferasyonunu uyarır. Makrofaj, düzkas, fibroblast kemotaksis ve proliferasyonuna yol açan PDGF kemotaktik etkisini tıpkı TGF-beta gibi integrinlerin ekspresyonunu arttırarak yapar. Fibroblastlarda kollajen sentezini uyarmaktadır. Alfa-2 makroglobulin ise PDGF 'ye bağlanarak aktivitesini baskılar.

*** PEEP: Positive End-Expirum Pressure**

Ekspiryum sonundan inspiyum başına kadar basınç verilmesidir. Amaç alveollerin kollabe olmasını engellemektir. Alveoler kollapsı önlediğinden FRC 'yi normale yakın seviyede tutar. PEEP uygulaması FRC 'yi arttırdığı gibi intrapulmoner şant oranını da azaltır. PEEP seviyesi 3-6 cm.H₂O olduğunda intrapulmoner şant oranı % 15 'in altında kalır. Başlangıçta ekspiryum sonu basıncı 5 cm.H₂O olacak şekilde ayarlanır. PEEP 'in 1-15 cm.H₂O seviyesinde tutulması tavsiye edilmektedir. Genellikle

ekspiratuvar fazın süresi, inspiratuvar fazın 1.5-2 katı olmalıdır. Mekanik ventilatördeki hastada inspiryum/ekspiryum oranı arttırılacak olursa oto-PEEP oluşur. Respiratörün ekspiratuvar borularında kıvrılmalar meydana gelirse bu hastanın ekspiryumunu zorlaştıracı bir çeşit PEEP oluşturur. Buna da gizli PEEP denilmektedir.

FiO₂ % 50 ‘ye çıkıldığı halde PaO₂ 70 mm.Hg ‘nın üstüne çıkmıyorsa mutlak PEEP endikasyonu vardır. Postoperatuvar dönemde kontrendikasyon yoksa hemen her hastaya PEEP uygulanmalıdır. PEEP, toraks içindeki venlere devamlı basınç uygulayacağı için toraks orjinli kanamaları baskılayabilir.

*** PEEP & YAN ETKİ:**

PEEP santral venöz basınç ve pulmoner arter basıncını arttırdığından venöz dönüşü azaltır. Solunum yetmezliği bulunan hastalarda en iyi PEEP basıncı kalp dakika hacmi ve total solunumsal kompliyansın maksimal olduğu ölü boşluk/tidal volüm oranının ise minimal olduğu düzeydir. Sağ ventrikül basıncı arttığı için interventriküler septum sola itilir ve ejeksiyon fraksiyonu da azalır. İntrakraniyal venöz dönüş azaldığı için kafa içi basınç da artar. İntrakraniyal basınç artışı durumlarında PEEP uygulaması gerekiyorsa hastanın başı 30 derece yükseltilmelidir. PEEP venöz dönüşü ve kardiyak debiyi düşürdüğü için idrar miktarı ve sodyum ekskresyonu azalır. Böbrekteki kan akımı kortikal nefronlardan jukstamedüller nefronlara yönelir. PEEP ile sistemik venöz basınç artacağından safra yolu mukozasında ödem görülebilir, safra akımı yavaşlayabilir.

PEEP basıncı 10 cm.H₂O ‘nun üstüne çıkarsa dinamik akciğer kompliyansı düşer.

*** PEF: Peak Expiratory Flow**

Çoğu erişkinde ve 5 yaşın üzerindeki çocuklarda PEF ölçümleri kolaylıkla yapılabilir. Ancak efora bağlı bir parametredir.

*** PEF & VARYASYON:**

Günlük PEF değişkenliği şu formülle hesaplanır:

$$2 \cdot (\text{PEF akşam} - \text{PEF sabah}) / (\text{PEF akşam} + \text{PEF sabah})$$

*** PEKTUS EKSKA VATUS:**

Göğüs kafesi deformitelerinin % 85 ‘ni oluşturur. Olguların % 30 ‘dan fazlası aileseldir (Berktaş MB ve ark. Akciğer Arşivi 2001; 2: 51-5). Bebekte göğüs kafesinin kıkırdak ve kemik yapıları, yetişkinlere göre daha yumuşak ve daha hareketlidir. Bundan dolayı, diyafragma ön parçasının doğuştan kısalığı, inspirasyonda, genellikle göğüs duvarının aşağı ön kısmının içe doğru çekilmesine neden olur. Bu inspiratuvar çöküklüğün tepesi, sternoksifoid eklemdir. Pectus ekskavatum tam geliştiğinde sternoksifoid eklem hizasında sternum kemiği derin bir çukurluk yapacak şekilde arkaya doğru göçer ve böylece toraks ön-arka çapı küçülmüş olur. Bu vakalarda kalp distorsiyon yaptığından sol akciğere kompresyon vardır. Bu da solda bronş drenajını bozarak hastayı kronik enfeksiyonlara eğilimli kılar. Pectus ekskavatus posteroanterior akciğer grafisinde kalbin sola yer değiştirmesine neden olurken yan grafide akciğerin alt kısımlarının orta bölgelerinde translüsensiye neden olur.

*** PEKTUS KARİNATUM:**

Tüm göğüs deformitelerinin % 15-17 ‘sini oluşturur. Tek başına bulunabileceği gibi bağ doku hastalıklarına da eşlik edebilir. Göğüs deformiteleri arasında pektus ekskavatusa göre 10 kez daha az görülmektedir. Bu anomalinin kostal kıkırdakların aşırı büyümesi sonucu olduğuna inanılmaktadır. Pectus karinatum deformitelerinde genetik olarak ailesel bir yatkınlığın olduğu düşünülmektedir. 152 olguluk bir seride % 26 oranında ailede göğüs deformitesi bulunmuştur. Tip 1 (kondromanubriyal tip) pektus carinatum ‘da (Currarino-Silverman Sendromu) göğüs kafesinin alt kısmı veya ksiphoid bölge ileriye doğru çıkıntı yapmıştır. Bu tip daha sık görülür. Currarino-Silverman Sendromu genellikle bir konjenital kalp hastalığı ile beraberdir. İlk kez 1958 ‘de Currarino ve Silverman tarafından tanımlanmıştır. Tip 2 ‘de sternumun üst kısmında çıkıntı oluşmaktadır. Alt kısım içeriye çökmüş gibidir. Muhtemelen manubriosternal ekleme ileriye doğru açılma ortaya çıkmaktadır.

Pectus carinatumda solunum hareketlerinin yetersizliği sonucu akciğer kompliyansı azalmakta, amfizem ve pulmoner enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. Bazen ilk yıl içinde pektus deformitesi düzelebilir. Tedavi cerrahidir. Kostal kartilaj ve sternuma kısmi rezeksiyon uygulanır. Operasyon için en uygun yaş 4-6 olup osteokondrotomiler, kostal kıkırdak rezeksiyonu gibi 40 ‘dan fazla cerrahi teknik

gelişmiştir. Cerrahi komplikasyon olarak yara yeri enfeksiyonu, hematoma, pnömotoraks, atelektazi, plevral efüzyon, perikardit ve ölüm görülebilir (Haje SA, Bowen JR. J Pediatr Orthoped 1992; 12: 795-800).

*** PELGER-HUET ANOMALİSİ:**

Pelger-Huet anomalisi kan granülositlerinin persistan nükleer hiposegmentasyonu ile karakterize olup granülosit nükleuslarında köprü ve ekler vardır. Granüller sayıca azalmış ancak boyutları büyümüştür. Eozinofil lökosit granülleri ise belirgin polimorfizm göstermektedir. Pelger-Huet anomalisi konjenital olabileceği gibi edinsel kökenli de olabilmektedir. Akut myeloblastik lösemi seyrinde nükleer segmentasyonun azaldığı ve kaba kromatin yapının ortaya çıktığı bildirilmiştir. Pelger-Huet anomalisinin edinsel formu sadece eozinofil lökositleri tutabilmektedir

*** PELVİREKTAL APSE:**

Rectum duvarıyla musculus levator anii arasındadır. Periton irritasyonu bulgularını verebilir.

*** PELVİS & OBSTETRİ & ÖLÇÜ:**

Distancia spinarum: 25 cm.

Distancia cristarum: 28 cm.

Distancia intertorakanterika: 32 cm.

Conjugata eksterna bodelocque: 20-21 cm. (9 cm. çıkarılırsa conjugata vera çıkar)

Conjugata vera: 12 cm.

Conjugata diyagonalis: 13 cm. Promontorium ile senfiz alt noktası arasındaki mesafedir. Normalde vajinal tuşede promontoryuma ulaşılmaz. Conjugata diyagonalisten 2 cm. çıkarılırsa conjugata vera bulunur.

Pelvis çıkımı ön-arka çapı: 12 cm.

Pelvis çıkımı yan çapı: 11 cm. (tuber ischii arası)

*** PENDELLUFT:**

İlk kez 1909 'da Ludwig Brauer tarafından kavernoöz akciğer tüberkülozunun Forlanini yöntemiyle kollapsla tedavisi sonrası gelişen solunum yetmezliğini tarif etmek amacıyla kullanılmıştır. Bu cerrahi girişim sırasında kavernali akciğer bölümü üzerinden 5-8 kosta çıkarılmaktadır.

*** PENİS & KANSER:**

Skuamöz penis kanserinde HPV tip 6 ve 11 saptanmıştır.

*** PENİSİLAMİN & AKCİĞER:**

Penisilamin antifibrotik bir ajan olarak bleomisin ve radyasyona bağlı akciğer hasarlarında kollagen birikimini azaltmıştır. Penisilamine bağlı 3 tip pulmoner komplikasyon görülebilir:

1- Penisilamine bağlı sistemik lupus eritematozus

2- Bronşiyolitisi obliterans

3- Good pasture sendromu

Penisilamine bağlı akciğer hastalıkları daha çok ilaca bağlı sistemik lupus eritematozus şeklindedir. Bronşiyolitisi obliteransın insidansı ve ciddiyeti tahmin edilenin altındadır. Goodpasture sendromu ile ilgili az sayıda bildiri vardır. D-penisilamin, Goodpasture sendromuna neden olarak pulmoner hemoraji yapabilir. Bu hastalarda pulmoner ve renal dokularda immunfloresan yöntemlerle karakteristik lineer anti-glomerüler bazal membran antikorları görülmektedir. Eğer yeterince erken tanınırsa hemodiyaliz, plazmaferez ve immunsupresyonla fatal sonuç önlenir.

*** PENİSİLİN & ALLERJİ:**

Penisiline bağlı anafilaktik reaksiyon % 0.7-10 oranında görülür. Mortalite yüzbinde 2 'dir. Penisilinler içinde en sık ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksiye neden olan grup benzilpenisilinlerdir. Penisilin tedavisi görenlerin % 1-8 'nde penisilin duyarlılığı gelişir ve bu olguların % 2 kadarında anafilaktik reaksiyon oluşur. Penisilin allerjisi olanların % 1 'i sefalosporinlere çapraz reaksiyon verir.

* PENİSİLİN BAĞLAYAN PROTEİN:

Bakteri hücre duvarının sentezinde rol oynayan 30 kadar enzim vardır. Hücre duvarı sentezinde rol oynayan bir enzim grubu olan endopeptidazlar sitoplazma zarında bulunurlar. Diğer bir enzim grubu olan transpeptidazlar ise yan yana sıralanan peptidoglikan zincirlerinde NAM 'a bağlı pentapeptidlerde L-lizin ile D-alanin arasında peptid bağı oluşmasını, karboksipeptidazlar bu pentapeptidin son D-alanin molekülünün uzaklaştırılmasını sağlar. Beta-laktam molekülleri uzaysal geometrileri nedeniyle NAM 'a bağlı pentapeptidin ucundaki D-alanin 'e benzerler. Söz konusu benzerlik nedeniyle beta-laktam antibiyotikler bu enzimlere bağlanırlar. Bu nedenle endopeptidaz, transpeptidaz veya karboksipeptidaz yapısındaki bu enzimlere "Penisilin bağlayan protein" denilir. Molekül ağırlığı en büyükten başlanarak PBP-1, PBP-2, PBP-3... diye adlandırılırlar. Beta-laktamların etkisi daha çok transpeptidazlar üzerinedir. Genel olarak büyük molekülü PBP 'lere afinitesi olan beta-laktamlar daha etkindir.

Metisiline dirençli stafilokoklar PBP-2' veya PBP2a ile gösterilen bir enzim oluştururlar. Bu enzim fonksiyonel olarak bütün PBP 'lerin yerini alır ancak beta-laktam antibiyotiklere afinitesi yoktur.

* PENİSİLİN & SINIFLAMA:

A) Anti-stafilokoksik penisilinler → Yan zincirdeki değişiklik nedeniyle stafilokokların beta-laktamazına direnç kazanır ama Gram-negatif ve Gram(+) 'lere karşı etkinliği düşer. Metisilin, oksasillin, nafsilin ve dikloksasilin bu gruptadır.

b) Anti-pseudomonal penisilinler →

b-1) Karboksipenisilinler (karbenisillin, tikarsilin)

b-2) Üreidopenisilinler (mezlosillin, azlosillin, piperasillin)

* PENİSİLİN & YAN ETKİ:

Penisilinler kimyasal olarak aminoglikozidlere bağlandıkları için onları inaktive ederler. Yine bunun gibi penisilin ve tetrasiklinler hemoglobine bağlanırlar ve hematom varlığında daha az etkilidirler. Yüksek doz penisilin trombosit fonksiyonlarını inhibe eder.

* PENİSİLİN-G: Benzil penisilin

Doğal bir penisilindir. Penicillium notatum ve penicillium chrysogenum 'dan üretilir. Stafilococcus aureus ürettiği beta-laktamaz ile penisilinden inaktif penisiloat türevleri oluşturur.

Penisilin-G, diğer antibiyotiklerle aynı enjektör veya aynı serum içine konmamalıdır. Ciddi hipersensitivite riski: 4/1000 'dir. Pansitopeni, reversibl IgG aracılı hemolitik anemi ve koagülopatiler gibi kan diskrazileri gelişebilir.

* PENİSİLİN-G & MEKANİZMA:

Penisilin G, etkisini hücre duvarı üzerinden gösterir. Bakteri hücre duvarı başlıca teikoik asid ve peptidoglikandan oluşur. Peptidoglikan, glikan çatısına peptid zincirlerinin bağlanmasıyla oluşur. Peptid zincirlerinin glikana bağlanması için endopeptidaz, karboksipeptidaz, transpeptidaz gibi enzimlere ihtiyaç vardır. Bakteri hücre duvarının oluşumunda görevli olan karboksipeptidaz, transpeptidaz ve endopeptidaz penisilinle bağlanabildiği için bunlara 'penisilin bağlayan proteinler' denir. Beta-laktam antibiyotikler bu enzimleri inhibe ederek hücre duvarının sentezini durdurmaktan başka mürein hidrolaz, asetil müramidaz gibi otolizimleri de aktifleyerek hücre duvarını parçatırlar. Peptidoglikan tabakasının destrüksiyonu, dış ortamla sitoplazma içi ozmotik basınç dengesini bozduğundan bakteriyel lizise neden olur. Gram(+) bakterilerin hücre duvarında teikoik asidle beraber birçok kattan oluşan peptidoglikan liflerinin meydana getirdiği tabakalar vardır. Bu lifler oldukça aralıklıdır ve aralarından 100.000 Dalton büyüklüğündeki moleküller geçebilir. Molekül ağırlıkları 700 civarında olan beta-laktam antibiyotikleri bu tabakayı kolayca geçip penisilin bağlayan proteinlere ulaşabilirler.

Penisilin-G, Mycoplasma, Chlamydia, Legionella ve Coxiella burnetti gibi hücre duvarı olmayan bakterilere etkili değildir.

* PENİSİLİN-G & METABOLİZMA:

Penisilin G vücut sıvılarına kolayca dağılır, plasentayı geçer. İlacın çoğu böbreklerce, küçük bir fraksiyonu ise safrayla atılır. Hipersensitivite reaksiyonları genellikle orta derecededir ve daha çok kendini eritematöz raş ile gösterir.

Penisilin G 'nin yarılanma ömrü yarım saattir. Ancak plazma aktivitesi 4 saat sürdüğü için stabil kan düzeyi sağlanabilmesi için gerekli dozun günde 6 kez verilmesi gerekir: (6 x 2 milyon Ü.) veya (6 x 3 milyon Ü.). Penisilin G, pH 5 'in altına düşerse veya 7.5 'un üstüne çıkarsa hızla inaktive olduğu için gastrointestinal sistemden verilemez. Dolayısıyla yukarıdaki dozlar intravenöz kullanım için geçerlidir.

* PENİSİLİN-V: Fenoksimetil penisilin

Penisilin-G gibi doğal bir penisilindir. Fenoksiasetik asitle fermente olan küflerle ilişkilidir ve Penicillium notatum tarafından üretilir. Mide asidine nisbeten dirençli olduğu için Per oral kullanılabilir. Absorbsiyonu değişebileceği için ciddi enfeksiyonlarda kullanılmamalıdır. Diyare ve bulantı yapabilir. Doz 4 saatte bir 250-500 mg, yemeklerden en az yarım saat önce alınmalıdır.

* PENTAMİDİN:

İzetiyonat diamin türevi, yapıcı antifungal bir ilaç olan hidroksistilbamidin 'e benzeyen, antiprotozoal bir ilaçtır. 40 yıldır Afrika Tripanozomiyazisi (uyku hastalığı), Leishmaniyazisi ve Kala-Azar 'da kullanılır. Trepanosoma gambiense ve rhodesiense 'ye karşı öldürücü etkisi vardır. Yine pneumocystis carinii pnömonisinde önerilen tedavi günde tek doz 4 mg/kg 'dır.

Pentamidin bir diamindir. Tam etki mekanizması bilinmemektedir. Duyarlı protozoonlarda kinetoplast DNA 'sının replikasyonunu ve glikolizi bozmak suretiyle etkili olduğu sanılmaktadır. Per oral kolay emilmez. Bu yüzden paranteral ve inhalasyonla kullanılır. Santral sinir sistemine çok az, plasentadan ise kolay geçer. Dokularca kandan absorbe edilir ama anlamlı bir metabolizması yoktur. Yarılanma ömrü 12 gündür. İlaç, karaciğer, dalak, böbrekler ve adrenal bezlerde konsantre olur. İlacın % 2-5 'nden azı böbrekle atılır. Bağlandığı dokulardan salıverilmesi yavaştır. İlacın verilmesinden haftalar sonra bile idrarda saptanabilir. Nefrotoksiktir ve birikme eğilimi vardır. Aerosol yolla kullanıldığında sistemik emilimi normaldir. İnhalasyon yoluyla verildiğinde bronkoalveoler lavaj sıvısında paranteral uygulamaya göre % 10-75 oranında daha yüksek düzeyde bulunur. Bir hastada 115 gün sonra bile bronkoalveoler lavaj sıvısında pentamidin bulunmuştur. Pentamidin izetiyonat ışıktan bozunup hepatotoksik parçalanma ürünleri oluşturduğundan ışık görmemeli ve sulandırıldığında beklemeden kullanılmalıdır. Tedavi 2-3 hafta sürer.

Pentamadin alanların yarısında yan etkiler görülmektedir. Başlıca yan etkiler akut hipotansiyon, bulantı, kusma, kaşıntı, hipoglisemi, lökopeni, diyabetes mellitus, öksürük, bronkospazm, ağızda acı tat duygusu, göğüs ağrısı, baş ağrısı, dispne, hipokalsemi, hepatotoksisite, lokal apse formasyonudur. Pentamidin 'in intramüsküler uygulaması ağrılıdır ve lokal apse formasyonuna neden olur. Eğer intravenöz yolla verilecekse infüzyon 1 saatin üzerinde sürmelidir. Pentamidin alanların % 25 'nde nefrotoksisite gelişir. Nefrotoksisite genellikle hafif ve reversibldir.

* PENTAMİDİN & İNHALASYON:

Pneumocystis carinii profilaksisinde kullanılan pentamidin protokolleri:

- 1) 300 mg. pentamidin ayda 1 paranteral
- 2) 2 haftada bir 150 mg. pentamidin
- 3) 60 mg 'lık 5 yükleme dozundan sonra 2 haftada bir 60 mg.
- 4) 2 haftada bir 3-5 ml. serum fizyolojik ile 30 mg. pentamidin 'in sulandırılarak nebulizörle verilmesidir.

Aerosol pentamidin 'in profilakside kullanımı nüks oranını % 40 'dan % 5-12 'ye, mortaliteyi % 20 'den % 9 'a düşürmüştür. Nüksü 6 ay geciktirir. Bununla birlikte pentamidin profilaksisi alanların % 5-30 'nda nüks engellenememektedir. İlaç pahalıdır. Ekstrapulmoner pnömosistoz riski yüksektir. İnhalasyonla verilirse kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda uniform dağılım pek olmaz. Aerosol pentamidin alanlarda atipik radyolojik görünümeler daha sık olduğu için tanı zorlaşır. % 38-74 oranında üst lob tutuluğu görülür. Diğer bir olay da % 2 oranında görülen pnömotorakstır. Aerosol pentamidin, akciğerin periferine iyi ulaşamadığından lokal enfeksiyon ilerleyerek subplevral nekroz, kavitasyon ve sonuçta pnömotoraks meydana getirmektedir.

Aerosol pentamidin alanlarda tüberküloz gibi mikroorganizmalar daha sık gözlenir. Sağlık personeli de pentamidine maruz kalır. Sağlık personelinde difüzyon kapasitesinin düştüğü, astma, oküler irritasyon, perioral ve perinazal parestezi oluşabilmektedir.

* PENTOKSİFİLİN:

Fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek intrasellüler cAMP 'yi artırır. 1 mM konsantrasyonda ksantin oksidazı inhibe etmektedir. Tip 2 pnömositlerden fosfatidil kolin salınımını stimüle etmektedir. Pentoksifilin bazı adenokarsinom hücrelerinde apoptozisi indükleyebilmektedir. Fare lösemik hücrelerinde p-glikoprotein bağımlı vinkristin direncini geriye çevirmektedir.

*** PENTOKSİFİLİN & ANTİ-ENFLAMATUVAR:**

Pentoksifilin oksijen radikallerinin salınımını azaltır. Bu sayede süperoksit anyon üreticisi olan parakuvatin tetiklediği sister-kromatid exchange prosesini azaltmaktadır. Pentoksifilin TNF-alfa ekspresyonunu engeller. Ancak deneysel yaratılmış travma + E. coli sepsisinde serum TNF-alfa düzeyindeki artışı engelleyememiştir. Bir çalışmada sepsisli olgularda sistemik vasküler direnci azaltırken sepsisi olmayanlarda etkili bulunmamıştır. Deneysel septik şok modelinde pentoksifilin IL-6 ve IL-8 serum düzeyini etkileyememiştir. Pentoksifilin Mycobacterium tuberculosis ile enfekte olmuş alveoler makrofajların hayat sürelerini uzatmaktadır. T helper 1 lenfositleri inhibe eder. Bu nedenle kronik akciğer tüberkülozunda destrüktif patolojiyi arttırmaktadır. Diğer yandan sarkoidozda alveoler makrofajların TNF-alfa ve süperoksit anyon salınımlarını inhibe ederek faydalı olmaktadır. Pentoksifilin bu etkisini glukokortikoid reseptöründen bağımsız ancak prostaglandin sentez bağımlı bir mekanizma ile göstermektedir. Pentoksifilin T helper 2 lenfositlerden IL-10 salınımı üzerinde zayıf bir inhibisyon yaratmakta, insan monosit ve mononükleer hücrelerinden IL-12 salınımını azaltmaktadır.

Granülositopeni ve hipotansiyon yapıcı etkileri vardır.

Pentoksifilin siklofosfamidin tetiklediği trombositopeni ve fibrinojen artışını azaltabilir. TNF-alfa veya IL-1 'in bronşiyal epitelde ICAM-1 ekspresyonunu artırıcı ve IL-8 salınımını stimüle edici etkisini ise önleyebilir. Pentoksifilin bleomisin 'in tetiklediği alveoliti inhibe edebilmekte ve antifibrotik aktivite gösterebilmektedir. İdiyopatik akciğer fibrozisinde kortikosteroidler ilk tercih edilen ilaçlar olmalarına rağmen hastaların çoğu kortikosteroidye yanıt vermemektedir. Pentoksifilinin bleomisinin tetiklediği akciğer fibrozisini iddia edenler olmakla beraber bu konuda çelişkili yayınlar vardır.

*** PENTOKSİFİLİN & HEMODİNAMİK:**

Ksantin türevi bir vazodilatatördür. Yarış atlarında pentoksifilin kullanımı egzersizin indüklediği pulmoner vasküler basınç artışını baskılamıştır. Pentoksifilinin pulmoner vasküler yatakta vazodilatasyon yapıcı etkisi siklo-oksijenaz bağımsız ancak kısmen nitrik oksit salınımı aracılığıyla meydana gelmektedir. Reperfüzyon injury 'sinin azaltılmasında pentoksifilin, nitrik oksit vericileri ve inozitol polianyonlardan daha etkili bulunmuştur. Lökosit deformabilitesini artırarak nötrofillerin mikrosirkülasyondan çekilmesini sağladığı, nötrofil adheransını ve nötrofil süperoksit anyon yapımını azalttığı kabul edilmektedir. Bununla beraber pentoksifilinin nötrofil sekestrasyonu üzerindeki etkisi netleşmemiştir. Pentoksifilinin değişik akut akciğer hasarı modellerinde (multipl mikroemboliler) faydalı etkiler gösterebilmekte, pulmoner vazomotor disfonksiyonu azaltabilmektedir. Kronik obstrüktif bronşitte pentoksifilin kullanımı ile ejeksiyon fraksiyonu artmıştır. Bunlara karşın pentoksifilin kardiyopulmoner by-pass operasyonuna verilen enflamatuvar cevabı (IL-6, nötrofil elastaz salınımı ve postoperatuvar hipoksemi) önleyememiştir. Major kardiyotorasik cerrahide mortalite üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.

*** PENTOLİNYUM:**

Sistemik arter basıncını ve pulmoner arter basıncını düşürür. Pulmoner arter direncindeki düşme ise daha belirgindir. Bu etki pentolinyum 'un otonom sinir sistemini inhibe etmesi sonucu oluşur.

*** PEPTİD BAĞI:**

Bir peptid bağı için 3 ATP kullanılır. Peptid bağı kısmen çifte bağ özelliği taşıdığından rotasyon mümkün değildir. Bu nedenle peptid grupları düzlemsel ve sert birimlerdir.

*** PEPTİK ÜLSER & EPİDEMİYOLOJİ:**

Toplumda % 8-12 görülür. Peptik ülser erkekte sıktır.

*** PEPTİK ÜLSER & ETİYOLOJİ:**

- 1) Helicobacter ile ilişkili ülser
- 2) Non-steroid antienflamatuvar ile ilişkili ülser

3) Patolojik hipersekretuar ülser (Gastrinoma)

4) Diğer durumlar (Crohn hastalığı)

*** PEPTİK ÜLSER & KLİNİK:**

Mide ülseri acele, çabuk yemek yiyen, orta halli kişilerde sıktır. Duodenum ülseri ise herşeyin kusursuz olmasını isteyen yönetimde çalışanda sıktır. Acı, ekşi, alkol ve üzüntü ağrısı arttırabilir. Ülserlilerde kabızlık sık görülür. Duodenal ülserlilerin iştahı fazladır. Mide ülserinde yemekten 15-30 dakika sonra, duodenum ülserinde 2-3 saat sonra ağrı ortaya çıkar. Mide ülserliler duodenal ülserinin tersine yemek yeyince ağrı artar, kusmayla rahatlar.

Arka duvarda oturan duodenal ülser kanamaya, önde oturan delinmeye eğilimlidir. Sağ hipokondriyumda defans var, palpasyonla ele yaygın kitle geliyorsa, kusma yok ve hastanın genel durumu iyiye "omentumla kısmen kapanmış duodenal ülser" söz konusu olabilir.

*** PEPTİK ÜLSER & RADYOLOJİ:**

Mide plileri ülserin olduğu yere doğru yıldızimsı yaklaşma gösterirler. Baryum diğer bölgelerde tamamen boşalsa da ülser nişinde takılı olarak kalabilir. Duodenum ülserinde bulbus duodeni 'nin normalde mum alevi şeklinde olan yapısı bozulur. Girintili-çıkıntılı bir yonca yaprağı şeklini alır. Yuvarlak ve kalkık kenarlı duodenum ülseri radyogramda "hampton belirtisi" olarak kendini gösterir.

*** PEPTİK ÜLSER & PERFORASYON & KLİNİK:**

Peptik ülser perforasyonunda abdominal solunum olmaz. Çünkü diyafragma asitle tahriş olup immobilize olmuştur. Defans önce göbekte iken sonra tüm kaslara yayılır. Duodenal ülser perforasyonunda karın kaslarında sürekli ve tonik bir kasılma vardır, hiperestezi görülebilir. Açığa çıkan hava sağ diyafragma kubbesinde birikir. Bu yüzden % 50 olguda karaciğer matitesi kaybolabilir. Karaciğer matitesinin orta hatta kaybolması önemlidir. Çünkü kolon da karaciğerin önüne gelebilir.

Ülser perforasyonunda epigastriyumda veya sağ hipokondriyumda ani, eksplosif bir ağrı sırta, skapulalara hatta fossa iliakalara yayılabilir. Duodenal ülser perforasyonu şüphesinde patella ve pupil refleksine bakmak gerekir. Çünkü tabes dorsalisteki mide krizi duodenal ülser perforasyonu ile karışır.

Hastanın yüzü endişeli ve soluktur. Soğuk soğuk terler. Soluk alamadığını söyler. Çünkü solukla mide içeriği peritona dökülür. Karnı ilgilendiren her hareket ağrılıdır. Vücut ısısı şok nedeniyle normalin altında olabilir. Epigastriyumun içeri çekilmesine bağlı "skafoïd karın" görünümü meydana gelebilir.

*** PEPTİK ÜLSER & PERFORASYON & KOMPLİKASYON:**

Duodenum ülseri, gastrik ülserden daha sık delinir. Duodenal ülser perforasyonunda materyal sağ parakolik oluktan (kolon mezosu set görevi görür) aşağı inip sağ fossa iliakada toplanır. Buna serosa apandisiti denir. Perforasyon yeri omentumla kısmen kapanırsa genel durum iyidir, kusma yoktur. Defans sağ hipokondriyumdadır, palpasyonla ele yaygın kitle gelebilir. Duodenal ülser arkaya delinirse akut panreatiti andırır. Subdiyafragmatik apseye yol açabilir. Ülser ağrısı bele ve sırta vuruyorsa pankreasa penetre oluyor olabilir.

*** PERHEKSİLEN:**

Antianjinal bir ajandır. Sitokrom P450 2D6 (debrisokin hidroksilaz) aktivitesi düşük olanlarda periferik nöropati ve ciddi karaciğer hastalığı yapar.

*** PERİARTERİTİS NODOSA: BAKINIZ POLİARTERİTİS NODOSA**

*** PERİFERİK DAMAR DİRENCİ:**

Sol ventrikülün pompalama işi için yenmesi gereken kuvvettir. Arteriyel ağacın tonüsü tarafından meydana getirilir.

*** PERİFERİK NÖROPATİ & ETİYOLOJİ:**

Dişabet, alkolizm, otoimmün hastalık ve toksik maddeler en sık dört nedendir. Altın tuzu, sulfonamid, kolşisin gibi toksik maddelere bağlı periferik nöropati oluşabilir. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, kanser, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar, böbrek ve karaciğer hastalıkları, hipotiroidi ve vitamin noksanlıkları diğer periferik nöropati nedenleridir.

*** PERİFERİK NÖROPATİ & KLİNİK:**

Hastalık genellikle el ve ayak parmaklarında karıncalanma, duyu kaybı, batma hissi, yakıcı bir ağrı, aşırı duyarlılık ile başlayıp yukarı doğru yayılma gösterir. Kas zayıflığı, denge ve koordinasyon kaybı, ortostatik hipotansiyon, gece terlemeleri, enürezis ve enpotans ile beraber olabilir.

*** PERİKARD & EFÜZYON:**

Maliyn perikard efüzyonunun % 65-85 'nde perikard sıvısının sitolojik analizi pozitif sonuç verir. Maliyn sıvıda sağkalım, primeri meme kanseri ise 10-13 ay, değilse 6 aydan azdır. Subksifoid yoldan gerçekleştirilen açık perikard biyopsisi tanıyı genellikle koydurur. Tedavide kemoterapi veya radyoterapi yapılabilir. Yalnız radyoterapinin kendisi de myokardit ve perikardit nedenidir. İntraperikardiyal sklerozan madde ve sitotoksik vermenin ateş, ağrı, aritmi gibi komplikasyonları vardır ve bu konuda tecrübeler azdır. Aşırı sıvı birikimini engellemek için konulan kateter tıkanıp enfekte olabilir. Subksifoid ile plevroperikardiyal fenestrasyon, perikardiyektomi gibi cerrahi yöntemler de uygulanmaktadır.

*** PERİKARD & KANSER:**

Primer perikard malinyitelerinin büyük çoğunluğunu mezotelyoma oluşturur. Feokromasitoma da perikardın nadir bir primer neoplazmidir. Mezotelyoma en yaygın görülen primer perikard tümörü olmasına rağmen, total perikard ve kalp tümörlerinin % 4 'nü oluşturur.

*** PERİKARD & KİST:**

Perikard kistleri ince çeperli, genellikle tek boşluklu, mezotel hücreleriyle döşeli ve içinde berrak bir sıvı içeren oluşumlardır.

*** PERİKARD & TAMPONAD & ETİYOLOJİ:**

Akciğer kanseri, meme kanseri, lenfoma ve lösemilerde neoplastik invazyona sekonder olarak perikard tamponadı gelişebilir. Toraks travmalarında % 4 perikard yaralanır.

*** PERİKARD & TAMPONAD & KLİNİK:**

İlk dönemde dispne, öksürük, halsizlik, taşikardi gibi nonspesifik yakınmalar olabileceği gibi hasta asemptomatik de olabilir. İkinci dönemde hafif periferik ödem ve abdominal distansiyon bulguları ortaya çıkar. İleri dönemde ise ortopne, anksiyete, retrosternal göğüs ağrısı, progressif hipoksi, siyanoz, juguler ven dolgunluğu ile kardiyak debi azalmasına bağlı bulgular ortaya çıkar.

Perikard tamponadında intrakardiyak basınç arttığı için koroner kan akımı düşer. İntrakardiyak basıncın artması, diyastolik ventriküler basınç artışına ve ventrikül doluşunun azalmasına neden olur. Bu da hem venöz dönüşü hem de atım volümünü azaltır. Bu iki faktör arteriyel basıncın düşmesine neden olur. Sistolik basınç düşerken diyastolik basınç artar. Bu son 3 bulguya "Beck triyadı" denir. Paradoksal nabız görülebilir. Yani inspiryumda nabız şiddeti azalır.

Hipotansiyon, pressoreseptörleri stimüle ederek katekolamin artışı ve vazokonstriksiyon ile kardiyak output 'u arttırmaya çalışır. Hipotansiyon nedeniyle renal kan akımı azaldığı için sodyum emilir ve intravasküler volüm artar. İntravasküler volümün artışı venöz dönüşü arttırarak kardiyak output 'u arttırır.

Kalp sesleri derinden gelir veya yoktur. Santral venöz basınç artar. EKG 'de T ve ST değişiklikleri olabilir. Ekokardiyografide perikard-epikard arası genişlemiştir. Perikardiyosentezde myokarda dokunulunca QRS amplitüdü değişir.

Perikard tamponadında santral venöz basınç yükseltilir. Perikard içindeki basınç santral venöz basınçtan düşük olmalıdır.

*** PERİKARD & TAMPONAD & MEKANİZMA:**

Normalde perikardda -2 mm. su basıncı ve 40 cc. kadar sıvı vardır. Yaklaşık 80 cc. sıvı birikince basınç sıfıra ulaşır. Perikarddaki sıvı 200-300 cc 'ye ulaşınca tamponad oluşabilir. Perikardiyal sıvı miktarı ve basıncı, venöz dönüş basıncını aştığı anda kardiyak tamponad oluşmaktadır.

*** PERİKARDİT:**

Perikarditte ağrı ya sternum arkasında yada sol meme üzerinde duyulur. Ağrı belli belirsiz bir yanma hissinden anjinaya kadar değişebilen nitelikte olabilir. Eğer hasta sırtüstü yatar veya boynunu uzatırsa ağrı daha çok artar. Perikardın ne visseral ne de parietal yaprağında ağrı lifi yoktur. Perikardın sadece parietal yaprağının dış yüzünün alt kısmı hassastır. Perikardın bu kısmının lezyonları komşu diyafragma plevrasına da rastladığından perikarditin karakteristik retrosternal ağrısına ek olarak boyun ve omuzlarda da ağrı olabilir.

*** PERİMETRİYUM:**

Uterus üzerindeki peritondur.

*** PERİTON & EFÜZYON:**

Etiyolojide % 80 dört hastalık vardır: kalp yetmezliği, tüberküloz, kanser, siroz). Kalp yetmezliği ve sirozda transsuda diğer ikisinde eksuda vasfında sıvı toplanır.

*** PERİTON & MEZOTELYOMA:**

Prognozu plevral mezotelyomadan daha iyidir. Bunun nedeni muhtemelen periton içine daha kolay kemoterapötik verilmesi ve multipl rezeksiyon kapasitesinin daha fazla olmasıdır.

*** PERİTONİT & KLİNİK:**

Deri kirli sarı, göz çökük, burun sivri (fasciei peritonealis), dil kuru ve paslı, karında distansiyon, mezar sessizliği, filiform nabız vardır. Ağrı şiddeti düşmüştür. Peritonitte az da olsa gaz-feçes çıkar. Nabız ateşe göre çok artıp "ölüm haçını" çizebilir. İlerlemiş peritonitte fişkirır tarzda kusma olur.

Peritonit başlangıcında segmenter rektus spazmı olabilir. Bu yüzden karın ve özellikle epigastriyum içe çekiktir. Tek taraflı yaygın kas direnci çoğu kez bir refleksten doğar. Bu da genellikle renal koliktir. Peritonitte "TAHTA KARIN" olur. Tahta karın düodenal ülserde sıkır. Yine akut apandisit erkenden gangrenleşirse de tahta karın oluşabilir. Akut pankreatite bağlı peritonitte kas direnci fazla olmaz. Çünkü pankreas retroperitonealdır. Periton içine sızmış sıvının karın ön duvarına gelmesini omentum engeller. Yaygın peritonit için Rebound karakteristiktir. Yaşlı ve düşkünlerde tonus düştüğü için defans belirgin değildir. Peritonitte karının her tarafı hassas ve ağrılıdır. Akut diyafragmatik plörezi ve akut koroner trombozu, yaygın peritoniti taklit eder. Akut peritonit gibi gözüken hastada barsak sesleri normalse diyabet koması, tabes krizi, zehirli örümcek sokması düşünülebilir.

Antibiyotik kullanan olgularda peritonit olmasına rağmen barsak sesleri duyulabilir. Douglas ağrılıdır. Peritonitte genişlemiş ince barsak ansları karaciğerin önüne gelip karaciğer matitesinin orta aksiller hatta kaybolmasına yol açabilir.

*** PERİTONSİLLER APSE:**

Akut tonsillitin en sık görülen komplikasyonudur. Progressif olarak artan boğaz ağrısı, 38-40 °C dereceye varan ateş, titreme, bulantı, halsizlik, ağız kokusu, trismus, konuşma zorluğu, nazone ses, tükürüğü dahi yutamayacak dereceye varan disfaji ile hasta dehidratasyona girer. Supraglottik ödem, endokardit, nefrit, peritonit, pnömoni, akciğer veya beyin apsesi başlıca komplikasyonlardır. Nekrotizan fasciit ise fatal bir komplikasyondur. Uzun süren peritonsiller apse tiroid kartilajda perikondrite yol açar. Tedavide antibiyotik (penisilin + metronidazol veya klindamisin) ve insizyon ile drenaj yapılır. Peritonsiller apseden sonra rekürrens oranı % 20 civarında olduğu için cerrahik girişim önerilmemektedir.

*** PERKÜTAN TRANSLÜMİNAL KORONER ANJİYOPLASTİ & KOMPLİKASYON:**

Başarılı perkütan translüminal koroner anjiyoplasti yapılan olguların % 13-47 'sinde özellikle ilk 3-6 ay içinde restenoz gelişir. Bu durumda ikinci koroner anjiyoplasti endikasyonu vardır. Anstabil anjinalılarda perkütan translüminal koroner anjiyoplasti stenotik arter segmentini dilate ederek hem iskemi belirtilerini ortadan kaldırır hem de tam tıkanma riskini azaltır. Özellikle ilaç tedavisiyle semptomları kaybolmayan anstabil anjinalı olgularda acil revaskülarizasyon yöntemlerinden biridir. Yalnız anstabil anjinalılarda major komplikasyonlar daha fazladır (% 2-12). Koroner anjiyoplasti sonrası damarı açık tutmak için lümene çeşitli madeni stent 'ler yerleştirilebilir.

*** PERKÜTAN TRANSLÜMİNAL KORONER ANJİYOPLASTİ & PROGNOZ:**

Yaşlı hastalar gençlere göre daha ziyade kadın ve anstabil hasta grubundandır. Lezyonların anjiyografik özellikleriyle sağkalım arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Multipl damar tutuluşu olan koroner arter hastalarında koroner anjiyoplasti sonrası kardiyak sağkalımı en fazla etkileyen faktör onların sol ventrikül fonksiyonlarıdır.

Anstabil anjinalı 1011 hastanın 2.5 sene izlenmesi sonunda ölüm ve re-enfarktüs açısından perkütan transluminal koroner anjiyoplasti ve koroner by-pass 'ı karşılaştıran çalışmalarda sağkalım açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak by-pass yapılan hastalarda anjina semptomlarının daha çok giderildiği ortaya konmuştur. Bununla birlikte by-pass olanların iyileşme süresi daha uzun olmuştur.

*** PEROKSİZOM:**

Peroksizomlar Golgi cihazında değil, agranüler endoplazmik retikulumda oluşturulur. Hidrolaz yerine oksidaz içerir. İçilen alkol, hepatosit peroksisomlarındaki oksidazlarca detoksifiye edilir. H_2O_2 -katalaz sistemi yağ asitlerinden asetil-CoA sentezler.

*** PERTHES SENDROMU: TRAVMATİK ASFİKSİ, EKİMOTİK MASKE**

Toraksı sıkıştıran travmanın vena kava süperiorda oluşturduğu ani ve çok yüksek basınç artışına bağlı göğüs üst kısmında, kollarda, boyun ve yüzde siyanoz ve ödem ile subkonjuktival kanama ve bazen beyin ödemi ile karakterize bir durumdur.

*** PERTHES TESTİ:**

Derin venlerin açık olup olmadığını gösterir. Trendelenburg testinde olduğu gibi bant yine konur. Hastanın 5 dakika yürümesi veya çömelip kalkması istenir. Amaç kanın yüzeysel venlerden derine geçmesidir. Normalde yüzeysel venler belirginleşir. Eğer tıkanıklık varsa tersine yüzeysel venler belirginleşir ve hasta ağrı duyar.

*** PES EKİNOVARUS:**

Ayak önü düşük ve içe dönüktür. Ayak önünde addüksiyon, internal tibia'da torsiyon vardır. Hasta hemen opere edilmelidir.

*** PEUTZ-JEGHERS SENDROMU:**

Barsakta polipozis, dudak-avuclar-ayak tabalarında pigmentasyon vardır. Genelde anemili esmer kişilerdir. Ağızda mukokutanöz pigmentasyon, zaman zaman sağında-solunda kitle olur.

*** PGD2:**

Bronkokonstriktördür. Vasküler permeabilityi artırır. Aktive mastositlerden salınan esas prostanoiddir. Kobayların havayollarını kontrakte etme özelliği PGF2-alfa 'dan 5 kat daha fazladır. Eozinofil ve nötrofil kemotaksisine neden olur. Bazofil lökosit değil mastosit mediyatörüdür. Mukus sekresyonunu uyarır, antiagregan etkilidir. Ciltteki eritem ve ödem cevabında, flaşing ve hipotansiyondan sorumlu en önemli ajan PGD2 'dir. Burun tıkanıklığı ve akıntısına neden olur.

*** PGD4:**

Vazodilatatördür, damar geçirgenliğini artırır.

*** PGE:**

Kemik rezorbsiyonu yapıcı ve antienflamatuvar etkileri vardır. PGE serisi güçlü vazodilatatör olduğundan vasküler permeabilityi artırır.

*** PGE2:**

Genellikle bronkodilatasyon yapsa da C liflerini uyararak bronkokonstriksiyona neden olabilir. Mukus sekresyonunu inhibe eder. Antiagregan ve pulmoner vazodilatatör etkilidir. Damar geçirgenliğini artırır. T helper 1 tip immün yanıtları tip 2 'ye çevirebilir. PGE2 insan ve kobay vagusunda depolarizasyonu indüklemektedir.

*** PGF2-ALFA:**

Bronkokonstriktör ve pulmoner vazokonstriktördür. Vasküler geçirgenliği azaltır.

*** PGH2:**

Bronkokonstriktördür.

*** PGI2:**

Vasküler permeabilityi artırır. Antienflamatuvar etkileri vardır. Bronkodilatatördür. Vasküler düzkasta cAMP düzeyinin primer endotelial regülatörü PGI2 (prostosiklin)'dir. PGI2 endotelden spontan salınır. Bazal cAMP içeriği cGMP 'nin 10 katıdır. PGI2 ve beta-adrenoseptörler üzerinden meydana gelen vazodilatasyonda cAMP ikinci mesajcıdır. Beta-2 adrenerjik reseptör agonistleri nasıl havayolu düz kasında cAMP 'yi artırarak bronkodilatasyon yaparsa aynı şekilde vasküler düzkasta da cAMP 'yi arttırıp vazodilatasyona yol açarlar. Bu haliyle beta-2 agonistler KOAH 'lı bir hastaya kullanıldıklarında hipoksik pulmoner vasokonstrüksiyonu kırarak şant fraksiyonunu ve hipokseminin ciddiyetini arttırabilirler.

*** PH:**

25 °C'de saf suyun içinde hidrojen iyonu konsantrasyonu 10^{-7} dolayısıyla pH=7 'dir. Hidrojen iyonu konsantrasyonunun kologaritmasına pH denilmektedir. Saf suda $[H^+]=[OH^-]$. Sağlıklı bir insanda kan pH değeri 7.36-7.44 arasında değişmektedir.

*** PHLEGMATİA ALBA DOLENS:**

Femoroiliak venlerin akut trombozudur. Ani, şiddetli ağrı vardır. Derinin duyarlılığı normaldir. Oysa arter tıkanıklığında morluk olduğunda duyarlılık da kaybolur. Hunter kanalı boyunca yapılan palpasyon ağrılıdır. Tromboflebitte bacak sarkıtılınca venlerde belirgin şişlik oluşur.

*** PHLEGMATİA CERULA DOLENS:**

Vendeki kitlesel tıkanma ve oluşan refleks spazm nedeniyle bütün bacağı saran şiddetli ağrı vardır. Derin ven trombozuna sekonder arteriyel iske mi gelişmesine denir. Bacak önce solar, sonra koyu menekşe renk alır. Süratle ilerleyen ödem arter atımlarının ilerlemesine engel olur.

*** PHTİSİS:**

Çürüme.

*** PIHTI & EVOLÜSYON:**

Pıhtı oluşuktan sonra başına gelebilecek olaylar:

- 1- Endojen tromboliz
- 2- Fragmentasyon
- 3- Organizasyon
- 4- Rekanalizasyon
- 5- Reendotelizasyon

Emboli bir damarı tıkadığında damar önce genişler ve duvarı incelir. Bunun nedeni trombin 'in vasküler düz kaslarda relaksasyon yapmasıdır. Endotelden salınan doku plazminojen aktivatörleri lokal fibrinolitik aktiviteyi sağlarlar.

Pulmoner embolinin rezolüsyonunun büyük kısmı birkaç gün içinde (7-10 gün) olur. Genellikle 4-8 hafta içinde rezolüsyon süreci tamamlanır. % 10 'dan az vakada ise perfüzyon defektleri kalır. Rezolüsyonla normal lüminal çapın % 20 'sine ulaşıldığında reperfüzyon da başlar. Literatürde büyük bir pulmoner embolinin rezolüsyonunun en erken 51 saatte gerçekleştiği bildirilmiştir. Pıhtı oluşumunu takiben saatler içinde trombüsün organizasyonu başlar. Organizasyon sürecinde trombotik kitlenin içini fibroblastlar ve kapiller tomurcuklar invaze ederler. Bu yapıları buraya davet eden pıhtının üzerindeki makrofajlardır. Organizasyon işlemi trombüsü vasküler duvara bağlar. Trombüs zamanla vaskülarize bağ dokusuna dönüşür. Akciğer sintigrafisi normale dönse bile önemli organize rezidüler kalabilir. Yeni oluşmuş bir pıhtıdan kopan embolinin dissolüsyonu birkaç gün içinde tamamlanırken eski bir pıhtıdan kopan embolinin pulmoner arter duvarında organize edilmesi haftalar alır. Eski emboliler, arter duvarı içine gömülmüş organize, fibrotik, endotelize kitlelerdir. Taze trombüsler sağ ventrikül kontraksiyonu sırasında fragmente olma eğilimindedirler. Dolayısıyla multipl, küçük emboliler oluşur. Tersine yaşlı

trombüsler pulmoner sirkülasyona intakt olarak geçer ve bifurkasyonlardan birinde oturur. Bilindiği gibi emboliler % 99 arter bifurkasyonlarında yerleşirler.

*** PIHTILAŞMA:**

Magnezyum sıçanlarda pıhtılaşma zamanını uzatır, mikrovasküler operasyon esnasındaki trombozu önler.

Pıhtılaşma sırasında salınan trombosit faktör 4, heparini inhibe etmektedir.

*** PIHTILAŞMA & MARKIR:**

► Trombin üretimine ilişkin markırlar →

1) Protrombin F1+2 parçası

2) Trombin-Antitrombin III kompleksleri

► Fibrinojen-Fibrin dönüşüm markırları → Fibrinopeptid A

► İntrensek yol aktivasyonu markırları →

1) Faktör XIIa-C1 inhibitör kompleksi

2) Kallikrein-C1 inhibitör kompleksi

3) Faktör X aktivasyon peptidi.

*** PICKWICK SENDROMU:**

Kalp yetmezliği + solunum yetmezliği ve obeziteyle karakterize bu sendromda aynı zamanda uyku-apne sendromu da vardır. Bu olgularda bronkoskopik ve fluoroskopik olarak intermitten üst havayolu obstrüksiyonu olduğu gösterilmiştir. Pickwick sendromunda progesteron kullanımıyla gündüz sersemliğinin azaldığı iddia edilmiştir. Progesteronun dozu: 3 x 20 mg ‘dır. Günlük 120 mg ‘a kadar çıkılabilir.

*** PICORNOVİRUS:**

RNA virusudurlar. İkiye ayrılırlar:

1) Enteroviruslar (Echo ve Cocksackivirus, Polio)

2) Rhinoviruslar

Enteroviruslar akut, ateşsiz hastalık, rinit, farinjit ve pnömoni yaparlar. Rhinoviruslar enfeksiyonları ise ilkbahar ve sonbaharda sıktır. KOAH alevlenmeleri, soğuk algınlığı ve çocuklarda pnömoniden sorumludurlar.

*** PIERRE-ROBIN SENDROMU:**

Küçük mandibula, geriye çekik mentum, dilde pitozis ile karakterizedir. Dil geriye kaçtığı için üst solunum yollarını tıkayabilir. Konjenital mikrognat ve makroglossi tanının konması için yeterlidir. Pierre-Robin sendromluların % 40 ‘nda sekonder damak anomalileri vardır.

*** PİLONİDAL SİNUS:**

Kılın deriye girmesi sonucu oluşur. 15-30 yaşta, esmer-kıllı erkekte sıktır. Enfekte olursa apseleşir.

*** PİLUS: BAKINIZ BAKTERİ & PİLUS**

*** PİMOBENDAN:**

Fosfodiesteraz inhibisyonuyla kalsiyuma duyarlaştıracı özellikleri birleştiren pimobendan konjestif kalp yetmezliğinde egzersiz toleransını artırır.

*** PİNAVERİUM:**

Per oral verildiğinde barsaktan çok az emilen gastrointestinal sistemde lokal etkili bir kalsiyum kanal blokeridir.

*** PİNEAL BEZ:**

Üçüncü ventrikülün tabanından çıkar ve kan-beyin bariyeri dışındaki 5 sirkumventriküler organdan biridir. Işık pineal bezin indol depolarını boşaltırken karanlık pineal melatonin düzeyini artırır.

*** PİNOSİTOZ:**

Pinositoz vezikülleri 100-200 nm. çapındadır. Pinositoz, protein moleküllerinin hücreye girmesi için tek yoldur. Protein makromolekülleri hücreye tutununca pinositik vezikül oluşumu artar. Pinositik vezikül oluşumu için ATP gereklidir. Ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum, membran altındaki aktomyozin ile etkileşir. Total membranın % 3 'ü her dakika vezikül şeklinde yutulur. Makrofajda pinositoz çok hızlıdır.

*** PİPERASİLİN:**

Proteinlere % 20-40 oranında bağlanır.

*** PİQURE TESTİ: PATERGET TESTİ**

Ön kola 4 ayrı yerden iğne batırılır. 3-5 mm. çapında, ortasında bül bulunan, çevresi sarı, etrafı hiperemik alandan ibaret lezyon oluşursa pozitif demektir.

*** PİRAZİNAMİD:**

Bir nikotinamid analogudur. 1950 'li yıllarda bulunup deneylerde toksik olduğu sanılan bu madde 1970 'li yıllardan itibaren yeniden önem kazanmıştır. Streptomisin hafif alkali ortamda maksimum etkiyi gösterirken pirazinamid ise asid ortamda etkilidir. Plevra ve meninks gibi zarları kolayca geçebileyen pirazinamid, makrofaj içindeki ve dormant basillere karşı yüksek derecede etkilidir. Bakterisidal etki gösterir ve 20-30 mg/kg. dozda kullanılır. Teratojenite riski belirlenemediği için pirazinamidin gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Ortamın asiditesi nedeniyle çoğalma hızları yavaşlamış olan, makrofajların fagolizozom ve fagozomlarında bulunan basillere karşı özgül bakterisit etkisi vardır. Gastrointestinal sistemden iyi emilir. Sadece böbreklerle atılır. Pirazinamide dirençli tüberküloz basilleri pirazinamidaz enzimiyle ilacı pirazinoik aside metabolize ederler.

Pirazinamid kullananlara güneş banyosu almamaları önerilir. Işık alan yerlerde kırmızı-kahverengi lekeler oluşur. Sideroblastik anemi, trombositopeni yapabilir. Yan etkileri: hepatotoksisite, hiperürisemi, iştahsızlık, bulantı, fotosensitivite, hipoglisemi, tedaviye dirençli diyabetes mellitus 'dür. 40 mg/kg dozdan kullanıldığında % 6 oranında hepatit yapmaktadır (Özsöz A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1993; 7: 20-3). Pirazinamid tüberkülostatik bir ilaç olup karaciğerde mikrozomal "pirazinamid deaminaz" enzimi aracılığıyla pirazinoik aside dönüşür. Pirazinoik asid ise ürik asidin renal tübüler sekresyonunu inhibe eder. Bununla beraber hiperürisemi asemptomatik ise pirazinamid kesilmez.

*** PİRİDOKSAL FOSFAT:**

T lenfosit üzerindeki CD4 reseptörüne bağlandığı için yüksek dozda, HIV virusunun penetrasyonunu engelleyebilir.

*** PİRİMETAMİN:**

Diaminopirimidin türevi antimalaryal bir ilaçtır. Dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Megaloblastik anemi yapabilir.

*** PİRİMİTİF NÖROEKTODERMAL TÜMÖR:**

Nadir görülen indiferansiye sarkomlardır. Nöral krestin migratuvar hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Kemik dokunun Ewing sarkomu, ekstraskeletal Ewing sarkomu ve periferik nöroepitelyoma ailesinden kabul edilmektedir.

*** PİSKAÇEK BELİRTİSİ:**

Tuba köşesi kubbe şeklinde bombeleşir. Gebelik belirtilerinden birisidir.

*** PİTTİNG:**

Eritrosit içindeki partiküllerin dalakta tutulmasıdır.

*** PİYOJENİK GRANÜLOM:**

Mezenşimal orjinli bir tümördür. Yara iyileşmesi döneminde kapiller ağın kronik bir enfeksiyon yüzünden aşırı gelişmesi sonucu, üzeri epitelle örtülü çıkıntı şeklinde tümsek oluşur. Ağrısız kolay kanayan bir kitle olarak kendini gösterir.

*** PİYOJENİK GRANÜLOM & HİSTOLOJİ:**

Piyojenik granülomun diğer adı "lobuler kapiller hemanjiom" dur. Bunun nedeni enflamatuvar hücreleri içeren ödemli bir stroma ile ayrılan prolifer olmuş endotel kitleleridir. Makroskopik görünümü nodüler ve granülerdir. Yüzey erezyonu saptanabilir. Destekleyen bağdokusunda çok belirgin bir proliferasyon vardır. Bu nedenle yüksek sellülarite ve zengin mitotik indeks izlenebilir. Aşırı oluşmuş granülasyon dokusu içinde vasküler kanallar, prolifer olan fibroblastlar, akut ve kronik enflamatuvar hücreler ve hemoraji gözlelenebilir. Lezyonun periferi matür kolagen ve ossöz metaplaziden oluşmuştur. Bazan birkaç dev hücresi görülebilir. Endotel hücrelerinin proliferasyonu nedeniyle hemanjiyomu taklit eder.

*** PİYOJENİK GRANÜLOM & KLİNİK:**

Dermis, subkutan doku, konjuktiva, kalın barsak, ağız, yumuşak damak, tiroid, üreter ve hatta damar lümeninde bile gözlenebilir. Travmaya bağlı gelişebilir. Oral kavitede uzun süreli kronik irritasyon durumlarında piyojenik granülom oluşması en bilinen klinik tablosudur. Lezyonların çoğu polipoid, nodüler ve hemorajiktir. En sık olarak jinvivada görülür. Yine dişler arası papillalar da sıkça tutulur. Bu olgular sabah uyandıklarında ağızlarından spontan kan geldiğinden yakınır. Piyojenik granümler bazan hızla büyürler ve maliyn tümör intibai uyandırabilirler. Derideki piyojenik granümler kendini hızlı büyüyen polipoid, kırmızı bir kitle olarak gösterirler. Piyojenik granülom deride en sık olarak parmak ve dudaklarda yerleşir.

*** PİYOJENİK GRANÜLOM & PROGNOZ:**

Derideki piyojenik granümlerde spontan remisyon nerdeyse kuraldır. Bazan lezyon fibröz rezidü bırakabilir veya fibroepitelyal papilloma halini alabilir. Piyojenik granülomun klasik tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Gebelikle piyojenik granülomun beraberliği tanımlanmıştır. Gebelikte ortaya çıkanlar postpartum spontan remisyona uğrarlar. Ama nadiren cerrahi gerekebilir.

*** PLASENTA:**

Üçüncü ayda koryon leva gerilerken desidua kapsülaris ve desidua parietalis kaynaşır. Progesteron desidua hücrelerin gelişimini sağlamaktadır. Koryon frondosum, desidua bazalise komşudur ve ileride plasentayı oluşturacaktır. Dördüncü ayda plaseenta son şeklini alır. Yedinci aydan itibaren fetus harici şartlara uyum sağlayabilir. Sinsisyotrofoblastlar HCG salgılarlar.

Fötal kan taşıyan villuslar, anne kanı taşıyan sinuslarla çevrilir. Anne kanı-fetal kan arasındaki mesafe 3.5 mikron olup akciğer alveol membranının 10 katı yüzey oluşturur. Sinuslardaki anne kanında PO₂: 50 mmHg fetal kanda ise 30 mmHg 'dır. Plasentaya gelen fetal kanda fazla miktarda CO₂ vardır ve anne kanına difüzyona uğrayınca fetal kan daha alkali olur. Bu da fetal kanın oksijen bağlama kapasitesini artırır. Tersine annenin kanı asidifiye olduğundan oksijen bağlama kapasitesi azalır. Buna çifte Bohr etkisi denir.

Gebeliğin ileri dönemlerinde fetus, çoğunlukla annenin tüm vücudundakinden daha çok glikoz tüketir. Bu glikozu, plaseenta villuslarındaki trofoblast hücreleri kolaylaştırılmış difüzyonla alırlar. Tıpkı bunun gibi fetal kanda ölçülen aminoasit içeriği, kalsiyum, inorganik fosfat ve askorbik asit de anne kanından daha yüksek konsantrasyondadır.

Gebelikle kan hacmi % 30 artar ve plasentaya dakikada 625 ml 'lık bir kan akımı vardır.

*** PLASTRON:**

Lokal bir peritonittir. Mekanik barsak obstrüksiyonu, apseye dönüşebilir. 5-15 günde kaybolur.

*** PLATYPNEA:**

Ayaktayken var olan dispne sırtüstü yatınca kaybolur. Genelde masif plevral efüzyon, pnömonektomi olanlar ve hepatopulmoner sendromda görülür. Bu hastalarda aynı zamanda ortodeoksia vardır.

*** PLAZMA HACMİ:**

Geigy mavisıyla saptanabilir. Kan hacminin azalması sonucu Gauer-Henry refleksi faaliyete geçmekte, volüm reseptörlerinin uyarılmasıyla refleks yoldan ADH salgılanmaktadır.

*** PLAZMİD:**

Plazmidler çift sarmallı, sirküler DNA molekülleridir. Genelde kromozomal replikasyon dönemleriyle eşzamanlı replike olurlar. Acridin boyaları ve ultraviolet ışın plazmid replikasyonunu inhibe eder. Faj virusu, bakteri içinde plazmid olarak kalabilir. Plazmidler genelde Gram-negatif bakterilerde bulunurlar. Gram(+) bakterilerin hiç bir zaman konjugasyon yaptığı gösterilememiştir.

F plazmidi seks faktörüdür. Escherichia coli K12 'de F plazmidi vardır. Yine col faktörü "kolisin" üretir ve koliformlar için lethaldır. R plazmidleri rezistans işleminden sorumludur. Tek bir R plazmidi birden fazla antibiyotiğe rezistansdan sorumlu olabilir. Rezistans transfer faktör, plazmidin dissosiasyonundan, R determinant bölümü ise rezistans genlerinden sorumludur. R plazmidleri konjugasyonla diğer bakterilere iletilir. Stafilokokların penisilinaz plazmidi konjugasyonla taşınmadığı için R plazmidi olarak kabul edilmez ancak faj aracılığıyla başka bir hücreye transdüksiyonu mümkündür.

*** PLAZMİN:**

Dolaşımdaki plazmin, başlangıçta alfa-2 antiplazmin tarafından nötralize edilir. Fakat kanda antiplazmin düzeyi düşüğe plazmin bu defa proteolitik etkisini bazı plazma proteinleri üzerinde gösterir. Bunlar da fibrinojen, faktör 5 ve faktör 8 'dir ki bu son olay kanama riskini doğurur. Plazmin bir yandan plazminojeni bir yandan da prokollajenaz ve prostromelysin 'i aktifler.

*** PLAZMİNOJEN:**

Doğal insan plazminojeni plazmada inaktif durumda bulunan çift zincirli bir glikoproteindir. Ağır zincirde yüksek afiniteye sahip fibrin bağlayan kısım varken hafif zincirde serin-histidin-arjinin içeren katalitik kısım bulunmaktadır.

*** PLAZMODYUM & EVRİM:**

Plazmodyumlar vücuda girdikten sonra en geç 1 saat zarfında sporozoitleri karaciğere gider ve parankim hücrelerine yerleşerek "preeritrositer" veya "egzoeritrositer" üreme dönemini başlatır. Bu dönemdeki üreme eşeysizdir. Oluşan hepatik merozoidler hepatositleri parçalarlar ve kan dolaşımına geçerek eritrositleri istila ederler. Hepatik şizogoni de denilen bu üreme dönemi Plasmodium falciparum dışındaki diğer plazmodyum türlerinde süreklilik gösterir. Falciparum sıtması dışındaki sıtma formlarında karaciğerdeki merozoidler geç üreyen hatta üremeyen "hypnozoid" formlara dönüşür. Eritrositleri işgal eden merozoidler eritrositer şizogoniye başlatırlar. Plasmodium vivax, ovale ve falciparum 'da 48 saatte, Plasmodium malariae 'da 72 saatte eritrositer şizogoni tamamlanır. Eritrositer şizogoni esnasında bazı merozoidler erkek ve dişi gametositlere dönüşürler. Bu gametositler dişi anofel tarafından emilince sivrisineğin vücudunda sporogoni başlar. Mikro (erkek) ve makro (dişi) gametositler mikro ve makrogametlere dönüşüp çiftleşerek zigotu oluştururlar. Zigot hareket yeteneği kazanarak ookinet adını alır. Ookinet sivrisineğin midesinin dış duvarına girer ve kist halini alır. Ookistler çoğalarak sporozoidleri oluştururlar. Sporozoidler vücut boşluğundan tükrük bezine geçerler. Vivax sıtmasında sporogoni 27 santigrad derecede 8-9 günde tamamlanmaktadır.

*** PLAZMODYUM & KÜLTÜR:**

Plazmodyumların serum, eritrosit, inorganik tuzlar, çeşitli üreme faktörleri ve aminoasitler içeren yapay besiyerlerinde üretilmeleri mümkündür. Ayrıca eritrositer dönemdeki şizogoninin sürekli kültür de yapılabilmektedir.

*** PLAZMOSİT:**

Saniyede 2000 antikor molekülü meydana getirebilir. Antikorlar lenfaya oradan da dolaşıma sevk edilir. Bu işlem plazmositlerin birkaç gün veya hafta içinde ölmesine kadar sürer. Sekonder antijenik stimülasyonlar birincil uyarıdan daha güçlü ve daha uzun süren antikor yanıtına neden olurlar. Bu da bize aşılarda birkaç doz halinde belli aralarla verilmesinin yararını açıklar. Plazmositler 4-8 gün yaşarlar.

B lenfosit klonlarının aktivasyonu bir yandan plazmoblast üzerinden plazmosit oluşumuna neden olurken diğer yandan belli sayıda orijinal klona benzeyen lenfositler de oluşur. Bu yeni B hücreleri tüm vücudu dolaşıp farklı lenfoid dokularda yerleşirler. Aynı antijenle tekrar aktive oluncaya kadar sakin kalan bu hücrelere bellek hücreleri denilmektedir. Bellek hücreleri hem T hem de B lenfositlerinden oluşmaktadır.

*** PLAZMOSİTOM:**

Plazmositom, plazma hücrelerinin kontrolsüz proliferasyonu sonucu oluşan bir hastalıktır. Plazma hücreleri multipl myelomda diffüz yayılırken plazmositomada kemik yada yumuşak dokuda lokal, solid bir odak oluştururlar. Makroskobik olarak sert, soluk gri renkte bir kitle şeklinde gözüktürler. Kesin soliter plazmositom denebilmesi için hastaların uzun süre izlenmesi, plazmositomonun generalize olmadığıının gösterilmesi gerekir. Kemik plazmositomu uzun ve kısa kemikleri tutabilir. Tanı histopatolojik olarak konur. Toraksta plazmositom kaburgadan, akciğer parankiminden veya üst solunum yollarındaki bir odaktan başlayabilir.

Hastalık lokal olmakla beraber hızlı seyirlidir. Soliter plazmositomlu olgularda radyoterapi, kemoterapi hatta cerrahi rezeksiyon yapılsa bile multipl myeloma dönüşme oranı % 35 'dir. Disseminasyon açısından her iki iliyak kemik iliği biyopsisi, radyolojik inceleme, serum ve idrarda immünoelektroforez inceleme yapılmalıdır (Kanmaz D ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2002; 8: 78-80).

*** PLEOMORFİK ADENOM:**

Tükrük bezi kökenli mikst tümördür. Tümörün bazı alanlarında gayet iyi tanınabilen glandüler epitelyal yapılar diğer alanlarda ise miksoid bir stroma hatta pseudokartilajinöz adalar bulunur.

*** PLETHORE:**

Polisitemi ve hipertansiyonlularda olabilir.

*** PLEVRA & AMPIYEM:**

Steril olan plevral boşlukta enfeksiyon sonucunda piyojenik sıvı birikmesidir.

*** PLEVRA & AMPIYEM & DÖNEM:**

Birinci dönem eksudatif dönem olup 1-3 gün sürer. Eksudatif evrede visseral plevranın geçirgenliği artmış, sıvıda lökositler bulunmaktadır. Ancak bakteri geçmemiştir. Sıvı serbest ve steril bir eksudadır. Plevral sıvıda lökosit ve LDH düzeyi düşük, glikoz ve pH normaldir. Bu dönemde uygun antibiyotik verilmişse sıvı rezorbe olur.

İkinci dönem fibrinopürülan faz olup 3-7 gün sürer. Bu dönemde plevral enflamasyon şiddetlenir, sıvı miktarı artar. Sıvıda bakteri bulunur. Sıvının viskozitesi artar ve bulanıklaşır. Sıvı glukoz ve pH 'ı düşük, LDH yüksektir. Plevra yüzeylerinde fibrin birikimi başlamıştır. Fibrinöz materyal plevral membranları kaplar, intraplevral lokülasyonlar oluşur. Erken fibrinopürülan fazdaki hastalar kateter drenajı ile tedavi edilmelidir, ancak lokülasyonlar nedeniyle drenaj yeterli olmayabilir.

Üçüncü dönem organizasyon dönemi olup 7-14 gün sürer. Bu dönemde plevral yapraklar fibrozis ile kalınlaşmıştır. İntraplevral lokülasyonlar ve pürülan sıvı vardır. Erken dönemde tüp torakostomi ile yeterli drenaj sağlanabilir, fakat çoğu zaman diğer cerrahi girişimler gerekmektedir.

*** PLEVRA & AMPIYEM & EPİDEMİYOLOJİ:**

Ampiyem her yaşta görülebilmekle beraber yaşlılarda ve erkeklerde sıktır. Dış hijyeninin kötü olduğu kişilerde, bronşektazi, KOAH, malinyite, alkolizm, diyabet, kardiyak ve nörolojik hastalıklarda ampiyem riski artmaktadır.

*** PLEVRA & AMPIYEM & ETİYOLOJİ:**

Başlıca ampiyem nedenleri: pnömoni, akciğer apsesi, bronşektazi, enfekte akciğer enfarktüsü, subdiyafragmatik apseler, abdominal sepsis, kesici ve delici toraks travmaları, plevral boşluğun cerrahi kontaminasyonu, özefagus rüptürü, enfekte hemotoraks, torasentez veya göğüs tüpü yerleştirilmesi, mediastinit, yabancı cisim aspirasyonu, kistik fibrozis, sternum, kosta ve vertebra osteomyeliti, hematogen yayım yapan enfeksiyonlardır. Başlıca travmatik ampiyem nedenleri bıçaklanma, silah yaralanmaları, akciğer rezeksiyonu, özefagus anastomozları, parasentez ve karaciğer biyopsisidir.

Nontravmatik ampiyem olgularının % 60 'nda önceden pnömoni vardır. Ampiyem genellikle parapnömonik plörezilerden sonra gelişse de % 25 olguda cerrahi ve travma sonrası, % 4-10 idiyopatik ve bir kısmı da subfrenik hadiselerle ilişkilidir. Akciğer apselerinin 1/3 'ü, nekrotizan pnömonilerin ½ 'sinde torasik ampiyem meydana gelmektedir.

*** PLEVRA & AMPIYEM & KLİNİK:**

Ampiyem % 7-10 asemptomatik olabilir, bazen de sepsis ile karşımıza gelebilir. Genellikle plevra boşluğunun aşağı kısımlarında ve özellikle lateral ve posterior yüzlerinde yerleşir. Ferguson ve arkadaşları ampiyem vakalarının % 62 'sinde kötü kokulu sıvı saptadıklarını, bunların da yarısında anaerobik bakteriler ürediğini bildirmiştir (Ferguson AD et al. Q J Med 1996; 89: 285-9). Fizik muayenede perküsyonda matite, vibrasyon torasik ve solunum seslerinde azalma, nadiren plevral frotman tespit edilir.

*** PLEVRA & AMPIYEM & KOMPLİKASYON:**

Özellikle kronik olgularda ve akciğerin fissür bölgelerinden visseral plevranın çıkarılması sırasında hava kaçağına neden olan parankim yaralanmaları olabilmektedir. Ampiyemde uzamış hava kaçağının bir nedeni de parankim hastalığının tam düzelmemiş olmasıdır.

*** PLEVRA & AMPIYEM & LABORATUVAR:**

Plevra sıvısında lökosit > 10.000/mm³ ve pH < 7.2 'dir. Şilotoraks santrifüj ile açılmazken ampiyemde bulanıklık çöker.

*** PLEVRA & AMPIYEM & MİKROBİYOLOJİ:**

Antibiyotik dönemi öncesi en sık saptanan ajanlar Pnömonokok ve Streptococcus pyogenes iken şimdi en sık ajanlar: Stafilokok, Pseudomonas, Pnömonokoklardır. Streptococcus milleri, Streptococcus pyogenes, tüberküloz, mantarlar, septik emboli + enfarktüs, karaciğer amip absesi, subfrenik apseye bağlı da ampiyem gelişebilir. Haemophilus influenza, Klebsiella pneumonia ve Pseudomonas aeruginosa enterik Gram-negatif basiller içinde en sık ampiyeme sebep olanlardır (Heffner JE. Clin Chest Med 1999; 20: 607-22).

Ampiyemde kültürler % 18-30 vakada steril kalmakta, % 30-55 vakada tek organizma, % 17-50 vakada ise multipl patojenler tesbit edilmektedir. Daha önceden antibiyotik kullanmamış ve cerrahi işlem yapılmamış 83 ampiyemli hastada % 24 aerobik bakteri, % 35 anaerobik, % 41 mikst etkenler saptanmıştır (Barlett JG, Finegold SM. Am Rev Respir Dis 1974; 110: 56-77). Anaerobik ajanlar içinde Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum ve Prevotella suşları saptanmaktadır.

Hemotoraksa sekonder ampiyemlerde ve 18 yaşın altındakilerde en sık etken stafilokoklardır. Stafilokok gibi nekrotizan mikroorganizmalarla oluşan ampiyemler bronşlara ve toraks yüzeyine açılabilirler. Bu duruma "Ampiyema necessitatis" denir.

İmmüno-supressif hastalarda Aspergillus, Kriptokok, Blastomikoz, Koksidioidomikoz, Aktinomyces ve Nocardia akciğer absesine yol açabilir. Entamoeba histolytica, Salmonella enteritidis, Schinococcus granulosis, Pasteurella multocida, Trichomonas nadiren torasik ampiyeme yol açabilir.

*** PLEVRA & AMPIYEM & PATOLOJİ:**

Plevral membranların bağdokusu bir organizmayla enfekte olunca ödemli hal alırlar. Plevral kavitede bir eksuda ortaya çıkar. Plevranın en dip tabakaları son derece dirençli olduğu için enfeksiyon ancak plevral kavitede yaşamını sürdürür. Buradan başka bir odağa yayılma ihtimali de çok nadirdir. İki hafta içinde organizasyon başlar, 4-6 hafta içinde tamamlanır.

*** PLEVRA & AMPIYEM & POSTCERRAHİ:**

Cerrahi sonrası ampiyem, akciğer rezeksiyonlarından veya ekstratorasik cerrahilerden sonra da meydana gelebilir. Tüm cerrahik işlemlerin % 2-16 'sında postoperatuar plevra ampiyemi oluşur Pnöminektomi sonrası oluşan ampiyeme sıklıkla bronkoplevral fistül eşlik eder ve mortalite % 28-50 arasında değişir (Pairolero PC et al. Chest Surg Clin Nort Am 1992; 2: 813-22). Ampiyem, pnöminektomi sonrasında % 2-12, lobektomi sonrasında % 1-3 oranında görülür.

Rezeksiyon sonrası ampiyem düşünülen hastada klinik ve radyolojik bulgu varlığında ilk yapılacak işlem torasentez yoluyla intratorasik sıvıdan örnek almaktır. Alınan örnek üzerinde biyokimyasal ve mikrobiyolojik inceleme yapılır.

Akciğer rezeksiyonu sonrasında ampiyem gelişimi saptanırsa, tedavi protokolü, plevral drenaj, antibiyotik tedavisi ve plevral boşluğun kapatılması üzerine kurulur (Deschamps C et al. Chest Surg Clin Nort Am 1996; 6: 519-27). Bronkoplevral fistül içermeyen post-pnömonektomi ampiyemde tüp torakostomi ile drenaj uygulanır ve antibiyotik tedavisine başlanır. Pnömonektominin erken döneminde henüz mediasten stabil olmadığından drenaj amaçlı yapılan tüp torakostominin drenaj takibi kapalı yapılmalıdır. Dren 2-3 saatte bir açılarak ampiyem drene edilmeli ve 2-3 haftalık mediasten stabilizasyonu bu şekilde beklenmelidir. Bu dönem zarfında kavitenin temizlenmesi için plevral irrigasyonlara devam edilmelidir. Drenaj ile alınan kültürlerde üreme devam ediyorsa sualtı drenajından açık drenaja geçilebilir. Zaten açık drenaja başlayıncaya kadar geçen sürede mediastenin stabilizasyonu da sağlanmış olur. Açık drenaj takibi esnasında plevral boşluğun granülasyon dokusu ile küçülmesi beklenir. Plevral boşlukta yeterli küçülme elde ediliyorsa dren inceltilebilir veya çekilerek kavitenin kapanması beklenir. Yeterli granülasyon oluşmuyorsa veya plevral boşluk uygulanan tedaviyle küçülmiyorsa irrigasyonlar ile sağlıklı bir poş yapısı elde edildikten sonra torakomyoplasti uygulamasına geçilebilir. Literatürde açık drenaj uygulaması yerine, plevral boşluğun sterilizasyonunu takiben öncelikle Eloesser flep uygulaması sonrasında kas flep uygulamaları önerilmektedir.

Bronkoplevral fistül özellikle pnömonektomi sonrası ampiyemlerde sık görülmekte olup bu fistüllerin ancak % 20 'sinde spontan kapanma gözlenir. Cerrahi sonrası oluşmuş bir ampiyemde bronkoplevral fistül varsa antibiyotik tedavisin devam edilmeli, enfeksiyon kontrol altına alınarak fistül onarımı ve myoplasti uygulaması yapılmalıdır. Genel durumu düzelmeyen hastalarda ise açık drenaja geçilir. Torakomyoplasti, plevral boşluk problemleri ve bronşiyal fistül tedavisinde son başvurulacak yöntemdir. Fistül revizyonunu takiben kas flebi ile desteklenir ve kavite üzerindeki kotlar çıkarılarak boşluk oblitere edilir. Kas flebi hazırlanırken damar pedikülü iyi korunmalıdır. Yine torakomyoplasti uygulamalarında kullanılacak ekstratorasik kasların göğüs kafesini ne oranda dolduracağının önemi vardır. Latissimus dorsi % 30-40, pektoralis major % 20-30, serratus anterior % 10-15, rektus abdominis ve omentum % 5-15 oranında boşluk doldurur.

*** PLEVRA & AMPIYEM & PROGNOZ:**

Hastane kökenli ve kültür pozitif ampiyemlerde prognoz kötüdür. Ampiyemde mortalite % 1-19 olarak bildirilmekte, immüno-supresif hastalarda bu oran % 40 'a çıkmaktadır. Mortalite mevcut ilave hastalıklara bağlı olarak artar. Ampiyemli hastaların uzun dönemli izlemlerinde genellikle solunum fonksiyon testlerinin normal olduğu bildirilmiştir. Hastaların hiçbirinde restriktif bozukluk görülmezken yaklaşık yarısında hafif obstrüktif hastalık gözlenmiştir Redding GJ, et al. Am J Dis Child 1990; 144: 1337-442).

*** PLEVRA & AMPIYEM & TANI:**

Lateral dekubitus grafisinde 10 mm'den kalın serbest sıvı görüldüğünde torasentez yapılmalıdır. Torasentez ile püy alınması ampiyem tanısı koydurtur ve drenaj uygulanmasını gerektirir. Plevra sıvısı derhal kültüre ekilmeli, Gram boyama yapılmalıdır. Materyal buzdolabında bekletildiğinde S. pneumoniae, H. Influenzae ve anaerobların üremesi inhibe olmaktadır.

Ampiyemin parapnömonik plörezi ile ayırımında kullanılan başlıca kriterler glukozun % 50-60 mg 'dan az olması, pH 'ın 7 'den daha düşük olması ve mikroorganizmanın Gram boyamada görülmesidir. Plevra sıvısının pH > 7.2 veya şeker düzeyinin 60 mg/dl 'den yüksek olması veya LDH < 1000 Ü/L olması durumunda bu sıvının yüksek ihtimalle ampiyeme dönüşmeyeceğini söyleyebiliriz. Plevra sıvısı örneklerinden pH ölçümü, kan gazı ölçümü gibi ve aynı ekipman ile yapılmalıdır. Romatoid plörezi, tüberküloz plörezi ve maliy plevral efüzyonda da plevra sıvı pH 'ının düşük olabileceği akılda tutulmalıdır. Yalnız plevra sıvı pH 'ı 6 'dan düşükse ilk önce akla özefagus rüptürü gelmelidir.

Ampiyem olgularında endobronşiyal bir obstrüksiyonu ekarte etmek için bronkoskopi önerilebilir.

*** PLEVRA & AMPIYEM & TARİHÇE:**

Bundan 2400 yıl önce Hipokrat, ampiyemi tanımlamış ve oskültasyon ile ampiyemin hidrotorakstan ayrılacağını, kosta rezeksiyonu veya interkostal insizyon ile drenajın sağlanarak

ampiyemin tedavi edilebileceğini bildirmiştir (Katariya K, Thurer RJ. Clin Chest Med 1998; 19: 395-405). Literatürde ilk kez Fransız klinisyen Le Clerc 1719 'da bir ampiyem olgusu yayınlamıştır. İlk kapalı drenaj Hewitt tarafından 1876 'da uygulanmıştır. 1893 'te Amerikalı cerrah Fowler ilk defa ampiyemde başarılı dekortikasyon yaptığını bildirmiştir. Birinci Dünya Savaşında Amerikalı askerlerde çok yüksek oranlarda parapnömonik sıvı saptanmış ve açık drenaj ile tedavi edilmiş, bu yüzden de mortalite çok yüksek olmuştur. Tedavi amaçlı torasentezin parapnömonik efüzyon tedavisinde kullanılması ilk olarak 19. yüzyılın ortalarında düşünülmüştür. 1962 yılında Amerikan Toraks Derneği erken eksudatif fazdaki tüberküloz olmayan ampiyemlerin tedavisinde torasentez uygulamasını tavsiye etmiştir (Andrews NC et al. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 935-6).

* PLEVRA & AMPIYEM & TEDAVİ:

Tedavi antibiyotik ve drenajdır. Pürülan materyalde inaktive olan aminoglikozidler dışında diğer antibiyotiklerin plevral boşluğa penetrasyonları iyi olduğundan antibiyotiklerin doğrudan plevral boşluğa enjeksiyonları gereksizdir. Tavşandaki bir ampiyem modelinde penisilinin plevra sıvısına penetrasyonu en iyi bulunmuş, bunu metronidazol izlemiş, en kötü penetre olan ajan ise gentamisin çıkmıştır. Komplike parapnömonik efüzyon ve ampiyemi olan hastaların çoğunda tedavi süresi alttaki pnömoninin tedaviye verdiği yanıt ve drenajın yeterliliğine bağlıdır. Persistan veya multiloküle efüzyon nedeniyle drenaj süreleri uzayan hastaların antibiyotik tedavileri genellikle birkaç hafta sürmektedir. Drenajın erken yapıldığı hastalarda pnömoni de tedaviye iyi yanıt veriyorsa 10-14 günlük tedavi süresi yeterli olmaktadır.

Akciğer grafisinde hava-sıvı seviyesinin görülmesi, bronkoplevral fistül veya özefagus rüptürünü gösterdiğinden kesin drenaj endikasyonudur. Tıpkı bunun gibi plevra sıvısında yassı epitel hücrelerinin görülmesi de özefagus rüptürünü düşündürdüğü için drenaj endikasyonudur. Plevral alanın serum fizyolojik ile yıkanması, fiziksel debritleme açısından ve ortamın pH 'sını değiştirerek bakteriyel üremeyi azaltması yönünden faydalıdır. Ancak bronkoplevral fistül mevcutsa yıkama işlemi aspirasyona neden olacağından yapılmamalıdır. Ampiyemin birinci ve ikinci evresinde drenaja ek olarak plevral alanın fibrinolitik ajanlarla yıkanması ve debritlemenin, tedavi süresini kısalttığı ve dekortikasyon ihtiyacını azalttığı bilinmektedir (Chin NK, Lim TK. Chest 1997; 111: 275-9).

Bir çalışmada erken plevral reaksiyonların tedavisinde torasentezin en az tüp drenaj kadar etkili olduğu sonucu elde edilmiştir (Sasse SA et al. Chest 1996; 110: 52s). Storm ve arkadaşları bakteriyel ampiyemli hastalarda günlük torasentez uygulaması ile % 94 başarı bildirmişlerdir (Storm HK et al. Thorax 1992; 47: 821-4). Tıpkı bunun gibi Ferguson ve arkadaşları da 46 ampiyemli hastanın % 41 'nde ardışık torasentez ile başarı elde ettiklerini ifade etmişlerdir (Ferguson AD et al. Q J Med 1996; 89: 285-9). Ampiyemde iyi yanıt alınabilmesi için plevral sıvının tamamen boşaltılması esastır. Plevra sıvısının torasenteze rağmen yeniden oluşması durumunda tüp drenajı gibi daha invazif bir yöntemin uygulanması düşünülür. Otoritelerin çoğu tedavi amaçlı torasentez uygulamasını erken safhada klinik olarak stabil olan hastalarla sınırlandırmakta, buna gerekçe olarak da perkütan kateterlerin veya göğüs tüplerinin morbiditelerinin kabul edilebilecek kadar düşük olmasını göstermektedirler.

Torasentezde gros püy görülmesi drenaj endikasyonudur. Püy çok yoğunsa torasentez veya tüple drene edilemeyebilir. Plevra sıvısı pH 'nın 7.2 'den az olması durumunda seri torasentez, 7.0 'den az olmasında ise tüp torakostomi yapılmalıdır. Parapnömonik efüzyonların drenajında geleneksel yaklaşım 22-34 F göğüs tüpünün kör olarak yerleştirilmesidir. Yapılan çalışmalarda bu uygulamanın başarı oranı % 6-78 arasında değişmektedir. Tüp drenajının başarılı olduğunun göstergesi 24 saat içinde klinik ve radyolojik düzelme olmasıdır. Eğer hasta düzelme göstermiyorsa ya drenaj yetersizdir yada antibiyotik seçimi yanlıştır. Göğüs tüpü drenajının başarılı olması için ampiyemin erken fibrinopürülan yada eksudatif evrede olması gerekir. Tüp torakostominin parapnömonik efüzyon tedavisinde başarısız olması genellikle tüpün yanlış lokalizasyonda olmasına bağlıdır. Başarısızlığın diğer sebepleri: tüpün tıkanması, tüpün ulaşamadığı lokülasyonlar, plevral kalınlaşma veya bronkoplevral fistül varlığıdır. Fonksiyon görmediği anlaşılan toraks tüpü yeni enfeksiyon riski yaratacağından çıkarılmalıdır. Bazı merkezlerde göğüs tüpü için uygun hastanın seçilmesinde ampiyogram yapılmaktadır. Torasentez sırasında efüzyon olan taraftan plevral aralığa kontrast madde verilerek efüzyonun alt sınırı ve plevrada yapışıklık olup olmadığı bu şekilde saptanabilmektedir (Orringer MB. Chest 1988; 93: 901-2). Başarı sağlanan olgularda tüp drenajına ne kadar devam edileceği konusundaki genel kanı drenajın günlük 50-100 ml 'nin altına inmesi ve görüntüleme incelemelerinin geride sıvı kalmadığını göstermesi ile tüp drenajın sonlandırılabilirliği (Heffner JE. Clin Chest Med 1999; 20: 607-22).

Görüntüleme yöntemleri kılavuzluğunda takılan perkütan kateterler ile cerrahinin kontendike olduğu loküle ampiyemli hastalarda fayda sağlanabilir. Multilokülasyon varsa fibrinolitik uygulanmalıdır. Fibrinolitik ajanların intraplevral uygulanması tıp literatürüne 1950 'lerde girmiş olmasına rağmen bu yöntem yakın zamana kadar pek önemsenmemiştir. Ürokinaz ilk kez 1989 yılında Moulton ve arkadaşları tarafından intraplevral ajan olarak kullanılmış ve herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (Moulton JS, Moore PT. Am J Roentg 1989; 3: 941-5). Sistemik kullanımda görülen önemli fibrinolitik ilaç komplikasyonları intraplevral kullanımda pek gözlenmemektedir. Ancak bazı tek olguluk sunumlarda ventriküler fibrilasyon, kanama ve hipoksik solunum yetmezliği gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir (Alfageme I, Vazquez R. Intensive Care Med 1997; 23: 352).

Ampiyem poşlar halindeyse veya bronkoplöral fistül gelişmişse kapalı su-altı drenajı başarısız kalacağından daha invazif cerrahik işlemlere başvurulur. Bunlar torakotomi, dekortikasyon, kosta rezeksiyonu ile açık drenajdır. Torakoskopik tedavinin başarılı olması için akciğerin kalınlaşmış visseral plevra ile sarılı olmaması ve ampiyemin henüz kronik evreye geçmemiş olması gerekir. Açık rezeksiyonun lokal anestezi eşliğinde oturur pozisyonda yapılması tutulmayan akciğer alanlarına mikroorganizmanın yayılmasını engeller. Kronik ampiyemlerde plevral poşun tam veya parsiyel rezeksiyonu yani dekortikasyon gerekebilir. Erken dönemde torakotomi ile dekortikasyonun sonuçlarının daha iyi olduğu şeklinde yazılar mevcuttur (Porthula V, Krellenstein DJ. Chest 1994; 105: 868-73). Ancak özellikle çocuklarda plevral reaksiyon ve intraplevral fibrinlerin rezolüsyonu mükemmeldir. Yüksek derecede kalsifiye olan ampiyemleri teknik olarak dekortike etmek mümkün değildir. Dekortikasyon sonrası akciğer fonksiyonlarında anlamlı iyileşme olup olmadığı tartışmalıdır.

*** PLEVRA & ANATOMİ:**

Plevra, radyolojik olarak göğüs duvarından ekstraplevral yağ dokusuyla ayrılmıştır. Visseral ve parietal yaprakları düzgün, kaygan ve yarışeffaf membranlardır. Her iki plevra yaprağının alt sınırları, ön sınırlarının alt uçlarından başlayan ve 6. kosta ile mediyoklavikular hatta, 8. kosta ile orta aksiller hatta ve 12. kosta ile mediyoskopüler çizgide kesişen ve nihayet 12. vertebradan 2.5 cm. dışta biten bir çizgi ile gösterilebilir. Visseral plevra başlıca bronş arterleri ile kanlanırken parietal plevranın kosta kısmı interkosta arterlerce, mediastinal ve diyafragmatik kısımlar arteria mamma interna 'nın perikardiyofrenik dalınca kanlandırılır.

Göğüs kafesinin parietal plevraya bakan yüzünde çok ince bir kas tabakası bulunur. Bu kaslar interkosta sinirlerle innerve edilirler.

Plevrayı döşeyen mezotel hücreleri plevral aralığa dökülebilirler, fagositoz yeteneği kazanabilirler. Yüzeylerinde 0.1 mikron genişliğinde ve 3 mikrona varan uzunlukta mikrovilluslar mevcuttur. Mikrovilluslar visseral plevradaki mezotel hücrelerinde daha yoğundur.

Normal kişilerin bir bölümünde plevra boşluğu ile periton boşluğu arasında küçük bağlantılar bulunur. Bu açıklıklara daha çok sağda rastlanır. Meig's sendromu ve periton diyalizi gibi durumlarda aynı anda sağ plevra boşluğunda da sıvı bulunması veya ektopik endometriyoza bağlı sıvının sağda daha çok toplanmasından bu bağlantılar sorumlu tutulmaktadır.

*** PLEVRA & BASINÇ:**

Solunum siklusunun herhangi bir anındaki intratorasik basınç ile elastik direnci yenmek için gerekli olan basınç arasındaki fark, o andaki non-elastik direnci yenmek için gerekli olan basınca eşittir. İnspirasyon sonu ve ekspirasyon sonunda hiç bir hava akımı bulunmadığından non-elastik basınç sıfırdır. Bu düzeyde plevra basıncı da elastik basınca eşittir. Havayolu obstrüksiyonu bulunduğu zaman basınç-volüm halkası önemli derecede genişler. İnspirasyon ve ekspirasyon esnasında non-elastik direnci yenmek için gereken basınç büyük bir artış gösterir. Havayolu aniden kapatılıp hava akımı durdurulacak olursa plevra basıncı o andaki akciğer volümüne uyan elastik direnci yenmek için gereken basınca eşit olur. İnsanlarda plevra yüzey basıncı en iyi özefagus balonu ile ölçülebilmektedir.

*** PLEVRA & BASINÇ & FİZYOLOJİ:**

Göğüs duvarının genişleme, akciğerin ise büzülme eğilimi nedeniyle plevral aralıkta subatmosferik negatif basınç meydana gelmektedir. İnspiryumda (-2, -8 mm.Hg), ekspiryumda (0, 2 mm.Hg), öksürürken (20-30 mm.Hg) civarında bir intraplevral basınç meydana gelir. Apekte intraplevral basınç -10 cm.H₂O iken bazallerde -2.5 cm.H₂O 'dur. Yani akciğerde tepe ile taban arasında 7.5 cm.H₂O 'luk basınç farkı vardır. Plevra basıncı akciğerin üst bölgelerinde daha fazla negatiftir.

Apekte akciğerin göğüs duvarından uzaklaşma eğilimi ile akciğerin ağırlığı aynı yönde olduğu için plevra basıncı apekte en negatiftir. Alt bölgelerde ise akciğer ağırlığı, akciğerin elastik retraktif kuvvetlerine zıt yöndedir. Apekte daha negatif olan intraplevral basınç nedeniyle alveoller genişlemiş durumdadır. Buna karşın tabandakiler tepeye göre büzülmüş bir halde bulunur. Ancak her bölgede intrapulmoner basınç aynıdır ve atmosferik basınca eşittir. Bir ekspiryum sonunda glottis açık olduğu zaman alveol basıncı akciğerin bütün bölgelerinde aynı ve atmosfer basıncına eşittir. Böyle bir durumda transpulmoner basınç (Palv-Pplev) üst bölümlerde alt bölümlere göre daha fazla olmalıdır. Bu sırada bir inspirasyon yapılırsa bazaller daha çok genişleyeceklerdir. Diğer yandan FRC seviyesinde alveol volümü apekslerde bazallere göre daha fazladır. Akciğer hacminin azaldığı, rezidüel hacim düzeyine indiği durumlarda tabandaki plevral basınç havayollarındaki basıncı aşar. Ekspirasyon sırasında, intraplevral basınç gradiyenti nedeniyle ilk önce akciğer tabanındaki havayollarında sıkışma meydana gelir.

Havayollarının dış duvarındaki basınç sadece plevra basıncıdır. Normalde ekspiryum sonu plevra basıncı atmosfere göre -3 cm.H₂O 'dur. Atriyumların çevresi plevrayla çevrili olduğu için plevra basıncı arttıkça sağ atriyum basıncı da artacak ve venöz dönüş azalacaktır. Belli bir hava volümünün girebilmesi için akciğerin direnci ne kadar büyükse, plevra basıncı da o derecede atmosfer basıncının altına inmelidir. İntraplevral basıncı arttıran her durum venöz dönüşü bozarak kalbin diyastolik doluşunu bozar ve şoka neden olabilir. Negatif plevra basıncı intersisyel akciğer ödeminde, ödem sıvısının plevral boşluğa kaçmasına izin vererek daha tehlikeli olan alveoler ödemin gelişmesini önler.

*** PLEVRA & BİYOPSİ:**

Cope, Abrams ve Vim silverman iğneleriyle yapılır. Başlıca endikasyonları: tümör şüphesi, tüberküloz veya granülomatöz hastalık, maliyn efüzyon, tanı konulmamış efüzyonlardır. Neoplastik durumlarda olguların % 40-70 'nde pozitif çıkar. Bu oran tüberküloz için % 50-90 'lara çıkar.

*** PLEVRA & EFÜZYON & DİNAMİK:**

Plevral sıvının kaynağı büyük ölçüde parietal plevra kapillerleridir. Ancak sıvı yine büyük ölçüde parietal plevraya ait lenfatiklerce drene edilir. Parietal plevradan oluşan sıvı miktarı normalde 0.01 ml/kg/saat 'dir. Plevra lenfatiklerinin maksimal drenaj kapasitesi ise 0.2 ml/kg/saat olarak hesaplanmıştır.

Akciğer interstisyel sıvı artışı (sol ventrikül yetmezliği, pnömoni, pulmoner emboli), plevral intravasküler basınç artışı (sağ-sol ventrikül yetmezliği, vena kava süperior sendromu), plevral sıvı protein düzeyinde artış (hemotoraks), plevral negatif basıncın artışı (atelektazi), peritonda sıvı bulunması durumlarında plevraya sıvı geçişi artar. Plevra sıvısının geri emilimindeki azalmanın en sık nedeni parietal plevradaki lenfatiklerin tıkanması (malignite) veya lenfatiklerin drene olduğu sistemik venlerde basınç artışıdır (vena kava süperior sendromu, sağ kalp yetmezliği).

*** PLEVRA & EFÜZYON & DİSFONKSİYON:**

Plevrada sıvı toplanması, akciğer volümünü azaltmakta, intraplevral basıncı daha az negatif, hatta pozitif hale getirmektedir. Sonuçta plevrada sıvı miktarı arttıkça o tarafta perfüzyon gittikçe azalacaktır. Hasta taraf altta olduğunda arteriyel O₂ daha düşük olmaktadır. Sıvı biriktikçe ve alttaki akciğer kompresyona uğradıkça, genişlemeye karşı esnek direnç artar. Bu artış FVC 'nin düşmesiyle belirlenebilir. Akciğer kompresyonu nedeniyle inspirasyon havasının dağılımı bozulabilir. Bu durumda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği oluşacak ve hipoksemi gelişecektir.

Plevrada sıvı biriktikçe plevral aralık genişleyeceğinden visköz rezistans hızla düşer.

*** PLEVRA & EFÜZYON & EOZİNOFİLİ & ETİYOLOJİ:**

Eozinofilik plevral efüzyon nonspesifik bir bulgu olup değişik etiyolojilere bağlı olarak meydana gelebilmektedir. Olguların % 30-35 'nde etiyolojik ajan saptanamazken % 30 'nda plevral aralıkta hava vardır.

Gerek periton içine gerekse plevral aralığa havanın girmesi eozinofilik efüzyona neden olmak için yeterlidir. Deneysel çalışmalar artifisyonel pnömotoraksı takiben 7. günde reaktif eozinofilik plörit meydana geldiğini göstermiştir. Spontan pnömotoraks eozinofilik plörit yapabileceği gibi nonnekrotizan eozinofilik pulmoner vasküler infiltrasyona da sebebiyet verebilmektedir. Görüldüğü üzere reaktif eozinofilik plörit, spontan pnömotoraks gibi plevral injury 'lere karşı verilen nonspesifik bir reaksiyondur. Bazan bu injury travma veya toraks cerrahisi de olabilmektedir.

Posttravmatik plevral efüzyonlarda plevra sıvısında olduğu gibi periferik kanda da eozinofili ortaya çıkabilmektedir. Bunun nedeni belki de posttravmatik plevral efüzyonlarda komplemanın klasik yoldan aktivasyonudur. Travma süreçlerinde görülen eozinofilik reaksiyonda muhtemelen hemorajilerin de rolü vardır. Seröz kavitelere (plevra, periton) kanın varlığının eozinofil lökositlerin lokal akümülyasyonu için yeterli olduğu gösterilmiştir. Asbest maruziyeti de plevrada eozinofil akümülyasyonuna neden olabilecek bir injury olarak düşünülebilir. Asbest maruziyeti plevral lökosit popülyasyonunu (makrofaj, lenfosit, eozinofil ve mast hücreleri) aktive ederek mezotel hücre proliferasyonunu ve eksfoliyasyonunu tetiklemektedir.

Bazı araştırmacılar eozinofilik plevral efüzyon saptanmasının tüberküloz ve kanser olasılığını azalttığını, plevral sıvıda % 30 'u aşan eozinofil lökosit düzeylerinin malinyite açısından çok anlamlı negatif prediktif değer taşıdığını bildirmişlerdir. Bununla beraber bazı araştırmacılar eozinofilik plevral efüzyonun en sık nedeninin tüberküloz, malinyite olduğunu; olguların 1/3 'nde tümöral etiyojisi saptadıklarını ifade etmektedirler. Eozinofilik plevral efüzyon etiyojisiinde yer alabilecek diğer hastalıklar ise:

- 1-Kollajen vasküler hastalıklar ve sistemik lupus eritematozus
- 2-Akciğer enfarktüsü
- 3-Fungal, viral enfeksiyonlar, Mycoplasma pneumonia gibi atipik pnömoni etkenleri, giardiasis ve tropikal pulmoner eozinofili gibi parazitik hastalıklar
- 4-Konjestif kalp yetmezliği
- 5-Akut eozinofilik pnömoni, kronik eozinofilik pnömoni, Churg-Strauss sendromu gibi eozinofilik akciğer hastalıkları
- 6-Kronik pankreatit
- 7-Fibrinöz plörit ile komplike olmuş organize pnömoni
- 8-Kostada yer alan eozinofilik granülomlar
- 9-Viral hepatit-A 'nın nekroz döneminde
- 10- Siroz, hidronefroz, pulmoner tromboemboli
- 11-Warfarin, valproik asid, dantrolen gibi kimyasal maddelere verilen immünolojik reaksiyonun sonucunda eozinofilik plevral efüzyon oluşabilir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & EOZİNOFİLİ & KLİNİK:**

Plevra sıvısındaki lökositlerin % 10 'ndan fazlası eozinofil lökosit ise "eozinofilik plevral efüzyon" dan bahsedilmektedir. Tüm plevral efüzyonların % 1-8 'i veya % 5-10 'u eozinofilik plevral efüzyondur. İlk eozinofilik plevral efüzyon olgusu 1984 'de Harmsen tarafından tanımlanmıştır. Plevral sıvı eozinofilisi eksuda-transsüda ayırımında kullanılacak bir kriter değildir. Erkeklerde daha sık gözlenen bu tablo akut veya subakut başlangıçlı olabilir. Eozinofilik plevral efüzyon iyi bir prognoza sahiptir ve genellikle spontan remisyona girmektedir. Tedavide gerekirse kortikosteroidler kullanılabilir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & EOZİNOFİLİ & PATOGENEZ:**

Eozinofilik plevral efüzyonların nedeni sıvı içindeki anlamlı IL-3, IL-5 ve GM-CSF konsantrasyonları olabilir. Diğer yandan IL-2 de eozinofilik plevral efüzyona neden olabilmektedir. Plevral aralığa IL-2 verilmesi ile eozinofil akümülyasyonunun meydana getirilebileceği gösterilmiştir. Plevral mezotel hücreleri de salgıladıkları GM-CSF, PDGF, IL-8, MCP-1, NO, kollajen, antioksidan enzimler ve plazminoen aktivatör inhibitör ile bu süreci regüle edebilirler.

*** PLEVRA & EFÜZYON & ETİYOLOJİ:**

Plevral efüzyonlar genel olarak 6 mekanizmayla meydana gelir:

- 1- Kapiller hidrostatik basınç artması (Sol kalp yetmezliği)
- 2- Kan onkotik basıncının azalması (Hipoproteinemi, siroz, nefrotik sendrom)
- 3- İntraplevral boşlukta basıncın azalması
- 4- Kapiller permeabilitenin artması (enfeksiyonlar)
- 5- Parietal plevrada lenfatik drenajın bozulması (Malinyite)
- 6- Periton boşluğundan sıvının plevral boşluğa geçişi

Transsuda vafında sıvı oluşturan en sık patolojiler: Konjestif kalp yetmezliği, siroz, atelettazi, konstriktif perikardit, süperior vena kava obstrüksiyonu, nefrotik sendrom, hepatik hidrotoraks, asit, periton diyalizi, Meigs sendromu

Eksuda vafında sıvı oluşturan en sık patolojiler: Akciğer enfeksiyonları, akciğer enfarktüsü, gastrointestinal nedenler (pankreas hastalığı, subfrenik apse, dalak ve karaciğer apseleri, abdominal cerrahi, diyafragma hernisi, özefagus perforasyonu), kardiyak cerrahi sonrası, kollajen doku hastalıkları (romatoid artrit, Wegener granülo-matozisi, Churg-Strauss sendromu, Lupus), ilaçlar (nitrofurantoin, dantrolen, metiserjit, bromokriptin, prokarbazin, amiodaron, metotreksat, bleomisin), asbest maruziyeti, hemotoraks, şilotoraks, Dressler sendromu, üremi, sarkoidozis, malinyitelerdir. Bununla beraber tüm incelemelere rağmen olguların % 10-20 'sinde etiyolojik neden ortaya konamaz. Böyle durumlarda altta yatan bir tümör olabileceği düşünülmelidir.

Plevral efüzyonların % 90 nedeni konjestif kalp yetmezliği, pnömoni, malinyite ve pulmoner tromboembolidir. Bu hastalıkları olanların % 25-50 'sinde plevral efüzyon oluşmaktadır.

*** PLEVRA & EFÜZYON & FİZYOLOJİ:**

Plevral aralıkta yaklaşık 15-20 cc. kadar sıvı vardır. Visseral ve parietal yaprakların arasındaki sıvı plazmanın ultrafiltrasyonu ile oluşmaktadır. Bu sıvı visseral ve parietal yaprakların temasına engel olacak minimum düzeyde tüm akciğer yüzeyi boyunca yayılmıştır. Minimal plevral sıvı başlıca parietal plevral kapillerlerce oluşturulup kostal ve mediastinal parietal plevra lenfatiklerince emilir. Fizyolojik şartlarda plevral sıvının protein içeriği 2 gr/dl kadardır. Plevral sıvı normalde 1000-1500 hücre /ml. içerir. Bu hücrelerin çoğu da mezotel hücreleri, monosit ve lenfositlerdir. Glukoz gibi düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin plevra sıvısındaki konsantrasyonları plazmaya yakın iken albümin gibi makromoleküllerin yoğunlukları düşüktür.

Parietal plevra sistemik dolaşımdan kanlandığı için ortalama hidrostatik basıncı 25 mm.Hg, visseral plevra ise pulmoner arterle kanlandığı için hidrostatik basıncı 10 mm.Hg 'dur. Plevradaki onkotik basınç farkı ise 21 mm.Hg 'dır. İntraplevral boşluktaki basınç negatif olup ortalama (-3) mm.Hg 'dur. Bu basınç farkından dolayı sıvı parietal plevradan filtre olur ve visseral plevradan emilir. Parietal plevrada 25 + 3-21: 7 mm.Hg 'luk bir basınç farkıyla net akım plevra yönüne doğrudur. Visseral plevrada kapiller hidrostatik basınç: 10 mm.Hg olduğundan 21-10-3: 8 cm.H₂O 'luk basınç farkıyla sıvı visseral plevraya doğru emilir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & HEMORAJİ:**

Plevral sıvının hemorajik görünüm kazanması için 1 litre sıvıya 1 ml kan eklenmesi yeterlidir. Diğer bir ifadeyle plevral efüzyonun hemorajik görülebimesi için mikroskopik incelemede 5000/ml 'den fazla eritrosit olmalıdır. Hemorajik plevral efüzyonun en sık nedeni toraks travmasıdır. Akciğer enfarktüsü, plevra tümör ve metastazları, nadiren tüberküloz plöritte de hemorajik plevral efüzyon görülebilir. Plevra sıvı hematokriti kan hematokritinin % 50 'sinden fazlaysa hemotoraks adı verilir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & İLAÇ:**

İlaçlara bağlı plevral efüzyon genellikle masif değildir. Plevral hastalık daha çok ilaca bağlı lupusun seyri sırasında ortaya çıkar. Örneğin prokainamid alan sekonder lupuslu hastaların % 10 'unda plevral efüzyon ortaya çıkar. Bu tip plevral efüzyonların mekanizması bilinmemektedir. Eksuda niteliğinde ve daha çok lenfositlerin bulunduğu bir efüzyon şeklindedir. Literatürde Bromokriptine bağlı plevral efüzyonlu 2 hastanın plevra sıvısında sırayla % 92 ve % 96 gibi yüksek oranda lenfosit bulunduğu bildirilmiştir. Doğru tanıda plörezi yaptığı bilinen ilaçların bulunması ve mutlaka diğer plörezi nedenlerinin ekarte edilmesi gerekmektedir. Tedavide genellikle bu ilaçların kesilmesi yeterli olmakta, küçük bir hasta grubunda ise kortikosteroid ilavesiyle tam düzelme sağlanabilmektedir.

Plevral inflamasyon/efüzyon yapan ilaçlar: antikoagülan ve trombolitikler, amiodaron, bromokriptin, kemoterapötikler (bleomisin, busulfan, metotreksat, mitomisin, prokarbazin), nitrofurantoin (akut nitrofurantoin toksisitesiyle birlikte), radyasyon, skleroterapi (özefagus varis kanamalarında), IL-2, metiserjid, ergonovin, tokolitikler, dantrolen, sistemik lupus eritematozusa neden olan ilaçlar

*** PLEVRA & EFÜZYON & KALP YETMEZLİĞİ:**

Konjestif kalp yetmezliği nedeniyle akciğerde intersisyal ödem meydana gelince negatif plevra basıncı ödem sıvısının plevral boşluğa çekilmesine neden olarak daha tehlikeli olan alveoler ödemin gelişmesini önler. Konjestif kalp yetmezliğinde transuda vasfında plevral efüzyonun varlığı en iyi olarak pulmoner venöz hipertansiyonla korelasyon göstermektedir. Konjestif kalp yetmezliğinde sıvı en sık sağda toplanmaktadır.

Transuda niteliğindeki plevral efüzyonun en sık nedeni konjestif kalp yetmezliğidir. İlk kez Pillay ve arkadaşları konjestif kalp yetmezlikli olguların sıvılarında eksuda sınırlarında protein düzeyleri saptamışlardır. Son yıllarda diüretik tedavisinin plevra sıvısındaki protein miktarını arttırdığı gayet iyi bilinmektedir. Chakko ve arkadaşları plevral efüzyonu olan konjestif kalp yetmezlikli olgularda diüretik tedavisi sonucu plevra sıvısı protein konsantrasyonunun eksuda sınırlarına çıktığını göstermişlerdir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & KLİNİK:**

Az miktarda plevral sıvı semptomu yol açmaz. Plevral efüzyonların % 15 'i belirti vermez (Smyrniotis NA. Chest 1990; 97: 192-6).

Plöritik tip ağrı, aynı tarafta solunum hareketlerinin sınırlanmış olması, nefes darlığı, ateş ve anormal akciğer grafisi plevral hastalığın habercileridir. Kural olarak ağrı inspiratuvar göğüs ağrısı şeklindedir, sıvı birikiminin artması ile şiddeti azalır. Ateş ve etkilenen tarafta göğüs duvarı hareketlerinde kısıtlanma plevral inflamasyonu gösterir. Efüzyon tam yerleşmeden oskültasyonda plevral sürtünme sesi (frotman) duyulur. Frotman genellikle gıcırta sesi (squeaking) şeklindedir, inspirasyonda daha şiddetlidir fakat ekspirasyonda da devam eder. Bazan büyük hava yollarında biriken sekresyonların oluşturduğu müzikal olmayan, düşük perdeli ronküslerle karışabilir. Frotman bazan palpasyonla hissedilir, öksürükle değişmez ancak bu ronküs ise palpasyonla hissedilemez ve öksürükle kaybolabilir. Plevral sıvı genellikle 300 cc'yi geçmedikçe fizik muayenede saptanamaz. Bu miktarı geçtikten sonra o bölgede göğüs duvarı hareketleri sınırlanır (Hoover's sign), palpasyonda vokal fremitus azalmış veya kaybolmuştur, perküsyonda sonorite azalmış veya matite alınır, oskültasyonda solunum sesleri azalmış veya alınmaz. Sıvı seviyesinin üstünde, akciğerdeki sıvının meydana getirdiği kollapsa bağlı olarak solunum sesleri şiddetlenir. Buna plöretik sufl denir.

Masif plevral efüzyon ve atelektazide benzer fizik muayene bulguları vardır. Tek fark trakeanın deviyeye olduğu tarafın değişimidir. Trakea atelektazi olan tarafa çekilmiş iken plevral efüzyon trakeayı karşıya iter. Mediasten kayması kalp tepe atımıyla da kontrol edilebilir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & LABORATUVAR:**

Eksudalarda total protein içeriği 3 gr/dl 'den fazla iken transsudalarda 3 gr/dl 'den azdır. Eksuda vasfındaki sıvılarda total protein konsantrasyonu serumun % 50 'sinden fazladır. Eksudalarda plevra sıvı LDH/plazma LDH > 0.6 veya 200 IU/L 'den fazladır. Bunlara LIGHT kriterleri denilmektedir. Tüm plevral sıvılarda LDH5 izoenziminin yükseldiği, LDH alt tiplerine bakmanın eksuda-transuda ayırımında faydalı olmadığı bildirilmiştir (Raabo E, Rasmussen KN. Scand J Respir Dis 1966; 47: 150-6).

Bazı araştırmacılar eksuda-transuda ayırımında sıvı kolesterolü, bilirubin düzeyi veya albümin gradiyentine bakmaktadırlar. Eksudalarda plevral sıvı/serum kolesterol oranı 0.3 'ün üstündedir. Transsudalarda sıvı lökosit düzeyi 1000/mm³ 'ün altında iken ampiyemde 10.000/mm³ 'den fazladır.

Plevra sıvı şekeri % 30 mg 'dan daha düşükse öncelikle kanser, ampiyem ve romatoid artrit düşünülmelidir. Şeker yükleme testi ile glukozun transferinde bozukluk olduğu için sadece romatoid artrit plevra sıvı şekeri yükselmez.

Plevral sıvının pH 'ı alkalidir. Asid olmuşsa ampiyem, hemotoraks, tüberküloz, özefagus rüptürü, romatoid artrit veya malinyitelerde düşer. Parapnömonik bir plevral efüzyonda pH < 7.20 ise tüp torakostomi endikasyonu vardır.

Özefagus rüptürü ve pankreas kanserinde ve malinyitelerde plevra sıvısında amilaz düzeyi yükselir. Sistemik lupus eritematosus ve romatoid artrit plevra sıvısında kompleman düzeyleri azalır. Tüberküloz ve romatoid efüzyonda IL-2 reseptör düzeyleri yükselir.

Tüberküloz veya romatoid artrit bağli kronik plörit sürecinde plevra sıvısında kolesterol düzeyi çok yükselebilir. Pseudoşilotoraks denilen bu durumda sıvı bazan sarı-yeşil hatta kavuniçi rengine görülebilir. Sıvının mikroskopik incelenmesinde romboid kristaller saptanır. Kolesterol efüzyonları drene edilmez, tedavi gerektirmez.

Plevral sıvı kreatinin/kan kreatinin > 1 ise "ÜRİNOTORAKS" durumundan bahsedilir. Üriner sistem obstrüksiyonlarında görülür. Sıvı idrar kokusundadır.

*** PLEVRA & EFÜZYON & LÖKOZ:**

Lenfomalarındaki efüzyonun nedeni plevranın direkt tutulumundan ziyade lenfatiklerin santral obstrüksiyonuna bağlıdır. Akut lökozdeki plevral efüzyon genellikle tek taraflıdır. Lökozluların % 25 'nden fazlasında plevral efüzyon varken gerçek lösemik infiltrasyon % 5 'den azdır.

Maliyn plörezilerin % 65 'nde plevra sıvısında tümör hücreleri gözlenmiştir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & MALİYN & ETİYOLOJİ:**

Akciğer kanserleri hem maliyn hem de paramaliyn plevral efüzyonların en sık nedenidir. Akciğer kanserini meme kanseri takip etmektedir. Hatta bazı serilerde meme kanseri birinciliğe oynamaktadır. İleri dönem meme kanserlilerin yaklaşık yarısında plevral efüzyon gelişir. Maliyn plevral efüzyonun % 5 'i gastrik ve over karsinomlarına bağlıdır. Lenfomalar maliyn plevral efüzyonların % 10 nedeni olup şilotoraksın en bilinen nedenidir. Akciğer, meme, mide, over karsinomları ve lenfomalar tüm maliyn plevral efüzyonların % 80 'ni oluştururlar. % 6-7 olguda tanı sırasında primer tümör saptanamamaktadır. Maliyn plevral efüzyonun bir diğer nedeni de maliyn melanom ve maliyn mezotelyomadır.

*** PLEVRA & EFÜZYON & MALİYN & KLİNİK:**

Tüm plevral efüzyonların % 28-61 'i malinyiteye bağlıdır. Primer tümör ile plevral efüzyonun ortaya çıkışı arasındaki ortalama süre 2 yıl olmakla birlikte bazı olgularda 20 yılı bulabilmektedir. Efüzyon olguların % 60 'nda tümörle aynı tarafta, % 25 'nde karşı tarafta, % 15 bilateralidir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & MALİYN & LABORATUVAR:**

Maliyn plevral efüzyon genellikle eksuda karakterindedir. Bununla birlikte olguların % 5 'nde transsuda olabilir. Tümör vena kava süperior sendromu yapmışsa sistemik venöz basınç artacağından transuda vasfında sıvı toplanır. Tümöre bağlı pulmoner emboli olmuşsa veya hipoalbuminemi gelişmişse yine transuda saptanabilir. Metotreksat, bleomisin, prokarbazin, siklofosamid gibi ilaçlar plevral efüzyon toplanmasına neden olabilirler. Radyoterapi (6. hafta-6. ay arası) radyasyon plöriti yaparak veya geç dönemde mediasten fibrozisi, restriktif perikardit veya vena kava obstrüksiyonu yaratarak transuda vasfında sıvı toplanmasına yol açabilir. Tümörler bronşu obstrükte edip atelektazi yapmışlarsa transuda vasfında sıvı toplanır. Tümörün plevral yüzey boyunca ilerleyip akciğeri zırh gibi sarması da (trapped lung) bir diğer transudal plevral efüzyon nedenidir.

Maliyn plevral efüzyonlarda total protein konsantrasyonu 4 gr/dl civarındadır. Ancak 1.5-8 gr/dl arasında değişmektedir. Olguların 1/3 'nde sıvı pH 'ı 7.30 'dan düşüktür. Glukoz düzeyi ise 30-55 mg/dl arasında değişir. Ancak 5 mg/dl gibi çok düşük seviyelere kadar da inebilir. Plevral aralığa giren glukoz maliyn hücrelerce CO₂ ve laktik aside dönüştürülerek plevra sıvı pH 'nı düşürür. Zaten anormal plevral bariyer glukozun plevraya girişini, CO₂ ve laktik asidin uzaklaştırılmasını engeller. Glukoz düşüklüğü maliyn plevral efüzyonu bulunan hastaların % 20 'sinde görülür ve kötü prognoza eşlik eder (Rodriguez-Panadero F, Lopez Mejias J. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 663-7).

Hemorajik maliyn plevral efüzyon sıklıkla kan damarlarının direkt invazyonuna, venüllerin tıkanması, tümörle ilişkili anjiyojenezis veya vazoaktif bileşiklerin kapiller permeabiliteyi arttırmasına bağlıdır.

Maliyn plevral efüzyonların % 10 'nda amilaz konsantrasyonu yüksektir. Özefagus rüptürünün olmadığı olgularda plevra sıvısı amilazının yüksekliği maliyn tanısı düşündürmelidir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & MALİYN & PATOGENEZ:**

En önemli mekanizma plevral boşluktan protein klirensinin azalmasıdır. Lenfatik drenajdaki bu azalmanın üç nedeni vardır:

- 1) Parietal plevradaki metastaz sonucunda stomalardan lenfatik damarlara geçiş durur.
- 2) Mediastinal lenf bezlerinin tutulması ile lenfatik drenajın engellenmesi.
- 3) Metastaz nedeniyle plevral yüzeyde permeabilite artar ve fazla miktarda protein plevral boşluğa geçerek efüzyona neden olur.

*** PLEVRA & EFÜZYON & MALİYN & PROGNOZ:**

Akciğerle ilişkili olmayan bir tümör maliyn plevral efüzyon ile gelmişse malinyitenin terminal döneme yakın olduğu düşünülür. Maliyn plevral efüzyonlarda yaşam beklentisi 3 aydır. Hastaların % 84

'ü 6 ay içinde yaşamını yitirir. Akciğer kanserine bağlı maliyn plevral efüzyonda sağkalım 1 yıl, meme ve over kanserine bağlı maliyn plevral efüzyonda ise sağkalım 2 yılı pek geçmez.

*** PLEVRA & EFÜZYON & MALİYN & SİTOLOJİ:**

Maliyn plevral efüzyonlar genellikle % 50-70 oranında, normal morfolojide lenfosit içerirler. Maliyn plörezilerin % 33-72 'sinde plevra sıvısında tümör hücreleri gözlenmiştir (Özsöz A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2002; 16: 19-26).

*** PLEVRA & EFÜZYON & MALİYN & TANI:**

Sıvının sitolojik incelemesiyle % 40-87, kapalı biyopsiyle % 40-75 oranında tanı konulabilmektedir. Malinyite ve granümatöz hastalıklarda plevra biyopsisinin tekrarlanması tanı oranını % 90 'nın üzerine çıkarmaktadır. Bilateral plevral efüzyonu olan hastalarda perikardiyal efüzyonun BT veya ekokardiyografi ile araştırılması gerekir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & MALİYN & TANIM:**

Plevra sıvısında maliyn hücrelerin saptandığı sıvılara maliyn plevral efüzyon adı verilmektedir. Tümörün doğrudan plevrayı tutmadığı veya diğer etiyolojik faktörlerin saptanamadığı ancak tümör ile beraberlik gösteren plevral sıvılara ise paramaliyn plevral efüzyon adı verilmektedir. Paramaliyn plevral efüzyonun en bilinen nedeni lenfatik obstrüksiyondur. Bir tümör obstrüktif pnömoni veya atelektaziye neden olarak paramaliyn plevral efüzyon yapabilir. Bununla beraber gerek tümörün sistemik etkileri veya uygulanan tedaviler sonucunda da plevral efüzyon oluşabilmektedir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & MALİYN & TEDAVİ:**

Maliyn plevral efüzyonu olan hastaların büyük çoğunluğunda (% 80) sadece torasentez veya tüp drenajı ile boşaltma yapılırken nüksler görülmektedir. Bu nedenle plörodez gibi başka yöntemlerin kullanılması gerekir. Plörodez, 1930 'larda maliyn plevral efüzyonu olan hastalara nitrojen mustard 'ın tedavi amaçlı verilmesi ile bulunmuştur. Plevral sıvı tamamen boşaltıldıktan sonra akciğer ekspanse görünüyorsa plörodez yapılmalıdır. İki taraflı plevral efüzyonlarda plörodez önce sıvının çok olduğu tarafa yapılmalıdır. Plevra içine 5-fluorourasil, siklofosamid, thio-TEPA, doksorubisin, cisplatin ve mitomicin-C verilebilir. Streptococcus pyogenes kökenli bir biyolojik ajan olan OK-432 ile maliyn plevral efüzyonların tedavisinde % 76 oranında başarı sağlandığı ve sklerozan etki de gösterdiği bildirilmektedir. Toraks tüpünden sıvı olarak uygulanan talk % 85 başarılıdır. Sıvı talk, 150-250 cc serum fizyolojik içinde 4 gram talk çözülerek ve lokal anestezi eklenerek hazırlanır. Bununla birlikte 4 gramın üzerinde kullanımı akciğer ödemi ve ARDS riski nedeniyle tavsiye edilmez. Sıvı talk verildikten sonra toraks tüpü 2-4 saat süreyle klemplenir. Bazı kliniklerde bu sürenin sonunda toraks tüpü açılarak 48 saat süreyle (-20 cm.su) basınç uygulanır. Eğer sıvı miktarı 200 ml/gün 'ün altına düşerse tüp çekilebilir. ARDS talk kullanımı sonrası korkulan bir durumdur. 29 hastalık bir seride komplikasyon oranı % 25 olmuş ve bir hasta ARDS sonucu ölmüştür (Brant A, Eaton T. Respiratory 2001; 6: 181-5). Doksisilin hastaların % 60-70, bleomisin ise % 56-60 'nda başarılıdır (Zimmer PW et al. Chest 1997; 112: 430-4).

Maliyn plevral efüzyonun nedeni küçük hücreli dışı bir akciğer kanseri ise bu olgularda drenaj sonrası akciğer ekspanse oluyorsa plörodez yapılmalıdır. Drenaja rağmen akciğer ekspanse olmuyorsa kronik drenaj seçenekleri (kronik kateter, plöroperitoneal şant) gündeme gelebilir. Karnofsky performans skalası % 60 'ın üzerindeki olgularda kemoterapi, bu düzeyin altındaki olgularda ise semptomatik tedavi düşünülmelidir. Maliyn plevral efüzyonun kontrolünde sistemik kemoterapi hayal kırıklığı yaratmıştır. Bununla beraber lenfoma, meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri olanlarda sistemik kemoterapi ile plevral efüzyonun kontrolünde başarı sağlanmıştır. Uzun sağkalım beklenen maliyn plevral efüzyonlu hastalarda dekortikasyon denenebilir.

Lenfoma ve lenfomatöz şilotoraksta mediastinal lenf nodu tutuluşu ön plandaysa plevral efüzyona rağmen toraksa yönelik radyoterapi yapılması düşünülmelidir. Akciğer kanserinde maliyn plevral efüzyon olmuşsa eksternal radyoterapi kontrendikedir. Çünkü radyasyon pnömonitisinin yan etkileri radyoterapinin faydalı etkilerinden daha fazladır.

Plevral abrazyon işlemi maliyn plevral efüzyonun kontrolünde nerdeyse tüm olgularda etkilidir. Tedavide en invazif ama en etkili yöntem plörektomidir. Bu işlemin morbiditesi % 23, mortalitesi % 10 'dur.

Visseral plevrası kalın olan, akciğer dokusu tümör tarafından tutulmuş veya endobronşiyal lezyonu bulunan hastalarda dispne ve mediastinal şift bulguları varsa, akciğer ekspansiyeye olmayacağından, plörodez yerine kronik kateter veya plöroperitoneal şant düşünülmelidir. Kronik kateterin komplikasyonları tıkanma ve ampiyemdir. Putnam ve arkadaşlarının 100 hastalık çalışmasında mortalite yoktur ve komplikasyon oranı % 19 'dur (Marom EM. Radiology 1999; 210: 277-81). Plöroperitoneal şant ise plevral sıvıyı peritoneal boşluğa aktaran bir pompa sisteminden oluşur. Bu sistem ciddi hasta eğitimi gerektirmekle beraber başarı oranı yüksektir. Goldstraw ve arkadaşları 160 hastada % 95 başarı elde etmişlerdir (Genc O et al. Eur J Cardiothor Surg 2000; 18: 143-6). Özellikle şilotoraksta şilöz sıvının resirküle olması açısından bu tür şantlar faydalıdır. Olguların % 80-90 'nda bu yöntemle palyasyon sağlanır.

Dekortikasyon, visseral ve parietal plevranın çıkarılması olup hapsolmuş akciğerin üzeri soyularak tam ekspansiyon elde edilmesi amaçlanır. Plevral sıvılarda tanı amacıyla yapılan eksploratris torakotomiler esnasında malignite saptanmış ise aynı seansta parietal plörektomi ile sıvı gelişimi % 90 oranında önlenir. Parsiyel plörektomi uygulanan 24 maliyn plevral efüzyonlu hastanın 21 'nde tam başarı elde edilmiş, 3 hasta postop komplikasyonlara bağlı kaybedilmiştir (Fry WA, Khandekar JD. Ann Surg Oncol 1995; 2: 160-4). Yim ve arkadaşları ise videotorakoskopi ile dekortikasyon yapılan 16 hastada % 30 komplikasyon oranına rağmen % 100 başarı elde etmişlerdir (Yim APC et al. Chest 1996; 109: 1234-8).

*** PLEVRA & EFÜZYON & PARAMALİYİN:**

Bazan malinyiteye bağlı reaktif plevral efüzyon oluşur ama bu sıvının içinde maliyn hücreler yoktur. Bu sıvıya "paramaliyn plevral efüzyon" denir. Nedenleri:

- 1- Mediastinal lenf bezi metastazına bağlı lenfatik drenajın bozulması
- 2- Obstrüktif ateletazi
- 3- Duktus torasikus invazyonu
- 4- Vena kava süperior sendromu
- 5- Pulmoner emboli
- 6- Obstrüktif pnömoniye sekonder
- 7- Hipoproteinemi
- 8- Mediastinal radyoterapi sonrası fibrozis nedeniyle lenfatik drenajın bozulması
- 9- İlaç reaksiyonu (metotreksat, siklofosamid, prokarbazin)

*** PLEVRA & EFÜZYON & PARAPNÖMONİK:**

Bakteriyel pnömoni, akciğer apsesi, bronşektaziye takiben ortaya çıkan plevral sıvılara parapnömonik efüzyon denir. Bakteriyel pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılanların % 20-60 'nda parapnömonik efüzyon tespit edilir. Bu sıvıların çoğu antibiyotiklerle rezorbe olurken yaklaşık % 5-10 'nda sıvı rezorbe olmaz ve ampiyem ortaya çıkar. Kültür-pozitif eksüdatif fazdaki parapnömonik efüzyonların % 25 'i basit torasentezle plevral sıvının tamamen boşaltılmasına iyi yanıt verebilirler (Mandel AK, Tadevall H. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 94: 414-8). Yalnız anaerob yada S. aureus gibi bakterilerin yol açtığı parapnömonik efüzyonlarda erken lokülasyonlar oluşması nedeniyle torasentez ile yanıt alınma ihtimali düşüktür.

*** PLEVRA & EFÜZYON & PARAPNÖMONİK & SINIFLAMA:**

Grup 1: Lateral dekubitus grafisinde sıvının göğüs duvarındaki kalınlığı 1 cm 'den az olup torasentez endikasyonu yoktur. Bu olgulara antibiyotik tedavisi yapılır.

Grup 2: Lateral dekubitus grafisinde sıvının göğüs duvarındaki kalınlığı 1 cm 'den az olup plevra sıvısında glikoz > 40 mg/dl, LDH < 100 IU/L ve pH > 7.20 'dir. Gram boyama ve kültür negatiftir. Bu olgulara antibiyotik tedavisi yapılır.

Grup 3: Plevra sıvı glikoz > 40 mg/dl ancak pH 7.00-7.20 arasında ve LDH > 1000 IU/L 'dir. Gram boyama ve bakteri kültürleri negatiftir. Ultrasonografik incelemede henüz plevra kalınlaşması ve lokülasyon gözlenmez. Hasta antibiyotik tedavisi ve seri torasentezler ile izlenir.

Grup 4: Sıvı glikoz < 40 mg/dl ve pH < 7.00 'dir. Gram boyama veya kültür pozitifdir. Ultrasonografik incelemede lokülasyon henüz yoktur. Antibiyotik tedavisine ek olarak tüp drenajı yapılır.

Grup 5: Grup 4 'dekilere ek olarak Ultrasonografik incelemede belirgin lokülasyon ve plevrada giderek artan kalınlaşma vardır. Bu dönemde toraks tüpü takılıp plevra içine intraplevral fibrinolitik ajan verilir.

Uygulanan 1-2 günlük fibrinolitik tedaviye rağmen plevra sıvısı yeterince drene edilememişse lokülasyonların torakoskopi yardımıyla giderilmesine çalışılır.

Grup 6: Plevra sıvısı tipik ampiyem görünümünde olup lokülasyon yoktur. Tıkanma ihtimalinin düşük olması açısından geniş çaplı (28-36 no) bir toraks tüpü takılır. Tüp drenajına rağmen akciğer ekspansiyon olmuyorsa dekortikasyon yapılır.

Grup 7: Plevra sıvısı tipik ampiyem görünümünde olup lokülasyonlar vardır. Geniş çaplı bir toraks tüpü takılıp fibrinolitik ajanlar ile plevral aralık yıkanır. Bu işlem sonuç vermezse torakoskopiden dekortikasyona kadar gidebilen çeşitli cerrahi yöntemlere başvurulur.

*** PLEVRA & EFÜZYON & PARAPNÖMONİK & TEDAVİ:**

Plevra sıvısı bariz olarak ampiyem görünümünde değilse veya Gram boyamada bakteri saptanmamış ise erken drenaja karar verebilmek için pH ölçülmelidir. Eğer pH ölçülebiliyorsa glikoz düzeyine bakmaya gerek yoktur. 7.00-7.20 arasındaki pH değerlerinde sık torasentezler ile pH takibi yapılır, pH < 7.0 ise kapalı sualtı drenajı uygulanır.

*** PLEVRA & EFÜZYON & PATOGENEZ:**

Koyunlarda yapılan çalışmalarda sağlıklı bir denekte plevral sıvının plevral boşluğa giriş hızı 0.01 ml/kg/saat olarak hesaplanmıştır. Lenfatik sistemin plevral sıvıyı absorbe etme kapasitesi ise 0.20 ml/kg/saattir (Albertine KH. Anat Rec 1984; 208: 401-9). İnsanlarda bu mekanizma nedeniyle günde 500 ml 'ye kadar plevral sıvının emilebileceği iddia edilmiştir (Sahn SA. Annu Rev Med 1990; 41: 7-13).

*** PLEVRA & EFÜZYON & PROGNOZ:**

Pürülan olmayan parapnömonik efüzyon olgularından bazıları drenaj uygulanmadığında ampiyeme ilerleyebilmektedir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & RADYOLOJİ:**

Sıvı öncelikle torasik kavitede yer çekimi alanı doğrultusunda toplanır, bu nedenle dik duran pozisyonda çekilmiş konvansiyonel akciğer grafilerinde öncelikle kostofrenik sulkuslarda sıvı bulgusu vardır. Plevral boşlukta serbest sıvı lokalizasyonunu belirleyen güçler: yer çekimi, akciğerin esnek gerilim gücü ve sıvı altında kalan akciğerin konveksliğini sürdürme eğilimidir. Sıvı önce akciğerin alt yüzü ile diyafragma arasında; özellikle arkada kostofrenik açıda daha sonra ise önde toplanmaya başlar. Artan sıvı önce diyafragmayı yükseltir ardından kostofrenik sinusu küntleştirir. Sıvının üst sınırı lateralde yukarıda, mediyalde aşağıda olmak üzere konkav bir çizgi gösterir (Damoiseau hattı). 200 ml civarındaki bir sıvıda yan grafide kostofrenik sinüslerde silinme izlenir, 500-600 ml'lik sıvılarda PA. Akciğer grafisinde kostofrenik sinüslerde küntleşme-kapalılık görülür. Sıvı miktarı 200 ml'den azsa lateral dekubitus grafisinde saptanabilir. Plevral sıvının lokalizasyonunda akciğer grafisindeki görünümünü etkiler.

Bazı durumlarda sıvı akciğerin alt yüzü ile diyafragma arasında toplanabilir: İnfrapulmoner sıvı. Bu durumlarda başka bir neden yokken tek taraflı diyafragma yüksekliği görüntüsü izlenir, solda ise sol diyafragma ile mide gaz odacığı arasındaki mesafe 2 cm 'nin üzerinde görülür, yan grafilerde kostodiyafragmatik sinüs kapalılığı ile beraber o taraf diyafragma yüksek görülür. Sağda olan infrapulmoner sıvılarda minör fissürle sağ diyafragma birbirine yakın mesafede görülür. Lateral dekubitus grafilerinde bu tip sıvılar daha net izlenebilir. Bazı durumlarda sıvı nadir lokalizasyonlarda görülebilir. Özellikle lobların çevresinde (sıklıkla alt loblarda) toplanan sıvı lobar konsolidasyon görüntüsü verebilir. Sıvı paramediastinal bölgede, interlobar fissürlerde veya kalp sınırına paralel toplanarak kardiomegali görüntüsü oluşturabilir. Bu gibi durumlarda plevral aralıkta konjenital veya geçirilmiş patolojilere bağlı yapışıklıklar vardır Minör fissürde toplanan sıvı kitle imajı verebilir. Bu durumda fantom tümörden bahsedilir. Tek bir lob etrafında sıvı toplanmasına perilober sıvı toplanması denir. Bunun radyolojik görünümü konsolidasyona benzer. Sağdaki plevral efüzyon minör fissürün diyafragmaya daha yakın görünmesine neden olabilir. Sıvı, kalp konturuna paralel hal alıp kardiomegali izlenimini yaratabilir. Bu anormal lokalizasyonların nedeni genelde plevral aralığın obliterasyonudur.

Sıvının plevral aralığı tamamen doldurması masif plevral efüzyon olarak adlandırılır. Bu durumda mediyasten karşıya itilir. Masif plevral efüzyona rağmen mediyasten karşıya itilememişse ipsilateral ateletazi veya mediyasten fiksasyonu söz konusu olabilir.

Ultrasonografi ile 5 ml 'den fazla olan efüzyonlar tespit edilebilir ve aynı zamanda lokülasyonların varlığı, sıvı viskozitesi ve lokülasyonun içindeki septasyonlar hakkında bilgi edinilebilir. Ancak skapulaların altında kalan bölge, fissürlerin arası ve mediastinal yüzdeki birikimler ise ultrason alanının dışında kalır.

Toraks BT plevral efüzyonu olan olgularda sıvı gerisindeki akciğer parankimini gösterebilir. Toraks BT plevral bir plağı pulmoner nodülden ayırabilir. Yine periferik bir akciğer apsесinin loküle ampiyemden ayırımında kullanılabilir.

Bilateral plevral efüzyonu olan ve kardiyotorasik indeksi normal sınırlardaki olguların yarısı maliyn çıkmaktadır. Ancak tüberküloz, sistemik lupus eritematozus, konstriktif perikardit, romatoid artrit, siroz, beniyın asbest plörezisi ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Bol plevral efüzyona rağmen mediastinal şift oluşmamışsa: ana bronşu tıkayan karsinom, mezotelyoma, ipsilateral akciğer içinde yoğun tümöral konsolidasyon veya maliyn lenf nodları nedeniyle mediasten fibrozisi düşünülür.

*** PLEVRA & EFÜZYON & SİTOLOJİ:**

Pek çok transudal sıvıda lökosit sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'den azdır. Neoplazi veya tüberkülozu olanlarda lökosit sayısı $500-2500/\text{mm}^3$ arasındadır. Plevral sıvıda $1000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde lökosit varsa sıvı çok yüksek olasılıkla eksudadır. Piyojenik enfeksiyonlar dışında pankreatit ve akciğer enfarktüsünde de lökosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ 'yi geçebilir. Ampiyemde $25.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir. Tüberküloz efüzyonunda 1000 lökosit karşılık 10 'dan az mezotel hücresi olması nerdeyse kuraldır. Mezotel hücrelerinin bu kadar az olması plevral yüzeyi kaplayan fibrinöz tabakaya bağlanmıştır.

Plevra sıvısında nötrofil hakimiyeti pnömoni, pulmoner emboli, pankreatit ve subfrenik apsede görülebilir. Tüberküloz plörezisinin ilk günlerinde nötrofil lökosit hakimiyeti olabileceğı gibi parapnömonik plörezilerde 5. günden sonra mononükleer hücre hakimiyeti görülebilir. Plevral sıvıda % 80 'den fazla lenfosit olması durumunda tüberküloz, kanser veya mantar hastalıkları gibi kronik patolojiler düşünülmelidir. Tüberküloz plörezisinde % 80 'nin üzerinde, maliyn plevral efüzyonlarda % 50 'nin üzerinde lenfosit hakimiyeti bildirilmiştir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & TANI:**

200 cc 'den az plevral efüzyonlar lateral dekubitus grafisinde saptanabilir. Toraks BT ise 50 cc 'lik sıvıyı yakalayabilir. Akciğer grafisinde plevral efüzyon tespit edildiğinde, beniyın bir hastalıktan emin olunmadığı sürece torasentez yapılması gerekir. Torasentez 17 gauge iğne ile lokal anestezi altında yapılır. Lokülasyondan şüphelenilmiyorsa, orta skapüler hat 6. veya 7. interkostal aralıktan ponksiyon yapılır. Hastanın oturur pozisyonda olması tercih edilir. Lokülasyon şüphesinde ultrason veya BT 'den yardım istenir. Torasentez için tek kontrendikasyon koagülopatidir. Diğer rölatif kontrendikasyonlar hastanın mekanik ventilatöre bağlı olması veya pnömonektomili olup kalan akciğerde az miktarda sıvı varlığıdır. Torasentez sonrası komplikasyonlar azdır (% 10) ve en sık görüleni pnömotorakstır. Torasentez sıvısı biyokimya, mikrobiyoloji ve sitoloji yönünden araştırılmalıdır. Yapılan tetkiklerin güvenilirliğini sağlamak için torasentezde alınması gereken asgari sıvı miktarı 50 cc olmalıdır.

Radyoloji ve torasentez ile tanı konulamayan durumlarda, histolojik tanı için kapalı plevra biyopsisi veya videotorakoskopik cerrahi ile biyopsi yapılmalıdır. Kapalı plevra biyopsisi Abram veya Cope iğnesi ile yapılır. Plevral efüzyonu olanlara torasentez ve/veya plevral biyopsiyle % 40-85 oranında tanı konulmaktadır. Tanı konulamayanlara ise videotorakoskopi ile % 100 tanı konulabilir.

*** PLEVRA & EFÜZYON & TEDAVİ:**

Sıvı kapsamında bulunan su, elektrolit vb. düşük molekül ağırlıklı maddeler plevra yapraklarının subseröz areolar tabakasının kapillerleri tarafından emilirler. Proteinler ve diğer makromoleküller ise lenfatik kanallarla taşınırlar. Sıvının emilebilmesi için, önce sıvıda bulunan fibrinin erimesi ve tıkalı lenfatiklerin yeniden açılmaları gerekir. Eğer ampiyem oluşmuşsa bu takdirde emilme söz konusu değildir.

*** PLEVRA & FİBRÖZ TÜMÖR:**

Bu tümörün mezotel hücrelerinden değil de submezotelyal fibroblastlardan köken aldığı gösterildiğinden eskiden lokalize fibröz beniyın mezotelyoma adı verilen lezyona bugün artık fibröz tümör denilmektedir. Hastalığın beniyın ve maliyn formları vardır. Beniyın/maliyn oranı 7/1 olarak

bildirilmiştir. Tümör % 75-80 olguda visseral plevradan köken almış, bir kapsülle çevrili, sert ve çok defa pediküllü bir kitledir. Tüm fibröz tümörlerin % 10 'u bu tiptir. Maliyn transformasyonun submezotelyal fibröz dokuda gerçekleştiği sanılmaktadır (Baloğlu T ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2000; 14: 46-50).

40-70 yaşta sıklıkla insidans yüzbinde 3 gibidir. Her iki cinsiyette eşit oranda gözüktür. Asbest maruziyetiyle ilişkisi yoktur. Beniyn olanların 1/3 'ü, maliyn olguların % 4 'ü semptomatiktir. Bazan dispne, öksürük, nonplöritik göğüs ağrısı ortaya çıkabilir. Lokalize mezotelyomaların % 66 'sında pulmoner osteoartropati vardır ve tümörün çıkarılmasından sonra % 80 iyileşir. Olguların % 40 'nda semptomatik hipoglisemi vardır. Hipoglisemi oluşmasının nedeni glikoneojenezi inhibe eden insülin benzeri veya triptofan gibi metabolitlerdir. İntermittan hipoglisemi ve hipertrofik pulmoner osteoartropati gibi prezentasyonlar genellikle 7 cm 'yi aşan lokalize beniyn mezotelyomalarda sıklıkla (Türkyılmaz A ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2005; 12: 97-100).

Akciğer grafisinde plevraya oturan, iyi sınırlı, lobüle veya yuvarlak kitleler olarak görülürler. Bu kitlenin çapı bazan 15 cm 'e ulaşabilir. Genellikle pediküllü olma eğiliminde gri-sarı renkli tümörlerdir. Büyük tümörlerde fokal dejenerasyon odakları ve kistik değişiklikler görülebilir. Olguların % 10-17 'sinde plevral efüzyon vardır.

Histolojik kesitlerde yoğunluğu heterojen kollajenöz zeminde yerleşmiş iğsi hücre fasikülleri gözlemlenebilir. Küboid mezotel hücreleri bu kollajenöz materyalle örtülmüş olabilir. Söz konusu mezotel hücrelerinin uzamış nukleusları, küçük nukleolusları ve nadir olmayarak mitotik figürler sergilediği göze çarpar. Bu hücrelerde çıkıntılı mikrovillus ve tonofilamentler yoktur. İğsi hücrelerin arasında multipl vasküler kanallar dolaşır. Mezotel kıvrımları tümörün içerisine doğru ilerleyip pseudoadenoid yapılar oluşturabilir. Hücresel atipi ve mitoz enderdir. Tümör sitokeratin negatiftir ancak CD34 ve vimentin boyanabilir. Bu yüzden sitokeratin boyanması plevral neoplazmların beniyn-maliyn ayrımında kullanılabilir.

Tedavi olabildiğince geniş cerrahi rezeksiyondur. Eğer lezyon akciğer parankimi içerisindeyse lobektomi önerilir. Parietal plevradan doğan lezyonlarda rezeksiyon göğüs duvarını içermelidir. Plevranın soliter beniyn fibröz tümörlerinin cerrahi rezeksiyonu küratif olmakla beraber düşük oranda rekürrens ihtimali vardır. Bazı çalışmalarda olguların % 10-20 'sinde 10 yıl içinde nüksler görülebilmesi nedeniyle uzun süreli radyolojik takip önerilmektedir (Perrot M et al. Ann Thorac Surg 2002; 74: 285-93).

Beniyn olanlarda 5 yıllık yaşam % 90, maliyn invazif olanlarda % 15, maliyn invazif olmayanlarda ise % 80 'dir.

Beniyn fibröz mezotelyomanın ayırıcı tanısında nörojenik tümör, liposarkom, leiomyosarkom, fibrosarkom, sinovyal sarkom, granülositik sarkom, fibröz histiyositoma, fibromiksoma, iğsi hücreli karsinom unutulmamalıdır. İmmünohistokimyasal boyama ile beniyn fibröz mezotelyoma bu tümörlerden kolayca ayrılabilir.

*** PLEVRA & FİZYOLOJİ:**

Plevra boşluğunu döşeyen mezotel hücrelerinin asıl görevi hyalüronik asitten zengin glikoproteinleri plevra boşluğuna vermek ve böylece akciğer ve göğüs duvarı arasındaki sürtünmeyi azaltmaktır.

*** PLEVRA & FROTMAN: Friction rub**

İnspirasyon sonunda ve ekspirasyon başında duyulur. En iyi olarak aksiller bölgede oskulte edilir. Perikardit, karaciğer kanseri ve karaciğer iğne biyopsilerinden sonra duyulabilir. Ekspiratuvar komponenti her zaman duyulmayabilir.

*** PLEVRA & HİSTOLOJİ:**

Plevra ince bir mezotelyal tabaka ve altında kapiller, venül, fibroblast içeren fibröz bağdokusundan ibarettir. Plevra mezoderm orjinli olup tek katlı yassı hücrelerden oluşmuş mezotel hücreleriyle döşeli seröz bir zardır. Embryolojik hayatta plevral membran akciğeri mediasten, diyafragma ve göğüs duvarından ayıran mezenşimden gelişmektedir. Mezotel tabakası, plevrayı altındaki dokulara bağlayan subseröz areolar tabakaya dayanır. Tek tabakalı mezotelyumun altında kollajen ve elastinden zengin bir bağdokusu vardır.

*** PLEVRA & KALINLAŞMA:**

Bazı pnömokonyozlarda küçük, kalsifiye plevral plaklar görülür.

*** PLEVRA & KALSİFİKASYON:**

Plevral kalsifikasyon ampiyem, plörezi veya hemotoraksın sekeli olabilir.

*** PLEVRA & KANLANMA:**

Her iki plevra yaprağının kanlanması sistemik arterler tarafından gerçekleştirilir. Parietal plevra interkostal arterlerden visseral plevra ise bronşiyal arterlerden kanlanır. Parietal plevra sistemik, visseral plevra ise pulmoner venlere drene olur. Visseral plevra aslında yaygın lenfatik ağa sahiptir. Ancak plevral boşlukla ilişkilidir.

*** PLEVRA & KARSİNOMATOZİS:**

Sitolojik incelemeyle tanı oranı % 60-70 iken plevra biyopsisinin buna katkısı % 5-8 civarında kalır. Plevranın maliyn hastalıkları içinde mezotelyoma ancak % 1-10 oranında bulunur.

*** PLEVRA & LENFATİK:**

Plevra lenfatikleri interkostal aralıkların üzerinde, parietal plevranın altında yerleşmişlerdir. Parietal plevrada mezotel hücrelerin arasında lenfatik girişler mevcuttur. Parietal plevra mezotel hücreleri arasında 8-10 mikron çapındaki bu açıklıklara stoma adı verilmektedir. Plevral boşluk ile lenfatik ağı birleştiren bu stomalar direkt olarak submezotelyal alandaki lakünelara açılmaktadırlar. Lenfatik kanallar mezotel tabakasının altında lenfatik lakünaları (gölcükler) oluştururlar. Bu lakünalar toplayıcı lenfatikleri meydana getirirler ve mediastinal lenf bezlerine akan interkostal kanallara dahil olurlar. Parietal plevranın tersine visseral plevrada laküna ve stomalar yoktur. Visseral plevra lenfatikleri interlobüler damarlarca hiler lenf nodlarına akar. Kostal plevra lenfatikleri internal mammariyan ve interkostal lenf nodlarına akarken mediastinal lenf nodlarını drene eden lenf nodülleri perikardiyofrenik artere eşlik eder. Lenfatikler en sonunda duktus torasikus aracılığıyla venöz sisteme dökülürler.

Parietal plevranın lenfatik sistemi plevradaki sıvı ve proteinlerin emiliminde major rolü oynamaktadır. Parietal plevradan transsudasyona uğrayan sıvı plevral aralığın depandan bölgelerine yönelir ve buradan plevral lenfatikler ile uzaklaştırılır. Plevradaki protein molekülleri ancak parietal plevral lenfatiklerle çıkış bulabilir. Mediastinal lenf nodları ile parietal plevra arasındaki lenfatik akımı bozabilecek patolojiler plevral efüzyona neden olurlar. Otopsi çalışmaları malinyiteye eşlik eden plevral efüzyonlarda major mekanizmanın lenfatik drenaj bozukluğu olduğunu göstermişlerdir.

*** PLEVRA & METASTAZ & ETİYOLOJİ:**

Akciğer kanserleri plevraya yakınlığı ve vasküler tutulum nedeniyle en çok görülen metastazlardır. İkinci sırada meme kanseri, üçüncü sırada lenfomalar gelmektedir. Bu üç tümör maliyn plevral efüzyonların % 70-75 'ni oluşturmaktadır. Daha sonra pankreas, mide, kolon, özefagus, over kanseri gelir. Akciğer kanserleri içinde plevra tutuluşu en sık adenokarsinomda görülmektedir. Bunun nedeni genellikle periferik akciğer alanlarında lokalizasyon göstermesidir.

*** PLEVRA & METASTAZ & KLİNİK:**

Plevranın doğrudan metastatik tutuluşu ile plevral efüzyonun varlığı arasında doğrusal bir ilişki yoktur. Sarkomların plevra metastazında sıvının pek gözlenmemesi da lenfatik tutuluş olmamasına bağlanmaktadır. Metastatik karsinoma bağlı plevral efüzyonların % 25 'i, lenfomaya bağlı plevral efüzyonların % 20 'si başlangıçta asemptomatiktir.

*** PLEVRA & METASTAZ & PATOGENEZ:**

Akciğer kanserine bağlı visseral plevra metastazı genellikle pulmoner veya bronşiyal arterde gelişen tümör embolisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Genellikle ipsilateral olarak önce visseral plevra tutulur daha sonra önceden var olan yada tümörün oluşturduğu adezyonlar yoluyla parietal plevraya invaze olur. Ayrıca hepatik metastazdan karşı akciğere hematogen yayılım ile bilateral maliyn efüzyon gelişebilir. Meme kanserine bağlı plevra metastazında plevra sıvısında tümör hücrelerini saptamak nadir bir bulgudur. Bunun sebebi büyük bir olasılıkla santral lenfatik obstrüksiyondur.

*** PLEVRA & METASTAZ & PATOLOJİ:**

Plevra metastazında tümör hücreleri mezotelyal yüzeye yada submezotelyal alana yayılırlar. Mezotelyal yüzey tutulduğunda plevral sıvının sitolojik incelemesinde çok sayıda tümör hücresi görülebilir. Submezotelyal alan tutulmuşsa çok az sayıda maliyn hücre plevral sıvıya dökülür. Tümör infiltrasyonu mezotelde kalınlaşma, fibrozis gibi reaktif değişikliklere neden olur. Tümör invazyonunun daha ileri evrelerinde submezotelyal tabakada kollajen doku artışı görülür ve bu durum bazı maliyn efüzyonlardaki düşük glukoz ve pH düzeylerinden sorumludur. Bu tür olgularda plörodez işleminde başarısız sonuçlar alınmaktadır.

*** PLEVRA & METASTAZ & TEDAVİ:**

Küçük hücreli akciğer karsinomunun plevra metastazında sistemik kemoterapiyle plevral efüzyon % 36 oranında kontrol altına alınabilmektedir. Kemoterapi ve/veya radyoterapiye dirençli olgularda veya kemoterapi programını tamamlamış kişilerde maliyn plevral efüzyonun tedavisi plörodezdır.

Lenfomada sistemik kemoterapi temel tedavi şeklidir. Meme kanseri metastazında, hastalığın başlangıç dönemindeyse torasentez ile sıvı boşaltılıp sistemik kemoterapiye başlanır. Böyle olgularda efüzyonun % 40 oranında kontrol altına alındığı bildirilmektedir. İleri dönem olgularda veya kemoterapiye dirençli olgularda plörodez tercih edilmektedir.

Torasentez, kemoterapiden yarar göreceği tahmin edilen hastalara (meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma, germ hücreli tümör) yada bir aydan fazla yaşam süresi beklenmeyen ve semptomatik dispnesi olanlara önerilir.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & AYIRICI TANI:**

Ayırıcı tanıda kronik organize ampiyem ve sekonder plevra malinyiteleri akla gelmelidir. Epitelyal tip mezotelyoma akciğer, mide, meme, böbrek, over ve prostat karsinomuyla; sarkomatö tip ise fibrosarkom, maliyn fibröz histiyositoma ile; mikst tip ise sarkomatö karsinom ve sinovyal sarkom ile karışabilir. Histolojik incelemede papiller agregatlar, atipiye eşlik eden multinükleasyon, hücre-hücre appozisyonu, makronükleoluslar ve nükleer polimorfizm mezotelyomanın varlığına destek olur. Mezotelyoma olgularında endobronşiyal lezyonların varlığını göstermek veya periferik bir bronkojenik adenokarsinomdan ayırım yapmak için eşzamanlı bronkoskopi de uygulanabilir.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & EFÜZYON:**

Mezotelyomanın erken dönemlerinde sıvı seröz olabilir, ancak daha sonra hemorajik olma eğilimi alır. Mezotelyomadaki plevral efüzyon kural olarak eksudadır. Total protein konsantrasyonu 4-5 gr/dl ‘ır. Sıvıdaki hücreler esas olarak mononükleerdir. Sıvı LDH düzeyi plevral karsinomatozis olanlardan yüksek olma eğilimindedir. LDH sıklıkla 600 İÜ/L ‘en fazladır. Tanı esnasında mezotelyomalıların % 60 ‘nın plevra sıvı pH ‘ı < 7.30 ve glukoz konsantrasyonu serum düzeyinin yarısından azdır. Aynı bulgular plevral karsinomatozis olanların % 30 ‘nda vardır. Bunun nedeni muhtemelen mezotelyomanın plevral aralıkta eşzamanlı yoğun bir fibroze yol açmasıdır. Mezotelyomada plevra sıvısında yüksek düzeyde hyalüronik asid bulunduğundan sıvı viskozitesi artmıştır. Bununla beraber artmış hyalüronik asid konsantrasyonu mezotelyomaya özgü olmayıp plevral efüzyonun maliyn mezotelyomaya ait olduğunu gösteren spesifik bir markır da yoktur. Plevra sıvı incelemesi epiteloid tip mezotelyomayı adenokarsinomdan, sarkomatö tipi hemanjiyoperisitomdan ayırmaya yetmez.

Mezotelyomaya eşlik eden plevral sıvıda IL-6 düzeyi yüksek ancak IL-1 beta ve TNF-alfa düzeyi düşük bulunmuştur. Artmış IL-6 düzeyinin mezotelyomaya eşlik eden (ateş, kaşeksi, trombositoz) sistemik bulgulardan sorumlu olduğu sanılmaktadır.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & EPİDEMİYOLOJİ:**

En sık 60-70 ‘li yaşlarda görülmektedir. Mezotelyoma insidansında bölgeler ve ülkelere göre son derece geniş varyasyonlar vardır. Türkiyede Orta Anadolu ‘da onbinde 22 gibi çok yüksek bir plevral mezotelyoma insidansı vardır. Bu insidanstan zeolit sorumlu tutulmuştur.

Asbest işçilerinde % 5-7 oranında mezotelyoma görülür. Mezotelyoma insidansı milyonda 2 civarıdır. ABD ‘deki insidansı için 2200 olgu/yıl olarak bildirilmiştir.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & ETİYOLOJİ:**

En sık neden asbest maruziyetidir. Olguların % 70 'nde asbest maruziyeti saptanır. 40-70 yaş arasındaki erkeklerin yaklaşık 1/3 'nde etiyolojik neden asbesttir. Erkek plevral mezotelyoma olgularının % 88, peritoneal mezotelyoma olgularının % 58 'nde ve kadın mezotelyomalıların % 23 'nde asbest maruziyeti anamnezi alınmaktadır. Maliyn mezotelyomaların % 5-7 'si asbest işçileridir. Asbest maruziyeti olanların % 10 'ndan fazlasında mezotelyoma gelişmektedir (Hillerdal,1997). Malign mezotelyomaya yol açma riski en fazla olan asbest lifleri çapı 1.5 mikrondan küçük, boyu 8 mikrondan büyük olanlardır. Asbest ısıya dayanıklı olduğu için fren balata yapımı, su borusu, gemi inşaatı gibi işlerde sıklıkla kullanılmaktadır. 1960 yılında Wagner ve arkadaşları Güney Afrika'da crocidolite madeninde çalışan 33 mezotelyoma olgusunu yayınlamışlardır. Mezotelyoma asbest maruziyetinden 30-40 yıl sonra oluşmaktadır.

Asbest maruziyetinde süre ve dozla plevral hastalık arasında doğrusal orantı yoktur. Asbestozise yol açmayacak dozda asbest maruziyetleri bile akciğer kanseri gelişme riskini arttırmaktadır (Wilkinson P et al. Lancet 1995; 143: 408-22). Asbest dışında mezotelyomaya yol açtığı gösterilen tek mineral lif "erionit" (fibröz zeolit) 'tir. Erionit, crocidolit (mavi asbest) 'ten 200 kat daha karsinojendir. Etiyolojide asbest maruziyeti dışında heredite, diyet, immünolojik faktörler, viruslar (SV-40), ağır metaller (nikel, berilyum), radyasyon, kimyasal ajanlar, kronik enfeksiyonlar (kronik ampiyem, tüberküloz) de yer almaktadır. Ancak bu faktörlerin önemi sınırlıdır.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & EVRELEME:**

Mezotelyomanın evrelemesini ilk kez 1976 'da Butchart yapmıştır. Ardından 1995 'de Rusch, uluslar arası mezotelyoma toplantısında şu an kullanılan evrelemeyi sunmuştur. Mezotelyomanın evrelemesini yapmak için mediastinoskopi yapılabilir. Ancak plevral mezotelyoma, küçük hücreli-dışı akciğer kanserinden farklı bir lenfatik drenaj izlemektedir. Peridiyafragmatik, posterior mediastinal lenf nodları, paraözofajal veya internal mammariyan lenf nodlarına metastaz yapmaktadır. Gerek standart gerekse genişletilmiş mediastinoskopi ile bu bölgelere ulaşamaz (Örki A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2003; 17: 19-28).

T1a: Tümör ipsilateral parietal plevradır

T1b: Tümör ipsilateral parietal plevrada ancak dağınık odaklar şeklindedir

T2: Diyafragmatik invazyon yapmış veya alttaki akciğer parankimine yayılım göstermiş ve tüm ipsilateral plevra yüzeyi kaplanmış ise

T3: Endotorasik fasya tutulumu, nontransmural perikardiyal efüzyon, mediastinal dolgunluk veya toraks duvarında soliter rezektabl odak mevcudiyeti

T4: Toraks duvarına, periton veya mediastene diffüz yayılım varsa, medulla spinalis, kontrateral plevra, intraperikardiyal veya intramyokardiyal tutuluş saptanmışsa

N1: İpsilateral bronkopulmoner veya ipsilateral hiler lenf nodları tutuluşu

N2: Subkarinal veya ipsilateral mediastinal lenf nodu tutuluşu

N3: Supraklavikular, internal mammariyan veya kontrateral mediastinal lenf nodu metastazları

Evre 1: T1aN0M0, T1bN0M0

Evre 2: T2N0M0

Evre 3: T3 veya N1 veya N2

Evre 4: T4 veya N3 veya M1

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & HİSTOLOJİ:**

Maliyn mezotelyomalar tipik olarak 3 histolojik subtipi ayrılırlar: Epitelyal, sarkomatö ve mikst. Bu sınıflama geniş bir tümör dokusu örneğinde en sık gözlenen varyanta göre yapılmaktadır. Tüm mezotelyomaların % 50-60 'ı epitelyal tiptir. Epitelyal tipin histolojisinde tübülopapiller, glandüler yapılar gözlenebilir. Sarkomatö tip ise maliyn iğsi hücrelerden oluşmakta, fibrosarkom ve leiomyosarkom gibi maliyn mezenkimal tümörleri taklit etmektedir.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & KLİNİK:**

Tüm mezotelyomaların % 80 'ni oluşturan plevral mezotelyoma, plevrayı lokalize ve diffüz olmak üzere 2 şekilde tutar. Mezotelyoma erken dönemlerde parietal plevrayı tutar, ardından komşu dokulara yayılır. Hastalığın ilerlemesi genellikle yavaştır. Beniyn mezotelyomada görülen osteoartropati

ve çomaklaşma belirtileri maliyn mezotelyomalarda seyrektr. Pnömotoraks ve plevra içine kanama meydana gelebilir. Hastalık olguların % 10 'ndan azında bilateraltr.

Olguların yarısından fazlasında plevral efüzyon bulunmaktadır. Maliyn mezotelyomanın epitelyal ve mikst tipinde büyük miktarlarda plevral efüzyon oluşurken mezenşimal tipinde ya az miktarda sıvı toplanır yada hiç toplanmaz. Epitelyal tipte lokal ve lenfojen yayım ön plandayken mezenşimal tipte hematojen yayım daha belirgindir.

Fizik muayenede toraks duvarında palpabl kitleler, frozen chest veya skolyoz saptanabilir.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & KOMPLİKASYON:**

Tanısal girişim uygulananların % 10 'nda girişim yerinde lokal tümör invazyonu gelişmektedir. Bu komplikasyon profilaktik radyoterapi ile önlenabilir. Mezotelyoma lokal invazyonla disfaji, disfoni, Horner sendromu, vena kava süperior sendromu ve kord vokal paralizisine neden olabilir. Mezotelyoma unilateral akciğer kollapsına neden oldukça hipoksemi de gelişmektedir. Olgular solunum yetmezliği, ince barsak obstrüksiyonu, aritmi, kalp yetmezliği veya hemipleji nedeniyle ölebilirler.

Mezotelyomada trombositoz, dissemine intravasküler koagülasyon, migratuvar tromboflebit, Coombs(+) hemolitik anemi, hipoglisemi ve ektopik parat hormon benzeri faktörlerin salınımına bağlı hiperkalsemi görülebilir.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & METASTAZ:**

Mezotelyomanın kan yoluyla yayılımı nadirdir (% 33). Bununla birlikte en sık metastazlar akciğer ve karaciğere olur. Daha az oranda beyin, böbrek, meninksler, adrenal, tiroid bezler ve kemikler tutulur. Uzak metastazlar daha çok terminal dönemde oluşmaktadır. Hiler lenf nodu tutuluşu % 50 'den az olduğu bildirilmiştir. Buna karşın otopside olguların % 70 'nde mediastinal lenf nodu tutuluşu saptanmıştır.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & PATOGENEZ:**

Asbest liflerinin mezotelyoma oluşturma mekanizması tam aydınlatılmamış olmakla birlikte sürecin bir yabancı cisim karsinogenezisi modeli esasına dayandığı kabul edilmektedir. Serbest oksijen radikallerinin esas rolü oynadığı, mezotel hücresinde direkt ve indirekt genotoksik ve sitotoksik değişikliklere yol açtığı ayrıca PDGF gibi otokrin büyüme faktörlerinin de olaya katıldığı bilinmektedir.

Kemirgenlerde asbest liflerinin tümör promotörü gibi davrandığı saptanmıştır. Yani karsinojen bir maddeyle kombine edildiğinde mezotel hücrelerinin proliferasyonunu tetiklemektedir. Yine deney hayvanlarında bazı asbest liflerinin mitoz içcikleri ile etkileşime girerek aneuploidi 'ye neden olabilecekleri gösterilmiştir. Asbest lifleri, fare mezotel hücrelerinde c-fos ve c-jun gibi proto-onkojenleri indükleyebilir. Tümörde P53 anormallığı saptanabilir. Mezotelyoma hücrelerinde kromozom 1, 3, 4 'de tam veya kısmi kayıp, 9p delesyonu izlenebilir. Monozomi 22 en sık saptanan sitogenetik anomalidir.

PDGF-A, PDGF-B, IGF-I, IGF-II, bFGF ve TGF-beta gibi büyüme faktörleri hem tümör hücrelerinin proliferasyonunu hem de tümör anjiyojenizisini başlatabilir. Bazı araştırmacılar ise etiopatogenezde cH-RAS ve CJ-RAS 'ı sorumlu tutmuşlardır.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & PATOLOJİ:**

Mezotelyoma, fibröz bir plaktan kalın, lastik sertliğinde, sarı-yeşilimtrak, kurşuni veya kül renginde bir tabaka olarak gelişir. Otopside mezotelyomanın sıklıkla hem visseral hem parietal plevral yüzeyi tuttuğu gözlenir. Plevral yüzeyler genellikle tümör tarafından plaklar veya nodüller şeklinde doldurulmuştur. Tümör nadiren akciğer parankiminin derinliklerini penetre eder. Buna karşın tüm akciğer yüzeyi boyunca 5 cm 'ye ulaşabilen bir kalınlıkla akciğeri örtebilir. Toraks duvarı, perikard, diyafragma ve interlober fissürler gibi komşu anatomik yapılar hastalığın erken döneminde tutulurlar.

Maliyn mezotelyomaların % 50 'si epitelyal, % 20 'si sarkomatö, % 30 'u mikst tiptedir. Farklı histolojik görünüm vermesi nedeniyle kesin tanı koyabilmek için yeterli miktarda doku alınması gerekir. Mezotelyomalar genellikle yüksek miktarda hyalüronik asid üretirler. Bu özellik alcien blue boyasıyla gösterilebildiği gibi, ayrıca bu madde hemen daima mucicarmen ile boyanmaz. Plevra sıvısında hyalüronik asidin yüksek bulunması mezotelyomayı destekler. Fakat ne yazık ki mezotelyomaların ancak % 20 'sinde hyalüronik asid pozitifdir. Mezotelyomalarda çoğunlukla sitokeratin (+) iken CEA(-) 'tir. Adenokarsinomda ise CEA % 90 pozitifdir ve sarkomlarda sitokeratin negatiftir. Akciğer adenokarsinomları nötral müsin içerdiklerinden Mucicarmen ve Peryodik asid-Schiff boyaları

adenokarsinomda pozitif iken mezotelyomada negatiftir. Mezotelyomanın içerdiği fibrosarkomatö elemanlara bağlı vimentin pozitifliği olabilir. B72.3 adlı monoklonal antikoradenokarsinomlarda pozitif iken mezotelyomada negatiftir (Rom WN et al. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 408-22).

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & PEDIYATRİ:**

Yayınlanan çocuk plevra mezotelyoma olguları arasında erkekler, peritoneal mezotelyoma olguları arasında ise kadınlar çoğunlukta olup genellikle plevral mezotelyomalar görülmektedir. Literatürde önce Wilms tümörü nedeniyle tedavi görüp sonradan mezotelyoma gelişen olgular vardır. Bu nedenle Wilms tümör gen mutasyonunun mezotelyomaya predispozisyon yaratabileceği zannedilmektedir (Kelsey A. Pediatr Hematol Oncol 1994; 11: 461-2). Diğer yandan 9 yaşında mezotelyoma gelişen bir olguda antenatal dönemde izoniazid kullanım öyküsü saptanmıştır. Hayvan deneylerinde izoniazid maruziyeti ile akciğer tümörü gelişimi arasında bağlantı saptanmış ancak insanlarda gösterilememiştir (Tuman KJ et al. Lancet 1980; 16: 362).

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & PROGNOZ:**

65 yaşın üstündekilerde, bayanlarda, ateş, ağrı ve trombositozun olmadığı olgularda prognoz daha iyi olmaktadır. Yedinci kromozomun kısa kolunda ilave kopyalanma bulunması kötü prognozu gösterir. Hiler ve mediastinal lenf nodu tutulmuş olguların yarısından azında gerçekleşmekte ancak kötü prognozu yansıtmaktadır. 55 yaşın altındakilerde, evre 1 olgularda, göğüs ağrısının olmaması durumunda ve epitelyal histolojide prognoz daha iyidir.

Mezotelyomada ortalama sağkalım 10 (7-25) aydır. Epitelyal tipin sağkalımı kabaca sarkomatö tipin 2 katıdır. Epitelyal tip olup 3 sene yaşıyan olgular görülmüştür.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & RADYOLOJİ:**

Hastaların % 20 'sinde asbestle ilişkili olabilecek plevral plak, plevral kalınlaşma ve intersisyal fibrozis görülebilir. Vakaların yaklaşık yarısında mediasten ve hiler lenf bezlerine yayılım olur. Mezotelyomada fissür tutulumu önemli bir özelliktir. Asbestozisli hastalarda fissür içine gelişim maliyen dejenerasyonu düşündürür. Olguların % 60 'nda lezyon sığdadır.

Mezotelyomanın erken dönemlerinde orta düzeyde veya bol plevral efüzyon saptanabilir. Bu nedenle mediastinal şift oluşabilir. Bununla beraber sıvı rezorbe olup yerini tümöre bıraktıkça kontrlateral şift yerini ipsilateral mediastinal şifte çevirir. Mezotelyoma olgularında radyolojik olarak asbest maruziyetini gösteren plevral plaklar, plevral kalsifikasyonlar saptanabilir. Erken dönemde mezotelyoma kendini lobüle, kalınlaşmış plevra ile gösterebilir. Bazı olgularda kosta destrüksiyonu izlenebilir.

Akciğerin periferik plörotropik adenokarsinomu dışında, karsinosarkom, maliyen lenfoma, böbrek, mide ve melanom metastazları da pseudomezotelyomatöz görünüm oluşturabilir.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & SEMPTOM:**

Bir araştırmada 160 mezotelyoma olgusunun sadece biri asemptomatik bulunmuştur. Olguların % 60-70 'nde göğüs ağrısı, % 25 'nde dispne, % 20 'sinde öksürük saptanmıştır. Mezotelyomada en önemli klinik belirti göğüs ağrısıdır. Bu aynı zamanda ilk belirtidir ve çok defa künttür. Tümörün büyüklüğüne ve plevral efüzyonun fazlalığına paralel olarak gelişen bir dispne vardır. Olguların % 95 'nde ağrı ve dispne sinsi bir şekilde başlar. Göğüs ağrısı nonplöretik ve sızlayıcıdır. Sıklıkla üst abdomene veya omuza yayılarak kardiyak, ortopedik veya bir safra kesesi hastalığını taklit eder. Çok defa bu bulgulara nonprodüktif öksürük de eklenir. Yorgunluk, halsizlik, zayıflama, anemi, ateş gibi sistemik belirtiler sıktır. Hemoptizi ise nadirdir. Bazı vakalarda toraks sinir köklerinin invazyonuna bağlı parestezi, interkostal sinirlerin tutulumuna bağlı karın kaslarında pareziler oluşabilir.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & TANI:**

Tanı % 30-50 vakada sıvı sitolojisi, % 80-90 'nda torakoskopi ile konabilmektedir. Tanıda yeterli doku örneğini elde etmek için torakotomi, torakoskopi gibi cerrahi yöntemler tercih edilmektedir. Mezotelyomanın diyafragmadan peritona yayılımını göstermek için koronal manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir.

Maliyen mezotelyoma tanısında altın standart ultrastrüktürel analizdir. İyi diferansiye epitelyal mezotelyomalarda karakteristik olarak hücrenin serbest yüzünde ince, uzun, çalılık gibi uzantılar ve

bunlara ek olarak bol tonofilamentler ve belirgin desmozom yapıları vardır. Bunun tersine adenokarsinom hücrelerinin çıkıntıları daha dağınık ve kısa olma eğiliminde olduğu gibi hücrenin apikal yüzünde yoğunlaşmışlardır. Literatürde maliyn hücre yüzeyindeki uzantıların uzunluk/çap oranları 15 'in üzerindeyse mezotelyomayı düşündürmesi gerektiği bildirilmiştir.

Ucuzluğu ve kolaylığı nedeniyle intrasitoplazmik müsin 'in varlığına dayalı olan histokimyasal yöntemler epitelyal mezotelyomaların adenokarsinomlarından ayırımında kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık mucicarmine ve PAS+diastase boyamaları kullanılmaktadır.

Sarkomatö tip mezotelyomaları sarkomlardan ayıran bir özellik ise güçlü sitokeratin pozitifliğidir. Bununla beraber sitokeratin ve epitelyal membran antijenine yönelik boyamalar hem mezotelyomaları hem de adenokarsinomları boyayabilmektedir. Sitokeratin pozitifliğine bazan vimentin pozitifliği de eşlik edebilir. Vimentin immünoreaktivitesi yumuşak doku sarkomlarında ve sarkomatö mezotelyomalarda da bulunmaktadır. Desmin pozitifliği bazı yumuşak doku sarkomları için karakteristik olmakla beraber maliyn mezotelyomalarda da görülebilmektedir.

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & TARİHÇE:**

Plevranın primer tümörü ilk kez 1767 'de Lieutaud tarafından bildirilmiştir. Ancak histopatolojik olarak tanımlanması 1937 'de Klemperer ve Rabin tarafından yapılmıştır. Ardından 1960 'da Wagner ve arkadaşları Güney Afrika 'da, büyük çoğunluğunu maden işçilerinin oluşturduğu 33 olguluk serilerinde asbest ile mezotelyomanın ilişkisini göstermişlerdir (Örki A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2003; 17: 19-28).

*** PLEVRA & MEZOTELYOMA & TEDAVİ:**

Mezotelyomanın tedavisi ümit kırıcıdır. Çünkü tümör ne kemoterapi ne radyoterapiye pek yanıt vermemektedir. Tedavi genellikle semptomatiktir. Bazı hastalarda talk plörodez faydalı olabilir. Plevral efüzyon nükslerini engellemede parietal plörektomi talk plörodezden daha başarılı gibi görünmektedir.

Torakotomi veya torakoskopide tümörün göğüs duvarına yayılımı % 50 olguda olurken iğne biyopsisinde bu oran % 20 civarındadır. Mezotelyomada radyoterapi ancak opere edilen olgularda nüksü önlemede adjuvan tedavi olarak görülmektedir. Yine toraks duvarı invazyonu olanlarda ağrı nedeniyle palyasyon sağlamak için kullanılabilir. Aslında mezotelyoma radyoterapiye küçük hücreli olamayan akciğer kanserinden daha iyi yanıt vermektedir. Bununla beraber küratif radyoterapi için tüm plevral yüzeyin ışınlanması gerektiğinden teknik zorluklar, radyasyon pnömonitisi, radyasyon myeliti, radyasyon myokarditi ve radyasyon hepatiti gibi riskler vardır.

Mezotelyomada cerrahik yaklaşım olarak pnömonektomi, plörektomi, dekortikasyon yapılabilir. Yalnız unutulmamalıdır ki mezotelyomada cerrahinin % 5-30 mortalitesi vardır. Parietal plörektomi mezotelyoma olgusunun ömrünü uzatmasa da plevral efüzyonların tekrarlamasını plörodezden daha etkili bir şekilde önlemektedir. Ekstraplöröl pnömonektomi tek akciğerin parietal ve visseral plevrasıyla beraber çıkarılmasını, frenik sinirin perikardiyal kısmını ve hemidiyafragmanın çoğunluğunun egsize edilmesini içeren oldukça radikal bir cerrahi işlemdir. Tek başına uygulandığında akciğerin tümör tarafından hapsedilmesini ve bunun sonucunda oluşan ventilasyon/perfüzyon dengesizliğini, klinik olarak dispne ve ortopneyi ortadan kaldırmaktadır. Ekstraplöröl pnömonektomi de parietal plörektomi gibi mezotelyoma olgusunun ömrünü uzatmaz. Bazı araştırmacılar ekstraplöröl pnömonektomi sonrası toraksa yönelik 5500 cGy radyoterapi + 6 kür (siklofosamid, doksorubisin, sisplatin) kemoterapi uyguladıklarında mediastinal lenf bezi tutuluğu olmayan epitelyal tip mezotelyomalı olgularda 5 yıllık yaşam oranını % 45 olarak bildirmişlerdir (Sugarbaker DJ et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 54-65).

Plöroperitoneal şant subkutan bir tünel ile plevra ve periton boşluklarını birleştirmektedir. Yalnız mezotelyoma bu tünel sayesinde plevradan peritona ulaşım barsak obstrüksiyonuna neden olabilir.

Mezotelyoma kemoterapisinde tek ajana yanıt % 0-20 'dir. Mezotelyomada doksorubisin, cisplatin, ifosfamid ve taksol denenebilir. Yanıt ne yazık ki % 15-20 civarlarındadır. Kullanılan ajanlar içinde tekli tedavide en faydalısı doksorubisindir. Bazı araştırmacılar mitomisin + sisplatin kombinasyonu ile % 25 'lik total yanıt aldıklarını ifade etmişlerdir.

İntraplevral BCG verilmesi mezotelyomada etkili bulunmamıştır. Gamma-interferon ile yapılmış bir çalışmada erken yakalanan olgularda % 56 oranında yanıt alındığı bildirilmiştir. Ancak ne IL-2 ne de gamma-interferon yalnızca minimal fayda sağlayabilir.

*** PLEVRA & PARİETAL:**

Parietal plevra, kostal, mediastinal ve diyafragmatik bölümlerden oluşur. Parietal plevranın altındaki bağdokusu kalın ve esaslı iken visseral plevranın altındaki bağ dokusu akciğerin penetrasyonuna olanak sağlayan septalar şeklinde düzenlenmiştir. Parietal plevranın bağdokusunda ağrı lifleri varken visseral plevranın bağdokusunda bu liflere rastlanmaz. Parietal plevradaki ağrı liflerinin orijini de değişmektedir. Sinirler kostal plevrada interkostal sinirlere, diyafragmatik yüzde ise frenik sinire dahil olurlar. Visseral ve parietal plevranın kanlanması da farklıdır. Parietal plevra sistemik arterlerden kan alır. Sistemik arterin hangisi olduğu (kostal, mediastinal, diyafragmatik) lokalizasyona göre değişmektedir.

Kostal parietal plevra damarlarını interkostal arterlerden veya internal mammarian arterlerden almaktadır. Diyafragmatik ve mediastinal yüz ise internal mammariyan arterin perikardiyofrenik dallarını almakla beraber başlıca interkostal arterlerce beslenir. Venöz dönüş de yine bunlara uyan venlerle sağlanır. Sistemik arterlerden gelen bu dallar kostal ve mediastinal plevrada submezotelyal alanda kapiller bir ağ oluştururlar. Visseral plevra ise hem sistemik hem de pulmoner sistemden kan alabilir. Türler gereği hangi sistemin daha dominant olduğu değişmektedir. Visseral plevranın ince olduğu köpek gibi türlerde kapiller destek pulmoner sirkülasyondan gelirken insan gibi visseral plevranın kalın olduğu türlerde kapiller destek bronşiyal sirkülasyonca sağlanmaktadır. Arteriyel sistem değişse bile visseral plevranın venöz dönüşü pulmoner venler ile gerçekleştirilmektedir.

Parietal plevranın lenf drenajı mediastinal lenf nodlarıdır. Parietal plevra sinirlerini nervus frenicus, nervi intercostales, nervus vagus ve sempatik zincirden almaktadır. Parietal plevra endotorasik fasyaya yapışmıştır.

*** PLEVRA & SİNİR:**

Parietal plevra sinirlerini frenik sinir, interkostal sinirlerden, nervus vagus ve sempatik zincirden alır.

*** PLEVRA & SİNUS:**

Plevranın 4 sinusu vardır: kardiyofrenik, kostofrenik, kostovertebral, kostosternal. Kostofrenik sinusları, akciğer ancak derin bir inspirasyonda doldurur.

*** PLEVRA & TENT: PLÖROLİZ, ŞEMSIYE OPERASYONU**

Plevral tent ilk defa 1956 yılında Miscall ve arkadaşlarının tanımladığı şekliyle, parietal plevranın, torakotomi kesisinin üst sınırlarından başlayarak göğüs duvarı boyunca ve apekte endotorasik fasya dan ayrılarak rezidüel akciğer dokusunun üzerine örtülmesi olarak tanımlanır. Amaç, hava kaçağının azaltılmasıdır. Literatürde akciğerin volüm azaltıcı ameliyatları ve çeşitli endikasyonlar nedeniyle yapılan akciğer rezeksiyonlarından sonra kullanıldığı belirtilmiştir.

*** PLEVRA & VİSSERAL:**

Visseral plevra hilus dışında tüm akciğer yüzeyini ve interlobar fissürleri kaplamaktadır. Visseral plevra esas olarak bronşiyal arterlerden beslenir. Venöz dönüş ise pulmoner venlere doğru olur. Visseral plevradaki kapiller ağ alveol kapillerlerine göre 10 kat daha geniştir. Visseral plevranın lenf drenajı hilus lenf bezlerine olmaktadır. Visseral plevra lenfatikleri interlobüler damarlarca hiler lenf nodlarına akar.

*** PLÖREKTOMİ:**

Plevral yüzeyin plörektomi ile oblitere edilmesi akciğer fonksiyonlarına anlamlı bir etki yapmamaktadır.

*** PLÖRODEZ:**

Plevra yapraklarının enflamasyon yaratıcı bir ürün verilerek yapıştırılması, fiks edilme işlemidir. İşlem makrofaj ve naturel killer aktivasyonu da yaptığı için antitümör etkilidir.

*** PLÖRODEZ & KİMYASAL:**

1860 'lı yıllarda ilk göğüs tüpü uygulamalarının başlaması plevral hastalıkların tedavisine yeni bir bakış açısı getirmiş, 1935 yılında Bethune ilk talk plörodezis sonuçlarını rapor etmiştir. Kimyasal plörodez; sklerozan bir kimyasal ajanın göğüs tüpü aracılığıyla plevral boşluğa verilerek plevral aralığın

oblitere edilmesidir. Amaç plevrada sıvı, hava veya başka bir maddenin toplanabileceği bir ortamın kalmamasını sağlamaktır.

Plörodez macıyla talk, tetrasiklin, bleomisin ve otolog kan kullanılabilir. Talk, doğada üç katlı magnezyum silikat tabakaları halinde bulunur. Günümüzde talkın plevral aralığa uygulanan formu asbest liflerinden ayrılmıştır.

Düşük pH, düşük glukoz konsantrasyonu, tüpten gelen günlük sıvı miktarının 100 ml 'nin üstünde olması, plevral aralığı tutan büyük tümör kitlesinin varlığında plörodezin başarısı düşer.

Kimyasal ajanların yarattığı reaksiyon sonucunda intraplevral fibrin akümüasyonu meydana gelir. Plevral sıvı normalde düşük miktarda fibrinojen içerir ve mezotel hücrelerden köken alan güçlü bir fibrinolitik aktiviteye sahiptir.

Corynebacterium parvum ekstresinin in vitro koşullarda lenfosit proliferasyonuna neden olduğu, makrofaj fonksiyonunu ve fagositozu arttırdığı ve tümör büyümesini önlediği gösterilmiştir.

*** PLÖRODEZ & KİMYASAL & ENDİKASYON:**

- 1- Maliyn plevral efüzyonlar: En sık uygulama alanıdır.
- 2- Pnömotoraks: Rekürren pnömotoraksı olan olgular birkaç günlük toraks tüpü uygulamasına rağmen persistan hava kaçakları varsa plörodeze adaydırlar.
- 3- Ampiyem
- 4- Beniyn plevral efüzyon (siroz, konjestif kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, şilotoraks, sistemik lupus eritematosus, periton diyalizi, lenfanjiyoleiomyomatozis, yellow-nail sendromu)

*** PLÖRODEZ & KİMYASAL & KOMPLİKASYON:**

Ateş, yan ağrısı, kusma, öksürük plörodezde beklenen yan etkilerdir. Sklerozan ajan verildikten 4-12 saat sonra başlayan ateş 72 saat sürebilir. Bazen bulantı, hemoptizi görülebilir. Başlıca plörodez komplikasyonları: Diyafragma-akciğer-mide veya karaciğer laserasyonu, ampiyem, ciltaltı amfizemi, interkostal arter yaralanması, unilateral akciğer ödemi, pulmoner mikroemboli, segmental akciğer enfarktüsü, ARDS, bronkoplevral fistül, granülom, fibrotoraks, lökopeni, aritmi, enfeksiyon, septik şok, solunum yetmezliği ve rekürrensdir (Wooten SA et al. Chest 1988; 94: 960-3). En önemli komplikasyon olan ARDS görülme sıklığı % 1.3 olarak rapor edilmiştir (de Campos et al. Chest 2001; 119: 801-6). Talk plörodezis uygulamalarından sonra progressif dispne ve bilateral pulmoner infiltrasyonu olan olguların bronkoalveoler lavaj sıvılarında talk partikülleri görülmüştür (Bouchama A et al. Chest 1984; 86: 795-7). Talk plörodezis komplikasyonlarının doza bağlı olduğu düşünülmekte ve bazıları 2 gram gibi düşük dozları kullanmaktadır, ancak standart talk dozu 5-10 gramdır (Kennedy L et al. Chest 1994; 106: 342-6). Kardiyovasküler komplikasyonlar arasında aritmi, hipotansiyon, myokard enfarktüsü ve kardiyak arrest gelmektedir (Usluer O ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 27-32).

*** PLÖRODEZ & KİMYASAL & TEKNİK:**

En iyi uygulama torakoskopi ile yapılır. Bunun olmadığı şartlarda şu yöntem kullanılır. Uygun dezenfaktan ile cilt temizlendikten sonra 10-20 cc % 1'lik ksilokain ile lokal anestezi yapılır. Efüzyonlarda 6-8. interkostal aralıktan 2 cm 'lik bir insizyon ile toraks tüpü uygulanır. Tüp ciltte fiks edildikten sonra insizyon yeri sütüre edilir. Su altı drenajı ile sıvı, kontrollü olarak boşaltılır. Hastaya drenaj için uygun pozisyon verilir ve akciğer grafisi ile tüpün yerleşimi kontrol edilir. Akciğer tam ekspanse olana ve radyolojik olarak çok az sıvı kalana veya hiç sıvı kalmayana kadar drenaj sürdürülür.

Sklerozan madde vermeden önce düşük konsantrasyonda lokal anestetik plevra verilir. İntraplevral lokal anestetiklerin analjezik etkisine dair ilk rapor 1986 yılında Norveç 'de yayınlanmıştır (Stromskag KE et al. Acta Anaesth Scand 1990; 34: 473-7). Ardından 50 ml serum fizyolojik içinde sklerozan ajan uygulanır ve toraks tüpü 1 saat süreyle klampe edilir. Daniel G. Lorch, radyoaktif tetrasiklin verildikten sonra hastanın pozisyonunu değiştirmeden de sklerozan maddenin her tarafa dağıldığını göstermiştir (Chest 1988; 93). Toraks tüpünden günde 150 ml 'den az sıvı geliyorsa tüp çekilebilir. 72 saat geçmesine rağmen drenaj miktarı 150 ml 'yi aşıyorsa sklerozan ajanın ikinci dozu verilir.

İnaplevral sklerozan ajan olarak adriamisin, etoposid, sisplatin, thiotepa, 5-fluorourasil, mitomisin c, nitrojen mustard, bleomisin, quinacrin, tetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin, talk, Corynebacterium parvum veya beta-interferon kullanılabilir. Kimyasal maddeler içinde en etkilisi talktır. Corynebacterium parvum ekstresinin etkinliği % 80-90 civarındadır. Bleomisin 'in etkinliği % 54-85

arasıdır. Doksisisiklin, tetrasiklinden daha etkilidir. Talc, plörodezde 2-10 mg. verilir. Etkinliği % 95-100 gibidir.

*** PLÖROLİZ: BAKINIZ PLEVRA & TENT**

*** PLUMMER-WILSON SENDROMU:**

Katı gıdaları yutamayan bir kadında koilonişi varsa bu sendrom olabilir. % 15 oranında malinyiteye dönüşebilir. Ağız mukozası atrofiktir. Demir eksikliği anemisi, süperfisiyel gastrit vardır.

*** PNEUMOCYSTİS CARİNİİ:**

Pneumocystis carinii alveollerde yaşayan bir canlıdır. Yapılan incelemeler organizmanın tip 1 pnömositlere yapışık olarak bulunduğunu göstermektedir. Zimmerman ve arkadaşları Pneumocystis carinii 'nin temel yüzey glikoproteininin surfaktan protein A için ligand görevi gördüğünü bulmuşlardır. Organizma besinini muhtemelen alveoler sıvıdan tedarik etmektedir.

Süt çocuklarında plazma hücreli intersisyal pnömoni etkenidir. Parazit ufak kemirgenlerde (fare, tavşan), kedi, köpek, keçi ve domuzlarda yaşamaktadır. Bu canlılar organizmanın yaşam siklusunda kesin konaktır. Pneumocystis carinii enfeksiyonu genellikle hayatın ilk yıllarında alınır ve immünoşüpresyonu olmayan kişilerde hastalık yapamaz.

*** PNEUMOCYSTİS CARİNİİ & BİYOLOJİ:**

Pneumocystis carinii 'yi protozoon olarak kabul edenler olduğu gibi mantar olarak da tanıyanlar vardır. Bu canlının amibimsi şekilde olması, filopodlarının bulunması, mantar besiyerlerinde ürememesi ve protozoon ilaçlarına hassas olmasını göz önünde tutanlar onu protozoon olarak sayarlar. Buna karşılık bu mikrobun evriminde askospor oluşumuna benzer bir durum göstermesi, az gelişmiş organ sistemine sahip olması, methenamin gümüş gibi mantar boyalarıyla boyanması onu mantarlara yaklaştırmaktadır. En son 1988 'te Edelman ve arkadaşlarının P. carinii içinde 16s benzeri ribozomları bulmasıyla organizma mantar olarak kabul edilmiş ve Saccharomyces familyasına dahil edilmiştir. 16s benzeri ribozomlar asla protozoonlarda bulunmamaktadır.

Pneumocystis carinii 'nin dihidrofolat redüktazının molekül ağırlığı 20.000 Dalton kadardır ve timidilat sentetaz aktivitesi yoktur. Şu haliyle bu enzim bakteri, mantar ve memeli hücrelerinde bulunan dihidrofolat redüktazdan farklıdır.

Her memeli türüne özgü bir Pneumocystis türü vardır ve bunlar birbiriyle çapraz enfeksiyon oluşturmaz. Pneumocystis carinii, ratları enfekte eden türler için ayrıldığından insanları enfekte eden türler Pneumocystis jirovecii olarak yeniden adlandırılmıştır. Pneumocystis carinii deney hayvanlarına bulaştırılamamaktadır. İnsan orjinli kökenlerinin üretilmediği kabul edilmektedir. Normal insanların % 40-70 'nde bu parazite karşı antikorlar vardır. Enfeksiyonu geçirenlerde bağışıklık gelişmemektedir. Organizma plasentadan çocuğa geçerek fetüste enfeksiyon ve abortusa neden olabilir.

*** PNEUMOCYSTİS JIROVECII & EVRİM:**

Temel olarak 3 formu vardır:

- 1- Trofozoit (1-4 mikron)
- 2- Prekist (4-7 mikron)
- 3- Kist (6-8 mikron)

Trofozoitler, etrafında ince bir zarı vardır. Genellikle yığın halinde akciğer alveollerinde bulunurlar. Giemsa yöntemiyle boyanan preparasyonlarda nükleus kırmızı-mor, sitoplazması mavi renkte görülür. Trofozoitin yüzünden dışarı filopodlar uzanır. Trofozoidin etrafındaki köpük maddesi borumsu görünümündedir. Trofozoitler eşeysiz ve muhtemelen ikiye bölünerek çoğalırlar. Trofozoitler eşeyli bir olaydan sonra prekist 'e dönüşürler. Prekistler önce tek nükleuslu iken daha sonra 2-4 nükleuslu hal alırlar. Ardından 8 sporozoit içeren olgun kistlere dönüşürler. Kistler olgunlaşınca sporozoitler serbest kalır ve trofozoit haline dönüşürler.

Prekistler ince duvarlıdır. Önceleri tek çekirdekli dirler. Sonra 2 ve daha sonra 4 çekirdekli olurlar. Kistler kalın duvarlı olup içinde 8 sporozoit içerir. Sporozoitlerin bir çekirdeği vardır. Kistlerin duvarı toluidin mavisi, methenamin gümüş ve Gram-Weigert gibi boyalarla boyanabilir.

*** PNEUMOCYSTİS JEROVİCİ & İMMÜNOLOJİ:**

Pneumocystis carinii monosit/makrofajlardan ürokinaz sekresyonunu stimüle etmektedir.

*** PNEUMOCYSTİS JEROVİCİ & TARİHÇE:**

Pneumocystis carinii ilk kez 1909 yılında Chagas tarafından Trypanosoma cruzii ile enfekte olmuş kobayın akciğerinde saptanmıştır. Söz konusu araştırmacı bu kistlerin T. cruzii ile ilişkili olduğunu zannetmişti. Ardından aynı organizma bu kez Carinii tarafından gözlenmiş fakat yine T. cruzii 'nin bir varyantı sanılmıştır. 1912 yılında Delanoes, bunun Trypanosoma ile bir ilişkisi olmadığını ortaya koymuştur. Organizmaya ismini veren de bu kişidir. Daha sonra ajanın insanlarda patojen olmadığı zannedilmişti. Ama 1951 'de Çekoslovak patolog Vanek, organizmayı intersisyal pnömonili bir olgunun otopsisinde saptamıştır. Daha sonra 1955 yılında kemoterapi gören immünosupressif bir olguda Pneumocystis carinii pnömonisi bildirilmiştir. AIDS ile pneumocystis carinii 'nin beraberliği ilk kez 1982 yılında tanımlanmıştır. 1980 'li yılların başlarında AIDS 'in inisiyal manifestasyonu olarak olguların % 46 'sında Pneumocystis carinii pnömonisi saptanmıştır. Pneumocystis carinii, ratları enfekte eden türler için ayrıldığından insanları enfekte eden türler Pneumocystis jeroovici olarak yeniden adlandırılmıştır.

AIDS epidemisi öncesi Pneumocystis carinii primer olarak hematolojik malinyite, solid tümör ve immünosupresyon ile protein-kalori malnütrisyonu olan durumlarda görülmekteydi. Yine organ transplantasyonu yapılan ve kollajen vasküler hastalık nedeniyle immünosupressif ilaç kullananlar da risk altındaydı.

*** PNEUMOCYSTOSE:**

Pnömosistoz dünyanın her yerinde, özellikle prematüre doğan bebeklerde ve immünosupressif olgularda görülmektedir. Pnömosistoz bir zoonozdur ve bulaşma yolları bilinmemektedir. Bağışıklığı baskı altına alınan hayvanlardaki deneyler bu hastalığın havayoluyla bulaşabileceğini göstermiştir. Pnömosistoz sanıldığından daha yaygın ve sık, konakların ise gizli taşıyıcı olduğunu göstermektedir. Parazit ufak kemirgenlerde (fare, tavşan), kedi, köpek, keçi ve domuzlarda yaşamaktadır. Bu canlılar organizmanın yaşam siklusunda kesin konaktır. Pneumocystis carinii bu hayvanların akciğerinde saprofit olarak yaşamaktadır.

Pneumocystis carinii, gelişmiş ülkelerdeki parazitik pulmoner hastalıkların en sık nedenidir. Diğer yandan immünosupressif olgularda ortaya çıkan pnömonilerde en sık görülen ajan patojendir. Pneumocystis carinii 'nin bulunduğu diğer dokular lenf düğümleri, dalak, karaciğer, kemik iliği, adrenal, miyokard, göz, tiroid, sinuslar, orta kulak, deri, mide ve barsaklardır. Lösemi, lenfoma, kemoterapi, organ transplantasyonu başlıca predispozan nedenlerdir. Özellikle CD4(+) lenfosit sayısı 200/mm³ 'ün altında olan HIV taşıyıcılarında gelişir.

*** PNEUMOCYSTOSE & AIDS:**

AIDS olgularının % 65-85 'nde Pneumocystis carinii pnömonisi vardır. Şu haliyle HIV enfeksiyonunda en sık görülen ve yaşamı tehdit eden pulmoner enfeksiyondur. Pneumocystis carinii enfeksiyonu genellikle akciğerle sınırlı kalır.

Pneumocystis carinii esas olarak minimal intersisyal enflamatuvar komponenti olan alveolar eksudasyonla karakterizedir. Pneumocystis carinii nadiren alveolar duvarı penetre eder ve sistemik yayılım sadece AIDS hastalarında görülür. Pneumocystis carinii sıklıkla diğer oportünistik mikroorganizmalarla (CMV, mantar) görülür. Bu birliktelik Pneumocystis carinii hastalarındaki fokal tutulum paternini kısmen açıklamaktadır.

AIDS olan ve olmayanlarda Pneumocystis carinii pnömonisinin klinik gidişatı farklı olmaktadır. AIDS olmadan Pneumocystis carinii pnömonisi gelişenlerde hastalık daha ağır seyretmekte ve mortalitesi % 30-50 arasında olmaktadır. Oysa AIDS zemininde gelişen Pneumocystis carinii pnömonisinde mortalite % 10-20 arasındadır. AIDS olmadan hastalık gelişenlerde BAL'da daha az organizma saptanmaktadır. Yine AIDS olmadan Pneumocystis carinii pnömonisi olanlar daha ciddi bir akciğer enflamasyon yanıtı ve sonuçta daha belirgin bir hipoksemi meydana getirirler.

*** PNEUMOCYSTOSE & EPİDEMİYOLOJİ:**

Pneumocystis carinii gelişmiş ülkelerdeki parazitik pulmoner hastalıkların en sık nedenidir. Yine immüno-supressif olgulardaki en sık pnömoni ajanıdır. AIDS olgularının hastalıkları seyrinde % 85 oranında gözlenir.

* PNEUMOCYSTOSE & KLİNİK:

Hastalığın enkübasyon dönemi 2-4 haftadır. Başlıca klinik bulgular: Ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı, giderek artan öksürük ve dispnedir. Bununla beraber olguların % 5-10 'nda klinik bulgular alınmaz. Pnömoninin başlangıcı genellikle akut, fulminandır. Hastalık tablosu hafif dispne, ateş, nonprodüktif öksürük ve minimal akciğer infiltrasyonundan birkaç gün içinde ağır dispne, hipoksemi ve diffüz pulmoner infiltrasyona kadar ilerleyebilir.

* PNEUMOCYSTOSE & PATOGENEZ:

Patogeneizde Pneumocystis carinii 'nin tip 1 pnömositlere yapışması önemlidir. Hayvan deneylerinde parazit yavaş yavaş çoğalır ve alveol boşluğunu doldurur. Alveol içine köpüklü eksuda sızar ve bu esnada tip 1 pnömositlerde destrüksiyon, tip 2 pnömositlerde hipertrofi ve hiperplazi meydana gelir. Pneumocystis carinii 'ye bağlı alveoler eksuda lenfosit ve makrofajlardan zengindir. Pneumocystis carinii pnömonisinin karakteristik histopatolojik bulgusu olan intersisyal mononükleer enflamasyona eşlik eden intraalveolar köpüksü eksuda çoğu hastada görülmez.

* PNEUMOCYSTOSE & PROFİLAKSİ:

CD4(+) < 200/mm³ olan, devamlı ateş ve orofarınjeal kandidiyazisi olan olgulara primer Pneumocystis carinii pnömonisi açısından profilaksi alması gerekir. Yine splenektomi de bir predispozan faktördür. T4 lenfopenisi olan çocuklara rutin Pneumocystis carinii profilaksisi yapılmalıdır. Pneumocystis carinii pnömonisi epizodu geçiren AIDS 'li hastalara daha sonraki epizodları engellemek için sekonder profilaksi verilmesi gerekir. Profilaksi verilmeyen olgularda 1 yıl içinde yeni epizod gelişme oranı % 65 'tir.

Profilakside ilk seçenek Bactrim fort tablet (2x1) 'dir. Bactrim tablet bu dozdan haftanın 3 günü (pazartesi-salı-çarşamba veya pazartesi-çarşamba-cuma) şeklinde alınır. Bactrim kullanımı sırasında HIV(+) 'lilerde % 28-56 oranında yan etki gözlenir. Aerosol pentamidin profilakside ikinci seçenektir. Aerosol pentamidin profilaksisine karar vermeden önce hastanın tüberküloz yönünden iyice değerlendirilmesi gerekir. Aksi takdirde aerosollerle tüberküloz basiliinin yayılımı artabilir.

* PNEUMOCYSTOSE & PROGNOZ:

İlk Pneumocystis carinii pnömonisi atağında hastaların % 10-20 'si ölür. Daha sonraki ataklarda da mortalite hemen hemen aynıdır. Sağaltım uygulansa bile olguların % 5-25 'nde ölüm meydana gelir. Yaşayanların % 30-40 'nda bir veya birden fazla sayıda rekürren epizod görülür. Başlıca kötü prognoz kriterleri:

- 1) Alveoloarteriyel oksijen gradiyentinin yüksek (>30 mm.Hg) olması
- 2) Parsiyel oksijen basıncının 50-60 mm.Hg 'dan düşük olması
- 3) Taşipne (>30 /dak.)
- 4) Bronkoalveoler lavajda polimorf nüveli lökositlerin artması
- 5) Mekanik ventilasyon gereksinimi
- 6) Bronkoalveoler lavaj yada biyopsi örneğinde çok sayıda mikroorganizmanın saptanması

* PNEUMOCYSTOSE & RADYOLOJİ:

Pneumocystis carinii enfeksiyonlarının % 10-30 'nda akciğer grafisi normaldir. Bu dönemde bile Galyum-67 sintigrafisiyle kuşkuyla yer vermeyecek şekilde diffüz tutuluş vardır. Galyum sintigrafisinin sensitivitesi % 90-95 iken spesitivitesi düşüktür.

Klasik patern, perihiler bölgeden başlayıp periferde doğru simetrik bir şekilde ilerleyen bilateral, retikülonodüler yada buzlu cam tipi infiltrasyondur. Perihiler buzlu cam görünümü Pneumocystis carinii enfeksiyonlarının % 60-80 kadarında olur. Hastalık ilerledikçe alveolar konsolidasyon paterni öne çıkar. Fokal infiltrasyon, plevral efüzyon, kaviter veya miliyer nodüller, hiler ve mediastinal lenfadenopati gibi atipik radyolojik bulgular % 5 oranında görülür. Hastalık süresince apekslerde pnömatosel ve ince duvarlı kavite gelişimiyle seyreden üst lob infiltrasyonları görülebilir. Bu tip infiltrasyonlar sıklıkla aerosol pentamidin profilaksisi alırken Pneumocystis carinii pnömonisi gelişen hastalarda görülür.

Bununla beraber *Pneumocystis carinii* pnömonisinde akciğer periferinin ve apekslerin korunması tipiktir. Tipik olarak büllöz amfizem ve irradasyon alanları tutulmaz. Normal vasküler işaretler silinir, hava bronkogramları sıkıdır. Tüm bu değişimler 3-5 gün içerisinde meydana gelir. Diğer yayınlarda *Pneumocystis carinii* pnömonisi esnasında akciğerlerde intraparakimal ve kortikal pnömatosellerin geliştiği bildirilmiştir. Radyolojik olarak infiltrasyonların temizlenmesi 10-14 günü bulabilir.

Toraks BT ile erken dönemdeki septal kalınlaşmalar, alveolar eksudasyon döneminde buzlu cam görünümü ortaya konulabilir.

*** PNEUMOCYSTOSE & TANI:**

HIV(+) olgularda provoke balgamın duyarlılığı % 55-90, transplant olgularda olasılıkla mikroorganizma yükünün daha az olmasına bağlı olarak % 45-80 gibidir. *Pneumocystis carinii* 'nin kist duvarını boyayan Toluidin mavisi ve metenamin gümüş boyalarında duyarlılık % 80, trofozoit ve prehist formlarını boyayan giemsa 'da % 55-75, indirekt imüofluoresansda ise % 92 düzeyindedir. Monoklonal antikorlar kullanılırsa bu oranlar daha yükselir.

Pneumocystis carinii pnömonisi tanısında bronkoalveoler lavajın sensitivitesi % 90-100 iken transbronşiyal biyopsinin % 50-97 'dir. (% 3)'lük NaCl indüksiyonu ile alınan balgam örnekleri ise % 50-80 başarı sağlar. Aerosol pentamidin profilaksisi alanlarda bronkoalveoler lavajın başarısı % 62 'lere düşer. Bunun nedeni mikroorganizmanın bu olgularda daha çok üst loblarda olmasıdır. Transplant olgularında daha yüksek sayıda mikroorganizma barındıran üst loblardan bronkoalveoler lavaj yapılmasının tanı koyma olasılığını artıracakı bildirilmektedir.

Normalde intravenöz galyum enjeksiyonu sonrasında akciğerlerde hiç radyoaktivite tutulumu gözlenmezken *Pneumocystis carinii* pnömonisi olgularının % 90 'ndan fazlasında akciğerlerde, karaciğerdekine eşit yada daha fazla miktarda radyoaktivite tutulduğu saptanır. *Pneumocystis carinii* pnömonisinde kanda LDH artar. LDH değeri normal olan olgularda *Pneumocystis carinii* pnömonisi olma ihtimali düşüktür. HIV(+) bir olguda LDH 'ın normal olması *Pneumocystis* tanısından uzaklaştırırken DLCO 'nun normal olması tanıyı dışlar.

AIDS olgularında *Pneumocystis carinii* pnömonisi tanısında bronkoalveoler lavajın sensitivitesi % 90 'nın üzerindedir. Bununla beraber pentamidin profilaksisi uygulanan HIV 'lilerde *Pneumocystis carinii* pnömonisi tanısında balgam veya bronkoalveoler lavajın tanılal değeri düşüktür. Bir çalışmada diffüz akciğer infiltrasyonu bulunan 97 immünosupressif hastada sadece bronkoalveoler lavaj ile spesifik tanı oranı % 66 bulunmuştur.

Ekstrapulmoner pneumocystose daha çok aerosol pentamidin profilaksisi alanlarda saptanır. Bu durumda ajan patojen orta kulak, mastoid, retina, karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve kemik iliğinden izole edilebilir.

*** PNEUMOCYSTOSE & TEDAVİ:**

İlk seçenek trimetoprim-sulfametaksazol 'dur. Doz trimetoprim üzerinden 20 mg/kg/gün olarak ayarlanır ve üç hafta boyunca kullanılır. Bu tedaviyle 4-8 gün içinde ateş, solunum sayısı, dispne, alveoloarteriyel oksijen gradiyenti ve dispne düzelmeye başlar. *Pneumocystis carinii* pnömonisinde kotrimoksazol ilk kez 1977 yılında Huges ve arkadaşları tarafından akut lenfoblastik lösemili çocuklarda kullanılmıştır. Tedavi görenlerde sağkalım % 95-100 arasındadır.

2. seçenek = Dapsone (100 mg/kg) + trimetoprim (5 mg/kg)

3. seçenek = Atovaquone

4. seçenek = Klindamisin + primakin

5. seçenek = Trimetrexat

$PO_2 < 70$ mm.Hg olan veya alveoloarteriyel oksijen gradiyenti 35 mmHg 'dan yüksek olan olgulara 5 gün 80 mg/gün, 5 gün 40 mg/gün ve tedavi sonuna dek 20 mg/gün prednizolon tedaviye eklenmelidir. Üç büyük prospektif çalışmada steroid kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (Quadri TL, Brown AE. Semin Oncol 2000; 27: 335-46). Konvansiyonel tedaviyle 5-6 gün içinde klinik tablo düzelmeye başlar. 7-10 günlük tedaviye rağmen düzelme olmazsa tedavi başarısız kabul edilir.

Pneumocystis carinii, tedaviye başlanmasından sonra 3-4 hafta süreyle lavaj sıvısı ve dokuda saptanabilir. Bu nedenle tekrarlanan tetkiklerde mikroorganizmanın saptanması yetersiz cevap olarak değerlendirilmemelidir. Ancak 7-10 günlük tedaviye rağmen yaygın intraalveoler eksuda ve fibrozis saptanıyorsa tedaviye cevap yetersiz demektir.

* PNÖMATOSEL:

Akciğer parankiminde bulunan kavitenin akut hiperinflasyonudur. Pnömatoselin içinde hava ve enflamatuvar eksuda bulunabilir. Pnömatosel, hastalıklı akciğer parankimini drene eden bronşiyolün çek-valf tipi obstrüksiyonuyla gelişir. Pnömatosel duvarı incedir ve çevreleyen parankim sağlıklıdır. Pnömatoseli akciğer apsesinden ayıran bir özellikte hacminin günden güne değişebilmesidir. Bebeklerde E. coli ve Enterobacter cloacae, Staphylococcus aureus pnömonisi esnasında pnömatosel oluşabilir (Glustein JZ, Kaplan M. Acta Paediatr 1994; 89: 990-1).

* PNÖMOKOK: STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, DIPLOCOCCUS PNEUMONIAE

Oval veya lanset biçiminde çiftler çiftler yerleşmiş, (0.5-0.7 mikron) çapında, hareketsiz, kapsüllü, kısa zincirler yapan, alfa-hemolitik, Gram(+) bir koktur. Ekzotoksini yoktur. Bununla birlikte birçok pnömokok kökeni hyaluronidaz yapar. Salgısal IgA proteazı ve nöraminidazı vardır. Nöraminidaz sayesinde müköz membran yüzeyindeki siyalik asidi ortadan kaldırarak respiratuvar epitele adezyonunu artırır. Fakültatif anaeroptur. Optokin, pnömokokların üremesini durdurur. 86 antijenik varyantı vardır. En sık pnömoni yapan tipler 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 14 'dür. Pnömokoklara bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarının % 75 'nden tip 1, 2, 3, 4, 5, 7 ve 14 sorumludur. Tip 1, 2, 3 'ün lobar pnömoni ile beraberliği sıktır. Katalaz negatiftirler. Yuvarlak, düz koloniler yaparlar.

Her insan zaman zaman florasında pnömokok taşır. Pnömokok adültlerin nazofarinjeal florasında % 5-15, çocukların florasında % 20-40 oranında bulunabilen bir kommensaldir. Mevsimine göre asemptomatik olguların % 5-60 'nda üst solunum yollarında pnömokok kolonizedir. Askerdekilerde bu oran % 60'a yakındır.

* PNÖMOKOK & AŞI:

23 tip pnömokoku içeren aşının normal bireylerdeki koruyuculuğu % 5-70 ve koruyuculuk süresi 3-5 yıldır. Başlıca endikasyonları kronik pulmoner veya kardiyak hastalık, kronik böbrek yetmezliği, alkolizm, siroz ve diyabetes mellitus 'dür. Pnömokok aşısında 23 pnömokokun kapsüler polisakkarit antijeni vardır ve bu suşlar bakteriyemik pnömokokkal enfeksiyonların % 80 'ni kapsamaktadır. Aşı subkutan veya intramüsküler yapılabilir. Pnömokok aşısı güvenilirdir. 2 yaşın altındaki çocuklarla hamilelere önerilmemektedir. Ancak bir çalışmada pnömokok aşısının 2 yaşın altındakilerde etkili, 2 yaşın üzerindekiilerde ise etkisiz olduğu bildirilmiştir. Bazı yayınlar pnömokok aşısının balgamdan pnömokok izolasyonu frekansını azaltmadığını bazıları ise azalttığını söylemektedir. Ancak seropozitif olanların üst solunum yollarındaki pnömokok taşıyıcılığı anlamlı olarak azalsa da ilk 2 yıl içindeki akut otitis media sıklığı azalmamaktadır. Çünkü bu defa stafilokoksik enfeksiyonlar artmaktadır. Aşının sadece bakteriyemik komplikasyonları önleyebileceği öne sürülmüştür. Yine huzurevlerinde yaşayanlarda yapılan geniş çaplı bir çalışmada, pnömokok aşısı uygulanmasının ilk pnömoni atağının gelişimini önlemediğini göstermiştir. Bunun nedeni belki de ileri yaştaki kişilerin aşıya yeterli antikor titresi geliştirememeleridir (Loeb M, et al. Arch Intern Med 1999; 159: 2058-64).

Aşıya bağlı ateş olguların % 5 'nden azında ortaya çıkar. Bununla birlikte aşının 55 yaşın üstündeki riskli olgu grubunda etkinliği oldukça düşüktür.

Pnömokok aşısından sonra sağlanan antikor düzeyleri uzun süre devam ettiği için aşının sadece 1 kez yapılması önerilmektedir. 65 yaşından önce aşılanmış ve aşılamadan sonra 5 yıl geçmiş olan olgulara bir defaya mahsus rapel yapılır. 5 yıl içinde ikinci immünizasyon yapılması orta derecede ciddi reaksiyonlara neden olur.

* PNÖMOKOK & DİRENÇ:

1) FAGOSİTOZ: Streptokok gibi piyogen Gram(+) koklara karşı dirençte fagositoz önemlidir. Diyabet gibi fagositozun baskılandığı durumlarda piyogenik mikroorganizmalara karşı duyarlılık meydana gelir. Yüzey fagositozu, lökositlerin bakterileri bir alveol çeperine veya diğer lökositlere doğru sıkıştırmasıyla, antikorlar olmaksızın cereyan eder.

2) KOMPLEMAN: Pnömokoka karşı dirençte yüzey fagositozundan başka serumda bulunan, ısıya dayanıksız ve komplemanı alternatif yoldan aktive eden HLO sistemi rol oynar.

Sitoplazmada sentezlenen oligosakkaritler transferazlarca polimerize edilip hücre membranına bağlanırlar. Daha sonra da bakteriyel yüzeye taşınıp kapsülü oluştururlar. Kapsül, elektrokimyasal negativite veya kapsüler polisakkarid üzerinde fagositik hücrenin bağlanabileceği reseptör olmadığı için

fagositozu önler. Kapsülün bakteriyel virulanstaki bir diğer rolü, lipopolisakkarit gibi kompleman yolunu aktive eden yüzey yapılarını maskeleyesidir. Fagositozu ve kompleman aktivasyonunu engelleyen bu kapsüllü bakterilere karşı konak savunmasında temel rolü, kapsüle bağlanan ve bakteriyi opsonize eden antikorlar oynar. Pnömonokok pnömonisinde anti-kapsül antikorları kanda 5-8. gün belirmeye başlarlar ve oluşmalarıyla beraber rezolüsyon süreci devreye girer.

*** PNÖMOKOK & KAPSÜL:**

Pnömonokokların polisakkaritten yapılmış, haptan tabiatında antijenik yapıya sahip kapsülleri vardır. Kapsül antijeni tipe spesifiktir ve kapsül polisakkarit antijenine göre 86 tip pnömonokok vardır. Kapsül hidrofilik ve asidofiliktir. Kapsül fagositoza direnç kazandırmaktan başka pnömonokokun hücre dışında kolayca üremesine neden olur. Pnömonokokun bireysel patolojik gücü veya virulansından kapsülün kalitatif ve kantitatif özellikleri sorumludur. Tipe özel kapsül antikorları içeren serumlarla karşılaştıkları zaman kapsülde şişme reaksiyonu meydana gelir (Neufeld 'in şişme reaksiyonu). Pnömonokok tiplendirmesinde kullanılabilen bu yöntemde Quellung reaksiyonu da denir.

*** PNÖMOKOK & KOMPLEMAN AKTİVASYONU:**

Pnömonokok pnömonisinde daha epitelyal hasar ve doku invazyonu olmadan önce intersisyal ve alveoler ödem vardır. İşte bu erken enflamatuvar cevap komplemanın alternatif yoldan aktivasyonu nedeniyledir. Klasik yoldan kompleman aktivasyonu, C1 üzerinden, antikorla işaretli bakterilerce olurken alternatif yol C3b 'nin bakteriyel yüzey komponentleriyle direkt etkileşiminden ortaya çıkar. Bakteri yüzeyine bağlanan C3b, serum proteini B 'den oluşan Bb komponentiyle birleşir. C3b-Bb kompleksi "C3 konvertaz" adını alır ve C3 'den bol miktarda C3b sentezine neden olur. Yani C3b bakterilere bağlandıkça daha fazla C3b sentezlenir. Aktive olmuş kompleman komponentleri vasküler permeabiliteyi artırıp kemotaksise yol açarlar. Pnömonokok bakteriyemisinin optimal temizlenmesi için komplemanın klasik ve alternatif yolu aktive olmalıdır.

Bununla birlikte Pnömonokok, Hemofilus influenza ve Klebsiella pneumoniae 'da polisakkarit yapısındaki kapsül, C3b 'ye Bb komponentinin bağlanmasını engelleyebilir. C3b, kapsülün porlarından geçip hücre duvarına bağlansa bile fagosit reseptörleriyle temasa geçemediğinden opsonizasyona faydası olmaz. Kapsülün bu inhibitör etkilerine rağmen pnömonokok enfeksiyonlarında nasıl olup da kompleman aktivasyonu meydana geldiği bilinmemektedir. İşin ilginç yanı bazı suşların (tip 1, 4, 25) kapsülünün bile alternatif yolu aktive edebileceğidir. Üstelik bu aktivasyon C5a salınımıyla beraberdir. C3b, bakteri yüzeyine yapışmasa bile C5a nötrofil kemotaksisine yol açar. C5a ayrıca nötrofil adheransını artırıp migrasyonunu da azaltan bir ajandır.

*** PNÖMOKOK & MENENJİT:**

Tüm menenjitlerin % 18 'nden pnömonokoklar sorumludur. Mortalite % 30-60 olup sağ kalanların yaklaşık yarısında nörolojik sekeller oluşabilmektedir.

*** PNÖMOKOK & PNÖMONİ & EPİDEMİYOLOJİ:**

En sık görülen bakteri pnömonisi olan pnömonokok pnömonisi, toplum kökenli pnömonilerin % 30-80 'nden sorumludur. Pnömonokok pnömonisi, özellikle solunum sisteminin savunma mekanizmalarının yetmezliğine bağlı olarak gelişen bir endojen enfeksiyondur. Toplumun % 70 'nden fazlası değişik zamanlarda nazofarinkste pnömonokoku taşımaktadır. Pnömonokok pnömonisi kapalı ve kalabalık yerlerde sıktır. Genellikle sporadik vakalar, bazan da popülasyona giren yeni bir suş yüzünden minör epidemilerle seyredir. Her yıl 1-5/1000 olgu pnömonokok pnömonisi olmaktadır.

Pnömonokok pnömonisi erkekte iki kat daha sıktır. Artan yaşla birlikte görülme sıklığı da artar. 40 yaşın üstündeki sıklığı için 46/1000 gibi bir oran verilmiştir. Pnömonokok pnömonisi kışın daha sık görülür. Bunun nedeninin de viral üst solunum yolları enfeksiyonlarına bağlı host defansının kırılması olduğu sanılmaktadır. Pnömonokok, kızamık ve influenza sonrası en sık görülen oportünistik mikroorganizmadır.

*** PNÖMOKOK & PNÖMONİ & KLİNİK:**

Pnömonokoka bağlı klasik lobar pnömoni akut febril hastalık olarak başlar. Genellikle de önceden bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu kliniği vardır. Ateş aniden üşüme-titreyle 39.5 °C dereceye çıkar. Pnömoninin başlangıcında öksürük nonproduktiftir. Balgam kanlı veya eritrositlerin hemolizine

bağlı paslı veya yeşilimsi olabilir. % 40 olguda herpes labialis vardır. Hastaların yaklaşık yarısında ateş yüksekliği 4 gün veya daha uzun sürebilir. Ama genel olarak tedaviye çoğu zaman çabuk cevap alınır. Antibiyotik tedavisi almayanlarda ateş, 5-10 gün sürüp kriz şeklinde düşer. Komplikasyonsuz seyreden pnömokoksik pnömoni vakalarında antibiyotik kullanımına ateş düştükten sonra en az 48 saat devam edilmelidir. Olguların % 50-70 'nde yan ağrısı vardır. Baş ağrısı, bulantı, kusma, abdominal distansiyon hatta menenjizm ve deliryum görülebilir. Pnömokok pnömonisinin hızlı başlangıcı ve toksik tablosundan mikroorganizma tarafından salınan toksinler (pnömolizin, nöraminidaz) sorumlu olabilir.

Hastaneye yatırılan pnömokok pnömoni olgularının % 5-10 'nda lökosit değeri $4000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Lökopeni kötü prognozu gösterir. Pnömokok pnömonisi olanların % 20-30 'nda bakteriyemi meydana gelir.

*** PNÖMOKOK & PNÖMONİ & KOMPLİKASYON:**

1) Dissemine İntravasküler Koagülasyon → Splenektomililerde pnömokok pnömonisi dissemine intravasküler koagülasyon veya sepsisle komplike olabilir. Pnömokok pnömonisindeki sarılık ve dissemine intravasküler koagülasyon, bakterinin polisakkarid yapısındaki kapsül antijeninin yüksek seviyeleriyle ilişkilidir.

2) Süperenfeksiyon → Pnömokok pnömonisinin belki de en bilinen komplikasyonu Gram-negatif bakterilerle oluşan süperenfeksiyondur.

3) Bakteriyemi → Pnömokok pnömonilerinin % 20-35 'nde bakteriyemi olur. Başlangıçta multilober tutuluş olması bakteriyemik pnömokok pnömonisi için tipiktir ve kötü bir prognozu gösterir. KOAH, alkolizm, siroz, hematolojik malinyite ve orak hücreli anemi gibi predispozan nedenlerin varlığında bakteriyemi sıklıkla görülür. Parapnömonik plörezinin varlığı bakteriyemiyle sıkı korelasyon gösterir. Bakteriyemi metastatik enfeksiyona yol açabilir: Endokardit, menenjit, artritis, nefrit, perikardit, peritonit, otitis, mastoidit, sinüzit, konjunktivit, subkutan apseler gibi.

4) Akciğer apsesi → Pnömokok serotip 3 sıklıkla bakteriyemi ile seyrederek ve yüksek mortaliteye sahiptir. Diğer tiplere göre serotip 3 'ün akciğer apsesine yol açma riski 2 kat fazladır. Bunun nedeni tip 3 'ün bol miktarda kapsüller materyal üreterek kendini fagositozdan korumasıdır. Pnömokok pnömonisinde (serotip 3 hariç) alveoler duvarlarda nekroz kural olarak olmaz. Yani alveoler çatı korunur. Serotipin 3 'ün diğer adı streptococcus mucosus 'dur.

5) Plevral efüzyon → Parapnömonik plörezi % 25-66 oranında görülür. Bu durumda plevral mesafede enfeksiyon olmaksızın fibrinöz bir plörit hali vardır. Lökosit ve glukoz düzeyleri nisbeten düşüktür. Parapnömonik plörezi genellikle az miktardadır ve 2-3 hafta içinde spontan rezorbe olur. Olguların % 1-10 'nda plevra ampiyemi meydana gelir. Antibiyoterapi pnömokok pnömonisinin progresyonunu engellediği için ampiyem oluşumu nadirdir. Ampiyem, alveoldeki eksudanın aksine kolayca dışarı atılamaz ve organize olarak, akciğerin çevresini zırh gibi saran bir kalınlaşma ile iyileşir.

6) Sarılık → % 2-3 olguda meydana gelir.

*** PNÖMOKOK & PNÖMONİ & PATOGENEZ:**

Alveole ulaşan pnömokok, tip 2 pnömositlere bağlanıp üremeye başlar. Üreyen pnömokoklar epitel, endotel ve lökositlere bağlanırlar. Bu bağlanmadan host hücre yüzeyindeki PAF reseptörleri sorumlu olabilir. Yine pnömokok protein A adezini epitel hücre glikolipid komponenti olan N-asetil hegzozamin galaktoz disakkaridlerine bağlanabilmektedir.

Bir patojen alveole ulaştığında çevresi alveolleri döşeyen sıvıyla sarılır. Bu sıvıdaki nonspesifik antibakteriyel maddelerin etkisiyle (?) pnömokok lizise uğrar. Açığa çıkan bakteri hücre duvarı komponentleri kompleman sistemini aktifler. Endotele bağlanan pnömokoklar bir yandan vasküler bütünlüğün bozulmasına neden olurlarken diğer yandan endotel hücrelerinin aktivasyonuna yol açarlar. Aktive olmuş endotel, PAF gibi prokoagülanları sentezlemekten başka yüzeyinde, adezyon moleküllü ekspresyonunu da artırır. Endotel aktivasyonunun diğer bir eksenini de alveoler makrofaj kökenli IL-1 ve TNF-alfa 'dır.

Pnömokok lizisi sırasında serbestlenen bir intrasellüler protein de oksijene duyarlı, deriye toksik etkili olan pnömolizindir. Pnömolizin, host hücre membranındaki kolesterolle etkileşime girerek çift katlı lipid tabakasında porlar oluşturur. Sonuçta hücre lizise gider. Pnömolizin endotel hasarı yapabilir. Host hücrelerine bağlanıp alternatif yoldan, antikorun Fc kısmına bağlanarak veya direkt C1q 'yü bağlayarak komplemanı klasik yoldan aktive eder. Pnömolizin, siliyer fonksiyonu ve nötrofil lökositin bakterisidal fonksiyonunu bozar. Pnömolizin saf olarak ilgili akciğer segmentine verildiğinde pnömokok

pnömonisinin tüm histolojik özelliklerini gösterir. Fakat pnömokok hücre duvarı fragmanları öyle etkili bir enflamasyon tetikçileridir ki pnömolizin ancak minimum bir katkıda bulunur.

Pnömokoku yüzey fagositozuyla içine alan alveoler makrofaj, TNF-alfa, LTB4, alfa ve beta-interferon, PDGF, TGF-beta, IL-1, IL-6 ve IL-8 salgılar. Gram(+) hücre duvarının major bir komponenti olan lipoteikoik asid IL-8 salınımına neden olur. IL-8 fagositik hücreler dışında, pulmoner epitel, endotel ve fibroblastlardan da salgılanır.

Nötrofillerin alveole kemotaksisine yol açan ajanlar: IL-8, C5a, IL-1, LTB4, TNF-alfa, bakteri duvarının formil methionil peptidleridir. Aktive nötrofiller ekstrasellüler aralığa elastaz, myeloperoksidaz ve oksijen radikalleri serbestler. Myeloperoksidaz, klorür varlığında H₂O₂ 'den süperoksid anyonu ve HOCl oluşturur. Bu radikaller alfa-1 antitripsini oksitleyince molekülün elastaza afinitesi 2000 kat azalır.

IL-1 ve IL-6 karaciğerden CRP salınımına yol açarlar. Enflamasyondan 2 saat sonra IL-6 artmaya başlar ve 12. saatte pik yapar. CRP ise 8. saatte artmaya başlar ve 48-72. saatte pik yapar. CRP, pnömokokların opsonizasyonuna yardımcıdır. Pnömokok hücre duvarının başlıca bileşenleri peptidoglikan ve teikoik asiddir. C polisakkariti, teikoik asidin bir bileşenidir ve peptidoglikana kovalan bağlıdır. C polisakkariti, kolin fosfat bölgesiyle CRP 'yi bağlar.

Bakteriyi fagosit edip öldüren makrofajların salgıladığı IL-6, karaciğerden mannoz bağlayıcı proteinleri salgılatır. Mannoza, insan hücrelerinde olmayan ama bakteri yüzeyinde sıklıkla bulunan bir maddedir. Mannoza bağlayıcı proteinler surfaktant protein A, C1q 'ya benzerler. C1q 'nın yerini alarak kompleman aktivasyonu ve opsonizasyona yol açarlar. Aktive makrofajın salgıladığı TNF-alfa (kaşektin) monositler için kemotaktik bir faktördür ve diğer makrofajları aktive eder.

*** PNÖMOKOK & PNÖMONİ & PREDISPOZİSYON:**

Başlıca predispozan nedenler: Çok küçük veya çok ileri yaş, alkolizm, siroz, lenfoma, lösemi, böbrek yetmezliği, myelom, orak hücreli anemi, splenektomi, diyabet, konjestif kalp yetmezliği, sigara içimi, KOAH, astma, demans, malnütrisyon, serebrovasküler hastalık, abdominal travma, adult coeliac hastalığı, hipogammaglobulinemi, kompleman defektleridir. İmmünolojik predispozan nedenler pnömokok pnömonisine predispozisyon yarattığı gibi dissemine intravasküler koagülasyon eğilimini de artırır.

İnfluenza epidemileri sırasında, erken ilkbahar ve kış aylarında pnömokok pnömonisi sıktır. Bunun başlıca nedeni İnfluenza A enfeksiyonunun respiratuvar epitele pnömokok adezyonunu arttırması ve kış aylarında pnömokok taşıyıcılığının artışıdır. Yine tip 3 parainfluenza virus enfeksiyonu pnömokok pnömonisine predispozisyon yaratır. Pnömokok pnömonilerinin % 50-70 'nde önceden bir üst solunum yolu enfeksiyonu vardır. Digoksin 'in, pnömokokların alt solunum yollarından klirensini azalttığı gösterilmiştir.

Hipogammaglobulinemi, orak hücreli anemi, splenektomi olan olgulara pnömokok profilaksisi amacıyla aylık penisilin tedavisi veya pnömokok aşısı önerilebilir.

*** PNÖMOKOK & PNÖMONİ & PROGNOZ:**

Hastanede yatan pnömokok pnömonilerinin % 5-19 'u ölür. Antibiyoterapi öncesi bu oran % 30 idi. Bakteriyemi varsa mortalite 2 kat artar ve olguların % 15-30 'u ölür. Santral sinir sistemi tutulmuşu varsa mortalite % 60-80 'lere çıkar. Pnömokok pnömonisinde genel olarak mortalite oranı % 18-40 civarındadır. 70 yaşın üstündekilerde mortalite % 50 'lere ulaşmaktadır. Bir çalışmada ilk 24 saat içinde antibiyotik başlananlarda mortalite % 28 'den % 12 'ye kadar düşmüştür. Serotip 3 'de mortalite % 18 iken bakteriyemi yaptıysa bu oran % 51 'e çıkar. Tip 3, adult pnömokokkal bakteriyeminin en sık nedenidir.

Multilober tutuluş, eşlik eden yandaş hastalık (kronik bronşit, amfizem, diyabet, kalp yetmezliği), renal veya hepatik yetmezlik, konfüzyon, hipoksi, üremi, sarılık, hipotansiyon ve lökopeni kötü prognozu gösterir. Pnömokok pnömonisinde mortalitenin en sık gözlendiği aylar İnfluenza epidemileriyle çakışmaktadır.

*** PNÖMOKOK & PNÖMONİ & RADYOLOJİ:**

Pnömokoklar lobar ve lobüler pnömoni nedenidir. Pnömokokun lobar veya lobüler pnömoni yapmasında organizmanın direncinden çok serotipin virulansı önemlidir. % 1 'den az olguda akciğerin tüm lobları tutulurken, % 10-25 olguda birden fazla lob tutulur. Pnömokoklar her ne kadar lobar pnömoni yapma eğilimindeyse de bronkopnömonide yapabilirler. Özellikle serotip 3, pnömokok

bronkopnömonilerinin en sık nedenidir. Ort ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada pnömokok pnömonisi olgularının çoğunda subsegmenter infiltrasyon gözlediklerini belirtmişlerdir. Segmenter veya lobar pnömoni daha çok bakteriyemik olgularda görülür. Pnömokok pnömonisinde en erken patolojik olay terminal hava yollarıyla ilişkili olan tipik bir bronkopnömonidir. Çocukluk, yaşlılık, kronik akciğer hastalığında segmental veya subsegmental tutuluş daha sıktır.

Pnömokok pnömonisi alt loblarda ve üst lob posterior segmentte sıktır. Klinik temizlenme birkaç gün içinde gerçekleşirken radyografik temizlenme klinik iyileşmeyi takiben 6 hafta alabilir. Yaşlılarda pnömokok pnömonisinin atipik lokalizasyonu daha sıktır.

* PNÖMOKOK & PNÖMONİ & TANI:

Pnömokok pnömonisinde balgamın gramla boyaması, balgam kültürüne göre çok daha değerlidir. Balgam kültüründe pnömokokların üreme olasılığı % 50 'den fazla değildir. Yine de olguların yarısında balgam mikroskopisi ve kültürüyle tanı konulur. Yine olguların yarısında serum ve idrarda pnömokok antijenini saptamak mümkün olabilir. Bakteriyemik pnömokok pnömonilerinden 7-14 gün boyunca pnömokok antijeni vücut sıvılarında saptanabilir.

* PNÖMOKOK & PNÖMONİ & TEDAVİ:

Pnömokok pnömonisinde seçkin antibiyotik penisilin G 'dir. Penisilin G, etkisini hücre duvarı üzerinden gösterir. Bakteri hücre duvarı başlıca teikoik asid ve peptidoglikandan oluşur. Peptidoglikan, glikan çatısına peptid zincirlerinin bağlanmasıyla oluşur. Peptid zincirlerinin glikana bağlanması için endopeptidaz, karboksipeptidaz, transpeptidaz gibi enzimlere ihtiyaç vardır. Bakteri hücre duvarının oluşumunda görevli olan karboksipeptidaz, transpeptidaz ve endopeptidaz penisilinle bağlanabildiği için bunlara penisilin bağlayan proteinler denir. Beta-laktam antibiyotikler bu enzimleri inhibe ederek hücre duvarının sentezini durduraktan başka mürein hidrolaz, asetil müramidaz gibi otolizimleri de aktifleyerek hücre duvarını parçatırlar. Peptidoglikan tabakasının destrüksiyonu, dış ortamla sitoplazma içi ozmotik basınç dengesini bozduğundan bakteriyel lizise neden olur. Gram(+) bakterilerin hücre duvarında teikoik asidle beraber birçok kattan oluşan peptidoglikan liflerinin meydana getirdiği tabakalar vardır. Bu lifler oldukça aralıklıdır ve aralarından 100.000 Dalton büyüklüğündeki moleküller geçebilir. Molekül ağırlıkları 700 Dalton civarında olan beta-laktam antibiyotikleri bu tabakayı kolayca geçip penisilin bağlayan proteinlere ulaşabilirler.

Penisilin G 'nin yarılanma ömrü yarım saattir. Ancak plazma aktivitesi 4 saat sürdüğü için stabil kan düzeyi sağlanabilmesi için gerekli dozun günde 6 kez verilmesi gerekir: (6 x 2 milyon ünite) veya (6 x 3 milyon ünite). Penisilin G, pH 5 'in altına düşerse veya 7.5 'un üstüne çıkarsa hızla inaktive olduğu için gastrointestinal sistemden verilemez. Dolayısıyla yukarıdaki dozlar intravenöz kullanım için geçerlidir. İntramüsküler yol kullanılacaksa 2 x 600.000 Ü. prokain penisilin G kullanılabilir yalnız doz yetersiz kalabilir. Amoksisilin veya ampisilin gibi sentetik penisilinler (aminopenisilinler) per oral kullanım için uygundur. Uygun bir antibakteriyel tedaviyle ateş ilk 24-72 saat içinde normale döner.

Pnömokok suşlarında 1967 'den bu yana artan bir penisilin direnci vardır. Pnömokoklarda penisilin direnci ikiye ayrılır:

- 1) Orta derecede direnç (MIC = 0.1-1 mg/L.)
- 2) Yüksek derecede direnç (MIC > 1 mg./L.)

Pnömokoklarda penisilin direnci beta-laktamaz aracılığıyla değil, penisilin bağlayan proteinlerin sensitivitesinin düşmesiyle gerçekleşir. Pnömokoklarda 6 tür penisilin bağlayan protein bulunmaktadır. Bunlardan özellikle PBP1a, PBP2b ve PBP2x 'deki değişiklikler penisilin direncinden sorumludur (Yurdakul AS ve ark. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 398-403). ABD 'deki pnömokokların en az % 10-12 'sinde orta derecede, % 1-2 'sinde yüksek derecede penisilin rezistansı vardır. Fransa, Güney Afrika, İsrail 'de pnömokokların % 10 'u, İspanya, Macaristan 'da % 30-50 'si penisiline dirençlidir. Orta derecede dirençli pnömokok enfeksiyonlarında yüksek doz penisilin, seftriakson, sefotaksim, yüksek derecede dirençli olanlarda vankomisin veya teikoplanin kullanılabilir.

* PNÖMOKOK & TARİHÇE:

Streptokoklar ilk kez 1880 yılında Pasteur tarafından keşfedilmiştir. Akciğer hastalığına yol açtığı için 1880 'lerin sonunda Pnömokok adı verilen bu bakteri 1920 'de pnömoniye yol açan kok çiftleri anlamına gelen Diplococcus pneumoniae olarak adlandırılmıştır. 1974 yılında güncel olarak kullanılan Streptococcus pneumoniae adına kavuşmuştur.

*** PNÖMOKOK & TEDAVİ:**

Pnömonoklara bağlı menenjit, endokardit, ampiyem ve artritte penisilin yüksek doku düzeylerine ihtiyaç vardır. Pnömonoklar tetrasikline dirençlidir.

Pnömonoklarda penisilin direnci ilk kez 1967 'de saptanmıştır. Ülkemizde ilk dirençli suşlar 1992 'de bildirilmiştir. 1992-1997 arasında Türkiye 'deki durum: 1045 pnömonokok suşundan 721 'i (% 69) penisiline duyarlı, % 27'si orta-derecede dirençli, % 4 'ü ise yüksek düzeyde dirençli bulunmuştur (Öncül O ve ark. Flora 1999; 4 [suppl 2]: 3-23).

*** PNÖMOKONYOZ:**

Konis yunanca toz demektir. İnorganik tozlara bağlı akciğer hastalıklarına pnömonkonyoz denir. Silika, kömür tozu, berilyum, alüminyum, kadmiyum, tunsten, nikel, demir, kalay, baryum, fiberglas ve çimento pnömonkonyoz yapabilir. Pnömonkonyoz terimi ilk defa 1866 'da Zenker tarafından kullanılmıştır.

*** PNÖMOKONYOZ & BRONKOALVEOLER LAVAJ:**

Toz maruziyetine bağlı interstisyel akciğer hastalıklarında bronkoalveoler lavaj yapılmasının 3 endikasyonu vardır. Bunlardan biri sarkoidoz, alveoler hemoraji sendromları, maligniteler gibi benzer klinik ve radyografik bulguları verebilecek diğer olasılıkların ekarte edilmesidir. İkinci endikasyon inorganik toz maruziyetinin gösterilmesi ve lavaj sıvısında saptanan partikülün "enerji dispersiv x-ray analiz" yöntemiyle kimyasal yapısının saptanmasıdır. Üçüncü endikasyon alveolit bulgularının gösterilmesidir.

*** PNÖMOKONYOZ & KANSER:**

Pnömonkonyoz olgularında artmış akciğer kanseri riski (2-6 kat) Schuler, Westerholm, Finkelstein, Rubino vb. araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir. Ciddi pnömonkonyotik lezyonları olan olguların daha erken öldükleri için kansere yakalanmadıkları bildirilmektedir.

*** PNÖMOKONYOZ & KLİNİK:**

Mineral tozlarla meydana gelen pnömonkonyozlar yaklaşık 10-15 yıllık bir temastan sonra kendini gösterirler. Kronik pnömonkonyoz tozla temastan genellikle 15 yıl sonra oluşurken subakut pnömonkonyozda ise bu süre 5-15 yıl gibidir. Olay tozla temastan aylar veya haftalar sonra meydana gelmişse akut pnömonkonyozdan bahsedilir. Silikoziste toz yoğunluğunun çok yüksek olduğu durumlarda bu süre 2-3 yıl hatta 5 aya kadar inebilir. Berilyozis için çok daha kısa temaslar yeterlidir. Madenlerde delme ve lağım atma işlerinden önce o alanın ıslatılması veya sürekli olarak su püskürtülerek çalışılması havadaki toz konsantrasyonunu önemli derecede azaltır.

Stannozis kalay (SnO₂), titanozis (TiO₂), baritozis (BaSO₄), kalikozis (mermer, çimento, kireç taşı) pnömonkonyoz örnekleridir.

İnspirasyon ve ekspirasyon arasındaki pulmoner arter sistolik basınç farkı bir çalışmada 25 mm.Hg gibi yüksek bir değerde bulunmuştur.

*** PNÖMOKONYOZ & KÖMÜR MADENCİLERİ:**

Kömür madencileri pnömonkonyozu ilk kez 1800 'li yıllarda tanımlanmış, antrakozis, madencilerin astımı, fitizi gibi isimler verilmiştir. Kömür tozuna maruziyet, kronik bronşit ve amfizem gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Silika tozları, kömür tozlarıyla beraber inhale edildiklerinde her iki tozun ayrı ayrı verilışinden daha şiddetli bir reaksiyon yaratırlar. Kömür madencileri silikozunun özelliği hemen sadece yabancı cisim reaksiyonu uyandıran inert bir tozla, fibrozis yapan silika tozunun beraberce uzun yıllar inhalasyonu sonucu ortaya çıkmasıdır. Hastalık iki dönemdedir: Nodüler pnömonkonyoz, progressif masif fibrozis.

Doğu Pennsylvania 'daki yüksek verimli kömür madencilerinde % 46 basit, % 14 komplike kömür madencileri pnömonkonyozu bulunmuş ikenbatı Colorado 'daki düşük verimli kömür işçilerinde % 5 oranında basit kömür işçileri pnömonkonyozu bulunmuş ancak komplike kömür işçileri pnömonkonyozu görülmemiştir (Morgan WKC et al. Arch Environ Health 1973; 27: 182-9).

*** PNÖMOKONYOZ & KÖMÜR MADENCİLERİ & KLİNİK:**

Bazı olgular asemptomatiktir. En sık semptom kömür tozlarının mukosiliyer transportu bozmasına bağlı kronik bronşitin sonucu olarak kronik öksürük ve balgamdır. Siyah renkli balgam (melanoptysis) progresif masif fibrozis lezyonlarının kavitasyonuna bağlıdır.

Radyolojik olarak yuvarlak opasiteler genellikle üst lobların apikal ve posterior segmentlerinde veya alt lobların süperior segmentlerinde yer alırlar. Nodüller lezyonlar üst zonlardan başlayıp aşağılara doğru ilerler. Nodüller simetrik olma eğilimindedirler ancak asimetrik olup kavitasyona gidebilirler. Radyolojik olarak 1 cm çapa ulaşmış bir yada daha fazla nodüllerin varlığı durumunda komplike kömür işçileri pnömokonyozu yada progresif masif fibrozisten bahsedilir. ILO sınıflamasına göre basit kömür işçileri pnömokonyozu 1,2,3, diye; komplike kömür işçileri pnömokonyozu ise A,B,C harfleriyle sembolize edilir. Kömür tozuna maruziyetin süresi ve yoğunluğu ile kömür madencileri pnömokonyozu radyolojisi arasında korelasyon vardır. Ancak progressif masif fibrozis gelişip gelişmeyeceği tozdan bağımsız olarak kişinin yaşına ve romatolojik hastalıklara eğilimine bağlıdır. Basit kömür madencileri pnömokonyozunda difüzyon kapasitesipek düşmemiş iken komplike olgularda genellikle düşer (Parker JE, Petsonk EL. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998, Chapter 59).

Kömür madencileri pnömokonyozu, silikozisin aksine mikobakteriyel hastalık için risk faktörü değildir. Ancak otopsi çalışmalarında bu madencilerin % 12 'sinde silikotik nodül gözlemlendiğinden kavitasyon ile gelen bir madencide tipik ve atipik mikobakteri için balgam incelemesi yapmak gerekir (Green FHY et al. Am J Ind Med 1989; 16: 605-15).

Kömür madencilerinin pnömokonyozunun tedavisinde maruziyetin sonlandırılması, destek tedavisi (bronkodilatör, antibiyotik, oksijen, influenza ve pnömokok aşısı) vardır. Ciddi havayolu obstrüksiyonu olanlara deneme steroid tedavisi verilir, yanıt alınırsa inhaler steroid tedavi ile devam edilir.

*** PNÖMOKONYOZ & KÖMÜR MADENCİLERİ & PATOLOJİ:**

Kömür madencileri pnömokonyozunun a) akciğerlerde çok miktarda kömür tozu, b) az miktarda ve düzensiz olarak dağılmış fibrozis, c) fokal amfizem olmak üzere 3 histolojik özelliği vardır. Kömür tozuna bağlı olarak respiratuar bronşiyollerin çevresinde kömür toz partikülleri ve makrofajlardan ibaret olan bir lezyon oluşur. Buna kömür makülü denir ve çevresinde genellikle sentasiner amfizematöz değişiklikler vardır. Erken lezyonlarda ince bir retikülün ağı görülebilir. Kronik bronşitin patolojik bulgusu olan müköz bezlerde genişleme, pulmoner arter müküler tabakasında kalınlaşma görülebilir. Toz maruziyeti fazlaştıkça patolojik lezyonlar yoğunlaşır. Daha büyük fibrotik lezyonlara kömür nodülü denir. 7 mm'den küçük olanlar mikronodüler, 7 mm ve üstündekiler makronodüler olarak sınıflandırılır (Kleinerman J et al. Arch Pathol Lab Med 1979; 103: 374-432).

*** PNÖMOKONYOZ & PATOGENEZ:**

Solunum sisteminin partiküle vereceği tepki özellikle partikülün depolandığı yerle ilişkilidir. Krom işçilerinde septum nasi delinmesi, mobilya işçilerinde ise burun kanseri görülmesi bunun örneğidir.

Alveolar makrofajlar bir yandan oksijen radikalleri serbestleyerek enflamasyona neden olurken, diğer yandan fibronektin ve büyüme faktörleri serbestleyerek fibrozise yol açarlar.

*** PNÖMOKONYOZ & PATOLOJİ:**

Lifsel yapıdaki mineraller (asbest, fibröz zeolit, alüminyum silikat, silikon, demir-titanyum, karbon gibi doğal ve izocam-cam yünü gibi yapay maddeler) alveolar makrofajlardan kaynaklanan demir-mukoprotein karışımı bir maddeyle sarılırlar. Yapısında demir bulunan lifler mukoproteinle sarılı ise bunlara ferrijinöz cisimcikler denir. Eğer mineral asbest ise "Asbest body", zeolit ise "Zeolit body" denilir. Çekirdekteki mineralin kesin olarak tanınması, ancak içerdiği Mg, Fe, Ca, silika tür ve miktarlarının gösterilebildiği analitik transmisyon elektron mikroskopuyla mümkün olabilir.

*** PNÖMOKONYOZ & PROFİLAKSİ:**

Akciğerin toz hastalığı olarak bilinen pnömokonyoz silikozis, asbestozis, kömür işçisi pnömokonyozu vb. bir çok patolojinin genel adıdır. Pnömokonyozlar önlenabilir akciğer hastalıklarının başında gelmektedir. Mühendislik önlemleri ile pnömokonyoz yapıcı ajanların en düşük seviyeye indirilmesi ana önlem olmakla beraber bunun her zaman sağlanamadığı durumlarda erken tanı ile maruziyetin sonlandırılması ve progresyonun önlenmesi çoğunlukla olasıdır. Ondokuzuncu yüzyılın

başlarında görülen silikozis-kömür işçisi pnömokonyozu salgılarından sonra bu konuda ciddi önlemler alınması gündeme gelmiştir.

*** PNÖMOKONYOZ & RADYOLOJİ:**

Pnömokonyozlara bağlı radyolojik bulgular öncelikle akciğerin 1/3 periferinde yerleşirler. Asbestozis haricindeki pnömokonyozlar genellikle plevrayı tutmazlar.

► Küçük yuvarlak opasiteler: çapları 1.5 mm ‘den küçük ise "p", çapları 1.5-3 mm arasındaysa "q", çapları 3-10 mm arasındaysa "r" diye adlandırılır.

► İnce, orta ve kaba düzensiz gölgelere "s", "t", "u" denir.

► Büyük opasiteler görülüyorsa bu durumda progressif masif fibrozisten söz edilir. Büyük opasiteler ise A, B, C diye sınıflandırılır.

→ A kategorisindeki opasitelerin çapı tek ise 1 cm ‘den büyük, birkaç tane ise toplam çapları 5 cm ‘in altındadır.

→ B kategorisindeki opasiteler A ‘dan daha büyüktür ama toplam alanları sağ akciğerin üst zonunu geçmez.

→ C tipi opasitelerin toplam alanları ise sağ akciğer üst zon sahasından daha fazladır.

*** PNÖMOKONYOZ & TÜBERKÜLOZ:**

Pnömokonyozların en ağır komplikasyonu tüberküloz enfeksiyonudur. **BAKINIZ SİLİKOTÜBERKÜLOZ**

*** PNÖMOMEDİYASTEN: BAKINIZ MEDİYASTEN & AMFİZEM**

*** PNÖMONEKTOMİ: BAKINIZ AKCİĞER & REZEKSİYON**

*** PNÖMONİ:**

Akciğer parankiminin yangısına pnömoni denir.

*** PNÖMONİ & AKCİĞER OSKÜLTASYONU:**

Büyük havayollarında (trakea ve ana bronşlar) türbülant hava akımı lümenin periferinde, çepere sürtünen, bifurkasyonlara çarpan ve bu nedenlerle türbüstasyonlara uğrayarak ses titreşimleri ortaya çıkaran akımdır. Türbülant akımın ortaya çıkardığı titreşimler 200-2000 Hz. frekansında karışık seslerdir. Toraks duvarından duyulan solunum sesleri, lob ve segment bronşlarında inspirasyon ve ekspirasyon esnasında meydana gelen hava akımlarının türbülant komponentinden kaynaklanır. Göğüs duvarına ulaşan sesler 200-600 Hz. ‘lık titreşimlerden ibarettir. Düşük frekanslı sesler göğüs çeperine ulaşmakta, yüksek frekanslı sesler ise alveol sisteminde soğurulmaktadır. Pnömoni nedeniyle alveolde konsolidasyon meydana gelince bu soğurulma işlemi de olmayacağından solunum sesleri şiddetlenmiş olarak duyulur. Sanki trakea üzerinden duyulan sese benzeyen bu sese "süflü tüber" denir.

Pnömoni olduğunu bildiğimiz birisinde solunum sesleri azalmışsa bu ilk planda parapnömonik plörezi gibi bir komplikasyonun oluştuğunu düşündürmelidir. Ses veya ışık gibi her türlü dalga hareketinin dansitesi değişik ortamlardan geçerken kırıldığı veya dağıldığını bilmekteyiz. Plevrada toplanan sıvı akciğer dokusuna göre değişik dansitede bir ortam meydana getireceğinden ses dalgaları yansıyor dağılırlar ve solunum sesleri azalır.

Pnömonide enflamasyonun daha intersisyel olduğu ilk dönemlerde ve rezolüsyon döneminde ince raller duyulabilir. Büyük havayollarındaki sekresyon kendini kaba ral, segment, subsegment ve terminal bronşyoller arasındaki sekresyon ise kendini orta ral şeklinde gösterir.

Radyolojik bulgu veren pnömonilerin % 25 ‘nde oskültasyon bulguları normaldir.

*** PNÖMONİ & ATİPİK:**

Klasik bakteriyel pnömonilerde üşüme-titrelemeyle yükselen ateş, pürülan balgam ve göğüs ağrısı varken atipik pnömonilerde bu bulguların çoğu olmayıp sinsi bir başlangıç, nonproduktif öksürük, farklı radyolojik görünüm, ekstrapulmoner organ tutulumuna bağlı semptom ve bulguların ön planda görülebilmesi ve beta-laktam antibiyotiklere yanıt vermeme gibi özellikler vardır. Daha çok gençlerde subfebril ateş, halsizlik, baş ağrısı gibi prodromal belirtiler ile birlikte öksürük, hırıltılı solunum gibi yakınmalarla karakterize radyolojik olarak genellikle bilateral yamalı infiltratların görüldüğü, fizik

muayene ve radyolojik bulgular arasında çoğu kez uyumsuzluk olan pnömonilerdir. Atipik pnömonide dispne ve ince raller olmasına rağmen radyolojik görünüm mevcut olmayabilir.

Atipik pnömoni yaşlıda nadirdir. Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Coxiella burnetti başlıca atipik pnömoni nedeni ajanlardır. Tüm pnömonilerin % 10-20 'si atipik pnömonidir. Pozitif soğuk aglütinasyon reaksiyonu veren pnömonilerin % 90 'nda etken Mycoplasma pneumoniae 'dir. Bir atipik pnömoni vakasına splenomegalinin eşlik etmesi öncelikle Chlamydia psittaci enfeksiyonunu düşündürür.

*** PNÖMONİ & ATİPİK & TARİHÇE:**

İlk kez 1938 'de Reimann bazı pnömonilerin pnömokoksik pnömoniden farklı bir klinik sergilediklerini gözlemiştir. Reimann 'ın ortaya attığı atipik pnömoni deyimi aslında bir akut solunum yolu enfeksiyonunu tanımlamaktaydı. Eaton etkeninin ve ardından Mycoplasma pneumoniae 'nin bulunmasıyla atipik pnömoniye neden olan mikroorganizma ailesi genişlemiş, 1976 'da buna Legionella türleri, 1986 'da Chlamydia pneumoniae eklenmiştir.

*** PNÖMONİ & EGZOJEN LİPOİD:**

Yağlı materyalin inhalasyonu veya aspirasyonu ile oluşmaktadır. Gaz yağı, benzin, mobilya cilası, tutuşturucu sıvılar ve diğer petrol çözücülerin aspirasyonu en sık görülen hidrokarbon zehirlenmesi nedenidir. Bu maddelerin doğrudan havayollarına alınması veya sindirim sistemine alındıktan sonra kusma sonrası havayollarına aspirasyonu durumunda akciğerler etkilenir. Yoğun hidrokarbon aspirasyonu akciğer ödemi, hemoptizi ve solunum yetmezliğine neden olmaktadır. Egzojen lipoid pnömoni, mineral yağların, hayvani/bitkisel yağların, yağlı burun damlalarının, oral laksatiflerin ve daha az sıklıkla da yağ buharlarının aspirasyonu ile gelişebilir.

*** PNÖMONİ & EGZOJEN LİPOİD & HİSTOLOJİ:**

Bitkisel ve mineral yağlar (parafin gibi) emülsiyon haline getirilebildikleri için ekspektasyonla atılabilirler. Dolayısıyla akciğerde önemli bir hasar meydana getirmezler. Hayvansal yağlar ise akciğerdeki lipazlarla parçalanıp yağ asitlerine dönüştürülürler. Bu yağ asitleri hemorajik bronkopnömoni ile karakterize ciddi bir enflamatuvar reaksiyona neden olurlar. Histolojik olarak intraalveoler köpükümsü materyalin serbest halde veya makrofaj içinde bulunduğu gözlenir. Yağ moleküllerin akciğerde yeterli bir süre persiste olması fibrozis ile sonuçlanır.

*** PNÖMONİ & EGZOJEN LİPOİD & KLİNİK:**

En sık görülen semptomlar öksürük, dispne, ateş, göğüs ağrısı ve hemoptizidir. Hastalığın başlangıcı akut olabilir, ancak genellikle kronik bir seyir gösterir ve buna kilo kaybı eşlik eder. Olguların yarısında hiçbir klinik bulgu yoktur ve hastalık tesadüfen çekilen akciğer grafisi ile saptanır. Spesifik bir radyografik bulgusu yoktur. Hastalık kendini radyolojik olarak rezolüsyona gitmeyen bir pnömoni ile gösterebilir. Alt zonlar ve sağ taraf daha çok etkilenir. Radyolojik olarak sıklıkla bilateral ve retiküler dansite artışları görülür. Bununla beraber solid lipoid granülomlar, malinyiteyi andıran daha geniş konsolidasyonlar, segmenter/lober pnömoniler, alveoler/intersisyel tip opasitelere rastanılabilir. Lokalize infiltrasyonlar (Parafinoma) sıklıkla bronş karsinomunu taklit eder.

Tedavi semptomatiktir. Mineral yağ içeren laksatif ve burun damlalarının kullanımından kaçınmak gerekir.

*** PNÖMONİ & EPİDEMİYOLOJİ:**

Pnömoni insidansı binde 1-12 arasındadır. İnsidans yaşlı ve çocuklarda yükselir. 5-60 yaş arasında ölüm oranı binde 1-5 arası iken 0-5 yaşta bu oran binde 12-35 'lere çıkar. 65 yaşın üstündekilerde ölüm oranı binde 25-44 civarındadır.

*** PNÖMONİ & EPİDEMİYOLOJİ & PEDİYATRİ:**

Dünya Sağlık Örgütü 'nün 1999 yılı verilerine göre Dünyada her yıl 5 yaşın altında 10.5 milyon çocuk önlenebilir ve tedavi edilebilir sadece 5 hastalık nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Bu ölümlerin % 28 'nden solunum yolu enfeksiyonları sorumludur. Yaşamın ilk yılında, alt solunum yolu enfeksiyonlarının insidansı yılda 100 çocuk başına 30-35 olgudur ve bunun tahminen % 10 'nu pnömoniler oluşturmaktayken, pnömoni insidansı ikinci ve üçüncü yıllarda doruk düzeye çıkarak yılda

100 çocuk başına 4-5 olguya ulaşır. Yaşamın ilk 5 yılı alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık görüldüğü dönemdir. On yaş üzerinde ise insidans yılda 100 çocuk başına 1 olgudur. Erkek çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyon insidansı ilk 10 yaşta daha yüksek iken adolesan dönemde oran eşitlenir.

Tüm toplum kökenli pnömonilerin % 37 'si çocukluk yaş grubunda görülmekte ve pediatrik yaş grubunda ayaktan tedavi edilen hastaların % 23 'ü pnömoni tanısı almaktadır (Henrickson KJ. Sem Pediatr Infect Dis J 1998; 9: 217-33).

* PNÖMONİ & ETİYOLOJİ:

Pnömonilerin % 60-80 'i bakteri, % 10-20 'si atipik etkenler, % 10-15 'i viruslarla meydana gelir. Pnömonide ajan akciğere şu yollarla gelebilir:

- 1) Orofarinjeal floradan aspirasyonla
- 2) Çevresel atmosfer veya nebulizer cihazdan inhalasyonla
- 3) Alt solunum yolu hastalığı nedeniyle kolonize olmuş bölgeden
- 4) Hematojen yolla
- 5) Akciğere komşu dokulardan

Bakterilerin akciğere en sık ulaşma yolu orofarinjeal sekresyonların mikroaspirasyonudur. Pnömoniye neden olan pek çok mikroorganizma (Pnömokok, Hemofilus influenza, Staphylococcus aureus, anaerobik bakteriler) orofarinksin kommensalıdır. Yapılan çalışmalarda normal insanların % 45 'nde, bilinç bozukluğu olanların % 70 'nde derin uyku sırasında mikroaspirasyonlar olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu olguların tümünde pnömoni meydana gelmemektedir. Bunun bir nedeni aspirasyonla alınan bakteri sayısı, bir diğer nedeni ise solunum yollarının normal savunma mekanizmalarıdır. 100.000 mikroorganizmanın aspirasyonu alveoler makrofajlarca tamamen elimine edilebilirken inokulumda 1.000.000 bakteri olması alveole ılımlı bir nötrofil kemotaksisine neden olur. 100 milyondan fazla mikroorganizma gelirse T ve B lenfositleri de devreye girerler. Normal havayolu savunma mekanizmaları sayesinde karinadan sonrası steril tutulur.

* PNÖMONİ & FİZİK MUAYENE:

Unutmayalım ki akciğer yüzeyinden 4-5 cm 'den daha derinde bulunan pnömonilerde pnömonik konsolidasyona ait fizik muayene bulguları tesbit edilemiyebilir. Diğer yandan 1 haftalık tedaviye rağmen olguların % 20-40 'nda fizik muayene bulguları kaybolmayabilir. Başlıca bulgular:

► TAŞİPNE: Pnömonide açığa çıkan enflamatuvar mediyatörler nedeniyle Hering-Breuer vagal inhibitör-inspiratuvar refleksin sensoriyel reseptörlerinin duyarlılığı artar. Sonuçta sık ama yüzeysel ventilasyon ortaya çıkar. Hiperpne, bronşiyal ölü boşluk ventilasyonunu artırır. Vagotomize köpeklerde pnömoni, respirasyon oranını etkileyememiştir.

► UYKUYA EĞİLİM: IL-1, TNF-alfa ve alfa-2 interferonun somnojenik ve depressif etkileri vardır.

► BALGAM PÜRÜLANSI: Nasıl apselere sarı-yeşil rengi veren nötrofil lökosit, makrofaj ve nekrotik debris ise balgamda da aynı elemanların olması balgama sarı-yeşil renk ve koyu kıvam kazandırır. Bu renkten başlıca polimorf nüveli lökositlerden kaynaklanan verdoperoksidaz enzimi sorumlu tutulmuştur. Normalde mukusun viskozitesi başlıca submukozal bezler ve goblet hücrelerince sentezlenen glikoproteinlerce düzenlenirken enflamatuvar hücrelerden kaynaklanan DNA viskoziteyi anlamlı derecede artırır.

► HİPOKSEMİ: Alveoler konsolidasyonun neden olduğu ventilasyon/perfüzyon dengesizliği nedeniyle orta derecede hipoksemi vardır. Diğer yandan akut solunum yetmezliğine girmiş pnömonilide kemoreseptörler üzerinden oluşan hiperventilasyon akut respiratuvar alkalozu yol açar (CO₂ bir asid anhidridir 'dir). Akut alkaloz ise hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu atenuye ederek hipoksemiye artırır. Enflamatuvar ürünlerin (TNF-alfa) yarattığı vazodilatasyon ise bu şant fraksiyonunu iyice artırır.

► RÖLATİF BRADİKARDİ: Mycoplasma, Legionella, Chlamidya, viruslar, tularemi 'de gözlenebilir.

* PNÖMONİ & GRAM-NEGATİF BAKTERİ:

Sağlıklı insanların % 2-11 'nde, hastanedeki hastaların % 30-40 'nda florada Gram-negatif bakteri kolonizasyonu vardır. Hastanede yatan ve kronik hastalığı olanlarda ise taşıyıcılık oranı % 60-75 'lere çıkar. Antibiyoterapi hem kolonizasyon işlemini hem de kolonize bakteri sayısını artırır.

Gram-negatif pnömoniler genelde multifokal, bilateralidir. Alt lob tutuluşu dominanttır. En sık birleşme eğiliminde olan ufak, düzensiz sınırlı nodüler veya yama tarzı infiltrasyonlar vardır. Genel olarak mortalite % 5-30 arasındadır.

Gram-negatif basil hücre duvarındaki lipopolisakkaritler Hageman faktörünü ve properdin üzerinden komplemanın alternatif yolunu aktiflerler. Lipopolisakkaritler ilk olarak lipopolisakkarit bağlayan plazma proteinlerine bağlanırlar. Sonra bu kompleks monosit ve makrofajlardaki CD14 reseptörleriyle endotel hücrelerindeki diğer reseptörlere bağlanarak sitokin üretimi ve kompleman aktivasyonuna neden olur. Hayvanlara endotoksin verilmesi metabolik asidoz + hiperventilasyona yol açar. Endotoksin hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu bozar ve pulmoner vasküler permeabiliteyi artırır.

*** PNÖMONİ & HASTANE KÖKENLİ: BAKINIZ PNÖMONİ & NOZOKOMİYAL**

*** PNÖMONİ & HİPERSENSİTİVİTE:**

Diğer adı ekstresek alerjik alveolittir. İlk kez Ramazzini tarafından 1713 yılında ifade edilmekle beraber Camphell 1932 yılında modern anlamda hastalığın tarifini yapmıştır.

*** PNÖMONİ & HİPERSENSİTİVİTE & ETİYOLOJİ:**

Sıcak ve nemli ortamda saman, çürümüş yaprak, gübre gibi bitkisel maddelerin üzerinde üreyen termofil aktinomiçesler başta çiftçi akciğeri olmak üzere hipersensitivite pnömonisine yol açan en sık antijen kaynağıdır. Çiftçi akciğeri daha çok samanların depolandığı geç sonbahar ile erken ilkbahar arasında görülür. Kaz, ördek, tavuk, hindi, güvercin ve muhabbet kuşu gibi hayvanların tüyleri ile havaya karışan proteinleri de hipersensitivite pnömonisine yol açabilmektedir. Plastik sanayinde kullanılan izosiyanat ve anhidritler de haptene görevini görüp havayolu proteinlerini antijenik hale sokup hipersensitivite pnömonisine neden olabilirler. Sorumlu ajana göre hipersensitivite pnömonisine özel isimler verilebilmektedir: Çiftçi akciğeri (*Thermoactinomyces vulgaris*, *Micropolyspora faeni*), kuşçu akciğeri, kahveci akciğeri, peynirci akciğeri (*Penicillium*) gibi. Kültür mantarı üretenlerde (mushroom disease), Kanada kavağı kabuğu soyanlarda (Mapple Bark Stripper's Lung), çürümekte olan şeker kamışı tozlarıyla ortaya çıkan bagassozis, küflü talaş tozlarıyla meydana gelen sequiosis, pamuk tozlarıyla ortaya çıkan bisinosis, kuş besleyenlerin akciğer hastalığı diğer örneklerdir. Sequiosis, bagassozis 'te antijen *Aspergillus fumigatus* 'tur. Kahve ve odun tozu da ekstresek alerjik alveolit yapabilir. Soğutucu sistemlerin suyu içinde kolonize olan "makine operatörü akciğeri" diğer bir örnektir.

*** PNÖMONİ & HİPERSENSİTİVİTE & KLİNİK:**

Klinik bulgular, maruz kalınan organik antijenin konsantrasyonuna, temas süresine, maruziyet sıklığına, partikül boyutuna, antijenin çözülebilirliğine, solunum sisteminin savunma mekanizmalarının etkinliğine, işin yapılış şekline göre değişebilir (Rose C, King TB. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1-2).

Hipersensitivite pnömonisinin akut, subakut ve kronik formları vardır. Antijen maruziyetinden 2-9 saat sonra titreme, ateş, halsizlik, baş ağrısı, kuru öksürük, nefes darlığı ortaya çıkar ve yeni maruziyet olmadıkça 24 en geç 72 saat sonra kendiliğinden düzelir. Atak şiddeti, maruz kalınan antijen miktarına ve süresine göre değişir. Fizik muayenede taşipne, taşikardi, siyanoz, bazallerde ince raller bulunur. Lökositoz, nötrofili, eozinofili, lenfopeni, bronkoalveoler lavajda nötrofili, akciğer grafisinde bilateral retikülönodüler görünüm görülebilir. Ancak hipersensitivite pnömonisinin atopik bir hastalık olmadığı, IgE yüksekliği ve eozinofilinin alışılmış olmadığı unutulmamalıdır. Olguların % 20-40 'ında bronşiyal hiperreaktivite vardır. Toraks YRBT 'de yama tarzındaki lezyonların arasında 5 mm. 'den küçük nodüller vardır. Olguların yarısında romatoid faktör pozitifdir. Solunum fonksiyon testinde restriktif patern ancak bazen bronkodilatör tedaviye cevap vermeyen bir obstrüktif patern vardır. Difüzyon kapasitesi düşmüştür. Arter kan gazlarında tip I solunum yetmezliği vardır. Ancak bronkoalveoler lavaj bulguları ile radyolojik değişiklikler, akciğer fonksiyonları veya hastalığın evresi arasında net bir ilişki gözlenmemiştir (Cormier Y et al. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 843-7).

Hipersensitivite pnömonisi sigara içenlerde daha düşük insidansla görülür. Bunun nedeni belki de sigaranın içindeki kimyasalların antikör yapımını baskılaması, T helper lenfosit yüzdesini azaltması, makrofaj fonksiyonlarını bozmasıdır (Aubrey MC et al. Clin Chest Med 2000; 21: 11-35).

*** PNÖMONİ & HİPERSENSİTİVİTE & PATOLOJİ:**

İnhale edilen organik antijenlere karşı lokal granümatöz bir yanıt vardır. İlk 4-72 saatte dokuda immün kompleksler vardır. Akut evrede histiyosit, lenfosit, plazmosit infiltrasyonu ile karakterize bir interstisyel pnömoni ile nekroz içermeyen ancak dev hücreler içerebilen epitelioid granülomlar gözlenir.

Dev hücreler, Langhans veya yabancı cisim tipi dev hücrelerdir. Lenfositik bir alveolit olup bronkoalveoler lavaj sıvısında en yüksek lenfosit oranları yapan hastalıktır. Granülomlar bronşlara yakın veya subplevral değildir, gruplar halinde bulunmazlar. CD8(+) lenfositlerin alt solunum yollarında birikmesiyle karakterizedir. Hipersensitivite pnömonisi bronkoalveoler lavaj sıvısında en yüksek sayıda lenfositik alveolit yapan hastalıktır. Sıvıda CD4/CD8 oranı düşer. Bronkoalveoler lavaj sıvısında mast hücreleri, plazmositler dışında köpüksü sitoplazmalı alveoler makrofajlar görülebilir. Kolesterol, mononükleer fagositlerin antijen sunma yeteneklerini arttırmaktadır. Olguların % 25-50 'sinde bronşiyolit obliterated, % 15-20 'sinde organize pnömoni saptanabilir. Antijenle temas kesildikten sonra granülomlar ve respiratuar bronşiyolit ortadan kaybolur. Geride sadece interstisyel inflamasyonla fibrozisin kalması tanı problemleri yaratabilir (Uzaslan EK. Akciğer Arşivi 2003; 4: 50-9).

*** PNÖMONİ & HİPERSENSİTİVİTE & PATOGENEZ:**

Organik aeroallerjenlere verilen tip III, tip IV hipersensitivite reaksiyonları ve kompleman aktivasyonu patogeneze rol oynamaktadır. Antijen-antikor kompleksi nötrofillerden hidrolitik enzimlerin açığa çıkmasına, bu da vaskülit ve nekroza yol açar. Ancak komplemanın fazla tüketilmediği gösterildiğinden tip IV reaksiyonun daha önemli olduğu düşünülmektedir.

*** PNÖMONİ & HİPERSENSİTİVİTE & PROGNOZ:**

Prognoz, hipersensitivite pnömonisinin tipine ve coğrafyaya göre değişir. Quebec (Kanada)'da çiftçi akciğer olanlar çiftçiliğe devam etseler bile prognoz iyidir. Oysa Finlandiya 'da prognoz kötüdür. Kuşçu akciğerinin prognozu Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde iyi iken Meksika'da kötüdür. Meksika 'da 5 yıllık ölüm oranı % 30 'dur. Kronik hipersensitivite pnömonisinin prognozu akut hipersensitivite pnömonisinden daha kötüdür.

*** PNÖMONİ & HİPERSENSİTİVİTE & RADYOLOJİ:**

Akut hipersensitivite pnömonisinde daha çok alt lobları tutan buzlu cam görünümü, konsolidasyon, diffüz nodülasyonlar, fibroze bağlı lineer opasiteler görülebilir. YRBT 'de 2-4 mm çaplı sentrilobüler nodüllerin sınırları oldukça belirgin olup plevra ve bronş ağacından uzakta lokalize olmuşlardır. Tıkalı bronşiyollere bağlı aşırı hava lobüller ve buzlu cam görünümünün beraberliği YRBT 'de "çılgn kaldırım taşı" görünümüne neden olabilir.

*** PNÖMONİ & HİPERSENSİTİVİTE & TANI:**

Tanıda majör kriterler: a. uygun bir antijene maruziyet öyküsünün alınması, b. hipersensitivite pnömonisi ile uyumlu semptomlar, c. radyolojik olarak hipersensitivite pnömonisi ile uyumlu bulgular olmasıdır. Minör kriterler ise a. bibaziller raller, b. hipoksemi, c. difüzyon kapasitesinde düşme, d. bronkoalveoler lavaj sıvısında lenfositoz, e. pozitif doğal maruziyet, f. hipersensitivite pnömonisi ile uyumlu histopatolojik bulgulardır.

Serolojik testlerde yıllarca pozitif kalabilen presipitan antikorlar saptanabilir. Hipersensitivite pnömonisine yol açmış antijene karşı oluşan antikorların (IgG, IgA, IgM) serum veya bronkoalveoler lavaj sıvısında gösterilmesi önemlidir. Yalnız bu antikorların hastalığı değil sadece maruziyet veya duyarlılığı gösterdiği unutulmamalıdır. Cilt testleri tanıda faydalı olmayıp standart antijen preparatları da yoktur. Diğer yandan gecikmiş tip cilt reaktivitesi sarkoidozda olduğu gibi baskılanmıştır. Bronkoalveoler lavaj işlemi hipersensitivite pnömonisinin idiyopatik akciğer fibrozisi ve diğer interstisyel akciğer hastalıklarından ayırımında kullanılır. Duyarlı kişilerde antijen temasından sonra bronkoalveoler lavaj sıvısında plazma hücreleri artmaktadır. Bronkoalveoler lavaj sıvısındaki plazma hücresi yoğunluğu alveolit ile korelasyon göstermektedir. Provokasyon testleri sadece ekstresek allerjik alveolit tanısının konulamadığı, şüphede kalınan durumlarda uygulanmalıdır. Klinik bulguların hipersensitivite pnömonisi düşündürdüğü bir olguda presipitan antikorlar gösterilememiş ise provokasyon testi yapılabilir. Provokasyon testlerinin özgüllüğü % 95 olmakla beraber duyarlılığı % 45-85 arasında değişmektedir (Uzaslan EK. Akciğer Arşivi 2003; 4: 50-9).

*** PNÖMONİ & HİPERSENSİTİVİTE & TEDAVİ:**

Akut hipersensitivite pnömonisi olguları yeni maruziyet yoksa birkaç gün içinde iyileşirler. Maruziyet sonlandırılmış ise kronik hipersensitivite pnömonisi olguları da 1 ay içinde iyileşirler. Hasta ortamdan uzaklaştırılamıyorsa özel maskeler kullanılır. Ağır olgularda kortikoterapi gerekebilir. İlk 2

hafta 40-60 mg prednizolon verilir. Daha sonra azaltılarak 1-2 ayda kesilir. Steroid tedavisinin prognoza etkisi yoktur. Olguların % 10-30 'u akciğer fibrozisine gider.

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & AKUT:**

Patolojik incelemede ARDS 'nin patolojik benzeri olan diffüz alveoler hasarın organize dönemiyle uyumlu bulgular vardır. Histopatolojik incelemede epitelyal ve endotelyal hasar bulguları mevcuttur. Ödemli bir stroma zemininde yoğun bir interstisyel fibroblast proliferasyonu gözlenir (Çelikel Ç. Turkish Respir J 2000; 1: 54-9). Hyalin membranlar, fibrinöz eksuda, interstisyel ve alveoler ödem belirgindir. Hastalık organizasyon dönemine girdikçe tip 2 pnömositler çoğalır, hyalin membranlar ve eksuda rezorbe olup yerini fibroblastlara bırakır. Akut interstisyel pnömoni, diffüz interstisyel fibrozis ile karakterizedir. Kalınlaşmış alveoler septalarda miksomatöz bir stroma içinde mononükleer hücreler gözlenir. Aslında bu görünüm usual interstisyel pnömonide gözlenen fibroblastik odaklara benzer. Ancak tek farkı diffüz olmasıdır. Her iki hastalıkta da stromada proteoglikan depolanması vardır.

Akut interstisyel pnömoninin histolojisi olan difüz alveoler hasar, ARDS dışında bağ doku hastalıkları, sitotoksik ilaçlar, toksik gaz inhalasyonu ve kemik iliği transplantasyonunda da görülebilmektedir. Patogeneizde epitel hücre hasarı temel rolü oynar. Epitel hasarı, alveolün içine plazma proteinlerinin sızmasına neden olur. Tamir için epitelin yerine konması, alveoler boşluktaki proteinlerin emilmesi lazımdır. Alveoler boşluktaki fibrinin temizlenmesinden alveoler epitel ve makrofajlar sorumludur. Alveol içinde zaten doku plazminojen aktivatörü olduğu için fibrinolitik aktivite hakimdir. Bu aktivite baskılanmışsa, alveol içi eksuda temizlenemezse fibroblastların invazyonuna uğrar. Tip 2 pnömositler hasarlı bazal membranı çoğalarak örterler.

Hastalık 50 yaş civarı gözlenir. Öyküde çoğu zaman akciğer hasarını tetikleyen bir faktör (travma, cerrahi, transplantasyon) vardır. Akut başlangıçlı bir dispne ve solunum yetmezliği ile ARDS 'yi taklit eder. Ama çoğunlukla olgularda viral enfeksiyonu düşündüren bir prodroma dönemi bulguları vardır. Olguların yarısında ateş vardır. Steroide yanıt kötü olup medyan sağkalım 1-2 ay gibidir (Katzenstein AL, Myers JL. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1301-15).

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & DESKUAMATİF & KLİNİK:**

Deskuamatif interstisyel pnömoni tipik olarak 40-50 yaşlarında, sigara içen erkeklerde, kadınlara oranla iki kat daha sık görülür. Etyolojide sigara dışında en fazla suçlanan etken viral enfeksiyonlar olmakla beraber, klinik ve patolojik şüphelere rağmen tekrarlayıcı kültür ve seroloji negatifliği ve histopatolojik viral inklüzyon cisimlerinin saptanamamasından dolayı kanıtlanamamıştır (Esme H ve ark. Akciğer Arşivi 2005; 6: 40-3). Hastalık haftalar veya aylar içinde yavaş yavaş ilerleyen öksürük ve nefes darlığı ile subakut bir tabloda ortaya çıkar. Hastaların yarısında el parmaklarında çomaklaşma görülmektedir. Solunum fonksiyon testleri restriktif patern gösterir, karbon monoksit difüzyon kapasitesi azalır ve arter kan gazı analizinde hipoksemi vardır.

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & DESKUAMATİF & PATOLOJİ:**

En önemli patolojik bulgu alveoler boşlukları dolduran makrofajlardır. İlk zamanlar bu hücrelerin alveoler septalardan dökülen (deskuame olan) hücreler olduğu sanıldığı için hastalığa deskuamatif interstisyel pnömoni denilmiştir. Bu makrofajlar kompleks fagolizozomlardan oluşan sarı-kahverengi bir pigment taşıyan ince granüller içerebilirler. Bu makrofajların respiratuar bronşiyolit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıklı hastalarda bulunan sarı-kahverengi (Dustry-brown) pigmentlere benzerlik göstermesinden dolayı ikisinin aynı antite olduğu savunulmakla birlikte, deskuamatif interstisyel pnömoninin difüz oluşu, alveol duvarı kalınlaşmasının ve plazma hücre infiltrasyonunun daha az olması ayırıcı özellikleridir. Alveoler septalarda kalınlaşma, alveoler epitelde hiperplazi saptanabilir. Histolojik görünüm bir alandan diğerine çok değişmez (Katzenstein AL, Myers JL. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1301-15).

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & DESKUAMATİF & RADYOLOJİ:**

Direkt radyografi hastaların yaklaşık % 22'sinde normaldir, % 46-73'ünde normal akciğer volümü ile birlikte özellikle alt akciğer zonlarında bilateral retiküler lezyonlar dikkati çeker. Deskuamatif interstisyel pnömoninin karakteristik özelliği olan ince opasiteler ve konsolidasyon, hastaların sadece %25-33'ünde görülür (Feigin DS, Friedman PJ. Am J Roentgenol 1980; 134: 91-9). YRBT hastalığı belirleme ve tutulum derecesini tanımlama açısından standart akciğer grafisinden daha hassastır.

YRBT’de orta ve alt akciğer zonlarında buzlu cam görüntüsü hastaların % 73’ünde vardır. Lezyonların %59’u subplevral, %23’ü ise yama tarzındadır. Buzlu cam görünümü sıklıkla geri dönüşlüdür ve nadiren fibroze doğru progresyon gösterir (Gould TH et al. Anaesth Intensive Care 1998; 26: 677-80). Akira M ve ark. deskuamatif interstisyel pnömonili 8 hastanın YRBT bulgularının ortalama 3.2 yıl takiplerinde, steroid tedavisiyle tüm hastalarda buzlu cam görüntüsünün gerilediğini, ancak 3 hastada tekrarladığını göstermişlerdir (Thorax 1997; 52: 680-93). Bal peteği görünümü hastaların üçte birinde görülür. Fibrozis hafiftir, özellikle akciğer bazalini ve subplevral alanları tutar. YRBT biyopsi bölgesinin ve büyüklüğünün saptanması, biyopsinin alınma yöntemi ve yorumlanmasında da en iyi yol göstericidir. YRBT bulguları hastalığın histopatolojisi ile de ilişkilidir. Örneğin buzlu cam görünümü aktif alveolit alanlarını, retiküler görünüm fibrozisi, yaygın bal peteği kistleri ise hastalığın ileri dönemde olduğunu gösterir. YRBT’nin aktivite ve tedaviye yanıtı gösteren en iyi teknik olduğu bildirilmektedir. Yoğun buzlu cam, az miktarda bal peteği görünümü tedaviye iyi yanıtı gösterirken, bal peteğinin belirgin olması yetersiz yanıtı veya yanıtsızlığı gösterir.

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & DESKUAMATİF & TANI:**

Ayrıntılı klinik ve radyolojik değerlendirme en önemli tanısal yöntemler olmakla birlikte kesin tanı histolojik olarak tanımlanır. Transbronşial akciğer parankim biyopsisi pulmoner lezyonların yamalı karakterde ve daha çok periferik olmasından dolayı küçük boyuttaki biyopsi örneklerinin değerlendirilmesinde hatalara yol açabilir. Transbronşial biopsi çoğunlukla ayırıcı tanıda önemli olan sarkoidozis, malignite veya enfeksiyon gibi hastalıkları ekarte etmek için kullanılır. Açık akciğer biyopsisi, interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında altın standart olarak kabul edilmesine rağmen sık yapılmamaktadır. Düşük biyopsi oranı; bu yöntemin invaziv karakterde olmasına ve pek çok hastanın cerrahiyi kabul etmemesi veya cerrahiyi kaldıramayacak kadar yaşlı ve zayıf olmasına bağlanmaktadır. Pass HI ve ark. immüno-suprese hastalarda uygulanan açık akciğer biyopsisi ile hastaların % 67’sinde tedavi rejiminin değiştiğini vurgulamışlardır (Ann Thorac Surg 1986; 41: 307-12). Gaensler EA ve arkadaşları açık akciğer biyopsisi yapılan interstisyel akciğer hastalığı şüpheli 106 hastanın 56’sında ilk klinik tanının yanlış konulduğu ve bunların 36’sında gerçek tanıdan şüphe bile edilmediğini bildirmişlerdir (N Engl J Med 1964; 270: 1319-31).

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & DESKUAMATİF & TEDAVİ:**

Klinik ve radyolojik düzelme sigaranın bırakılması ve steroid kullanımı ile olur. Kortikosteroide en iyi yanıt alınan interstisyel akciğer hastalığıdır. Hastalık spontan remisyon gösterebileceği gibi steroide yanıt iyi (% 60) olup medyan sağkalım 12 yıl gibidir. Matsuo K (Intern Med 1997; 36: 728-31) ve arkadaşları açık akciğer biyopsisi ile tanı koydukları bir hastalarında, tedavisiz akciğer grafisindeki retikülo-nodüler lezyonların 6 ayda belirgin azaldığını, 1 yıl içinde tamamen düzeldiğini ve 4 yıllık takipte rekürrens saptamadıklarını belirtmişlerdir. Deskuamatif interstisyel pnömonili hastalar 10 yılın üstünde % 70 uzun dönem sağ kalım ve mükemmel prognoza sahiptir. Steroid tedavisine genellikle 3 ay içerisinde yanıt alınır. Tedavi yanıtı YRBT ile değerlendirilmelidir. Tedavinin üçüncü ayında objektif düzelme gözlenirse steroid tedavisine doz azaltılarak devam edilir. Sonraki takiplerinde relaps veya objektif olarak bozulma saptanırsa doz yeniden yükseltilir veya ek immünsüpresif ajan kullanımı düşünülmelidir (Costabel U, King TE. Eur Respir J 2001; 17: 163-7).

Bir kısım araştırmacı deskuamatif interstisyel pnömonili bir hastada inhaler ribavirin ile akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri ve klinik bulgulara belirgin düzelme görüldüğünü bildirmiştir (Prieto J et al. Chest 1988; 93: 446-7).

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & DEV HÜCRELİ:**

Genelde ağır metal pnömokonyozu ile ilişkilidir (Katzenstein AA, Myers JL. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1301-15). Ağır metal pnömokonyozu kobalt-tungsten karbid karışımına karşı gelişir ve elmas cıvalayıcılarında görülebilir. Ağır metal pnömokonyozu bazen hipersensitivite pnömonisi kliniği oluşturur. Dev hücreli interstisyel pnömonide lenfoplazmositik infiltrasyon, epitel deskuamasyonu ve alveoler boşluklarda multinükleer dev hücreler vardır. Bu dev hücreler hem tip 2 pnömositlerden hem de alveoler makrofajlardan türemişlerdir. Histopatolojik olarak granülom yoktur ancak bronşiolit olaya eşlik edebilir. Akciğer biyopsisinde temporal heterojenite vardır. Yani bazı alanlarda alveolit, bazı alanlarda fibrozis varken bazı alanlar normaldir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında CD4/CD8 oranı azalmıştır. Enerji dispersiv x-ray analizi akciğer dokusunda biriken ağır metali gösterebilir. Berilyum ve

kobalt ile cilt testi yapılması kişiyi bu metallere karşı duyarlaştıracabileceğinden önerilmemektedir. Tedavide maruziyetin sonlandırılması ve steroid tedavisi vardır.

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & ETİYOLOJİ:**

İnterstisyel pnömoni enfeksiyona bağlı ise en sık olarak viruslar ve Mycoplasma pneumonia ile oluşturulur.

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & İLAÇ & ETİYOLOJİ:**

İntersisyel pnömonitis ve/veya fibrozise yol açan ilaçlar şunlardır:

Kemoterapötikler: Bleomisin, azatioprin, mitomisin, melfalan, siklofosfamid, klorambusil, busulfan

Ganglion Blokerleri: Heksametonyum, mekamilamin, pentolinyum

Diğer: Amiodaron, adrenerjik nazal spreyler, karbamazepin, D-penisilamin, nitrofurantoin, radyoaktif iyot, narkotikler, radyasyon, oksijen

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & İLAÇ & KLİNİK:**

İnterstisyel pnömonitis ve/veya fibrozis, ilaca bağlı akciğer hastalıklarının en sık karşılaşılan formlarından biridir. İlaça verilen pulmoner intersisyel reaksiyonlar akut yada kronik olabilir. Akut formda kısa sürede ortaya çıkan dispne ve nonproduktif öksürük, subfebril ateş bulunur. Posteroanterior akciğer grafisinde interstisyel patern ortaya çıkar. Parankim biopsisinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Akut reaksiyon ilacın kesilmesiyle reversibldir. Kronik form akut forma göre daha sık görülür. Dispne sinsi olarak ortaya çıkar, nonproduktif öksürük bulunur, ancak ateş yoktur. Akciğer grafisinde interstisyel retikülonodüler opasiteler izlenir. Genellikle orta derecede hipoksemi vardır. Parankim biyopsisinde kronik inflamatuvar hücreler, tip II hücre proliferasyonu, interstisyel ve intra-alveoler fibrozis izlenir. Bu reaksiyon çoğu zaman irreversibldir.

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & İLAÇ & PATOGENEZ:**

Her ne kadar ilaca bağlı lupus ve hipersensitivite reaksiyonlarında bazı interstisyel enflamatuvar cevaplar olsa da daha çok sitotoksik etki sonucu endotel, interstisyel ve alveoler epitel hücrelerinde meydana gelen hasar sonucunda oluşmaktadır. Enflamatuvar cevap sonucunda alveollerde makrofaj, lenfosit ve diğer enflamasyon hücreleri birikmeye başlar. Enflamatuvar cevabın sebat etmesi sonucunda da fibrin birikimi ve interstisyel fibrozis oluşur.

Hidrojen peroksit, hidroksil radikali, süperoksit gibi oksijen radikalleri interstisyel pnömonitis ve/veya fibrozis oluşumunda önemli rol oynar. Oksijen radikallerinin oluşumuna neden olan nitrofurantoin ve bazı kemoterapötikler bu mekanizmayla etki yaparlar. Vücutta bulunan glutatyon gibi antioksidanların yetersiz olduğu bireylerde bu etki çok daha belirgin olarak ortaya çıkar.

Kemoterapötikler hücre içinde birikerek nükleer membranı geçer ve DNA fragmanlarına zarar verir. Akciğerlerde etkilenen ilk hücre Tip I epitel hücreleridir. Tip I epitel hücrelerinin tamiri, alveolokapiller bariyer tamirinde de rol alan Tip II hücreler tarafından gerçekleştirilir. Tip II hücrelerinin tepkisi hücre içindeki siklusun fazına bağlıdır. Eğer hücre G0 fazında ise hasara karşı dirençli olacaktır. Oysa proliferatif yada transformasyon fazında ise atipik metaplaziler oluşur. Bunun sonucunda epitelyal hücrelerin farklılaşmasıyla fibroblastik reaksiyon provoke edilmiş olur. Bu hasarlanmayla birlikte oksijen radikallerinin de bulunması hasarın artmasına neden olur.

Amiodaron gibi bazı amfofilik ilaçlar tip II pnömositlerde ve alveoler makrofajlarda fosfolipid birikimine yol açarlar. Bu fosfolipidozis lenfosit ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ile interstisyel pnömonitise neden olur.

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & LENFOİD:**

Patolojik incelemede alveoler septa ve interstisyumda diffüz olarak lenfosit, plazmosit ve histiyositler bulunur. Germinal merkez içeren non-nekrotizan dev hücreli granülomlar görülebilir. Lenfoproliferatif bir hastalık olup sıklıkla AIDS gibi immünosupressif olaylar ile ilişkilidir (Katzenstein AA, Myers JL. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1301-15). İdiyopatik olabildiği gibi pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit, primer biliyer siroz, Hashimoto tiroiditi, myastenia gravis gibi otoimmün hastalıklar, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu gibi kollagen doku hastalıkları, kemik iliği transplantasyonu, pulmoner amiloidoz, EBV, astım ile beraber olabilir (Uslu A ve ark. Akciğer Arşivi 2004; 5: 150-2). 2000’li yıllardaki sınıflandırmalarda sellüler nonspesifik interstisyel pnömoniler içine

konulmuştur. Lenfositik interstisyel pnömoni zemininde lenfoma gelişebilir. Radyolojik olarak en sık her iki bazali tutan retiküler veya retikülonodüler infiltrasyonlar vardır. YRBT 'de buzlu cam görünümü, sentrilobüler veya subplevral nodüller, miliyer patern, interlobüler septalarda kalınlaşma ve kistler görülebilir. Tanı transbronşiyal biyopsi veya açık akciğer biyopsisi ile konulur. Lenfositik interstisyel pnömoni kendiliğinden veya steroid tedavisiyle gerileyebilir. Tedaviye rağmen akciğer fibrozisine giden veya lenfoma gelişen olgular vardır. Olguların % 5 'inde lenfoma gelişir. 5 yıllık yaşam % 33-50 gibidir.

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & NONSPESİFİK:**

İnterstisyumda değişen derecelerde fibrozis ile birlikte mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Cinsiyet hakimiyeti yoktur. Subakut başlangıçlı olup olguların üçte birinde ateş vardır. Bronkoalveoler lavaj sıvısında CD4/CD8 oranı düşmüştür. Sellüler ve fibrotik diye iki alt formu olup fibrotik olanın prognozu kötüdür. Hastalık 50 yaş civarı gözlenir. Bir çalışmada nonspesifik interstisyel pnömoni saptananların % 16 'sında kollagen vasküler hastalık bulunmuş ve olguların % 48'inde bilinen bir etioloji olduğu ifade edilmiştir. Steroide yanıt iyi olup medyan sağkalım 17 ay gibidir. Bu çalışmada takip edilen olguların % 45 'i tamamen düzelmiş, % 42 'si stabil veya kısmen iyileşmiş olup sadece % 11 'i ölmüştür (Katzenstein AL, Fiorelli RF. Am J Surg Pathol 1994; 18: 136-47).

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & PATOLOJİ:**

Başlıca karakteristik bulgular: alveoler septalarda lenfositik infiltrasyon, alveoler kapiller membran ve alveoler epitelde destrüksiyondur. Ödem, kapiller konjesyon, sellüler infiltrasyon, tip 2 pnömosit hiperplazisi nedeniyle intersisyel kalınlaşma vardır. Havayollarındaki proteinimsi eksuda özellikle respiratuvar bronşiyol ve duktus alveolarislerde hyalin membranların oluşmasına yol açabilir.

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & USUAL & KLİNİK:**

İdiyopatik pulmoner fibrozis olgularının % 60 'dan fazlası usual interstisyel pnömoni tipinde olup bunu nonspesifik interstisyel pnömoni takip etmektedir (Bjoraker JA et al. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 199-203). Erkekler 2 kat daha fazla tutulur. Hastalığın başlangıcı genellikle sinsi olup daha çok nefes darlığı ve öksürük ile kendini gösterir. Olguların % 15 'inde ateş, yarısında çomak parmak, çoğunda ince raller duyulur. Toraks YRBT 'de daha çok altları tutan lineer veya retiküler opasiteler, buzlu cam görünümü, değişen derecelerde bal peteği görünümü izlenebilir. Olguların çoğuna steroid tedavisi verilmektedir. Ortalama sürvi tanı konduktan sonra 2-4 yıldır. Tedaviye yanıt kötüdür. Olguların çoğu solunum yetmezliği nedeniyle, üçte biri kalp hastalıkları (kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı), % 3-7 'si pulmoner emboli, % 2-4 'ü enfeksiyonlardan ölür. Siklofosamid ve azatiyopirin 'in eklenmesinin faydalı olabileceği ifade edilmektedir. Kolşisin in de steroidler kadar etkili olabileceği bildirilmiştir (Katzenstein AL, Myers JL. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1301-15).

*** PNÖMONİ & İNTERSTİSYEL & USUAL & PATOLOJİ:**

Patolojik olarak bir mikroskobik alan ile öteki mikroskobik alan arasında çok farklı görünümeler vardır. Bir alanda bal peteği görünümü, bir alanda daha çok lenfositlerden ibaret inflamasyon, başka bir alanda interstisyel fibrozis, başka bir alanda ise normal akciğer gözlenebilir. Aktif fibrotik süreci gösteren, mikroid bir stroma üzerine oturmuş işçi hücrelerden oluşan fibroblastik odaklar saptanabilir. Fibroblastik odaklar deride yara iyileşmesi sırasında da gözlenebilen bir bulgudur. Patolojik olarak deskuamatif interstisyel pnömonide olduğu gibi intraalveoler makrofaj kümeleşmesine rastlanılabilir (Katzenstein AL, Myers JL. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1301-15).

Bazı araştırmacılar deskuamatif interstisyel pnömoninin usual interstisyel pnömoninin bir öncü formu olduğuna inanırlar. Ancak önceden deskuamatif interstisyel pnömoni denilip sonradan usual interstisyel pnömoniye döndüğü gösterilmiş somut bir olgu yoktur. Yaklaşık 1-12 yıl takip edilip seri akciğer biyopsileri yapılan deskuamatif interstisyel pnömoni olgularında sadece interstisyel fibrozis gözlenmiştir. Bazı otopsi çalışmalarında bal peteği akciğere dönüşmüş deskuamatif interstisyel pnömoni olguları tanımlanmıştır. Ancak bal peteği akciğeri pek çok interstisyel akciğer hastalığının terminal dönem bulgusudur. Bedrossian CW ve arkadaşları (Chest 1977; 72: 166-9) akciğerdeki hamartom veya romatoid nodül gibi yapıların çevresinde intra-alveoler makrofaj akümülyasyonları görmüş ve bunlara deskuamatif interstisyel pnömoni benzeri reaksiyon adını vermiştir. Buradaki reaksiyon her ne kadar lokal olsa da usual interstisyel pnömoni dahil pek çok duruma eşlik edebilir ve bu da insanların kafasını karıştıran bir durumdur.

Usual interstisyel pnömoni paterni idiyopatik akciğer fibrozisi dışında kronik hipersensitivite pnömonisi, asbestozis, bağ doku hastalıkları ve kronik eozinofilik pnömoni seyrinde de görülebilmektedir.

* PNÖMONİ & KLİNİK:

- Hızlı progresyon gösteren pnömoni en sık Klebsiella ve Lejyonella ile meydana gelirken Mycoplasma ve Chlamydia ile oluşan pnömoni daha hafif seyreder ama persistans eğilimi fazladır.
- Kümes hayvanları ve kuş besleyenlerde Chlamydia, kedi ile temasta olanlarda Coxiella burneti pnömonisi ortaya çıkabilir.
- Ateşin 40 °C derecenin üzerinde olduğu bir pnömonide Lejyonella düşünülmelidir.
- Üst loblarda yamalı konsolidasyon Tüberküloz veya fungal enfeksiyonu düşündürür.
- KOAH olgularında tipik pnömoni sıkken diyare atipik pnömoniye yaklaştıran bir bulgudur. Produktif öksürük daha çok tipik etkenler için anlamlıdır.
- Yaşlılarda semptom skoru daha düşüktür. Klasik belirtiler ve bulgular yerine letarji, konfüzyon, deliryum, düşme atakları, iştahsızlık, güçsüzlük, karın ağrısı, baş ağrısı, inkontinans ve genel durum bozukluğu görülebilir. Yine yaşlılarda ateş ve konsolidasyon bulguları saptanmayabilir.

* PNÖMONİ & KOMPLİKASYON:

- 1- Pnömonilerin % 20-40 'nda bakteriyemi olur. Stafilokok ve Klebsiella pnömonisinde bakteriyemi sıktır.
- 2- Plevral tutuluş pnömokok pnömonilerinin % 10-40 'nda, Gram-negatif basil pnömonilerinin % 50-70 'nde gözlenirken A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonlarında % 95 'in üzerindedir. Bir pnömoni vakasında olumlu yönde gelişme olmazsa, ateş ve genel semptomlar devam ediyorsa ampiyemden şüphelenilmelidir. Klinik tablo, genel olarak plevrada cepler halinde sıvı birikmesiyle birlikte septisemi görünümüdür. Büyük bir ampiyem tedavi edilemezse, sıklıkla septisemiye neden olur.
- 3- Pnömoni olgularının % 20 'sinde ampiyem sıvısından multipl organizmalar üretilir. En sık staphylococcus aureus üretilmiştir. Akut postpnömonik ampiyemde diğer ajanlar pnömokok, streptokok ve Hemofilus influenza 'dır. Subakut-kronik ampiyemler daha çok anaerobik Streptokoklar, Bacteroides veya Enterobacteriaceae familyasındakilerce oluşturulur. Ampiyemin medikal tedavisinde mortalite % 30 iken invazif tedavide bu oran % 10 gibidir.

* PNÖMONİ & LABORATUVAR:

- LÖKOSİTOZ, TROMBOSİTOZ: Hem akut hem de kronik enflamasyonda bir akut faz reaksiyonu sonucu lökositoz ve trombositoz gözlenebilir. Lökositoz daha çok ekstrasellüler mikroorganizmalara karşı verilen bir yanıttır. Atipik pnömoni etkenleri olan Mycoplasma, Chlamydia ve Legionella gibi hücre içi parazitlerinde lökosit değeri olguların % 75 'nde 10.000/mm³ 'ün altındadır.
- CPK YÜKSEKLİĞİ: Pnömoni olgusunda ateş varsa, IL-1 ve TNF-alfa aynı zamanda rabdomyolize yol açtığından, CPK yükselir.
- HİPONATREMİ, HİPOFOSFATEMİ: Uygunsuz ADH salınımına bağlıdır.
- HİPERNATREMİ, HİPERGLİSEMİ: TNF-alfa ACTH salınımına neden olur. Kortizol düzeyinin yükselmesi glikoneojenez üzerinden hiperglisemi yaparken aldosteron reseptörlerine parsiyel agonistik etki göstererek NaCl emilimine neden olur.
- SARILIK: Başlıca neden hepatosellüler hasardır. Hipoksi ve alveollerde eritrositlerin hemolizi de sarılığa katkıda bulunur.
- SGOT, SGPT, üre, alkalen fosfataz düzeyleri artabilir.

* PNÖMONİ & LOBER:

Lober pnömoni, mikroorganizmanın ödem dalgasıyla tüm loba yayılmasıyla karakterizedir. Alveolden alveole Kohn porları aracılığıyla sentrifugal ilerleme tipiktir. Lober pnömonide inisiyal infiltrasyon parahiler bölgeden başlar. Santral pulmoner lenfatiklerin bir fibrin trombüsüyle tıkanması enfekte eksudanın bu kanallarla hızla yayılmasına neden olur. Yer çekimi, solunum hareketleriyle bu sıvı Kohn porlarından hızla periferik akciğer alanlarına doğru yayılır. Böylece mikroorganizma bu ödem sıvısı içinde hem ürer hem de tüm loba yayılmış olur. Sağlıklı adütlerde lober pnömoninin en bilinen nedeni pnömokottur. Bununla birlikte Stafilokok, Klebsiella, Legionella, Anaeroplara ve Mycobacterium tuberculosis 'te de lober pnömoni görülebilir. Lober pnömonide volüm kaybı pek olmaz. Çünkü distal

hava yolları pek tutulmaz. Antibiyoterapi, lobar pnömoninin doğal gidişatını bozar ve evrelerin süresini kısaltır.

*** PNÖMONİ & LOBER & EVRE:**

Laennec 'in orjinal tasvirine göre lobar pnömoni evreleri:

- 1) KONJESYON: Mikroorganizma ilk savunma bariyerlerini kırıp alveole ulaşınca enflamatuvar bir cevap başlar. Önce arteriyoler vazokonstriksiyon ardından vazodilatasyon meydana gelir. Kapillerlerde akımın yavaşlaması ödem sıvısının damar dışına kaçmasına ve fagositlerin kapillerlere yapışmasına neden olur. Belirgin alveolokapiller dilatasyon vardır. Bol miktardaki intraalveoler ödem sıvısında pek çok organizma fakat tek tük nötrofil lökosit gözlenir. Lob distandü, ödemli, koyu kırmızı veya mordur. Plevra parlak görünür. Konjesyon, daha çok pnömonik zonun ilerleyen kenarlarında görülür.
- 2) KIRMIZI HEPATİZASYON: Eritrosit diapedezi yüzünden lob tuğla kırmızısı renk alır. Hava yollarının lökosit ve fibrinle dolması, akciğerin karaciğere benzer görünüm almasına neden olur. Alveoller fibrin ve eritrositlerle doludur. Anlamli kapiller konjesyon devam etmektedir. Alveol içindeki eksuda artık koagüle olmuştur. Alveollerde seyrek nötrofil lökosit vardır. Havayolları açık ama konjesyonedir. Sonuçta hava bronkogramı görünümü ortaya çıkar. Hava bronkogramı görünümü, lobar pnömoni için tipiktir. Pnömonik pnömonisinde konsolidasyonun 2-3. günü kırmızı hepatizasyon başlar. 2-3 gün sonra bunu gri hepatizasyon takip eder. Gri hepatizasyon ise 3-4 gün sürer.
- 3) GRİ HEPATİZASYON: Hastalığın 3-5. günleri arasındadır. Alveollerde bol nötrofil ve fibrin varken tek tük mikroorganizma saptanır. Sıklıkla eşlik eden bir fibrinöz plörit vardır. Bununla birlikte ampiyem nadirdir. Kapillerlerde trombüs saptanabilir. Akciğer ağır ve serttir.
- 4) REZOLÜSYON: Kanda antikorların hızla yükselmesine paralel olarak önceleri solid olan ve hava yollarında bulunan eksudanın bir komponenti olan fibrinin likefaksiyonu ile rezolüsyon süreci başlar. Nötrofiller sayıca azalmış ve yerlerini makrofajlara bırakmışlardır. Nötrofiller dejenere olurlar. Dejenere olan nötrofiller makrofajlar tarafından fagosit edilirler. Nötrofil ve makrofajlardan kaynaklanan proteazlar fibrin ağını parçalarlar. Alveollerdeki sıvı, başlıca lenfatiklerle kısmen de ekspektasyonla temizlenir. Rezolüsyon döneminde bir dereceye kadar atelektazi olağan bir bulgudur. Bunun nedeni hava yollarındaki eksudanın yol açtığı obstrüksiyondur. Lobar pnömoninin 8-9. günü genel olarak rezolüsyon başlar. Radyolojik temizlenme büyük ölçüde 10-14. günler arasında tamamlanır. Bununla birlikte tam temizlenme 8-10 hafta alabilir.

*** PNÖMONİ & LOBÜLER:**

Terminal bronşiyollerin distalinde kalan alanın enflamasyonudur.

*** PNÖMONİ & MEKANİK VENTİLASYON:**

Mekanik ventilasyon uygulananların % 7-41 'nde pnömoni gelişir. Pnömoni riski hergün % 1 artar ve mortalitesi % 50-80 'dir. Varolan veya entübasyondan hemen sonra gelişen pnömoniyi geç veya ventilatör ile ilişkili pnömoniden ayırmak için kabul edilen zaman 72 saattir. Hemoraji, kontüzyon, atelektazi, pulmoner emboli, pulmoner ödem, tümör veya enfektüse bağlı da parankimal infiltrasyon oluşabilir. Ateş ise akciğer dışı enfeksiyonlara, atelektazi, pulmoner emboli, ARDS, kan ürünleri, ilaç reaksiyonlarına bağlı olabilir.

*** PNÖMONİ & NEKROTİZAN:**

Akciğer grafisinde çapları 2 cm 'den küçük birden fazla hava-sıvı seviyeleriyle karakterize enfeksiyondur. Tüberküloz, Klebsiella, Clostridium, Bacillus bakterileri tarafından meydana getirilebilir. Akciğer absesinin mortalitesi % 4 iken nekrotizan pnömoninin % 25 'dir.

*** PNÖMONİ & NOZOKOMİYAL:**

Hastaneye yatıştan 48 saat sonra veya hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkan pnömonilerdir.

*** PNÖMONİ & NOZOKOMİYAL & ETİYOLOJİ:**

Nozokomiyal pnömoni % 60-90 aerob, Gram-negatif basiller tarafından oluşturulur. Başlıca enfeksiyon kaynağı respiratuvar terapi ekipmanı ve özellikle de nebulizatörlerdir. Hastaneye yatan hastalarda, özellikle yoğun bakım ünitesinde ilk 24 saat içinde multipl, dirençli, Gram-negatif bakteri

kolonizasyonları ortaya çıkar. Tükürük içindeki proteazların artması, mukoza hücrelerinin üzerini örten fibronektinin parçalanmasına ve Gram-negatif bakterilerin kolonizasyonuna yardımcıdır. Hangi bakterinin kolonize olacağı o servisin florasına göre değişir.

Yoğun bakım ünitesine yatırılan olguların % 45 'nde Gram-negatif bakteri kolonizasyonu meydana gelmektedir. Yoğun bakım ünitesinde kullanılan antibiyotikler nedeniyle bozulmuş olan floraya Gram-negatif bakteriler yerleşmektedir. Respiratuvar ve cerrahi yoğun bakımlardaki olguların % 8 'nde Pseudomonas kolonizasyonu vardır. Bir başka çalışmada vasküler kateterlerin % 32-45 'nde mikroorganizma kolonizasyonu olduğu gösterilmiştir. Kritik hastalarda bu oran % 73 'e kadar çıkmaktadır. Orofaringeal kolonizasyon pnömoni için ilk basamaktır. Kolonize olguların % 23 'nde, kolonize olmayanların % 3 'nde respiratuvar enfeksiyon gelişmektedir. Yoğun bakım ünitelerindeki pnömoni sıklığı % 12-51 'dir. Başlıca patojenler Acinetobacter, Legionella, Staphylococcus aureus, Pseudomonas ve Enterobacteriaceae familyasındaki diğer Gram-negatif 'lerdir.

Nozokomiyal pnömonilerin % 50 'den fazlası Gram-negatif 'lere bağlıdır. Bunların içinde en sık görülenler Pseudomonas, Klebsiella, E.coli ve Enterobacter 'lerdir. % 15 kadarından Staphylococcus aureus, % 5 'nden pnömokoklar sorumludur. Nozokomiyal pnömonilerin % 35 'nden anaerobik bakteriler izole edilmiştir. Nozokomiyal pnömonilerin % 25 'nde birden fazla mikroorganizma saptanırken ventilatöre sekonder gelişen pnömonilerin % 40 'ı polimikrobiyaldir. Hastaneye yatıştan itibaren ilk 4 gün içerisinde oluşan pnömoniler "erken evre", 5. gün ve sonrasında ortaya çıkanlar ise "geç evre" pnömoniler olarak tanımlanır. Erken pnömonilerde temel etkenler S. pneumoniae, H. influenzae ve metisiline duyarlı S. aureus 'tur. Geç pnömonilerde % 20-30 metisiline dirençli S. aureus, % 55-85 Gram-negatif bakteriler (Pseudomonas, Acinetobacter, Enterobacter, Klebsiella) görülür.

*** PNÖMONİ & NOZOKOMİYAL & İNSİDANS:**

Hastaneye yatan hastaların % 0.5-2 'sinde nozokomiyal pnömoni gelişmektedir. Hastanede gelişen enfeksiyonlar içinde nozokomiyal pnömoni, üriner enfeksiyon ve yara enfeksiyonundan sonra üçüncü sıradadır. Tüm hastane kökenli enfeksiyonların % 10-20 'si nozokomiyal pnömonidir. Yine hastane enfeksiyonları içinde mortalitesi en fazla olan nozokomiyal pnömonidir (% 30-87). Hastaneye başka sebeple yatırılan hastaların % 3-5 'nde pnömoni meydana gelmektedir. Entübe olmayanlarda nozokomiyal pnömoni 1/1000 iken mekanik ventilasyon uygulananlarda binde 14-20 arasındadır. Görüldüğü üzere entübasyon, pnömoni sıklığını 4-20 kat arttırmaktadır. Ventilatöre bağlı hastalarda pnömoni ihtimali günde % 1-3 artmaktadır. Postoperatuvar dönemdekilerin % 17 'si, yoğun bakım hastalarının % 10-23 kadarında pnömoni gelişir. Sadece yoğun bakım olguları ele alınacak olursa bu durumda nozokomiyal pnömoni (% 30-46) ile en sık görülen nozokomiyal enfeksiyon olacaktır. Mekanik ventilasyon uygulananlarda nozokomiyal pnömoni sıklığı % 10-60 'dır. Yalnız unutulmamalıdır ki mekanik ventilasyon uygulananlarda ateletazi, pulmoner ödem, pulmoner hemoraji veya ilaç reaksiyonlarına bağlı infiltrasyonlar oluşabilir. Bir çalışmada yoğun bakımda yatan, ateş ve akciğer grafisinde infiltrasyonlar bulunan 50 olgunun sadece % 42 'sinde pnömoni saptanabildiği görülmüştür.

*** PNÖMONİ & NOZOKOMİYAL & KOMPLİKASYON:**

Nozokomiyal pnömoni hastanede kalış süresini uzatarak hastane maliyetini 4-5 kat arttırır.

*** PNÖMONİ & NOZOKOMİYAL & PREDİSPOZİSYON:**

Koma, bilinç bozukluğu, alkolizm, malnütrisyon, sigara, hipotansiyon, metabolik asidoz, ARDS, hipoalbuminemi, kronik akciğer hastalığı, kistik fibrozis, KOAH, bronşektazi, solunum yetmezliği, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği veya diyaliz uygulaması, nöromusküler hastalık, havayolu reflekslerinin zayıflaması, travma, kafa travması, merkezi sinir sistemi patolojileri, sinüzit, ileri yaş, erkek cinsiyet, sonbahar-kış mevsimi nozokomiyal pnömoni gelişmesi açısından risk faktörüdür.

Kortikosteroid, sedatif, sitostatik ajanlar, gastrik asid nötralizasyonu, gastrik aspirasyon, önceden antibiyotik kullanımı, total parenteral nütrisyon, üst abdominal veya toraks operasyonları, uzamış mekanik ventilasyon, entübasyon, acil entübasyon, re-entübasyon, endotrakeal balon basıncının gereğinden düşük olması, trakeostomi, bronkoskopi, kardiyopulmoner resusitasyon, intrakraniyal basıncın izlenmesi, nazogastriksonda ile enteral beslenme uygulanması, tüp torakostomi işlemleri nozokomiyal pnömoniye eğilimi arttırmaktadır.

*** PNÖMONİ & NOZOKOMİYAL & PROGNOZ:**

Erken ve uygun tedavi yaklaşımı prognozu önemli ölçüde etkilemektedir. Hastanede yatma süresiyle mikroorganizma kolonizasyonu artmaktadır. Uzun süreli hospitalizasyon, uzamış mekanik ventilasyon, önceden antibiyotik kullanımı, uygun olmayan antibiyotik tedavisi, multilober veya bilateral tutuluş, sepsis, septik şok, ileri yaş, solunum yetmezliğinin ağırlaşması, virülen patojenler (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, metisiline dirençli *S. aureus*) ile enfeksiyon durumunda nozokomiyal pnömoninin mortalitesi artar.

Nozokomiyal enfeksiyonlarda mortalite % 1-4, toplum kökenli pnömonide % 5-10 iken nozokomiyal pnömonide % 30-50 'dir. Şu halde hastane enfeksiyonları içinde mortalitesi en fazla olan nozokomiyal pnömonidir. Nozokomiyal pnömoni hastanedeki ölümlerin % 15 'nden sorumludur. Nozokomiyal pnömonilerin % 2-6 'sında sekonder bakteriyemi gelişir. Böyle bir durumda mortalite % 50-60 'dır. Pnömoni gelişmesi hastanede yatış süresini en az 6 gün uzatır.

*** PNÖMONİ & NOZOKOMİYAL & TANI:**

Nozokomiyal pnömoni tanısı koymak zordur. Enfeksiyöz olan ve olmayan patolojiler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tanı koyma zorluğu, gereksiz antibiyotik kullanımına, dirençli bakteri gelişimine, toksisite ve tedavi maliyetinde artışa neden olmaktadır.

Trakeal aspirasyon örneklerinin Gram boyaması ve basit kültürleri ile elde edilen sonuçların güvenilirliği kolonizasyon nedeniyle düşüktür. Kantitatif kültür yapılabilirse eşik değeri 10^5 - 10^6 CFU/ml üzerindeki üremeler anlamlı kabul edilmelidir. Korunmalı fırça yönteminde 10^3 ve bronkoalveoler lavaj yönteminde 10^4 CFU/ml üzerindeki değerler anlamlı kabul edilmelidir. Maliyet-yarar oranı dikkate alındığında bronkoalveoler lavaj öncelikle tercih edilmelidir.

Erken başlangıçlı, ağır olmayan nozokomiyal pnömonilerde morbiditeyi arttırması nedeniyle invazif tanı girişimlerinden kaçınılmalıdır. Ancak klinik bulgular ve birinci aşama tanı yöntemlerine dayanarak başlanan ampirik tedavi başarısızlığında olanaklar ölçüsünde invazif tanı yöntemlerine (bronkoalveoler lavaj, korunmalı fırça, akciğer biyopsisi, transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi) başvurulmalıdır. Transtorasik İİAB 'nin duyarlılığı mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda % 40, uygulanmayanlarda % 60 'dır. Ancak invazif mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pnömotoraks riski nedeniyle transtorasik İİAB 'den kaçınılmalıdır.

Sitospin-akridin oranaj boyama yöntemi kullanılarak solunum yolu sekresyonlarında intrasellüler bakteri aranabilir. Hücre içi bakteri görülmesi özgüllüğü arttırmakla beraber duyarlılığı değişkendir (% 37-100).

Lejyonella şüphesi olan olgularda serolojik tanı ve idrarda antijen aranması yöntemleri kullanılabilir.

*** PNÖMONİ & NOZOKOMİYAL & TEDAVİ:**

Hastaneye yatıştan sonra ilk 4 gün içinde gelişen nozokomiyal pnömonilerde beta-laktam+ beta-laktamaz inhibitörü (ampisilin+sulbaktam) veya 2-3. kuşak (anti-pseudomonal olmayan) sefalosporin veya yeni kinolonlar kullanılabilir. Beşinci gün ve sonrasında ortaya çıkmış bir nozokomiyal pnömonide ampisilin+sulbaktam veya 3. kuşak (anti-pseudomonas olmayan) sefalosporin veya kinolon (ofloksasin, siprofloksasin) kullanılır.

Mortaliteyi arttıran faktörler (multilober tutuluş, ampiyem, nekroz, sepsis) varsa veya rezistan bakteri ihtimali kuvvetli ise (son 15 gün içinde antibiyotik kullanımı, 6 günden uzun süreli mekanik ventilasyon, yoğun bakım biriminde 48 saatten uzun süre kalmak, acil entübasyon) bu durumda ikili antibiyoterapi yapılmalıdır. Birinci ilaç aminoglikozid veya kinolon olmalıdır. İkinci ilaç anti-Pseudomonas penisilin (piperasilin+tazobaktam) veya anti-pseudomonas sefalosporin (seftazidim, sefepim, sefoperazon-sulbaktam) veya karbapenem (imipenem, meronem) olmalıdır.

*** PNÖMONİ & NOZOKOMİYAL & TEDAVİ & İLKE:**

- 1- Tüm nozokomiyal pnömoni olgularında tedaviye paranteral yoldan başlanmalıdır. Klinik yanıt elde edilmiş olgularda ardışık tedavi ilkelerine uygun olarak oral tedaviye geçilebilir.
- 2- Gerek *P. aeruginosa* gerekse *Acinetobacter* türleri ile oluşan pnömonilerde kombine tedavi uygulanmalıdır.
- 3- *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında ortak direnç mekanizmalarını indüklemesi nedeniyle karbapenem + kinolon kombinasyonlarından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

- 4- Solunum sekresyonlarına penetrasyonu düşük olan aminoglikozidler, pnömoni gelişimine bağlı düşük pH 'da inaktive olabileceği göz önüne alınarak nozokomiyal pnömonide asla monoterapi ajanı olarak kullanılmamalıdır. Aminoglikozidler konsantrasyona bağlı bakterisid etki ve postantibiyotik etki nedeniyle günde tek doz şeklinde uygulanmalıdır.
- 5- İki beta-laktam antibiyotiğin bir arada kullanılmasından kaçınılmalıdır. Sinerjistik olmayacağı gibi antagonist etkili olabilir. Beta-laktamaz indüksiyonu nedeniyle her iki ajan inaktive olarak tedavi başarısız olabilir.
- 6- Glikopeptidler ampirik tedavide yer almamalıdır. Ancak alt solunum yolu örneğinin Gram boyama incelemesi stafilokok morfolojisini destekliyorsa glikopeptidler ampirik tedaviye girebilir.
- 7- Nozokomiyal pnömoninin tedavisi ortalama 10-14 gün olmalıdır. Ancak tedavi süresi pnömoninin ağırlığına, ajan patojene, klinik yanıtın alınması için geçen süreye göre değişebilir.

*** PNÖMONİ & NOZOKOMİYAL & TEDAVİ & YANIT:**

Ampirik antibiyotik tedavisi, belirgin klinik kötüleşme veya tedaviye dirençli bakteri saptanması nedenleri dışında ilk 48-72 saat içinde değiştirilmelidir. Ateşin düşmesi, genel durumun düzelmesi, lökosit sayısı, CRP ve kan gazı değerlerinin normale yaklaşması tedavi yanıtının ilk bulgularıdır.

Ağır nozokomiyal pnömonilerde klinik seyrin değerlendirilmesinde akciğer grafilerinin değeri düşüktür. Tedavinin erken döneminde genellikle radyolojik ilerleme görülebilir. Özellikle ileri yaş ve eşlik eden hastalık varlığında radyolojik düzelme klinik düzelmeden daha yavaştır. Ancak klinik düzelme olmaksızın akciğer grafisinde multilober tutulum şeklinde ilerleme, 48 saat içerisinde infiltrasyonların sayı ve boyutlarında artma, kaviteleşme, plevral efüzyon gelişmesi kötüye gidiş ve tedaviye yanıtızlık olarak değerlendirilmelidir.

*** PNÖMONİ & OBSTRÜKTİF:**

Obstrüktif pnömonide hava bronkogramı beklenmez.

*** PNÖMONİ & ORGANİZE: ORGANİZE PNÖMONİ**

Akciğerin karnifikasyonu da denilen bu patolojide alveolleri dolduran ve alveol duvarlarındaki küçük açıklıklardan geçerek ince bantlarla birleşen fibröz doku kitleleri görülür. Bu organize granülasyon dokusu gerek bronşiyol gerek duktus alveolaris gerekse distal havayollarını işgal etmiştir. Nadiren akut fibrinöz eksuda odakları ve granülomlar saptanabilir.

Küçük bir kısım pnömoni olgusunda rezolüsyon tam olmaz ve rezidü eksuda fibroblastlarca invaze edilip fibröz dokuya çevrilir. Havayollarını işgal eden bu fibroblast kitlesi proteoglikandan zengin miksoid bir bağdokusu matriksi üzerine oturmuştur. Bazı sahalarda alveoler epitel, bu organize eksudanın üzerini örter.

Organize pnömoni sıklığının artması, antibiyotik kullanımının fazlalaşmasına bağlı gibi görünmektedir. Bu da herhalde mikroorganizmaların erkenden antibiyotiklerle sterilize edilmesine bağlıdır. Çünkü mikroorganizmaların erkenden temizlenmesi fagositik hücrelerin maksimum düzeye çıkmasını engeller ve dolayısıyla bu hücrelerden kaynaklanan proteazlarla fibrin lizisi tam olarak gerçekleşemez. Organize pnömoni radyolojik olarak akciğer tümörü imajı verebilir.

*** PNÖMONİ & PATOGENEZ:**

Bakterinin alveolde yerleşmesi ve proliferasyonu, nötrofiller için IL-8 aracılı yoğun bir kemotaktik sinyal doğurmaktadır.

*** PNÖMONİ & PEDİYATRİ:**

Pnömoniler, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı hastane yatışlarının ve morbiditenin en önemli nedenidir. Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre 0-1 yaş grubunda bebek ölümlerinin %48.4'ü, 1-4 yaş grubunda ise %42.1'i pnömonilere bağlı görülmektedir (T.C. Hükümeti-UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı. Türkiye'de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu. Aralık 2000:103-85).

*** PNÖMONİ & PEDİYATRİ & HOSPİTALİZASYON:**

Çocukluk dönemi pnömonileri için hastaneye sevk ve yatış ölçütleri şunlardır:

- 1- İki ayın altında pnömoni tanısı konulan her çocuk
- 2- Ağır veya çok ağır pnömoni bulgularının varlığı (retraksiyon, uykuya eğilim, dehidratasyon)

- 3- Yineleyen pnömoniler
- 4- İki günlük birinci basamak pnömoni tedavisine rağmen klinik kötüleşme gösterenler
- 5- Altta yatan hastalığın olması (malnütrisyon, konjenital kalp hastalığı, diyabet vb.)
- 6- Birinci basamakta akciğer grafileri elde edilebilen çocuklarda multilober tutulum, atelektazi, apse, pnömatosel, plevral efüzyon, hızlı radyolojik ilerleme

*** PNÖMONİ & * PİTTSBURGH:**

Legionella micdadei tarafından oluşturulur.

*** PNÖMONİ & PREDİSPOZİSYON:**

Bakteriyel pnömoniler için başlıca predispozan nedenler şunlardır:

- 1) Öksürük refleksinin azalması veya baskılanması
- 2) Mukosiliyer aktivitenin bozulması
- 3) Alveoler makrofaj ve nötrofillerin fagositik aktivitesinin azalması
- 4) İmmünglobulinlerin azalması

Yukarıdaki durumların oluştuğu patolojiler ise şöyledir: Çok ileri veya çok küçük yaş, sigara, kronik akciğer hastalığı, viral enfeksiyonlar, kronik alkolizm, üremi, malnütrisyon, orak hücreli anemi, hiperglisemi, kortikosteroid gibi immünoşüpresiflerin kullanımı, stres, splenektomi, H2 reseptör antagonistleri veya antiasidler, endotrakeal entübasyon, genel anestezi, kafa travması, ilaç entoksikasyonu, konvülsiyon gibi bilinç bozukluklarıdır. Pnömoni kışın sıktır.

Altta yatan hastalıklar en sık KOAH, diyabet, kalp yetmezliği ve alkolizmdir. 292 pnömonili olgu üzerindeki bir çalışmada hastaların sadece % 18 'nde altta yatan bir hastalık saptanamamıştır. Akut pnömonilerin % 36-50 'sinde önceden bir üst solunum yolu enfeksiyonu vardır. Antiasid ve H2 reseptör antagonisti kullananlarda midede aerobik Gram-negatif basil kolonizasyonu artmaktadır. Yalnız bunun pnömoni için bir risk faktörü olup olmadığı belli değildir.

► Nötropeni → E. coli ve Pseudomonas gibi Enteriobacteriaceae familyasındaki Gram-negatif 'lere ve Staphylococcus aureus 'a predispozisyon yaratır.

► Aspirasyon → Staphylococcus aureus, anaerop ve Gram-negatif basillere eğilim kazandırır.

► Kronik bronşit → Pnömonokok, Hemofilus influenza, Moraxella catarrhalis, viruslar en sık saptanan mikroorganizmalardır. Kronik bronşit hastalarında rekürren bronkopnömoni atakları fibrozis ve amfizeme neden olur.

► Bronşektazi, kistik fibrozis → Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa

► Alkolizm → Pnömonokok, Klebsiella, Hemofilus influenza, anaeroplara.

► Myelom, splenektomi, nefrotik sendrom, hipogammaglobulinemi → Pnömonokok ve Hemofilus influenza 'ya eğilim kazandırır.

► Pulmoner alveoler proteinozis 'in Nocardia enfeksiyonuyla beraberliği sıktır.

*** PNÖMONİ & PROGNOZ:**

Tüm dünyada kardiyovasküler hastalık ve malign tümörlerden sonra en sık ölüm nedeni akut respiratuvar trakt enfeksiyonlarıdır. Pnömoni Türkiyede üçüncü, ABD 'de 6-7. ölüm nedenidir. Gelişmiş ülkelerde akut respiratuvar trakt enfeksiyonlarının mortalitesi 57/100.000 iken gelişmekte olan (veya diğer adıyla gelişmemiş) ülkelere 76/100.000 'dir. Hastaneye yatırılması gereken toplum kökenli pnömonilerin mortalitesi % 6-24 'tür.

Pnömonide kötü prognoz belirtileri 60 yaşın üzerinde olmak, konfüzyon, siyanoz, hiperkapni, oksijenoterapiye refrakter hipoksemi, hipotansiyon, taşipne (30/dak 'nın üzerinde), üremi, multilober tutuluş, bakteriyemi, ARDS, septik şok, hipoalbuminemi, lökosit sayısının 30.000/mm³ 'den fazla veya 4000/mm³ 'den az olması ve altta yatan ciddi bir hastalık olmasıdır. Gram-negatif bakteri pnömonilerinde mortalite % 30-50 civarındayken mikoplazma pnömonilerinde en düşüktür.

*** PNÖMONİ & PROGNOZ & PEDİYATRİ:**

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 'nın 1998 yılı verilerine göre 0-1 yaş grubunda bebek ölüm nedenlerinin % 48.4 'nden pnömoniler sorumluyken 1-4 yaş grubunda bu oran % 42.1 'dir.

*** PNÖMONİ & PROGNOZ & YAŞ:**

Pnömoniden ölüm oranının artmasında en önemli etken genel nüfus içinde 65 yaşın üzerindeki kişilerin oranının artmasıdır. Yaşlılarda pnömokoksik pnömoni sıklığı gençlere göre 3-5 kat daha fazladır. Ayrıca bu hastaların yaklaşık % 90 'nda hastaneye yatış gerekmekte ve yatış süreleri de gençlere göre iki kat daha fazla olmaktadır. Yapılan çalışmalar pnömoniye bağlı her 10 ölümden 9 'nun 65 yaş üstündeki kişilerde olduğunu göstermektedir. 65 yaşın üstündekilerde alt solunum yolu enfeksiyonları ve pnömoni ölüm nedenleri içinde ilk sıradadır. 75 yaşın üstünde bu sebeple mortalite oranı 366/100.000 'dir.

*** PNÖMONİ & RADYOLOJİ:**

Pnömoninin ilk 24 saatinde, dehidratasyon veya ciddi nötropeni durumlarında akciğer grafisi normal olabilir. Yine Pneumocystis carinii pnömonilerinde % 10-30 oranında akciğer grafisi normal çıkabilmektedir. Pnömonideki parankimal infiltrasyonlar en sık subsegmenter lokalizasyonludur.

Akciğere hematogen yolla ulaşmış mikroorganizmalar daha çok altlarda dağılım gösteren nodüllerle kendilerini gösterirler. Akciğer kapiller, venül veya arteriyollerinden dolaşıma giren mikroorganizmalar akciğerde rastgele lokalizasyonda yama tarzı infiltrasyonlar oluşturma eğilimindedirler.

► Yama tarzı infiltrasyonlar, aspire edilen materyal, önceden kronik bronşit varsa, İnfluenza gibi diffüz akut trakeobronşiyal enflamasyon durumlarında veya anaerobik pnömonilerde sıkça görülmektedir.

► Lober konsolidasyon, kavitasyon, geniş plevral efüzyon olması pnömoninin yüksek olasılıkla bakteriyel etiyojili olduğunu düşündürür.

► Bilateral diffüz tutuluş Pneumocystis carinii, Legionella ve viruslarda gözlenir.

► Legionella ve Pnömokok pnömonisinde homojen dansite artışı gözlenme olasılığı Mycoplasma 'ya göre daha fazladır.

Pnömoninin radyolojik rezolüsyonu genel olarak 6-21 gün sürerse de toplum kökenli pnömoni olgularının ancak % 60-80 'nde ilk 1 ay içinde tamamlanır. 50 yaşın üzerinde olup da KOAH 'ı bulunan bir kişide pnömoninin rezolüsyonu 10 haftaya kadar uzayabilir. İkinci haftada % 50 'den az bir temizlenme varsa ve 4. haftanın sonunda tam remisyon olmazsa buna "rezolüsyona gecikmiş pnömoni" denir. Böyle bir durumda ilk akla gelecek mikroorganizma Pnömokok ve Legionella olmalıdır. Normal akciğer grafisi olanda pnömonik lezyonu saptamak için Galyum sitrat sintigrafisi veya Indiyum-111 ile işaretli nötrofiller kullanılabilir.

*** PNÖMONİ & REKÜRREN:**

Önceki infiltrasyonların tamamen kaybolduğu bir hastada 1 aylık asemptomatik bir aradan sonra ortaya çıkan iki veya üzerindeki pulmoner enfeksiyona denir. Genelde rekürrenlerin çoğu 2-4 yıl sonra görülür. Rekürren enfeksiyonların toplam sayısı arttıkça interval de kısalır. Rekürren bir pnömonide etken olarak Nocardia, Serratia, Aeromonas türlerinin saptanması kronik granülomatoz hastalığı düşündürür. Rekürren pnömonilerde en sık izole edilen etken pnömokoktur. Bir çalışmada % 79 oranında saptanmıştır. Diğer sık etkenler Klebsiella, Haemophilus influenza, stafilokok ve streptokoklardır.

Rekürren pnömonide en sık altta yatan hastalık alkolizmdir. Rekürrens genellikle değişik lokalizasyonlardadır ve sıkça unilober olarak görülür. Sağ akciğer ve alt loblar daha sık olarak tutulur.

*** PNÖMONİ & REKÜRREN & ETİYOLOJİ:**

1) Solunumsal nedenler: KOAH, kistik fibrozis, bronşektazi, lokal bronş obstrüksiyonu, alveoler proteinozis, bronşiyolitiz obliterans organizing pneumonia, trakeobronkomegali, bronkopulmoner sekestrasyon, bronkojenik kist, immotil silya sendromu, eozinofilik pnömoni, aspirasyon pnömonisi, rekürren pulmoner emboli ve buna bağlı enfarktüs (intravenöz ilaç bağımlıları, endokarditlilerde) bronkopulmoner asperjilloz

2) İmmün nedenler: Hipo veya disgammaglobulinemi, AIDS, Behçet hastalığı, hipersensitivite pnömonitisi

3) Kanserler: Farinks, larinks, özefagus kanseri, lösemi, lenfoma, myelom, kemoterapi, radyoterapi

4) Atriyal septal defekt, konjestif kalp yetmezliği

5) Trakeoözefajiyal veya bronkopulmoner fistüller, özefagus divertikülü, akalazya, özefajeal striktür, gastro-özefajeal reflü

6) Kortikobulber hastalık, myastenia, epilepsi

7) Diyabet, kronik böbrek yetmezliği, alkolizm, sarkoidoz, kifoskolyoz, orak hücreli anemi, sistemik lupus eritematozus, arterit, granülomatoz hastalıklar

*** PNÖMONİ & REZOLÜSYONU GECİKMİŞ:**

Kirtland ve Winterbauer, semptomatik iyileşme gösteren, immünitesi tam olan hastalarda 2 haftada % 50 'den az, 4 haftada ise tam radyolojik temizlenme olmaması durumunu "rezolüsyonu gecikmiş pnömoni" olarak tanımlamışlardır.

Rezolüsyonu gecikmiş pnömoni yaşlıda sıktır. Multilober tutulum, yüksek mortalite ve geç rezolüsyonla ilişkilidir. Boyd 'un çalışmasında yavaş rezolüsyon açısından sağ akciğer (özellikle üst lob) daha riskli gibi görünmektedir. Bir çalışmada 10 hafta süresince takip edilen lejyonella pnömonilerinin sadece yarısında radyolojik rezolüsyon 1 ayda tamamlanmıştır. Rezolüsyon süresi 6-12 aya kadar uzayabilir. Rezolüsyonu geciken pnömonilerde ortalama rezolüsyon süresi 36 gündür. Geç rezolüsyonda lejyonellaları pnömokok ve klamidyalar takip eder. Staphylococcus aureus, tüm rezolüsyonu gecikmiş bakteriyel pnömonilerin % 10 'ndan sorumludur. Bunun nedeni de apse formasyonudur. Rezolüsyonu gecikmiş pnömoni olgularının % 96 'sında altta yatan bir hastalık vardır. KOAH, pnömokonyoz, astma, diyabet, alkolizm gibi. Yine pnömokoksik olayın kendi komplikasyonları da (plevral efüzyon, akciğer apsesi) rezolüsyonu geciktirir. Rezolüsyonun gecikmesindeki diğer faktörler: Kronik akciğer hastalığı, depresse olmuş öksürük, azalmış mukosilyer transport, lokal veya genel immünite azalması, artmış orofaringeal kolonizasyondur.

Rezolüsyonu geciken bir pnömonide altta yatan bir hastalık saptanamıyorsa lokal obstrüksiyon veya non-enfeksiyöz bir problem düşünülmelidir: (pulmoner emboli, bronş karsinom)

Rezolüsyonu gecikmiş pnömoniyi taklit eden durumlar: pulmoner emboli, alveoler hemoraji sendromları, kalp yetmezliği, allerjik bronkopulmoner asperjillozis, bronkoalveoler cell karsinom, bronş karsinomu, sistemik nekrotizan vaskülit, ilaca bağlı pnömonitis, bronşiyolitits obliterans organizm pneumonia, pulmoner alveoler proteinozis, sarkoidoz, kollajen vasküler hastalıklar, hipersensitivite pnömonitisi, eozinofilik pulmoner sendromlardır.

*** PNÖMONİ & SEMPTOM:**

Osmer ve Cole, pnömoni olgularının ancak % 41 'nde pnömoni semptomları olduğunu bildirmişlerdir. Pnömoni semptomlarına bakılarak pnömoni tanısı konulmasında % 30 'a varan yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir.

► ÖKSÜRÜK: İlk 24-48 saatte öksürük nonproduktiftir. Bununla birlikte pnömoni öncesi bronşit varsa produktif olabilir. Respiratuvar traktus içinde bulunan hızlı adapte olan irritan reseptörlerin uyarılması öksürüğe neden olur. Histamin, serotonin ve asetilkolin irritan reseptörleri uyarırken, PGE2, PGF2-alfa irritan reseptör cevabını potansiyalize ederler. Yine (Hering-Breuer refleksinden sorumlu olan) yavaş adapte olan gerilim reseptörlerinin uyarılması öksürüğü fasilite eder. (Fasilitasyon kolaylaştırma demektir. Güneşe çıktığımızda aksırık refleksi fasilite olur.) Öksürüğe yol açan refleks arkındaki afferent nöronların uyarılması aynı zamanda submukozal bezlerden mukus salgısına neden olur.

► BALGAM: Havayollarındaki enflamatuvar ürünler (proteaz gibi) goblet hücrelerinin sekresyonunu stimüle eder. Mukopürülan sekresyon genel olarak bronşit ve pnömonide gözlenir de mikoplazma veya viral enfeksiyonların % 33-50 'sinde de ortaya çıkabilir. Viral pnömoni veya atipik pnömonilerde az miktarda, sulu müköz balgam en beklenen bulgudur. Paslı balgam eritrositlerin hemoliz olmasına bağlıdır ve enfeksiyonun alveollere ulaştığını gösterir. Paslı balgam en sık pnömokok pnömonisinde görülür.

► ATEŞ: Aktive alveoler makrofaj tarafından salgılanan IL-1, hipotalamus preoptik bölgesindeki termoregülatör merkezde PGE2 üzerinden cAMP 'yi arttırarak ateşe yol açar.

► İŞTAHSIZLIK: IL-1 beta ve TNF-alfa anoreksijendir.

► YAN AĞRISI: Akciğerin yüzeyindeki birkaç milimetrelik bir kısmın lenf sıvısı plevra yönünde akmaktadır. Dolayısıyla periferik alveoler kısımlara ulaşmış bir mikroorganizma bu kanallarla plevral aralığa dahil olabilir. Tüm pnömonilerin % 40-60 'nda plevral efüzyon meydana gelir. Parietal plevradaki somatik sinir liflerinde, enflamatuvar ürünlerin etkisiyle nosiseptörler uyarılır ve yan ağrısı hissedilir. Potasyum iyonları, serotonin, histamin ve bradikinin doğrudan nosiseptörleri uyarırken, substans-P, prostaglandin ve lökotrienler nosiseptör eşliğini düşürürler. Hem C liflerini hem de A-delta liflerini uyaran bradikinin aynı zamanda prostaglandin sentez ve salınımına neden olur.

*** PNÖMONİ & TANI:**

- 1) Balgamin direkt mikroskopik incelemesi
- 2) Balgamin boyalı incelemesi
- 3) Balgam kültürü
- 4) Hemokültür
- 5) Plevra sıvısının incelemesi
- 6) Serolojik testler
- 7) Transtrakeal aspirasyon
- 8) Transtorasik iğne aspirasyonu
- 9) Bronkoalveoler lavaj
- 10) Protected brush kateter
- 11) Transbronşiyal biyopsi
- 12) Açık akciğer biyopsisi

1) Balgamin direkt incelemesi: Balgam incelemesi pnömoni tanısında en iyi şartlarda % 50-60 başarı sağlamaktadır. Çünkü pnömoni olgularının ancak % 25-40 'ı nitelikli balgam örneği verebilir. Balgamin nitelikli olduğunu söyleyebilmek için 100 katlık büyütmede epitel sayısı 10 veya daha altında, nötrofil sayısı 25 veya üzerinde olmalıdır. Balgamin direkt taze, boyasız preparatlarının incelenmesiyle bazı parazitlerin yumurta ve trofozoitleri (Ascaris, Strongyloides, Paragonimus), aktinomikozun sülfür granülleri görülebilir. Balgama % 10 KOH ile müdahale edilmiş boyasız preparatlarda mantar elemanları izlenebilir. Pnömoni hastası balgaminin % 10 KOH ile boyanmasında elastin fibriller görülürse nekrotizan pnömoni düşünülür. Hatta radyolojik olarak nekroz olmadan 1.5 gün önce elastin balgamda pozitifleşir. Ajan patojen olarak Pnömonokok veya H.influenzae düşünülüyorsa anti-kapsül serum reaksiyonu yapılabilir. Quellung reaksiyonu denilen bu testin kültür sonuçlarıyla % 85 uyumu olduğu ifade edilmektedir. Yalnız balgamdaki alfa-hemolitik streptokoklar ile yalancı pozitiflik görülebilir (Şenol G. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2003; 17: 33-44).

2) Balgamin boyalı incelemesi: En sık Gram boyama kullanılır. Balgam incelemelerinin % 85 'nde saptanan hakim bakteri, patojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Lanset şeklindeki Gram-pozitif diplokok raporu % 50-60 duyarlılık ve % 80 'in üzerinde özgüllükte pnömokok pnömoniyi gösterir. Pnömoni olgularının yaklaşık yarısında balgamda saptanan patojen pnömokok iken olguların dörtte birinde Hemofilus influenza 'dır. Hemofilus influenza 'nın ikinci sırada olmasının bir nedeni de atipik pnömoni etkenleri olan Mycoplasma, Legionella ve Chlamydia 'ların Gram boyamayla gözlenememesidir. Bronkoalveoler lavaj örneklerinin santrifüje edildikten sonra yapılan boyalı preparatında alveoler makrofajların içinde % 5 'den fazla bakteri izlenmesi ventilatöre bağlı pnömonilerde önemli olup antibiyotik başlama endikasyonunu koyar. Borrelia, Rickettsia ve Chlamydia türleri için Giemsa/Wright boyaması, Nocardia, Cryptosporidium, Mycobacterium tuberculosis için Auromine-Rhodamine boyama ile floresan mikroskopi yapılabilir. Direkt floresan antikor boyama tekniği Legionella, Chlamydia, Bordetella, Bacteroides, CMV, RSV, Adenovirus ve Herpes simplex virusları gösterilebilir (Şenol G. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2003; 17: 33-44). Fakat bu testin sensitivitesi düşüktür (% 46). Üstelik kronik bronşitte bile balgamda antikorla sarılı bakteriler gözlenebilir.

3) Balgam Kültürü: Çok güvenilir bir inceleme değildir. Çünkü bronşlardan gelen sekresyon, orofarınjeal florayla karışmaktadır. Bir çalışmada balgam kültürlerinin % 30 'una orofarinkteki Gram-negatif bakteriler kontamine olmuşlardır. Streptococcus viridans ağız florasında en sık bulunan bakteridir ve tükürükle bulaşmış tüm mikroskopik alanlarda vardır. Balgam kültürünün pnömoni tanısına katkısı % 50-100 'dür. Balgamin direkt incelemesiyle tanı konulamayan olgularda etken Gram(+) ise olguların % 45-50 'sinde, Hemofilus influenza 'nın ise % 34-47 'sinde balgam kültürü ile tanıya ulaşılmaktadır. Bir başka çalışmada ise hemokültürle ispatlanmış pnömokok pnömonilerinin % 45 'nde balgam kültürü negatif gelmiştir. Viral kültürlerin toplum kökenli pnömoni olgularının tanısında yeri yoktur. Uygun antibiyotik tedavisi rağmen Mycoplasma pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ve diğer Gram-negatif basiller uzun süre solunum yollarında kalabilir.

4) Hemokültür: Pnömoni olgularının % 20-30 'nda hemokültür pozitifdir. Bir çalışmada hemokültürün 2 kez veya daha fazla pozitif çıktığı olguların ancak % 43 kadarında enfeksiyon kaynağı olarak akciğerler

saptanmıştır. Kan kültürü, ateşi olsun yada olmasın her olguda tercihen antibiyotik tedavisi başlanmadan önce ve en az iki kez alınmalıdır.

5) Pnömoni tanısı şüpheli olan olgularda parapnömonik plörezi varsa plevra biyopsisi ve ponksiyonu yapılabilir. Pnömoni düşünülüyorsa yine ajan patojenin saptanması ve ampiyemin ekarte edilmesi için plevra ponksiyonu yapılmalıdır. Plevra sıvısı bakteriyolojik kültür için gönderilebilir.

6) Serolojik testler, pnömoni ajanına özgül antikorların saptanması esasına dayanırlar. Soğuk aglütinin titresinin 1/64 'ün üzerinde olmasının Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonu tanısını destekler ancak özgüllüğü düşüktür. Erken dönemde IgM veya iki hafta arayla alınmış iki kan örneğinde IgG titresinde 4 katlık artış araştırılır.

7) Pnömonide invazif diyagnostik teknikler: Transtrakeal aspirasyon, transtorasik akciğer aspirasyonu, bronkoskopik aspirasyon, bronkoalveoler lavaj veya bronkoskopi eşliğinde protected brush kateterle steril materyal alınabilir. Alt solunum yolu örneklerinin kültüründe balgam için semikantitatif diğerlerinde ise kantitatif yöntemler ile ekim yapılır. Balgamın, bronkoskopik (endoskopik) kantitatif bakteriyolojik kültüründe eşik sınır 10^6 iken bronkoalveoler lavaj sıvısı için 10^4 ve korunmalı lavaj-korunmalı fırçalama için 10^3 'dür. Balgam ve bronş aspirasyon sıvıları flora bakterileri ile kontamine olduklarından anaerob kültür çalışılmaz. İnvazif tanısal girişim olarak transbronşiyal biyopsi veya açık akciğer biyopsisi yapılabilir. Yalnız bu işlemlerin morbiditesi yüksektir. Transkutan ince iğne aspirasyon biyopsisinde 25 no 'lu iğne kullanılmalıdır.

*** PNÖMONİ & TANI & PEDİYATRİ:**

Çocukta ateş ve öksürük yakınmalarıyla birlikte taşipne, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, siyanoz, ral-ronküs-solunum seslerinde azalma gibi oskültasyon bulgularının olması pnömoni tanısını akla getirmelidir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarını üst solunum yolu enfeksiyonlarından ayırmada en temel bulgu taşipnedir. Yalnız çok ağır pnömonilerde solunum işi çok arttığı için taşipne olmayabilir. Çocukta pnömoni tanısı için radyolojik inceleme gerekli değildir. Sadece Fizik muayene bulguları ile tanı konulabilir.

*** PNÖMONİ & TEDAVİ & BAŞARISIZLIK:**

Pnömonide başlıca başarısızlık nedenleri şunlardır:

- 1- Uygunsuz antibiyotik kullanımı (etkinlik, doz, doz aralığı)
- 2- Hastanın tedaviye uyumsuzluğu
- 3- İlaç direnci
- 4- Beklenmedik bir etkenle (M. tuberculosis, P. carinii, C. burnetti) enfeksiyon
- 5- Komplikasyon gelişmesi (apse, ampiyem, endokardit, kateter enfeksiyonu, dekübitus ülseri)
- 6- Önceden bilinmeyen birimmünosupresyon
- 7- Enfeksiyon dışı bir nedenin varlığı (bronş karsinomu, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, BOOP, Wegener granülomatozisi, eozinofilik pnömoni)

*** PNÖMONİ & TEDAVİ & PEDİYATRİ:**

3 ay-5 yaş arasındaki hastalarda en sık S. pneumoniae ve H. influenza tip b saptanmaktadır. Dolayısıyla bu yaş grubunda ampirik tedavi 7-10 gün süreyle prokain penisilin, aminopenisilin veya makrolid olmalıdır. Bu tedaviye yanıt vermeyen olgularda ampisilin + sulbaktam veya 2. kuşak sefalosporinler kullanılabilir. 5 yaş üstünde en sık etkenler S. pneumoniae, M. pneumoniae ve C. pneumoniae olduğundan yukarıdaki algoritma yine de geçerlidir. Hatta bazı merkezler okul çağından itibaren pnömokoklar ön sıraya geçtiğini, bu nedenle büyük çocukların tedavisinde sadece penisilin G kullanmanın yeterli olduğunu kabul ederler. Genç erişkinlerde ise pnömokokun hemen arkasından atipik etkenler geldiği için makrolid grubu antibiyotikler tercih edilmelidir.

*** PNÖMONİ & TOPLUM KÖKENLİ & EPİDEMİYOLOJİ:**

Kişinin günlük yaşamı sırasında ortaya çıkan pnömoniye toplum kökenli pnömoni denilir. Toplum kökenli pnömoni insidansı İngiltere 'de binde 2-4, Amerika Birleşik Devletlerinde binde 5-15 olarak bildirilmektedir. ABD 'de yılda 5.6 milyon kişide toplum kökenli pnömoni oluştuğu ve bunların

1.1 milyonunun hastanede tedavi gerektirdiği tahmin edilmektedir. Toplum kökenli pnömonilerin % 50-80 'ni hastane dışında tedavi edilmektedir. Toplum kökenli pnömoni insidansı yaşla artar. Finlandiya 'da her 1000 kişide yıllık insidans, 16-59 yaş grubunda 6, 60-74 yaş grubunda 20, 75 ve üstü yaş grubunda ise 34 olarak bildirilmiştir (Jokinen C et al. Am J Epidemiol 1993; 137: 977-88).

Ocak-mart aylarında Pnömonokok, İnfluenza, stafilokok, RSV, Rhinovirus, Hemofilus influenza pnömonileri artar. Mikoplazma pnömonileri sonbaharda sık iken lejyoner hastalığı ve Parainfluenza virüsleri yaz ve erken sonbahar aylarında sıktır. 2 yaşın altında en sık görülen solunumsal enfeksiyon RSV 'ye aittir. Mycoplasma ve Chlamydia pneumoniae genç erişkinleri tutar.

*** PNÖMONİ & TOPLUM KÖKENLİ & ETİYOLOJİ:**

Toplum kökenli pnömonilerden daha çok orofarinkteki adhesif reseptörlere bağlanıp kolonize olan Gram(+) mikroorganizmalar sorumludur. Toplum kökenli bir pnömonide Gram-negatif bir ajan saptandıysa bu kişinin çok yüksek olasılıkla kronik bir hastalığı vardır. Toplum kökenli Gram-negatif pnömoniler başlıca Klebsiella pneumonia ve E. coli tarafından oluşturulur. Toplum kökenli pnömonilerin % 55 'i bakteriyel, % 15-20 'si atipik etiyolojilidir. Olguların en az % 10 'nda birden fazla patojen söz konusudur.

Toplum kökenli pnömonilerde ABD. kökenli yayınlara göre en sık etkenler 1) Pnömonokok 2) atipik etkenler iken İngiltere kökenli yayınlar 1) Pnömonokok 2) Hemofilus influenza 'yı ilk planda ele almaktadır.

Toplum kökenli pnömonilerin % 20-60 'ı Pnömonokok, % 17-30 'u Legionella, % 7-18 'i Gram-negatif enterik basil, % 4-15 'i Hemofilus influenza, % 10-15 'i virüsler, % 2-10 'u Staphylococcus aureus, % 1-10 'u Mycoplasma ile meydana gelir. Atipik pnömonilerin % 30 'ndan Mycoplasma, % 20 'sinden virüsler, % 12-21 'nden Chlamydia sorumludur. Chlamydia pneumoniae, toplum kökenli pnömonilerin % 6-12 'sinden sorumlu tutulmuştur. Yaşlılarda aerobik Gram-negatif basiller ve Staphylococcus aureus daha sıktır.

Bununla birlikte toplum kökenli pnömoni olgularının % 30-50 'sinde tüm incelemelere rağmen ajan patojen elde edilememektedir. Bunun nedeni hastaların % 10-30 'nda nonproduktif öksürük olmasıdır. Örnek alınsa bile vakaların yaklaşık % 10-40 'nda birden fazla ajan izole edilir. Zaten olguların % 15-30 'u önceden antibiyotik kullanmıştır. Bir diğer olasılık ise şu anki dünya teknolojisiyle saptayamadığımız ajan patojenlerdir.

*** PNÖMONİ & TOPLUM KÖKENLİ & KLİNİK:**

Pürülan balgamı olan bir olguda ateş ve klinik olarak "hastalık" hali varsa akciğer grafisi çekilmelidir. Grafik olarak infiltrasyon saptanırsa bu durumda antibiyotik başlanmalıdır.

Olguların % 80 'nden fazlasında öksürük, % 60-80 'nde balgam, % 30 'nda yan ağrısı, % 68-78 'nde ateş, % 45-70 'nde taşipne (solunum sayısı > 24 /dak), % 45 'nde taşikardi (nabız > 100/dak) vardır.

Klinik durum kötüleşmezse ilk 72 saat içinde tedavi değiştirilmemelidir. Ateş 2-4 gün sürebilir. Tedaviye yanıt ilk 48-72 saat içinde ortaya çıkar. Lökositoz genellikle 4. günde düşmeye başlar. Toplum kökenli bir pnömonide komplikasyon gelişmemişse tedavi 10-14 gün sürmelidir. Yalnız Legionella 'da bu süre 21 güne çıkabilir. Amerikan Toraks Topluluğu toplum kökenli pnömoni olgularında başlanacak antibiyotiğin makrolid grubu olmasını önermektedir: Eritromisin, azitromisin, klaritromisin. Makrolid grubu antibiyotikler ribozomun 50s 'lik alt ünitesine bağlanarak bakteriyostatik etki gösterirler. Gram(+) spektrumları olduğu için Pnömonokoklara, makrofaj gibi hücrelerin içinde yüksek konsantrasyonlara ulaştıkları için hücre içi paraziti olan atipik etkenlere de etkilidirler. Makrolid antibiyotikler içinde Hemofilus influenza 'ya en etkisinin azitromisin olduğu belirtilmektedir. Eritromisinin Haemophilus influenza 'ya sınırlı bir etkisi vardır.

*** PNÖMONİ & TOPLUM KÖKENLİ & PROGNOZ:**

İngiltere 'de yılda her bin kişiden birinin pnömoni tanısı ile hastaneye başvurduğu ve bu olgularda mortalitenin % 10 civarında olduğu bildirilmiştir. Toplum kökenli pnömoni Amerika Birleşik Devletlerinde ölüm nedenleri arasında 6. sırayı, enfeksiyondan ölümler arasında ise birinci sırayı almaktadır. İhbarı zorunlu hastalık olmasa da bu ülkede her yıl dört milyon kişinin toplum kökenli pnömoni olduğu sanılmaktadır. Toplum kökenli pnömoni olgularının % 15-20 'si hastanelerde yatmaktadır. Toplum kökenli pnömoni hastalarındaki bir meta-analiz sonucuna göre 33.148 olguda genel mortalite % 5, hastanede tedavi edilenlerde % 13, yaşlılarda % 17, bakteriyemi saptananlarda % 19,

yoğun bakım desteği gerekenlerde % 36 olarak bildirilmiştir. Toplum kökenli pnömonilerin % 10 'u ciddi seyreder. Ciddi toplum kökenli pnömonilerde başlıca etkenler Pnömonokok ve Legionella 'dır ve mortalitesi % 20-53 arasında değişir. Oysa toplum kökenli pnömonilerde genel olarak mortalite % 6-24 kadardır (Garibaldi RA. Am J Med 1985; 78: 32s).

*** PNÖMONİ & TOPLUM KÖKENLİ & TANIM:**

Toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir. Klinik ve radyolojik bulgulara göre tipik ve atipik pnömoni diye iki alt grupta incelenebilir.

Tipik pnömoni, klasik olarak akut-gürültülü bir başlangıç, üşüme ve titremeyle yükselen ateş, öksürük, pürülan balgam çıkarma, yan ağrısı, fizik muayenede ince raller ve konsolidasyon bulguları, radyolojik olarak infiltrasyon veya konsolidasyon, laboratuarda genellikle lökositozla karakterize bir tablodur. En sık rastlanan etken Streptococcus pneumoniae 'dır.

Atipik pnömoni ise subfebril ateş, halsizlik, baş ağrısı gibi prodromal dönem belirtileri sergileyen bir hastada kuru veya mukoid balgamla birlikte öksürük, radyolojik olarak genellikle bilateral yamalı infiltrasyonların görüldüğü, fizik muayene bulguları ile radyolojik bulgular arasında çoğu kez uyumsuzluğun olduğu, lökositozun pek gözlenmediği, ekstrapulmoner semptom ve bulguların ön planda görülebildiği pnömonilerdir. Başlıca atipik pnömoni etkenleri Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila ve virüslerdir.

*** PNÖMONİ & TOPLUM KÖKENLİ & TEDAVİ:**

Türk Toraks Derneği risk faktörü (65 yaş üzeri, huzurevinde yaşama, alkolizm, malnütrisyon, splenektomi, aspirasyon şüphesi, yandaş hastalık, son 1 yıl içerisinde pnömoni tanısı ile yatırılma) taşımayan pnömonilere makrolid yada penisilin (aminopenisilin, benzatin penisilin) başlanmasını önermektedir. Tipik pnömoni kliniği varsa prokain penisilin veya aminopenisilin, atipik pnömoni kliniği varsa makrolid veya doksisisiklin kullanılır. Risk faktörü ve ağırlaştırıcı faktörleri taşımayan, genç, ek hastalığı olmayan olgularda (Grup 1) başlıca sorumlu patojenler: S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae ve virüslerdir.

Risk faktörü var olanlarda (2. kuşak sefalosporin yada aminopenisilin+ beta-laktamaz inhibitörü) ve/veya (makrolid yada doksisisiklin) kullanılmalıdır.

Ağırlaştırıcı faktörleri olan (mesela efüzyonu olan toplum kökenli pnömoni vakaları) hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Ağırlaştırıcı faktörler: lökositin $4.000/mm^3$ 'den az veya $30.000/mm^3$ 'den fazla olması, bilinç değişikliği, oral ateşin $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'den az veya $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'den fazla olması, kan basıncının sistolik 90, diyastolik 60 mmHg 'den az olması, solunum sayısının 30/dak 'nın üzerinde olması, siyanoz, $\text{PaO}_2 < 60\text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 50\text{ mmHg}$, $\text{pH} < 7.35$, $\text{BUN} > 30\text{ mg/dl}$, $\text{Na} < 130\text{ mEq/L}$, akciğer grafisinde multilober tutuluş, kavite, plevral efüzyon, hızlı progresyon olması, trombositopeni, sepsis veya organ disfonksiyonu bulguları olmasıdır.

Parapnömonik plörezi gibi ağırlaştırıcı faktör taşıyan toplum kökenli pnömoni hastalarının beta-laktam + beta-laktamaz kombinasyonu veya 2-3. kuşak sefalosporinler ile tedavisi uygundur. Hem risk faktörü hem de ağırlaştırıcı faktörleri olanlarda (antipseudomonal olmayan 2-3. kuşak sefalosporin yada beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin) + (makrolid yada doksisisiklin) kullanılmalıdır.

Toplum kökenli pnömonilerin % 5-10 'u yaşamı tehdit eden pnömoni tanısıyla yoğun bakım tedavisine gereksinim duyarlar. Toplum kökenli pnömonilerin yoğun bakıma alınma kriterleri: solunum sayısının 30/dak 'dan fazla olması, ağır solunum yetmezliği, mekanik ventilasyon gereksinimi, akciğer grafisinde bilateral yada multilober tutulum, akciğer grafisindeki opasitenin 48 saatte % 50 'den fazla artması, şok, oligüri, diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliğidir (Türk Toraks Derneği Toplum Kökenli Pnömoniler Tanı ve Tedavi Rehberi, 1998).

Yoğun bakıma yatış kriteri ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$) taşıyan toplum kökenli pnömonilerde ise Pseudomonas riskini arttıran bir durumun varlığı sorgulanmalıdır. Malnütrisyon, yapısal akciğer hastalığı (bronşektazi, kistik fibrozis, ağır KOAH), son 1 ayda 1 haftadan uzun süreyle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi yapılması Pseudomonas riskini arttıran faktörlerdir. Pseudomonas risk faktörleri yoksa 3.kuşak anti-Pseudomonas olmayan sefalosporin + makrolid veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + makrolid veya tek başına yeni fluorokinolon kullanılabilir. Pseudomonas risk faktörlerinin varlığında Anti-Pseudomonas beta-laktam (seftazidim, sefepim, karbapenem, piperasilin) + aminoglikozid + makrolid kullanılabilir veya anti-Pseudomonas beta-laktam + DNA-jiraz inhibitörü denenebilir.

Parantral tedaviden olabildiğince erken oral tedaviye geçilmelidir. Bu geçiş için 24 saatlik afebril dönem, lökositozun normale dönmesi ve klinik olarak stabil dönem olması ölçüt olarak alınabilir. Yalnız etken S. aureus ise endokardit riski nedeniyle oral tedaviye erken geçilmemelidir.

Toplum kökenli pnömonide tedavi süresi hastalığın başlangıçtaki şiddetine, sorumlu etkene, bakteriyeminin yada eşlik eden bir hastalığın olup olmamasına ve konağın bireysel yanıtına göre değişebilir. Çabuk yanıt veren pnömokoksik pnömoni için 7-10 günlük tedavi yeterlidir. Tedavi süresi Mycoplasma ve Chlamydia pnömonisinde 10-14; Legionella pnömonisinde ise 14-21 gün olmalıdır. Etkeni saptanamayan ağır pnömonilerde tedavi süresi 2-3 haftadan az olmamalıdır.

*** PNÖMONİ & VENTİLATÖR:**

Entübasyon sırasında pnömonisi olmayan, invazif mekanik ventilasyon desteğindeki hastada entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömoniye “ventilatör ile ilişkili pnömoni” denir. Farklı araştırma sonuçlarına göre ventilatör tedavisi gören hastaların % 28-85 ‘nde ventilatör ile ilişkili pnömoni gelişmektedir. Ventilatör ile ilişkili pnömoni gelişmesi mekanik ventilasyon süresini ortalama 10 gün, yoğun bakım biriminde kalış süresini ise 6.5 gün uzatmaktadır.

Ateş, lökositoz, pürülan trakeobronşiyal sekresyonları olan entübe bir hastanın akciğer grafisinde infiltrasyonların olması ventilatörle ilişkili pnömoni tanısını koydurmada oldukça duyarlı olmakla beraber özgüllüğü düşüktür. Otopsi çalışmalarında klinik-radyolojik ölçütler ile ventilatör ilişkili pnömoni kabul edilen olguların % 29-62 ‘sinde yanlış tanı konulduğu görülmüştür (Grossmann RF, Fein A. Chest 2000; 117 (suppl): 177-81).

*** PNÖMONİ & VİRAL & EPİDEMİYOLOJİ:**

Hastanedeki adult pnömonilerinin % 8 ‘i, çocuk pnömonilerinin % 49 ‘u viruslarca oluşturulur. Viral pnömoni, nozokomiyal pnömoniler içinde ciddi bilateral intersisyal pnömoni nedenidir. Askerdeki viral bronkopnömonilerden başlıca tip 4, 7 Adenovirüsler sorumludur. RSV, respiratuvar epitele doğrudan toksik etkili olup okul öncesi çağıdaki çocuklardaki alt solunum yolu enfeksiyonlarının başlıca nedenidir.

Tüm pediyatrik pnömonilerin % 16-46 ‘sından virüsler sorumludur. Yaşamın ilk yılında oluşan pnömonilerde etken % 90 viral iken, bu oran okul çağında % 50 ‘ye düşer. Çocukta viral pnömoninin en sık nedenleri İnfluenza A ve B, Parainfluenza tip 3, RSV ve Adenovirüslerdir. Kızamık ve suçiçeği aşıyla önlenemeyen, ciddi pnömoniye neden olabilen diğer viral etkenlerdir. Adenovirüs dışındaki viral pnömoniler mevsimsel bir dağılım gösterirler. Soğuk iklimlerde sonbahar ve erken kış döneminde, tropikal iklimlerde ise yağışlı mevsimlerde salgınlara yol açarlar.

*** PNÖMONİ & VİRAL & ETİYOLOJİ:**

Hastalıkta genellikle tek bir virüs etkindir. Ancak % 5-20 oranında birden fazla virüs izole edilebilir.

*** PNÖMONİ & VİRAL & KLİNİK:**

Virüsler tarafından meydana getirilen akciğer enfeksiyonları çoğunlukla bronkopnömoni veya intersisyal pnömoni tarzındadır ve çoğunlukla birkaç akciğer segmentini ilgilendirir. Öksürük sıktır ve balgam genellikle mukopürülandır. Klinik tabloya özellikle çocuklarda otit, farinjit, konjunktivit eşlik edebilir.

*** PNÖMONİ & VİRAL & KOMPLİKASYON:**

Çocuklarda havayollarının çapının küçük olması nedeniyle solunumsal enfeksiyonun yarattığı ödem ciddi havayolu tıkanıklığına neden olabilir.

*** PNÖMONİ & VİRAL & PATOGENEZ:**

Büyük havayollarının akut bakteriyel enfeksiyonu viral enfeksiyonların sık görülen bir komplikasyonudur. Virus enfeksiyonları bakteriyel kolonizasyon paternini bozabilir, respiratuvar epitele bakteriyel adezyonu arttırırlar. Virüsler respiratuvar epitelde jeneralize bir hasar yapar ve siliyer aktiviteyi bozabilirler. Virüsler silli epitelin dışında Goblet hücreleri ve bronşlardaki müköz gland hücrelerini de haraplarlar. Bazı virus enfeksiyonları alveoler makrofajların kemotaksis ve fagositoz gibi fonksiyonlarını baskılar. Solunum sistemi virüsleri 2-24 saatte 100-1000 kadar yeni virus partikülü

meydana getirirler.

*** PNÖMONİ & VİRAL & PATOLOJİ:**

Bronşların tutulması viral enfeksiyonlarda sıkça gözlenen bir bulgudur. Bronş mukozası ödemli, hemorajik ve mononükleer hücrelerle infiltridir. Silli epitelde nekroz ve proliferasyon vardır. Hemen her viral pnömonide alveoler septalarda diffüz hemorajik konjesyon ve enflamatuvar ödem sıvısı içinde eritrositler gözlenmektedir. CMV, RSV, Varicella ve Adenovirus enfeksiyonlarında hücre içinde karakteristik inklüzyon cisimcikleri görülebilir. Kızamıkta nükleer ve sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri oluşur.

*** PNÖMOPERİTONEUM:**

Periton boşluğunda hava bulunmasıdır. İatrojenik amaçla yapılacaksa işlemde 3 litre hava verilmelidir. Ülser perforasyonu gibi durumlara bağlı olabilir de batin operasyonu geçirmiş olgularda 7-10 gün süreyle diyafragma altında serbest hava izlenebilir.

*** PNÖMOSİT & TİP 1:**

Tip 1 pnömositler 0.1-0.2 mikron kalınlığında, skuamöz vasıftaki bir yassı epiteldir. Elektron mikroskopunda pinositik veziküller içerebilirler. Bu veziküller belki de büyük molekül ağırlıklı proteinlerin taşınmasıyla ilişkili olabilirler. Tip 1 pnömositler "tight junction" larla birbirlerine bağlanmışlardır. Amaç intersiyel sıvının alveoler yüzeye yayılmasını önlemektir. Tip 1 hücreleri mitoz yapamazlar, tip 2 hücrelerince oluşturulurlar.

*** PNÖMOSİT & TİP 2:**

Tip 2 pnömositler epitelyal karakterdedir. Alveol köşeleri ve septumda lokalizedirler. Tip 1 pnömositlere göre daha fazla sayıdadırlar. Küboidal biçimdedirler ve fagositoz yetenekleri vardır. Alveole bakan yüzlerinde mikrovilluslar içerirler. Sitoplazmaları mitokondri ve endoplazmik retikulumdan zengindir. İçlerinde ozmiyofilik lamellar inklüzyon cisimcikleri içeren karakteristik vaküoller taşırlar. Alveoler lümene surfaktant salgılayan bu hücreler aynı zamanda bazal membranın bazı komponentlerini de serbestlerler. Tip 2 pnömositler hasar görmüş bölgelerde proliferasyon olarak bazal membran yada alveolar eksuda üzerine migrasyon yeteneğine sahiptirler. Bu olayda tip 2 pnömosit yüzeyindeki integrinlerin eksudadaki fibronektin yada fibrin ile etkileşmesi söz konusudur. Tip 2 pnömositler fibronektin, laminin, tip 4 kollajen, proteoglikanlar, matriks parçalayıcı enzimler ve sitokinler salgılayabilmekte ve bu yolla akciğer dokusunun remodelasyonunda ve yangı-fibrozis sürecinde rol alırlar.

*** PNÖMOTAKOGRAF:**

Havayolu direncinin ölçümünde kullanılır.

*** PNÖMOTAKSİK MERKEZ:**

Ponsta yerleşmiştir. Apnöstik merkezi kontrol ederek ritmik ventilasyonu kolaylaştırır. İnspirasyon ve ekspirasyonda ritmik olarak uyarı veren hücrelere respirasyon zamanlaması için input sağlar.

*** PNÖMOTORAKS & AÇIK:**

Toraks duvarında plevral boşlukla ilişkili geniş bir yaralanma atmosferden plevral boşluğa hava emilimine ve açık pnömotoraksa neden olur. Toraks duvarındaki defekt trakea çapının 2/3 'nden büyükse belirgin derecede solunum bozukluğu ve hipoksi ortaya çıkar. Eğer defekt çapı trakea çapının 7 katı büyüklükte ise her an ölüm olabilir. Tedavide defekt hemen steril bir pet veya gazlı bez ile kapatılır. İlk fırsatta hasta tüp torakostomi + kapalı su altı drenajına alınır.

*** PNÖMOTORAKS & KATAMENİYAL:**

Katameniyal pnömotoraks üreme dönemindeki kadınlarda menstrüel kanamayla ilişkili olarak tekrarlayan pnömotorakslar görülmesidir. Pnömotorakslar genellikle sağda, menstrüasyondan 72 saat önce veya sonra ortaya çıkmaktadır. İlk kez 1958 yılında Maurer ve arkadaşları tarafından 15 pnömotoraks epizodu geçiren 35 yaşında bir kadın hastada tanımlanmıştır. Katameniyal kelimesi Eski

Yunan'da aylık periyodlar anlamına geldiğinden 1978 'de Lillington ve arkadaşları hastalığa bu ismi vermişlerdir. Plevral endometriyomalar radyolojik olarak plevral neoplazi olarak görülürler ve katameniyl pnömotoraksa neden olabilirler. Her menstrüel siklusa pnömotoraks oluşmayabilir. Tedavide oral kontraseptifler, zayıf androjen olan danazol ile ovulasyonun baskılanması, cerrahik menapoz oluşturulması (bilateral ooferektomi + histerektomi), plevratektomi uygulanabilir.

*** PNÖMOTORAKS & RADYOLOJİ:**

Pnömotoraks alanı radyolojik olarak saydamdır, o alanda akciğer dokusuna ait yapılar (bronkovasküler dallanma) gözlenmez. Kompresyona uğrayan akciğer kollabe olmuştur. Yapışıklık yoksa, kollabe akciğerin kenarı dışa doğru konveksliğini sürdürür. Pnömotoraksın olduğu taraftaki toraks hacmi genişlemiştir.

Hilusun altından ilerleyen pulmoner ligaman adı verilen yapı mediastinal ve visseral plevraları bağlamaktadır. Bu nedenle total pnömotoraks olduğunda akciğer büzülüp mediastene bağlı bir kitle olarak gözüktür.

*** PNÖMOTORAKS & SINIFLAMA:**

- 1) Açık pnömotoraks
- 2) Kapalı pnömotoraks
 - a) spontan pnömotoraks
 - b) travmatik pnömotoraks
 - c) iyatrojenik pnömotoraks
 - c-1) terapötik amaçlı
 - c-2) diyagnostik amaçlı

*** PNÖMOTORAKS & SPONTAN & EPİDEMİYOLOJİ:**

Spontan pnömotoraks 15-35 yaşta, erkekte ve sağda sıktır. Olguların % 64 'ü 20-40 yaş arasındadır. Erkeklerde kadınlara göre 5 kat fazladır. İnsidansı erkeklerde yüzbinde 18-28, kadınlarda yüzbinde 1-6 'dır (Gezen C ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 39-41). Yaş ilerledikçe görülme sıklığı azalır. Bunun nedeni akciğer kompliyansındaki değişikliklerdir. Apikal bölgelerde bulunan bleblere mekanik stresin etkisi azalır ve böylece büllerin rüptüre olma ihtimali minimale iner.

*** PNÖMOTORAKS & SPONTAN & ETİYOLOJİ:**

% 85 neden subplevral bir bleb veya bülün yırtılmasıdır. Toraks BT 'nin bu büllerini saptama oranı % 80 gibidir (Lesur O et al. Chest 1990; 98: 341-7). Sigara riski erkekte 22, kadında 9 kat arttırmaktadır. Spontan pnömotoraks 505 hastanın % 91 'inde sigara içme alışkanlığı saptanmıştır (Selby CD et al. Scot Med J 1994; 39: 75-6). Uzun kişilerde apekteki negatif basınç daha fazla olduğu için spontan pnömotoraks riski daha yüksektir. Spontan pnömotoraks toraks içi basıncın arttığı durumlar esnasında ortaya çıkar. Çok kez visseral plevranın altında bulunan bleblerin yırtılmasıyla oluşur. Çapları 1 cm. veya daha küçük olan bu kistler öncelikle apekte bulunurlar. Vakaların çoğunda belirli bir neden olmadan istirahatle spontan pnömotoraks gelişebilmektedir. Bazı vakalarda ise karın içi basınç artışı gözlenebilir.

En sık sekonder spontan pnömotoraks nedeni KOAH 'dır. Pnömotoraks ile gelen bir KOAH olgusunda major cerrahi girişim yerine plörodezin düşünülmesi daha doğrudur (Usluer O ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 27-32). Sekonder spontan pnömotoraks nedenleri % 63 KOAH, % 16 tümör, % 4 sarkoidoz, % 1 tüberküloz bulunmuşken (Weissberg D, Refaely Y. Chest 2000; 117: 1279-85) başka bir çalışmada % 48 KOAH, % 13 tüberküloz, % 8 astım bulunmuştur (O'Rourke JP, Yee ES. Chest 1989; 96: 1302-6).

Sekonder spontan pnömotoraks nedenleri: Astım, KOAH, kistik fibrozis gibi obstrüktif havayolu hastalıkları, Langerhans hücreli histiyositozis, tüberoskleroz, lenfanjiyoleiyomyomatozis, sarkoidoz, idiopatik pulmoner fibrozis, bağ doku hastalıkları gibi interstisyel akciğer hastalıkları, pnömokonyoz, Wegener granülomatozisi, kanserler, ilaçlar, kemoterapi veya radyasyon tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, pnömoni, tüberküloz gibi enfeksiyon hastalıklarıdır (Demirkaya A ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 49-51). Pneumocystis jiroveci enfestasyonunda subplevral nekroz nedeniyle pnömotoraks görülebilir. Pneumocystis jiroveci olgularında % 50 'ye varan oranlarda kontrlateral pnömotoraks görülebilmektedir.

*** PNÖMOTORAKS & SPONTAN & KLİNİK:**

Sağ akciğerde görülme sıklığı soldan fazladır. Olguların % 10 'unda bilateraldir (Eken KY ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 138-40). Olgu dispneik, solunum hızlı ve yüzeyeldir. Siyanoz bulunabilir. Şok varsa deri soğuk ve yapışkan, nabız hızlı ve filiformdur. Bu koşullarda plevra boşluğuna bir kanama olasılığı da düşünülmelidir. Olguların 1/3 'nde plevral efüzyon vardır.

*** PNÖMOTORAKS & SPONTAN & KOMPLİKASYON:**

Pnömotoraks nedeniyle hasta tarafındaki organlar karşıya itilince sağlam akciğer görevini pek iyi yapamaz. Ekspiryumda tam tersine organlar itilir. Buna mediasten sallanması denir. Mediasten sallanması, vena kavalari bükür ve kalbin doluşunu güçleştirir. Nitekim bu da şok ve eksitus nedenidir. Plevra boşluğunda biriken havanın miktarıyla orantılı olarak FVC de düşer. Sonradan tekrarlama şansı ilk yıl için % 30 'dur. Nüks etmiş bir olgunun üçüncü kez nüks etme olasılığı % 50 'dir (Eken KY ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 138-40).

*** PNÖMOTORAKS & SPONTAN & PATOGENEZ:**

Hava, öksürük sırasında kısmen veya tamamen glottise çarpacağından büyük bir basınçla plevra boşluğuna dolar. Plevra basıncı yükselerek atmosfer basıncına yaklaştıkça o taraftaki akciğer kollabe olur. Göğüs kafesi ise kendi esnek özelliğiyle genişler. Mediasten organları karşı tarafa itilir. Hasta taraf diyafragması aşağıya basılır. Trakea sağlam tarafa itilir. Açık pnömotoraksta delik, glottisten darsa akciğer tam kollabe olmaz. Çünkü dıştaki hava girinceye kadar akciğer bolca dolar.

*** PNÖMOTORAKS & TANSİYON:**

Visseral plevradaki bir yırtık çek-valf benzeri etki yapınca inspirasyonda plevra boşluğuna giren hava ekspirasyonda çıkamaz. Plevra basıncı bu şekilde atmosfer basıncından daha yüksek bir değere ulaşır. Bu durum etkilenen akciğerde total kollapsa yol açacağı gibi mediasteni de karşıya iter. Pozitif basınçlı hava aynı zamanda mediastendeki büyük damarlara da kompresyon yaparak venöz dönüşü bozar.

*** PNÖMOTORAKS & TARİHÇE:**

Pnömotoraks, Hipokrat ve Galen dönemlerinden beri bilinmektedir. Fizyolojisi 1747 yılında Combulsier tarafından tarif edilmiş, 1759 yılında Meckel tansiyon pnömotoraksı tarif etmiştir. Pulmoner büllelerin rüptürüne bağlı bir spontan pnömotoraks ilk kez 1926 yılında De Villiers tarafından tanımlanmıştır. 1932 yılında Kjaergaard izole akciğer büllelerinin tüberkülozdan bağımsız olarak tamamen sağlıklı kişilerde oluşabileceğini, bunun spontan pnömotoraksın en önemli sebebi olduğunu bildirmiştir (Gezen C ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 39-41).

*** PNÖMOTORAKS & TEDAVİ:**

Havanın emilmesi subplöral venöz kanallar aracılığıyla olur. Plevrada fibrozis varsa emilme gecikir, kalsifikasyon varsa emilme hiç olmaz. Pnömotoraks % 20 'den az ise yüksek debi ve konsantrasyonda (% 100) oksijen tedavisi nazal yolla yapılır. Ancak % 20 'yi geçen pnömotorakslarda önce basit aspirasyon denir. Başarılı olunamazsa kapalı sualtı drenajına geçilir. Kapalı sualtı drenajıyla ortalama tedavi süresi 5-6 gündür. Eğer 4-5 günde rezorbe olmamışsa cerrahiye geçilmesini tavsiye edenler vardır (Baumann MH, Strange C. Chest 1997; 112: 789). Pnömotoraks drenajından sonra myokard fonksiyonun depresse olduğu bildirilmiştir. 7-10 günün üzerinde hava kaçığı olması, tekrarlayan bilateral pnömotoraksta, katameniyal pnömotoraksta cerrahi tedavi yapılır. Torakoskopi ile talk plörodezi, plevral abrazyon, parsiyel plörektomi ve büllektomi yapılabilir.

Tüp drenajına rağmen pnömotoraks persiste ediyorsa bronkoplevral fistül veya bronş obstrüksiyonu düşünülmelidir. Tüp drenajı ve negatif aspirasyona rağmen akciğer ekspanse olmuyorsa, aynı tarafta ikinci kez pnömotoraks gelişmişse, karşı tarafta pnömotoraks olmuşsa, dalgalılık veya pilotluk gibi bir meslek yapıyorsa plörodez yapılmalıdır.

*** PNÖMOTORAKS & TEDAVİ & CERRAHİ:**

Rekürrensi önlemek için en etkili tedavi, akciğerdeki bül ve bleblerin rezeksiyonuyla beraber plevral abrazyon yada parietal plörektomidir. Parietal plörektomide üst 2/3 parietal plevra

çıkarılmaktadır. Tüm veya apikal plörektomi düşük tekrarlama oranına sahiptir. Tam takipleri yapılan 752 plörektomi olgusundan sadece 3'ünde nüks bildirilmiştir.

*** POENA:**

Latince ceza, intikam, işkence anlamlarına gelir.

*** POİSEUİLLE YASASI:**

Düz, sirküler bir tüpte

(pi) . (yarıçapın 4.kuvveti) . (basınç farkı)

$$\text{akım} = \frac{8. (\text{gazın viskozitesi}) . (\text{tübün uzunluğu})}{\dots}$$

Şayet solunan gazın akım hızı sabit kalırsa, basınç havayolu çapının 4. kuvvetiyle ters yönde değişiklik gösterir. Öyleyse havayolu darlığı bulunduğu sabit bir ventilasyon sağlanabilmesi için itici basıncın büyük ölçüde artması gerekmektedir.

*** POLAND SENDROMU:**

1841 'de Alfred Poland tarafından tarif edilen bu sendrom tek taraflı pektoralis major kasının sternokostal bölümünün yokluğu ve aynı tarafta derisel sindaktili ile karakterizedir. Yaklaşık 30.000 doğumda bir görülür. Bilinen belirtileri; kısa parmak varlığı, parmak ve kosta yokluğu, kostal kartilaj bozukluğu, akciğerin hernileşmesi, meme veya meme başının yokluğu veya hipoplazisiyle, genital anomalilerdir. Muskulus pectoralis major 5, 6, 7, 8. santral myotomlardan gelişir. Bu myotomlarda vuku bulan bazı gelişme kazaları, pektoralis major 'un alt kısmının ve tüm pektoralis minör kasının yokluğu ve el deformitesi ile sonuçlanabilir. El deformitesi hipoplazi (brakidaktili), füzyona uğramış parmaklar (sindaktili) veya fokomeli şeklinde kendini gösterebilir (Yıldırım E ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 57-9).

*** POLEN:**

Tohumlu bitkilerin üremesi için gerekli olan erkek eşeysel hücrelerdir. Renkli çiçekli bitkiler az miktarda, ağır ve yapışkan polen ürettiğinden çiçek tozlarının taşınması böcekler aracılığıyla gerçekleşir. Ağaçlar çoğunlukla ilkbahar başlangıcında, çayırlar ilkbahar ve yaz başlangıcında, otlar ise yaz ve sonbaharda polenlerini atmosfere yayarlar. Polenler bitkilerin türlerine göre yuvarlak, yassı, üçgen veya kanatlı şekildedir. Protein, yağ, karbonhidrat yanı sıra pigment, vitamin, serbest aminoasit, enzim ve büyüme hormonları içerir.

Polenler saman nezlesi ve mevsimsel astımın en önemli nedenleridir. Astmalıların çoğunda belirtiler polen sayısı 25-50/mm³ 'e ulaşınca görülmeye başlar. Bununla beraber polenlerin boyutları 20-60 mikron olduğu için alt hava yollarına ulaşmalarının zor olduğu öne sürülmüştür.

*** POLİAMİNLER:**

Hem bakteriler hem memeli hücreleri için büyüme faktörü olup hücre bütünlüğünün, subsellüler organellerin ve membranlarının stabilizasyonlarından sorumlu tutulmuşlardır. Yüksek pozitif yüklü özellikleri nedeniyle RNA ve DNA gibi katyonlarla kolayca birleşirler. DNA stabilizasyonu, bakteriofajda DNA paketlenmesi vs. 'den sorumlu tutulmuşlardır.

L-Ornitin, transkarbamilaz enziminin etkisiyle L-Sitrülin 'e dönüşüp üre siklusuna gidebilirken dekarboksilaz etkisiyle Pütresin 'e de dönüşebilir. Pütresin → Spermidin → Spermin 'e dönüşür. İşte bu üç molekül poliaminler adıyla bilinmektedir.

*** POLİAMİNLER & AKCİĞER:**

Kronik hipoksik pulmoner vasküler remodelaj süreci boyunca damarda progressif bir poliamin akümüasyonu olur. Poliaminlerin hücre büyüme ve farklılaşmasında önemli rolleri vardır. Neonatal sıçanlarda ornitin dekarboksilaz enzim inhibitörleriyle poliamin sentezi durdurulunca akciğer gelişiminin tamamen deprese olduğu gösterilmiştir. Yine pnömonektomi sonrası karşı akciğerin kompensatris hipertrofik cevapları verebilmesi için poliamin akümüasyonunun olması gerekmektedir. Tip 2 pnömosit ve alveolar makrofajlarda poliamin transport sistemi olduğu bugün gösterilmiştir. Hipoksi pulmoner arter hücrelerinde DNA sentezini kışkırtır ve vasküler remodelaj boyunca hipertrofik değişikliklere yol açar.

Hipoksinin bu etkileri gösterebilmesi için poliamin akümülayonu olması gerekmektedir. Hipoksik remodelaj süreciyle oluşan morfolojik ve fizyolojik değişikliklerden birkaçı şunlardır: Mediyal hipertrofi, intimal hiperplazi, intimal fibrozis, fibrinoid nekroz, endotel ve vasküler düz kas disfonksiyonu, vaküolizasyon, mitokondri dejenerasyonu, parlak sitoplazmik alanların oluşması, venlerde arteriyalizasyon. Burda önemli bir nokta da hipoksi boyunca poliamin sentezinde hızı belirleyici enzim olan ornitin dekarboksilaz aktivitesinde meydana gelen azalmadır. Poliamin sentez aktivitesi azalıyor ! Pütresini yıkan enzim olan diammin oksidaz aktivitesi ise paradoks olarak artar. Yani poliamin katabolizması artıyor, anabolizması azalıyor ama bunlara rağmen hipoksi boyunca pulmoner damar yatağında progressif bir poliamin akümülayonu oluyor. Bunu herhalde poliaminlerin transmembranal taşınımının bozulmasıyla açıklayabiliriz. Hakikaten bazı yayınlarda hipoksinin membran dinamiğini bozabildiği ve iyon kanal disfonksiyonuna yol açabildiği belirtilmektedir.

*** POLİARTERİTİS NODOZA & KLİNİK:**

Hastalık 40-50 yaşta siktir ve erkekte 3 kez daha fazla görülür. Hastalığın kliniğinde ateş, karın ağrısı, periferik nöropati, dermansızlık gibi semptomlar vardır. % 60 olguda proteinüri, % 40 olguda mikroskopik hematüri görülebilir. % 45 olguda EKG 'de koroner arter hastalığı görülür ama % 25 olguda prekordiyal ağrı vardır. % 30 olguda santral sinir sistemi tutuluşuna bağlı baş ağrısı vardır. % 20 olguda deri lezyonları, % 10 olguda konvülsiyonlar görülebilir. Poliarteritis nodoza 'da kas ve eklem ağrıları siktir. Buna karşılık şiddetli artrite nadiren rastlanılır. Poliarteritis nodoza 'lılarda % 50 'ye varan oranlarda HBsAg(+) 'dır.

*** POLİARTERİTİS NODOZA & KOMPLİKASYON:**

- 1- Poliarteritis nodoza damar içi elastik lamelleri bozarak anevrizmaya yol açar.
- 2- Afferent arteriyollerini tutup böbrek yetmezliğine yol açabilir. Poliarteritis nodoza % 75 olasılıkla böbreği tutar: Hipertansiyon, ödem, oligüri.
- 3- Safra kesesi veya barsakların akut iskemisi perforasyon ve peritonite yol açabilir.
- 4- Poliarteritis nodoza, intima proliferasyonuna yol açarak lümenin obstrüksiyonuna ve tromboza yol açabilir.

Prognoz kötüdür. 5 yıllık sağkalım tedavisiz % 13, tedaviyle % 48 'dir.

*** POLİARTERİTİS NODOZA & PATOLOJİ:**

Poliarteritis nodoza media, orta büyüklükteki müküler arterlerde adventisyayı tutan segmenter, nekrotizan bir enflamasyon ile karakterizedir. Lezyonlar genelde bifurkasyon yerlerindedir. Lezyonlarda erken dönemde nötrofiller, geç dönemde lenfoplazmositer infiltrasyon vardır. İmmünoglobulin, kompleman ve fibrinojen depozitleri gözlenebilir. Akut lezyonlarda eozinofiller daha belirgindir.

*** POLİARTERİTİS NODOZA & TANI:**

Hiperimmünize insanlarda, serum hastalığında, allerjik reaksiyon gelişenlerde poliarteritis nodoza 'ya benzer lezyonlar görülebilir. Fulminan hepatitlilerin % 50 'sinde poliarterit vardır. Aşırı duyarlılığa bağlı anjiitis ve HBV ile beraber olan nekrotizan arterit, poliarteritis nodoza ile karışabilir. Poliarteritis nodoza, venleri tutmaz, hakim hücre nötrofillerdir ve ekstrasvasküler granülom yoktur.

*** POLİETİLEN:**

Anestezikler polietilene süratle geçerler.

*** POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI:**

İnfanıl tip polikistik böbrek hastalığı otozomal resesif kalıtlıdır. Kistler yetişkin tipe göre hem daha fazla hem daha küçük çaptadır. İnfanıl tip çoğu kez karaciğerin konjenital hepatik fibrozisiyle beraberdir. Yetişkin tip polikistik böbrek hastalığı ise otozomal dominant kalıtlıdır, 200-1000 otopside birinde görülür. Kronik böbrek yetmezliklerinin % 5 'nden yetişkin tip polikistik böbrek hastalığı sorumludur. Tubulus epitel hücrelerindeki aşırı hiperplazi, tübül akımını engellemekte ve kistik oluşuma neden olmaktadır. Kistik epitel Na, K, Cl, H, organik katyon ve anyonları geçirmeye devam etmektedir. Glomerül orjinli kistler kortekste kör olarak sonlanırken tübüler orjinli kistlerin proksimal kortekste distal böbrek pelvisindedir.

Semptomlar (bel ağrısı, hipertansiyon, hematüri, kusma, albüminüri, piyüri) genellikle orta yaşta ortaya çıkar. Kistin spontan veya travmatik rüptürü kolik tarzında ağrı ve hematüriye yol açar. Çoğu kez süperenfeksiyon ilavesiyle hastalık pyelonefrit şeklinde karşımıza gelebilir. Böbrekler sert, üzeri pürüzlü şekilde palpe edilebilirler. Polikistik böbrek hastalarında beyin arter anevrizmaları sıktır.

Hastalığın prognozunu en çok ilave enfeksiyonlar belirler. Durdurulamayan hematüri, pyelonefroz, kontrol altına alınamayan hipertansiyonda nefrektomi gerekebilir. Yalnız böbrek vericileri aile bireyleri arasından seçilmemelidir. İntrakraniyal anevrizmalar, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığının bir özelliğidir.

* POLİKONDRİT & REKÜRREN:

Tekrarlayan polikondrit, trakeobronşiyal ağaç dahil tüm vücut kıkırdak dokusunu etkileyen, sıklıkla burun, kulak ve büyük havayollarını tutan, progressif seyirli nadir bir otoimmün hastalıktır. Romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarla beraberliği sıktır. Tip II kollagene karşı immünizasyon, sıçan ve kobaylarda gösterilmiştir. Diğer yandan relapsing polikondrit gözlenen bazı hastalarda kartilaj proteoglikanlarına karşı sensitizasyon gösterilmiştir (Dağıstan S ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1993; 7: 65-70).

İlk kez 1960 'da Pearson "relapsing polychondritis" terimini kullanmıştır. 1970 'li yıllarda Mc Adam LP ve arkadaşları (Medicine 1976; 55: 193), her iki aurikulaı tutan rekürren kondrit, nazal kartilaj kondriti, oküler yapılarda enflamasyon (konjunktivit, keratit, sklerit, episklerit ve üveit), laringotrakeal tutuluş, işitme kaybı, tinnitus, vertigo, nonerozif enflamatuvar poliartrit ile kendini gösteren tabloyu tanımladılar. Ayrıca buna spinal tutuluşun da eklenebileceğini gösterdiler. Nazal tutuluş akut veya kronik olabilir. Kronik olduğunda karakteristik olarak semer burun deformitesine yol açmaktadır. Hastalık cildi ve başta aort olmak üzere kardiyovasküler sistemi de tutabilmektedir (Marshall DA et al. Ann Rheum Dis 1992; 51: 413-5).

Rekürren polikondrit her iki cinste eşit oranda ve en sık 50-55 yaş grubunda görülür. Solunum yolları tutuluşu yaklaşık olguların yarısında görülür. Havayolu tutuluşu daha çok kronik bir seyir izlese de acil trakeostomi gerektiren kartilaj kollapsı ile kendini gösterebilir. Havayolu obstrüksiyonu nedeniyle hastalarda tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ortaya çıkar. Hastalığın trakeobronşiyal komplikasyonlarını baskılamak için 30-60 mg metil-prednizolon ile başlanıp 5-10 mg ile devam edilir. Tedaviye azatiyopürin ve siklosporin gibi immünosupresifler eklenebilir. Ortalama yaşam 10 ay ile 24 yıl arasında değişir

* POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU:

İlk kez 1985 'de Mullis ve arkadaşları tarafından geliştirildi. İn vitro DNA amplifikasyonu esasına dayanır. İşlem 3 aşamada gerçekleşir:

- 1) DNA 94 dereceye kadar ısıtılarak denatüre edilir . Yani iki zincir birbirinden ayrılır.
- 2) Ayrılmış DNA zincirlerinden birini tamamlayan zincirlerin sentezleri yapılır. Tamamlayıcı zincire primer adı verilir. Sentez işleminde Tag polimeraz kullanılır.
- 3) Polimeraz enzimiyle zincir uzatılır. Isı 72 derecededir. Yeni sentezlenen DNA bir sonraki döngüde kalıp olarak kullanılır.

Mikroorganizma identifikasyonunda kullanılan çok sensitif bir yöntem olmakla beraber spesifitesi oldukça düşüktür. Bu teknik, yalnız patojeni belirlemek için değil, aynı zamanda belirli bir antibiyotiğe karşı direnci kodlayan bir genomun saptanmasında da kullanılabilir. Bununla birlikte test çok pahalı olan ve kullanım için eğitim gerektiren bir testtir. Kullanılacak klinik örneklerde bulunan inhibitörler sorun yaratabilir. Yalancı pozitiflik oranının yüksekliği gözden uzak tutulmamalıdır.

* POLİMİKSİN B:

Peritona enjekte edilen polimiksin B mast hücrelerini degranüle ederek eozinofil lökositlerin akümülyasyonuna neden olmaktadır. Bir histamin H1 reseptör antagonisti olan difenhidramin ise bu reaksiyonu önlemektedir. Bu da polimiksin B 'nin histamin aracılığıyla doku eozinofilisine neden olduğunu göstermektedir.

Polimiksin B, polimiksin M gibi polimiksin antibiyotikler mast hücresinden histamin serbestleştirmektedirler. Polimiksinlerin bu etkinliğinde hidrofobisite ve sıklık halka yapısı önemlidir.

*** POLİMYALJİA RHEUMATICA:**

Omuz, boyun ağrısı, sabah tutukluğu, baş ağrısı ve proksimal kaslarda ağrı vardır. Romatoid faktör negatiftir. Sedimentasyon artmıştır. Eklemde pek hasar yapmayan beniyen bir formdur.

*** POLİOMYELITİS:**

Poliomyelitis, yüksek sosyal sınıflı, küçük ailelerde sıktır.

Canlı atenué aşısı vardır. İmmünizasyonda 2 ay arayla 2 doz yapılır. 8-12 ay sonra 3. doz gelir. 4 yaşın altında 3. doz yapılmamışsa 4. doz önerilir. Ölü polio aşısı da vardır. Bununla immünizasyon yapılacaksa 2 ay arayla 3 doz yapılır. 8-12 ay sonra 4. doz gelir. Dördüncü doz 4 yaşın altında yapılmadıysa 5. doz önerilir. 18 yaşa kadar 5 yılda 1 rappel yapılmalıdır. Çünkü koruyuculuğu 5 yıldır.

*** POLİMYOZİT & İDİYOPATİK & ETİYOLOJİ:**

Etiyoloji tam bilinmemekle beraber olguların % 5-8 'inde altta yatan bir kanser vardır. En sık akciğer, meme, over, mide ve kolon tümörleriyle karşılaşılır (Özdemir T ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 95-99).

*** POLİMYOZİT & İDİYOPATİK & KLİNİK:**

Olguların % 25-75 'inde myalji, % 89-100 'ünde kas güçsüzlüğü vardır. Kas güçsüzlüğü genelde subakut veya kronik bir seyir ile kendini gösterir. Ağrısız, ilerleyici ve simetrik bir kas güçsüzlüğü vardır. Ancak polimyozyitte kas atrofisi, kontraktür veya tendon reflekslerinde anormallik sık değildir. Bunlar varsa karsinom, polinöropati veya Eaton-Lambert sendromu akla gelmelidir. Olguların % 20-40 'ında Reynaud fenomeni, % 30 'unda kardiyak anomaliler (aritm, miyokardit, kalp yetmezliği), % 17-68 'inde artrit veya artralji vardır. Buna karşın polimyozyitte böbrek tutulumu çok nadirdir. Böbrek yetmezliği saptanmışsa ya sistemik vaskülitte yada myoglobülinürenin tetiklediği akut tübüler nekroza bağlıdır.

Pulmoner tutulum % 40 civarında olup en sık aspirasyon pnömonisi şeklindedir. Olguların % 10 'unda diyafragma tutulur. İnterstisyel akciğer hastalığı bulguları % 5-30 oranında görülmekle beraber kriptojenik organize pnömoni, usual interstisyel pnömoni, diffüz alveoler hasar en sık görülen histolojik paternlerdir (Özdemir T ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 95-99).

*** POLİMYOZİT & İDİYOPATİK & PROGNOZ:**

Polimyozyitte 5 yıllık yaşam şansı % 80 gibidir. Kalp tutuluşu, ileri yaş, disfaji, steroide direnç, birlikte malignite bulunması, glikokortikoid tedaviye hastalığın başlangıcından 2 yıl sonra başlanması kötü prognoz kriterleridir (Özdemir T ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 95-99).

*** POLİMYOZİT & İDİYOPATİK & TANI**

Tanı kas biyopsisi ile konur. Olguların % 90 'ında miyofibrilleri çevreleyen interstisyel alanlar ve damarların etrafında kronik enflamatuvar hücre hücre infiltrasyonu patognomoniktir. Yalnız idiyopatik inflamatuvar miyopati olguların yaklaşık yarısında serumda myozite özgün antikorlar gösterilir. Bunlardan 1980 'de ilk tanımlanan, histidili tRNA sentetaza karşı gelişmiş olan anti-Jo1 antikordur. Bu antikor olguların % 11-20 'sinde saptanır. Zaten interstisyel akciğer hastalığı da yalnızca anti-Jo1 antikoru pozitif olanlarda görülür (Özdemir T ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 95-99).

*** POLİMYOZİT & İDİYOPATİK & TEDAVİ:**

Tedavinin amacı enflamasyonu durdurmanın yanı sıra, kas gücünü ve fonksiyonlarını korumaktır. Steroide mümkün olduğunca erken ve yüksek dozda başlanır. Önerilen doz 1 mg/kg/gün ile başlanıp kademeli azaltma ile 6 ay devam edilir. Bir çalışmada steroid + azatiyopürin verilmesinin tek başına steroid verilmesinden daha etkili olduğu bildirilmiştir (Bunch TW. Arthritis Rheum 1981; 24: 45-8).

*** POLİP & BARSAK:**

Olguların yarısından fazlasında dışkıda açık kırmızı renkte kan görülür. Özellikle rektosigmoid bölgede oturan polipler bol mukus çıkarırlar. Polipler karında künt veya kolik ağrısına yol açarlar. Polipler diyare yaparak su-elektrolit bozukluğuna neden olabilir. Juvenil, adenomatöz polip, villöz adenom gibi tipleri var.

*** POLİP & NAZAL & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Eozinofil lökositler fibroenflamatuvar poliplerde yoğunlaşmaktadırlar. Bu, sadece nazal polipi değil aynı zamanda gastrointestinal sistemdeki ve bronşiyal sistemdeki enflamatuvar polipleri de ilgilendirmektedir. Sinüzitli ve sağlam olgularla kıyaslandığında nazal polipli hastalarda mukozal eozinofil yoğunluğunda 10 katlık bir artış meydana gelmektedir. Bu eozinofil yoğunluğunda, nazal polip dokusundaki artmış IL-5 sentezi, artmış RANTES ekspresyonu (normal nazal mukozanın 40 katı), yüksek doku IgA ve IgE düzeyleri rol oynayabilir. Diğer yandan nazal poliplerin oluşumunda mast hücre degranülasyonu da etiyopatogeneze dahil edildiğinden eozinofillerin nazal polip dokusuna mast hücre aracılı mekanizmalarla çekilmesi de mümkündür. Deneysel çalışmalarda allerjen maruziyetinin nazal polip dokusundan eozinofil hayat süresini artırıcı (GM-CSF, IL-8 gibi) birtakım faktörlerin sentezini stimüle ettiği gösterilmiş olsa da nazal polipler allerjik veya nonallerjik orjinli olabilmektedirler. Nazal polipler histolojik olarak ödematöz, fibröz ve adenokistik olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadırlar. Atopik status ile nazal polip varlığı veya polip tipi arasında korelasyon gözlenmemiştir.

Eozinofiller nazal polip dokusunda kan damarlarına nötrofillerin iki katı düzeyinde bağlanmaktadır. Dolayısıyla burada endotel yüzeyine bağlanmış eozinofillerin nötrofillere oranı 10 kat veya daha fazladır. Eozinofil lökositin nazal polip endoteline adezyonunda primer rolü p-selektinlerin üstlendiği bilinmektedir. Bununla beraber nazal polipli olgularda doku eozinofil sayısı ile VCAM-1, doku nötrofil sayısı ile ICAM-1 arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendiğinden VCAM-1 'in selektif eozinofil akümülyasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Nazal polipozisle beraber olan nonallerjik kronik hiperplastik sinüzitte TNF-alfa immünoreaktivitesi ile VCAM-1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu da TNF-alfa salınımı yapabilecek hücrelerin nazal polip dokusunda eozinofil akümülyasyonuna neden olabileceğini göstermektedir. Deneysel çalışmalar nazal polipi infiltre eden eozinofillerin yüksek düzeyde TNF-alfa ekspresse ettiğini göstermiştir. Bu da nazal polip etiyopatogeneze eozinofil aracılı eozinofil aktivasyonunun da bir ölçüde katıldığını göstermektedir. İnsan nazal polip epitel hücreleri de T lenfositlerinden mast hücre/bazofil ve eozinofil/bazofil progenitörleri üzerine etkili birtakım koloni stimülan faktörler salgılatarak enflamasyonun sürekliliğine yardım ederler.

Elektron mikroskopik çalışmalar aspirin duyarlılığı ve astım olanların nazal polip dokusundaki eozinofil lökositlerin spesifik granüllerinin elektron-dens kristaloid çekirdek yapısının kaybolduğunu göstermiştir. Bu gözlem MBP salınımını dolayısıyla parsiyel eozinofil aktivasyonunu yansıtan bir gözlemdir. Yapılan histopatolojik çalışmalar nazal polip dokusundaki eozinofillerin % 7 'sinin intakt, % 83 'ünün degranülasyon yaparken ve % 10 'unun ise sitolitik halde olduklarını ortaya koymuştur.

*** POLİSİTEMI & KLİNİK:**

Sıklıkla baş ağrısı, başta dolgunluk hissi, burun tıkanıklığı, burun kanaması, uyuklama ve derin nefes almada güçlük vardır.

*** POLİSOMNOGRAFI:**

Uyku esnasında EEG (elektroansefalogram), EKG (elektrokardiyogram), EMG (elektromiyogram) ve EOG (elektrookülogram) vb. kayıtlarının yapılmasıdır.

*** POLİSPLENİA SENDROMU:**

Her iki akciğerde iki lob ve hiperarteriyel bronkusla birlikte multipl uniform dalaklar mevcuttur.

*** POLLAKÜRİ & ETİYOLOJİ:**

Uterus, adneks tümörleri, prolapsus, dessensus uteri ve gebelikte pollaküri olabilmektedir. Ön vajin duvarı aşağı sarkınca (sistosel) pollaküri görülebilir. Yine retrofleksio uteri 'de portio mesaneye bastığı için pollaküri oluşturur. Erkeklerde başlıca pollaküri nedeni prostat hiperplazisidir. Mesane boynu polipleri, mesane sfinkterindeki fissürler, mesane kanseri, taş, yabancı cisimler, diyabet, nefrit, beyin hastalıklarında pollaküri olabilir. Gebelikte mesanede de venöz hiperemi olur. Dolayısıyla pollaküri görülür.

*** PONTİAC FEVER:**

Lejyonella türleri tarafından meydana getirilen ve 2-5 günde spontan düzelen bir tablodur. Enkübasyon süresi 48 saattir. Klinik bulgular yüksek ateş, halsizlik, myalji, ateş, baş ağrısı, öksürük, rinore, bulantı, diyare, fotofobi, nörolojik belirtilerdir.

*** PORFİRİN:**

Porfin halka sistemini taşıyan bileşiklere porfirin adı verilir.

*** PORTAL HİPERTANSİYON:**

Portosistemik kollateraller ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın pulmoner manifestasyonları genellikle hepatik hastalıkla maskelense de, farklı serilerde % 20-40 oranında hipoksemi ve intrapulmoner şantlar bildirilmektedir.

*** PORTOS:**

Hastalık

*** POSTFLEBİTİK SENDROM:**

Kronik venöz yetmezlik halidir. Derin ven trombozunun geç bir komplikasyonudur.

*** POSTNAZAL AKINTI SENDROMU:**

Çocuklarda postnazal akıntının en sık nedeni enfeksiyöz veya alerjik rinit, adenoidit yada kronik sinüzittir. Postnazal akıntısı olan hastalarda ekstratorasik solunum yolu hiperreaktivitesi bulunduğu ve bu durumun kronik öksürük ve astmatiform yakınmalara neden olduğu bildirilmiştir. Postnazal akıntıda öksürük yatar pozisyonda ve sabah kalkınca artar. Irwin RS ve arkadaşlarının (Am Rev Respir Dis 1990; 141: 640-47) 101 olguluk serilerinde, kronik öksürüğün en sık nedeni postnazal akıntı sendromu olarak bildirilmiştir. Burun akıntısı ve tıkanıklığı, horlama, boğazda hırıltı eşlik eden diğer yakınmalardır. Fizik muayenede orofarinkteki lenfoid folliküllerin postnazal akıntının kronik stimülasyonuna bağlı "kaldırım taşı görünümü" aldığı izlenebilir.

Sinüzit, alerjik ve alerjik olmayan rinit, vazomotor rinit, postinfeksiyöz rinit, çevresel iritanlar postnazal akıntı sendromunun önde gelen nedenleridir. Hastalar boğazda akıntı, sıkça boğazını temizleme gereksinimi ve burunla ilgili yakınmalar tanımlar. Orofarenks muayenesinde mukoid veya mukopürülan sekresyonların ya da orofarenks mukozasında kaldırım taşı manzarasının görülmesi postnazal akıntı sendromu tanısını düşündürmelidir. Tedavi, postnazal akıntı sendromuna neden olan patolojiye göre yapılmalıdır. Sinüzit tedavisi, 3 hafta süre ile özellikle H. influenzae ve S. pneumoniae için uygun antibiyotik, 5 gün süre ile nazal dekonjestan, 3 hafta süre ile birinci kuşak oral antihistaminik ve oral dekonjestan ile 3 ay süreli nazal steroid kullanımını içerir. Rinitli olgularda ise en az 8 hafta süre ile nazal steroid ile oral antihistaminik ve dekonjestan kullanılması önerilmektedir. Alerjik rinitli olgularda yeni kuşak antihistaminiklerin birinci kuşak antihistaminiklere göre daha etkin olduğu bildirilirken, vazomotor rinit tedavisinde antikolinerjiklerin kullanımı önerilmektedir (Yılmaz A, Erkan F. Toraks Dergisi 2002; 3: 329-34).

*** POSTOPERATUAR & KOMPLİKASYON & ABDOMEN:**

Postoperatuvar organ çıkartılan yerlerde lenfatiklerin bozulması nedeniyle serosanginö koleksiyon olur. Postoperatuvar ilk bir kaç saat nabız sürekli artıyorsa iç kanama vardır, diye düşünülür. Postoperatuvar dispne ve hiperpne varsa bir akciğer problemi olabilir ama akut mide dilatasyonu bile dispne ve hiperpne 'ye yol açabilir.

*** POSTOPERATUAR & KOMPLİKASYON & AKCİĞER:**

Yaşı 60 'ın üstünde olanlarda, sigara anamnezi verenlerde veya pulmoner semptom tanımlayan operasyon adaylarına solunum fonksiyon testi yapılmalıdır. FEV1 > % 60 olanlar operasyona verilebilir. FEV1 'deki düşüklük postoperatif pulmoner komplikasyon gelişimi ile yakından ilişkilidir (Fuso L et al. Respir Med 2000; 94: 1171-6). FEV1 > 1250 ml olanlarda operatif mortalite % 3.8 çıkmış iken FEV1 < 1250 ml olanlarda bu oran % 11.7 bulunmuştur (Grover FL et al. Ann Thorac Surg 1990; 50: 12-28). Ancak FEV1 'in postoperatif pulmoner komplikasyonlarla ilişkisi olmadığını bildiren yayınlar da vardır (Brooks-Brunn JA. Chest 1997; 111: 564-71).

Toraks ve üst abdominal cerrahide pulmoner komplikasyon sıklığı % 3-80 arasında, geniş bir spektrumda değerlendirilmektedir. Akciğer rezeksiyonu yapılmazsa da torakotomi en az 2-3 gün süreyle vital kapasite azalmasına yol açar. Hatta abdominal cerrahiden sonra vital kapasitede % 25-50 'lere varan azalmalar olabildiği ve bunun ancak 1-2 hafta sonra preoperatif değerlere ulaştığı gösterilmiştir. Benzer değişiklikler FRC ve rezidüel volümde de olmaktadır. Fonksiyonel rezidüel kapasite % 11-17 azalır.

Postoperatuvar ateş yüksekliğinin başlıca nedeni akciğer problemidir. Nozokomiyal enfeksiyon gelişen hastalarda klinik bulgular operasyondan 48-72 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Predispozan faktörleri olanlarda (H2-reseptör antagonisti kullanımı, koma, trakeal entübasyon vb.) nozokomiyal enfeksiyon insidansı % 23 iken olmayanlarda % 3 gibidir.

Genel anestezi mukosiliyer klirensi azaltır, ventilasyon perfüzyon dengesini bozar. Hipoksemiye verilen ventilasyon dürtüsünü azaltır. Spinal anesteziye diyafragma fonksiyonları etkilenmese de karın kaslarının tonüsündeki azalma, öksürük refleksinin azalması nedeniyle spinal ve genel anestezi arasında akciğer komplikasyonları açısından anlamlı farklılık yoktur.

Postoperatif ilk 24 saatte hipoksemi, paradoksal solunum, bradipne, obstrüktif veya santral apne, tidal volümde azalma ve atelektaziler görülebilmektedir. Anestezinin indüksiyonu veya sonlandırılması esnasında gastrik veya diğer materyallerin aspirasyonu meydana gelebilir. Yine tüm postoperatif ölümlerin en sık nedeninin pulmoner tromboemboli olduğu bildirilmiştir.

Anestezi indüksiyonundan 5 dakika sonra toraks alanının yaklaşık % 4 'nü kapsayan ve postoperatuvar 24 saat boyunca devam eden kompresyon atelektazileri oluşur. Atelektaziler en sık görülen postoperatif komplikasyonlardan olup obez ve üst abdominal cerrahi girişim uygulanan hastalarda daha sıktır. Atelektaziler için hastaya CPAP veya intensif spirometri kullanılabilir.

Özellikle üst abdominal cerrahilerden sonraki 24-48 saat içinde olguların yarıya yakınında minimal de olsa plevral efüzyon oluşabilmektedir. Gelişen efüzyonların büyük kısmı eksuda olup 72 saat içinde rezorbe olmaktadır. Postoperatif plevral efüzyonların atelektazi, diyafragma irritasyonu, pulmoner emboli ve subfrenik apselere sekonder olarak geliştiği bildirilmektedir.

Kalp cerrahisinde myokardın oksijen ihtiyacını azaltmak için kullanılan buz nedeniyle frenik sinir hasarı ve sol alt lob atelektazisi gelişebilir.

Astımlı hastaların FEV1 < % 80 ise sistemik kortikoterapi uygulanabilir.

*** POSTOPERATUAR & KOMPLİKASYON & AKCİĞER & KOAH:**

Kronik akciğer hastalığı olanlarda postoperatif pulmoner komplikasyonu 20 kat daha fazla olmaktadır. Kronik akciğer hastalığı olan ve preoperatif pulmoner hazırlık yapılmayan 464 hastadan oluşan grupta; en yüksek pulmoner komplikasyon riskini taşıyanlar torakotomi veya abdominal cerrahi uygulanan hastalar olmuştur. Diğer yandan preoperatif hazırlık yapılsa da aynı grup yine de en riskli grup olmuştur. Retrospektif bir çalışmada KOAH 'lı olgulara preoperatif pulmoner hazırlık yapılmıca akciğer komplikasyonlarının % 43 'den % 24 'e düştüğü bildirilmiştir.

Alevlenme dönemlerinde KOAH olgularına cerrahi operasyon yapılmamalıdır. KOAH varlığı postoperatif komplikasyonların güçlü bir prediktörüdür. KOAH 'lı hastalarda göreceli risk oranı 2.7-4.7 arasındadır (Doyle RL. Chest 1999; 115: 77s-81s).

*** POSTOPERATUAR & KOMPLİKASYON & AKCİĞER & RİSK:**

Akciğer komplikasyonları açısından risk faktörleri sigara, yaş, cerrahinin süresi, tipi ve lokalizasyonudur. Üst karın operasyonlarında solunum yetmezliği ve pnömoni riski fazla iken alt karın operasyonları veya ekstremiteler operasyonlarında venöz tromboz ve pulmoner emboli riski fazladır. Obezlerde postoperatif pulmoner komplikasyon gelişme riski artmıştır. Bu olgularda hipoksemi ve atelektazi daha sıktır (Okesen GJ. Postgrad Med 1983; 74: 75-8). Ancak bazı araştırmacılar vücut-kitle indeksi ile postoperatif pulmoner komplikasyonlar arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (Kocabaş A et al. Respir Med 1996; 90: 25-33). Uygulanan anestezi tipi ve süresiyle akciğer komplikasyonlarının gelişme riski arasında yakın ilişki vardır. Lokal anesteziye kıyasla genel anestezi uygulanan ve ortalama 4 saati geçen operasyonlarda komplikasyon riski artmaktadır. Operasyon süresi ile postoperatif pulmoner komplikasyon oranı artmaktadır. Batın operasyonlarında medyan ve paramedyan kesilerde frenik sinirin etkilenmesi, karın kaslarının kesilmesi ve insizyon yerinin diyafragmaya yakın olması nedeniyle solunum fizyolojisi transvers kesilere göre daha bozulmaktadır (Şirin Y ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1997; 11: 57-65).

*** POSTOPERATUAR & KOMPLİKASYON & AKCİĞER & SİGARA:**

Sigara kullanımı, postoperatif akciğer komplikasyonları açısından 1.4-4.3 arasında değişen bir risk faktörüdür. Bu risk sigaranın 8 hafta süreyle bırakılmasıyla geriler (Ferguson MK. Chest 1999; 115: 58s-62s). 127 elektif batin operasyonu geçiren olgularda komplikasyon riski, sigara içenlerde % 20, içmeyenlerde % 7 bulunmuştur (Dilworth JP, White RJ. Respir Med 1992; 86: 205-10).

*** POSTOPERATUAR & MORTALİTE:**

Perioperatif mortalite riskini değerlendirmede ASA (American Society of Anesthesiologists) sınıflama sistemi kullanılır. Bu indeks pulmoner ve kardiyak komplikasyonların olabilirliğini gösteren güvenilir bir ölçektir. Risk yoksa sınıf 1, hafifse sınıf 2, orta derecede risk varsa sınıf 3, yüksek derecede risk varsa sınıf 4 ve nerdeyse kesin ölüm riski varsa sınıf 5 olarak belirtilir (Smetana GW. N Engl J Med 1999; 340: 937-44).

*** POSTOPERATUAR & PERİTONİT & ETİYOLOJİ:**

- 1) Barsaktan ve dikiş yerlerindeki nekrozdan
- 2) Peritona sürekli safra akışından
- 3) Anastomoz yerlerindeki sızmalar
- 4) Akut pankreatit nedeniyle oluşabilir.

*** POSTOPERATUAR & SEPSİS:**

Cerrahi işlem sonrası en korkulan komplikasyondur. Çünkü postoperatif dönemde radyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının nonspesifik olması nedeniyle tanı koymak zordur. Ateş, lökositoz veya lökopeni ve hipotansiyon saptanan olgularda sepsis akla gelmeli, geç kalmadan kan kültürü alınmalıdır.

*** POSTOPERATUAR & SİGARA:**

Sigara içenlerde büyük operasyonlardan sonra akciğer komplikasyon insidansı 6 kat daha fazla olmaktadır. Sigaranın postoperatif pulmoner morbiditeyi arttırmasında 3 ana mekanizma sorumlu görünmektedir: küçük havayolu obstrüksiyonu, aşırı mukus salgısı ve mukosiliyer transporttaki bozulma.

*** POST-RUBELLA SENDROMU:**

Düşük doğum ağırlığı, trombositopeni, hepatosplenomegali, kemik lezyonları, katarakt, kriptorşidizm, inguinal herni, patent duktus arteriozus, mikrosefali, kalıcı spastik dipleji, işitme kaybı, mental retardasyon, büyük ön fontanel, meningoanşefalit, değişik davranış bozukluğu ile karakterizedir.

*** POTASYUM:**

Yetişkinlerde serum potasyum konsantrasyonu 3.8-5.4 mEq/L 'dir. Günde 2-3 gram potasyum tuzu alınıp aynı miktar atılır. Muz, portakal ve kayısı potasyumdan zengindir. Potasyum atılımı böbreklerce düzenlenmektedir. Serum potasyum düzeyinin çok iyi bir şekilde kontrolü zorunludur. Yoksa tüm kas sistemleri, özellikle myokard bundan etkilenir. Serum potasyum konsantrasyonu yenidoğanlarda yetişkinlere göre biraz daha fazladır. Vücut sıvılarının potasyum konsantrasyonu ileum dışında birbirine benzerdir. İleumda $[K^+] = 6-29$ mEq/L 'dir.

*** POTTER SENDROMU:**

Renal agenezis, anormal yüz, ekstremitte anomalileri ve bilateral pulmoner hipoplazi vardır.

*** POTT HASTALIĞI:**

Torasik vertebralarda ortaya çıkan tüberkülozdur. Tüberküloz basilleri torasik vertebralara hematojen veya lenfojen (plevra lenfatiklerinden paravertebral lenf nodlarına yayılarak) yolla gelebilir. Vertebranın önündeki erezyona bağlı kollaps ve skolyoz (gibbus deformitesi) ortaya çıkar. Parapleji sık değildir. Eğer nörolojik belirtiler yoksa tercih edilen tedavi şekli kemoterapidir. Nörolojik belirtilerin saptanması veya vertebraların stabil olmaması cerrahi tedaviyi ön plana çıkarır.

Tüberküloz spondilite bağlı paravertebral soğuk apseler gelişir. Apseler çok büyük değilse cerrahi drenaja gereksinim kalmadan kemoterapi ile tedavi edilebilirler. Tedavi edilmeyen olgularda

paravertebral bölgelerdeki fasyaları takibederek uzak bölgelerde (inguinal bölge) fistül oluşumuna neden olabilirler.

*** POUTEAU-COLLES KIRIĞI:**

Vücutta en sık görülen kırıktır. Radius alt ucu kırığıdır. Çatal sırtı görünümü (Dos de fourchette) (silver fork) vardır. El bir süngü gibidir. Bilekte ekimoz olabilir. Radius ‘un stiloid çıkıntısının yukarı kaçması patognomoniktir. Buna "LAUGIER BELİRTİSİ" denir. Stiloid çıkıntı da ağrılıdır. Çünkü buradaki bağlar ve kemik ucu da kopmuştur. Nervus medianus zedelendiyse hasta 5 parmağın ucunu bir araya getiremez.

*** POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ:**

Pozitron emisyon tomografisinin (PET) çalışabilmesi için 17-fluoro 2-deoksi glukoz sentezleyen siklotron ‘un bulunması gerekir. PET, metabolik olarak aktif lezyonların glukoz emilimine dayanan bir tekniktir. Hegzokinaz denen enzim, hücre içine giren glukozu glukoz-6-fosfat ‘a çevirir. Standart uptake değerleri 2.5 düzeyinde ise anlamlı kabul edilir. Normal hücre 17-fluoro 2-deoksi glukozu fosfatlayıp defosforile edebilirken tümör hücresi bunu yapamaz. Böylece verilen madde tümör hücresi içinde birikir. 17-fluoro 2-deoksi glukozun yarı ömrü 110 dakikadır. Diyabet, apse, mantar enfeksiyonları, tüberküloz, sarkoidozis, romatoid nodül ve organize pnömoni pozitron emisyon tomografisinde yanlış pozitif sonuç verebilir. Mediyastinal lenf bezi değerlendirmesinde BT ‘den üstün olduğu ifade edilse de rezidüel timik yapılar ve aktif guatr da yanlış pozitif sonuç verebileceğinden mediyastene uzanım gösteren akciğer kanserlerinin değerlendirmesinde PET güvenilir değildir. Diğer yandan düşük metabolik aktivite gösteren tümörlerde (bronkoalveoler karsinom, karsinoid tümör, müsinöz tümörler) yanlış negatiflik görülebilir. PET ‘in başarı şansı 1-1.2 cm ‘in altındaki pulmoner nodüllerde düşer. Yine beyinde diffüz glukoz uptake süreci olduğundan beyin tümör ve metastazlarında PET ‘in değeri sınırlıdır. Diğer yandan PET, tümör ile ateletaziyi ayırmada çok faydalıdır. En sıcak gözlenen tümörler melanom, akciğer kanserleri, kolorektal ve baş boyun kanserleridir. Meme, böbrek, testis ve pankreas kanserleri orta derecede sıcak gözüktür. Bir kanserin PET ‘te negatif gözükmesinin iyi prognostik kriter olduğu öne sürülmüştür. Tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde, nükslerin değerlendirilmesinde, çevre doku invazyonu ve adrenal metastazlarda PET başarılıdır.

*** PPD: Pürifiye Protein Derivesi**

1890-1892 yıllarında Robert Koch tüberküloz basil kültürünü kaynatıp, buharlaştırıp 10 defa konsantre hale getirdikten sonra filtre etmiş ve bulduğu ekstreye OT adını vermiştir. OT, mikobakterinin nonlipid antijenik komponentidir. 1932 ‘de Florans Seibert OT ekstresininin alkol fraksiyonizasyonu ve amonyum sülfat presipitasyonu ve triklor asetik asid presipitasyonu sonucu elde ettiği ürünü PPD olarak tanıttı. Seibert bu ekstreden elde ettiği proteinleri A, B, C, D ve polisakkaritleri de I ve II şeklinde adlandırdı. Bu polisakkaritler arabinogalakattan ve arabinomannan ‘dır. Arabinomannan immünosupressiftir. Battey tipiyle hazırlanmış PPD-B, skotokromojen mikobakterilerle hazırlanmış PPD-G, fotokromojenlerle hazırlanmış PPD-Y ve hızlı üreyenlerden elde edilmiş PPD-F solüsyonları mevcuttur.

*** PPV: Positive Pressure Ventilation**

Eskiden flow-sensitif ve pressure-sensitif olarak sınıflanıyordu. Flow sensitif modda daha önce hesaplanmış miktardaki hava inspirasyon sürecinde solunum yollarına verilmektedir. Verilen hava miktarı bu yöntemde akciğerin esnekliğiyle veya solunum yollarındaki dirençle değişmez. Basınç ayarlı olanlarda ise önceden basıncı ayarlanan hava akciğere iletilir. Burada akciğerlerin şişmesi, sadece uygulanan basınca bağlı değildir. Akciğerin esnekliğine ve solunum sistemindeki dirence göre değişir.

Pozitif basınçlı ventilatörlerin en basit olanı ambudur. Mekanizması bir borudaki ventüri sistemi yardımıyla hastanın akciğerlerine hava giriş-çıkışı sağlanmasıdır.

*** PR3: ANCA ‘YA BAKINIZ.**

*** PREALBÜMİN:**

Tiroid hormonlarını taşıy ve dolaşımda retinol bağlayıcı prealbümin kompleksi şeklinde bulunur. Yarılanma ömrü yaklaşık 2-3 gündür.

*** PRE-EKSİTASYON SENDROMU:**

EKG 'de PR intervalı (P dalgasının başından QRS 'in sonuna kadar olan mesafe) kısalmıştır. Ventrikül depolarizasyonunun erkenden cereyan etmesine bağlıdır.

*** PREDNİSOLON:**

Per oral 30 dakika içinde emilir. Maksimum etki 1-2 saat içinde ortaya çıkar. Yarılanma ömrü 2-4 saattir. Karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüştürülür. Fizyolojik aktivitesi 20 saat sürer. İnaktif metabolitleri idrarla atılır. Tıpkı kortizonda da olduğu gibi 11.C 'de keton grubu vardır. Her iki ajan da organizmaya alınıp hidrokortisona kadar inaktiftirler. Prednisolon C1, C2 'de çift bağ içerir. Daha az oranda sodyum retansiyonu yapar. Prednisolon kanser kemoterapisinde de kullanılan bir ilaçtır. Endikasyonları: akut lenfoblastik lösemi, kronik lenfositik lösemi, meme kanseri, multipl myelom, Hodgkin hastalığı, non-hodgkin lenfomadır.

*** PREDNİSON:**

Glukokortikoid aktivitesi yoktur. Karaciğerde prednisolona çevrilir. Yarılanma ömrü 1 saattir.

*** PREEKLAMPSİ:**

Gebelerin % 4 'nde görülür. Hipertansiyon, proteinüri, ödeme ek olarak özellikle böbrek, beyin ve karaciğerde arteriyel spazm meydana gelir. Hem böbrek kan akımı hem de glomerüler filtrasyon oranı düşer.

*** PREOPERATİF DEĞERLENDİRME & AKCİĞER:**

Torasik veya üst abdominal cerrahi girişim planlananlar, yaşı 60 'ın üzerinde, obez, ağır sigara ve öksürük anamnezi verenler ve herhangi bir akciğer hastalığı olanlara mutlaka preoperatif pulmoner değerlendirme yapılmalıdır.

Torasik cerrahi girişim planlanan hastalarda çoğunlukla rezeksiyon cerrahisi uygulanacağından bu grup hastalarda önemli olan ameliyattan sonra hayatı idame ettirebilecek akciğer dokusu kalıp kalmadığıdır. Bu amaçla bronkspirometri, Xenon radiosprometri, bölgesel ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi, lateral pozisyon testi ve pulmoner arter oklüzyon testi yapılabilir. 6 dakikada 300 metreden fazla yürümek yada 44 basamaktan fazla çıkmak akciğer rezeksiyonunda 90 günden fazla yaşama açısından % 100 duyarlı bulunmuştur (Holden DA et al. Chest 1992; 102: 1174-9). Ancak pratikte halen spirometri, arter kan gazı analizi ve bölgesel ventilasyon/perfüzyon sintigrafisine bakılmaktadır. Buna göre FEV1 < 800 cc. olanlara rezeksiyon cerrahisi kesinlikle uygulanamaz. FEV1 800-2000 cc. olanlarda postoperatuvar FEV1 hesaplanır. Postoperatuvar FEV1 < 800 cc. çıkarsa yine rezeksiyon uygulanmaz.

Beklenen FEV1 = 800 cc. çıkarsa arter kan gazı analizi yapılır. PaCO2 < 45 mm.Hg ise ve hasta sigara içicisi ise sigara bırakılır ve postoperatuvar pulmoner durum için eğitilir. PaCO2 > 45 mm.Hg ise cerrahiden en az 48 saat önce bronkodilatör, uygun antibiyotikler ve göğüs fizyoterapisi ile hasta operasyona hazırlanır.

*** PREOPERATİF DEĞERLENDİRME & AKCİĞER & EGZERSİZ TESTİ:**

Hastanın egzersiz sırasındaki maksimal oksijen tüketimi (VO₂ max) preoperatif değerlendirmede kullanılan bir diğer yöntemdir. VO₂ max > 20 ml/kg/dak olanlarda minimal morbidite beklenirken VO₂ max < 10 ml/kg/dak olanların kabul edilemeyecek derecede riskli oldukları kabul edilmektedir. FEV1 değerine göre inoperabl kabul edilebilecek pekçok hasta VO₂ max değerine göre operasyon adayı olabilir. VO₂ max değerinin ventilasyon, doku oksijenasyonu ve kardiyak output 'u yansıttığı için daha güvenilir olduğu bildirilmektedir.

Smith TP ve arkadaşları (Am Rev Respir Dis 1984; 129: 730-4) 22 rezeksiyon hastasını içeren çalışmalarında, VO₂max >20 ml/kg/dk olan hastaların sadece birinde komplikasyon geliştiğini, komplikasyon gelişen 6 hastanın VO₂max değerinin <15 ml/kg/dk olduğunu saptamışlardır. Bechard D ve Wetstein L adlı araştırmacılar (Ann Thorac Surg 1987; 44: 344-9) 50 rezeksiyon hastasını kapsayan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde etmiş; VO₂max değeri >20 ml/kg/dk olan hastaların hiçbirinde postoperatif komplikasyon gelişmezken, komplikasyon gelişen 7 hastanın 5 'inin VO₂max değerinin <10 ml/kg/dk olduğunu ve hastaların ikisinin öldüğünü bildirerek, VO₂max >20 ml/kg/dk ise çok düşük risk olduğunu, <15 ml/kg/dk ise riskin arttığını, <10 ml/kg/dk ise postoperatif komplikasyon açısından çok

güçlü bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir. Morice RC ve arkadaşları (Chest 1992; 101: 356-61) yüksek risk belirlenen 37 rezektabl bronkojenik karsinomlu hastada önemli sonuçlar elde etmişlerdir. Çalışmaya alınan yüksek riskli hastaların parametreleri $FEV_1 < \% 40$ veya beklenen postoperatif $FEV_1 < \% 33$ ya da $PaCO_2 > 45$ mmHg'dır. Bu hastaların 8'ine lobektomi yapılmış ($VO_2max > 15$ ml/kg/dk olarak saptanmış), 8 hastanın 2'sinde fatal olmayan postoperatif komplikasyon gözlenmiş, diğer hastalarda komplikasyon gözlenmemiştir (Chest 1992; 101: 356-61). Bu çalışmanın devamı olarak yapılan çalışmada, VO_2max 'ın, mutlak değer olarak değil de beklenenin yüzdesi olarak alınırsa daha uygun olacağı, $VO_2max > 15$ ml/kg/dk yerine $VO_2max > \% 50$ değerinin operabilite göstergesi olarak alınması gerektiği söylenmiştir (Chest 1996; 110: 161).

*** PREOPERATİF DEĞERLENDİRME & AKCİĞER & FEV₁:**

Boushy SF ve arkadaşları (Chest 1971; 59: 383-91) pnömonektomi için güvenli sınırı $FEV_1 > 2$ L, lobektomi için ise $FEV_1 > 1.5$ L olarak saptamışlardır. İki bin rezeksiyon hastasını kapsayan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş; pnömonektomi için $FEV_1 < 2$ L, lobektomi için $FEV_1 < 1.5$ L ise mortalite oranı $> \% 5$ olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, aynı çalışmada $FEV_1 > \% 80$ ise, başka tetkiklere gerek duyulmadan majör rezeksiyonların yapılabileceği de söylenmektedir (British Thoracic Society. Thorax 2001; 56: 89-108). Solunum fonksiyonları kısıtlı hastalarda hastalara cerrahi şansı verebilmek için alt limit belirlemek gereklidir. Yapılan çalışmalarda, beklenen postoperatif FEV_1 değeri 0.8 L veya $\% 40$ 'ın altındaysa veya $VO_2max < 10$ ml/kg/dak. ise hastaların cerrahi rezeksiyonu tolere edemeyeceği belirlenmiştir (Bolliger CT, Perruchoud AP. Eur Respir J 1998; 11: 198-212).

Wang J ve arkadaşları (Ann Thorac Surg 1999; 67: 1444-7) FEV_1 değerinin postoperatif komplikasyon belirleyicisi olarak egzersiz kapasitesinden daha değerli olduğunu iddia etmişlerdir. Kearney DJ ve arkadaşları da (Chest 1994; 105: 753-9) 331 olguluk serilerinde postoperatif komplikasyon açısından FEV_1 değerinin tek bağımsız belirleyici olduğunu savunmuşlardır. Brunelli A ve arkadaşları (Ann Thorac Surg 2002; 74: 999-1003) sınırlı solunum kapasitesi olan ($FEV_1 < \% 70$) rezeksiyon hastalarında gelişen komplikasyonlar için yaş, FEV_1 , FVC, PaO_2 , $PaCO_2$, hemoglobin, albümin gibi faktörleri karşılaştırmış, komplikasyon belirleyici olarak hiçbir faktör tespit etmemişlerdir. Smith TP ve arkadaşları ise (Am Rev Respir Dis 1984; 129: 730-4) temel pulmoner fonksiyon testlerinin cerrahi sonrası komplikasyon belirleyici olarak yetersiz olduğunu, buna karşın egzersiz kapasitesinin iyi bir belirleyici olduğunu savunmuştur. Benzer çalışmalar solunum fonksiyon testleriyle hastanın istirahat sırasındaki kapasitesinin değerlendirilebileceğini, fakat postoperatif dönemde gelişebilecek komplikasyonları belirlemede yeterli olmadığını göstermiştir

*** PREOPERATİF DEĞERLENDİRME & AKCİĞER & KAN GAZI:**

$PaCO_2$ değerinin postoperatif komplikasyonlar açısından önemli olabileceği $PaCO_2 > 45$ mmHg olan hastaların yüksek risk taşıdığı rapor edilmiştir (Laros CD. Pneumologie 1972; 147: 83-96). Morice RC ve arkadaşları (Chest 1992; 101: 356-61) $PaCO_2 > 45$ mmHg olan yüksek riskli hastaların egzersiz kapasiteleri iyiye, lobektominin güvenle yapılabileceğini söylemiştir. Kearney DJ ve arkadaşları (Chest 1994; 105: 753-9) ise $PaCO_2 > 45$ mmHg değerinin postoperatif komplikasyon açısından risk taşımadığını bildirmişlerdir.

*** PREOPERATİF DEĞERLENDİRME & AKCİĞER & SİNTİGRAFİ:**

Sintigrafi ile ameliyat öncesi ventilasyon ve perfüzyon kantitatif olarak değerlendirilebilir, rezeksiyon sonrasında kalacak akciğer hacmi tahmin edilebilir. Bunun için anterior ve posterior projeksiyondaki statik akciğer görüntülerinden sağ ve sol akciğer çevresinden ilgi alanları çizilerek sayımlar bulunur ve bu sayımların geometrik ortalaması hesaplanır. Bundan hareketle sağ ve sol akciğerin pulmoner fonksiyona katkısı yüzde cinsinden elde edilir.

*** PREOPERATİF DEĞERLENDİRME & KALP:**

Açık kalp ameliyatı geçiren 1400 KOAH hastasında $FEV_1 < \% 50$, $FVC < \% 60$ veya $PaCO_2 > 45$ mm.Hg olanlarda operasyon riskinin arttığı bildirilmiştir (Bayındır O ve ark. Ege Tıp Dergisi 1990; 29: 302-4).

*** PREOPERATİF DEĞERLENDİRME & SİGARA:**

Mukosiliyer disfonksiyonun ve küçük havayolu obstrüksiyonun düzelmesi ancak sigaranın bırakılmasından birkaç hafta sonra gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle preoperatif 4-8 haftadan daha önce sigara bırakılmalıdır. Sigarayı bıraktıktan 12-24 saat sonra karboksihemoglobinin düzeyi hızla düşer. Bunu oksihemoglobinin dissosiasyon eğrisinin sağa kayması ve mukosiliyer transporttaki artış izler.

*** PRESİPİTİN:**

Spesifik antijene karşı presipitan antikorlar, çiftçi akciğeri, kuş besleyenlerin akciğeri gibi tip 3 immün yanıtla ilişkili akciğer hastalıklarında görülür. Jel-difüzyon tekniği uygulandığında spesifik antijene karşı antikor bulunan hasta serumu arasında bir presipitasyon çizgisi oluşur.

Kompleman fiksasyon antikorları, presipitinlerden daha geç oluşur ve daha uzun süre devam ederler. Bu nedenle hastalığın erken teşhisinde presipitinler daha değerlidir.

*** PRESORESEPTÖR:**

Arkus aortanın adventisiasında ve karotid sinusta kan basıncı değişikliklerine karşı duyarlı reseptörler vardır. Bu reseptörlerden kalkan uyarılar solunumu inhibe ederler. Sistemik kan basıncının artışı solunumu inhibe eder.

*** PRESSURE CONTROL:**

“Pressure Control” bir mekanik ventilasyon modudur. Basınç kontrollü ventilatörlerde hastaya giden hava volümü kontrol edilemez. Bu modda hastaya verilen hava miktarı, akciğer kompliyansı ve havayolu direnci değişikliklerinden çok etkilenir.

*** PRESSURE SUPPORT:**

Bu mekanik ventilasyon modunda makina sabit bir inspirasyon zirve plato basıncı için programlanır. Volümün ne kadar olacağına makina kendisi karar verir. Amaç ventilatörün içindeki valvlerin açılması, dirençlerinin yenilmesidir. Pressure support modunda sadece peak pressure kontrol edilir. Tidal volüm, inspirasyon zamanı, frekans, spontan solunum değerleri değişkendir. Bu modda hasta solunum sayısını kendi ayarlar. Oysa pressure control modunda inspirasyon zamanı ve frekans sabittir. Bununla beraber destek verilecek basınç miktarı yeterli tidal volümü tutturacak düzeyde olmalıdır. Bu tür ventilasyonun asist-kontrol ‘den farkı, hasta ventilatörün çalışmasını tetiklediği zaman önceden ayarlanmış hava basıncının sabit bir zaman içinde verilmiş olmasıdır. Solunum kaslarının gücü olmadığı, ama hasta uyanıklığının yeterli olduğu şartlarda uygulanır. Hasta etkili solumaya başlayınca basınç desteği azaltılır. Örneğin 60 kilogramlık bir hastada tidal volümü 600 ml tutmak için 15 cm.H₂O ‘luk bir basınç gerekirken bu basınç zamanla 10 hatta 5 cm.H₂O ‘ya düşülebilir.

Pressure support modunda kanda PCO₂ düşmektedir. Bazan hastalar bu modda bile cihazı tetikleyemeyebilir. Pressure support > 10 cm.H₂O ve PEEP > 5 cm.H₂O düzeyinden itibaren ejeksiyon fraksiyonu düşmektedir. Pressure support modunun hipoventilasyon riski vardır. Tek nefeste bile barotrauma oluşabilir. Oto-PEEP meydana gelebilir. Pressure support modunda trigger sensitivitesini -5 cm.H₂O yerine -1 cm.H₂O ‘ya alınırsa hasta solunumsal alkalozla girebilir. Bu modda ventilatör tarafından ayarlanan plato zamanı yoktur. Ekspirasyon, inspirasyon sırasındaki maksimum akımın % 25 ‘ne düşürüldüğü anda başlar. Yani ventilatör otomatik olarak ekspiratuvar valfi açar, ekspirasyon pasif olarak başlar. Bu modda hastayı ventilatörden ayırmak kolaydır.

*** PREVALANS:**

Tüm toplumlarda hastalananların yüzdesidir.

*** PRİMER AKCİĞER TÜBERKÜLOZU: BAKINIZ TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & PRİMER**

*** PRİMER NEFRİTİK SENDROMLAR:**

(A) Düşük kompleman düzeyli primer nefritik sendromlar:

- (1). Poststreptokoksik Glomerulonefrit
- (2). Membranoproliferatif glomerulonefrit

(B) Normal kompleman düzeyli primer nefritik sendromlar:

- (1). İdiopatik hızlı ilerleyen glomerulonefrit
- (2). IgA Nefropatisi (Berger Hastalığı)

(3). Herediter Nefritler (Alport Sendromu)

* **PRİMER SİLİYER DİSKİNEZİ: BAKINIZ İMMOTİL SİLYA SENDROMU .**

Primer Siliyer Diskinezi, silyadaki konjenital defektlerin sonucu olarak görülen bir hastalıktır.

* **PRİON:**

Proteinöz enfeksiyöz partiküldür. Koyunlarda kaşıntılı bir hastalık yaparlar. İnsanda bazı kronik santral sinir sistemi hastalıklarında rolleri olabilir.

* **PROCİDENTİA:**

Hakiki prolapsus rekti.

* **PROGESTERON & AKCİĞER:**

Progesteronun dakika ventilasyonunu arttırıcı etkisi yüzünden PCO_2 , 2 gün içinde 5 mm.Hg düşer. Progesteron hipoksi ve hiperkapniye verilen cevabı potansiyalize eder. Pickwick sendromunda progesteron kullanımıyla gündüz sersemliğinin azaldığı söylenmiştir.

* **PROGESTERON & FARMAKOLOJİ:**

Luteinizasyon ve lipid parçacıkları progesteron sentezini ifade eder. Progesteron, sürrenal ve testiste az miktarda yapılmakta ve muhtemelen kortikosteroid ve androjenler için prekürsör görevi görmektedir. Progesteron karaciğerde metabolize olup başlıca idrarla atılır. Pregnandiol, progesteronun başlıca atılım ürünüdür. Progesteronun metaboliti olan pregnandiol, barsakta hidroliz olduğu için dışkıda serbest halde bulunur. Progesteron, idrarda pregnandiol ve pregnanolon olarak bulunur.

* **PROGESTERON & HORMON:**

Granüloza hücrelerinin sentezlediği progesteron LH salgısını frenler. Granuloza hücreleri daha sonra granüloza lutein hücrelerine dönüşür. Progesteron tonik LH inhibitörüdür ama (LH piki) LH serbestleşmesini stimüle eder. LH ve östrojen L-sistin aril amidazı uyarır. Bu enzim LRH 'yı parçalar. Postmenapozda östrojen azaldığı için uzun halka feed-back 'i çalışmaz.

Progesteron, aldosteron ile reseptör protein için yarışıp net sodyum ve su kaybına neden olmaktadır.

* **PROGESTERON & KEMİK:**

Progesteron'un in vitro osteoblastlara mitojenik etkisi vardır.

* **PROGESTERON & MEME:**

Progesteron meme kanallarından asinus tomurcuklarının gelişimini uyarır. Süt bezlerinde gerginlik, dolgunluk ve ödeme yol açar.

* **PROGESTERON & RESEPTÖR:**

Östrojen ve progesteron için hem myokarda hem koroner damarlarda reseptörler vardır.

* **PROGESTERON & UTERUS:**

Progesteron endometriyumda prostaglandin sentezlettirir. Progesteron, endometriumda glikojen birikimine ilaveten karbonik anhidrazı da arttırır. Acaba karbonik anhidraz karbonat ile birlikte epitelyal sement maddesinin yarıp trofoblastın nidasyonunu mu sağlıyor ? Endometriyumda lizozomları arttırır. Devamlı progesteron tedavisi stromada desidüalizasyon, ödem, bezlerde azalmaya yol açar. Progesteron uterus ve tubalarda kas katının hareketini azaltır.

Progesteron, termojenik ve anestetik etkilidir. Progesteron, elektron transport zincirinde yüksek enerjili fosfatın yeniden sentezini engeller. Sonuçta glikojen birikimi, kas kontraktibilitesinde azalmaya ve anesteziye yol açar.

* **PROGESTERON & VAJİNA:**

Progesteron vajin epiteli kenarlarında kıvrılmaya yol açar.

*** PROGESTERON & YAN ETKİ:**

Yan etki: İmpotans, alopesi, glukoz intoleransı, menstrüel düzensizliktir.

*** PROKAIN PENİSİLİN:**

İçinde prokain + penisilin-G vardır. Etkisi 24-36 saat sürer. Prokain penisilin 'in yanlılıkla intravenöz verilmesi işitme problemleri, konvülsiyon, taşikardi, hipertansiyon, ölüm hissi meydana getirebilir.

*** PROKAINAMİD:**

N-Asetil transferaz aktivitesi düşük olan hastalarda prokainamid, hidralazin ve izoniazide karşı lupus benzeri reaksiyonlara eğilim fazladır.

*** PROKARBAZİN:**

Alkilleyici bir ajandır. DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder. Ilımlı monoamin oksidaz inhibitörüdür. Metabolitleri beyin-omurilik sıvısına geçer. Natulan adıyla bilinen bir preparatı vardır. Doz: 100 mg/m² Per oral/gün, 1 hf sonra 150-200 mg/m², 3 hafta sonra 100 mg/m²/gün 'dür. Per oral toksik etkisi görülünceye kadar kullanılabilir.

Endikasyonları: Beyin tümörleri, Hodgkin hastalığı, non-hodgkin lenfomadır. Bulantı, kusma, hematolojik, nörolojik (periferik nöropati, depresyon), dermatolojik yan etkilere neden olabilir. Hodgkin hastalığında kullanılan prokarbazin az sayıda hastada hipersensitivite pnömonitisine neden olabilir. İntersisyonel pnömonitis, nörotoksisite ve hepatotoksisite nadir yan etkilidir.

*** PROKARYOT:**

Tek bir prokaryot hücre her 20 dakikada bir bölünerek yaklaşık 11 saatte 5 milyar hücreye erişebilir.

*** PROKARYOT & SINIFLAMA:**

Prokaryotlar 4 metod ile sınıflandırılabilir:

- 1- Sayısal sınıflandırma: Özellikleri (görünümü, metabolizması,enzimleri) incelenip bilgisayara verilir. Ortak özellik gösterenler aynı türeğine konur. Güvenilirdir ancak filumdan öteye gidilemez.
- 2- Genetiksel sınıflandırma: Bir türde G+C/DNA, DNA/RNA, DNA/t-RNA, DNA/r-RNA oranları sabittir.
- 3- Serolojik sınıflandırma: Antijenik yapıya göre yapılmaktadır. Antijenleri genler yaptığına göre antijenleri karşılaştırmak genleri karşılaştırmak demektir.
- 4- Kimyasal yapıya göre sınıflandırma: 1978 'de Gibbons ve Marroy bakterileri hücre duvarlarının yapısına göre 4 'e ayırmıştır: İnce derililer (Gracilli cutes), güçlü derililer (Firmi cutes), yumuşak derililer (Teneri cutes), kusurlu derililer (Mendosi cutes)

*** PROKTİT:**

Hafif-orta derecede rektal ağrı, tenezm, rektal rahatsızlık vardır. Başlıca etken non-LGV serotip Chlamidia trachomatis 'tir.

*** PROKTOKOLİT:**

LGV serotip Chlamidia trachomatis sorumlu tutulmaktadır. İnguinal lenfadenopati, ateş, rektal mukozada ülser ve hiperemi vardır.

*** PROLAKTİN:**

LTH 'ın arttığı Forbes-Albright sendromundan prolaktinoma sorumludur. Dopamin prolaktin inhibe edici madde olarak kullanılabilir. Dopamin nöronları hipotalamusun nukleus arkuvatus 'unda yerleşir.

*** PROLAPSUS REKTİ:**

İki tiptir:

A) Basit mukoza prolapsusu: Sarkan kısım maksimum 2 cm 'dir. Deri-mukoza arasında girinti yoktur. Kıvrımlar radiyerdir. Malnütrisyon, çok oturan, yaşlı ve çocuklarda görülür.

B) Hakiki Prolapsus rekti (Procidentia): Rektumun tüm tabakaları çıkar. Çıkan kısım 5 cm 'in üzerindedir. Mukoza kıvrımları gül yaprakları gibi sirkülerdir. Çok zor doğum, visseropitoziste görülür.

*** PROLİFERATİF BRONŞİYOLİT:**

Bronşiyolde nonspesifik tamir reaksiyonu, organize intraluminal eksuda, alveol içi ve alveol duvarlarında enflamasyon vardır. Grafide intersisyal opasiteler bulunur. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern saptanır.

*** PROLİN:**

Bir aminoasit olup imino grubu içermektedir.

*** PRO-OPİOMELANOKORTİN:**

Kalsiyum iyonları, CRF, ADH, adrenalin, noradrenalin, somatostatin, vazoaftif intestinal polipeptid cAMP üzerinden proopiomelanokortin sentzini indükler.

*** PROPİLTİYOURASİL & YAN ETKİ:**

Propiltiourasil, nötrofiller içinde depolanır. Nötrofillerin sitoplazmik granüllerinde yer alan myeloperoksida bağlanır ve enzimi antijenik hale getirir (Lee E et al. Biochem Pharmacol 1990; 39: 1467-71). Ateş, lökopeni, artrit, döküntü, lökositoklastik vaskülit, lupus-like sendrom, diffüz alveoler hemoraji ve kresentik glomerülonefrit ile karakterize ANCA-pozitif küçük damar vaskülitini yapabilir. Vaskülit durumunda sıklıkla immünosupressif tedavi yapılır. Ancak bazı olgularda sadece ilacın kesilmesi de yeterli olabilmektedir (Gunton JE et al. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 13-6).

*** PROPOL: (GLUKOMANNAN)**

Şu an ülkemizde de kolayca bulunabilen bir ajandır. Öğün ve araöğünlerden en az yarım saat önce 1-2 bardak su ile alınır. Günde 6 kez kullanılabilir. Uzun süreli kullanımlarında önemli bir yan etki saptanmamıştır. Bu nedenle sadece diyet sırasında değil günlük beslenmenin bir parçası olarak da kullanılabilir.

*** PROPRANOLOL:**

Propranolol trigliseridi artırırken HDL-C 'yi azaltır. T4 'ün T3 'e dönüşünü önler. Sabahları ilacın emilim ve atılımı daha fazladır.

*** PROPRIYOSEPTÖR:**

Eklemlerin durumu, kas uzunluğunun ölçümü için çalışan reseptörlerdir. Bunlara eklem ve giriş reseptörlerinin yanı sıra kas içcikleri de dahildir.

*** PROSTAGLANDİN & E:**

E grubu prostaglandinler nötrofillerin doku akümülyasyonunu artırırken eozinofillerin akümülyasyonunu baskılamaktadır. PGE analogları lenfositlerde GM-CSF sentezini, nötrofil ve eozinofil lökositlerde lökotrien ve prostaglandinlerin sentezini baskılamaktadır. PGE2 ile eozinofillerde LTC4 sentezinin, monosit ve alveoler makrofajlarda TNF-alfa gen ekspresyonunun azaltılabileceği gösterilmiştir. PGE1 ve PGE2 eozinofil degranülyasyonunu olduğu gibi PAF 'ın indüklediği eozinofil homotipik agregasyonunu da inhibe etmektedir. Bunun nedeni muhtemelen PGE1 ile PAF 'ın indüklediği eozinofil CD18 upregülyasyonunun % 93, C5a 'nın indüklediği eozinofil CD18 upregülyasyonunun % 62 oranında azalmasıdır. Bu bilgilere ek olarak PGE1 analoglarının periferik kan eozinofil düzeyini de azalttığı unutulmamalıdır.

*** PROSTAGLANDİN & FİZYOLOJİ:**

20 karbonlu doymamış yağ asitleridir. Sadece enflamasyona katkıda bulunmamakta, pek çok fizyolojik fonksiyonun yürütülmesinde de önemli rol oynamaktadırlar. Bu fonksiyonların en önemlileri midenin koruyucu mukus tabakasının yapımı ve böbreğin fizyolojik fonksiyonlarının sürdürülmesidir. Diğer bazı görevleri ise tuba motilitesi, uterus tonusu ve gebe uterusu ağrı faaliyetidir. Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar siklo-oksijenazı inhibe ettikleri için özellikle bu iki sistemde yan etkiler gösterirler.

Araşidonik asitten siklo-oksijenaz aracılığıyla sentezlenen PGG2 peroksidaz etkisiyle PGH2 'ye dönüştürülür. PGH2 ise TxA2 ve PGI2 'nin prekürsör maddesidir. Mastosit esas olarak PGD2, lökositler PGE2 ve trombositler TxA2 sentezlerler. PGD2, PGF2, TxA2 bronkokonstriksiyona yol açarken PGE2 bronkodilatatördür.

*** PROSTAT & ANATOMİ:**

Lastik kıvamında 2-3 cm 'lık, ortasında sulkusu olan bir bezdir. Tuşede prostat üzerindeki rektum mukozası oynatılabilir olmalıdır.

*** PROSTAT & FİZYOLOJİ:**

Sitrat, fosfat, kalsiyum, pıhtılaşma enzimi ve fibrinolizin içerir. Emisyon sırasında prostat kapsülü, vas deferens ile eşzamanlı kasılır ve böylece ince, süt gibi bir sıvı semene katılır.

*** PROSTAT & HİPERPLAZİ:**

Prostat hiperplazisi nedeniyle oluşan kronik idrar retansiyonu ağrısızdır.

*** PROSTAT & KANSER:**

Prostat kanserinde bez düzensiz bir şekilde büyür, üzerindeki mukoza fiksedir ve ortadaki sulkus yok olur. Palpasyonla ele gelen küçük tümörlerin % 20-40 'ı prostat spesifik antijende artışa yol açmaz. Detrüsör disfonksiyonu olan hastaların % 20 'sinde prostatektomiden sonra önemli bir düzelme gözlenmemektedir. Mesane çıkışındaki düz kasları gevşeten alfa-blokerler kullanılabilir. Radikal prostatektomi sonrası adenokarsinom izlenmesinde PSA kemik sintigrafisinden daha etkindir.

*** PROTAMİN:**

Heparinle antikoagülan etkisi olmayan bir kompleks meydana getirir. Hasta kanında bulunduğu hesaplanan heparinin 100 ünitesi için 1 mg. protamin intravenöz olarak verilir. 1 dakikada 20 mg, 10 dakikada 50 mg 'dan hızlı verilmez. Protamin, kardiyovasküler cerrahi prosedürü sırasında kullanılan heparinin antikoagülan etkisini antagonize etmede kullanılır. Bununla birlikte protamin sülfat, düşük molekül ağırlıklı heparinlere iyi bağlanamadığı için bu tür kanamalarda etkinliği pek belirgin değildir. Bu ilacın verilmesinden dakikalar-saatler sonra başlayabilen nonkardiojenik akciğer ödemi görülmektedir. Bu hastalarda hipotansiyon gelişmekte ve sıklıkla anafilaktik reaksiyon ve bronkospazm ortaya çıkmaktadır. Operasyon sırasında ventilasyonu bozulan hastalarda mutlaka protamine sekonder bronkospazm akla gelmelidir. Tedavide yüksek doz kortikosteroid ve hipotansiyonun düzeltilmesini sağlayacak destek tedavisi gerekir. Protamine karşı duyarlı olduğu bilinen hastalarda heparin etkisini antagonize etmede alternatif ilaç olarak heksadimetrim kullanılabilir.

*** PROTEAZ:**

Proteazlar hücreleri bazal membrana bağlayan laminin molekülünü de parçalarlar.

*** PROTEİN C:**

K vitaminine bağlı olarak karaciğerde sentezlenen protein C, potent bir antikoagülandır (Öztuna I ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1997; 11: 1-6). Trombin ve endotelial hücre yüzey proteini trombomodulin arasında oluşan bir kompleks tarafından protein C aktivasyonu meydana gelir. Aktive edilmiş protein-C faktör V ve VIII 'in önemli bir inhibitörüdür.

*** PROTEİNÜRİ:**

Günde 150 mg 'nın üzerinde protein çıkarsa proteinüriden bahsedilir.

*** PROTEİNÜRİ & ETİYOLOJİ:**

Hipertansiflerin % 4-8 'nde proteinüri olur. Maliyn hipertansiyonda proteinüri nefrotik sendrom düzeyine ulaşabilir.

*** PROTEİNÜRİ & KOMPLİKASYON:**

Proteinüri

1) glomeruloskleroza indükleyerek,

- 2) tübülointersisyal hasar yaparak
- 3) dislipidemiye bağı renal hasara yol açar.

*** PROTEİNÜRİ & PROGNOZ:**

Membranöz glomerulonefritte proteinüri spontan düzelebilir. Proteinürinin düzeltilmesi prognozu iyileştirir. Diyabetik nefropatide intermitan proteinüri olabilir ve bu kronik böbrek yetmezliğine gidiş açısından en iyi bağımsız faktördür.

*** PROTEİNÜRİ & TANI:**

İdrara tanret miyari döküldüğünde bulanıklık olursa proteinüri denebilir. Yalnız ısıtılınca bulanıklık geçiyorsa idrarda bol fosfatlar vardır.

*** PROTEİNÜRİ & TEDAVİ:**

Antihipertansif tedavi proteinüriyi % 50 oranında azaltabilir. Diyetteki protein içeriğinin azaltılması proteinüriyi azaltabilir.

*** PROTOLİZ:**

Bir maddenin proton vermesidir.

*** PROTOMER:**

DNA zincirinin başlangıç geninin hemen önündeki nükleotid dizisidir.

*** PROTONASYON:**

Bir maddenin proton almasıdır.

*** PROTO-ONKOJEN:**

Myc gen ailesi hücre siklusunun düzenlenmesine katkıda bulunan proteinleri sentezler. Ras gen ailesi ise büyüme sinyallerinin transdüksiyonunda rol oynayan proteinleri sentezler.

*** PROTOZOA & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Protozoon parazitler tek hücreli organizmalar olup insan kan, doku ve sindirim kanalında yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Leishmania, Trypanosoma, Plasmodium, Toxoplasma, Trichomonas, Giardia, Entamoeba ve Isospora türleri insanın başlıca protozoon enfeksiyonlarıdır. Protozoonlar insana trofozoitlerle (Trichomonas vaginalis), kistlerle (Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis), ookistlerle (Isospora belli, Toxoplasma gondii) veya artropodlarda bulunan şekilleriyle (Trypanosoma, Leishmania, Plasmodium) bulaşmaktadırlar. Protozoaların granülosit aracılı destrüksiyonunda nötrofil lökositler dominant rolü oynamaktadır. Eozinofiller sadece Trypanosoma 'nın stercorarian türlerine karşı anlamlı bir etkinlik göstermektedir. Protozoaların içinde MBP 'ye duyarlı tek tür nerdeyse Trypanosoma 'lardır. İn vitro şartlarda Trypanosoma cruzi 'nin tripomastigotları antikorla kaplı iken eozinofillerce öldürülebilmektedir. Tek hücreli protozoon parazitlerin eozinofillerce öldürülebilmesi mümkün iken her nedense Isospora belli dışındaki protozoa enfeksiyonlarında periferik kan eozinofilisi pek gözlenmemektedir. Isospora belli insanda barsak epitel hücrelerine afinite gösteren bir sporozoadır. Protozoaların granülosit aracılı destrüksiyonunda nötrofillerin dominant rol oynamasına rağmen ne Toxoplasma gondii 'nin takizoidleri, ne Trypanosoma 'nın endozoitleri, ne Plasmodium 'un merozoitleri, ne de Leishmania 'nın amastigotlarına karşı nötrofillerin önemli bir aktivitesi saptanamamıştır.

Makrofajlar protozoaları fagosit edebilirler fakat pekçoğu fagositik öldürülmeye dirençlidir. Hatta makrofaj içinde çoğalmaya devam ederler. Bunlardan biri olan Trypanosoma cruzi adlı kamçılı protozoon ise fagozom membranını delerek lizozomal füzyondan önce sitoplazmaya kaçmaktadır.

Protozoal enfeksiyonlara verilen hücrel immünite en önemli konakçı savunma mekanizmasıdır. T helper-1 fenotipinin stimülasyonu protozoal enfeksiyona direnç ve koruyuculukla, T helper-2 fenotipinin stimülasyonu ise immünopatoloji ile beraberdir. Protozoalara verilen spesifik hücrel immünitede efektör hücreler nötrofil lökosit ve aktive makrofajlar olmasına rağmen makrofaj içindeki protozoalar (Leishmania 'nın amastigotları, Toxoplasma 'nın takizoidleri) konakçının mikrobisidal aktivitesine direnç gösterirler. Konak, parazitin olgun şeklini, diğer bir ifadeyle genital organları

faaliyette bulunan şeklini barındırıyorsa buna “kesin konak” adı verilir. Parazitin larva şekillerinin yaşadığı konaklar ise “ara konak” adını alırlar.

*** PROTRİPTİLİN:**

Bir trisiklik antidepressandır. REM uykusunu baskılar. Bu yüzden daha çok uyku-apne sendromunda kullanılır. Nasıl solunum stimülanı etki yaptığı bilinmiyor ama beyin sapındaki retiküler sistemi etkileyerek üst hava yollarındaki motor aktiviteyi düzenlediği sanılmaktadır. Başlıca yan etkileri üriner retansiyon, konstipasyon ve kardiyak aritmilerdir.

*** PROTROMBİN ZAMANI:**

Ölçümde sitratlı plazmaya tromboplastin ve kalsiyum eklenmektedir. Yalnız kullanılan tromboplastinlerin etkinliği uniform değildir. Tromboplastinler tavşan, insan, inek beyni ve insan plasentası gibi farklı kaynaklardan elde edilmektedir. Tromboplastin faktör 7 ve 10 ‘nun aktivasyonu için gerekli olan doku faktörünü ve fosfolipidi içerir.

*** PROUST YASASI:**

Değişmez oranlar yasasıdır. Richter ve Proust tarafından 1799 yılında tanımlanmıştır.

*** PRURİTİS GRAVİDARUM:**

Tüm gebeliklerin % 3-14 ‘ünde pruritis vardır. En sık neden gebeliğin intrahepatik kolestazıdır. Diğer nedenler Herpes gestationalis, impetigo herpetiformis, gebeliğin papüler dermatiti, prurigo gestationalis, gebeliğin pruritik folikülit, hiperplasentozdur.

İntrahepatik kolestaz düşünülüyorsa 12 gr/gün kolestiramin verilir.

*** PRURİTİS VULVA:**

Condylom, ülser, tek guddu adenomu, barsak fistülleri, scabies, parazit ve mantar enfeksiyonları, vulva distrofileri, over fonksiyon bozuklukları, sık mastürbasyonda pruritis vulva görülebilir. Pruritis vulva ağrı yapabilir ve rektuma yayılabilir.

*** PSEUDOBRONŞEKTİZİ:**

Pnömoni gibi akciğer enfeksiyonlarından 3-4 ay sonra kadar sürebilen reversibl bronş genişlemeleridir.

*** PSEUDOEDEFDRİN:**

Direkt veya indirekt sempatikomimetik etkisi olan bir solunum yolu dekonjessandır. Yarılanma ömrü 5.5 saattir. İdrarın alkali yapılması yarılanma ömrünü uzatır. Verilen pseudoedefrin ‘in % 55-75 ‘i değişmeden idrarla atılır. Erkek hastalarda üriner retansiyona yol açabilir.

*** PSEUDO EKSUDA:**

Kalp yetmezliği gibi transsudatif plevral sıvıların düzelme aşamasında plevradan önce su kaybolacağı için protein yüksek bulunur. Buna yalancı eksuda denir.

*** PSEUDOEZOİNÖFİL:**

Deney hayvanlarında yapılmış çalışmalarda çeşitli boyama yöntemleri kullanıldığında bazı nötrofil lökositlerin sitoplazmalarında eozinofilik materyal taşıdıkları gözlenmiştir. Bu nedenle bu nötrofil lökosit popülasyonuna “pseudoeozinofil” adı verilmiştir. Pseudoeozinofillere fil, güvercin ve tavşanda rastlanabilmektedir.

*** PSEUDOGUT: KONDROKALSİNOZİS**

Kıkırdakta kalsiyum pirofosfat kristalleri vardır.

*** PSEUDOLENFOMA & AKCİĞER & TARİHÇE:**

1960 ‘lı yıllarda pulmoner lenfoid lezyonların çoğunun düşük grade ‘li olduğu, bu lezyonların küçük lenfositlerden veya plazmositlerle karışık lenfositlerden oluştuğu fikri benimsenmişti. Bu lezyonlar bazan germinal merkez içerdikleri, çok nadiren lenf nodlarını tuttukları ve yine nadiren hastaların

ölümüne yol açtıkları için reaktif olmaları çok büyük olasılık idi. Bu lezyonlar maliyn lenfoma değil, pseudolenfoma olmalıydılar. Bu nedenle 1980 'lerde çok geniş serilerde yapılan çalışmalarla pulmoner lenfomaların % 70 'nin düşük veya intermediyer grade 'li olduğu ortaya konana kadar pekçok maliyn lenfoma olgusu pseudolenfoma olarak tanı almıştır.

*** PSEUDOLENFOMA & İLAÇ:**

Difenilhidantoin pseudolenfoma sendromuna yol açabilir.

*** PSEUDOMEZOTELYOMATÖZ ADENOKARSİNOM & KLİNİK:**

Erkek/kadın oranı 5 'dir. Olguların % 90 'ı 40 yaşın üstündedir. Tümörün makroskopik görünümü küçük nodüller, kaldırımataşı görünümünde veya plaklar tarzında gri-beyaz-pembe renkte tümör dokusunun visseral ve parietal plevrayı invaze ettiği gözlenir. Tümör bazan plevral boşluğu oblitere eder, kalınlığı 2 cm 'e ulaşabilir, lastik kıvamında, sert, endüre veya yumuşak olabilir. Mezotelyomadaki gibi diyafragma ve interkostal kaslara direkt invazyon gösterebilir veya bronkojenik adenokarsinom gibi bölgesel lenf bezi, adrenal, vertebra, perikard ve karaciğer metastazları yapabilir. Tedavide radyoterapi ve kemoterapi etkili değildir. Çoğu hastada plevral egsizyon uygulanır. Bir yıllık yaşam % 39, 18 aylık yaşam % 13 olarak bildirilmiştir.

*** PSEUDOMEZOTELYOMATÖZ ADENOKARSİNOM & TARİHÇE:**

1973 yılında Harwood ve arkadaşları plevrayı diffüz olarak invaze eden ve bu nedenle maliyn mezotelyomayı taklit eden bir adenokarsinom tanımlamışlardır. Daha sonra bu tümörün subplevral yerleşimli bir bronkoalveoler cell karsinom olduğu, kalınlaşan plevra ile bütünleştiği öne sürülmüştür.

*** PSEUDOMONAS AERUGINOSA & MİKROBİYOLOJİ:**

1.5-3 mikron boyunda, 0.5 mikron eninde, sporsuz, kapsülsüz, ekseriya bir ucunda 1-3 adet flajeli bulunan, zorunlu aerop, Gram-negatif bir basildir. Genellikle tek bir polar flajeli vardır. Pseudomonas aeruginosa 55 °C derecede 1 saatte ölürken kimyasal maddelere, ışık ve kuruluğa iyi dayanır. Pseudomonaslar glikozu fermentlemezler. CO₂ 'den karbon, NH₃ 'ten azot elde edebilir.

Pseudomonas aeruginosa, deride, barsakta ve ağız boşluğunda saprofit olarak bulunan oportünistik bir organizmadır. İnsan vücudunun normal nonspesifik savunma mekanizmaları P. aeruginosa enfeksiyonuna karşı koruyucudur. Bu host reaksiyonunda nötrofil ve opsoninlerin özel bir yeri vardır. Pseudomonas aeruginosa sağlıklı kişilerin balgamından üretilebilir. Topludaki insanların % 5 'nde orofarinkste kolonize olmuş halde bulunur. Aksilla ve anogenital bölgede yerleşebilir. Hastanede taşıyıcılık oranı % 50 'yi aşabilir.

*** PSEUDOMONAS AERUGINOSA & PİGMENT:**

Pseudomonaslar, pyocyanin (mavi), pyoverdin (yeşil), pyorubin (kırmızı), pyomelanin, chloraphin, oxychloraphin pigmentleri salgırlar. Pyocyanin mavi bir fenazin pigmentidir ve Pseudomonas türleri içinde pyocyanin yapımı yalnızca Pseudomonas aeruginosa 'ya aittir. Pyocyanin siliyer vuru sayısını azalttığı gibi epitel hücre hasarına da yol açar. Pyocyanin NADH bağımlı olarak oksijenden H₂O₂ ve süperoksid anyonu sentezleterek doku ve endotel hasarına yol açar. Eğer ortamda Pseudomonas aeruginosa 'nın sideroforu olan pyochelin varsa bu kez çok daha toksik olan hidroksil radikalleri oluşur.

*** PSEUDOMONAS AERUGINOSA & PNÖMONİ & KLİNİK:**

Tüm hastane enfeksiyonlarının % 10-20 'sinden, nozokomiyal pnömonilerin ise % 20-50 'sinden sorumludur.

Ateş sabahları daha yüksektir. Rölatif bradikardi saptanabilir.

*** PSEUDOMONAS AERUGINOSA & PNÖMONİ & PREDİSPOZİSYON:**

Başlıca predispozan nedenler: Geniş spektrumlu antibiyotik, cerrahi, endotrakeal tüp veya trakeostomi, KOAH, kalp yetmezliği, diyabet, alkolizm, nötropeni, yanık, hematolojik malinyiteler, böbrek hastalığı, malnütrisyon, steroid kullanımı ve kemoterapidir. KOAH dışında bronşektazi ve kistik fibroziste de Pseudomonas pnömonisi sıktır. Çocuklarda Pseudomonas pnömonisi sıklıkla konjenital kalp

hastalığına eşlik eder. Kistik fibrozis 'te klorid sekresyonunda defekt vardır ve ölüm % 90 pseudomonas enfeksiyonundandır. En belli başlı enfeksiyon kaynağı mekanik ventilatöre bağlanmış kontamine nebulizörlerdir.

*** PSEUDOMONAS AERUGINOSA & PNÖMONİ & RADYOLOJİ:**

Pseudomonas pnömonisi, diğer Gram-negatif pnömonilerde olduğu gibi alt lobları sever. Bilateral tutuluş sıktır. Plevral efüzyon % 43 oranında görülür. Bununla beraber ampiyemin nadir olduğu söylenmektedir. Radyolojik olarak 3 tip görünüm tanımlanmıştır:

- 1) Ekstensif bilateral parankimal konsolidasyon
- 2) Yama tarzı infiltrasyonlar ve apse formasyonu
- 3) Bilateral diffüz nodüler veya yama tarzı infiltrasyonlar

İnfiltrasyonlar birleşme eğilimi gösterebilir, nodüller kaviteleşebilir.

*** PSEUDOMONAS AERUGINOSA & PNÖMONİ & TEDAVİ:**

Tedavi antipseudomonal penisilin (karboksipenisilin ve üreidopenisilinler) veya antipseudomonal sefalosporinler (seftazidim, sefoperazon), tobramisin, imipenem iledir. Karbenisilin ve tikarsilin karboksipenisilin grubundadır. Azlosilin, mezlosilin ve piperasilin ise üreidopenisilin grubundadır. Piperasilin diğer anti-pseudomonal penisilinlere göre en aktif olanıdır. Piperasilini aminoglikozidle kombine etmek sinerjistik etki yaratmaktadır. Mortalite antibiyoterapiye rağmen % 50-75 civarındır. Başlıca komplikasyonları endokardit, ampiyem, osteomyelit, genitoüriner enfeksiyon, menenjit, beyin apsesi, konjunktivit, endoftalmis, dakriyosistis, otit eksterna 'dır.

*** PSEUDOMONAS AERUGINOSA & PNÖMONİ & TİP:**

İki tip Pseudomonas pnömonisi vardır:

- 1) Üst solunum yolu kolonizasyonunu takiben oluşan pnömoni
- 2) Bakteriyemik formdaki pseudomonas pnömonisi

1. FORM → Tipik bir bronkopnömoni şeklindedir. Mikst enflamatuvar sellüler infiltrasyonla beraber olan mikroapse formasyonu ve peribronşiyal hemoraji odakları vardır. Mikroapseler birleşme eğilimindedir. Minimal pleural efüzyon gözlemlenebilir ama ampiyem nadirdir. İntraalveoler eksuda içinde fibrin, nötrofil ve makrofajlar vardır. Alveol duvarlarında nekroz göze çarpar ama vasküler duvarın bakterilerce istilası genellikle yoktur.

2. FORM → Ciddi hemoraji ve nekrozla karakterizedir. İlk lezyonlar küçük bir nekrozu çevreleyen subpleural hemorajilerdir. Asıl lezyonlar ise çapı birkaç mm 'den birkaç cm 'ye kadar değişen, hemorajiyile çevrili sarı nodüllerdir. Bu sarı nodüller koagülasyon nekrozu içerir. Pseudomonas septisemisinde bakteri, alveoler kapillerlerde yerleşir ve daha sonra büyük damarlara yayılır. Pseudomonal vaskülitte bakterinin salgıladığı proteaz ve egzotoksinlerin etkisiyle nekroz meydana gelir. Sonuçta akciğerde enfarkt benzeri hemorajik konsolidasyon ortaya çıkar. Histolojik olarak intramural enflamatuvar reaksiyon, bunun etrafında nötrofil ve granüler debris çevreleyen enflamatuvar zon vardır. Mikroorganizmadan zengin intraalveoler hemoraji ve ödem saptanır. Tipik olarak küçük ve orta boy pulmoner arterlerin çevresinde yerleşmiş sarı-kahverengi, lobüle konturlu, göbeklenmiş lezyonlar vardır. Fragmente nötrofil ve bol nekrotik materyal içeren apselerde bakteriler az sayıda iken santral koagülasyon nekrozu içeren nodüller basilden zengindir. Küçük ve orta boy pulmoner arterlerin adventisya ve media tabakasında bakteriyel invazyon vardır. Damar duvarında hyalinizasyon, endotel nükleusları ve kaslarda piknoz görülebilir. Nekropside damar duvarında bol miktarda Gram-negatif basil saptanır.

*** PSEUDOMONAS AERUGINOSA & VİRULANS:**

Pseudomonas 'ların hemotoksin, nükleaz, lesitinaz, lipaz, esteraz, katalaz, peroksidaz, proteinaz, fosfolipaz, sitokrom oksidaz, hemolizin, IgA proteaz, DNaz, enterotoksini vardır. Birçok kökenler protein sentezini önleyen egzotoksin A serbestlerler. Elastaz yapan kökenleri de vardır. Pseudomonas göze yerleştğinde elastaz ve kollajenaz aracılığıyla kornea delinmesine neden olur. Pseudomonas aeruginosa 'nın lokal enfeksiyonlarında borik asit eriyiği kullanılabilir. Eskimiş kültürlerindeki alfa-oksifenazin bakterisit bir maddedir. Pseudomonas aeruginosa ayrıca Cryptococcus neoformans 'ın

üremesini de durduran bir madde yapar. Yalnız bu etki glukozlu ortamda ortadan kalkar. Pseudomonas aeruginosa 'nın ilginç bir virulans özelliği de alginat sentezidir. Alginat, mannurik ve glukuronik asidin bir polimeridir. Bakterinin etrafını visköz bir jel halinde sarar ve fagositozu inhibe eder. Mucoid koloni yapan bu formlar bronşektazi olgularından izole edilmişlerdir.

Pseudomonas aeruginosa 'nın sıvı ortamda çok üstün bir üreme yeteneği vardır. Hatta bu sıvı ortam aspirasyon ekipmanının sterilizasyonu için kullanılan antiseptik solüsyon bile olabilir. Bazı kökenlerin % 1 'lik benzalkonyum klorür (zefiran) içinde bile yaşayabildikleri görülmüştür. Direnç, hücre zarının kimyasal yapısı ve fizyolojisinin değişmesinden kaynaklanır.

Pekçok suşta piluslar vardır. Piluslar hem bakteri bağlanmasından hem de invazifliğinden sorumludur. Kromozoma bağlı olarak sefalosporinaz üreten Pseudomonas aeruginosa 'nın ayrıca ekstrasellüler matriks komponentlerine de (özellikle de tip 1 kollajenden zengin olana) afinitesi vardır. Bununla birlikte host hücresindeki siyalik asid ve N-asetil glukozamin rezidüleri Pseudomonas aeruginosa 'nın adezyonunu inhibe ederler.

*** PSEUDOŞİLOTORAKS:**

Uzun süre plevrada bekleyen sıvıda fazla miktarda kolesterol veya lesitin-globulin kompleksleri birikir. Sonuçta şiliform bir mayii toplanır. Pseudoşilotoraksa plevra sıvısında kolesterol artar ve plevra sıvısı sedimentinde kolesterol kristalleri görülebilir. Şilotoraks akut bir başlayış gösterirken pseudoşilotoraks genelde plevra kalınlaşmasıyla beraberdir. Başlıca iki durumda ortaya çıkar: Tüberküloz, romatoid artrit. Diğer olası nedenler: sifilis, alkolizm, diyabet, malinyite, kalp yetmezliği, hipoalbuminemi, paragonimiyazis. Sıvıdaki lesitin-globulin kompleksleri ve kolesterol belkide harab olmuş lökositler ve eritrositerden kaynaklanmaktadır. Bir plevral efüzyonun pseudoşilotoraksa dönebilmesi için yaklaşık 5 sene gerekir.

*** PSEUDOTROMBOSİTOPENİ:**

Antikoagülan olarak kullanılan EDTA, kalsiyum iyonları ile şelat oluştururken trombosit membranındaki glikoprotein IIb-IIIa molekülünü etkileyerek glikoprotein IIb epitopunu ortaya çıkarmaktadır. Bazı kişilerin kanında bulunan otoantikorlar trombositlerin yüzeyindeki bu epitopa bağlanarak trombositlerin aglütine olmasına neden olurlar. Aglütine olan trombositler empedans ile ölçüm yapan kan sayım cihazlarında lökosit olarak algılandıklarından trombositler normalden düşük sayılırlar. Kan sayımı sırasında binde bir oranında rastlanan ve "Edetik asid aglütinini" adı verilen bu antikorların pseudotrombositopeni teşhisi konmasından başka hiçbir klinik önemi yoktur.

*** PSİKOFİZYOLOJİ & CİLT:**

Deriye bakmak veya bakılmak cinsel uyarı yaratır. Seksüel problemleri olan kimsenin deri reaksiyonları göstermesi sıktır. Anal fiksasyonda anal prüritus sıktır.

*** PSİKOSOMATİK:**

Ruhsal değişimler, kimyasal değişimlere neden olur.

*** PSİKOSOMATİK HASTALIK & PATOGENEZ:**

Anksiyetenin yarattığı diansefalik stres, diansefalde bulunan nörovejetatif merkezlere ve oradan da nörovejetatif periferik sinirler ve endokrin yol ile bölgeye ulaşır psikosomatik hastalığa neden olur.

*** PSİTTAKOZİS & EPİDEMİYOLOJİ:**

Kuşların spesifik bir hastalığıdır. Yunancada psittacos (papağan) kelimesinden gelir. Tüm dünyada yaygın bir zoonozdur. Temel kaynak papağandır, ancak tüm kuşlar konakçı olabilir. Toplum kökenli pnömonilerin % 1.5-5.5 kadarından sorumludur. Psittakozisin yıllık insidansı için 1/2000 gibi bir rakam verilmiştir. Köylerde ise bu oranın 1/200 olduğu tahmin edilmektedir. Olguların % 17 'sinde kuşla temas anamnezi vardır. Koruyuculuk için kuş yemleri tetrasiklinle kaplanmaktadır.

*** PSİTTAKOZİS & KLİNİK:**

Hastalık toz haline geçen kuş gübresinin inhalasyonu yoluyla bulaşır. Kuluçka devri 1-2 haftadır. Ancak 40 güne kadar uzayabilir. Hastalık grip benzeri tablodan ağır sistemik hastalığa kadar değişebilen bir spektrumdadır. Hastalık, üşüme-titrelemeyle yükselen ateşle başlayabileceği gibi 2-4 günde sinsi bir

seyirle baş ağrısı, farinjit, artralji, myaljiilerle de kendini gösterebilir. Dispne, taşipne, hemoptizi, plöretik göğüs ağrısı ortaya çıkabilir. Hepatomegali sıktır. Olguların % 10-70 'nde splenomegali vardır. Ateş-nabız diskordansı ortaya çıkabilir. Servikal-hiler lenf bezleri büyüyebilir. Hafif vakalarda hastalık 7-10 gün, ağır vakalarda 15-20 gün sürer. Olguların çoğu sporadiktir ve sezonal varyasyon göstermez. Lenfadenopati saptanabilir.

*** PSİTTAKOZİS & PATOLOJİ:**

Bronşiyal ve bronşiyoler epitelde deskuvamatif ve nekrotik değişiklikler gözlenir. Alveol ve bronşiyollerde fibrinöz eksuda vardır. İntersisyumda değişik derecelerde lenfositik infiltrasyon göze çarpar. Küçük hemoraji alanları ve makrofajlarda inklüzyon cisimcikleri vardır. Hastalık etkeni intersisyel pnömoni yapar. Alveol ve doku aralıklarında lenfosit ve stoplazmik inklüzyon cisimleri taşıyan mononükleer fagositler vardır.

*** PSİTTAKOZİS & PROGNOZ:**

İlımlı psittakozis enfeksiyonları genellikle 1-2 haftada spontan rezolüsyona uğrar. Uygun tedaviyle mortalite % 1 civarındır. Psittakoziste nörolojik tutuluş sonucunda meningoansefalit oluşursa letarji, konfüzyon, deliryumla başlayıp stupor ve komayla sonlanan bir tablo oluşabilir. Başlıca komplikasyonlar: myokardit, perikardit, endokardit ve uygunsuz ADH sendromudur. Ağır vakalarda mortalite % 40 'a kadar çıkabilir.

*** PSİTTAKOZİS & RADYOLOJİ:**

Semptomatik olan ve serolojik pozitivitesi bulunan olguların % 28 'nde akciğer grafisi normal olabilir. Bu olgularda klamidya pnömonisinden çok klamidyal bronşit vardır. Radyolojik bulgular klinik belirtilere göre daha şiddetlidir.

Akciğer grafisinde çok sıklıkla yama tarzı infiltrasyonlar görülür. Bu infiltrasyonlar birleşme eğilimindedirler. Pnömonik konsolidasyonlar alt loblarda sıktır. Olguların % 12 'sinde infiltrasyonlar bilateralidir. Plevral efüzyon sık değildir. Çoğunlukla minimaldir. Psittakozise bağlı pnömonik konsolidasyon geç rezolüsyona uğrar. Olguların yarısında ancak 7. haftada tam rezolüsyon gerçekleşir.

*** PSİTTAKOZİS & TANI:**

Tanı serolojiktir. Tanıda en sık kompleman birleşmesi testi kullanılır. Bazı yazarlara göre (1/256) 'nın üzerindeki tek titre tanıyı koydurmada yeterlidir. Olgular erken antibiyotik tedavisi görürlerse antikor titresinde anlamlı bir artış meydana gelmeyebilir. Yalnız serolojik testler Chlamydia psittaci ile Chlamydia trachomatis 'i ayıramaz. Ajan patojen, hastalığın ilk 2 haftasında kan ve balgamda bulunur.

*** PSİTTAKOZİS & TEDAVİ:**

Tetrasiklin 500 mg (4x1) veya doxycyclin 100 mg (2x1) tedavide kullanılabilir. Tedaviyle 2-3 günde klinik düzelebilir ama relapslar meydana gelebilir. Hasta afebril olduktan sonra 2 haftalık tedavi yeterlidir. Çocuklar 2 gr/gün eritromisin ile tedavi edilebilir.

*** PSÖRALEN:**

Işıklı etkinleşen mutajen ve karsinojen maddelerdir. Böcek saldırısına maruz kalan kerevizdeki psöralen konsantrasyonu 0.8 ppm 'den 25 ppm 'e çıkar.

*** PSÖRİAZİS & KOMPLİKASYON:**

Kortizon kesilirse olayın diffüz olma riski artar.

*** PUBERTAS PREKOKS:**

8 yaşın altında menarş olmasıdır. Normalde ossa sesamoidea radyolojik olarak belirdikten sonra 1-2 sene içinde menarş olmalıdır. Sesamoid kemik 10 yaş civarında belirir. Koryon epitelyoma HCG, granüloza hücreli tümör östrojen salgılayarak pubertas prekoks yapabilir. Sürrenal tümörleri, küçük çocuğa verilen östrojenli merhemler sorumlu olabilir. Serebral pubertas prekoks nedenleri ise ansefalit, frontal lob apsisi, tüberküloz, sifilis, beyin tümörü, hidrosefalidir. Tuber cinereum 'daki lezyonlar erken puberteyi tetikleyebilir.

*** PUBERTE:**

Olgunlaşmamış hayvandan alınan hipofiz hücreleri erişkin sella turcica 'sına yerleştirilince gonadotropik hormonlar salgılamaya başlamıştır. Bu da pubertenin başlamasında hipofizin değil, sinir sisteminin olgunlaşmasının primer rolü olduğunu düşündürmektedir. Hipotalamustaki serotonin içeriği bireyin olgunlaşmasıyla artar. Retinada sentezlenen serotonin arka hipotalamusa kadar gidebilir. Cinsel olgunlaşma hipotalamusun bir fonksiyonudur ve hipotalamustaki nöronlar üzerine adrenerjik sinir sisteminden gelen uyarıcı ve inhibe edici stimuluslarla mümkün kılınabilir.

Pubertede hipofizer gonadotropinler overi uyarıp folikülleri olgunlaştırır, östrojen artar ve genital organlar gelişir. Memede önce bez dokusu sonra yağ dokusu oluşur. Sürrenal androjenlerin etkisiyle pubarş meydana gelir. Valgus nedeniyle genç kızlar kırıtarak yürürler.

*** PULMONER & ADENOİD KİSTİK KARSİNOM:**

Genellikle trakea ve büyük bronşlardan kaynaklanmasına rağmen % 10-15 oranında periferik lokalizasyonludur. Grafide sıklıkla soliter nodül şeklinde gözükür. 5 yıllık sağkalım % 20 'dir.

*** PULMONER & AKTİNOMİKOZİS:**

Torasik aktinomikozun klasik triadı, akciğer alt lobunun konsolidasyonu, ampiyem ve kotların dalgalı periostitidir. Vakaların yarısında bir veya daha fazla sayıda kavite vardır. Pulmoner aktinomikoz sağ akciğerde sıktır. Pulmoner aktinomikoz komşu akciğer dokularında direkt olarak granülatöz yapı oluşturmamasına karşın yaygın intersisyal fibrozis gösteren pürülan granülatöz bir süreçtir. Balgamda kumlu, sarı-beyaz, kısmen kalsifiye konglomeratlı Actinomyces kolonilerinden oluşan sülfür granüllerinin görülmesi tanıda yardımcıdır. Kadında 4 kez sık görülür. Açık akciğer biyopsisi fistül gelişimiyle sonuçlanabilir. Tedavi uzun süreli penisilindir. Penisilin yanıtı zayıfladığında drene olmamış bir apse odağı araştırılmalıdır.

*** PULMONER & AMİLOİDOZ:**

Akciğerde amiloid birikimi 4 tiptedir: Lokalize nodül, diffüz trakeobronşiyal birikim, diffüz alveoler septal amiloid ve senil amiloid. Akciğerde lokalize amiloid birikimi nodüler imaj verebilir. Genellikle plazma hücreli infiltrasyon göze çarpar. Dev hücre reaksiyonu vardır. Nadiren sekonder kemik formasyonu ve fibrozis saptanabilir.

*** PULMONER & ANJİYOGRAFI:**

Fossman 'ın çalışmalarıyla ortaya konmuştur. Pulmoner anjiyografi öncesi perfüzyon sintigrafisi yaptırmak kılavuzluk için önemlidir. Akciğer perfüzyon sintigrafisi normal olanlara pulmoner anjiyografi yapmaya gerek yoktur. Anjiyografi, pulmoner emboliyi radyografik olarak bir film üzerinde demonstre edebilen tek prosedürdür. Pulmoner emboli tanısında altın standart pulmoner anjiyografidir. Sensitivitesi % 98, spesifitesi % 96 'dır. Kateter, antekubital bölgeden cut-down aracılığıyla veya femoral venden perkütan olarak sokulur. Femoral yol, venöz trombüsün yer değiştirmesi gibi risklere sahiptir. En memnun edici sonuçlar kardiyak kateterin ana pulmoner arter veya onun dallarına yerleştirildiğinde elde edilir. İşlem sırasında pulmoner arter basıncı basit bir manometrik sistem kullanılarak ölçülür. Ciddi pulmoner hipertansiyon bulunan olgularda ana pulmoner artere enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Pulmoner embolide anjiyografinin ne zaman yapılacağı o kadar önemli değildir, yalnız epizoddan sonra ilk hafta içinde yapılmalıdır. Pulmoner emboli düşündüren bulgular:

1) İntraluminal dolma defekti (en güvenilir olan)

2) Pulmoner damarların aniden sonlanması

Damar gölgelerindeki kesilmelerin pozitif bir bulgu olarak kabul edilmesi için 3 mm. 'den büyük damarların kesik gözükmesi gerekir. Anjiyografi 3 mm. 'den küçük damarlarda kesin sonuç vermemektedir. Çok küçük damarları tıkayan embolilerin perfüzyon sintigrafisinde defekt meydana getirip anjiyografide görülmemeleri olasıdır. Bununla birlikte emboliler genellikle multipl ve değişik büyüklükte olduklarından, bir pulmoner anjiyogram bir alandaki embolik değişikliği göstermese de diğer alanlarda doğru tanıya götürmektedir.

Pulmoner anjiyografi yapılırken noniyonik kontrast maddeler tercih edilir. Pulmoner anjiyografinin bir sınırlayıcı nedeni de yorumlamadaki güçlülüdür. Bu hem yorumcunun tecrübesine hem de elde edilen imajların kalitesine bağlıdır. Akım artefaktları dolma defekti izlenimini verebilir.

Perfüzyon sintigrafisi normal olan bir olguda anjiyografik olarak bir damarın aniden sonlanması artefakt olarak kabul edilir. Olguların ancak % 20-30 'nda pulmoner anjiyografiye gerek duyulur.

Pulmoner anjiyografinin morbiditesi % 2-4, mortalitesi % 0.2-0.3 'dür. Pulmoner anjiyografi komplikasyonları: Ciddi ventriküler disritmi, kardiyak perforasyon, kontrast maddeye karşı hipersensitivitedir. Kateter trikuspid valvülü geçerken genellikle geçici kardiyak aritmi olur. Bugün riskleri bilinse de pulmoner anjiyografi kabul edilebilirliği ve özgünlüğü nedeniyle yapılmaktadır. Anjiyografik olarak emboli gösterilenlerin % 30 'nda venöz trombus bulunamamıştır.

Komputer tekniklerinin kullanıldığı dijital substraksiyon anjiyografisinde standart anjiyograma göre daha düşük konsantrasyonda kontrast madde kullanarak imajlar elde etmek mümkündür. Bu yöntem hareket artefaktından da etkilenmediği için dispneik olgularda tercih edilmektedir. Yine konvansiyonel anjiyografiye göre daha küçük embolileri gösterebilir.

*** PULMONER & ARTER & ANEVİZMA:**

Pulmoner arter anevrizmalarının % 50 'si konjenitaldir. Diğer nedenler kronik pulmoner hipertansiyon, Marfan sendromu, kanser, bakteriyel endokardit + septik trombozis, mantar enfeksiyonu, şistozomiyazis, Behçet hastalığı, Hughes-Stovin sendromu, travma, tüberküloz, sifilis, ateroskleroz vb.

Olguların % 30 'u anevrizma rüptürü sonucu 30 yaşın altında ölür. Konjenital pulmoner arter anevrizması olanların çoğu pulmoner hipertansiyonla beraberdir. Bu yüzden hastalığın ikinci tehlikeli komplikasyonu sağ kalp yetmezliğidir. Santral pulmoner arter anevrizmaları genellikle pulmoner hipertansiyona neden olan VSD, PDA, pulmoner stenoz gibi intrakardiyak malformasyonlarla beraberdir. Periferik pulmoner arter anevrizmaları lob ve segment arterlerinden köken alır.

Tek anevrizmada cerrahi rezeksiyon, multipl anevrizmalarda selektif transkateter embolizasyon uygulanır. Kronik Tüberküloz kavitesinde gelişen anevrizmalara RASMUSSEN ANEVİZMALARI denir. Sifilise bağlı anevrizmalar daha çok santral ve fusiform olurken mikotik anevrizmalar genellikle segmenter arterleri tutmakta, çoğunlukla multipl ve bilateral yerleşim göstermektedir.

*** PULMONER & ARTER & ANOMALİ:**

En sık rastlanılan anomaliler, konjenital pulmoner arter yokluğu, pulmoner arter stenozu, sol pulmoner arterin sağdan çıkması ve sağ pulmoner arterin sol atriya açılmasıdır.

*** PULMONER & ARTER & BASINÇ:**

Pulmoner arter basıncı 20-30/8-15 mm.Hg 'dır. Ortalama pulmoner arter basıncı 12-15 mm.Hg 'dır. Pulmoner arter basıncı, egzersiz sırasında kan akımı 3-4 katına çıkıncıya kadar, belirgin şekilde artmaz. Böylece egzersiz sırasında pulmoner arteriyollerde direnç düşmektedir. Pulmoner arter basıncı pulmoner kapiller basınç hakkında hiçbir bilgi vermez.

Pulmoner ven basıncı: pulmoner wedge basıncı 4-5 mm.Hg olan bu değer, kateterin arteri tıkadığı anda alınan basınçtır. Bu basınç sol atriyum basıncına eşittir. Pulmoner arteriyovenöz basınç gradiyenti 8-9 mm.Hg 'dır.

Pulmoner damar direnci istirahatte, denizde 100-130 dyn/cm⁵ 'dır. Pulmoner damar direncinin artışı pulmoner arter basıncını yükseltir.

*** PULMONER & ARTER & DİLATASYON:**

Genişlemiş pulmoner arterler; pulmoner hipertansiyon, mitral kapak hastalığı, multipl pulmoner emboliye nadiren de pulmoner arter anevrizmasına bağlı olabilir.

*** PULMONER & ARTER & DİRENÇ:**

Gelen ve çıkan kan basınçları arasındaki farkın, kan akımına oranı direnci verir. Pulmoner dolaşımda pulmoner arter ile sol atriyum arasındaki basınç farkı yaklaşık 10 mm.Hg iken sistemik dolaşımda arter ile ven arasındaki basınç farkı 100 mm.Hg civarındadır. Dolayısıyla pulmoner sirkülasyondaki direnç sistemik sirkülasyonun onda biri düzeyindedir. Sistemik dolaşımda kan akımını yönlendiren mükümler arterler pulmoner sirkülasyonda yoktur. Bu nedenle pulmoner dolaşımda direnç genellikle yükselmez. Diğer yandan basınç artacak olursa önceden kapalı olan damarlar açılarak basıncın yükselmesine engel olurlar.

Pulmoner artere sağ kalbin tüm atım hacminin gelmesine rağmen pulmoner dolaşımın direnci hayret edilecek kadar azdır. 6 L/dak 'lık bir akım için ortalama pulmoner arter basıncı 20 cm.H₂O 'dur.

Buna karşın bir limonata kamışında aynı akımı sağlamak için 120 cm.H₂O 'luk basınç gerekmektedir. Pulmoner sirkülasyonda kan akımına gösterilen direnç çok düşük olduğundan 1 dakikada 5-10 litre kan 10 mm.Hg 'dan daha az bir basınçla aktarılabilir. İnsanda istirahatte akciğer kılcal damarlarına dakikada 4 litre kan geldiği halde maksimum egzersiz sırasında 30-40 litre de gönderilebilir.

*** PULMONER & ARTER & HİSTOLOJİ:**

Pulmoner konustan itibaren pulmoner arterler her iki tarafta 17 dallanma yaparlar. Ana pulmoner arter çapı 1000 mikronu geçer ve elastik arterler olarak sınıflandırılırlar. Pulmoner arterin gövde kısmı ve büyük dalları, mediyaları başlıca esnek dokudan oluşan elastik arterlerdir. Her pulmoner arterin mediyası içten ve dıştan elastik tabaka ile sarılı düzkas liflerinden yapılmıştır. Tunika medyada bol elastik lif, daha az oranda düzkas, kollajen, mukopolisakkarit vardır. Pulmoner arterler yapı itibarıyla femoral ve brakial arterlere benzemekle beraber çok küçüktürler (0.1-1 mm. çapında). Ayrıca duvarları da sistemik dolaşımın kaslı arterlerine göre çok daha incedir. Pulmoner arterin duvar kalınlığı aortanın üçte biri, vena kavanın ise iki katıdır. Duvar kalınlığının inceliğine karşı genişlikleri periferik arterlerden fazladır.

Müsküler arterler 1000 mikron çapından daha küçüktür. İnternal ve eksternal elastik laminanın arasındaki tunika medyada sirküler düzkasları içerirler. Müsküler arterler, akciğerde terminal bronşiyol, respiratuar bronşiyol ve duktus alveolarislerin çevresinde yer almışlardır ve çapları 100 mikrondan küçük olan pulmoner arteriyollerini oluştururlar. Çapları 100 mikrondan küçük olan pulmoner arteriyollerin duvarları bir endotel örtüsüyle sadece esnek tabakası bulunan bir mediya dan yapılmıştır. Buradaki medianın ne kas tabakası ne de diğer elemanları olmadığı gibi gerçek anlamda bir adventisyası da yoktur. Pulmoner arterlere gelen sinir dalları, sistemik arterlere ve hatta bronş arterlerine gelenlere göre çok daha az sayıdadır.

*** PULMONER & ARTER & STENOZ:**

Konjenital bir anomalidir. Genellikle multipl ve bilateralidir. Dar kısımları genişlemiş parçalar izlemektedir.

*** PULMONER & ARTER & VAZOKONSTRİKSİYON:**

Asidozis ve hipoksemi pulmoner arterde vazokonstriksiyon yapar (N Engl J Med 1977; 297: 476-82).

*** PULMONER & ARTERİYOVENÖZ MALFORMASYON & AKKİZ:**

Pulmoner dolaşımın en sık görülen malformasyonu pulmoner arter ile pulmoner ven arasındaki direkt bağlantılardır. Pulmoner arteriyovenöz malformasyonlar için pulmoner arteriyovenöz fistül, pulmoner telenjektazi, pulmoner hemanjiyom veya akciğerin kavernöz hemanjiyomu gibi isimler de kullanılmaktadır. Arteriyovenöz malformasyonların % 95 'i pulmoner arter ile pulmoner ven arasındadır. Geriye kalan olgularda pulmoner arter, internal mammariyen arter veya interkostal arter arasında iştirak söz konusudur.

Arteriyovenöz malformasyonlar histolojik düzeyde olabileceği gibi çok büyük kitleler ile kendilerini gösterebilirler. Basit tipte tek bir besleyici arter tek bir drene edici ven ile sonlanırken komplike tipte birden fazla arter veya ven birden fazladır (Üstünsöz B ve ark. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2004; 10: 328-31). Olguların % 79 'nda bir besleyici arter septasyon göstermeyen anevrizmatik komünikasyonu besler ve bir ven de bu yapıyı drene eder. Buna karşın olguların % 21 'nde gerek besleyen arter gerekse drene eden ven iki veya daha fazla sayıda olabilir.

Pulmoner arteriyovenöz fistül konjenital veya edinsel olabilir. Akkiz arteriyovenöz fistüller ise bronşektazi, mitral stenozu, aktinomikoz, amfizem, toraks travması, karaciğer sirozu, tiroid kanseri akciğer metastazi ve şistozomiyaziste görülür.

*** PULMONER & ARTERİYOVENÖZ MALFORMASYON & KLİNİK:**

% 80 konjenital olup % 70 nedeni herediter hemorajik telenjektazidir. 30-40 yaşta, kadında sıktır ve dominant geçiş gösterir. Yıllarca stasyoner kalabilirse de çoğu kez ilerleme eğilimindedir. 2 tipi vardır: Subklinik form ve siyanoz, polisitemi, çomaklaşma ile seyreden tip. 2 cm 'den küçük olan malformasyonlar genelde klinik vermezler. Pulmoner arteriyovenöz malformasyonların % 15-56 'sı asemptomatik ve % 50-65 'nde fistül tektir. Semptomlar sağdan sola şantın derecesine, sistemik arteriyel oksijen desatürasyonuna, sekonder polisitemi ve pulmoner hipertansiyona göre değişmektedir.

Hemoptizi, çarpıntı, efor dispnesi, göğüs ağrısı en sık görülen bulgulardır. Pulmoner arteriyovenöz fistüllerin % 75 'nde siyanoz, çomak parmak lezyon bölgesine uyan sistolik üfürümler duyulur. Bu üfürüm Müller manevrasında artar, valsalva manevrasında azalır. Siyanoz varsa pulmoner dolaşımdaki kanın en az % 25-30 'u fistül yolu ile sağdan sola şant oluyor demektir (Durmuş SY ve ark. Akciğer Arşivi 2003; 4: 46-9). Fizik muayenede platipne ve ortodeoksia (ayakta nefes darlığı ve hipoksemi olması) görülebilir. İnspiryumda tümör üzerindeki cilt alanında üfürüm duyulabilir. Endobronşiyal tümör olarak kendini gösterebilir. Klasik radyolojik görünüm alt loblara yerleşmiş, yuvarlak yada oval, düzgün sınırlı, 1-5 cm. çapında soliter veya multipl nodüllerdir (Kartaloğlu Z ve ark. Tüberküloz ve Toraks 2004; 52: 175-8).

*** PULMONER & ARTERİYOVENÖZ MALFORMASYON & KOMPLİKASYON:**

Arteriyovenöz malformasyonun rüptürü hemoptizi ve hemotoraksa yol açabilir. Paradoks embolizasyon ise hemipleji veya beyin apsesi ile sonuçlanabilir. Olguda nörolojik semptomlar, epistaksis veya hematüri varsa Osler-Weber-Rendu hastalığı akla gelmelidir.

*** PULMONER & ARTERİYOVENÖZ MALFORMASYON & KONJENİTAL:**

Pulmoner arteriyovenöz malformasyonlu olguların % 35-50 'sinde Osler-Weber-Rendu hastalığı vardır. Malformasyonlar multipl ise Osler-Weber-Rendu hastalığı olma ihtimali % 57 'dir. Osler-Weber-Rendu hastalığı olanların % 5-15 'nde pulmoner arteriyovenöz fistül vardır. Osler-Weber-Rendu hastalığındaki semptomlar epistaksis, gastrointestinal kanama, hemoptizi, hematüri, retina, cilt kanamaları ve nörolojik bulgulardır. Osler-Weber-Rendu hastalığında telenjektaziler en sık yüz, ağız ve burun mukozası, konjunktiva, ellerin palmar ve ayakların plantar yüzlerinde görülür. Visseral yerleşim yerleri ise mide, duodenum, ince barsak, karaciğer, ürogenital sistem, dalak, beyin ve akciğerlerdir.

*** PULMONER & ARTERİYOVENÖZ MALFORMASYON & RADYOLOJİ:**

Pulmoner arteriyovenöz fistül radyolojik olarak genellikle soliter nodül şeklinde görülür. Düzgün kenarlı, bazan lobüledir. Bant şeklinde lineer veya dolambaçlı gölgelerle hilusa bağlıdır. Pulmoner arteriyovenöz fistüller genellikle subplevral alanlarda lokalizedirler ve genellikle kalsifiye olmazlar. Ancak fistüllerin % 5 'nde kalsifikasyon izlenir. Lokalizasyonları sırasıyla sağ alt lob, sol alt lob ve orta lobdur. Pulmoner arteriyovenöz fistüller multipl olabilecekleri gibi bazan parankimin derinliklerine yerleşmişlerdir.

*** PULMONER & ARTERİYOVENÖZ MALFORMASYON & TANI:**

Gerçek venöz karışımın varlığı % 100 oksijen inhale edilmesine rağmen arter kanında PO₂ 'nin 500 mm.Hg 'nın üzerine çıkmamasıyla doğrulanır. Tanıda pulmoner anjiyografi, kontrast ekokardiyografi, perfüzyon sintigrafisi ve toraks BT kullanılabilir. Kesin tanı pulmoner anjiyografi ile konur. Cerrahi öncesi kesinlikle pulmoner anjiyografi yapılmalıdır. Bunun nedeni arteriyovenöz malformasyonu besleyen arterin sıklıkla komşu parankime dallar vermesidir.

*** PULMONER & ARTERİYOVENÖZ MALFORMASYON & TEDAVİ:**

Tedavide cerrahi veya embolizasyon yapılır. Malformasyonlar için silikon balonlar ile oklüzyon veya embolizasyon yapılabilir. İlk başarılı perkütan embolizasyonu 1978 yılında Taylor BG (Am J Med 1978; 64: 360-5) yapmıştır. Bronşiyal arter embolizasyonu ile hemoptizi % 80-100 durdurulur ama % 50 'sinde nüks görülür. Embolizasyon yapılacaksa öncelikle balon emboloterapi tercih edilmelidir. Embolizasyonda ayrılabilir balon veya paslanmaz çelikten mekanik koil'ler kullanılabilir. Embolizasyon tedavisi yapılanlarda pulmoner anjiyografi fistülün kapalı görüldüğü olgularda ekokardiyografi yapıldığında rezidü kaldığı gözlenmiştir. Bu da embolizasyon tedavisinin güvenilirliğine şüphe düşürmüştür (Lee WL et al. Chest 2003; 123: 351-8). Şayet embolizasyon prosedürü yapılamıyorsa ve olgu semptomatik ise cerrahi tedavi yapılır. Cerrahi tedavide afferent ve efferent damarların ligasyonu ile malformasyon lokal olarak rezeke edilir. Daha büyük lezyonlar wedge rezeksiyon veya lobektomi ile çıkarılır. Multipl lezyonları olan olgularda amaç parsiyel oksijen basıncını arttırmaktır. Embolizasyon işlemi akciğer enfarktüsü veya sistemik embolizasyon ile komplike olabilir.

*** PULMONER & ASİNUS:**

Bir terminal bronşiyolün havalandırdığı akciğer birimidir. Terminal bronşiyolden en uç alveole kadar uzanan mesafe 5 cm. olmakla beraber bu respiratuvar birimler toplam 2500-3000 cc. hacmi ile akciğerin en büyük kısmını oluştururlar.

*** PULMONER & BLASTOMA: FÖTAL TİP BRONKOJENİK ADENOKARSİNOM**

Akciğerde karsinosarkomun bir varyantı olup glandüler ve mezenkimal komponentleri embryoner görünümündedir. Lezyonlar neoplastik epitel içermeyen embryoner stroma ile karakterizedir. Çocukluk çağında izlenirler ve yalnız akciğerde değil plevra ve mediastende de lokalize olabilirler. Tümörün histogenetik orijini net değildir. Pluripotent stem cell 'lerden köken aldığı sanılmaktadır.

*** PULMONER & BLASTOMA & HİSTOLOJİ:**

Pulmoner blastoma epitelyal ve mezenkimal komponentlerden oluşmaktadır. Epitelyal komponentin karakteristik bulgusu şeffaf sitoplazmalı çok az nükleer pleomorfizm ve hiperkromazi içeren kolumnar hücreler ile döşeli, dallanmalar gösteren tübüler yapılardır. Glandlar, epitelyal hücrelerde subnükleer veya supranükleer sitoplazmik vaküolleriyle endometrioid görünüme sahiptirler. Bifazik blastomaların mezenkimal alanları ise tipik olarak miksoid alanları ise tipik olarak miksoid bir matriks üzerinde küçük, oval veya iğsi hücrelerin oluşturduğu embryonik veya pirimitif bir stromadan oluşmuştur. İğsi hücreli sarkom gibi adult tipte bir sarkoma rastlanılabilir. İmmatür çizgili kas, kartilaj ve kemik alanları izlenebilir. Literatürde bifazik tümörlerin epitelyal olanlardan daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir.

*** PULMONER & BLASTOMA & KLİNİK:**

Pulmoner blastoma bir erişkin çağı tümörüdür. Yayınlanan olguların % 20 'si 20 yaşın altındadır. Hastaların % 80 'i sigara içicisidir. % 25-40 olgu asemptomatiktir. Akciğer grafisinde yavaş büyüyen tümöral kitle anamnezi alınabilir. Pulmoner blastomalar genellikle büyük, iyi sınırlı ancak kapsülsüz, soliter, periferik yerleşimli lezyonlar şeklinde karşımıza çıkarlar. Bazı olgularda endobronşiyal komponent görülebilir.

Bifazik pulmoner blastoma olgularının prognozu kötüdür. Hastaların 2/3 'ü tanı aldıktan sonra 2 yıl içinde ölür. 5 yıllık yaşam oranı % 16, on yıllık yaşam oranı % 8 'dir. İlk prezentasyonda metastazın mevcut olması, klinik gidiş sırasında rekürrens veya metastaz, tümör boyutlarının 5 cm 'den fazla olması başlıca prognostik faktörlerdir.

*** PULMONER & C LİFLERİ:**

C lifleri orta derecede akciğer gerilmesinde trakeanın gevşemesini sağlarlar. İleri derecedeki akciğer genişlemesinde trakea gerimi artar ve bradikardi gelişir. Akciğer konjesyonunda pulmoner C lifleri uyarılır ve refleks bronkokonstriksiyon oluşur. Capsaicin köpekte pulmoner C liflerini uyaran bir ajandır.

*** PULMONER & DAMAR & BASINÇ:**

Pulmoner damar basıncını ölçmekte en güvenilir yöntem sağ kalp kateterizasyonudur. Pulmoner sirkülasyon düşük basınçlı bir sistem olduğu için pulmoner kan akımı yerçekiminden çok etkilenir.

*** PULMONER & DAMAR & DİRENÇ:**

Akciğer damar yatağının kompliyansı sistemik damar yatağından çok daha yüksektir. Pulmoner arterlerin pulmoner venlere göre çok daha fazla gerilebilme yeteneği vardır. Büyük arterlerin de küçük arterlere göre kompliyansları daha fazladır. Akciğer damarlarının yüksek kompliyansı, küçük bir basınç farkıyla volümün geniş oranda değişebilmesine yol açmaktadır. Böylelikle sağ ve sol ventrikül debileri arasında geçici bir uyumsuzluk hali çıktığında, bu durum akciğer kan deposu tarafından karşılanabilmektedir. Akciğer damarları kısa ve ince çeperli oldukları için kolayca genişlerler. Bu yüzden de pulmoner damar direnci düşüktür. Pulmoner damar direnci sistemik dolaşımın 1/10 'udur. Akciğerin düşük dirençli damar yapısı nedeniyle ortalama 30 cm. yüksekliğindeki akciğerlerde tepeden tabana doğru 30 cm.H₂O basıncına uyan bir basınç farkı oluşur. Normal akciğer dolaşımında direncin büyük bölümü arteriyol ve kapillerlerdedir. Ven sistemi akıma çok küçük bir direnç gösterir. Pulmoner kapillerlerin sonuyla sol atriyum arasındaki basınç farkının 1 mm.Hg 'dan az olduğu sanılmaktadır.

Direnç artışı ven veya venüllerde ise transmural pulmoner kapiller basınç yükselir ve akciğer ödemi ortaya çıkar.

Akciğer damarları sistemik damarlara göre daha az düzkas içerirler. Pulmoner dolaşımdaki düşük basınç nedeniyle perivasküler basıncın küçük değişiklikleri sistemik damarlara göre pulmoner damarların çapında daha büyük değişiklikler meydana getirecektir. Bundan başka sistemik kapillerler doku ve doku sıvısıyla çevrili oldukları halde akciğer kapillerleri çok daha düşük yoğunluklu bir ortam olan alveol havasıyla çevrilidir.

Akciğer kapiller yatağında akıma karşı direnç önceleri kapalı olan kapillerlerin açılmasıyla azalmaktadır. Kapalı olan kapiller damarlar, daha önceden kapalı olan arteriyollerin açılmasıyla veya intrakapiller basıncın ekstrasvasküler basıncın üzerine çıkmasıyla yeniden açılabilirler.

Pulmoner vasküler direnç, FRC düzeyinde minimum değerdedir. Damarın çapı küçülür veya pulmoner damar sayısı azalırsa pulmoner damar direnci yükselir. Akciğer rezeksiyonu, multipl pulmoner emboli, pulmoner vaskülit, primer pulmoner hipertansiyonda pulmoner damar kaybı meydana geldiğinden pulmoner damar direnci artar. Pulmoner kan akımının artması pulmoner arter basıncında aşırı artışa neden olur. Pulmoner arterlerden birisi kateterle tıkanınca karşı taraftaki kan volümü 2 katına çıkar. Pulmoner damar direnci hemen % 40-50 oranında azalır ve dolaşım zamanı kısalmır.

*** PULMONER & DAMAR & HİSTOLOJİ:**

Akciğerlerde prekapiller arteriyoller zonnula occludens tipinde, postkapiller venüller ise macula communicans tipindedir. Endotel hücrelerinin üzerinde perisit denilen veya ilk tanımlayanın ismiyle anılan Rouget hücreleri bulunur. Perisitler aktin-myozin içerirler ve kontraktildirler. Perisitler prearteriyollerde bulunurlar, postkapiller venüllerde yoktur. Akciğer damarları sistemik damarlara göre daha az düzkas içerirler. Pulmoner damarlar hem sempatik hem de parasempatik liflerle innerve edilirler ve her iki sistemin afferent ve efferent lifleri mevcuttur.

*** PULMONER & DAMAR & VEN:**

Alt lob venleri, arterlerden daha lateralde ve daha yatay bir seyir izleyerek hilusların altından sağ atriya dökülürler.

*** PULMONER & DOLAŞIM:**

Pulmoner sirkülasyonun amacı alveollerin perfüzyonudur. Bununla birlikte pulmoner arterlerin uzantıları bronşiyal ağaca da gider. Pulmoner arterler havayollarında sadece terminal bronşiyol düzeyinde bulunurlar. Bu düzeyden sonra ekstansif bir şekilde dallanarak pulmoner kapillerleri oluştururlar. İstirahatte sağ kalp pulmoner dolaşıma dakikada 5 litre kan pompalar. Tüm akciğer kan akımının % 2-3 kadarı normal bireyde sol kalbe ve pulmoner venlere dökülen Thebesius venleri ve bronş venlerine dökülür. Pulmoner dolaşım için itici basınç pulmoner arterle sol atriyum arasındaki basınçtır.

Akciğer damarlarında 500-900 cc. kadar kan bulunmaktadır. Bu kanın büyük çoğunluğu pulmoner venlerin içinde olduğundan sol ventrikül için bir pompa görevini görür. Pulmoner arterin bir balonla tam olarak tıkanmasından sonra bile sol ventrikül atım volümünün bu nedenle birkaç atım süresince değişmediği gösterilmiştir.

İnsanda istirahatte pulmoner dolaşım zamanı 5-6 saniyedir. Sağ ventrikülden kapillerlere kadar geçen zaman ise 2-3 saniyedir. İstirahatte kanın akciğer kapillerlerinden geçmesi yaklaşık 0.75 sn. sürmektedir. Bu süre ağır egzersizde akım hızı arttığı zaman 0.34 sn. 'ye inmektedir. Eritrositlerin geçiş zamanı plazmadan daha kısadır.

*** PULMONER & EMBOLEKTOMİ:**

2 saat süren medikal tedaviye rağmen sistolik kan basıncı 90 mm.Hg 'yı geçmiyor, $PO_2 < 60$ mm.Hg ve saatlik idrar miktarı 20 ml/sa 'ın altında ise embolektomi gerekir. Hemorajik diyatezi olan veya antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu akut acil olgularda embolektomi düşünülebilir. Pulmoner arter disseke edilir, emboliyi çıkarmak için elle akciğer sıkıştırılır ve trombus dışarı alınır. İşlemin mortalitesi % 30-50 'dir.

*** PULMONER & EMBOLİ:**

Pulmoner emboli, pulmoner sirkülasyonun bir kısmının aniden obstrüksiyonuyla sonuçlanır. Pulmoner vasküler ağaç, neoplastik hücre, bakteri, trombüs, yağ globülü, amniyotik sıvı debrisini uzaklaştırabilecek iyi bir süzgeçtir.

*** PULMONER & EMBOLİ & AMNİYON SIVI:**

Amniyotik sıvı embolisi 8.000 ile 80.000 doğumda bir görülen nadir bir klinik antitedir. Tablo ilk kez 1926 yılında Meyer tarafından tanımlanmış ve 1941 yılında 8 vakada postmortem incelemede akciğer kapillerlerinde fetal orjinli skuamöz hücreler gösterilmiştir. Klinik tablo ani başlayan nefes darlığı, siyanoz, hipotansiyon ile kendini gösterip dissemine intravasküler koagülasyon ile ölüme gider (Orman A ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2005; 12: 107-10).

*** PULMONER & EMBOLİ & AYIRICI TANI:**

Pnömoni, plörit, pnömotoraks, myokard enfarktüsü, anjina pektoris, ARDS, akciğer apsesi, akciğer karsinomu, nöralji, myalji, perikardit, postoperatuvar atelektazilerle karışabilir. Hastaların en az 1/3 'ne tanı konmadığını söyleyen yayınlara karşın olguların % 55-70 'ine gereksiz yere tedavi uygulandığını belirten yayınlar da vardır.

*** PULMONER & EMBOLİ & EKG:**

Pulmoner emboli olgularının % 13 'nde EKG tamamen normaldir. % 70-75 olguda ise minimal ve nonspesifik değişiklikler vardır. Yani tanıda EKG 'nin de fizik muayeneden pek bir farkı yoktur. EKG 'de görülebilecek patolojiler: Sinuzal taşikardi, sağ aks sapması, daha çok sağ dal bloğu şeklinde olan dal blokları, sağ ventrikül iskemisine bağlı bulgular, atriyal fibrilasyon, transisyon hattının sola kayması, p pulmonale, koroner yetmezlik bulguları, S1Q3T3 paterni (bir çalışmada olguların % 15 'nde olduğu iddia edilmiştir), DI 'de derin S, III ve aVF 'de ST çökmesi, derin Q

*** PULMONER & EMBOLİ & EKOKARDİYOGRAFI:**

Ekokardiyografi, pulmoner emboli tanısına pek katkıda bulunmaz. Sağ atriyal-ventriküler yapılarıdaki genişlemeyi, pulmoner arter basıncını gösterebilir. Burada unutulmaması gereken şey akut pulmoner embolide ortalama pulmoner arter basıncının nadiren 40 mm.Hg 'yı geçtiğidir. Yine akut pulmoner embolide sağ ventrikül hipertrofisi beklenmez. Ekokardiyografide dilate ve hipokinetik sağ ventrikül, interventriküler septumun sola deviasyonu, trikuspid yetmezliği saptanabilir. Sağ, nadiren sol ana pulmoner arter içinde yerleşmiş olan ekodens strüktürler buralarda yerleşmiş embolilere ait olabilir. Ekokardiyografi sağ ventrikül myokard enfarktüsü, septum rüptürü ve kronik kor pulmonaleden ayırıcı tanıda kullanılabilir.

*** PULMONER & EMBOLİ & FİZİK MUAYENE:**

Pulmoner emboli nedeniyle sağ ventrikül end-diyastolik basıncı artınca santral venöz basınç da yükselir ve boyunda venöz dolgunluk oluşur. Masif pulmoner embolide % 80, akut minor embolide % 30 oranında jugular venöz dolgunluk ortaya çıkar. Juguler venöz dolgunluk, pulmoner hipertansiyonun derecesine bağlıdır. Başlangıçta juguler ven basıncı yüksektir. Fakat sağ ventrikül yetmezliği gelişince venöz dönüş düşecek ve juguler venöz dolgunluk azalacaktır.

Akciğer oskültasyonunda lokalize ronküs, ince ral, plevral frotman duyulabilir. Lokalize ronküsün nedeni embolik pulmoner arterin gittiği alveoler alanda CO₂ 'nin düşmesine bağlı havayolu rezistansının artışıdır. Bu lokalize bronkokonstriksiyona pıhtıdaki trombosit kökenli mediyatörlerin de katkısı (TxA₂, PAF) olabilir. Plevral frotman akciğer enfarktüsünün bir bulgusudur. Sürfaktan kaybına bağlı ödem ve atelektazi olmuşsa ince ral duyulabilir. Unutmayalım ki embolik olayın sonrasındaki birkaç saat içinde yapılan pulmoner muayene çoğu zaman normaldir.

Pulmoner embolide akut kor pulmonale bulguları görülebilir: sağ ventrikülde diyastolik galop, sternum sağ kenarında kardiyak pulsasyon, juguler venöz dolgunluk, hepatomegali. Kardiyak oskültasyonda atriyal ses (S4-sağ atriyum yüklenmesi), üçüncü ses (S3-sağ ventrikül yetmezliği) işitilebilir. Pulmoner 2. ses kuvvetli duyulur. Çünkü pulmoner arter basıncı artmıştır. Yine pulmoner 2. ses geç duyulur. Çünkü sağ ventrikül ejeksiyon zamanı uzar.

Olguların en az % 50 'sinde önemli bir fizik muayene bulgusu yoktur. Bulgular da çoğu zaman ılımlı ve geçici olmaktadır.

*** PULMONER & EMBOLİ & HAVA:**

Hava embolisi oluşabilmesi için en az 15 ml/kg. havanın damarın içine verilmesi gerekir. Boyun venlerinin kötü kanülasyonu, fallop tüplerinden hava insuflasyonu, kriminal abortus amacıyla intrauterin köpüklü madde verilmesi, açık kalp ameliyatları, oturur durumda yapılan nöroşirürjik operasyonlarda hava embolisi oluşabilir. Hasta sol tarafına yatırılarak mümkün olduğunca yukarıda tutulmalıdır. Hava embolisinin çevresinde meydana gelen trombosit agregasyonu tabloyu ağırlaştırır. Akciğerlerdeki 50 dyn/cm 'lik yüzey gerilimi nedeniyle hava embolisinin pulmoner venöz sisteme geçebilmesi için 150 mm.Hg. 'lık bir perfüzyon basıncının bulunması gerekir. Açık kalp cerrahisinde 50-150 mikron büyüklüğündeki 500-150.000 hava embolisinin belirli bir fonksiyon bozukluğuna neden olmadığı gösterilmiştir. Hava embolisinde görme bozukluğu, şuur kaybı, afazi, parestezi, parezi, vertigo, anjina, konvülsiyon, deri renginde dalgalanma, dilde Liebermeister işareti görülebilir. Basınç odasının bulunmadığı şartlarda hasta baş aşağı (Trendelenburg pozisyonunda) ve sol tarafına yatırılır. Amaç havanın sağ ventrikül apeksinde toplanarak pulmoner kan akımını engellemesidir.

*** PULMONER & EMBOLİ & İLAÇ:**

Oral kontraseptif kullanımının tromboemboli riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu etki daha çok ilacın östrojenik potansiyeli ile ilişkilidir. Oral kontraseptif alan ve sigara içenlerde aditif risk söz konusudur. Eroin kullananlarda ilacın intravenöz enjeksiyonunu kolaylaştırmak için kullanılan talk, laktoz, nişasta, kinin, maltoz gibi dilüe edici ajanlar pulmoner tromboembolik sendromu provoke edebilir. Yabancı materyal pulmoner mikrovasküler yatağı etkileyerek granümatöz yabancı cisim reaksiyonuyla vasküler yatağı oblitere eder. Embolik fenomenin bir diğer nedeni lenfanjiyografi için enjekte edilen lipid içerikli maddelerdir; enjeksiyondan sonraki 24-48 saat içinde lipidlerle pulmoner vasküler yatak tıkanabilir.

*** PULMONER & EMBOLİ & KAN GAZI:**

Klasik kitap bilgisi "ılımlı hipoksi-ılımlı hipokapni" şeklindedir. Bununla birlikte olguların % 20-30 'nda kan gazı değerleri bozulmamaktadır. PO₂ değeri genellikle 60-80 mm.Hg arasındadır. Hipoventile akciğer alanlarındaki hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon nedeniyle buraların perfüzyonu da düşüktür. Ama embolik oklüzyon yüzünden pulmoner arter basıncı artınca bu alanlara kan akımı artar ve hipoksemi oluşur. Hipoksi genelde veno-arteriyel şanta bağlı olduğundan % 100 O₂ solutulmasıyla tam düzelmez. Hipokapninin nedeni hiperpnedir.

*** PULMONER & EMBOLİ & KLİNİK:**

Pulmoner emboliye verilen patofizyolojik cevap başlıca 2 faktöre bağlıdır:

- 1- Pulmoner arteriyel ağacın kesit alanının düşme derecesi (emboli sayı ve çapıyla ilişkilidir)
- 2- Myokardın ve emboli öncesi pulmoner parankimin sağlık durumu

Semptomların sıklığı ve ciddiyeti embolik oklüzyonun genişliğine ve önceki kardiyopulmoner statusa bağlıdır. Normal birinde küçük-orta boy bir emboli tek tük semptoma yol açarken hiç bir klinik vermeyebilir de. Ama önceden bir kardiyopulmoner hastalığı olan olgularda semptomlar daha ciddidir ve enfarktüs eğilimi fazladır. Bununla birlikte en sık enfarktüs gelişmeyen emboli tablosu görülür. Buna "akut minör emboli" denir. Akut minör embolide pulmoner sirkülasyonun % 50 'sinden azı kaybedilmiştir ve bulgular 2 haftadan az bir zamandır vardır. Embolilerin büyük çoğunluğu masif değildir ve çoğu zaman önceden hiçbir kardiyopulmoner hastalığı olmayan veya minimal bir kardiyopulmoner hastalığı olanlarda ortaya çıkar.

Emboliler çoğunlukla multipldir. Çünkü derin venöz sistemden tek bir trombus gelse bile sağ ventrikül kontraksiyonu sırasında kolayca birçok parçaya ayrılır. Emboliler aynı zamanda alt loblarda sıktır. Çünkü yerçekimi etkisiyle alt lobların perfüzyonu daha fazladır. Apeksler sağ ventrikül kontraksiyonu sırasında pulsatil olarak perfüze olurlar.

*** PULMONER & EMBOLİ & KRONİK REKÜRREN:**

Tüm pulmoner emboliler içinde 1/10.000 oranında görülür. Tedavi edilen pulmoner embolilerin çoğu birkaç haftanın üzerinde rezolüsyona uğrar. Fakat yaygın emboli olan olguların küçük bir kısmında rezolüsyon olmaz ve rezidüel obstrüksiyon kalır. Küçük rekürren emboliler, belki de endotel injury 'sine yol açarak primer pulmoner hipertansiyondan ayrımı çok zor olan bir tabloya yol açarlar. Oluşan

pulmoner hipertansiyon bu defa normal olan vasküler yatağı da haraplar. Kadınlarda postpartum multipl küçük emboliler görülmektedir. Yaygın obstrüksiyon pulmoner arter dallarında direnç artışına yol açarak kronik kor pulmonale 'ye neden olur. Bu olgular semptomların başlangıcından sonraki 2-5 yıl içinde sağ kalp yetmezliğinden ölürlür. Anjiyografide damarlar düzensizdir ve perfüzyon düşmüştür.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon oluşmasında tromboembolizmden çok primer tromboz olma ihtimalinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Akciğerin primer trombüsleri daha çok üst loblarda olma eğilimindeyken tromboemboliler alt loblarda siktir. Kronik tromboemboli çoğu zaman irregüler, nonlaminer, sıklıkla obliteratif olan intimal fibrozisle beraberdir. Ana pulmoner arter ile dallarındaki cepler ve bantlar önceki tromboembolizmin organizasyon ve rekanalizasyonu ile oluşmuştur. Trombotik arteriyopatiye bağlı bozuklukların reversibilitesi oldukça sınırlıdır. Posttrombotik intimal fibrozis olgularında myofibroblastların lamina elastica interna 'yı invaze ettiği gözlenebilir. Posttrombotik intimal fibrozis sıklıkla ilgili arterin total oklüzyonuna yol açar. Posttrombotik intimal fibrozisle birlikte en sık görülen bulgu plağın içinde tabakalar veya demetler halinde longitudinal düz kasların gelişmesidir.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun tedavisinde tromboendarerektomi uygulanabilir. İşlemden medyan sternotomi ile pulmoner arterlere yaklaşılr. Torakotomiden kaçınılmalıdır. Çünkü bronşiyal arter kollaterallerinin bol miktarda plevral adezyonları vardır. Amaç rezidüel trombüsleri temizlemektir. Hipotermi ve kardiyoplejiklerle kardiyopulmoner by-pass yapılır. Operasyon sonrası 6-9. ayda olgular iyileşmektedir. Yalnız tromboendarerektomi sonrası postperfüzyon pulmoner ödem gelişebilir. Bu durumda uzun süreli mekanik ventilasyon gerekebilir.

*** PULMONER & EMBOLİ & LABORATUVAR:**

Eskiden pulmoner embolide laboratuvar denildi mi akla şunlar gelirdi: Lökositoz, sedimantasyon yüksekliği, LDH (özellikle LDH₃), SGOT ve bilirubin artışı. Ama şimdi laboratuvar denilince aklımıza bir takım koagülasyon parametreleri gelmektedir. Mesela D-dimer, spesifik bir fibrin parçalanma ürünüdür. Hastada normalin altında gelmişse "emboli yoktur" dedirtir. Fibrin yıkım ürünleri plazmin jenerasyonunu, solübl fibrin kompleksleri ise trombin jenerasyonunu yansıtır. Pulmoner emboli olgularının % 70 'nde her ikisi de pozitif iken % 2-3 'nde her ikisi de negatiftir.

*** PULMONER & EMBOLİ & MASİF:**

Klasik olarak ameliyat veya diğer immobilizasyon periyodlarının 1. haftasında veya 1. haftadan sonra görülür. Defekasyon gibi vagal bir manevrayı takiben anında oluşabileceği gibi, gülme veya yataktan kalkma gibi minör fizik egzersizleri de takip edebilir. Bu hastalar dispneik, taşikardik, hipotansif, endişeli, siyanotik ve konfü olgulardır. Kalp yetmezliğine çok benzeyen bir klinik vardır ve myokard enfarktüsünden ayrımı yapılmalıdır. Unutmayalım ki masif pulmoner embolide koroner arter perfüzyonunun düşmesine bağlı anjina görülebilir.

Normal birinde sağ veya sol ana pulmoner arterin total ligasyonu pulmoner arter basıncında ılımlı bir artışa yol açarken önceden bir hastalığı olan olgularda akut kor pulmonale ve ölüme neden olur. Pulmoner vaskülatür kaybı pulmoner arteriyel rezistansı artırma eğilimindedir. Bununla birlikte pulmoner arter basıncı pek artmaz. Vasküler yatak ancak % 50 'nin altına düşerse pulmoner arter basıncı artmaya başlar. Bu noktada sağ ventrikül afterload 'na ulaşılır ve sağ ventrikül end-diastolik basıncı artmaya başlar. Görüldüğü gibi sağ ventrikül yetmezliği oluşabilmesi için % 50 'nin üzerinde bir obstrüksiyon olmalıdır. Akut masif pulmoner embolide pulmoner sirkülasyonun % 50 'sinden fazlası kaybedilmektedir. 4 saatten kısa bir anamnez ve kardiyovasküler kollaps epizodu vardır. Bununla beraber, pulmoner vasküler yatağın % 50 oranında tıkanmış olmadığı ve daha önceden kalp ve akciğer hastalığı olmayan kişilerde de pulmoner hipertansiyon görülmesi patogeneizde vazoaaktif aminlerin de sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Embolus üzerindeki trombositlerden salınan serotonin, TxA₂ gibi vazokonstriktör substanslar parsiyel obstrüksiyonu tama çevirebilirler.

Bu hastalarda görülen pulmoner hipertansiyon ve sistemik hipotansiyonun en önde gelen nedeni mekanik tıkanmadır. Kalp debisinin akut olarak azalması karotid sinus yoluyla solunum merkezini etkileyerek dispne ve hiperpneye neden olur. Debinin düşmesi periferik siyanoz, taşikardi ve hipotansiyona yol açar. Sağ ventrikül S3 galop ve trikuspid yetmezlik üfürümü duyulabilir.

Akut masif pulmoner emboli diyebilmek için en az 2 lobe arter tıkanmalıdır. Normalde pulmoner arter sistolik basıncı 30 mm.Hg 'yı aşmaz. Önceden sağlıklı birinde pulmoner arter basıncı 40

mm.Hg 'yı geçerse bu, pulmoner vasküler yatağın % 75 'nin kaybı durumunda perfüzyonu temin etmeye gerekcek basınçtır; bu durumda sağlam bir sağ ventrikül bile yetmezliğe girecektir.

*** PULMONER & EMBOLİ & PLAZMA DNA:**

Yapılan çalışmalarda venöz trombüsü olan olgularda plazma DNA 'nın negatif çıktığı fakat pulmoner emboliyle beraber olan olgularda testin pozitif olduğu gözlenmiştir. Bu da her pulmoner tromboemboli olgusunda az miktarda bir enfarktüs olayının meydana geldiğini düşündürmektedir. Plazma DNA 'nın artmasının nedeni olarak bu esnada ortaya çıkan doku hasarı gösterilmektedir.

Riboldi ve arkadaşları, 6 pulmoner emboli olgusunda çift sarmallı, düşük molekül ağırlıklı, 400 baz çiftinden ibaret olan ve plazma proteinlerine bağlandığı için kandaki nükleazlardan korunan DNA fragmanları tanımlamışlardır.

Sensitivitesi % 82 ve spesifitesi % 85 olarak gösterilen bu testin rutin kullanıma girmesi için aşılması gereken bazı engeller vardır:

- 1- Çift sarmallı DNA 'ya yüksek derecede sensitif bir kit geliştirilmesi
- 2- Major travmalar bile yanlış pozitifliğe neden olabileceğinden testin spesifitesi net değildir.
- 3- Semptomların başlangıcından sonra 48 saat içinde kan örneği alınmıyorsa plazma nükleazları neden ile yanlış negatiflik ortaya çıkmaktadır.
- 4- Test, lupus gibi anti-DNA oluşturan hastalıklarda kullanılamaz.

*** PULMONER & EMBOLİ & PREVALANS:**

Pulmoner embolilerin % 40 'ı primerdir. Yani altta yatan predispozan neden bilinemez. Diğer nedenler ise: Postoperatuvar dönem (% 37), kalp hastalığı (% 11), travma (% 6), kanser (% 4), sistemik olay (% 1-2)

Coon, nekropsilerin % 8 'nde, Freiman ise nekropsilerin % 60 'nda pulmoner emboli saptadığını bildirmiştir. Biz ılımlı bir rakam vererek bu orana % 10-15 diyelim. Bununla birlikte normal sağlıklı insanlarda pulmoner embolinin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Her yıl Amerika Birleşik Devletlerinde 100.000 ölüme tek sebep ve bir o kadar ölüme de temel ölüm sebebine en büyük katkıyı yapan pulmoner embolidir. Rutin elektif cerrahik işlemlerde (herniorafi, kolesistektomi, histerektomi) başlıca postoperatuvar ölüm nedenidir. Tüm otopsi olgularının % 52-64 'nde mikroskopik olarak eski ve yeni trombüsler gösterilmiştir. Bir çalışmada pulmoner tromboemboli insidansının ilkbahar ve sonbaharda pik yaptığı belirtilmiştir. Solid maliyn tümörden ölenlerin % 2-3 'nde pulmoner emboli vardır. Gebeliklerin 1/200-1/1600 'nde pulmoner emboli olur ama mortalitesi yüzbinde 1-2 gibidir. Yaşlı, multipar kadında son trimesterde tromboembolik olay sıklığıdır. Sezeryan sekiyo pulmoner emboli riskini artırır. Yaşla pulmoner emboli insidansı artar ve 70 yaş civarında pik yapar. Bir italyan çalışması pulmoner emboli insidansı için (1/1000) gibi bir oran vermiştir

*** PULMONER & EMBOLİ & PROFİLAKSİ:**

Amaç yenilmezlik ise bu ancak düşmanın doğuşunun engellenmesiyle sağlanabilir. Düşman bir kere oluştu mu artık yenip yenemeyeceğimiz bir şansa kalmıştır. Pulmoner emboli konusunda yenilmez olmak istiyorsak yapmamız gereken şey sadece derin ven trombozu profilaksisidir. Çünkü pulmoner emboli bir hastalık değil, sadece derin ven trombozunun bir komplikasyonudur.

Yapabileceklerimiz:

- Postop. erken ambulasyon
- Elastik çoraplar
- Elektriksele baldır kası stimülasyonları
- Heparin
- Warfarin
- Dekstran
- Vena kava filtreleri ve operasyonları

Karın, pelvis ve kalça operasyonlarından 2 saat önce düşük doz (2x1 cc.) heparinin başlanması pulmoner tromboemboli olasılığını önemli derecede (% 60-70) azaltır. Bunun iki istisnası vardır: kalça fraktürü, prostatik cerrahi. Bu olgularda doz (3x1 cc.) olmalıdır. Beyin, göz ve medulla spinalis operasyonları gibi kanama tehlikesinin göze alınmayacağı durumlarda düşük doz heparin uygulamasının yeri yoktur. Heparin profilaksisi derin ven trombozu riskini 2/3, pulmoner embolizm riskini 1/3 oranında

azaltır. Heparin tedavisinin % 3-5 gibi kanama riski vardır. Derin ven trombüsü olanların 2/3 'ünde ilk 3 ayda, % 90 'nda ilk 1 yılda impedans pletismografisi normale döner. Yani derin venöz trombüs profilaksisi en az 3 ay sürmelidir.

Spinal kord injury 'si veya nöroşirürjik olgularda derin ven trombüsü profilaksisi için aralıklı pnömotik bacak kompresyonu yapılabilir. Yalnız bu işlem, varolan trombüsün kopup embolizasyonuna neden olabilir. Bu yüzden cihaz uygulanmadan önce impedans pletismografisi yapılmalıdır.

Ekstensif travmaya maruz kalan, pelvik veya alt ekstremitte injury 'si olan olgularda internal kanama potansiyeli yüksek olduğu için vena kavaya Greenfield filtresi takılabilir. Bu filtre titanyumdan yapılmış, oldukça dayanıklı ve uzun süredir kullanılan bir filtredir. Antikoagülasyona rağmen yeni emboliler oluşursa vena kavada küçük bir lümen bırakan plikasyon ameliyatları kaval bağlamalara eş tutulan girişimlerdir. Kaval plikasyon ve filtrelerin amacı major embolilerin rekürrensini önlemektir. Plikasyon demek, yeniden anestezi yeniden cerrahi demektir. Ayrıca oluşan minör emboliler kollateral dolaşımla yine akciğere ulaşabilir.

Aspirin, dipiridamol gibi antitrombositer ajanların venöz tromboz ve embolizmi önleyemediğini söyleyen yayınlar vardır.

*** PULMONER & EMBOLİ & PROGNOZ:**

Masif pulmoner emboli olgularının % 90-95 'i ilk 1.5 saatte ölür ve ikinci emboli atma ihtimali % 70 gibidir. Pulmoner embolide ölümler en sık emboli rekürrensi ile olur. Rekürrens heparine rağmen % 8 civarında ve heparine rağmen olguların en az % 10 'u tanının konduğu ilk 2 hafta içinde emboli rekürrensi nedeniyle ölmektedir. Bir araştırmada hastaların % 10 'u ilk 10 dakikada, % 30 'u ilk 1 saatte ve % 60 'ı birkaç saat veya günde kaybedilmektedir.

Tedavi edilmemiş derin ven trombozlarının % 15 'nde, tedavi edilenlerin % 2 'sinde pulmoner emboli oluşmaktadır. Tek atak geçiren kişide bir yada daha fazla embolinin yinleme riski % 30 'dur. Tedavi edilmeyen pulmoner embolide, tanıyı izleyen 8 hafta içinde mortalite % 26 iken uygun antikoagülan tedaviyle % 7 'ye düşürülebilir. Emboli olup uygun antikoagülan tedavi alan olgularda mortalite % 6-12, nüks % 2-8 gibidir. Yaşla mortalite artmaktadır. Yaşlılarda ölüm sebeplerinin % 12 'sini pulmoner emboli oluşturmada ve bunların ancak % 30 'na tanı konulabilmektedir.

*** PULMONER & EMBOLİ & RADYOLOJİ:**

Enfarktüs gelişmeyen embolide radyolojik olarak oligemi beklerken enfarktüs gelişen embolide bunun yerini parankimal konsolidasyon alır. Bu dansite artışı çoğu zaman periferik yerleşimlidir ve nadiren hava bronkogramı içerir. Akciğer grafisinde herhangi bir konfigürasyonda olabilen ve daha çok plevral yüzeye yakın infiltrasyonlar genellikle "hemorajik atelektazi" alanlarını ifade eder. Bu alanların temizlenmesi bazan birkaç saat bile alabilir. Pulmoner emboli yüzünden ilgili pulmoner arterde kan akımının azalması tip 2 pnömosit hasarına neden olur. Sürfaktant kaybı hem alveoler instabilite hem de alveoler ödeme yol açar. Pulmoner ödem ve artmış alveolokapiller permeabilite, hemorajik atelektazileri oluşturur. Alveolokapiller permeabilitenin artmasının nedeni endotel hipoksisinin yarattığı kapiller frajilite ve trombüsün çevresindeki enflamatuvar sürecin endoepitelyal teması bozmasıdır. Hemorajik atelektaziler ortalama 4-7 günde skar bırakmadan temizlenirken enfarktüs 20 gün-5 hafta içinde lineer bir skar bırakarak iyileşir. Subsegmental lineer atelektaziler ki bunlara "fleischner çizgileri" de denir, genellikle subdiafragmatik yerleşirler.

Pulmoner embolide % 5-25 normal akciğer grafisi görülür. Ama bu akut dispneyle başvurmış, pulmoner emboli şüphesi olan bir hasta için çok iyi bir şeydir. Çünkü önceden var olabilecek bir kardiyopulmoner hastalıkla açıklanamayan akciğer perfüzyon sintigrafi bulguları "pulmoner emboli" tanısını koydurtabilir.

Genişlemiş proksimal pulmoner arteriyel gövde ve distal oligemi gibi bulgular oldukça subjektiftir. Bir çalışmada inen pulmoner arterdeki genişleme için (% 66) gibi bir oran bildirilmiştir.

1930 'da Westermarck Boston 'da klinik bulgularla, avasküler bir akciğer alanının beraberliğini tanımlamıştır. Westermarck belirtisi (% 15) oranında görülür.

Akciğer enfarktüsünün klasik röntgen görünümü, konveks tarafı mediastene bakan, tabanı plevrada oturan bir infiltrasyondur. Hampton hörgücü benzeri görünüm % 25-30 oranında görülür. Hampton hörgücü, periferik yerleşimli, plevraya bitişik, düzgün sınırlı, tepesi santrale bakan bir dansite artışıdır. Santralden periferik doğru rezolüsyona uğrar.

Hemidiafragma elevasyonu % 62 oranında görülür. Bir hemidiaframadaki elevasyon ipsilateral volüm kaybını gösterir. Bunun nedeni o tarafta pulmoner kan volümünün azalması, lokalize bronkokonstriksiyon ve parsiyel atelektazilerdir.

Pulmoner embolide % 52 oranında plevral efüzyon görülür. Plevral efüzyon akciğer enfarktüsünün bir belirtisidir.

*** PULMONER & EMBOLİ & SEMPTOM:**

Başlıca semptomlar: dispne (% 84), taşipne (% 85-92), taşikardi (% 30), öksürük (% 40-50), hemoptizi (% 15-20), anksiyete (% 63), plöretik göğüs ağrısı (% 74), 38.3 °C 'nin altında ateş (% 34), substernal baskı hissi, terleme, anjina, aritmi, senkop (% 12)

Pulmoner emboli olgularının pek çoğu önemsizmiş gibi gözükken sinsi semptomlarla gelir. Açıklanamayan taşipne ve taşikardi mutad bulgulardır fakat dispne gibi geçici olabilirler. Sürekli ve şiddetli iseler yaygın bir embolizmi gösterirler.

DİSPNE pulmoner embolide en güvenilir semptomdur. Akciğerde birden ortaya çıkan alveoler ölü boşluğa ve embolizmin neden olduğu akciğer mekaniğindeki değişikliklere bağlı olduğundan hastalığın derecesiyle direkt ilişkilidir. Akut embolinin en bilinen semptomu olan dispne, kendini hava açlığı tarzında gösterebilir. Ne yazık ki bu nefes darlığı da çoğu zaman kalp yetmezliği, amfizem veya emosyonel labiliteye bağlanır.

DİSPNE, TAŞİPNE VE ÖKSÜRÜK, akciğerde jukstakapiller yerleşmiş olan J reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olabilir.

ÖKSÜRÜK ayrıca enfarktüs alanındaki bronşiyal mukoza enflamasyonuna ve dolayısıyla irritan reseptörlerin uyarılmasına sekonder oluşuyor, olabilir.

Akciğer dokusunda ılımlı, geçici bir iskemi olması, hipoksiye çok duyarlı endotel hücrelerinin zararlanmasına, vasküler permeabilitenin artmasına, arteriyol, kapiller ve venüllerde dilatasyona neden olur. Akut minör pulmoner emboli olgularının (% 20-50) 'sinde ılımlı bir HEMOPTİZİ vardır. Bununla birlikte hemoptizi aslında akciğer enfarktüsünün bir bulgusudur. Enfarktüs alanındaki bronşiyal sirkülasyondan kaynaklanmaktadır. Enfarktüs olmayan olgulardaki hemoptizinin nedeni hemorajik atelektatik alanlardır.

PLÖRETİK GÖĞÜS AĞRISI de hemoptizi gibi akciğer enfarktüsünün bir bulgusudur. Akciğerde enfarktüs olacaksa bu alan kollaterallerin yoğun olduğu santral kısımda değil, tersine periferik kısımlardadır. Periferik akciğer alanlarındaki nekrotik olay lokalize bir fibrinöz eksudanın parietal plevrayı irrite etmesine neden olur. Sonuç: plöretik göğüs ağrısıdır. Plöretik göğüs ağrısı ve hemoptizi varsa embolik olay 12-36 saat önce olmuş demektir. Plöretik göğüs ağrısı ve boyunda venöz dolgunluk olması pulmoner emboli olasılığını 5-6 kat arttırır.

Arter basıncındaki düşmeyi ve hipoksemiye kompanse etmek için TAŞİKARDİ gelişir.

Pulmoner embolide pulmoner vasküler direnç ve sağ kalp basınçları artar. Dolayısıyla myokardın oksijen gereksinimi artar. Sağ kalp boşlukları genişleyebilir. Diğer yandan pulmoner venöz dönüş azalacağı için sol ventrikül doluşu düşer. Bu da debinin ve koroner perfüzyonun azalması demektir. Oksijen ihtiyacı artmış ve debisi azalmış myokard kendini ANJİNA PECTORİS ile gösterir. Yine sağ ventrikül basıncının artışı septumu sola iterek sol ventrikül doluşunu olumsuz etkiler.

ATEŞ her ne kadar 38.3 derecenin altında olması beklenirse de bir çalışmada olguların % 20 'sinde 38 derecenin üzerine çıkmıştır.

Pulmoner emboli nedeniyle kardiyak debi düşünce serebral perfüzyon azalır ve SENKOP meydana gelebilir. Bilincin geri gelmesi major embolusun fragmente olup ana pulmoner traktustan periferik akciğer alanlarına geçtiğini düşündürür. Böylece sol ventrikül doluşu tekrar restore edilmiş olur.

*** PULMONER & EMBOLİ & SEPTİK:**

Septik pulmoner embolinin en sık nedeni intravenöz ilaç kullanımıyla ilişkili olan sağ taraflı endokardittir. Katetere bağlı gelişen bakteriyemi % 4-6 olguda septik emboli ile komplike olur.

*** PULMONER & EMBOLİ & SİRAL BT:**

Pulmoner emboliyi spiral BT ile değerlendiren ilk çalışma 1992 yılında Remy-Jardin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Radiology 1992; 185: 381-7). Multidetektör BT teknolojisi sayesinde pulmoner arterler segmental seviyeye kadar değerlendirilebilir hale gelmiştir. Santral bölgelerde tıkalı olmayan trombüsleri göstermede % 95 duyarlılık ve % 80 özgüllüğe sahiptir. Diğer yandan emboliye

eşlik eden parankim ve plevral patolojileri (plevral efüzyon, atelektazi, enfarktüs) ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıkları (pnömoni, ampiyem vb.) da gösterebilir (Wells PS, Rodger M. Clin Chest Med 2003; 24: 13-28).

*** PULMONER & EMBOLİ & TANI:**

- 1-Predispozisyon
- 2-Öykü ve klinik
- 3-EKG
- 4-Laboratuvar
- 5-Arter kan gazı
- 6-EKO
- 7-Akciğer grafisi
- 8-Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi
- 9-Pulmoner anjiyografi

Yukarıdaki tanılara ek olarak deneysel bazı çalışmalar da vardır. Indiyum-111 ile işaretli trombositler veya Tc-99m ile işaretli trombosit membranı veya fibrine yönelik monoklonal antikorlar kullanılmıştır. Fakat unutmamalıdır ki radyonüklid teknikler eski trombüsleri veya heparin tedavisi altındaki olgularda trombüsü iyi vizüalize edemezler. Pulmoner emboliden kuşku edilen hastaların ancak % 30 'nda tanı doğrulanabiliyor. Küçük embolilerin çoğu muhtemelen klinik olarak farkedilememektedir.

Guintini ve arkadaşları pulmoner emboli sıklığının yaş ile progressif olarak arttığını, artışın 7. dekatta maksimum düzeye ulaştığını ve sonra tekrar azaldığını bildirmiştir. Bunun nedeni olarak çok yaşlı olgulardaki atipik klinik bulgular sorumlu tutulmuştur.

*** PULMONER & EMBOLİ & TARİHÇE:**

Pulmoner tromboemboli terimini 1850 'li yıllarda ortaya atan Virchow, periferik ven trombozuyla pulmoner emboli arasındaki ilişkiyi ilk kez gösteren kişidir. 1907 'de Trendelenburg ilk embolektomiği yapmış, 1934 'de Homans pulmoner emboli profilaksisi amacıyla ilk kez femoral veni bağlamıştır. Ardından 1938 'de antikoagülan ajanlar kullanıma girmiştir.

*** PULMONER & EMBOLİ & TEDAVİ:**

Tedavide başlıca seçenekler şunlardır:

- 1- Heparin
- 2- Oral antikoagülanlar
- 3- Fibrinolitik tedavi
- 4- PGI2
- 5- Dekstran
- 6- Embolektomi

Emboliden şüphelenilen vakaya 5000 veya 10.000 ünite heparin verildikten sonra 1300 Ü/sa. 'den heparin infüzyonu başlanır. Anfraksiyone heparin bolus dozu için 80 U/Kg genellikle yeterlidir. APTZ 60 saniyeye çıkıldıktan 24 saat sonra oral antikoagülan başlanmalıdır. Oral antikoagülan da heparinle eşzamanlı başlandıktan sonra 4-7. günde INR 'nin 2-3 olduğu görülünce heparin tedavisi kesilir. Pulmoner embolide INR 'nin 2-3 arasında tutulması yeterlidir.

*** PULMONER & EMBOLİ & YAĞ:**

En sık uzun kemik travmasını takiben oluşan, daha çok subklinik seyreden bir olaydır. Travmaya bağlı yağ embolisi ilk kez 1863 yılında postmortem akciğerde gösterilmiştir. Kemik fraktürleri dışında ciddi yanıklar, pankreatit, diyabet, osteomyelit, kan transfüzyonu, kemik iliği transplantasyonu, ortopedik girişimler, orak hücreli anemi ve kemik tümörlerinin lizisi sonucunda ortaya çıkabilir. Karaciğerin yağlı infiltrasyonu, "liposuction" ameliyatı ve yağ dokusunun travmasında da yağ embolisi gelişebilir. Geniş volümdeki yağın pulmoner vaskülatürü obstrükte etmesine bağlı sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Nötral yağların pulmoner vaskülatürde yerleşmesi relatif olarak zararsızdır. Fakat nötral yağların 12-48 saat sonra lipazlarla serbest yağ asitlerine hidrolizi toksik vaskülit ve tromboza yol açar. Sonuçta lokal hemorajik doku hasarı ve pulmoner ödem gelişir. Açığa çıkan yağ asitleri beyin kapillerlerinde de benzer

vaskülitik değişikliklere neden olurlar. Mental değişiklikler, deliryum ve koma görülebilir. Dispne, hipoksemi, hipotansiyon, hipokalsemi, anemi, trombositopeni, peteşiler görülebilir. Deri kapillerlerinde meydana gelen vaskülit sonucu oluşan peteşiler, toraksın üst bölümleri ve kollarda belirgindir. Dermatolojik bulgular sıklıkla solunumsal ve nörolojik bulgulardan sonra ortaya çıkar ve 5-7 günde kaybolur. Radyografik görünüm ARDS 'ye benzer şekilde periferik konsolidasyonlarla karakterizedir. Tanı için bronkoalveoler lavaj sıvısında makrofajlarda yağ damlacıkları (Vedrinne J, et al. Chest 1992; 102: 1323-7) veya hasta kanında yağ damlacıklarına bakılması (King MB, Keith HR. Clin Chest Med 1994; 15: 561-80) önerilmiş olsa da bu işlemlerin tanı değerinin düşük olduğu gösterilmiştir.

Kırık acil olarak stabilize edilirse yağ embolisini önleyebilir. Profilaksiste sistemik kortikosteroidlerin rolü net değildir ve rutin olarak önerilmemektedir. Yağ embolisinde cerrahi tedavi veya antikoagülan tedavinin rolü yoktur. Oluşan solunum yetmezliği genellikle destek tedavisi ile düzeltmekte olup prognoz genellikle iyidir (Mellor A, Soni N. Fat embolism. Anaesthesia 2001; 56: 145-54).

*** PULMONER & EMBOLİ & YAKLAŞIM:**

Pulmoner emboli şüphesi olan bir hastada çekilen akciğer grafisi başka bir patolojiyi düşündürmüyorsa antikoagülan tedavi başlanır ve ardından akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi istenir. Perfüzyon görüntüleme sonucunun normal bulunması klinik yönden önemli akciğer embolisi olasılığını dışlayacağından, ilk araştırma perfüzyon sintigrafisi olmalıdır.

- 1) Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi normale pulmoner emboli tanısı dışlanır.
- 2) Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi yüksek olasılıklı ise heparine devam edilir.
- 3) Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi şüpheli ise derin ven trombüsü araştırılır.

Derin ven trombüsü araştırmak için impedans pletismografisi, Doppler ultrasound, radyofibrinojen, kontrast venografi yapılabilir.

- 4) Derin ven trombozu varsa antikoagülasyona devam edilir.
- 5) Derin ven trombozu yoksa pulmoner anjiyografi yapılır.

*** PULMONER & ENDOTEL:**

Endotel yüzeyindeki anjiyotensin konverting enzim, anjiyotensin I 'i anjiyotensin II 'ye çevirirken bradikinin 'i de inaktive eder. Adenin nükleotid de akciğer endoteli yüzeyinde inaktive olur. Serotonin, norepinefrin, PGE, PGF endotel içinde metabolize olur. PGE, PGF ve lipoprotein lipaz aynı zamanda akciğer endotelinde de sentezlenir. Epinefrin, PGA, anjiyotensin II, dopamin, vazopressin, VIP, substans P akciğerde değişikliğe uğramadan geçer. Akciğer endoteli endotoksinle karşılaştığında serbest oksijen radikalleri salgılar. Akciğerdeki hücrelerin % 40 'ı endoteldir. Endotelin hızlı bir turn-over'ı vardır. Büyük damarlarda endotellerin arasında "tight junction" lar vardır. Noradrenalin, pulmoner endotel hücresi tarafından alınıp monoamino-oksidad ile inaktive edilirken adrenalin akciğerden metabolize olmadan geçer.

*** PULMONER & EPİTELOİD HEMANJİYOENDOTELYOMA:**

Tümör düşük grade'li bir anjiyosarkomdur. Akciğer grafisinde genellikle bilateral nodüller ile kendini gösterir. İntravasküler büyüme paterni belirgindir.

Histolojik olarak tümörün ortası hiposellüler iken periferi hipersellülerdir. Miksphyalin veya kondroid matrikste dağılmış veziküler nüveli poligonal hücrelerin içinde sitoplazmik vaküoller gözlenebilir. Hücresel atipi genellikle yoktur. Koagülasyon nekrozuna rastlanılabilir. Tümör hücreleri alveoler boşluklara, bronşiyollere, lenfatiklere veya kan damarlarına doğru büyürler.

*** PULMONER & FİBROSARKOM:**

23-69 yaşları arasında Kesit yüzleri gri-beyaz, sarı renkte ve serttir. Hemoraji alanları ve kist formasyonu izlenebilir. Mikroskobik olarak demetler ve girdaplar oluşturan iğsi hücreler göze çarpar. Tümör hücreden oldukça zengin olup değişik oranlarda kollajen içermektedir. Tümör hücreleri vimentin (+)'dir. Nekroz görülebilir. Endobronşiyal lezyonlar küçük (1-3 cm) olurlar, lobar veya ana bronşlar içine de görülebilirler. Parankimal fibrosarkomlar ise daha büyüktürler (2-16 cm). Cerrahi rezeksiyon en etkin tedavi şeklidir. Egsiz edilemeyen tümörlerde kemoterapi ve radyoterapi uygulanmaktadır.

*** PULMONER & FİZYOTERAPİ & AMAÇ:**

1. Egzersiz kapasitesini ve dolayısıyla mobilitayı arttırmak
2. Ventilasyonu düzeltmek
3. Oksijen tüketimini azaltmak
4. Bronş ağacındaki sekresyonları temizlemek

*** PULMONER & GERİLİM RESEPTÖRLERİ:**

Aşağıdaki 3 refleks arkından sorumludurlar:

- 1) Hering-Breuer refleksi
- 2) Deflasyon refleksi
- 3) Soluma refleksi (Head 'in paradoksik refleksi)

*** PULMONER & HAMARTOM:**

Normal organ yapılarının düzensiz bir tarzda bir arada bulunuşu ile karakterizedir. Daha çok akciğer ve karaciğerde bulunur. Çevresinde pseudokapsül vardır. Hamartomlar akciğerin en sık görülen beniyin tümörleridir. Akciğer beniyin tümörlerinin % 80 'ni oluşturan hamartom, popülasyonun onbinde 25 'nde görülür. Hamartom ilk kez 1906 'da Hart tarafından saptanmıştır. Görülme sıklığı binde 2.5 olup bunların % 5-15 'i endobronşiyal yerleşim gösterir (Hurst IJ, Nelson KG. Chest 1997; 72: 661-2). 50-70 yaşta sıktır. Erkeklerde 2-5 kat daha fazla görülür. Soliter akciğer lezyonlarının % 5-8 'idir. Pulmoner hamartomu olanlarda akciğer kanseri gelişme riski 6 kat fazladır.

Pulmoner hamartomlar radyolojik olarak kesin sınırlı, hafif lobülasyon gösteren, çoğu zaman 4 cm. 'den daha küçük soliter nodüller olarak gözükürler. Olguların % 10-30 'nda kalsifikasyon vardır ve "pop corn" şeklindedir. Tümör içinde saptanabilecek kistik ve radyolüsen alanlar intratümoral yağ dokusu nedeniyledir. Genellikle periferik, subplevral yerleşme eğiliminde ve tekdir. Hilusta hemen hiç görülmez. Tedavide endoskopik eksizyon, bronkotomi, torakotomi ile entüleksasyon ve akciğer rezeksiyonu yapılmaktadır (Biber Ç ve ark. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 184-7).

Hamartomlar, bronşun fibröz bağdokusundan gelişir ve histolojik yapısında çeşitli bronş komponentleri bulunur. Tümör içinde akciğere yabancı diğer dokuların bulunması pulmoner hamartomu, teratomdan ayırır. Mikroskobik olarak kıkırdak yapısıyla fibroadenomatöz alanlar bir arada bulunur. Kübik epitelle döşeli, kıvrımlı dar lümenler, birbirleriyle birleşen ve yer yer kesişen bağdokusu ve düz kas demetleri dikkati çeker. Kıkırdak dokusu, tümörün en belirgin ögesi ise de, kıkırdığın bulunmadığı ender olgular da mevcuttur. Tümör genellikle solunum yolu epiteli ile kaplıdır.

*** PULMONER & HİPERTANSİYON:**

Pulmoner arter sistolik basıncı 15-30 mm.Hg, diyastolik 6-10 mm.Hg ve ortalama pulmoner arter basıncı 12-16 mm.Hg 'dir. Pulmoner kan basıncının sistolik (> 30 mm.Hg) ve diyastolik (> 15 mm.Hg) olmasına "pulmoner hipertansiyon" denir. Pulmoner hipertansiyon ilk kez 1977 'de Zappol tarafından tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1998 yılında Evian 'da yaptığı sempozyumda, Doppler ekokardiyografi ile triküspit kapak kaçak hızı 3-3.5 m/sn 'ye denk gelen sistolik pulmoner arter basıncının 40 mm.Hg 'nın üstünde olması pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanmıştır (Özol D, Erdinç E. Solunum Hastalıkları 2004; 15: 158-62).

*** PULMONER & HİPERTANSİYON & ETİYOLOJİ:**

Sağlıklı birinde, egzersiz sırasında pulmoner kan akımının 3-4 katına çıkıncaya kadar pulmoner arter basıncında belirgin bir artma oluşmamasının nedeni, kuşkusuz pulmoner damar sisteminde geniş bir rezervin bulunmasındandır. Pulmoner arterin kan hacminde 3 kattan fazla bir artma olduğunda kan hacmindeki artışla hemen hemen orantılı olarak pulmoner arter basıncı da artar. Toraks içi basıncın artışı alveole yansıyıp pulmoner hipertansiyona mekanik olarak katkıda bulunabilir. Normalde akciğer damarları incedir, rezistans düşüktür. Bu da pulmoner sirkülasyondaki düşük kan basıncını açıklar.

Sol atriyum basıncının yükselmesi (mitral kapak hastalığı, sol atriyum miksoması, fibröz mediyastinit, pulmoner veno-oklüzif hastalık, konjestif kalp yetmezliği) sonucu pasif pulmoner hipertansiyon, pulmoner kan akımında artma (ventriküler veya atriyal septal defekt, patent duktus arteriyozus) sonucu hiperkinetik pulmoner hipertansiyon, pulmoner vazokonstriksiyona bağlı (hipoksi), idiopatik (bazı besin ve ilaçlar, HIV enfeksiyonu, portal hipertansiyon) ve obliteratif (kollagen doku hastalıkları, primer pulmoner hipertansiyon) pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir.

İştah kesici olarak kullanılan aminorex, fenfluramin (fenformin) deriveleri ile 1966, 1968 ve 1990 yıllarında Avrupa 'da primer pulmoner hipertansiyon epidemileri görülmüştür. Bu ilaçlar monoklonal endotel proliferasyonuna neden olabilmektedir. Bu tür anorektik ilaçların 3 aydan uzun süre kullanılması pulmoner hipertansiyon gelişme riskini 23 kat arttırmaktadır (Özol D, Erdinç E. Solunum Hastalıkları 2004; 15: 158-62). Kokain, amfetamin ve L-triptofan da pulmoner hipertansiyon yapabilmektedir.

İspanya 'da kolza tohumundan elde edilen yağı kullananlarda oluşan primer pulmoner hipertansiyon tablosu "toxic oil sendromu" olarak adlandırılmıştır. Yaygın kas ağrıları, progressif nöropati ve vaskülit ile seyreden bir tablodur.

Siroz olan hastaların % 2-10 'unda, sistemik Lupus eritematozuslu hastaların % 5'inde, sistemik sklerozlu hastaların ise % 10-33 'ünde pulmoner hipertansiyon gelişir.

*** PULMONER & HİPERTANSİYON & FİZYOLOJİ:**

Pulmoner sistemde kan basıncı periferik dolaşımdaki kan basıncının % 15 'nden daha düşüktür. Ana pulmoner arterle sol atriyum arasındaki basınç farkı, aort ile sağ atriyum arasındaki basınç farkının yaklaşık % 10 'u kadardır. Pulmoner kan basıncı, akımı ve hacmi inspirasyonda artıp ekspirasyonda azalır. Pulmoner arter basıncında 50 mm.Hg 'ya kadar ani artışlarda sağ ventrikül işlevini sürdürebilir.

Orta boylu birinde akciğerin apikal ve bazal bölümleri arasında 30 cm 'lik fark vardır. Ana pulmoner arterin akciğerin tam ortasında olduğunu varsayarsak ana pulmoner arterle apeks arteriyolları ve yine ana pulmoner arterle bazal arteriyoller arasında 15 cm 'lik kan sütunu (11 mm.Hg) vardır. Mesela pulmoner arterde basıncın 22/9 mm.Hg olduğunu farzedelim. Bu durumda sistol esnasında apikal basınç $22 - 11 = 11$ mm.Hg olacaktır. Ama diyastolde $9 - 11 = (-2)$ mm.Hg olacak yani apekse diyastolde kan akımı olmayacaktır. Benzer şekilde bazal bölgelerde kan basıncı $= (22 + 11) / (9 + 11)$ olacaktır.

Ortalama pulmoner arter basıncı: 14 mm.Hg

Ortalama pulmoner kapiller basınç: 6 mm.Hg

Ortalama sol atriyum basıncı: 5 mm.Hg

Akciğer dolaşımı için itici basınç: $14 - 5 = 9$ mm.Hg 'dır.

Mitral stenozunda sol atriyum basıncı: 21 mm.Hg, pulmoner kapiller basınç: 23 mm.Hg ve pulmoner arter basıncı: 30 mm.Hg 'ya kadar çıkabilir. Bununla birlikte itici basınç aynı kalmaktadır. Burada asıl problem kapiller basıncın çok artmasıdır. Örnekte verilmiş olan değer (23 mm.Hg) onkotik basınca çok yakın bir değerdir. Hidrostatik akciğer ödemi için beklenen ortalama pulmoner arter basıncı düzeyi 22-25 mm.Hg 'dır.

Pulmoner damar direncinin artışı pulmoner arter basıncını yükseltir. Pulmoner hipertansiyona sebep olmuş hastalıklar içinde sadece soldan sağa şanlı kalp hastalıklarında pulmoner damar direnci normaldir. Bunun dışındakilerde pulmoner vasküler rezistans yüksek bulunur. Primer patogenetik süreç pulmoner arter veya arteriyolları tutmuşsa hem sistolik hem diyastolik pulmoner arter basıncı artarken pulmoner kapiller basınç normal kalır. Ancak patogenetik süreç pulmoner venleri etkilemişse pulmoner kapiller basınç normalin çok üstüne çıkar.

*** PULMONER & HİPERTANSİYON & KLİNİK:**

Başlıca semptomlar efor dispnesi, kas zayıflığı, çarpıntı, retrosternal ağrı, atipik anjinaldır. Pulmoner damar direncindeki akut artışlar sol ventrikül atım hacmini azaltarak senkopa neden olabilir. Fizik muayenede boyunda venöz dolgunluk, hepatomegali, pretibiyal ödem saptanabilir.

Pulmoner hipertansiyonlularda çaba sırasında efor anjinine benzeyen ağrı olmaktadır. Pulmoner venöz hipertansiyonda, venöz basıncın bazallerde daha yüksek olması nedeniyle transsudasyon alt zonlarda daha fazladır ve lenfatik sistemin dolgunluğu da gene alt zonlarda görülür.

Sağ ventrikül hipertrofisi belli bir sınırı aşınca kalp atımıyla senkron olarak sternumun solunda belirgin bir pulsasyonla birlikte sol ventrikül aşık bir retraksiyondan ibaret olan bir sallantı hareketi gözlemlenebilir.

*** PULMONER & HİPERTANSİYON & KOMPLİKASYON:**

Hipoksik pulmoner remodelaj ile hipertrofik değişiklikler ortaya çıkınca pulmoner vasküler rezistans artacak ve pulmoner hipertansiyon gelişecektir. Hipoksik pulmoner vasküler remodelaj süreciyle oluşmuş değişikliklerin geriye dönebilmesi için minimum birkaç hafta gerekir. En azından

asetilkoline vazodilatasyon yanıtının verilebilmesi için normoksiye döndükten sonra 72 saat geçmesi gerekir.

*** PULMONER & HİPERTANSİYON & LABORATUVAR:**

Pulmoner hipertansiyonda solunum fonksiyon testleri normaldir.

*** PULMONER & HİPERTANSİYON & OSKÜLTASYON:**

Aort ve pulmoner kapakların kapanmasından oluşan 2. sesin pulmoner odaktaki şiddeti pulmoner hipertansiyon hakkında geniş bilgi verir. Pulmoner hipertansiyonda pulmoner odakta 2. ses şiddetlenir ve çift olarak duyulmaz. İnspirasyonda sağ ventriküle daha fazla kan gelmesine ve uzamış sağ ventrikül sistolüne bağlı olarak pulmoner kapağın geç kapanması nedeniyle pulmoner odakta 2. ses, inspirasyonda çoğunlukla çift olarak duyulur. Pulmoner odakta 2. sesin çiftleşmesi, normalde çocukların çoğunda bulunabildiği gibi birçok yaşlı normal insanda da olabilir. Pulmoner hipertansiyon veya kor pulmonale geliştiğinde 2. ses inspiryumda çiftleşmeyebilir. Bu durumda pulmoner 2. ses normale göre çok daha kuvvetli duyulabilir ve eğer çok şiddetliyse kalp apeksine de yayılabilir.

Diğer oskültasyon bulguları hafif bir diyastolik üfürüm, presistolik galop ritmi, sistol başında duyulan tiz nitelikli erken ejeksiyon üfürümüdür.

*** PULMONER & HİPERTANSİYON & PATOLOJİ:**

Normalde pulmoner arteriyollerin duvarlarında belirgin bir müsküler komponent yok iken pulmoner hipertansiyonun en erken bulgusu damar duvarındaki müsküler hipertrofidir. Bunu intimal hiperplazi takip eder. Aktif proliferasyona eşlik eden intimal hücreler arası kapiller benzeri kanallar primer pulmoner hipertansiyon için tipiktir. Endotel hasarı ve pulmoner arterlerde akımın yavaşlaması trombüs oluşumuna zemin hazırlar.

Kronik hipoksi ufak pulmoner arter ve arteriyol duvarlarında hipertrofiye neden olur. Yüksekte yaşayanlarda prekapiller damarların müsküler tabakası kalınlaşır. Hipoksik remodelaj süreciyle oluşan morfolojik ve fizyolojik değişikliklerden birkaçı şunlardır: fibrinoid nekroz, mediyal hipertrofi, intimal hiperplazi, intimal fibrozis, endotel ve vasküler düz kas disfonksiyonu, vaküolizasyon, mitokondri dejenerasyonu, parlak stoplazmik alanların oluşması, venlerde arteriyalizasyon. Vasküler remodeling hem hipoksinin süresi ile hem de pulmoner arter basıncındaki yükseklik ile orantılıdır (Chen SJ, J Cardiovasc Pharm 1997; 29: 713-25).

*** PULMONER & HİPERTANSİYON & PRİMER:**

Genellikle 20-40 yaşta, genç kadınlarda görülen, yaklaşık 3-7 sene içinde sağ kalp yetmezliği ve ölümle sonuçlanan bir hastalıktır. Olguların yaklaşık % 7 'sinde otozomal dominant familial geçiş saptanmıştır. AIDS 'lilerin % 8 kadarında primer pulmoner hipertansiyon görülür. İntravenöz ilaç alışkanlığı olanlarda bu risk daha yüksektir.

Yapısal değişiklikler daha çok pulmoner arterin küçük dallarındadır. Özellikle prekapiller damarlar tutulduğu için şiddetli pulmoner hipertansiyona rağmen pulmoner arter wedge basıncı normaldir. Primer pulmoner hipertansiyonda pulmoner arter basıncı 90 mm.Hg bile olabilir. Burada pulmoner kapiller basınç ve sol atriyum basıncı normal bulunabilir. Kapiller basınç normal olduğundan akciğer ödemi tehlikesi yoktur. Görüldüğü üzere pulmoner arter basıncı pulmoner kapiller basınç hakkında hiçbir bilgi vermez.

Oksijen satürasyonu normal olsa da siyanoz sıktır. Her 15 hastanın birinde dil dış kısmında beyaz çizgilenmeler (harita dil) görülür. Reynaud sendromu saptanabilir. Reynaud fenomeni gözlenen hastalarda genellikle ANA pozitifdir (Özol D, Erdiç E. Solunum Hastalıkları 2004; 15: 158-62).

Tedavide intravenöz prostasiklin, inhale nitrik oksit kullanılabilir. Antikoagülan tedavi rutindir. Son çare akciğer transplantasyonudur.

*** PULMONER & HİPERTANSİYON & SINIFLAMA:**

- 1) Passif: Mitral stenozu, pulmoner ven oklüzyonu
- 2) Hiperkinetik: Atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt
- 3) Obstrüktif: Pulmoner emboli, pulmoner arter stenozu
- 4) Obliteratif: Primer pulmoner hipertansiyon, kollajenoz
- 5) Vazokonstriktif: Uyku-apne sendromu, kronik dağ hastalığı

6) Poligenik: KOAH ve intersisyal akciğer fibrozisi hem vazokonstriktif hem obliteratif nedenlidir.

*** PULMONER & HİPERTANSİYON & TANI:**

En iyi noninvazif sonuçlar Doppler ekokardiyografi ile elde edilmekle beraber sistolik pulmoner arter basıncı ile korelasyonu doğru bir tahmin için yeterli değildir. Pulmoner vasküler direnci ölçmek için en güvenilir yol sağ kalp kateterizasyonudur.

*** PULMONER & HİPERTANSİYON & TEDAVİ:**

Her ne kadar pulmoner hipertansiyonlu bir kısım hastada diltiazem etkili olsa da altta yatan hastalık skleroderma veya sistemik lupus eritematosus ise diltiazem etkili değildir (Hoeper M. Eur Respir J 2002; 19: 571-6).

*** PULMONER & HİYALİNİZE GRANÜLOM:**

Tümör genellikle multipl nadiren soliter pulmoner nodüller ile kendini gösterir. Mikroskopisinde kalın hiyalinize kollajen bantlar, lenfoid infiltrasyon, bazan germinal merkezleri belirgin folikül yapıları ve perivaskülit nadiren de nonkazeifiye granülomlar gözlenebilir.

*** PULMONER & İRRİTAN RESEPTÖRLER:**

Uyarıldıklarında bronkokonstriksiyon ve hiperventilasyona neden olurlar.

*** PULMONER & J RESEPTÖRLERİ:**

Pulmoner kapiller basıncın artmasıyla uyarılırlar. Hızlı ve yüzeyel ventilasyondan sorumludurlar. Diğer etkileri hipotansiyon, bradikardi, larinkste şiddetli daralmadır.

*** PULMONER & KAN AKIMI:**

Pulmoner kan akımı, (metrekare vücut yüzeyi başına) 3 L/dak 'dır. Pulmoner kan basıncı, akımı ve hacmi, inspirasyonda artıp ekspirasyonda azalır. Total akciğer kan akımının % 5-7 'si maksimum değerde arteriyelize olmadığından venöz karışım gibi işlem yapar. Bronş arterleri akciğere gelen kanın % 1 'ni taşırlar.

Bir pulmoner arter balonla tıkanınca çoğu kez pulmoner arter basıncında yalnızca geçici bir yükselik oluşur. Bu durum kan akışının yön değiştirdiği karşı akciğer damar yatağının genişleme yeteneğinde olduğunu gösterir. Bu işlem pnömonektomi uygulanmasından önce bir prognoz testi olarak kullanılır; eğer basınç yükselirse, operatör, pulmoner arter basıncının yüksek kalacağını önceden saptayabilir. Bir ana pulmoner arterin deneysel akut tıkanmasının aksine, pulmoner damarlardan birinin bir emboli ile akut tıkanmasında pulmoner arter basıncı yükselmektedir. Bu da embolide pulmoner basıncın yükselmesinde refleks vazokonstriksiyonun rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

Pulmoner kan akımını ölçmek için:

1- Direkt Fick yöntemi

oksijen uptake (ml/dak.)

kan akımı (L/dak) = -----

arteriyovenöz O₂ farkı (ml/L)

2- Nitrik oksidi kullanan indirekt Fick yöntemi

3- Dye dilüsyon metodu kullanılabilir.

*** PULMONER & KAN HACMİ:**

Normalde sirküle eden total kan hacminin yaklaşık % 10-15 'i akciğerdedir. Pulmoner kan hacminin % 30 'u arterlerde, % 60 'ı venlerde ve % 10 'u kapillerlerdedir. İstirahatte akciğer kapillerlerinde 75-100 cc. kan bulunur. Akciğer fibrozisinde pulmoner kapillerlerdeki kan miktarı azalırken konjestif kalp yetmezliğinde artar. Pulmoner kan basıncı, akımı ve hacmi, inspirasyonda artıp ekspirasyonda azalır. Sırtüstü yatmada, suya dalmada, sol ventrikül yetmezliğinde pulmoner kan volümü artarken sistemik vazodilatasyon, valsava manevrasında pulmoner kan volümü azalır.

*** PULMONER & KAPAK & STENOZ:**

Ventriküler septal defekt ile beraberliği sıktır. Pulmoner arterde poststenotik pulmoner dilatasyon görülebilir.

*** PULMONER & KAPİLLER SİSTEM:**

Alveoler network 'ü oluşturan pulmoner kapillerler, bronşiyollerin yakınında venülleri oluştururlar. Bağdoku septumları arasında sekonder venler olarak gidip interlobüler septalara ulaşırlar. Akciğer kapillerlerinin çapı 4-15 mikrondur. Pulmoner kapiller endotel hücreleri "macula occludens" denilen punktat bağlantılar içerir. Kısmen gözenekli bu endotel, intersisyal aralığa sıvı kaçmasına göz yumarken alveoler epitel hücreleri ise "zonula occludens" denilen sıkı bağlantılarla çevrelenmiştir. Aralarındaki sıvı interlobüler septalardaki pulmoner venleri çevreleyen lenfatiklerce emilir.

Pulmoner kapillerlerde kan akımı pulsatildir. Bunun nedeni pulmoner arter yatağının kapasitesinin küçük ve kapiller damarlarda direncin az oluşudur. Akciğer kapiller yatağı sadece 75-100 ml. kan ihtiva eder. Fakat bu kan 75 metrekairelik yüzeye sahip olduğu bilinen bir kapiller yatak içinde dağılmıştır. Akciğer damar yatağı direncinin % 50 'si kapillerlere aittir. Kapillerlerde kan akım hızı 1-2 mm/sn 'dir. Pulmoner kapillerlerde onkotik basınç 25 mm.Hg, hidrostatik basınç 10 mm.Hg 'dir.

Akciğerin % 75 kapasitede şişmesinde kapiller şebeke total akciğer yüzeyinin % 60 'nı işgal eder. Yalnız pulmoner kapiller yatak diğer pulmoner damarlardan daha az distansibldir. Pulmoner kapillerler aktif olarak genişleyemezler; fakat hastalık halleri ve ortamın şimik değişiklikleri nedeniyle genişleyebilirler. Mesela mitral stenozunda kapillerler 3-4 eritrositin yanyana geçebileceği kadar genişlerler.

Kanın akciğer kapillerlerinden geçişi istirahat esnasında 0.75 sn. sürmektedir. Kan, kapiller içinde yarı yola gelmeden oksijen difüzyonunun % 95 'i tamamlanır. Her eritrosit kapiller ağ içinde yaklaşık 1 saniyelik bir zaman sarfeder. Bu zaman süresinde eritrosit muhtemelen 2-3 alveolü geçer.

Fibrozis, amfizem ve kifoskolyozda pulmoner kapillerlerde destrüksiyon ve kompresyon meydana gelir. Akciğer fibrozisinde pulmoner kapillerlerdeki kan miktarı azalırken konjestif kalp yetmezliğinde artar. Pulmoner ven basıncının artışı akciğer kapillerlerindeki kan volümünü artırır. Yine egzersiz esnasında akciğer kapillerlerindeki kan miktarı 3-4 kat artabilir.

*** PULMONER & KEMODEKTOMA:**

Genellikle rastlantısal olarak saptanırlar. Histolojik olarak fibröz stroma ile çevrili intersisyal hücre kümelerinin perivenüler nodüller oluşturduğu izlenir. Sitoloji, ultrastrüktür ve immünohistokimyasal özelliklerine bakıldığında hücrelerin meningotelyal hücreler ile benzer özellik sergilediği gözlenir. Tümörün karsinoid tümörlet'ten ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

*** PULMONER & LENFANJEKTAZİ & KONJENİTAL:**

Konjenital pulmoner lenfanjektazi yenidoğanların fatal respiratuvar distres hastalığıdır. Bu hastalıkta subpleural, interlobular septalar ve peribronkovasküler alanlarda genişlemiş lenfatik kanallar göze çarpar. Hastalığı ilk kez 1856 'da Virchow tanımlamıştır. 12-16 haftalık embriyoda bağdokusu ve lenfatikler belirgindir, ancak daha sonra bu yapılar regrese olur. İşte bu dönemde etki eden bir patoloji bu regresyon sürecini bozabilir. Noonan ve arkadaşları konjenital pulmoner lenfanjektaziyi üçe ayırmışlardır:

- 1-Jeneralize lenfanjektazinin bir komponenti olarak
- 2-Pulmoner venöz obstrüksiyona sekonder gelişen tip
- 3-Akciğerin primer gelişimsel defekti olan tip (prognozu kötüdür)

Dilate lenfatikler komşu akciğer parankimine bası yapar, bunun sonucunda alveoler hipoventilasyon gelişir. En bilinen klinik tablo neonatal dönemdeki respiratuvar distrestir. Siyanoz, yüksek konsantrasyondaki oksijen tedavisine rağmen düzelmez. Akciğer grafisinde intersisyal izlerde belirginleşme, diffüz veya yamalı opasiteler, plevral efüzyon nadiren pnömotoraks gözlenebilir. Pulmoner lenfanjektazi asplenia sendromu ile beraberlik gösterebilir.

Felman ve arkadaşları ise konjenital pulmoner lenfanjektaziyi yandaş kardiyak anomalilerin varlığı-yokluğuna göre sınıflandırmışlardır. Kardiyak anomali olguların yaklaşık 1/3 'nde var olup en sık anormal pulmoner venöz dönüş gözlenmektedir, bunu hipoplastik sol kalp sendromu izler. Ancak her iki patolojinin ortak noktası pulmoner venöz obstrüksiyona neden olmalarıdır. Kardiyak patolojinin olmadığı tipe diğer konjenital anomaliler eşlik edebilir (polikistik böbrek, konjenital ichthyosis).

Kardiyak patolojinin olmadığı tip ise ikiye ayrılmaktadır:

- A) erken klinik başlangıç gösteren (respiratuvar distres postnatal 24 saatte başlar)

B) geç klinik başlangıç gösteren (semptomlar doğumdan günler veya aylar sonra başlar)

*** PULMONER & LENFOMA & PRİMER:**

Tüm primer akciğer tümörlerinin % 0.3 'nü oluşturur. Primer lenfomalar içinde düşük grade 'li küçük lenfositik lenfomalar birinci sırayı alırken (% 50-90) bunu sırasıyla anjiyosentrik immünoproliferatif lezyon/lenfomatoid granülomatozis ve büyük hücreli lenfomalar izlemektedir. Büyük hücreli B hücreli lenfomalar, pulmoner lenfomaların yaklaşık % 20 'sini oluştururlar ve genellikle kendilerini iyi sınırlı kitleler ile prezante ederler. Nekroz odakları, mitoz ve atipi oldukça sıktır. Alveolleri doldurur tarzda gelişim göstererek tümöral pnömoni oluşturabilirler. T hücreli primer akciğer lenfomaları ise oldukça nadirdir (% 3). Bunlar genellikle anjiyoimmünoproliferatif lezyon grade 3 olgularıdır.

Pulmoner lenfomalarda hiler lenf nodu tutuluşu ancak % 25-32 düzeyinde kalmaktadır. Bununla beraber büyük hücreli lenfomalarda bu oran % 50 'ye çıkmaktadır.

*** PULMONER & LİGAMAN:**

Plevra yaprakları hiluslarda birleşip dyafragma kadar uzanarak pulmoner ligamenti oluştururlar.

*** PULMONER & MYOEPIİELYOMA:**

Akciğerin nadir görülen bir beniyın tümörüdür. Tümörün histolojisinde içte kübik yada silendrik, dışta bazal poligonal hücrelerle döşeli duktal yada papiller yapılarla karakterize glandüler yapılar mevcuttur. Füziiform hücrelerden oluşan bantların birbirlerini çaprazladığı göze çarpabilir. Pleomorfizm ve mitoz nadirdir. S-100 protein nükleer ve sitoplazmik olarak pozitifdir.

*** PULMONER & NODÜL:**

2-30 mm. çapında homojen, düzgün sınırlı, ovoid veya yuvarlak opasitelerdir.

*** PULMONER & NODÜL & MULTİPL:**

- 1) Metastaz (Böbrek veya testis karsinomu, sarkom, maliyn melanom, trofoblastik kanser)
- 2) Kist hidatik
- 3) Bronkoalveoler cell karsinom
- 4) Bronkojen tüberküloz
- 5) Metastatik apseler
- 6) Nocardia pnömonisi
- 7) Allerjik bronkopulmoner asperjillozis
- 8) Mukus tıkaçları
- 9) Sarkoidoz
- 10) Wegener granülomatozu
- 11) Romatoid artrit
- 12) Lenfoma
- 13) Kaposi sarkomu
- 14) Lenfomatoid granülomatoz
- 15) Primer amiloidoz
- 16) Pulmoner arteriyovenöz anevrizmalar
- 17) Kaplan sendromu
- 18) Progressif masif fibrozis

*** PULMONER & NODÜL & SOLİTER: COİN LESİON**

Oval veya sferik, lobüle, düzgün sınırlı, homojen, çapı 4 cm 'den küçük opasitelerdir. Bazı yayınlarda ise şu şekilde tarif edilmektedir. Çapı 4 cm 'yi geçmeyen, tamamıyla akciğer dokusu tarafından sınırlanmış, pnömoni, atelektazi ve hiler lenfadenopatinin eşlik etmediği akciğer lezyonlarıdır (Koşar F ve ark. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 453-62)

Akciğerin periferik alanlarındaki bir tümörün radyolojik olarak görülebilmesi için çapının 4-5 mm 'ye kadar büyümesi gerekir. İki misli büyüme zamanı habis tümörlerde ortalama 6 ay iken selim tümörlerde 18 ay civarındır.

*** PULMONER & NODÜL & SOLİTER & ETİYOLOJİ:**

Pulmoner soliter nodül nedenleri: Bronş karsinomu, metastaz, karsinoid, silendroma, hamartom, leiomyom, fibrom, nöral tümör, tüberküloz, aspergillom, hidatik kist, akciğer absesi, histoplazmoma, aspirasyon pnömonisi, romatoid nodül, Wegener granülomatozu, arteriyovenöz malformasyon, sekestre segment, enfarktüs, bronş kisti, bronş adenomu, granülom, asperjilloma, organize pnömoni, eozinofilik granülom.

Soliter pulmoner nodüllerin % 40-50 'si malignittir. Nodül çapı 4 cm 'in üstündeysen malignite olasılığı % 90 'lara ulaşmaktadır (Rubins JB, Rubins HB. Chest 1996; 109: 100-3). Nodülde kalsifikasyon bulunması selim olasılığı kuvvetlendirir de çap 3 cm 'in üzerinde ise BT dansitometri ile ölçülen kalsifikasyon paternine güvenilmemelidir (Lillington GA, Caskey CI. Clin Chest Med 1993; 14: 111-9).

Pulmoner soliter nodülün çapı 5 cm 'den büyükse: Bronş karsinomu, karsinoid tümör, hidatik kist, lenfoma, akciğer metastazı, romatoid nodül, kömür madencileri pnömokonyozu düşünülmelidir. Soliter pulmoner nodülün içinde kalsifikasyon varsa: yavaş büyüyen bir karsinom, bazı akciğer metastazları, hamartom, tüberküloz, histoplazmoma ilk planda düşünülmelidir. Soliter pulmoner nodülün kuyruğu varsa granülom veya arteriyovenöz malformasyon düşünülür. Tüberkülozun çevresinde küçük satellit lezyonlar vardır. Fibrom ve nörojenik tümörler genellikle ekstrapulmonerdir. Romatoid nodüller sıklıkla subplevral yerleşimlidir.

*** PULMONER & NODÜL & SOLİTER & PROGNOZ:**

Konvansiyonel yöntemlerle tanı konulamayıp diyagnostik torakotomiye verilen soliter pulmoner nodül vakalarının 1/3 'ü benign çıkmaktadır. İki yıl süresince radyolojik olarak progresyon göstermeyen soliter nodüller, çok nadir durumlar dışında, benign olarak kabul edilirler.

*** PULMONER & NODÜL & SOLİTER & TANI:**

Balgam sitolojisiyle ancak % 10-20 vakada tanı konulabilmektedir. Bronkoskopiyle görülebiliyorsa tanı değeri % 90 civarındır. Balgam sitolojisi en fazla epidermoid karsinomda etkilidir. Bunun muhtemel sebebi, bu karsinomların santral yerleşmeleri ve maliyn hücrelerin dökülme eğiliminde olmasıdır.

Ekstratorasik bir maliyn hastalığı olanların % 50-70 'nde bu soliter nodül, metastazdır. Anamnezde travma (hematom) olması veya tüberküloz geçirip geçirmediği (tüberküloz) sorulmalıdır.

Soliter pulmoner nodül çapının 2 cm. veya altında olması, kenarlarının düzenli olması, kalsifikasyon içermesi benign lezyon lehine değerlendirilir. Ancak bu her zaman geçerli değildir. Primer akciğer tümörleri bazan kalsifiye, fibrotik bir lezyondan kaynaklanabilir. Bazan de radyoterapi sonrası yada tamamen spontan olarak kalsifikasyona uğrayabilmektedir.

Bir soliter pulmoner nodülün BT tetkikinde yağ dokusu tesbit edilebilirse, bu veri hamartom için patognomonik kabul edilir. Hamartomların % 25 'i kalsifikasyon içermektedir ve özellikle de bu kalsifikasyon "pop corn" tarzında olmaktadır.

*** PULMONER & NODÜL & TANI:**

Küçük pulmoner nodüllerin saptanmasında bilgisayarlı tomografi en duyarlı radyografik tekniktir. Bir çalışmada nodüllerin % 74 'ü metastatik % 9 'u primer bronş karsinomu, % 16 kadarı benign enflamatuvar hastalık olarak bulunmuştur.

*** PULMONER & ONKOSİTOM:**

Genellikle 1-3 cm. büyüklükte olup endobronşiyal veya parankimal lokalizasyon gösterebilir. Akciğer grafisinde genellikle "coin lesion" olarak gözükür.

*** PULMONER & OSTEOARTROPATİ:**

Bir çeşit paraneoplastik sendromdur. Hipertrofik pulmoner osteoartropati uzun kemiklerin periostiti, subperiostal kemik yapımı ve artriti ile karakterize bir sendrom olup ilk kez Marie ve Bamberger tarafından tanımlanmıştır (Br J Dis Chest 1960; 54: 202-209). En sık neden akciğer kanseridir. Bronş karsinomunda % 10-15 oranında görülür. En sık olarak (iyi diferansiye) epidermoid karsinomda görülür. Özellikle de periferik yerleşen, santral nekroz içeren tümörlerde sıktır. Bununla

beraber bazı araştırmacılar adenokarsinomda daha sık gözleendiğini ifade etmektedirler. Bronşektazi, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve karaciğer hastalıklarında da osteoartropati gelişebilmektedir.

Literatürde 1/3 olguda eklem belirtilerinin lokal kanser bulgularından önce ortaya çıktığı bildirilmiştir. Hipertrofik pulmoner osteoartropati kanser tanısından 1-36 ay önce saptanabilmektedir. Hipertrofik pulmoner osteoartropatide lezyonlar genellikle uzun kemiklerin distalini tutar. En sık radius, ulna (% 80), tibia-fibula (% 74-80), femur (% 50) iken falanksalar (çomak parmak) % 25-35 arasında tutulmaktadır (Solunum Hastalıkları 1992; 3: 285-91).

El-ayak parmakları, bilek ve dizlerde eklem ağrıları, şişliği, sertliği ve derin kemik ağrıları vardır. Radyolojik incelemede uzun kemiklerde subperiostal yeni kemikleşme çizgileri ve kalsifikasyonlar gözükür. Temel patolojik süreç, proliferatif subperiostit ve konnektif doku kalınlaşmasıdır. Periostit ile birlikte kol ve bacak uzun kemikleri distal uçlarında periost altında simetrik yeni kemik oluşumları izlenir. İlerlemiş olgularda el, ayak, yüz kemikleri ve kostaların da hastalığa katılmasıyla akromegaliye benzer bir klinik tablo meydana gelebilir. Diz, el ve ayak bileği eklemlerinde sinovite bağlı olarak çoğunlukla duru ve yapışkan bir sıvı toplanır. Bu olgularda aynı zamanda jinekomasti ve nadiren de burun kökünde kalınlaşma ve büyüme görülebilir.

Patogeneizde humoral faktörlerin rolü kuvvetlidir. Çünkü tümör rezeksiyonu sıklıkla osteoartropati remisyonu ile sonuçlanır. Ancak osteoartropati sürecine nöral faktörler de yardımcıdır. Çünkü inoperabl akciğer kanserinin olduğu tarafta uygulanan vagotominin osteoartropatide remisyon yaptığı da bildirilmiştir (Martinez-Lavin M et al. J Rheumatol 1992; 20: 1386-7).

*** PULMONER & ÖDEM & ETİYOLOJİ:**

1. Sol kalp yetmezliği
2. ARDS
3. Yükseklik hastalığı
4. Eroin, metadon, salisilat
5. Gastrik sıvı aspirasyonu
6. Amniyotik sıvı embolisi
7. Toksik gaz inhalasyonu (Klor, fosgen, SO₂, azot protoksit, nitrojen oksitleri)
8. Reekspansiyon akciğer ödemi
9. Nörojenik (epilepsi, kafa travmaları)

*** PULMONER & ÖDEM & FONKSİYON:**

Akciğer ödeminde akciğer kompliyansı düşer. Bu yüzden FVC. azalır. Akciğerde konjesyon arttıkça, bununla orantılı olarak rezidüel volüm de düşer. Akciğer ödemi belirginleştğinde peribronşiyal ödem nedeniyle havayolu direnci 3-4 kat artar. Esnek olmayan direncin artması nedeniyle maksimum ekspirasyon_ortası akım hızı ve maksimum solunum kapasitesi düşer. Tüm bu nedenlerden dolayı akciğer ödeminde solunum işi olağanüstü artmıştır.

*** PULMONER & ÖDEM & İLAÇ:**

İlaçlara bağlı pulmoner ödem genellikle endotel hücre hasarı sonucunda akciğer mikrovasküler sistem permeabilitesinin artmasıyla meydana gelen nonkardiak pulmoner ödem şeklindedir. Özellikle sitotoksik ilaçlar, aspirin (45 mg/l 'nin üzerindeki serum düzeylerinde), narkotik ajanlar nonkardiak pulmoner ödeme yol açmaktadır. Hemodinamik yüklenme genellikle sol ventrikül yetmezliğiyle ortaya çıkar. Bazı ilaçlar akut sol kalp yetmezliğine yol açarak pulmoner ödeme neden olurlar. Beta adrenerejik antagonistle kalbin inotropisi ve kronotropisinde azalmaya yol açarak kalp yetmezliği ve akciğer ödeminde neden olurlar. Metaraminol ve fenilefrin gibi alfa agonistler sol ventrikül afterload 'unda akut bir artışa yol açarak pulmoner ödem yaparlar. Verapamil myokard kontraktilitesini deprese ederek akciğer ödeminin presipite edebilir. Diltizem ve nifedipin gibi diğer kalsiyum kanal blokerleri nispeten daha güvenilirdir.

Nonkardiyak pulmoner ödeme neden olan ilaçlar: Opiat deriveleri (eroın, morfin, metadon, D-propoksifen), asetilsalisilik asit (serum seviyesi 45 mg/l 'nin üzerinde), klordiazepoksit, kolşisin, sitozin arabinosid, tokolitik ajanlar (isoksiprin, terbutalin, ritodrin), amfoterisin B, amitriptilin, hidroklorotiazid, intravenöz lipid preparatları, kontrast maddeler, sülfonamidler (Kanat F ve ark. Akciğer Arşivi 2001; 4: 161-4).

Tokolitik tedaviye bağı akciğer ödemi % 4.4 oranında görülmekte olup genelde tedavinin ikinci gününde ortaya çıkar. Bu olguların % 3-10 'u mekanik ventilatöre ihtiyaç duyar, % 3 'ü ölür. Tedavide beta blokerler ve loop diüretikler kullanılmalıdır (Kanat F ve ark. Akciğer Arşivi 2001; 4: 161-4).

Kardiyojenik pulmoner ödeme neden olan ilaçlar: Volüm arttıran ilaçlar (albümin, dekstran, hipertonic NaCl, plazma protein preparatları), beta adrenerjik antagonistler (propranolol, nadolol, timolol, pindolol, metoprolol), kalsiyum kanal blokerleri (özellikle verapamil), alfa adrenerjik agonistler (metaraminol, fenilefrin, norepinefrin)

*** PULMONER & ÖDEM & KALP YETMEZLİĞİ:**

Kelebek tarzında akciğer ödemi olmasının 2 nedeni vardır:

- 1) Akciğer periferinin daha hareketli olması buradaki lenf akımına süt sağma etkisi gösterir.
- 2) Periferik alanlarda ayrıca plevranın lenfatikleri de sıvı drenajına katkıda bulunurlar.

*** PULMONER & ÖDEM & MEKANİZMA:**

Akciğere sıvı sızması daha çok postkapiller venüllerde olur. Hipoksi, akciğerlerde kapiller permeabiliteyi arttıran en önemli faktördür. Venöz dönüşü azaltan her faktör akciğer ödemi de azaltır Pulmoner ödem iki mekanizmayla meydana gelir:

- A) Permeabilite artışı
- B) Hemodinamik yüklenme

*** PULMONER & ÖDEM & NÖROJENİK:**

İlk kez 1908 'de Shanahan tarafından epileptik nöbet geçiren 11 olguda tanımlanmıştır. Nörojenik akciğer ödemi genellikle ya kafa travmalarından sonra yada kafa içi basınç artış tablolarında oluşmaktadır. İntraserebral veya subaraknoid kanamalar, menenjit, ansefalit, servikal medulla spinalis yaralanmalarından sonra da akciğer ödemi görülebilir. Diğer akciğer ödemi tablolarına göre daha erken (24-48 saat) rezorbe olur.

*** PULMONER & ÖDEM & RADYOLOJİ:**

Pulmoner ödemde Kerley çizgileri (özellikle Kerley B'ler) daha çok kardiyofrenik açıda yer alırlar.

*** PULMONER & ÖDEM & RE-EKSPANSİYON:**

Reekspansion akciğer ödemi, pnömotoraks, plevral efüzyon veya atelektaziye bağı ortaya çıkan akciğer kollapsının tedavisine sekonder gelişen bir komplikasyondur. İlk kez 1853 'de Pinault, bol plevral efüzyonun hızlı boşaltılması sırasında gelişen respiratuvar distress tablosuna "akut albüminöz ekspektorasyon" ismini vermiştir. Yaklaşık 1 asır sonra 1958 'de Carlson, bu kez pnömotoraks tedavisini takiben reekspansion pulmoner ödemi tanımlamıştır. Reekspansion akciğer ödemi hemen daima kollapsla aynı tarafta olmasına karşın kontlateral ve bilateral olgular da bildirilmiştir. Akciğer kollapsının 3 günden daha uzun devam etmesi veya plevradan fazla miktarda hava-sıvının hızla boşaltılması sonucu meydana gelir. Plevra basıncının ani olarak negatif düzeylere düşmesi sorumlu tutulmuşsa da negatif basınç uygulanmadan hatta pozitif basınçlı ventilasyonla da oluşturulmuş akciğer ekspansiyonunda aynı patoloji meydana gelmiştir.

*** PULMONER & ÖDEM & RE-EKSPANSİYON & PATOGENEZ:**

Kesin mekanizma bilinmemektedir. Olası düzenekler şunlardır:

- 1) VOLÜM KAYBI: Akciğerin kollabe olması vasküler yatak kaybı demektir. Dolayısıyla akciğer reekspanse olduğu zaman önceki volüm kaybı tolere edilemez. Yükseklik hipoksisinde 1 hafta kalmakla ekstrasellüler sıvı volümünde % 20 'lik azalma olduğu Hamon tarafından rapor edilmiştir. Sorumlu mekanizma herhalde aldosteron sekresyonunun hipoksiyle inhibe edilmesi veya ekstrasellüler sıvının intrasellüler aralığa kaymasıdır. Dolayısıyla uzamış pnömotoraksta hipoksemi de varsa değişik derecelerde ekstrasellüler sıvı volümü de azalacaktır. Kan volümünün % 25 'nin akut düşmesini tolere etmek için vücut ekstrasellüler sıvıyı intravaskülere kaydırır. Yalnız bu kompensasyon mekanizması 1 saatte % 75 oranında tamamlanır. Kesin olan bir şey varsa o da bu olgularda hipovoleminin hemodinamik instabiliteye yol açtığıdır.

2) NEGATİF İNTERSİSYEL SIVI BASINCININ ARTIŞI: Akciğer reinflasyonu sırasında perivasküler intersisyal basıncın düşmesi hidrostatik basınçta artmaya ve sıvı transudasyonuna neden olabilir. Bazı olgularda terapötik torasentez esnasında plevral basıncın -50 cm.H₂O 'ya kadar düştüğü ama reekspansiyon akciğer ödeminin meydana gelmediğini biliyoruz.

3) PULMONER ARTER BASINCINDA ARTMA: İntraplevral basıncın aniden aşırı derecede negatifleşmesi pulmoner arter kan akımında ve basıncında bir artışa yol açar. Anlamli negatif intersisyal basınç ve artmış pulmoner mikrovasküler basınçlar sıvıyı kapillerlerden intersisyum ve alveollere sürükleyebilir. Reekspansiyon sırasındaki yüksek kan akım hızının mikrovasküler permeabiliteyi bozabileceği söylenmişse de Yamazaki ve arkadaşları perfüzyon sintigrafisi tekniğini kullanarak uzamış pnömotoraksta hızlı drenaj yapıldıktan sonra 3-4 gün boyunca hala ilgili akciğer segmentinin kan akımının düşük düzeyde devam ettiğini göstermişlerdir.

4) SURFAKTANIN AZALMASI: Kollabe akciğerde surfaktanın azalacağı ve dolayısıyla yüksek yüzey geriliminin intersisyal sıvıyı alveole çekeceği söylenmişse de deneysel çalışmalar bunun doğru olmadığını göstermiştir.

5) KAPİLLER PERMEABİLİTE ARTIŞI: En olası mekanizma budur. Çünkü ödem sıvısı proteinden zengindir. Peki neden permeabilite artıyor ?

A) Reekspansiyon sırasındaki mekanik stresler vasküler porları gererek mekanik injury 'ye yol açabilirler.

B) REPERFÜZYON İNURY 'Sİ: Reekspansiyon akciğer ödeminin enaz 3 gün beklemiş kollaps olgularında olduğunu düşünürsek alveolokapiller bazal membran injury 'sinin meydana gelebilmesi için minimum 3 gün geçmesi gerektiği ortaya çıkar. Pulmoner ödem, ponksiyondan hemen sonra veya en geç 2-3 saat içinde ortaya çıkıp birkaç günde temizlenir. Göğüste baskı hissi, öksürük, dispne, taşipne, köpüklü bol miktarda ekspektorasyon başlıca semptomlardır. Toraks içine sıvının hızla göllenmesi hipotansiyon, anüri ve hemokonsantrasyona yol açar. Unilateral raller duyulur. Pulmoner kapiller wedge basıncı normaldir. Semptomlar 24-48 saat içinde progresyon gösterir. Olgu ilk 48 saat içinde ölmezse iyileşme genellikle tamdır. Akciğerin injury 'e verdiği yanıt ödem ve kollapsdır. Sonuçta oluşan hipokseminin derecesi ventilasyon/perfüzyon dengesizliğine ve intrapulmoner şanta bağlıdır. Pulmoner kompliyansın azalması ve intrapulmoner sıvı akümülyasyonu hipoksemiye yardımcı faktörlerdir. Reekspansiyon akciğer ödemi oluşmasında, reekspansiyonun derecesi, çıkarılan sıvı veya hava miktarından daha önemlidir.

Pnömotoraks drenajından sonra myokard fonksiyonun deprese olduğu bildirilmiştir. Myokard depresyonu hipotansiyona katkıda bulunur. Bu olgulara PEEP uygulanması venöz dönüşü azaltarak hipotansiyonu agrave eder. İntravasküler volüm kaybı ve myokard depresyonu kardiyovasküler sistemi iflasa sürükleyebilir. Kontrlateral pulmoner ödem gelişiminde sistemik hipotansiyon ve hipoksinin indüklediği kapiller hasarı söz konusu olabilir.

*** PULMONER & ÖDEM & RE-EKSPANSİYON & TEDAVİ:**

Sadece radyolojik olarak pulmoner ödem görünümü olanlarda tedaviye gerek yoktur. Ilımlı hipoksemi varsa nazal oksijen, ağır hipokside ise mekanik ventilasyon ve PEEP uygulanır. PEEP kollabe akciğeri açarak FRC 'yi arttırır ve intrapulmoner şantları azaltır. Myokard disfonksiyonu için dijital, ödem için steroid ve diüretik, hipotansiyon için volüm replasmanı ve inotropik ajanlar kullanılabilir. Yani uygulanacak olan tedavi destek tedavisidir. Bir çalışmada sendromun gelişiminden sonraki ilk saat içinde sürekli pozitif havayolu basıncı uygulanması patolojinin ilerlemesini durdurabilmiştir. Mortalitesi % 10-20 civarında olan re-ekspansiyon akciğer ödeminde korunmak için yavaş ve fraksiyone bir şekilde ponksiyon yapmak gerekir. Literatürde buna rağmen reekspansiyon akciğer ödemi gelişebilmiştir. Plevra basıncı -20 cm.H₂O 'ya düşünceye kadar ve plevra basıncını monitörize ederek torasenteze devam edilebilir.

*** PULMONER & ÖDEM & YÜKSEKLİK:**

Yüksek irtifalara hızlı ve enerjik bir şekilde tırmanıldığında akciğerde ödem meydana gelebilmektedir. Hastada nefes darlığı, nonproduktif öksürük ve göğüs ağrısı ortaya çıkabilir. Ağır olgularda hemoptizi, halüsinasyon, konfüzyon ve davranış bozuklukları görülebilir. Akciğer oskültasyonunda bazalarda ince raller, kardiyak oskültasyonda pulmoner odakta ikinci sesin şiddetlendiği farkedilebilir. Akciğer grafisi çekilebilirse bilateral yama tarzında pamuk atığı gibi düzensiz

infiltrasyonlar görülür. Bu infiltrasyonlar yerçekimine bağlı olarak alt zonlarda yoğunlaşmıştır. İdrarda proteinüri, EKG 'de sinüzal taşikardi, sağ aks deviasyonu, P dalgalarında sivrileşme ve ST yüksekliği görülebilir.

Hasta hemen 300 metreden daha aşağıdaki bir yere indirilmeli ve oksijenoterapiye başlanmalıdır. Beyin ödemi olanlarda kortikosteroidler kullanılır. Kalsiyum kanal blokerlerinin yüksek irtifanın tetiklediği pulmoner ödemi azaltabileceği gösterilmiştir. Hasta etkin bir şekilde tedavi edilirse 2 gün içinde bulgular kaybolur.

*** PULMONER & REHABİLİTASYON:**

Pulmoner rehabilitasyon programları multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve eğitim, egzersiz çalışmaları (alt ve üst ekstremitte egzersizleri, inspiratuvar solunum kas egzersizleri), fizyoterapi (postural drenaj, kontrollü solunum, büzülmüş dudak ile solunum, diyafragmatik solunum), ergoterapi, eğitim, psikososyal destek ve beslenme desteğini içerir. Genellikle birkaç hafta süreli bir programdır. 1997 yılında Amerikan Kardiyovasküler ve Pulmoner Rehabilitasyon Derneği, bir kılavuz yayınladı. Bu rapora göre, alt ekstremitte egzersizleri nefes darlığı ve egzersiz kapasitesini arttırıyordu (Kanıt düzeyi A). Ancak sağkalım üzerine pulmoner rehabilitasyonun etkisi bulunmamıştır. Salman GF ve arkadaşlarının (J Gen Intern Med 2003; 18: 213-21) yapmış olduğu meta-analizde pulmoner rehabilitasyon ile rutin tedaviyi karşılaştıran 20 çalışma değerlendirilmiş ve pulmoner rehabilitasyonun egzersiz toleransını arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Diğer yandan pulmoner rehabilitasyon uygulanan hastalarda 12 dakika yürüme testinin iyileşmesine karşın akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir iyileşmenin ortaya çıkmadığı bildirilmiştir (Niederman MS et al. Chest 1991; 99: 798-804).

*** PULMONER & SARKOM:**

Akciğerlerin metastatik sarkomları primer olanlardan çok daha fazladır. En sık görülen akciğer sarkomları maliyn fibröz histiyositoma ve leiomyosarkomdur. Fibrosarkom, kondrosarkom, osteosarkom, rabdomyosarkom, monofazik sinovyal sarkom, kaposi sarkomu ve primitif nöroektodermal tümör diğer pulmoner sarkomlardandır.

*** PULMONER & SEKESTRASYON: BAKINIZ BRONKOPULMONER SEKESTRASYON**

*** PULMONER & SKUAMÖZ PAPİLLOM:**

Beniyn endobronşiyal papiller bir tümördür. Tek veya multipl olabilir. Multipl olanlar larinksin papillomatozisi ile beraber bulunabilir. Multipl formda Human Papiloma virusu etiyolojik ajandır. Skuamöz papillom in situ ve invazif karsinom ile beraberlik sergileyebilir. Tümör çoğunlukla skuamöz epitelle döşelidir. Ancak bazan kübik, silindirik, siliyer veya müsinöz epitelle de örtülü olabilir. Histolojik incelemede stromal invazyon saptanmaz.

*** PULMONER & ŞANT:**

Normalde % 100 O₂, 15 dakika solutulursa alveolde PO₂: 670 mm.Hg olur. Bu durumda alveoloarteriyel oksijen basınç farkı normalde 200 mm.Hg 'yı geçmediği için arterdeki PO₂ 470 mm.Hg 'nın altında olmamalıdır. Eğer altındaysa şant var demektir. Alveol O₂ basıncıyla arter O₂ basıncı arasındaki farkın artması intrapulmoner şantın bir göstergesidir.

*** PULMONER & VARİS:**

Pulmoner venlerin lokalize genişlemeleridir. Genellikle asemptomatiktirler. Akciğer grafisinde kitle lezyonu olarak göze çarparlar. Konjenital veya edinsel olabilirler. Pulmoner venöz hipertansiyon yapan hastalıklarda, özellikle mitral kapak hastalıklarında edinsel varisler görülebilir. Edinsel etiyoloji nedeni mitral kapak hastalığı ise kapak replasmanından sonra varis küçülmektedir. Pulmoner varisler en sık sağ alt lob ve sol üst lobda görülmektedir (Toher C et al. Chest 1993; 103: 1901-3). İlk kez 1843 yılında Pulchet, pulmoner ven varisini tanımlamıştır. 1951 'de pulmoner anjiyografinin tanıda kullanılmaya başlamasıyla ilk antemortem tanı konmuştur. 1993 yılında tanıda transözefajal ekokardiyografi kullanılmaya başlanmıştır. Kadın-erkek oranı eşit olup hastalık 7-71 yaşları arasında ama en çok 40-50 yaşlarında saptanır. Postmortem histolojik çalışmalar varis duvarında yapısal defekt olmadığını göstermiştir.

*** PULMONER & VASKÜLİT & İLAÇ:**

Anoreksijenik amaçla kullanılan Aminorex 'in yoğun pulmoner vaskülitte yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca alfa adrenerejik nazal sprey kullanan hastaların otopsilerinde interstisyel fibrozis ve pulmoner kapiller obliterasyonlar görülmüştür.

*** PULMONER & VEN:**

Pulmoner venler alveoler kapiller ağdan başlarlar. Segment anatomisine uymazlar. Hilusa yaklaştıkça pulmoner venler bronşları izler ve anteromediyalde seyrederek. Her bir akciğerden 2 adet olmak üzere toplam 4 adet pulmoner ven sol atriya girer. Pulmoner venler interlobüler septalar içinde ilerler ama bronş ağacı boyunca gitmezler. Pulmoner venlerin ince, fibröz bir adventisyası vardır. Venler segment anatomisine fazla uymazlar. Bronşiyal arterler aort veya üst interkostal arterlerden köken alırlar. Derin bronş venleri pulmoner venlerle geniş iştirakler gösterir. Bronş arterleriyle gelen kanın ancak bir kısmı bronş venleriyle geri dönmekte, çoğu ise pulmoner venlere akmaktadır. Yüzeyel bronş venleri ise ekstrapulmoner bronşları, visseral plevrayı ve hilus lenf bezlerini drene eder. Yüzeyel ve derin bronş venleri pulmoner venlerle anastomoz yaparlar.

*** PULMORENAL SENDROM:**

Diffüz alveoler hemoraji ve böbrek yetmezliği ile seyreden hastalıklardır.

*** PULMORENAL SENDROM & ETİYOLOJİ:**

- 1- Küçük damar vaskülit (Wegener Granulomatozisi, Churg-Strauss sendromu, mikroskobik polianjiitis ANCA pozitif olanlardır. Goodpasture sendromu, poliarteritis nodosa, Henoch-Schönlein purpurası, Takayasu arteriti, Kawasaki hastalığı, dev hücreli arterit ANCA negatif olanlardır)
- 2- Romatolojik otoimmün hastalıklar (Sistemik Lupus Eritematosus, romatoid artrit, skleroderma, kriyoglobulinemi)
- 3- Malinyiteler
- 4- Sepsis sendromu
- 5- Streptokok, tüberküloz

*** PULMORENAL SENDROM & TANI:**

Hastanın serumu normal böbrek dokusu ile enkübe edilip floresan etiketli anti-insan IgG ortama eklenir. Anti-glomerüler bazal membran antikor varlığı bu test ile birkaç saatte anlaşılır. Kreskentli glomerülonefrit nonspesifik bir bulgu olsa da glomerüler kapillerler boyunca lineer IgG birikimi Goodpasture sendromunda tanı koydurucudur. Ancak testin % 40 gibi yüksek oranda yanlış pozitifliği vardır. Bu nedenle serumda antikorların aranması için ELISA gibi daha hassas testlerin kullanılması önerilmektedir. Anti-glomerüler bazal membran antikorları olanların % 38 'inde p-ANCA saptanabilir. Serolojik testler negatif gelmişse böbrek biyopsisi yapılmalıdır (Bolton WK. Kidney Int 1996; 50: 1753-66)..

*** PULMORENAL SENDROM & TEDAVİ:**

Pulmorenal sendromlu olguların çoğu sonunda sistemik steroid ve immünosupresif tedavi alır. Goodpasture sendromlu olgularda ise plazmaferez hemen uygulanırsa son dönem böbrek yetmezliği gelişimi önlenir. Goodpasture sendromu olan biri hemoptizi ile gelmişse plazmaferez rutin yapılmalıdır. Çünkü bu durumda hemoptizi fatal olabilir (Bolton WK. Kidney Int 1996; 50: 1753-66).

*** PULSAR: NÖTRON YILDIZI**

Bunlar son derece yoğun nötron yıldızlarıdır. Pulsarlar yayınladıkları ışımanın şiddeti periyodik olarak değişen noktasal radyo kaynakları şeklinde ortaya çıkarlar. Bazı hallerde bu periyot bir saniyeden daha kısa, diğer hallerde ise birkaç saniyedir. Periyotlar göze çarpmak bir sabitlik gösterirlerse de asırlık değişimlerin olduğu ortaya konmuştur. Radyo yayınları yarıçapı çok küçük hatta bir beyaz cücenin yarıçapından bile küçük olan ve dönen bir yıldızdan kaynaklanmaktadır. Ayrıntılı incelemeler pulsarların, yarıçapları 10 km. civarında olan, bir saniye mertebesinde bir periyotla dönen ve yüzeylerinde güçlü bir manyetik alan bulunan bir tür yıldız olduklarını ortaya koymuştur. Radyo yayınları dönme ile manyetik alanın birleşmesinden oluşmaktadır. Pulsarlardaki madde yoğunluğunun 10 üzeri 14 gr/cm³ olduğu bulunmuştur.

*** PULSE DOPPLER:**

Bir ekokardiyografi tekniğidir. Bir akış bozukluğunun lokalizasyonuna veya nispeten küçük bir bölgeye ait hız bilgilerinin kaydedilmesine duyulan ihtiyaç nedeniyle geliştirilmiştir. Bu teknikte bir tek kristal, ultrases dalgasını yayar ve önceden belirlenmiş bir süre bekledikten sonra algılar. Yansıyan sinyaller yalnızca bu gecikme süresiyle ses hızının çarpım sonucunun yarısına eşit olan bir derinlikten kaydedilir. Bu teknik genellikle aynı transdüserden faydalanan iki boyutlu görüntüleme tekniğiyle birleştirilir ve böylece hızların kaydedildiği bölge, ekrandaki görüntü üzerine bir "örnek hacim" yerleştirilip yaklaşık olarak lokalize edilebilir. Pulse Doppler tekniği, sol ventrikülün diyastoldeki hareketlerinin gösterilmesinde ve efektif kapak deliği alanının, kalp dakika hacminin ve intrakardiyak şantların hesaplanmasında kullanılır.

*** PULSE OKSİMETRE:**

Kulak memesi veya parmak gibi kan dolaşımı fazla olan dokulardan ışığın absorpsiyonu yoluyla arteriyel oksihemoglobin saturasyonunun ölçülmesi esasına dayanır. Hemoglobinin oksijensiz saturasyonuna göre optik dansitesindeki değişimleri 2 dalga boyunda (kırmızı ve infrared) algılar. Oksihemoglobin deoksihemoglobine göre kırmızı ışığı daha az absorbe eder. Kırmızı ötesi dalga boylarında ise bunun tersi olur. Okunan saturasyon değerinde ± 5 'lük hata payı olabilir. Saturasyon % 75 'in altında veya % 95 'in üzerinde duyarlılığı düşer. Oksihemoglobin ile karboksihemoglobini ayırt edemediği için karbonmonoksit zehirlenmesinde kullanılmaz. Dolayısıyla karbonmonoksit zehirlenmesiyle gelen birinde kan gazında SaO₂ % 50 iken pulse oksimetrede % 90 gözükabilir. Methemoglobinemi, sarılık, hiperpigmentasyon durumlarında yanlış sonuç verebilir. Kalibrasyon gerektirmemesi, hastaya bağlandıktan 15 saniye sonra sonuç verebilmesi, aynı zamanda nabzında gösterilmesi önemli avantajlardır.

*** PULSUS PARADOKSUS:**

İnspiryumda nabız şiddetinin azalmasıdır. Perikardit ve status astmatikusta görülebilir. İleri dereceli havayolu obstrüksiyonlarında saptanabilir. İnspiryumda sistolik basınç ekspiryuma göre en az 10 mm.Hg düşmüştür.

*** PÜRİNERJİK SİSTEM:**

Transmitteri ATP olan nöron sistemidir. Normalde bronş tonusunda hakim olan vagal etkiyi regüle eden sistemdir.

*** PÜY:**

Pürülan eksudadır. Bol lökosit, parankimal hücre kalıntıları taşıyan proteinden zengin yangısal bir eksudadır. Bol lizozomal enzim içerir.

*** PYELONEFRİT:**

Kaliksiyel deformiteye yol açmış kronik pyelonefritte mikrop medulla 'da yerleşmiş demektir. Renal medullanın kanlanması düşük, C3 düşük ve NH₃ fazladır. Bu nedenlerden dolayı mikrobu temizlemek zordur. Akut pyelonefritte idrarda bol lökosit, bol bakteri, bol granüle silendir vardır. Beta-2 mikroglobulin ve CRP kanda artmıştır.

*** PYLOR STENOZU:**

Pylor stenozunda hasta kusar ama safra yoktur. Midenin peristaltik dalgaları artar ve deriden görünebilir. Buna "Kusmaul belirtisi" denir. Bunu uyandırmak için karın duvarına vurmak yeterlidir. Pylor stenozu ileri dönemlerinde mide dilate olunca klepotaj alınabilir. Gıdasız susuz kaldıkları için genel durumları bozulur. Hasta zayıf, derisi kurudur. Opak madde verince midede çanak görünümü olur. Normalde mide 3 saat içinde boşalmalıdır. Ülser, tümör, arteria mesenterica superior sendromu, annüler pankreas pylor stenozuna yol açabilir.

*** Q ATEŞİ:**

Rickettsia burneti (Coxiella burneti) ile meydana gelen başlıca ateşle kendini gösteren bir hastalıktır. Q humması, pnömoni, hepatit ve nadir olarak endokardit yapan sistemik bir enfeksiyondur. İlk

kez Avustralya 'da Queensland 'de mezbaha işçilerinde ateşli bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Q adının konmasının nedeni "query" (soru işareti) kelimesinden gelmektedir. İlk bulunduğu hangi ajan patojenle bu tablonun meydana getirildiği bilinemediği için bu ad verilmiştir.

*** Q ATEŞİ & EVRİM:**

Hastalık keçi, koyun ve sığırla uğraşanlarda görülen bir meslek hastalığıdır. Mikroorganizmanın doğal rezervuarı kemiricilerdir. Keneler rickettsia 'ları kemiricilerden alır. Kemirici keneleri koyun ve sığırları ısırırlar. Koyun ve sığırların keneleri ajanı alırlar ve barsaklarında üretirler. Bu kenelerin ezilmesiyle hayvan tüylerine bulaşıp kalkan tozların inhalasyonu yoluyla insan vücuduna girerler. Hastalık laboratuvar elemanlarında da görülebilir. Nadiren insandan insana bulaşabilir. Binek araçlarından çevreye dökülen dışkı vs. ile endemilerin oluşabileceği belirtilmektedir.

*** Q ATEŞİ & KLİNİK:**

Hastalık 2-5 haftalık bir enkübasyon döneminden sonra aniden üşüme, titremeye yükselen bir ateşle başlar. Baş ağrısı ve myalji çoğu zaman vardır. Bulantı, kusma ve diyare görülebilir. Hastalananların % 8 'nden azında pnömoni meydana gelir. Hepatosplenomegali görülebilir.

Coxiella burneti 'ye bağlı pnömoni, viral pnömonileri andırır. Mikroorganizma intersisyal pnömoni yapmaktadır. Özellikle alt loblarda, segmental veya subsegmental dağılımlı homojen infiltrasyonlar en sık gözlenen bulgulardır. Kan lökosit değeri sıklıkla normaldir. Hastalık 2-4 hafta, röntgen bulguları 4-5 hafta sürer.

*** Q ATEŞİ & TANI:**

Birçok Rickettsia hastalığının tanısında pozitif çıkan Weil-Felix reaksiyonu Q ateşinde ne yazık ki negatiftir. Coxiella burneti, enfeksiyonun farklı evrelerinde 2 antijenik polisakkarit üretir. İlk önce antifaz-II, daha sonra antifaz-I antikoru ortaya çıkar. Akut enfeksiyon tanısının konulabilmesi için antifaz-II antikorunda 4 katlık artışın olması yeterlidir.

*** Q ATEŞİ & TEDAVİ:**

Tedavide 2 hafta süreyle tetrasiklin (2 gr/gün), Doxycyclin (200 mg/gün), veya eritromisin (2 gr/gün) kullanılabilir. Tedavi edilmezse ateş 2-14 günde yatışır ama konvalesans uzamaktadır. Tedavi edilmemiş olgularda mortalite % 1-2 gibidir. Başlıca komplikasyonlar myokardit, üveit, epididimo-orşit ve meningoensefalittir.

*** QUECKENSTEDT TESTİ:**

Beyin-omurilik sıvısı akımındaki bloğu göstermeye yarayan bir testdir. Lomber ponksiyon esnasında juguler venlere basmakla beyin-omurilik sıvı basıncı artmaz. Beyin-omurilik sıvı akımında blok oluşunca albüminositolojik dissosiasyon ortaya çıkar.

*** RADİKAL MİDE REZEKSİYONU:**

Mide, bölgesel lenf nodları, dalak, omentum minus ve majus çıkartılır.

*** RADİYAL SİNİR:**

Dirsek basısı radyal siniri sıkıştırabilir.

*** RADYASYON:**

İyonizan radyasyon, elektromanyetik dalgalar (x ve gamma ışını) veya partiküller (alfa, beta ışınları ve protonlar) olmak üzere iki çeşittir.

*** RADYASYON & AKCİĞER FİBROZİSİ:**

Radyasyon fibrozisinin oturması radyoterapiden 6-12 ay sonra kadar ortaya çıkan bir süreçtir. Öncesinde radyasyon pnömonitisi olması şart değildir. Başlıca restriktif paternle karakterizedir. Yeterince yaygınsa dispne, kor pulmonale, solunum yetmezliğine neden olabilir. Akciğer grafisinde ışınlanmış alanda lokalize fibrotik gölgeler görülür. Tedavide kortikosteroidler kullanılmaktadır. Ancak fibrotik doku oluştuktan sonra kortikosteroidin etkinliği pek kalmamaktadır.

*** RADYASYON & BİYOLOJİ:**

İyonizan radyasyon temasa geldiği atom ve moleküllerde elektronların yerini değiştirdiğinden iyonizasyona sebep olur. Radyasyona bağlı doku hasarı suyun hidroliziyle oluşan serbest radikallerin indüksiyonuyla olabileceği gibi doğrudan DNA hasarı da yapabilir.

İyonizan radyasyonun biyolojik etkileri hücre siklusunu durdurmak, hücre ölümünü programlamak, kromozomal kırılma, gen amplifikasyonu veya delesyonu şeklindedir (Öğüş C ve ark. Toraks Dergisi 2003; 4: 205-7).

*** RADYASYON & DOZ:**

1986 yılında radyasyon dozları SI (Standardizasyon İnternasyonal) tarafından yeniden belirlenmiştir. Buna göre havadaki radyasyonun derecelendirilmesinde “roentgen”, dokuların absorbe ettiği radyasyona geleneksel olarak “rad” (radiation absorbed dose) denilse de SI bunun yerine “gray” kullanılmasını önermiştir. 1 Gray (Gy), ışınlanan maddenin 1 kilogramda 1 jul ‘lük enerji birikimine neden olan radyasyon miktarıdır. 1 gray 100 rad ‘a eşittir. Işınlanan objenin 1 gramının absorbe ettiği enerji 100 erg ise absorpsiyon dozu 1 rad ‘dır. 1 Rem ise, canlı maddenin her gramında 1 rad ‘lık enerji birikimine yol açan X ışını ile aynı biyolojik etkinliğe sahip ışın miktarıdır. Diğer yandan canlı dokuların absorbe ettiği radyasyon için eskiden kullanılan birim olan rem (roentgen equivalent of man) yerine SI “sievert” birimini önermiştir. Radyasyonla uğraşan kişilerin alabilecekleri maksimum vücut dozu 5 Rem/yıl ‘dır.

İki yönlü akciğer grafisi çekilmesiyle maruz kalınan radyasyon 0.006-0.25 mSv iken standart toraks BT ‘de 3-27 mSv olarak belirtilmektedir. Toraks BT ‘de maruz kalınan radyasyon dozu 50-500 akciğer grafisi çekilmesiyle sağlanabilmektedir. Diğer yandan yüksek rezolüsyonlu BT ile konvansiyonel BT ‘ye göre daha az radyasyon alınmaktadır. Bir yüksek rezolüsyonlu BT ‘de alınan radyasyonun 10-20 adet akciğer grafisine eşit olduğu bildirilmiştir. Meme standart BT ile 21 rad alırken YRBT ile 3.1 rad ışın almaktadır (Öğüş C ve ark. Toraks Dergisi 2003; 4: 205-7).

*** RADYASYON & ENTEROPATİ & KLİNİK:**

Radyoterapi bitiminden enteropati oluşumuna kadar 2 ay ile 5 yıl arasında bir zamanın geçtiği bildirilmektedir. Semptomların radyoterapiden 30 yıl sonra ortaya çıktığı nadir olgular da vardır. Gastrointestinal traktusun radyasyona duyarlılığı şöyledir: Duodenum, jejunum, ileum, özefagus, mide, kolon, rektum.

Akut dönemde kramp tarzında karın ağrıları, bulantı, kusma ve ishal görülürken kronik dönemde ülserlere bağlı gastrointestinal kanamalar, striktüre bağlı obstrüksiyon semptomları veya fistül semptomları görülebilir. Olguların % 70 ‘nde barsak motilitesinin artmasına bağlı kronik şikayetler mevcuttur. Jinekolojik malinyiteler nedeniyle yapılan pelvik radyoterapide intestinal yaralanmaların % 75 ‘i rektosigmoid bölgededir.

*** RADYASYON & ENTEROPATİ & KOMPLİKASYON:**

- 1) Abdominal veya pelvik radyoterapi sonrası ince barsaklarda ciddi radyasyon yaralanmaları % 2-5, kalın barsaklarda % 11-18 oranında gözlenmektedir.
- 2) İnce barsağı tutan radyasyon enteropatilerinde en sık görülen komplikasyon darlıktır. Bu da özellikle orta veya distal ileumda meydana gelmektedir.

*** RADYASYON & ENTEROPATİ & PATOLOJİ:**

Akut dönemde mukozada ödem, hiperemi, hücre nekrozu ve sonuçta mukozal deskuvamasyon ve ülserasyonlar görülür. Kronik safhada gelişen vaskülitler ve intersisyal fibrozis nedeniyle intestinal nekroz, perforasyon, fistülizasyon ve obstrüksiyon gelişebilmektedir.

*** RADYASYON & ENTEROPATİ & PROFİLAKSİ:**

Uygun hasta seçimi, hastaya göre doz seçimi ve tedavi uygulanacak alandaki ince barsak volümünü azaltacak yöntemler (barsakları bir file içine alarak tedavi alanından uzaklaştırmak gibi) ile radyasyonun dokulara vereceği zarar azaltılmaya çalışılır.

*** RADYASYON & ENTEROPATİ & PROGNOZ:**

Radyasyon enteropatisi progressif olduğundan kötü seyirlidir. Yaralanma mukozadan başlayarak serozaya doğru ilerlemektedir. Hücre turnover zamanı bozulmuştur.

*** RADYASYON & ENTEROPATİ & TEDAVİ:**

Akut yaralanma sonrası uygulanacak tedavi semptomatik medikal tedavidir. Kronik yaralanmalarda cerrahi gerekiyorsa konservatif cerrahi yöntemler uygulanmalıdır. Kronik olgularda sonuçta cerrahi işlem kaçınılmazdır. Genel olarak rezeksiyon, by-pass veya enterolijis yapılagelmektedir. Ameliyat esnasında serozada telenjektazi ve barsak duvarında fibrozisin görülmesi radyasyon hasarının bir ifadesidir. Seroza kısalmış mezenter ile birlikte opak, beyaz, köselemsi görüntüdedir ve manipülasyon esnasında kolaylıkla yaralanmaktadır.

Kronik yaralanmalarda ince barsak obstrüksiyonu tek ve dar bir alanda yer alıyorsa rezeksiyon ve primer anastomoz en ideal seçimdir. Fakat genellikle hastalık yaygın olmaktadır. Bu durumda gastrointestinal by-pass uygulanması önerilmektedir.

Perforasyonda mümkün olduğunca konservatif cerrahi yöntem seçilmelidir. Bu durumda eksteriyorizasyon uygulanacak en iyi yöntemdir. Enterik fistüllerde başlangıçta konservatif gidilmelidir. Bu fistüller nadiren kendiliğinden kapanırlar. Bu durumda önerilen işlem: primer kapatma, rezeksiyon, by-pass veya eklüzyon yöntemlerinden biridir. Eklüzyon işleminde en yüksek başarı oranı verilmektedir.

Kalın barsak lezyonlarında rezeksiyon sonrası koruyucu kolostomi önerilmektedir. Eğer lezyon rektum alt bölümlerinde ise Hartmann operasyonu seçilecek en kısa işlemdir.

*** RADYASYON & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Eozinofil lökositler radyasyona verilen enflamatuvar cevaba katılan hücrelerdir. Ultraviolet-A ve B radyasyonları ciltte endotelial şişme ve eozinofil lökosit infiltrasyonu yaratmaktadır. Bununla beraber ultraviolet-A radyasyonu uygulanan atopik dermatitlilerin kan ECP düzeylerinin anlamlı derecede azalması nedeniyle bu radyasyonun eozinofil degranülasyonu üzerinde inhibitör etki yarattığı sanılmaktadır.

*** RADYASYON & FİZYOLOJİ:**

Hücre içi kimyasal radikaller oluşturarak (% 70-80) ve doğrudan DNA zincirini kırarak (% 20-30) etkisini gösterir. Hipoksi, tümör hücrelerinin radyoterapiye hassasiyetini azaltır. Hipoksi ortadan kaldırılır hatta hiperoksi yaratılırsa tümör hücreleri tekrar radyosensibl olurlar.

Radyasyona karşı en duyarlı organ hematopoetik sistem olup bunu gonadlar, tiroid ve lens izlemektedir.

*** RADYASYON & GEBELİK:**

Pek çok doktor gebelikte radyasyonun fetus üzerine etkilerinden dolayı radyolojik incelemeler uygulamaya çekinir. Ancak uygun koruma ile, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, spiral CT, pulmoner anjiyografi uygulanabilir. Eğer bu üç test de aynı hastada uygulanırsa, toplam radyasyon dozu 500 mrad (500 mikroGy) 'in altındadır.

*** RADYASYON & MAST HÜCREŞİ:**

Yirmi dakikalık aralarla 835 MHz'lik elektromanyetik radyasyona maruz bırakılan mast hücrelerinde DNA sentezi ve replikasyon hızının arttığı, aktin filamanlarında ayrışma olduğu ve hücre morfolojisinin bozulduğu gözlenmiştir.

Radyasyon enteropatisi TGF – beta immünoreaktivitesinde artma ve mast hücre hiperplazisiyle karakterizedir. Karına yapılan radyasyona karşı organizmanın verdiği ilk reaksiyonlardan birisi de mast hücre degranülasyonudur. Bu yanıt bifazik olup ilk faz radyasyondan sonraki 30 dakika içinde meydana gelirken geç faz 5-12 saat sonra başlayıp en az 10 gün sürmektedir.

Radyasyon injury 'sine uğramış akciğer dokusunda, erken dönemdeki değişikliklerden mast hücre ve makrofajlardan salınan histamin, prostaglandin ve lökotrienlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber mast hücrelerinin radyasyonun geç dönemlerinde, muhtemelen radyasyon fibrozisi sürecinde de roller alması muhtemeldir. Radyasyona maruz bırakılan sıçanlarda 4. hafta civarında tektük granül içeren immatür görünüşlü mast hücrelerinin akciğerde hiperplaziye

uğradığı, 8. hafta civarında normalin 40-200 katına ulaştıkları gözlenmiştir. İrradiasyondan 4-8 hafta sonra ise progressif fibrozisin yerleştiği izlenmiştir.

Kılları temizlenmiş fareler uzun süreli ultraviole-B radyasyonuna maruz bırakılınca dermal mast hücrelerinin sayıca ve büyüklükçe arttığı gözlenmiştir. Ultraviole-B radyasyonu mast hücreleri üzerine sadece hiperplazik ve hipertrofik etkiler göstermekle kalmaz, aynı zamanda degranülasyonu da tetikler ve TNF-alfa salınımına yol açar. Mast hücre degranülasyonundan 2 saat sonra endotelde ELAM-1 (CD62E) ve ICAM-1 (CD54) ekspresyonu meydana gelmektedir. Epidermal keratinositler ancak ılımlı miktarlarda TNF-alfa salgılayabilecekleri için akut güneş yanıklarından büyük ölçüde dermal mast hücrelerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Güneş yanığında mast hücre dışı faktörler de önemlidir. Ultraviole-B radyasyonuna maruz bırakılan insan deri kültürlerinin histamin sensitivitesi artmaktadır. Radyasyona maruz bırakılan kültürde kontrol kültürüne göre histamine bağlı prostaglandin sentezi 6-8 kat artmıştır. Ultraviole-B radyasyonu, peritoneal mast hücrelerinde intrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki artışı supresse ederek substans-P bağımlı histamin salınımını inhibe etmektedir.

*** RADYASYON & PNÖMONİTİS:**

Akciğere radyoterapi uygulamasından 2-3 ay sonra dispne, öksürük ve göğüs ağrısı ile ortaya çıkar. Bu süre 4000 Rad 'ın üzerindeki her 1000 Rad için 1 hafta kısalabilir. Toraksa radyoterapi alanların % 5-15 'nde görülür. Radyasyon pnömonitisinin ciddiyeti, radyasyona maruz kalan akciğer alanına, total radyasyon dozu ve fraksiyonuna, bleomisin, busulfan gibi ajanların kullanılıp kullanılmamasına göre değişir.

Radyasyonun akut etkileri, radyasyon alanının dışındaki akciğer alanlarını da kapsayacak şekilde ve sitotoksik cevabı taklit eden histolojik değişikliklerle beraberdir. Genellikle 4000 cGy 'in üzerindeki dozlarda görülür. Radyasyon tedavisinin başlangıcından 3-8 hafta sonra ortaya çıkan ateş, bu sürecin habercisidir ve kortikosteroidlere rağmen hızla progresyon göstererek ölümle sonuçlanabilir. Göğüs ağrısı beraberinde var olabilecek bir plöreziye veya radyasyona sekonder kemik nekrozuna bağlı olabilir. Akciğer grafisinde ışınlanan alanda belli belirsiz retikülonodüler görünüm mevcuttur. Daha sonra oluşan konsolidasyon ise keskin sınırlıdır. İlimli olgularda semptomların ortaya çıkışından 1 hafta sonra tablo spontan remisyona girer. Hastalık spontan iyileşebilir, ancak genellikle kronik radyasyon etkilerine progresyon gösterir.

Bronkoalveoler lavajda sadece radyasyon alan akciğerde değil karşı akciğerde de lenfositik alveolit saptanır. Alveol duvarları ve intersisyumda enflamatuvar infiltrasyon, hyalen membran formasyonu, alveoler eksuda, tip 1 ve 2 pnömositlerde destrüksiyon, endotel injury 'si ve küçük damarlarda tromboz gözlenir. Radyoterapinin kronik etkileri 3-6 ay sonra ortaya çıkar. Tedavide 60 mg/gün kortizol kullanılır.

*** RADYASYON & X IŞINI:**

X ışını çok kısa dalga boylu (0.5-0.06 Å) bir elektromanyetik enerjidir. X ışını çizgisel rotada ışık hızıyla yayılım gösterir. Tüm konvansiyonel radyografilerde ve bilgisayarlı tomografide X ışını kullanılır.

*** RADYASYON & X IŞINI & ABSORBSİYON:**

X ışınları içerisinden geçtiği maddeler tarafından absorbe edilir. X ışınının absorbsiyonu, içerisinden geçtiği maddenin yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Madde içerisinde absorbe olmasının yanı sıra iyonizasyona da neden olmaktadır. X ışınının absorbsiyonu, içinden geçtiği dokunun atom ağırlığına ve kalınlığına bağlıdır.

*** RADYASYON & X IŞINI & OLUŞUM:**

Hızlandırılan elektronların ağır bir metalle etkileşimi sonucunda ortaya çıkan bu ışını oluşturmak amacıyla, arasında yüksek gerilim olan iki uç içeren vakumlu tüpler kullanılmaktadır. Bu uçlardan katod tungsten filamandan yapılmıştır ve kendi içerisindeki ayrı bir elektrik devresi aracılığıyla ısıtılmaktadır. Anod ise tungsten veya molibden gibi ağır metalden yapılmış bir disk şeklindedir. Katod terminalindeki tungsten filamanın ısıtılması ile buradaki elektronlar serbestleşir (termoiyonik emisyon). İki terminal arasında yüksek bir gerilim oluştuğunda, elektronlar katoddan anoda doğru çekilirler ve anoda büyük bir hızla çarpırlar. Elektronların anoda çarpmasıyla ortaya çıkan enerji alışverişi sonucunda X ışını ortaya

çıkılmaktadır. Anod üzerinde elektron bombardımanına maruz kalan alan fokus olarak adlandırılmaktadır. Fokus boyutu büyüdükçe radyografinin netliği artmaktadır.

*** RADYOFİBRİNOJEN:**

Radyoaktif İyot-125 ile işaretli fibrinojen, oluşan trombüs içine aktif olarak inkorpore edilir. Akut ven trombüslerinin % 90 'nı bu yöntemle saptanabilir. Kol veninden işaretli fibrinojen verilir. Yalnız öncesinde 100 mg. sodyum iodid verilerek tiroidin radyoaktif iyodu alması bloke edilir. Enjeksiyon sonrası 2. saat ve 1. haftada kayıtlar alınır. Venöz göllenmeyi önlemek için bacaklar 15 derece kaldırılır. Ven duvarına iyice yerleşmiş trombüslere fibrinojen inkorporasyonu o kadar yavaş olur ki pozitif sonuçlar ancak 24-72 saat sonra alınabilir, antikoagülan tedavi başlandıysa pozitif sonuç alınmayabilir. Pelvisde damar yoğunluğunun fazla olması ve mesanede biriken radyoaktivite nedeniyle pelvik trombüs araştırılmasında yanlış pozitif sonuçlarla karşılaşılabilir.

Gebelik ve laktasyonda radyoaktif fibrinojen kullanılmaz. Lokal travma, kanama, hematoma formasyonu, sellülit, Baker kistinde yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Radyofibrinojen verilerek yapılan bacak taraması baldır ve uyluk venlerindeki trombüsler için oldukça sensitiftir. Bu yöntemin en büyük dezavantajı ajanı verdikten sonra en az 24 saatin geçmesi gerektiğidir. Bu süre detektabl radyofibrinojen akümülyasyonunun olabilmesi için gereken süredir. 5 günden yaşlı trombüsler negatif sonuç verebilir. Heparin alan bir hastada radyofibrinojen testi pozitif ise heparin tedavisine yanıt alınmıyor, demektir.

*** RADYOLOJİ & GÖRÜNTÜLEME:**

Radyolojide vücuttan alınan verilerin görüntüye dönüştürülmesi başlıca 3 grupta incelenmektedir. Bunlar transmisyon, refleksiyon ve emisyon görüntülemeleridir.

Transmisyon görüntülemesinde hastadan geçen ve belirli bir alıcıya ulaşan veriler kullanılır. Radyografiler, bilgisayarlı tomografi ve transilluminasyon bu grup görüntüleme yöntemleri arasındadır. Transilluminasyon yönteminde ışık, diğer yöntemlerde ise dokunun X ışını geçirgenliği görüntü oluşturulmasında rol oynamaktadır.

Refleksiyon görüntüleme tekniğinin kullanıldığı tek alan ultrasonografidir. Vücuda gönderilen ses dalgalarının yansyarak dönmesi, farklı doku tabakalarının ses geçirgenliklerinin (akustik impedans) farklı olmasına bağlıdır. Ses demeti, akustik empedansları farklı olan bir ortamdan diğerine geçerken yansımaya uğrar. Dokunun akustik impedansı, ortamın yoğunluğuna ve bu ortam içerisindeki sesin hızına bağlıdır.

Emisyon görüntüleme kendi içinde radyonüklid görüntüleme ve manyetik rezonans görüntüleme diye ikiye ayrılmaktadır. Radyonüklid görüntülemesinde radyoizotoplarla işaretli farmasötik maddeler kullanılır. Kullanılan radyoaktif maddenin ve incelenen organın özelliğine göre, o bölgede radyoaktif maddenin tutulum karakteristiği değerlendirilerek tanıya ulaşılır. Manyetik rezonans görüntülemesinde, güçlü bir mıknatıs içerisinde yerleştirilen hastada, radyo dalgaları ile uyarılan hidrojen protonlarından salınan enerji hastanın çevresine yerleştirilen antenler yardımıyla algılanarak görüntüye dönüştürülür.

*** RADYOTERAPİ:**

Aynı sahaya 5-6 yıl geçmeden tekrar radyoterapi yapılmaz.

*** RADYOTERAPİ & KOMPLİKASYON:**

- 1) Bir tümörün radyoterapi ile kontrol altına alınması aynı oranda doku yaralanmasına paralel gitmektedir.
- 2) Sitoliz yaptığı için eksuda oluşmasına neden olur.
- 3) Gastrointestinal, respiratuvar, üriner sistem ve kemik iliğinde inhibisyon yapar.

*** RADYOTERAPİ & KRANİYAL:**

Profilaktik kraniyal radyoterapi, beyin metastazlarını önlemede kemoterapiden daha etkilidir. Radyoterapi uygulaması sonrası kafa içi basıncı artabilir, baş ağrısı oluşabilir. Geç semptomlar arasında kısa süreli hafıza kaybı, görmeye ilişkin bellek bozuklukları ile kalsifikasyon ve ventriküler dilatasyon görülebilir. Uyku hali ve yorgunlukla karakterize olan uyku sendromu, kraniyal radyoterapi veya intratekal kemoterapiden haftalar-aylar sonra görülebilir.

*** RADYOTERAPİ & TORAKS & ADJUVAN & ENDİKASYON:**

- 1- Operasyondan 2-4 hafta sonra radyoterapiye başlanması
- 2- Hastanın cerrahi girişim sonrası gelişen ciddi bir komplikasyonunun bulunmaması
- 3- Yetersiz sayıda bölgesel lenf bezi çıkarılması yada hiç mediastinal lenf nodu disseksiyonu yapılmamış olması
- 4- Radikal cerrahi rezeksiyon uygulandığı halde bronş güdüğünde, tümör yatağında, toraks duvarında, mediastende mikroskobik veya makroskobik düzeyde kalıntı tümör bulunması veya rezeke edilen materyalin incelenmesinde cerrahi sınır pozitifliğinin tesbit edilmesi

*** RADYOTERAPİ & TORAKS & KOMPLİKASYON:**

Radyasyondan sonra akciğer kompliyansında doza bağlı bir azalma gözlenir. Göğüs duvarı kompliyansı akciğer kompliyansına göre daha az etkilendir. Kompliyans, akut radyasyon pnömonitisi evresinde düşmeye başlar (Rosiello RA, Merrill WW. Clin Chest Med 1990; 11: 65-71). Radyasyon pnömonitisi gözlenme sıklığı dozla ilişkilidir. 45 Gray alanların % 5 'inde, 65 Gray alanların % 65 'inde radyasyon pnömonitisi gelişmiştir (Tozkoparan E ve ark. Akciğer Arşivi 2005; 6: 49-53). Radyoterapi akciğerde havayolu obstrüksiyonu ve Wheesing gibi problemlere yol açabilir. Radyasyonun akciğerdeki en önemli hasar mekanizması alveolokapiller membran kaybı ve kalınlaşması olduğundan radyoterapiye bağlı akciğer hasarının en duyarlı belirteci DLCO (karbon monoksit difüzyon kapasitesi) 'dir.

*** RADYOTERAPİ & TORAKS & NEOADJUVAN & ENDİKASYON:**

- 1- Sınırdaki rezektabl tümörlü olgular
- 2- Pancoast tümörlü veya T3N0M0 olgular
- 3- Hastanın cerrahi operasyona elverişli olması ve cerrahi operasyona uygunluk kriterlerini taşıması
- 4- Radyoterapi bitiminden 3-6 hafta sonra ile 3 ay arasında cerrahi uygulanması

*** RADYOTERAPİ & TORAKS & PALYATİF & ENDİKASYON:**

- 1- Lokal, ileri evre tümörlü (T4) ve radikal radyoterapi düşünülmeyen olgular
- 2- İleri lenf bezi metastazlı olgular (klinik N2 veya N3)
- 3- Uzak metastazlı olgular
- 4- Trakeal obstrüksiyon, total akciğer atelektazisi, disfaji, bronşiyal hemoraji, kalp tamponadı tehditi olan olgular
- 5- Vena kava süperior sendromu
- 6- Nervus rekürrens tutulumuna bağlı ses kısıklığı veya frenik sinir paralizis olan ileri mediastinal lenf nodlu hastalar
- 7- Semptomatik mediastinal, supraklavikular, servikal, aksiller lenf nodu metastazı olanlar
- 8- Radikal tedavi uygulanamayan Pancoast tümörlü olgular
- 9- Daha evvel radyoterapi uygulanmış ve tümörü nüks etmiş hastalar

*** RADYOTERAPİ & TORAKS & RADİKAL & ENDİKASYON:**

- 1- T1, T2, T3 ve bazı seçilmiş T4 evre (sitoloji-pozitif plevral ve perikardiyal efüzyon olmaması, tümörün belirgin derecede aorta, vena kava süperior, myokard ve vertebra korpuslarını infiltre etmemiş olması) tümörlü hastalar
- 2- N0, N1, N2 evre tümörlü olgular (Yalnız Pancoast tümöründe ipsilateral, supraklavikular, aksiller lenf nodları aynı ışın alanı içine girebildiğinden radikal radyoterapi uygulanabilmektedir)
- 3- Hastanın cerrahi operasyonu kabul etmemesi
- 4- Hastanın performans durumunun radikal radyoterapiyi tolere edecek düzeyde olması
- 5- Doktoru ile iyi iletişim kuran hasta olması

*** RADYOTERAPİ & TORAKS & RADİKAL & KONTRENDİKASYON:**

- 1- Uzak organ metastazının olması
- 2- İleri yaş nedeni ile cerrahi operasyonun yapılamadığı yada tıbbi hastalıklar nedeniyle operasyonun kontrendike olduğu hastalar
- 3- İleri derecede solunum yetmezliği yaratan kronik obstrüktif, restriktif veya intersisyel tipte akciğer hastalığının bulunması
- 4- Akut akciğer enfeksiyonu, akut akciğer ödemi, akut pulmoner emboli

- 5- İleri derecede ve tedaviye dirençli kalp yetmezliği, kardiyomyopati, radyoterapiye bağlı konstriktif perikardit
- 6- Debilite, akıl hastalığının varlığı, ajitasyon, prekoma, koma durumları
- 7- İleri derecede karaciğer yetmezliği, üremi gibi ilave hastalıkların olması
- 8- Geniş ışın alanı gerektiren 8 cm ‘den büyük primer tümör veya geniş ışın alanı gerektiren bilateral senkronize akciğer kanseri olması
- 9- Daha önce toraksın aynı bölgesine radikal dozda eksternal radyoterapi uygulanmış olması

*** RAMSAY HUNT SENDROMU: HERPES ZOOSTER OTİCUS**

Kulak çevresinde veziküller, vertigo, fasiyal paralizi ve sağırılık ile karakterizedir.

*** RANTES: Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted**

RANTES molekül ağırlığı 8.000 Dalton olan, C-C kemokin subfamilyasına ait bir polipeptiddir. RANTES esas olarak aktive T lenfositlerince üretilen bir kemokin olup bellek tip CD4(+) T lenfositler, mast hücreleri ve eozinofillere kemotaktik aktivite göstermektedir. Bununla beraber fibroblastlar, böbrek epiteli ve mezanjiyal hücreler de bazı durumlarda RANTES sentezleyebilmektedir. RANTES hem CCR1 hem de CCR3 kemokin reseptörlerine bağlanabilmektedir.

*** RANTES & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

RANTES eozinofil lökositte degranülasyonu indüklediği gibi in vitro şartlarda en potent eozinofil kemoatraktanlarından biridir. RANTES eozinofiller üzerinde hem kemotaktik hem kemokinetik etki gösteren bir bileşik olup etkisini G proteinleri üzerinden kalsiyumla açılan potasyum kanallarını aktive ederek göstermektedir. RANTES eozinofilde Mac-1 ekspresyonunu indüklemekte, ECP ve serbest oksijen radikallerinin salınımını tetiklemektedir. RANTES ile enkübe edilen eozinofiller hipodens hal almaktadırlar.

Endotelten salınan GM-CSF ve RANTES, VLA-4 molekülünü düşük afiniteli halden yüksek afiniteli hale dönüştürerek VLA-4/VCAM-1 bağlantısını kuvvetlendirmektedir. RANTES ve MCP-3 gibi kemokinler de eozinofil transendotelial migrasyonunu indükleyebilmektedir. RANTES ‘in indüklediği eozinofil transendotelial migrasyonu anti-CD18 antikorlarıyla bloke edilebilmektedir. Bu bulgu VLA-4 ‘ün VCAM-1 ‘e afinitesini arttıran RANTES ‘in beta 2 integrinlerin metabolizmasına da katıldığını göstermektedir. RANTES ve MCP-3 gibi kemokinler beta 2 integrinlerin CD54 ‘e afinitesini arttırmaktadır.

Endotelde E-selektin ekspresyonunu indükleyen RANTES ‘in köpekte intradermal tek enjeksiyonu 4 saat içinde eozinofil ve makrofajdan zengin bir enflamatuvar reaksiyona neden olmaktadır. Buna karşın romatoid artrit eklemine, sarkoid granülomu, enflame endometriyum ve normal timusta RANTES ekspresyonu olmasına rağmen anlamlı bir eozinofil akümüasyonu saptanamamaktadır. Bu da RANTES ‘in eozinofil migrasyonunu tetikleyebilmesi için yandaş sinyallere ihtiyaç duyabileceğini düşündürmektedir. RANTES ‘in biyolojik sistemlerde immünomodülatör rol oynaması da ihtimal dahilindedir. Anti-RANTES antikorları tip 1 immün yanıtları hafifçe azaltırken tip 2 immün yanıtları arttırmaktadır. Bu da T lenfosit, eozinofil lökosit ve mast hücrelerine kemotaktik aktivite gösteren RANTES ‘in sanılan aksine tip 2 enflamatuvar cevapları down-regüle edebileceğini göstermektedir.

RANTES, eozinofil lökositlerde aynı zamanda eotaksin reseptör antagonisti gibi davranabilmektedir. Eotaksin eozinofillerin RANTES ‘e verdiği intrasellüler kalsiyum artışını tama yakın önleyebilirken RANTES eozinofillerin eotaksine verdiği intrasellüler kalsiyum artışını ancak kısmen önleyebilmektedir.

*** RASMUSSEN ANEVİZMASI:**

Kronik tüberküloz kavitesinde gelişen anevrizmalardır

*** RASMUSSEN ANSEFALİTİ:**

Hemen hepsi çocuklarda epilepsi ile ortaya çıkan kronik bir ansefalittir. İnklüzyon cisimcikleri veya herhangi bir virus idantifiye edilmemiştir. Özellikle serebral kortekste, aynı zamanda beyaz cevherde subakut veya kronik meningoansefalit, perivasküler mononükleer hücre, mikroglial nodüller, nöronafaji odakları saptanır.

*** RAST: Radyo-allergo sorbent test**

Spesifik IgE 'leri saptamak için kullanılır.

*** REAGİN:**

Deride duyarlılık oluşturan antikordur.

*** REAKTİF AMİLOİDOZ:**

Akut faz reaktantlarından biri olan serum amiloid A 'nın hepatik sentezinin artması sonucu gelişir.

*** REAKTİF HAVAYOLU DİSFONKSİYONU SENDROMU:**

Daha önce hiç yakınması olmayan kişide, solunumsal irritana yoğun maruziyetten sonra ortaya çıkan bronkospazm tablosudur. Solunumsal irritana maruziyetten 24 saat sonra başlayan semptomlar en az 3 ay sürmelidir. Semptomatik profil astımı andırır. Nonspesifik bronşiyal hiperreaktivite vardır. Solunum fonksiyon testlerinde havayolu obstrüksiyonu bulguları vardır. Reaktif havayolu disfonksiyonu sendromu ifadesi ilk kez 1985 yılında Brooks SM ve arkadaşları tarafından (Chest 1985; 88: 376-84) ortaya atılmıştır.

Reaktif havayolu disfonksiyonu sendromu genellikle sülfür dioksit, amonyak, klor, deterjan buharları veya dumanlar sonucunda görülür. Mekanizması tam anlaşılamamış olsa da vagal reflekslerin hiperaktivitesi sonucu nöral tonüsün arttığı sanılmaktadır. Kimyasal madde taşıyan kamyon kazalarından sonra polislerde (Promisloff RA et al. Chest 1990; 98: 928-9) reaktif havayolu disfonksiyon sendromu tanımlanmıştır. Yine yüzme havuzlarında klorür gazına maruz kalan çocuklarda da benzer bir tablo oluşmuştur (Mustchin CP, Pickering CA. Thorax 1979; 34: 682-3). Bu olgulara bronş biyopsisi yapılırsa enflamasyon, epitel deskuamasyonu ve mukus hücre hiperplazisi gözlenir. Tedavide steroid ve bronkodilatörler kullanılır (Gautrin D et al. J Allergy Clin Immunol 1994; 93: 12-22).

*** REAKTİF OKSİJEN METABOLİTLERİ:**

Serbest radikaller başlıca moleküler oksijenin normal metabolizma basamaklarında indirgenmesi ile açığa çıkmaktadır. Ayrıca organik maddelerin çürümesi, boyaların kuruması ve plastik maddelerin işlenmesi gibi endüstriyel işlemlerde, oksijenin kısmi redüksiyonu ile de oluşabilmektedir.

İnsan organizmasında reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumu fagositoz için gereklidir. Fagositoz eylemi sırasında meydana gelen hidroksil radikalının yarı ömrü kısadır.

*** REAKTİVASYON AKCİĞER TÜBERKÜLOZU:**

BAKINIZ TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & REAKTİVASYON

*** RECKLINGHAUSEN HASTALIĞI: Osteitis fibrosa cystica**

Paratiroid bezi adenomu nedeniyle oluşabilir.

*** RED NECK SENDROMU:**

Vankomisin 100-250 cc. serum içinde eritildikten sonra 30-60 dakikada verilmelidir. Hızlı verilirse bazofil ve mastositlerden histamin liberasyonuna yol açar. Buna bağlı olarak ateş basması, yüz ve boyunda kızarıklık (red neck sendromu) meydana gelir.

*** REDÜKSİYON:**

Elektron alma olayıdır. Diğer adı indirgenmedir.

*** REDÜKTAN:**

Elektron verme özelliği gösteren maddedir.

*** REENFEKSİYON TÜBERKÜLOZU: (BRONKOJEN TÜBERKÜLOZ)**

BAKINIZ TÜBERKÜLOZU & AKCİĞER & REAKTİVASYON

*** REFLEKS:**

Biceps (C5-6), triseps (C6-7), supinator (C7-8), patella (L2-3-4), plantar (S1), kremaster (S1-2), anal (S5) refleksler ilk planda akla gelenlerdir.

*** REHABİLİTASYON:**

Kişinin medikal, mental, emosyonel, sosyal ve mesleki kapasitelerinin yeniden restore edilmesidir.

*** REİD İNDEKSİ:**

Bronşda mukus bez tabakası kalınlığının submukoza kalınlığına oranıdır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında reid indeksi artar. Normalde 0.35 'in altında olmalıdır.

*** REKÜRREN SİNİR & PARALİZİ:**

Larinkste, krikotiroid kaslar dışında tüm intrensek larinks kasları rekürren sinirle innerve edilirler. Kanseri, aort anevrizması, fibrozis, practionol, tüberküloz, radyoterapi, tiroit hastalıklarında (kanseri, anevrizma) ve postoperatuvar rekürren sinir hasarı görülebilir. Servikal lenf nodlarının tümöral lezyonları rekürren siniri toraks girişinde yakalayabilir.

Klasik semptom ses kısıklığı ve ses gücünde azalmadır. Öksürüğün eksplosif komponentinin oluşabilmesi için vokal kordların addüksiyonu gerekir. Paralizde bu aktivite kaybolduğu için öksürük "bovin" (öküz) gibidir. Zamanla karşı taraftaki kord, unilateral paraliziye kompanze ettikçe ses ve öksürük geriye gelebilir. Paralizi bilateral ise stridor ve dispneye neden olur. İnspiratuvar ve ekspiratuvar akım hızlarında tipik bozulma görülür.

Unilateral kord vokal paralizisinde klinik bulguları azaltmak için paralize edilmiş kordun içine teflon enjekte edilerek orta hatta yaklaştırılır.

*** REKTAL TUŞE:**

Hastanın sfinkteri sıkılaşması için derin nefes alıp vermesi istenir. Yaşlıda sfinkter tonusu gevşer ve feçes kaçırılır. Rektal tuşeden önce anüsün bir kenarının ağırlı olması fissürü düşündürür. Parmak sokarken musculus sphincter ani eksternus direncini kırmak için hastayı ıkındırabiliriz. İkınmazsa anüs polipleri içe kıvrılıp ağırlı yapabilir.

*** REKTUM & KANSER:**

Erkeklerde sıktır. Tenezm, hemoroide yol açabilir. Rektum nisbeten geniş olduğu ve rektum kanserleri skiröz olmadığı için barsak obstrüksiyonu daha geç olur.

*** RELAKSİN:**

Suda eriyebilen, gebe tavşan serumundan ve diğer memelilerin over ve tubalarından elde edilen polipeptide benzer bir maddedir. Molekül ağırlığı 9000 Dalton'dur. Kosta bağlarının gevşemesinde östrojen, progesteron ve relaksin sorumludur. Relaksin simfizis pubisi ve serviksi yumuşattığı gibi uterus motilitesini de inhibe eder.

*** RENAL HÜCRELİ KARSİNOM: HİPERNEFROMA**

İlk kez 1883 'de Grawitz tarafından tanımlanmıştır. Tümörün mikroskopik yapısı şeffaf hücrelerden oluştuğu için adrenal korteks hücrelerine benzetilmiş ve böbrekte kalan sürrenal artıklarından geliştiği sanılarak hipernefroma denilmiştir. Tüm kanserlerin % 1-3, böbrekte görülen tümörlerin % 86 kadarını oluşturur. Erkek/kadın oranı 2/1 olup en sık 50-70 yaşlarında görülür. Polikistik böbrek hastalığının predispozan faktör olduğu sanılmaktadır. Vücutta trombüs oluşturma yeteneği olan tek tümör olduğu ifade edilmektedir. Vakaların 1/3 'den fazlası metastaz yaptığından tanı konur. Metastazlar en sık (% 55) akciğerde, karaciğerde (% 33), kemik (%32), sürrenal (% 19) ve diğer böbrekte (% 11) görülür. Akciğerin metastatik tümörleri içinde % 27 sıklıkla görülür. Özefagus metastazı yapabilir. Erken evrede yapılması gereken tedavi cerrahidir. Tedavide kemoterapi veya radyoterapinin pek etkinliği yoktur. primer odak ve metastaz rezeksiyonundan sonra 5 yıllık yaşam % 36-60 arasında değişmektedir. Tedavide alfa-interferon kullanılabilir (Çelik P ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1997; 11: 66-75). Polimyaljia rheumatica gibi vaskülitik bir paraneoplastik sendroma yol açabilir.

*** RENAL KOLİK:**

Ağrı belden testis veya kadında labia 'lara doğru vurur. Hasta yüksek bir yerden atlarsa veya sarsıntılı bir otobüs yolculuğu geçirirse kolik ağrısı canlanır (Lucas Belirtisi).

*** RENAL TRANSPLANTASYON:**

Böbrek nakli yapılanların % 15 'nde pulmoner ödem ve emboli görülür. Bu ikisi renal transplant hastalarındaki akciğer komplikasyonlarının 1/3 'nü oluşturur.

*** RENAL TÜBÜLER ASİDOZ:**

Asidik idrar, hipokalemi hiperkloremik metabolik asidoz ile karakterlidir.

*** RENDU-OSLER-WEBER SENDROMU:**

İnce barsak, ağız, yüzde kavernöz küçük hemanjiyomlar vardır.

*** RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİ:**

Renin-anjiyotensin sistemi plazma hacmini, plazma ozmolaritesini ve damar tonüsünü dolayısıyla kan basıncını kontrol eden ana sistemdir. Damar duvarı, kalp, böbrek, sürrenal, santral sinir sistemi ve yağ dokusunda bulunur. Böbrekte arteriyoller ve vaza rekta 'da bulunur. Böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düzenler. Proksimal tübülde anjiyotensin 'in, distal tübülde aldosteron 'un etkisiyle sodyum ve su tutulmasına yol açar. Yalnız bu etki kısa sürelidir. Çünkü anjiyotensin kısa ömürlü bir peptiddir. Üstelik kardiyovasküler kompensasyon sağlanır sağlanmaz renin-anjiyotensin sistemi devre dışı kalır. Bunun nedeni atriyal natriüretik peptidin hem renin hem de aldosteronu baskılaması olabilir.

Egzersiz renin-anjiyotensin sistemini aktiflemektedir. Bunun nedeni jukstaglomerüler aparatustaki hücrelerin renal sempatik sinirce stimülasyonudur. Diğer yandan egzersiz esnasında yeni pulmoner damarların açılması anjiyotensin I 'in anjiyotensin II 'ye dönüşümünü artırır. Kronik kompanse kalp yetmezliğinde kalp ve böbrekte renin-anjiyotensin sistemi aktive olur. Akut astma atağında renin-anjiyotensin sistemi aktive olur.

Anjiyotensin in vivo olarak bronkokonstriksiyona yol açar. Renin konsantrasyonu, öğleden sonra ve uyku döneminin sonunda doruğa ulaşır.

*** RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON:**

Hipertansiyonların % 8 'idir.

*** RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON & KLİNİK:**

45 yaşın üstündeki erkeklerde sıktır. Olguların % 20 'sinde renal enfarktüse ait olabilen bir lumbal ağrı hissedilebilir. Renovasküler hipertansiyonlularda vasküler baş ağrısı seyrek değildir. Bu ağrı hipertansif ansefalopatiye bağlı olabilir. Renal arterde önemli derecede stenoz olduğunda yüksek frekanslı, devamlı veya sistolodiyastolik bir üfürüm, kaburganın hemen altında, aort ve lumbal vertebraların yan tarafında duyulabilir. Üfürüm, fibromusküler displazi olanlarda % 80, ateromatöz darlıkları olanlarda % 36 duyulur. Karında orta çizgi üzerinde veya üst abdominal bölgede kısa süreli, orta ve düşük frekanslı üfürümler 40 yaşın üstündeki normotensif kişilerde de duyulabildiğinden anlamı yoktur. Gözdibi bakısında hipertansif skleroz olmaksızın arteriyel daralma veya fokal arteriolar konstrüksiyon sıktır ve hipertansiyonun ciddiyetini gösterir. Bu değişiklikler fibromusküler displazililerde daha çok görülür. Bununla beraber ateromatöz lezyonları bulunan yaşlı hastalarda retinal arteriyoller sklerozun hipertansiyona bağlı olması şart değildir. Fibromusküler displazililerin % 80 'nde, ateromatöz lezyonları olanların % 50 'sinde böbrek büyüklükleri arasında fark saptanabilir.

*** RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON & PATOLOJİ:**

Renal arterin tıkaçıcı lezyonlarının büyük bir kısmını ateroskleroz ve fibromusküler displaziye bağlı lezyonlar oluşturmaktadırlar. Renovasküler hipertansiyonlu kadınların % 80 'nde fibromusküler displazi vardır ve bu olguların yaş ortalaması 36 'dır. Ateromatöz lezyonlar ise kadınların % 20 'sinde, erkeklerin % 40 'nda görülür ve bu hastaların yaş ortalaması 52 'dir.

Aterosklerotik plaklar tipik olarak arter orifisini tıkar ve renal arterin 1/3 proksimalinde yerleşirler. Lezyonlar yaşlı erkeklerde ve genellikle sol renal arterde lokalizedir. Buna karşın fibromusküler lezyonlar daha çok genç kadınlarda renal arterin orta ve distal 1/3 'nde yerleşir. Sağ renal arter tutulumu

sıktır. Poststenotik anevrizmal dilatasyonun mediyal düz kas kaybı ve lamina elastika interna 'daki yetersizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir.

*** RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON & TANI:**

Diastolik basınç 110 mm.Hg 'nın üzerindeyse ve var olan hipertansiyon ilaçla pek kontrol edilemiyorsa renovasküler hipertansiyon düşünülmelidir. Diürezin % 40 'ın, idrar sodyum konsantrasyonunun % 45 'in altına inmesi ve idrar kreatinin konsantrasyonunun % 40 'dan fazla artışı renal arter stenozunu düşündürmektedir. Tanı selektif arteriyografi ile yapılır.

Stenotik renal arterli taraftaki böbrek veninde renin aktivitesi yükselmiştir. Renal arter stenozunda glomerül filtrasyonu azalmakta, tübüler su reabsorbsiyonunun artması diürezi düşürmektedir. Fibromusküler displazililerin % 57 'si, ateromatöz lezyonları olanların % 38 'nde opak madde atılımında farklılıklar görülür. Fibromusküler displazililerin % 85 'nde, ateromatöz lezyonları olanların % 45 'nde izotop renografide patoloji saptanır.

*** RENOVASKÜLER HİPERTANSİYON & TEDAVİ:**

Hafif-orta derecedeki darlık medikal tedaviye yanıt verirken % 50 'nin üzerindeki steenozda cerrahi tedavi önerilir. Aort ve renal arterin proksimal kısmında yer alan ateromatöz lezyonlarda endarterektomi veya by-pass yapılabilir. Fibromuskuler displazi renal arterin 1/3 distal kısmında veya renal arter dallarında bulunduğundan cerrahi için uygun değildir. Bununla birlikte bu olgulara da by-pass yapılabilir.

Preoperatif anjiyotensin-konverting enzim inhibitöründen yarar görmesi cerrahik tedavi sonrası tam iyileşme sağlanacağını bir göstergesidir. Cerrahi tedavide safen veni veya goretex greftiyle bypass veya patch-plasti en sık kullanılan yöntemlerdir. Özellikle distal arter stenozlarında lezyona tam ulaşma açısından çıkan kolonun sağından yapılacak insizyon uygundur.

*** REOLOJİ:**

Maddenin deformasyonu ve akışının incelenmesidir.

*** REPERFÜZYON İNJURY:**

Kan akımının azaldığı dönemlerde ATP 'nin yıkılması sonucu hipoksantin akümüle olur. Reoksijenasyon sürecinde ise bu birikmiş olan hipoksantin ksantine dönüştürülür. Dönüştürme işlemi yapan ise ksantin oksidazdır. Dönüştürme işlemi sırasında süperoksid anyonu da sentezlenir. Reperfüzyon injury 'si fare kalbi, kedi barsağında gösterilmiştir. Ksantin oksidazın aktivitesi dokudan dokuya göre büyük ölçüde değişir. Reperfüzyon injury 'sinden serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır. Ksantin oksidaz inhibisyonuna rağmen reperfüzyon injury 'sinin olması alternatif oksijen radikali üreten yolların mevcudiyetini gösterir. Mesela aktive nötrofiller uzun ömürlü oksidanlar serbestler ve ekstrasellüler süperoksid anyonunun başlıca kaynağıdır. Süperoksid dismutaz, dimetil sulfoksid gibi serbest radikal temizleyiciler reperfüzyon injury 'sini minimale indirirler. Myokarddaki reperfüzyon injury 'sinde ksantin oksidaz rol oynamaz. Herhalde H₂O₂ veya hidroksil radikale bağlıdır. Çünkü deferroksamin ile reperfüzyona bağlı myokard injury 'si azalmaktadır. Myokard iskemisi sırasında açığa çıkan histaminin, H₃ reseptörleri üzerinden myokardda reperfüzyon injury 'sini engellediği bildirilmiştir.

Serbest oksijen radikallerini temizleyen ajanlar reekspansiyon akciğer ödeminde nötrofilik infiltrasyonu kısmen inhibe edebilmiş ama ödem formasyonuna etkili olamamıştır. Deneyisel çalışmalarda CD18 aracılı mekanizmaların, iskemi-reperfüzyon injury 'sine uğratılmış akciğer dokusuna nötrofil lökositlerin transendotelyal migrasyonu için kullanıldığı gösterilmiştir. Reperfüzyon injury 'sinin azaltılmasında pentoksifilin, nitrik oksid vericileri ve inozitol polianyonlardan daha etkili bulunmuştur. Lökosit deformabilitesini artırarak nötrofillerin mikrosirkülasyondan çekilmesini sağladığı, nötrofil adheransını ve nötrofil süperoksit anyon yapımını azalttığı kabul edilmektedir.

Reperfüzyondan sonra hücre içine kalsiyum iyon girişinin pek çok sitotoksik reaksiyonun başlatıcısı olduğu gösterilmiştir. Bunu önlemede verapamil veya diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri faydalı olabilir (Özçelik C ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 1997; 3: 18-23).

*** RESPİRASYON: BAKINIZ SOLUNUM**

* RESPIRATÖR: BAKINIZ MEKANİK VENTİLATÖR

* RESPIRATUAR BRONŞİYOLİT:

Respiratuar bronşiyolit (RB) ilk kez 1974 'de Niewoehner ve arkadaşları tarafından genç sigara içicilerinde tanımlanmıştır. Respiratuar bronşiyolit, sigara içicilerinde gözlenen klasik bir patolojik bulgu olup RB tanısı için açık akciğer biyopsisi yapılması gerekmektedir. Açık akciğer biyopsisinde RB saptanan 109 olgunun 107 'sinden sigara öyküsü alınmıştır. Sorgulama derinleştirildiğinde içmediğini ifade eden bir olgunun 54 yıl önce 3 yıl süreyle sigara kullandığını, diğer olgunun (kadın) ise "hiç içmedim" demesine rağmen kızının "annem arada bir içer" dediği saptanmıştır. Sigara kullanımının son derece iyi bir histolojik belirteci olan RB, kişi sigarayı bıraktıktan yıllar sonra bile saptanabilmektedir. Aktif sigara içicilerinin % 100 'ünde, 3 yıl önce sigarayı bırakan 36 olgunun 15 'inde (% 42), 5 yıl önce sigarayı bırakan 30 hastanın 10 'unda (% 33) RB gözlenmiştir. Aktif veya geçmişte sigara içmiş popülasyonda RB oranı % 49-89 arasında değişmektedir. Bununla beraber açık akciğer biyopsisi ile sigara içicilerinin % 24 'ünde RB saptadığını bildiren araştırmacılar da vardır. Ancak bu araştırmacılar sigara içiminin diğer bir histolojik kriteri olan pigment makrofajları olguların sadece % 69 'unda görebilmişlerdir.

Sigaraya bağlı RB 'de alveoler makrofajların sitoplazmasında sarı-kahverengi bir pigment birikmektedir. Sigara içen bir insanın akciğeri sağlam bir bireye nakledildiğinde pigment makrofajların oranı önceden % 98 iken iki yıl sonra % 59 'a ve üç yıl sonra % 3 'e düşmüştür. Makrofajlar Prusya mavisi ile boyandıklarında bu inklüzyonların boyayı tuttukları ancak boyanma paterninin hemosiderine bağlı kaba-granüle boyanmadan farklı olarak ince-diffüz olduğu izlenmiştir. Makrofaj sitoplazmasındaki bu granüller Prusya mavisi dışında diastazlı peryodik asid-Schiff boyasıyla da kuvvetle boyanırlar. Ultrastrüktürel çalışmalar bu çok sayıda kompleks fagolizozomun kaolinit (bir alüminyum silikat) içerdiğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla akciğer dokusunda kaolinit varlığının da kişinin sigara içip içmediğinin bir kriteri olarak kullanılması mümkündür.

Respiratuar bronşiyolitteki patolojik değişiklikler, sigara dışında, başta asbest ve non-asbestiform lifler olmak üzere diğer inhaler hasarlayıcılara da bağlı olabilir. Sigaraya bağlı RB 'de respiratuar bronşiyol lümeninde pigment makrofaj kümelenmesine ek olarak hafif peribronşiyoler enflamasyon ve minimal fibrozis görülürken asbest veya asbestiform mineral lif maruziyetlerinde belirgin mural fibrozis ve karbon, demir gibi pigmentlerin birikimi göze çarpar. Kişi asbeste maruz kalmışsa "asbest body" görülebilir. Toksik gazların inhalasyonu, hipersensitivite reaksiyonları, enfeksiyonlar, ilaçlar, bağdoku hastalıkları, transplant rejeksiyonu dışında kanserlerin seyri sırasında da RB ortaya çıkabilmektedir (Gönlügür U ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 141-6).

RB olguları çoğunlukla asemptomatiktir. Her sigara içicisinde az çok bir RB gelişse de bunun klinik bir önemi yoktur. Bu olgularda akciğer grafisi hatta yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çoğunlukla normal çıkmaktadır. Diğer yandan sigara içimi, RB 'den bağımsız olarak buzlu cam görünümüne neden olabilir ve bu durum "smokers alveolitis" diye adlandırılır. Solunum fonksiyon testlerinde hafif restriktif etkilenme, akciğer grafisinde interstisyel izlerin arttığı bir sigara içicisinde akla RB gelmelidir. Radyolojik bulgu veren RB olgularında en sık YRBT bulguları: 3-5 mm. çaplı, düzensiz sınırlı sentrilobüler mikronodüller, buzlu-cam görünümü ve santrasiner amfizemdir. Respiratuar bronşiyollerdeki enflamatuar süreç bazı olgularda, interstisyel akciğer hastalığının klinik, fizyolojik ve radyolojik bulgularına yol açacak kadar şiddetli olabilmektedir (Myers JL, Veal CF jr, Shin MS, Katzenstein AL. Respiratory bronchiolitis causing interstitial lung disease. A clinicopathologic study of six cases. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 880-4).

* RESPIRATUAR BRONŞİYOLİT İLE İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI:

Respiratuar bronşiyolit başlıca sigara içicilerinde görülen, respiratuar bronşiyollerin sık gözlenen bir enflamatuar lezyonudur. Histolojik görünüm, respiratuar bronşiyoller ile komşu hava boşluklarındaki pigment makrofajlar ve minimal mural enflamasyon ile karakterizedir. Bazen sigara içicilerinin bronşiyoliti diye de adlandırılan respiratuar bronşiyolit genelde hafif olup olguların çoğu asemptomatiktir. Bazı olgularda alveoldeki kümeleşme ve bronşiyoldeki enflamasyon bir interstisyel akciğer hastalığının klinik, fizyolojik ve radyolojik bulgularını oluşturabilecek kadar şiddetli olabilmektedir.

Hastalık genellikle 30-40 'lı yaşlarda ortaya çıkar ve daha çok erkekleri tutar. Olguların hemen hepsi sigara içicisi olup klinik bulgular deskumatif interstisyel pnömoni (DIP) 'ten farklı değildir. Nefes

darlığı, öksürük, balgam en sık görülen semptomlardır. Çomak parmak beklenen bir bulgu değildir. Bir çalışmada çomak parmak, 36 DIP olgusunun % 42 'sinde gözlenmiş iken 18 RBIAH olgusunun hiçbirisinde gözlenmemiştir (Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. Mayo Clin Proc 1989; 64: 1373-80). Akciğer oskültasyonunda hastaların yarısında raller duyulabilir. Solunum fonksiyon testleri normal çıkabilirse de genellikle hafif-orta dereceli kombine defekt göze çarpar. Difüzyon kapasitesi % 80 'in altındadır. Arter kan gazında hafif-orta dereceli hipoksemi vardır. Akciğer grafisi olguların % 20-30 'unda normal iken % 65-75 'inde daha çok alt zonları tutan bilateral retiküler veya retikülonodüler opasiteler vardır. Eskiden kullanılan "kirli akciğer" teriminin RB veya RBIAH ile bir ilişkisi olabilir.

RBIAH 'da en sık görülen YRBT bulguları bronşiyal duvar kalınlaşmaları (% 90), sentrilobüler mikronodüller (% 38-71), buzlu-cam görünümü (% 50-67) ve sentrilobüler amfizemdir (% 57) (Park JS, Brown KK, Tudor RM, et al. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: Radiologic features with clinical and pathologic correlation. J Comput Assist Tomogr 2002; 26: 13-20). Her ne kadar bazı araştırmacılar RBIAH 'de patolojik bulgularla solunum fonksiyon testleri arasında korelasyon bulmasa da başka araştırmacılar sentrilobüler nodüllerin respiratuar bronşiyoldeki enflamatuar süreç ve respiratuar bronşiyol lümenindeki makrofaj yoğunluğu ile ilişkili olduğunu, alveoler boşluktaki makrofaj yoğunluğu ile buzlu-cam görünümü ve bronşiyal duvar kalınlaşmaları arasında bir ilişki bulunduğunu bildirmişlerdir. Bronşiyal duvar kalınlaşmaları aynı zamanda içilen (paket yılı) sigara miktarı ile pozitif korelasyon göstermiş iken buzlu-cam görünümleri arteriyel oksijen satürasyonu ile negatif korelasyon göstermiştir. Tüm bunlara karşın RBIAH 'de normal YRBT ile karşılaşılabılır. Bilindiği üzere sarkoidozis, asbestozis hatta lenfanjitis karsinomatozda bile nadiren normal YRBT gözlenebilmektedir.

RBIAH 'de temel histopatolojik bulgu respiratuar bronşiyol merkezi ve komşu alveollerin interstisyumunda lenfosit ve histiyositlerden ibaret ılımlı bir enflamatuar reaksiyon ve intraluminal pigment makrofajlardır. Alveolü döşeyen hücrelerde hiperplazi, peribronşiyoler alveoler septalarda hafif bir kalınlaşma ve minimal fibrozis sıklıkla vardır. Hastalık asinusun merkezinde yoğunlaşmakla beraber havayollarından uzak akciğer parankiması çoğunlukla normaldir.

RBIAH patolojik olarak en sık DIP ile karışmaktadır. Literatürde transbronşiyal biyopsi ile DIP tanısı alanlara açık akciğer biyopsisi yapıldığında tanısı RBIAH olarak değişen olgular tanımlanmıştır. DIP ilk kez 1965 'de Liebow ve arkadaşları tarafından alveoler boşluklarda makrofaj kümeleşmesi, tip II pnömosit hiperplazisi ve diffüz alveoler septal kalınlaşmalar ile karakterize bir tablo olarak tarif edilmiştir. DIP olgularının % 85 'inden fazlası sigara içicisi olup hastalık seyrinde buzlu-cam görünümü ve difüzyon kapasitesinde düşüklük görülebilmektedir. Bazı araştırmacılar DIP ile RBIAH 'yi aynı hastalığın farklı fenotipleri olabileceğini öne sürse de DIP genellikle daha yaşlı bireyleri tutmakta, semptomlar ve akciğer fonksiyonlarındaki kısıtlanma daha belirgin olmaktadır. RBIAH hemen her zaman sigara içicilerinde görülmekle beraber DIP sigara içmeyenlerde de ortaya çıkabilmekte, hatta pnömokonyoz ve ilaç reaksiyonlarına eşlik edebilmektedir. Tüm RBIAH olgularında sigaranın kesilmesiyle hastalık progresyonu durdurulabilmekte, oysa DIP kortikoterapiye rağmen akciğer fibrozisine gidebilmektedir. DIP 'de gerek fibrozis gerekse buzlu-cam görünümleri subplevral alana afinite göstermektedir. RB 'yi RBIAH 'den veya RBIAH 'yi DIP 'den ayıran spesifik bir patolojik bulgu olmamasına rağmen ayırıcı tanıda esas olan interstisyel tutuluşun lokalizasyonu (RBIAH 'de santrasiner, DIP 'de panasiner) ve yaygınlığıdır (RBIAH 'de yamalı, DIP 'de diffüz). RBIAH 'de fibrotik reaksiyon hafif olup peribronşiyoler alanlarda bulunmaktadır. Oysa DIP 'de fibrozis daha diffüz bir özellik sergilemekte ve alveoler septalara uzanmaktadır. Yine havayollarındaki pigment makrofaj birikimi DIP 'de daha belirgindir (Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung disease: a concise review. Eur Respir J 2001; 17: 122-32).

RBIAH, sigara ile ilişkili bir başka hastalık olan histiyositozis-x ile de karışabilir. Histiyositozis-x olgularının % 90 'nı sigara içicisi olduğu için bu olgularda da amfizem ve havayollarında pigment makrofajlara rastlanabilmektedir. Hastalık radyolojik olarak mikronodüller ve kistler ile retiküler bir patern sergiler. Nodüler lezyonlar kaviteasyon ile farklı boyutlarda kistlere dönüşürler ve daha çok üst loblarda yerleşim gösterirler. HRCT bu durumda ayırıcı tanıda çok önemli bir yer tutmaktadır.

Sigara ile ilişkili bir interstisyel akciğer hastalığı olan birisinde tedavide ilk yapılması gereken sigaranın kesilmesidir. Kortikoterapi ile hem radyolojik bulgularda hem de akciğer fonksiyonlarında iyileşmeler olduğu gösterilmiş olsa da RBIAH 'in prognozu gayet iyi olduğundan kortikoterapinin gerekliliği tartışmalıdır. Tıbbi tedavi almaksızın sigaranın kesilmesiyle 4.5 sene asemptomatik kalan olgular vardır. Ortalama 67 ay boyunca takip edilen 16 RBIAH olgusunun hiçbirisi kötüleşmez iken

ortalama 108 ay takip edilen 25 DIP olgusunun % 32 'si ölmüştür. Diğer yandan bugüne dek RBIAH 'den ölüm bildirilmemiştir (Gönlügür U ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 141-6).

*** RESPIRATUAR PAPİLLOMATOZİS : BAKIMIZ BRONŞ & PAPİLLOM**

*** RETİKÜLOENDOTELYAL SİSTEM**

Diğer adı doku makrofaj sistemidir. Tek çekirdekli fagositer hücreleri kapsar. Alveolar makrofaj, Kupfer hücreleri, germinal merkez fagibıl hücreleri, lenf düğümü sinus histiyositleri, epiteloid histiyositler, mikrogliya, Bilroth kordon hücreleri ve osteoklastlar bu gruba girerler. Temel işlevleri fagositozudur. Lenf ve kan dolaşımındaki mikroorganizmaları süzer. Retiküloendotelyal sistemde bir de fagositoz yeteneği daha az olan retikulum hücreleri vardır. Retiküloendotelyal sistemi ilk kez Aschoff tanımlamıştır. Karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf düğümleri bu sistemin bileşenlerindendir.

*** RETİKÜLOSİT:**

Retikülosit içindeki RNA parçacıklarını metilen mavisi veya krezil bleu ile boyayabiliriz. retikülosit x (hastanın Htc/olması gereken Htc) > % 1.5 ise bu durumda kemik iliği çalışmasına rağmen anemiyi düzeltmeyecek demektir.

*** RETİNA & ANATOMİ:**

Bulbus duvarının iç tarafı öne kadar retina ile örtülmüştür. Yalnız görme sinirinin bulbusu terk ettiği yer hariç pupilla deliğinin karşısındaki retina hafif çöktür. Retinada ışık reseptörü olarak görev yapan koniler ve basiller bipolar hücrelere bağlanır, onların uzantıları da retinanın gangliyon hücreleriyle bağlantılıdır. Bunların santral uzantıları ise bulbusu nervus opticus olarak terkeder. Horizontal hücreler ve amakrin hücreler retina içerisinde enine bağlantıyı sağlarlar.

*** RETİNA & GÖRME:**

Basiller ve koniler retinanın ışığa duyarlılık reseptörleridir. Fovea centralis 'de başlıca koniler bulunur ve çevreye doğru yoğunlukları azalır. Basiller ise daha çok fovea centralis 'in çevresinde bulunurlar. Papilla nevi optici üzerinde hiç reseptör yoktur: Kör nokta.

Bir objeye dikkatli bakılırsa bu, lenslerle retinada fovea centralis 'e düşürülecek şekilde fiks edilir. Çünkü burası en net görme noktası sayılır. Koniler parlak ışıpta ayrıntıların görülmesinde, basiller ise kötü ışıpta görme işleminde kullanılır. Bu da alacakaranlıkta görme olayında görme keskinliğinin azalmasını açıklamaktadır.

*** RETİNOBLASTOM:**

Hereditör retinoblastom olup iyileşenlerde bronş karsinomu riski 15 kat fazladır.

*** RETİNOİD:**

Nükleer retinoid asid reseptörleri aracılığıyla özgül genlerin ekspresyonunu değiştirerek karsinogenezi önleyebilirler. AML-M3 (promyelositik lösemi) tedavisinde kullanılan all trans retinoik asid buna örnek olarak verilebilir.

*** RETİNOİK ASİD:**

Deride stratum corneum hücrelerinde çoğalma ve hızlı bir epitelizasyon sağlar. Ayrıca bu hücrelerin birbirlerine yapışmasını azaltarak dökülmeye yol açar ve böylece komedon oluşumunu önler. Acne vulgariste retinoik asidli kremler 6-12 hafta kullanılır. Bu kremler mukozaya değdirilmemeli ve kullanıldıktan sonra güneşe çıkılmamalıdır. Retinoik asid karsinojen metabolizmasındaki bazı enzimleri inhibe etmektedir: Ornitin dekarboksilaz, aril hidrokarbon hidroksilaz, glutatyon redüktaz.

*** RETRAKSİYON ZAMANI:**

Yarım saatte başlar ve iki saatte tamamlanır.

*** RETROFARİNJEAL APSE:**

Trendelenburg pozisyonunda boşaltılır.

* RETROFARİNJEAL AKINTI:

Farinks arka duvarında irritasyon yaparak kronik öksürüğe neden olabilir. Yapay olarak ısıtılmış ortamda kuru havaya maruz kalan insanlarda, nazal deviyasyon veya rinite bağlı burun tıkanıklığı olanlar; sigara, toz veya dumanın kronik irritasyonuna maruz kalan hastalarda görülebilir.

* REVERZİBİLİTE TESTİ & ERKEN:

Erken reverzibilite testi, klinik pratikte astım-KOAH ayırıcı tanısında kullanılan objektif bir testtir. Testin sonucu hekimi tedavi açısından yönlendirebileceği gibi bilimsel araştırmalarda olguların çalışmaya alınma veya dışlanma kriteri olabilmektedir. Testte esas olarak bronkodilatatör sonrası solunum fonksiyon testi parametrelerinde ne ölçüde iyileşme olduğuna bakılır. Böylece zemindeki havayolu obstrüksiyonunun reverzibl veya irreverzibl olduğuna karar verilir. Erken reverzibilite testi beta 2 agonist veya antikolinergik ile yapılabilir.

Bronkodilatatöre verilen cevabın tanımlanmasında (reverzibl-irreverzibl) en iyi metodun veya parametrenin ne olduğu konusunda derin belirsizlikler vardır. Reverzibilite değerlendirilmesinde FEV1 mi, FVC mi, yoksa PEF 'in mi dikkate alınması konusunda fikir birliği yoktur. Ancak bazı çalışmalarda reverzibilite hesaplaması yapılırken FEV1 'in PEF ve FEF25-75 'e göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan Amerikan Toraks Cemiyeti dahil pek çok araştırmacı reverzibilite tanımlaması için FEV1 parametresini kullanmaktadır. Ancak reverzibl havayolu obstrüksiyonu diyebilmek için önceki değere göre FEV1 'de ne düzeyde artış olması gerektiği de net değildir. Bazı araştırmacılar ve ATS % 12 'yi, bazıları % 15 'i, bazıları % 20 hatta % 25 'i sınır almaktadır.

İlk FEV1 değeri düşük olanların bronkodilatatöre verdiği cevap daha fazla, abartılı olma eğilimindedir. Diğer yandan zeminde ciddi havayolu obstrüksiyonu varsa inisiyal FEV1 'de % 20 artış gözlenmesi kriteri oldukça insafsız bir eşik olmaktadır. Çünkü bu durumda bronkodilatatör ilaç havayollarına yeterince nüfuz edemeyebilir veya ilaç dozu zemindeki obstrüktif süreci "yeterince" yenemeyebilir. Bu nedenlerden dolayı reverzibilite testinde inisiyal FEV1 yerine beklenen (predicted) FEV1 'e dayalı değerlendirmenin daha doğru olacağı ifade edilmektedir. Reverzibilite hesaplanırken beklenen değer yerine inisiyal FEV1 değerinin alınması astımlı olguların KOAH, KOAH 'lı olguların astım gibi çıkma riskini arttırmaktadır. Bununla beraber beklenen değere göre FEV1 'deki artışın kaç olması gerektiği de belli değildir. Bazı araştırmacılar ve ERS sınır olarak % 9 'u, bazıları % 10 'u, bazıları ise % 12 'yi önermektedir. Havayolu obstrüksiyonunun tamamen geriye çevrilebilmesi astım için tipik olduğundan bazı araştırmacılar beklenen değere göre % 15 'in üzerinde artış gözlenmesinin astım için karakteristik olduğunu öne sürmüşlerdir. Diğer yandan FEV1 < 1000 ml olan KOAH olgularında FVC manevrasının tekrarı zorluk arz etmekte ve bu olgularda reverzibl havayolu obstrüksiyonu olsa bile FEV1 artışı beklenen değere göre % 15 'i bulamamaktadır.

Reverzibilite testinde FEV1 'deki yüzde artışa göre yapılan değerlendirilmelerin güvensizliği dikkatleri FEV1 'deki mutlak artışa yöneltmiştir. Bu konuda genellikle ölçüt olarak 200 ml sınır olarak alınmaktadır. Bazı araştırmacılar ise 180-190 ml 'lik FEV1 artışının da eşik olarak kabul edilebileceğini bildirmişlerdir. Mutlak değere göre yapılan değerlendirme, yüzde değere göre yapılan ile kıyaslandığında daha az güvenilirdir. Çünkü seçilen hasta popülasyonuna göre eşik değer geniş bir aralıkta değişebilmektedir. Bir çalışmada reverzibl havayolu obstrüksiyonu denebilmesi için FEV1 'de 140 ml, FVC 'de 390 ml artış olması gerekmiştir. Oysa başka bir araştırmada astım-KOAH ayrımı için mutlak FEV1 artışı için eşik değer 235 ml olduğu saptanmıştır. Bazı araştırmalarda ise FEV1 'deki mutlak artışın 130 ml 'nin altında veya 417 ml 'nin üzerinde olması gibi önerilerde bulunulmuş olmakla beraber FEV1 değerinin yaş, boy ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilendiği unutulmamalıdır.

Reverzibilite testinde genellikle 200 mikrogram salbutamol veya 200 mikrogram albuterol kullanılmakla beraber bronkodilatatör sonrası solunum fonksiyon testinin ne zaman yapılması gerektiği de netleşmemiştir. Bazıları 15., bazıları 20., bazıları ise 30. dakikada ikinci testi yapmaktadır. KOAH hastalarında gerek ipratropiyum gerekse salbutamol inhalasyonundan sonra zirve bronkodilatatör yanıtın 30. dakika civarında gerçekleştiği unutulmamalıdır.

Erken reverzibilite testi için net sınırların koyulamamasının, zeminin bu kadar kaypak olmasının nedeni KOAH 'da akut bronkodilatatör cevabın sürekli bir değişkenlik göstermesidir. Aynı hastaya 4 farklı zamanda yapılan reverzibilite testinde FEV1 'deki akut artışın diğer 3 testin sonuçlarıyla son derece zayıf bir ilişki gösterdiği (korelasyon katsayısı: 0.17) görülmüştür. İlk yapılan reverzibilite testinde FEV1 'de % 10 'dan az artış gösteren "cevapsız" olguların % 30 'u bunu takiben yapılan ikinci reverzibilite testinde % 15 'den fazla artış göstermiştir. Cevapsız olgulara üst üste 7 kez reverzibilite testi

yapılınca bunların % 68 'inin en az bir testte % 15 'den fazla bir artış sergiledikleri gözlenmiştir. Tıpkı bunun gibi ilk yapılan reverzibilite testinde % 15 'den fazla artış gösteren “yanıtlı” olguların % 30-40 'ı ikinci testte “cevapsız” çıkmış; bunlara artarda 8 reverzibilite testi yapılınca % 70 'nin en az bir testte % 10 'dan az FEV1 artışı sergiledikleri izlenmiştir. Bu farklılıkların nedeni KOAH hastalarında meydana gelen spontan FEV1 ve FVC dalgalanmalarıdır. Bu dalgalanmalar KOAH olgularının % 16 'sında istatistiksel düzeye ulaşmakta; yaş, cinsiyet, sigara, bronşiyal reaktivite, reverzibilite cevabı veya inisiyal FEV1 ile korelasyon göstermemektedir. KOAH olgularında plasebo inhalasyonuyla bile havayolu çapında meydana gelen artışlarda bu spontan FEV1 varyasyonlarının büyük rolü vardır. Bazal FEV1 değerlerindeki varyasyonların dışlanması için aynı gün üst üste veya ertesi gün yapılan iki ayrı spirometri ölçümünde FEV1 'deki varyasyon % 15 'den fazla çıkmamalıdır. Bu vesileyle bir kere daha reverzibilite testinin KOAH olgularına mutlaka stabil dönemde yapılması gerektiğini hatırlayalım.

*** REVERZİBİLİTE TESTİ & GEÇ:**

Geç reversibilite testinde tedavi sonrasında ölçülen FEV1 yada FVC değerlerinde tedavi öncesine göre % 15 'lik artış pozitif kabul edilir

*** REYE SENDROMU:**

Daha çok B tipi İnflüzanın neden olduğu enfeksiyondan birkaç gün sonra, özellikle 2-16 yaşları arasındaki çocuklarda görülür. İlerleyici santral sinir sistemi ve karaciğer hasarı, hipoglisemi ve kusma ile karakterizedir. Aspirin kullananlarda Reye sendromu riski daha yüksektir. İnflüenza A ve Varicella zooster virusları da nadiren Reye sendromuna yol açabilirler. Karaciğer büyümüş, SGOT, SGPT, LDH artmıştır. Ancak ikter beklenmez. Tedavi glukoz ve taze donmuş plazma ve mannitol ile serebral ödemin düzeltilmesi esasına dayanır. Mortalitesi % 40-50 'dir.

*** REYNAUD HASTALIĞI:**

Genelde damar ve çevresinde organik bir neden vardır. Reynaud hastalığı, Reynaud sendromuna göre daha şiddetli ve ilerleyicidir. Sürekli ve şiddetli spazmlar nedeniyle ağrı ve gangren gelişir. Reynaud hastalığına sekonder reynaud fenomeni de denir.

*** REYNAUD SENDROMU:**

Primer reynaud fenomenidir ve parmak arteriyollerindeki spazmdan ileri gelir. Uyarıcı soğuk veya psikik olabilir. Atakta parmak beyazlaşır, morarır. Atak geçince veya ısınırca parmaklar kızarır. Reynaud sendromu önceleri tek taraflıyken ilerleyince bilateral olur. 3-4-5 . parmaklarda sıktır. Baş parmakta nadirdir. Reynaud sendromu kadınlarda sıktır. Parmak pulpası beslenme bozukluğu yüzünden düzleşir.

*** REZERPİN:**

Günde tek doz kullanılması, doz atlandığında rebound etki olmaması ve diüretikle kullanıldığında sol ventrikül hipertrofiyle serum kolesterol düzeyini azaltması rezERPİN 'in olumlu özelliklerindendir. Aynı zamanda en ucuz antihipertansif olarak da bilinir. Düşük dozlarda uykululuk hali, empotans ve dispepsi gibi yan etkiler olağan değildir. Yalnız % 15 olguda nazal konjesyon yapar.

*** REZİDÜEL VOLÜM:**

Maksimum bir ekspirasyondan sonra çıkarılamayarak akciğerde kalan hava miktarıdır. Rezidüel volüm, normalde TLC 'nin % 20-25 kadarı düzeydedir. Eğer % 30-35 'i geçerse obstrüktif bir akciğer hastalığının varlığını gösterir. Yaşla birlikte rezidüel volüm artar. Yaşlı fakat normal insanlarda rezidüel volüm, TLC 'nin % 50 'sine kadar ulaşabilir. Rezidüel hava hacmi ne kadar büyükse, giren solunum havasının dilüsyonu o kadar fazladır. Obstrüktif-restriktif akciğer hastalığının ayrımının yapılabilmesi için rezidüel volüm mutlaka ölçülmelidir. Rezidüel volüm basit bir spirometre ile ölçülemez. Ancak helyum dilüsyonu, azot yıkama ve vücut pletismografisi ile ölçülür.

*** RHABDOMYOSARKOM:**

Radyorezistandır.

*** RHİNOVİRUS:**

Nezle olgularının % 50'sinde Rhinoviruslar etkindir. Ajan patojen monosit ve alveoler makrofajlardan IL-1 beta ve TNF-alfa salınımını uyarır. Rhinovirusların 100 'den fazla tipi vardır. İnsan embriyosu akciğer hücrelerinde üretilebilirler.

*** RİBARVİN:**

Antiviral bir nükleoziddir. Küçük partiküllü aerosolleri RSV bronşiyoliti ve pnömonisinde kullanılır.

*** RİBOZOM:**

Beş ayrı kromozom çiftinin genleri RNA sentezi yapıp nukleolusta depo eder. Bunlar başlangıçta gevşek, fibriller bir RNA iken yoğunlaşır ve granüler bir yapı kazanır. Daha sonra olgun ribozom olarak sitoplazmaya taşınır. Granüler endoplazmik retikulumdaki ribozomların yaptığı proteinler endoplazmik kanal içine girdiği halde, serbet ribozomlar sitoplazmik proteinleri sentezlerler. Sitoplazmik proteinlerin büyük kısmı mikroflamantlar ve mikrotübüllerdir.

*** RİCHARDSON YASASI:**

Isınan iletkenler etrafa elektron serbestlerler. Eğer madde içindeki pozitif çekim gücü elektronların kinetik enerjisinden daha büyük değilse yüzeye gelen elektronlar ortama saçılmaktadırlar.

*** RİCH FOKÜSÜ:**

Beyin korteksinde yerleşmiş tüberküloz foküsüdür. Primer enfeksiyonun ilk devrelerinde kana geçen tüberküloz basillerinin beyin korteksinde yerleşmesiyle oluşur. Bazan böyle bir odak tüberkülomaya dönüşüp beyin tümörünü taklit eder.

*** RİCHTER FITIĞI: (Pincement laterale)**

Bu durumda pasaj devam ettiği için gaz ve feçes çıkar. Femoral fitığın bir şeklidir. Sıkışma yandan olur.

*** RİEDEL LOBU:**

Normal karaciğer dokusu ön kenardan aşağı, safra kesesi üzerine doğru uzanır.

*** RİEDEL STRUMASI:**

İlk şikayetler trakeanın yavaş yavaş bez tarafından sıkıştırılmasına bağlıdır. Bez düzensiz büyür ve kıvamı serttir. Fibrosit infiltrasyonu mevcuttur. Riedel struması lenf nodlarına atlamaz. Etraf dokulara yapışabilir. Juguler veni sıkıştırıp yüzde ödeme yol açabilir.

*** RİFABUTİN:**

Mycobacterium avium complex, Mycobacterium kansasii ve Mycobacterium malmoeense üzerine etkilidir. Rifampisin direnci olan hastaların % 25 'i rifabutine duyarlıdır.

*** RİFAMPİSİN:**

Rifampisin, rifamisinler adı verilen bir ailenin üyesidir. Streptomyces mediterranei 'den elde edilir. Rifampisin 1966 yılında kullanıma girmiştir. Rifampisin bulunduğu üzere bakterisidal bir ajan olup hem intrasellüler hem de ekstrasellüler tüberküloz basillerine etkilidir. DNA bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Protein sentezi için DNA 'daki şifrenin mRNA 'ya aktarılması (transkripsiyon) gereklidir. Bu işlemi DNA bağımlı RNA-polimeraz yapmaktadır. Rifamisinler ve rifampisin bu enzimle dayanıklı bir kompleks oluşturarak RNA sentezinin başlamasını engellerler. Anti-stafilokoksik özelliğine ek olarak Lejyonella türlerine karşı in vitro en güçlü antibiyotiktir. Ciddi lejyoner hastalığında eritromisine rifampisin eklenebilir. Aynı kombinasyonun Staphylococcus aureus 'a da sinerjistik etkisi vardır. Hemofilus influenza ve Pnömonokoklara karşı da etkinliği vardır. Gram-negatif 'lere karşı aminoglikozidlerden daha az etkilidir. Mycobacterium leprae, klamidyalar ve Pox viruslarına da etkilidir.

Streptomisin 1944 yılında klinik kullanıma girmesinden önce tüberkülozda tedavi yaklaşımı; yatak istirahati, güneş kürleri ve bazı cerrahi yaklaşımlar ile sınırlıydı. Ardından 1952 yılında para-amino salisilik asit, 1953 yılında ise izoniazid kullanıma girmiştir. Bununla beraber 1967 yılında Fransa 'da

rifampisin keşfi tüberküloz tedavi süresini hem kısaltmış hem de tüberkülozun tama yakın tedavisi mümkün hale gelmiştir. Bilindiği üzere tüberküloz tedavi rejiminde izoniazid veya morfozinamid yoksa tedavi en az 9 ay, rifampisin yoksa en az 12 ay sürdürülmelidir. Tüberküloz ilaçları içinde sterilize edici etkisi en fazla olandır. Kazeöz foküse, makrofajlara ve seröz zarlara penetre olabilen rifampisin karaciğerde metabolize edilip safraya salgılanmaktadır.

*** RİFAMPİSİN & BİLİRUBİN:**

Rifampisin portal kan akımıyla hepatosite ulaşır ve bu hücrenin apikal yüzeyinden bir takım taşıyıcı proteinler ile sitoplazmaya taşınır. Rifampisinin bu taşınma süreci enerji gerektirmediğinden pasif uptake mekanizmalarının rol oynadığı sanılmaktadır. Bu emilim süreci hücrenin protein içeriğiyle doğru orantılı olup rifampisin bu sayede dış ortamın 10 katı kadar konsantre olur. Rifampisinin sitozolik proteinlere bağlanmasından sonra hepatosit içindeki transportu büyük ölçüde difüzyonla gerçekleşir. Metabolize olan rifampisin safra kanallıklarına boşaltılır. Rifampisin hepatosite girince bilirubinin hem hücreye girişini hem de çıkışını bloke etmektedir. Bu haliyle hem konjuge hem de ankonjuge bilirubinin serum düzeylerini yükseltmektedir. Rifampisin daha çok konjuge hiperbilirubinemi yapmaktadır. Ancak rifampisine bağlı ankonjuge hiperbilirubinemi olguları da bildirilmiştir. Rifampisin bu etkisi nedeniyle Gilbert sendromu denilen bir bilirubin metabolizma hastalığının tanısında kullanılmaktadır. Bu sendromda bilirubini glukuronidler ile konjuge eden enzimin aktivitesi % 25 'lere düştüğünden rifampisin alımını takiben total bilirubin düzeyi hızla yükselir hatta kişi aniden sararabilir.

Sarılık, Lesobre ve arkadaşlarının çalışmasında izoniazid+rifampisin alan 50 olgunun 12 'sinde, Lal ve arkadaşlarının serisinde ise izoniazid+rifampisin alan 63 olgunun 4 'de gözlenmiştir. Sarılık komplikasyonu en sık tüberküloz tedavisi başlandıktan sonra 1-3 hafta içinde ortaya çıkmaktadır. İntermitan tedavinin uygulandığı 1970 'li yıllarda tüberküloz tedavisine bağlı sarılık gözlenme oranı % 5.2-6.3 arasında değişmekte ve olguların ¼ 'ü ölmekteydi. Yalnız bu dönemde olgular 1200-1500 mg gibi yüksek dozlara maruz kalmaktaydılar. Bu olgularda sarılığın gidişatı çok değişik olabilmektedir. Bir çalışmada 7 olguda rifampisin kesilmeden sarılığın düzeldiği, 16 olguda ise rifampisin kesilince sarılığın geçtiği bildirilmiştir. Sarılığın geçmesi genelde 8-15 gün almaktadır. Bugün için 10 mg/kg/gün 'ün aşılmadığı dozlarda sarılık komplikasyonu rifampisin tedavisinde oldukça nadir görülmektedir.

*** RİFAMPİSİN & DİRENÇ:**

Tüberküloz doğal rezistans oranı 100 milyonda 1 'dir. Direnç hızla geliştiği için rifampisin tek başına kullanılmamalıdır. RpoB gen mutasyonu rifampisine karşı direncin % 64-66 'sından sorumludur.

*** RİFAMPİSİN & HEPATOTOKSİSİTE:**

Yüksek derecede kolefilik bir antibiyotik olan rifampisin antitüberküloz tedavide değerli bir ilaçtır. Toksisitesi esas olarak hepatik ve immünolojiktir. Bununla beraber rifampisin nadiren ciddi toksisiteye neden olmaktadır. Bilirubinin karaciğerce alımını ve atılımını bozduğundan, kullanımının ilk 2-3 haftası esnasında plazma konjuge ve ankonjuge bilirubin düzeylerini yükseltebilir. Tedavi başlandığında karaciğer enzimlerinde ve plazma bilirubininde yükseklik meydana gelebilir ancak bunlar çoğunlukla geçici olup ilacın durdurulmasını gerektirmez.

Rifampisin hepatotoksitesinin klinik spektrumu transaminaz yüksekliğinden fatal hepatik nekroza kadar değişebilmektedir. Rifampisin alan olguların % 5-10 'da serum karaciğer enzimlerinde yükseklik meydana gelmekte ancak bu yükseklik olguların çoğunda spontane düzelmektedir. Rifampisin bilirubini yükseltmeden izole bir transaminaz yüksekliği yapabilir. Bu transaminaz yüksekliği genellikle ılımlı bir düzeyde olmakla beraber bazen 1000 ünitenin üzerine çıkabilir. Rifampisin alkalen fosfataz, ornitin karbamil transferaz düzeylerini arttırabilir. Safra tuz ve pigmentlerinin serum düzeyini arttırırken protrombin düzeyini düşürür.

Tüberküloz tedavisinde rifampisini tek başına kullanmak hızlı direnç gelişimi nedeniyle doğru değildir. Ancak literatürde nadirde olsa rifampisin monoterapilerine rastlanmaktadır. En az 2 ay süreyle 450 mg/gün ve üzerinde rifampisin kullanan 525 akciğer tüberkülozlu olgudan 215 'i sadece rifampisin alırken 310 'u diğer antitüberküloz ilaçları da kullanmıştır. Hepatotoksiste 215 olgunun 3 'nde ve 310 olgunun 6 'sında gelişmiştir. Bu yayında atfedilen başka bir çalışmada ise kombine antitüberküloz tedavi alan 536 olgunun 5 'nde hiperbilirubinemi ve 14 'de 100 üniteyi aşan transaminaz değerleri saptanmış iken sadece rifampisin monoterapisi yapılan 212 olgunun hiçbirinde hepatotoksiste saptanmamıştır (Sem Hop 1971; 47: 1286-95).

Rifampisinin hepatotoksik etkisi konusunda literatürde pek çok çelişkili yayın mevcuttur. Tüberküloz oluşturulmuş bir kobay 20-30-40 mg/kg/gün rifampisin ile 1 ay tedavi edilmiş, bir ayın sonundaki histolojik incelemede hepatositlerde bozukluk olmadığı ancak dokuda enflamatuvar bir infiltratın olduğu bildirilmiştir. Literatürdeki çelişkili yayınların bir nedeni rifampisinin karaciğeri hem iyileştirici hem de bozucu potansiyeli beraberce taşınması olabilir. Rifampisin karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemini aktifleyerek ilaçların oksidatif metabolizmasını indüklemektedir. Bu enzim sistemi pek çok ilacı sülfat, glukuronat gibi kimyasallar ile konjuge ederek üriner atılım yollarını da hızlandırmaktadır. Rifampisin karaciğerde dezasetilasyon ile metabolize olmaktadır. Dolayısıyla bu etki rifampisinin bizzat kendisi için de geçerlidir. Capelle ve arkadaşları rutin rifampisin kullanan olgularda serum rifampisin düzeylerinin progressif olarak azaldığını gözlemişlerdir.

Rifampisin izoniazid ile beraber kullanıldığında karaciğer toksisitesini arttırabilir. Farede 15 ve 30 mg/kg/gün rifampisin 14 gün verildiğinde karaciğerde ultrastrüktürel hasar oluşmamış ancak buna ek olarak 5 mg/kg izoniazid verildiğinde hücresel dejenerasyon ve steatozun meydana geldiği gözlenmiştir. İzoniazid ile kombine edildiğinde rifampisin daha erken ve daha sık (2-4 kat) karaciğer hasarı yapabilir, transaminaz ve alkalın fosfataz değerleri daha fazla yükselebilir. İzoniazid vücutta asetil-izoniazid → izonikotinik asit + monoasetil hidrazin 'e dönüşmektedir. Rifampisin, izoniazidin metabolizmasını stimüle ederek toksik metabolit olan monoasetil hidrazin 'in aşırı üretimine yol açabilir. Bununla beraber bu mekanizma spekülatif kalmaktadır. Çünkü rifampisin mikrozomal enzimleri indükleyerek izoniazidi de inaktive etmektedir.

Gerek izoniazid gerekse rifampisine bağlı hepatotoksistede sözü sıkça geçen bir predispozan neden de zemindeki karaciğer hastalığıdır. Bununla beraber rifampisinin P450 sitokrom sistemini aktifleyici etkisi egzogen substratlar için olduğu kadar endojen substratlar için de geçerlidir. Rifampisin safra asitlerinin klirensini arttırarak kolestatik karaciğer hastalıklarında gözlenen pruritusu iyileştirmektedir. Çeşitli nedenlerle kolestaza yol açmış karaciğer hastalığı (Alagille sendromu, progresif intrahepatik kolestaz, ekstrahepatik biliyer atrezi, kriptojenik fibrozis, primer biliyer siroz) olanlarda 4-10 mg/kg/gün dozunda ortalama 36 hafta (4-120) boyunca rifampisin monoterapisi yapılmış 32 olguda önemli bir biyokimyasal anormallik saptanmamıştır. Rifampisini karaciğer için masum gösteren bu çalışmanın tersine bazı araştırmacılar kolestatik karaciğer hastalıklarında rifampisin hepatitini % 7.5 oranında gözlediklerini, rifampisinin bu grup olgularda karaciğer transplantasyonu gerektirebilecek düzeyde karaciğer hasarı yapabildiğini belirtmişlerdir. Rifampisin sağlıklı insanlarda karaciğer kökenli enzimleri ve bilirubini yükseltirken bu grup hastalarda alkalın fosfataz, transaminazlar ve gamma-glutamil transpeptidaz düzeylerini düşürmekte, sarılığa yol açmamaktadır.

*** RİFAMPİSİN & METABOLİZMA:**

Gastrointestinal sistemden çabuk ve tam olarak emilir. Tüm vücut sıvılarına dağılır. Karaciğerde metabolize olup metabolitleriyle beraber safraya salgılanır. Metabolize edilmemiş rifampisin barsaktan tekrar emilir. Yarılanma ömrü 5 saattir. Büyük kısmı karaciğerden bir kısmı da böbreklerce atılır. Anne sütüne geçer. Rifampisin karaciğerde sitokromal enzimleri indükler. Kortikosteroidler, oral kontraseptifler, oral antidiyabetikler, oral antikoagülanlar ve digoksinin metabolizmasını hızlandırır. Kinidin ve metadonun etkisini azaltır.

*** RİFAMPİSİN & YAN ETKİ:**

Rifampisinin birkaç majör yan etkisi vardır. Bunlardan en önemlileri hepatik ve immünolojik olanlardır. Rifampisin alımını takibeden yakınmalar (bulantı, kusma, ateş, üşüme-titrete, artralji, myalji) çoğu zaman bir anafilaktik şoku andırmaktadır. Bazen cilt döküntüleri, lökopeni, trombositopeni, hemolitik anemi ve akut böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Bu reaksiyonlar immünolojik bir mekanizma üzerinden meydana gelmekte olup dozdan ziyade intermitten tedavi gibi düzensiz ilaç alımları esnasında ortaya çıkmaktadırlar. Rifampisine bağlı hepatik toksite ise daha çok doz ile ilişkili olup zeminde bir karaciğer hastalığı olanlarda daha sık gözlenmektedir. Antitüberküloz tedavi alan bir olguda transaminazlarda minimal artışa bilirubin artışı da eşlik ediyorsa rifampisinden şüphelenilmelidir. Yan etki oranı % 5 gibidir.

► İntermitten rifampisin tedavisi alan kişilerin 1/3 'nde anti-rifampisin antikorlarının geliştiği gösterilmiştir. Düzenli tedavi görenlerde ise daha düşük oranlar görülmektedir. Anti-rifampisin antikor sentezi kadınlarda daha sıktır. Poole ve arkadaşları rifampisine bağlı yan etkilerin gözlemlendiği 11 olgunun 9 'da anti-rifampisin antikorlarını göstermişlerdir. Sors ve arkadaşları ise bir olguda anti-rifampisin

antikorlarının IgM yapısında olduğunu bildirmişlerdir. Rifampisin lenfositlerin immün yanıtlarını bozarak tedavi süresince tüberküline olan duyarlılığı supresse eder. Antirifampisin antikorlarına bağlı vaskülit oluşabilir (Ulukavak T et al. Presse Med 1999; 28: 2228).

- Rifampisin 'in ürikozürik etkisinden ötürü ürik asid dokuda azalmasına rağmen serum ürik asid konsantrasyonu yüksek seyredecektir.
- Toksik hepatit: Transaminaz düzeyleri genellikle ilaç kesilişinden 15-20 gün sonra normalleşir.
- Antikor oluşumu sonucu akut hemolitik anemi ve böbrek yetmezliği
- Karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare ile kendini gösteren abdominal sendrom
- Ateş, titreme, kırıklık, baş ağrısı ve kemik ağrılarıyla kendini gösteren bir grip sendromu. Rifampisin alınışından 1-2 saat sonra başlayıp 8. saate kadar sürebilir. Grip-benzeri tablo, en sık tüberküloz tedavisinin 3-6. aylarında görülür.
- Deride kızarma ve pruritis ile kendini gösteren, bazan döküntü (purpura) ile beraber olan ve sıklıkla yüz ve kafa derisinde görülen bir deri reaksiyonu
- Nadiren dispneyle kendini gösteren solunumsal sendrom

* RİKETSİA:

Zorunlu hücre içi parazitidirler. Kirpiksiz oldukları için hareketsizdirler. Çok küçük basil, pleomorf veya daha çok kokkoid morfolojidedirler.

* RİLMENİDİN:

İmidazolin İ1 reseptörlerine bağlanarak etki gösteren oksazolin türevi bir antihipertansiftir. Beyin sapında sempatik aşırı uyarılmayı azaltır ve sempatik tonüsü düşürür. Renin sekresyonunun sempatik stimülasyonunu azaltır. Barorefleks duyarlılığını artırır. Böbrek proksimal tubulus hücrelerinde sodyum/potasyum pompasına dayalı bir etkisi olduğu bildirilmiştir.

* RİMA PUDENDİ:

Ortalama 7 cm. uzunluğundadır. Çocuk ve nulliparda rima kapalı iken multiparda oturur veya yürürken özellikle aşağı kısmı açılır ve buraları kurur.

* RİMANTADİN:

Amantadin 'e metil grubu eklenmesiyle rimantadin oluşmaktadır. Yarılanma ömrü 30 saattir. Oral alımından sonra % 90 'ı metabolize olur. Amantadine göre santral sinir sistemi yan etkileri daha azdır. Doz: 2x100 mg

* RİNORE:

Kadınlarda premenstrüel dönemde ve gebelikte, prostat kanseri nedeniyle östrojen tedavisi gören erkeklerde aşırı burun akıntısı görülebilir.

* RİNİT:

Allerjenler, virus enfeksiyonları, vazomotor instabilite, hormonal (hipotiroidi, gebelik) veya enflamatuvar (sarkoidoz, Wegener granülomatozisi) nedeni olabilir. Aksırık, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve burun tıkanıklığı rinitin kardinal semptomlarıdır. Rinit teriminin kullanılabilmesi için bulgular en az 1 saat sürmelidir. Rinitte antibiyotik gerekli olmayabilir. Yaşlılardakiatrofik rinitin kontrolü genellikle zor olmaktadır.

Rezerpin, fentolamin, metildopa, klorpromazin, prazosin ve anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri rinit yapabilir.

* RİNİT & NONALLERJİK:

Eozinofiller allerjik rinitte olduğu gibi nonallerjik rinit tablosunda da histopatolojik tabloya katılabilmektedir. Bunun iki klasik örneği NARES sendromu ve vazomotor rinittir. NARES sendromu nonallerjik eozinofilik rinite eşlik eden periferik kan eozinofilisi ile karakterize bir tablo olup tüm rinitlerin % 14-15 'ni oluşturmaktadır. Bu hastalarda atopik faktörler saptanamaz. Üç aydan uzun süren nazal hiperreaktivite ve nazal sekresyonlarda % 20 'yi aşan eozinofil lökositin varlığı karakteristiktir. NARES sendromunda semptomlar diğer rinit formlarına göre daha belirgin, koku bozukluğu daha sıktır.

Semptomlar antihistaminiklere hatta kortikosteroidlere direnç gösterir. NARES sendromu, bronşiyal hiperreaktivite ve nazal mikropolipozis ile beraberlik sergileyebilmektedir.

*** RİNİT & SINIFLAMA:**

A) ENFLAMATUVAR RİNİTLER:

- 1- Eozinofilik allerjik rinit (mevsimsel, perenniyal)
- 2- Eozinofilik non-allerjik rinit
- 3- Enfeksiyöz rinit (viral, bakteriyel)
- 4- Nazal polipozis
- 5- Nazal mastositoz
- 6- Atrofik rinit

B) NONENFLAMATUVAR RİNİTLER:

- 1- Vazomotor rinit
- 2- Otonomik disfonksiyon
- 3- Gebelik
- 4- Tiroid hastalıkları
- 5- Antihipertansifler
- 6- Kontraseptifler
- 7- Lokal sempatomimetiklerin aşırı kullanımı

C) KONSTİTÜSYONEL RİNİTLER:

- 1- Anatomik deformiteler
- 2- Septum deviyasyonu
- 3- Siliyer disfonksiyon
- 4- Adenoid hipertrofi
- 5- Yabancı cisim, tümörler
- 6- Obstrüksiyonlar

*** RİNOMANOMETRE:**

Burun tıkanıklığını ölçen objektif ve kantitatif bir yöntemdir.

*** RİNOSKOPI:**

Rinoskopide duyarlı nazal septuma dokunmamak için spekulum, burun deliklerinden posterolateral doğrultuda sokulmalıdır.

*** RİVALTA:**

Bu reaksiyonda derişik asetat kullanılır.

*** RNA:**

r-RNA 100 kadar proteinle ribozomu oluştururken m-RNA molekülleri sitoplazmada süspansiyon halinde uzun zincirler oluşturur. m-RNA 'da her t-RNA için özgün bir kodon bulunur. Buna antikodon denir. Antikodon genelde m-RNA 'nın ortalarında. t-RNA, m-RNA 'da bu bölgelere tutunup aminoasidlerin sıralanmasını sağlar. t-RNA 80 nükleotidden oluşur. Molekülün bir ucundaki adenilik asidin riboz şekeri hidrosil grubuna bağlanan aminoasidler ribozoma taşınırlar. Özgün bir enzim bu t-RNA 'ya bağlanacak aminoasid tipini belirler.

*** RNA & SENTEZ:**

RNA sentezi için nükleotidlere ATP 'nin iki fosfat kökünü vermesi gerekir. Aktiflenmiş RNA nükleotidleri RNA polimeraz sayesinde RNA zincirini oluştururlar. **BAKINIZ TRANSKRİPSİYON**

*** ROKSİTROMİSİN:**

Yeni makrolidler içinde en yüksek serum düzeyine sahip antibiyotiktir. Tok karna biyoyararlanımı 2 kat azalır. Beta-laktamazlara sahip suşlar dahil tüm Moraxella catarrhalis suşlarına etkilidir. Diyare ve epigastrik ağrı yapabilir. Lökosit kemotaksisini ve oksidatif fonksiyonlarını azalttığı buna karşın fagositozu etkilemediği gösterilmiştir.

*** ROMANO-WARD SENDROMU:**

QT uzaması ve aritmiler vardır.

*** ROMATOİD ARTRİT:**

Romatoid artrit eklem dışında subkutan nodüller, dijital vaskülit, göz (episklerit), nörolojik (periferik nöropati), lenfatik (lenfadenomegali, splenomegali), hematolojik (anemi, trombositopeni), perikardiyal, plevral ve pulmoner tutulumlar meydana getirebilir. Hastalık kadınlarda sık görülmesine karşın ekstraartiküler tutuluş erkeklerde sıktır (Özsöz A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1992; 6: 85-8).

Juvenil romatoid artritte splenomegali akut eklem romatizmasına göre daha sıktır. Romatoid artrit orta kulak, temporomandibular eklem ve krikoaritenoid artrit şeklinde larinks tutabileceği bilinmektedir.

Anti-fibrin ve anti-kollajen antikorları gösterilmiştir. Romatoid artritte Baker kisti görülebilir. Birçok romatoid artritlide karpal tünel sendromu ilk bulgudur. Kemiklerde demineralizasyon görülebilir.

*** ROMATOİD ARTRİT & AKCİĞER:**

Romatoid artrit ile birlikte en sık (% 19-44) bulunan pulmoner patoloji interstisyel akciğer hastalığıdır. Romatoid artrit krikoid kıkırdaktan başlayarak plevraya kadar tüm solunum sistemini tutabilmektedir. Romatoid artritte eklem belirtileri olmadan da plöropulmoner tutuluş izlenebilir. Romatoid artritte akciğer tutuluşu 6 şekilde karşımıza çıkabilir:

- 1) Plevral enflamasyon
- 2) Diffüz intersisyel fibrozis ve usual interstisyel pnömoni
- 3) Pulmoner vaskülit + pulmoner hipertansiyon
- 4) Nekrobiyotik nodüller
- 5) Bronşiyolit obliterans
- 6) Caplan sendromu

İnterstisyel akciğer hastalığı nadiren tek lobda sınırlı kalır. Toraks YRBT 'de buzlu cam görünümü, bronşektazi, hava hapsi veya amfizem, nodüller, nonseptal bantlar ve nadiren konsolidasyon görülebilir. Akciğer tutuluşu belirgin olmayan fakat efor ile nefes darlığı, öksürük gibi semptomları olan romatoid artritli hastalarda bronkoalveoler lavaj sıvısında bir alveolit saptanabilmekte ve bu çok kere nötrofilik karakterde olmaktadır. Fakat aynı hastalar, radyolojik, klinik ve fonksiyonel olarak akciğer tutuluşu göstermekte iseler yine dominant olarak nötrofilik alveolit bulunmakta fakat nötrofil oranı daha yüksek (% 11-12) olmaktadır. Romatoid nodüller sıklıkla subplevral yerleşimlidir.

*** ROMATOİD ARTRİT & PLEVRA:**

Otopsi çalışmaları plevral tutulumu % 40-70 oranında verirken plevral efüzyon % 3-5 oranında bildirilmiştir. Plörezi gerek "kuru" gerekse "yaş" olsun romatoid artrit akciğer belirtileri içinde ilk sırayı almaktadır. Romatoid artrit kadınlarda sık gözlenmesine rağmen plevra tutuluşu erkeklerde sıktır. Çoğunlukla 40-50 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır.

Sitoplazmalarında immün kompleks şeklinde IgM fagosite etmiş makrofajlar yani "romatoid artrit hücreleri" plevral sıvıda ışık mikroskopunda görülebilir. Romatoid plörezide şeker düzeyi çok düşüktür. Olguların % 80 'nde 25 mg/dl 'den daha düşüktür. Ayrıca düşük şeker düzeyi saptanan hastalara intravenöz glukoz verildikten sonra bile şeker düzeyi yükselmez. Glukoz yüklemesinden sonra bile plevra glukozunun yükselmemesi tüberkülozdan ayırıcı tanıda önemlidir. Plevral sıvı kompleman düzeylerinin kandakine göre özellikle düşük olması, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozusa bağlı plöreziyi diğer nedenlere bağlı sıvılardan ayırır. Plevra sıvısında beta-2 mikroglobulin düzeyi 7-8 kat artmıştır. Genel olarak sıvıda lenfositler hakim olsa da bol miktarda nötrofil lökosit de bulunabilir. Sıvıda romatoid faktör ve adenoazin deaminaz düzeylerinin arttığı ancak C3 ve C4 düzeylerinin düştüğü saptanabilir. Ocana ve arkadaşları adenoazin deaminaz düzeyi yüksek plevral efüzyonlu olgularda plevra biyopsisinde romatoid nodülleri göstermişlerdir.

Romatoid plevral efüzyon uygun tedaviyle genellikle birkaç ayda geriler. Bazan yıllarca sebat edebilir. İleri derecede restriksiyona neden olursa dekortikasyon gerekebilir.

*** ROMATOİD ARTRİT & DEFORMİTE:**

Parmaklar yukarı gider (horoz ibiği deformitesi), pes planus vardır ve düzeltilmezse ayak parmaklarının altlarında hiperkeratoz oluşur. Bir başka deformite de ileri dönemde gözlenen zigzag deformitesidir.

*** ROMATOİD FAKTÖR:**

IgG 'ye karşı oluşan IgM 'dir. Romatoid artrit 3-12. ayda romatoid faktör pozitifleşir. Serolojik tayinde koyun eritrositi, lateks yada bentonit partikülleri süspansiyonu kullanılır. En sık kullanılan lateks fiksasyon yönteminde 1/160 'dan yüksek titrajlar pozitif olarak kabul edilir. 1/1280 'nin üzerindeki titre kesin olarak romatoid artrit tanısını koydurmaktadır. Sifilis, hepatit, lösemi, skleroderma, poliarteritis nodosa 'da, kronik enfeksiyonlarda ve organ transplantasyonlarında RF(+) olabilir. RF (-) ise % 85 olasılıkla romatizmal hastalık yoktur.

*** ROMATOİD NODÜL:**

Romatoid artritlilerin % 25 'nde romatoid nodüller vardır. Nodüllerin çoğu subkutan ve basınç bölgeleri üzerinde periartiküler yerleşimlidir. En sık dirseklerin ekstensor yüzeyinde olmak üzere el sırtı, ayak, aşıl tendonu, diz, kafa derisi, burun gibi bölgelerde yerleşirler. Tendonlar içinde, intranöral, kemikte intramedüller lokalizasyonda olabilir. Romatoid nodüllerin kord vokal, akciğer, plevra, böbrek, aort, myokard, perikard, epikard, kalp kapakları, farinks, spinal kord, dura mater, koroid, subdural veya epidural bölgelerde yerleşebileceği bildirilmiştir.

Romatoid nodül sarı-gri renkte, katı fakat merkezi daha yumuşak bir oluşumdur. Romatoid nodül aslında bir granülomdir. Romatoid nodülün ortasında fibrinoid nekroz, bunun etrafında yanyana dizilmiş epitelioid histiositler ve çevrede kronik iltihabi hücre popülasyonu (plazmosit, lenfosit) vardır.

Sakral romatoid nodül deriye ülser olup stafilokok sepsisi için giriş kapısı görevini görebilir. Lupusluların % 5 'nde romatoid nodül görülür.

*** ROMATOİD NODÜL & AKCİĞER:**

Nekrobiyotik romatoid nodüller, ciltte izlenen subkutan nodüller ile aynı histopatolojik özellikleri taşırlar. Romatoid nodüller, romatoid artrit için akciğerdeki tutulumun tek spesifik bulgusudur. Çapları genellikle 1-3 cm. olup genelde romatoid artrit tanısından uzun zaman sonra ortaya çıkarlar. Ancak romatoid artrit bulguları olmaksızın da ortaya çıkabilirler. Pulmoner romatoid nodüller sigara içen seropozitif erkeklerde daha sık görülmektedir. Romatoid nodüller akciğerde daha çok plöropulmoner yüzeyde görülürler ve genellikle bilateralirler. Ortalarında fibrinoid nekroz, çevrelerinde ise granümatöz reaksiyona bağlı değişiklikler görülür. 1/3 olguda kaviteasyon görülür. Remisyonunda kavite duvarı inceliyor eksaserbasyonda yeniden dolabilir. Romatoid nodüller yırtılmaya eğilimlidirler. Bu nedenle plevral aralığa rüptüre olursa pnömotoraksa yol açabilir. Endobronşiyal kitle görünümü yapabilirler. Büyüyüp küçülebilirler veya kaybolabilirler. Bu olgularda romatoid artrit tanısı olsun olmasın malinyitelerden ayırıcı tanı yapılmalıdır (Özsöz A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1992; 6: 85-8).

*** ROMATOİD ARTRİT & PNÖMOKONYOZ:**

1953 'de Caplan tarafından tarif edilen bu sendrom romatoid artritli kömür madeni işçilerinde görülen özel bir pnömokonyoz tipidir.

*** ROSAİ-DORFMAN HASTALIĞI: BAKINIZ SİNÜS HİSTİYOSİTOZİS**

*** ROUND ATELEKTAZİ: BAKINIZ ATELEKTAZİ & ROUND**

*** ROUND FOKÜS:**

Bronkojen tüberkülozun başlangıç lezyonlarından birisidir. 0.3-2 cm. çapında ve genellikle apekte yerleşmiş bir odaktır. Uzun seneler inaktif kalmaya eğilimlidir. Aktif hale geçtiğinde yavaş bir büyüme sonucunda eriyerek kaviteleşir ve bronkojen yayım başlar.

*** ROWSİNG BELİRTİSİ:**

İnen kolon boyunca aşağıdan yukarı doğru eli bastırarak gezdirirsek kolonun solundaki gazlar çekumu gerer ve ağrı oluşur. Apandisitte Rowsing belirtisi pozitif olabilir.

*** RÖNTGEN:**

1 cm³ havada normal şartlarda (0°C ve 760 mm.Hg basınçta) 1 elektrostatik ünite (2.08 . 10⁹ iyon çifti) değerinde iyonizasyon oluşturan radyasyon miktarıdır.

*** RÖNTGEN FİLMİ:**

Röntgen filmi esas olarak fotoğraf filminin özelliklerini taşır. Filmin özelliği, saydam bir zeminin iki yüzeyine de gümüş bromür kristallerinin kaplanmış olmasıdır. İnsan vücudundan geçişi sırasında, içinden geçtiği dokunun özelliğine göre farklı derecede absorbe olan X ışını filme ulaştığında gümüş bromür kristallerinde kimyasal değişikliğe yol açar. Önce film üzerinde gözle görülemeyen bir görüntü oluşur. Buna latent görüntü denir. Latent görüntü banyo işleminden sonra gözle görünür hale gelecektir. Banyo sırasında yeterli X ışınına maruz kalmayan gümüş zerrecikleri filmde uzaklaştırılır. Geriye sadece siyah gümüş zerrecikleri kalır. Bu zerrecikler X ışını alan bölgelerde daha yoğundur. Böylece vücutta X ışınının az absorbe edildiği bölgeler siyah, orta derecede absorbe edilen bölgeler grinin değişik tonları ve çok absorbe edilen yerler ise beyaz olarak görülürler.

Kapalı bir kutu (kaset) içerisindeki röntgen filmi, her iki tarafında floresan madde kaplı olan ekranlarla sıkı bir şekilde sıkıştırıldığında, ulaşan X ışınının oluşturduğu fotografik etkinin yanı sıra bu ekranlardaki floresansın da fotografik etkisinin eklenmesi ile filmde ek etkiler ortaya çıkacaktır. Radyografilerde kullanılan filmlerin görünür ışığa daha hassas olması nedeniyle, kasete ulaşan X ışınını görünür ışığa çeviren ve ranforsatör adı verilen bu floresan ekranlar, filmde yeterli kararmayı sağlamak için gerekli X ışını miktarını belirgin derecede düşürürler. Bu sayede hastanın aldığı radyasyon miktarı ve maruziyet süresi azalmaktadır. Röntgen filmini etkileyen radyasyonun % 10 'u X ışınından, % 90 'ı ise ranforsatörlerden kaynaklanmaktadır.

Ranforsatörler içerdikleri maddeye göre değişik ışın şiddetine sahiptirler ve bu özelliklerinden dolayı hızlı, normal ve yavaş olmak üzere başlıca üç tiptedirler. Şişman hastalarda yüksek dozlara gerek kalmadan net görüntü alabilmek amacıyla hızlı ranforsatörler kullanılırken, detaylı ve yüksek kontrastlı grafipler alınabilmesi amacıyla yavaş ranforsatörler kullanılmaktadır.

*** RPR: Rapid Plasma Reagin**

*** RSV: RESPIRATUVAR SİNSİSYAL VİRUS**

İki yaşın altındaki çocuklarda bronşiyolit ve pnömoni, erişkinlerde soğuk algınlığı, yaşlılarda pnömoni yapar. Erişkinlerde bronşiyolit oluşturmaz ama enfeksiyonu sırasında bronşiyal hiperreaktivite yaratabilir. RSV bronşiyoliti soğuk aylarda ve hayatın ilk 6 ayında sıktır. 2 yaşın altındakiler RSV 'ye duyarlıdır. Bebeklerde % 2-6 oranında RSV enfeksiyonu meydana gelir. En sık yerleştiği yer, bebeklerde küçük havayollarıdır. RSV, erişkin ve çocuklarda bir nezle nedeni ise de bebek ve küçük çocuklarda şiddetli bronşiyolit ve bronkopnömoni meydana getirir. Solunumsal enfeksiyonunun şiddetiyle radyolojik değişiklikler arasında bir uyumsuzluk vardır. RSV enfeksiyonunda mortalite % 1 civarındadır. RSV doku kültüründe sinsisyal dev hücreler oluşturur.

RSV klasik olarak havayolu epitel hücreleri ile makrofajları enfekte eder. İmmünohistokimyasal çalışmalar RSV replikasyonunun daha çok perivasküler ve peribronşiyoler makrofaj agregatlarında gerçekleştiğini düşündürmektedir. RSV zayıf immünojenik olduğundan reinfeksiyon sıktır. Bu yüzden RSV aşısı yapılırken RSV proteinlerini kuvvetli immünojenik olan poliovirus vektör ile verilmesi düşünülmektedir.

*** RUVAM:**

Bir at hastalığıdır. Pseudomonas mallei tarafından oluşturulmaktadır. Kutanöz abrazyon, konjunktival kontakt, inhalasyon ve ingestion yoluyla bulaşır. Enküstasyon dönemi birkaç gündür. Deriden giriş yerinde lokal lenfanjit ve lenfadenit oluşturabilir. Bu alan daha sonra ülser olur. Ajan inhalasyonla girmişse nazal akıntı ve ülserasyonu takiben süpüratif pnömoni, akciğer apsesi ve ampiyem oluşabilir. Bakteriyemi sonucu subkutan doku ve diğer organlarda metastatik apseler meydana gelebilir. Tedavide 3 hafta boyunca 100 mg/kg sulfadiazin kullanılır.

*** RUBELLA: BAKINIZ KIZAMIKÇIK**

*** RUBEOLA: BAKINIZ KIZAMIK**

*** RUBİDYUM-81:**

Yarılma ömrü 4.6 saattir.

*** RUBİN TESTİ:**

İntrauterin CO₂ insuflasyonu. Pertubasyon da denir. CO₂ yerine hava kullanılabilir. Basınç 200 mm.Hg 'yı aşarsa tubalar yırtılabilir. Verilen hava iki gün içinde rezorbe olur. Sufl duyulabilir. Omuz ağrısı olabilir. 100-1500 cc. hava varsa röntgende pnömoperituvan görülür.

*** RV: Residual Volum**

Zorlu bir ekspiryumdan sonra akciğerde kalan hava hacmidir.

*** SAFRA ASİDİ:**

Safra asitleri siklopentano_perhidrofenantren halka sistemine sahip ve karboksil grubuyla sonlanan 5 karbonlu bir yan zincir taşırlar. Safra asidinin hidroksilasyon derecesine ve konjugasyon şekline yani aminoasit grubunun sülfatasyonu veya glukuronidasyonuna göre çözünürlüğü ve polaritesi değişir. İnce tabaka kromatografisiyle safra asitleri tek tek tayin edilebilir.

Hepatositte 2 primer safra asiti sentezlenir: kolik asit ve kenodezoksikolik asit. Kolesterol ve safra asiti sentezini kontrol eden hidroksimetil glukonil koenzim A (HMGCoA) ve 7-hidroksilaz enzimleridir. Karaciğer mikrozomlarında 7-hidroksi kolesterol sentezlenir. Ardından yan zincir oksidasyonu mitokondride ve muhtemelen sitozolde meydana gelir. Oluşan primer safra asitleri hepatositlerde taurin ve glisin ile konjuge edilerek safraya salgılanır. Safra asitlerinin emilmesi ileumda başlar, kolon proksimaline kadar devam eder. Barsakta bakterilerin etkisiyle sekonder safra asitleri sentezlenir: Deoksikolik asit, litokolik asit. Barsaklardan karaciğere geri gelen safra asitleri yeni safra asitlerinin sentezi üzerine negatif feed-back etki yaparlar.

Portal sirkülasyonla gelen safra asitleri sodyum bağımlı ve sodyum bağımsız taşıyıcı moleküller ile hepatosite alınırlar. NTCP (Na-taurocholate cotransporting polypeptide) sodyum bağımlı, OATP (Organic anion transporting polypeptide) ise sodyum bağımsız taşıyıcılardır. NTCP için gerekli enerji sodyum Na-K ATPaz tarafından sağlanan sodyum gradiyentince karşılanır. OATP safra asitleri dışında bilirubin ve bromsülfotalein gibi organik anyonları da taşır. Safra asitlerinin hepatosit içindeki transportu sitozolik proteinlere bağlandıktan sonra başlıca difüzyonla gerçekleşir. İntrasellüler veziküllerin de burada bir rolü vardır. Safra asitlerinin sekresyonu ise ATP bağımlı bir taşıyıcı tarafından üstlenilmiştir.

*** SALBUTAMOL:**

Kısa etkili beta-2 adrenerjik agonisttir. Ortalama doz 6-8 saatte 3-4 mg 'dır. Yarılma ömrü 4 saattir.

*** SALİSİLAT:**

1844 'de Cahours, söğüt ağacından salisilik asidi yalıtmıştır.

*** SALİSİLAT & YAN ETKİ:**

Salisilatlar bronkospazmdan başka nonkardiyojenik pulmoner ödem de yapabilirler. Ödem tablosu serum salisilat seviyesi 40 mg/dl 'nin üzerinde olduğu zaman ortaya çıkmaktadır. Alveolokapiller membranda direkt toksisiteye yol açarak membran permeabilitesinde artışa neden olmaktadır. Salisilatlar direkt solunum merkezi stimülasyonu ile hiperventilasyon ve arteriyel PaCO₂ 'de düşmeye (15-20 mm.Hg) neden olabilirler. Literatürde salisilat intoksikasyonu nedeniyle yoğun bakım ünitesinde izlenen 177 hastanın % 47 'sinde solunum yetmezliği (aspirasyon, akciğer ödemi, ARDS) bulunduğu ve bunların % 97 'sinin mekanik ventilasyon gerektirdiği, bunların da % 15 'inin eksitüsle sonlandığı bildirilmiştir.

Leatherman ve Schmitz kronik salisilat alımıyla ilişkili pseudosepsis sendromu geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastalarda ateş, lökositoz ve sola kayma, sistemik vasküler dirençte azalma, hipotansiyon, ARDS görülmektedir. Enfeksiyöz patoloji bulunmamaktadır. PaCO₂ 15-25 mm.Hg arasındadır. Bu tip 5 hastanın 2 'si ilacın kesilmesine ve destek tedavilerine rağmen eksitus olmuştur. 2 hasta tam düzelmiş, 1 hastada hemodiyaliz gerektiren renal yetmezlik gelişmiştir.

*** SALMETEROL & KİMYA:**

Salmeterolün yağda eriyirliği salbutamolün 10.000 katıdır. Bunun nedeni uzun bir karbon yan zinciri ilavesidir. Klasik beta-2 agonistlere benzer polar bir feniletanolamin başına sahip olmakla beraber taşıdığı uzun non-polar yan zincir sayesinde beta-2 reseptördeki exo-site bölgesine bağlanıp ayrılmaktadır. Salmeterol hücre membranı üzerinde seyrek bir şekilde dağılmış olan beta 2 reseptörünün 7 bölgesi arasında hareket eder. Reseptörün içinde, salmeterolün saliginen başı, çok uzun lipofilik yan zinciri dördüncü bölgenin alt kısmının dış yüzeyine sıkıca bağlanırken, aktif bölgeyle etkileşime girer. Sürekli olarak reseptöre bağlı kalmadığından salmeterole karşı tolerans gelişmediği öne sürülmektedir. Salmeterolün Beta-2/beta-1 selektivitesi 85.000 iken formoterolde bu oran 400 civarındadır. Salmeterolden sonra maksimum dilatasyon 2-4 saatte oluşurken formoterol inhalasyonundan 5-10 dakika sonra maksimum bronkodilatasyon ortaya çıkmaktadır.

Salmeterol bakteriyel lipopolisakarite maruz kalan deney hayvanlarında granülosit akümülyasyonunu önleyebilir.

SALMONELLA:

Salmonella typhi kolesistit ve tifo yapma eğilimindeyken gastroenterit pek yapmaz. Hayvanlardan kaynaklanan salmonellalar (S.typhi murium, S.bovis morbificans) tifo yapamazlar. Çünkü lenfnodlarında üreyemezler. Bunun bir istisnası immünosupresyondur. Salmonella paratifi A, B, C gastroenterit yaparlar. Salgıladığı katalaz ve süperoksid dismutaz enzimleriyle reaktif oksijen radikallerini detoksifiye eder.

*** SALPENJİT:**

Genellikle Streptokok veya Gonokoklar tarafından oluşturulur. Karnın alt kısmında sürekli ve gittikçe artan ağrı bazan bele vurur. Ateş 38-39.5 °C civarındadır. Bulantı-kusma nadirdir. Vajinal akıntı hastayı rahatsız eder. Dizüri, pollaküri olabilir. Karın solunuma iştirak eder. Ligamentum inguinale ‘nin biraz üstünde orta hatta yakın alanda defans ve hassasiyet olabilir. Enfeksiyon pelviste sınırlı olduğu için barsak sesleri olağandır. Vajinal tuşede uterus hareketleri ağrılıdır. Ağrı özellikle uterusun yanlarında belirgindir. Pyosalpinks oluştuysa bunları palpe edebiliriz.

*** SAMTER SENDROMU:**

Aspirin-induced astma ile nazal polipozis ‘in beraberliğidir. Samter sendromluların çoğunda perenniyal rinosinüzit vardır. Bu olgulara analjezik olarak parasetamol önerilmektedir. Yine kodein kullanılabilir.

*** SAMUEL TESTİ: Plantar test.**

Bacaklar yukarı kaldırılıp ayağa dorsofleksiyon yaptırılır. Ayak tabanında solukluk olur. Samuel testini üst ekstremiteler için tatbik edebiliriz. Hasta otururken kollarını yukarı kaldırıp yumruğunu açıp kapar. Arter yetmezliği varsa parmak uçlarında solukluk hatta ağrı olur.

*** SANTRAL VENÖZ BASINÇ:**

Kateter, vena kava süperiorun proksimalinde ise basınç 5-8 cm.H₂O ‘dur. Eğer 4 cm.H₂O ‘nun altındaysa hastanın sıvıya gereksinimi vardır. Aksine 15 cm.H₂O ‘nun üstüne çıkmışsa hastada ya kalp yetmezliği vardır yada fazla sıvı verilmiştir. Havayolu obstrüksiyonlarında santral venöz basınç artmaktadır.

*** SARKOİDOZİS & AKTİVİTE:**

Her ne kadar sarkoidozda aktiviteyi gösteren altın standart bir tetkik olmasa da hastalık aktivitesini araştırmak için difüzyon kapasitesi, bronkoalveoler lavaj, anjiyotensin-konverting enzim, galyum sintigrafisi ve Teknesyum 99m DTPA’ya bakılabilir. Partikül çapı < 2 mikron olan nebülize 99mTc DTPA ‘nın 4 dakikalık inhalasyonu ile ilacın % 80 ‘i alveollere ulaşmaktadır. Bu maddenin klirensi normalde 40 dakikanın üzerinde olmalıdır. Bununla beraber akciğer grafisi ve SFT ile bronkoalveoler lavaj sıvısı lenfositozu, serum anjiyotensin-konverting enzim aktivitesi ve galyum sintigrafisi arasında kötü bir ilişki olduğu bildirilmektedir.

Sarkoidozda hastalık aktivitesi prognozu göstermez. Mesela Löfgren sendromu klinik olarak aktif olmasına rağmen % 80 'lik spontan remisyon oranı ile en iyi prognoza sahiptir. Görüldüğü üzere hastalık aktivitesi aynı zamanda tedaviye başlama endikasyonu da koyduramaz (Çok G. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 200-6).

*** SARKOİDOZİS & ANERJİ:**

Sarkoidozisli hastaların% 30-70 'nde gecikmiş tipte hipersensitivite verebilecek antijenlere karşı bir anergi vardır. Tüberkülin anerjisi sıktır. Bu anerjinin nedeni enflamasyon bölgesindeki T hücrelerinin redistribüsyonu ve geç tip hipersensitivite reaksiyonunun lokal olarak inhibe edilmesi olabilir.

*** SARKOİDOZİS & AYIRICI TANI:**

1. Hiler lenfadenopati yapan hastalıklar: Tüberküloz, lenfoma, lösemi, metastaz, enfeksiyöz mononukleoz, genişlemiş pulmoner arterler
2. Hiler lenfadenopati + akciğer infiltrasyonu yapan hastalıklar: Tüberküloz, pnömokonyoz, lenfanjitik karsinomatozis, idiyoPATİK hemosiderozis, alveoler hücreli karsinom, histiyositoz-X, pulmoner eozinofili
3. Diffüz akciğer infiltrasyonu yapan hastalıklar: Tüberküloz, pnömokonyoz, fibrozan alveolit, ekstresek allerjik alveolitis, lenfanjitik karsinomatozis, histiyositozis-X, bronkoalveoler karsinom, Sjögren sendromu, romatoid artrit akciğer tutuluşu
4. Nonkazeifiye granülomlar yapan diğer hastalıklar: Tüberküloz ve diğer mikobakteriyel enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar, kedi tırmığı hastalığı, lepra, sifilis, berilyozis, hipersensitivite pnömonisi, Crohn hastalığı, lenfoma, karsinoma, biliyer siroz, granülatöz vaskülitler, parazit enfeksiyonları, yabancı cisim reaksiyonları, hipogammaglobulinemi. Akciğer, mide, barsak ve uterus kanserleri drene oldukları lenf nodlarında granülatöz reaksiyon meydana getirebilir.
5. Serumda anjiyotensin-konverting enzim düzeyini yükselten durumlar: Miliyer tüberküloz, histoplazmozis, hepatit, lepra, AIDS, Gaucher hastalığı

*** SARKOİDOZİS & BRONKOALVEOLER LAVAJ:**

Bronkoalveoler lavaj sıvısında T helper/T supressor oranı normalde 1.8 iken 3.5 'un üstüne hatta 10 düzeyine ulaşır. T4/T8 oranının 3.5 'un üzerinde olmasının tanıda % 93 özgüllük getireceği belirtilmiştir. CD4/CD8 oranında artış sarkoidoz dışında kronik berilyozis, asbestozis, romatoid artrit ve Crohn hastalığında da görülebilmektedir. Lenfanjitik karsinomatozda CD4/CD8 oranı normaldir. Tüberkülozda CD4/CD8 oranı normal veya artmış olabilir (Hoheisel GB et al. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 460-3). Ekstresek allerjik alveolitis, silikozis, ilaç toksisitelerinde CD4/CD8 oranı azalır (Sayiner A. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 555-77). CD4/CD8 oranının 4 'ün üstünde olmasının sarkoidoz tanısındaki duyarlılığı ise sadece % 59 bulunmuştur (Winterbauer RH et al. Chest 1993; 104: 352-61).

Serumlarında ve bronkoalveoler lavaj sıvılarında yüksek IgG olan aktif sarkoidozlularda bronkoalveoler lavaj sıvısındaki IgG düzeyiyle IgG sekrete eden lenfosit düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bu da akciğerlerin IgG sekresyonunun önemli bir yeri olabileceğini göstermektedir.

Hastalığın aktivasyonu ile en iyi korelasyon gösteren bronkoalveoler lavajdaki T hücreleridir. T lenfosit oranı % 28 'den az olanların % 90 'nda hastalık progresyon göstermez. Stabil sarkoidozda bronkoalveoler lavaj sıvısında T hücre sayısı % 28 'den az ve galyum sintigrafisi negatif olmalıdır. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar % 28 'in üstündeki lenfosit düzeylerinin daha şiddetli alveoliti yansıtmayabileceğini ortaya koymuştur (Ward K et al. Thorax 1989; 44: 46). Sarkoidozda bronkoalveoler lavaj sıvısındaki T4 hücreleri aktivedir, spontan proliferasyon gösterirler. IL-2 ve gamma-interferon salgılayarak alveolar makrofajları stimüle ederler. Diğer yandan bronkoalveoler lavaj sıvısında anjiyotensin konverting enzim veya solübl IL-2 reseptör düzeyleri klinik bulgularla iyi korelasyon göstermektedir (Lawrence et al. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 759-62). Serumda solübl IL-2 reseptör düzeyi yüksek olanların % 42 'sinde izlem sırasında progresyon olmuş iken solübl IL-2 düzeyi düşük olanların hiçbirinde progresyon olmamıştır (Ziegenhagen MW et al. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1586-92). Bronkoalveoler lavaj sıvısındaki ICAM-1 düzeylerinin aktivite kriteri olabileceği öne sürülmüştür (Baumer I et al. Lung 1997; 175: 105-16).

Lawrence bronkoalveoler lavaj sıvısındaki lenfosit sayısının klinik gidiş ve tedaviye yanıtla zayıf ilişkili olduğunu vurgulamıştır. Bronkoalveoler lavaj sıvısında lenfositin fazla bulunmasının iyi prognozu göstereceği bildirilmiştir.

*** SARKOİDOZİS & DERİ:**

Kronik sarkoidozlu olgulardaki cilt bulguları genellikle plaklar, subkutan nodüller şeklindedir. Plaklar tipik olarak saçlı deri sınırında, göz kapaklarında, kulak, burun, kol ve bacakların ekstensör yüzeylerinde görülür. Cilt lezyonları kaşıntılı, hassas, hipo veya hiperpigmente olabilirler. Saçlı derideki lezyonlar bazan alopesiye yol açabilir. Lupus pernio yüzdeki kutanöz sarkoidozun bir formu olup burun, burun kanatları, çene ve göz bölgesinde lokalize olmuşlardır. Lupus pernio genelde kronik hastalığı olanlarda görülür. Sarkoidozisde deri lezyonlarından yapılan biyopsi tanısal değer taşır ve % 90 olumlu sonuç verir. Özellikle infiltratif veya mor renkli skar dokusu anlamlıdır. Eritema nodozum dışındaki deri lezyonları genellikle kronik ve ciddi hastalığı gösterir. Eritema nodozum gençlerde, kadınlarda ve doğum sonrasında daha sıktır. (Moller DR. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998, Chapter 69).

*** SARKOİDOZİS & ENDOBRONŞİYAL:**

Bronşların mukoza ve submukoza tabakaları sıkça tutulur. Mural mukozal granülomlar çoğunlukla ülserasyon göstermezler. Çakıl taşı görünümünde plaklara benzetilirler. Damarlanma artmış ve damarlar dolgun görünümündedir. Bu irregüler ve kalın mukoza görünümüyle bronşlarda daralma, fokal ateletaziler izlenir. Bronş içi görünümü normal olsa bile % 80 'e varan pozitif mukoza biyopsi sonuçları bildirilmiştir. Endobronşiyal sarkoidozda larinks tutulumu % 30-100 'dür.

*** SARKOİDOZİS & EPİDEMİYOLOJİ:**

Toplumda yüzbinde 5-40 oranında görülür. İnsidansı Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yüzbinde 11 iken İskandinav ülkelerinde 64 'dür (Köksal N ve ark. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 188-91). Sıklığı ırk ve coğrafi dağılıma göre değişir. Kuzey avrupada ve tropikal iklim kuşağında sıktır. Organik toz hastalıkları ise rutubetli ülkelerde sıktır. Siyahlarda ve özellikle siyah bayanlarda (17 kat) daha fazla görülür. Bunun tersine Kızılderili, japon ve çinlilerde nadirdir. Sarkoidosis 20-40 yaşları arasında sıktır. Daha çok 20-45 yaşları arasındaki bayanları tutar.

*** SARKOİDOZİS & ETİYOLOJİ:**

Mycobacterium tuberculosis, atipik mikobakteriler, fungus, spiroket, Corynebacterium, viruslar, berilyum, kalay, zirkonyum, alimünyum, talk, çam poleni ve otoimmünite etiyojiden sorumlu tutulmuştur. Genetik faktörler sarkoidoz oluşumna veya hastalığın ekspresyonunda kuvvetle ihtimal rol oynamaktadırlar.

*** SARKOİDOZİS & EVRELEME:**

Sarkoidozda akciğer grafisi hem tanısal yaklaşımda bulunmak hem de evreleme amacıyla başvurulacak ilk ve en önemli tetkiktir. Radyolojik bulgulara Siltzbach, sarkoidozu evre 0-3 olmak üzere 4 evreye ayırmış daha sonra Scadding ve Mitchell, akciğer grafisi bulgularına göre sarkoidosis 5 evrede incelemiştir.

► Evre 0: Akciğer grafisi normaldir. Olguların % 5-10 'u bu evrededir. Genellikle ekstrapulmoner bulgular önceliklidir. Ancak hastalara toraks BT çektilerilecek olursa mediastinal lenfadenopatiler görülebilir.

► Evre 1: Akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopati vardır. Olguların % 40 'ı bu evrededir. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Hiler adenopatiler tipik olarak belirgin, simetrik ve "patates yumrusu" görünümündedir. Bilgisayarlı tomografide mediastinal veya subkarinal lenfadenopati saptanabilir. Özellikle sağ paratrakeal alanda mediastinal lenfadenopati görülebilir. Evre 1 'deki olguların çoğu (% 60-80) spontan remisyona girer.

► Evre 2: Akciğer grafisinde bilateral hiler lenfadenopatiye ek olarak akciğer parankim infiltrasyonları da oluşmuştur. Olguların % 30-50 'si bu evrededir. Pulmoner infiltrasyonlar genellikle üst loblarda daha belirgin olmak üzere ince lineer, retikülonodüler tiptedir. İnfiltratlar nadiren nodül, miliyer veya konsolidasyon paterni sergileyebilirler. Evre 2 'deki olguların % 50-60'ı spontan remisyona girer, prognoz orta derecedir.

► Evre 3: Akciğer grafisinde hiler lenfadenopatiler yoktur ancak pulmoner infiltratlar vardır. Sarkoidozlu olguların % 15 'i başlangıçta bu evrede tanı alırlar.

► Evre 4: Akciğer grafisinde yaygın fibrotik değişiklikler ve skar oluşumu vardır. Prognoz kötüdür. Hiluslar büzülmüş ve apekslere doğru çekilmiştir. Akciğerlerde volüm kaybı görünümü vardır. Yaygın kaba fibröz bantlar, büyük ve küçük buller, kistik değişiklikler, bal peteği görünümünden yaygın destrüksiyona kadar değişen bulgular vardır.

*** SARKOİDOZİS & FİZİK MUAYENE:**

Hastanın genel durum bozukluğu, kırıklık, halsizlik, ateşi olabilir. Dermatolojik bakıda deri nodülleri, eritema nodozum, makülopapüler döküntü ve lupus pernio saptanabilir. Eritema nodozum sıklığı % 17-29 arasında değişmektedir. Hastalık retiküloendotelial sistem hiperplazisiyle beraber olduğundan lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali ve bunların sonucunda portal hipertansiyon gelişebilir. Sarkoidoza bağlı lenfadenopati sert, mobil, ağrısızdır. En sık servikal ve aksiller lenf bezleri tutulur. Göz bakısında üveit, retinopati ve keratokonjuvitis sikka saptanabilir. Akciğer oskültasyonunda nadiren ince raller ve wheesing duyulur. Diğer fizik muayene bulguları kemik kistleri, nazofarınjit ve myopati'dir.

*** SARKOİDOZİS & GENİTOÜRİNER SİSTEM:**

Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri'nin bir sonucu olarak nefrokalsinozis meydana gelebilir. Böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom ve kronik glomerulonefrit ortaya çıkabilir. Sarkoidozun kendisinin böbreklerde granümatöz tutulum yapması nadirdir. Sarkoidozun genitoüriner tutulduğu % 0.2 'den azdır fakat bu oran postmortem % 5 'e kadar çıkmaktadır. Sarkoidozis en sık epididimi tutar.

*** SARKOİDOZİS & GÖZ:**

Gözün herhangi bir komponenti tutulabilirse de en sık (genellikle anterior üveit şeklinde) üveit yapar. Kronik sarkoidozlu olguların % 20 'sinde kronik üveit oluşmaktadır. Optik nörit klinikte kendini körlük ile gösterebilir. Granümatöz konjunktivit nedeniyle konjunktiva kaldırım taşı görüntüsü alabilir. Sarkoidozda kronik üveitin bir komplikasyonu olarak glokom ve katarakt ortaya çıkabilir. Sarkoidozda retinal vaskülit sıklığı % 9 olarak bildirilmiştir. Ama toplam göz tutulduğu % 20 civarlarındadır.

*** SARKOİDOZİS & HEMATOLOJİ:**

Splenomegali sarkoidozis olgularının % 10-20 'sinde vardır. Ancak splenomegali varlığı hastalığın kronik ve ciddi olacağını düşündürebilir. Splenomegali genellikle hepatomegali ve daha az sıklıkla hiperkalsemi ile beraberdir. Nadiren anemi ve trombositopeni ile hipersplenizm görülür. Sarkoidozda lökopeni siktir. Bunun nedeni hipersplenizmden ziyade lenfositlerin granümatöz alanlara yoğunlaşmasıdır. Klinik olarak nadir tanı konulmasına karşın otopsi serilerinde kemik iliğinde granülom formasyonu olguların % 20 'sinde görülmüştür.

*** SARKOİDOZİS & İMMÜNOLOJİ:**

Sarkoidozis romatoid artrit, primer biliyer siroz, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, otoimmün trombositopenik purpura veya hemolitik anemi ile beraberlik sergileyebilmektedir.

*** SARKOİDOZİS & KALP:**

Miyokard tutulduğu klinik olarak olguların % 5 'inden azında görülmesine karşın genç hastalardaki en önemli ölüm nedenidir. İletim sistemindeki granümatöz enflamasyonun kliniğe yansması aritmiler, kalp bloklarına sebebiyet verebilir. Hastalarda anjina veya konjestif kalp yetmezliği kliniği ortaya çıkabilir. Kardiyak tutulum şüphesi olanlarda endomyokardiyal biyopsinin patolojik alanı bulma şansı % 60 'dır. Kronik sarkoidozis olan olgularda aritmiler holter monitorizasyonu sayesinde gösterilebilir. Talyum-201 ile galyum-67 sintigrafileri hem tanı hem de tedaviye verilen yanıtı izlemede faydalıdır (Umetani K et al. Intern Med 2000; 39: 245-8).

*** SARKOİDOZİS & KARACİĞER:**

Sıklıkla sarkoidozun diğer organ tutulumlarına eşlik eder. Karaciğerdeki granülomlar tipik olarak tüm evrelerde olabilir ancak bunlar sarkoidozisin nonspesifiktir. Karakteristik olarak bazı olgularda serum alkalen fosfataz ve gamma glutamil transferaz değerleri bilirubin ve transaminazlardan daha

yüksektir. Bu testlerdeki yükseklik tedaviyle veya spontan olarak düzelir. Karaciğerdeki kronik granülomatöz enflamasyon nadiren siroza kadar progresyon gösterir.

*** SARKOİDOZİS & KEMİK:**

Sarkoidozlu hastalarda sık artraljik şikayetler olmasına rağmen eklem tutulumu % 3-5 seviyesinde kalmaktadır. En sık falanksların uç kısımlarında yuvarlak, düz kenarlı, zımbayla delinmiş gibi lezyonlar görülür. Bunlara Junglig kistleri (osteitis tüberküloza sistika) denilmektedir. Kemik tutuluşu nadiren sklerotik patern sergileyebilir. Kemik medullasındaki granülomatöz proliferasyon nedeniyle trabekülasyonda kayıp, rezorpsiyon ve kortikal atrofi oluşabilir. Bazan kemik strüktür içinde dantel şeklinde osteoporoz görülebilir. Kemik tutulumlarına sıklıkla, rezidüel kısalmalar, şekil bozuklukları ile yumuşak doku lezyonları da eşlik edebilir (Yeşildağ M ve ark. Akciğer Arşivi 2002; 4: 202-4).

*** SARKOİDOZİS & KLİNİK:**

Sarkoidozis diffüz, sistemik granülomatöz bir hastalıktır. Kazeifiye olmayan epiteloid hücre granülomlarıyla karakterizedir. Periferik lenf bezleri, parotis bezi, göz, deri, dalak ve karaciğeri tutabilir. Ancak en sık akciğer (% 90) tutulur. Yalnız akciğer tutuluşu olanların % 30-60 'ı asemptomatiktir. Tüm sarkoidoz olgularının 2/3 'ü asemptomatiktir. Hastaların % 20 'sinde ateş, halsizlik, güçsüzlük, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülür. Hipertrofik hiler lenfadenopatiyle eritema nodozumun beraber olmasına Löfgren sendromu denir. Sarkoidozis plevrayı tutabilir. Uveoparotid humma denilen tablo (Heerfordt sendromu) görülebilir. Parotis, tükürük ve lakrimal glandlarda tutuluşa bağlı kuru göz ve kuru ağız meydana gelir. Ateş, parotit, yüz felci, üveit ve dakriyosistit görülebilir. Uveoparotid hummada genellikle bilateral hiler lenfadenopati vardır.

*** SARKOİDOZİS & KOMPLİKASYON:**

Granülomlar en sık lenf bezlerinde yerleşir. Öncelikle hilus ve mediasten lenf bezleri tutulur. Olguların % 80-85 'nde akciğer, % 40-60 'nda karaciğer ve dalak, % 30-40 'nda deri, % 20-30 'nda kas tutuluşu olurken kalp tutuluşu % 10-15 'dir. Kalp tutuluşuna bağlı dal blokları, aritmi, perikardit, kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Olguların % 3-5 'nde sağ kalp yetmezliği gelişir. Sarkoidozis kavitelerinde Aspergillus kolonizasyonu olabilir.

Olguların % 10 kadarında kemik, böbrek, parotis bezi veya sinir sistemi tutuluşu vardır.

*** SARKOİDOZİS & LABORATUVAR:**

Periferik kanda T lenfositleri azalırken B lenfositleri artar. Tüberkülin deri duyarlılığı azalır. Tüberkülin deri testi olguların 2/3 'nde negatiftir. Anjiyotensin-konverting enzim olguların % 50-60 'ında artmıştır. Yalnız tüberküloz, hepatit, diyabetes mellitus ve hatta lenfomada da anjiyotensin-konverting enzim düzeyleri yükselebilmektedir. İmmünglobulin düzeyi yükselir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bazı hastalarda intrahepatik kolestaz gösterilebilir. EKG 'de aritmi ve dal bloklarına rastlanılabilir.

Olguların yaklaşık % 2-5 'inde hiperkalsemi vardır. Hiperkalsiüri hiperkalsemiden daha sık görülür. Serum kalsiyum konsantrasyonu normal sınırlarda olmasına rağmen hiperkalsiüri saptanabilir. Kalsiyum metabolizmasındaki bu dengesizliğin sebebi granülomatöz enflamasyon alanındaki doku makrofajları ve epiteloid histiyositlerin 1,25 dihidroksi kolekalsiferol sentezlemeleridir. Bu anormal kalsiyum metabolizmasının etkilerinden biri sık ve yoğun böbrek taşlarıdır.

Solunum fonksiyon testleri başlangıçta akciğer grafisindeki infiltrasyonlara karşın normal olabilir (Winterbauer RH, Hutchinson JF. Chest 1980; 78: 640-7). Ancak evre 2'den itibaren restriktif patern ortaya çıkar. Evre 1 sarkoidozlularda spirometrik bozuklukların sıklığı % 20 iken ileri evrelerde bu oran % 40-70 'e çıkar. İlerlemiş fibrokistik hastalık, endobronşiyal, larinjeal ve trakeal tutulumlarda obstrüktif defekt de görülebilir. Difüzyon kapasitesi sarkoidozluların % 27 'sinde azalmıştır. Tip 1 solunum yetmezliği egzersizde derinleşir. Son döneme kadar karbondioksit retansiyonu oluşmaz.

*** SARKOİDOZİS & PATOGENEZ:**

Kveim-Siltzbach testinde dokuda sarkoidoz granülomlarını oluşturan antijenin ne olduğu hala bilinmemektedir.

MCF monositlerin akümülyasyonuna yol açar ve granülom oluşumunu stimüle eder. Sarkoidozluların alveoler makrofajlarında ICAM-1 ekspresyonu artmıştır.

*** SARKOİDOZİS & PATOGENEZ & TÜBERKÜLOZ:**

1963 yılında Mankievicz, sarkoidozis + tüberkülozlu hastalarda tüberküloz basillerini eriten fajlar izole etmiştir. Tüberkülozlu hastaların faj nötralize eden antikorlar meydana getirdiği halde sarkoidozislilerin faj antikorlu oluşturmadağı gözlenmiştir. Ardından sarkoidozlu hastalardan biyopsiler toplanmış, antifaj serum içeren besiyerlerinde kültürü yapılmış ve lenf nodüllerinden tüberküloz basillerinin ince varyantlı suşları izole edilmiştir. Bu gözlemler sanki modifikasyona uğramış tüberküloz basillerinin sarkoidoze yol açtığını düşündürmektedir (Canad Med Ass J 1963; 88: 593-6). 1967 'de Mankievicz ve Liivak sarkoidozlu hastaların feçes, serum, rezeksiyon ve biyopsi materyallerinden mikobakteriyel fajları izole etmişlerdir (J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1997; 21: 1-6).

1983 'de Mitchell ve Rees, sarkoid dokusundan pasaj yapılan farelerin granülomlarından, dalak ve akciğerlerinden seri pasajlarla mikroskopta negatif fakat kültür ile asidorezistan bakteri bulmuşlardır. Chapman ve Speight, sarkoidozisli hastaların serumlarının Mycobacterium tuberculosis 'den ayrı (M. Kansasii, M. Scrofulaceum, M. İntracellulare) mikobakterilerden derive antijenlere karşı antikorlar içerdiğini göstermişlerdir. Hastaların bu tür tüberküline reaktivitelerinin genel popülasyondan daha fazla ancak bu mikobakterilerle enfekte hastalarinkine benzer bulmuşlardır (Solunum Hastalıkları 1991; 2: 193-7). Tüm bunlara rağmen tüberküloz sarkoidozisin bir patogenetik faktörü değil de bir komplikasyonu olabilir.

*** SARKOİDOZİS & PATOLOJİ:**

Sarkoidozis lezyonları makroskopik olarak ufak, gri-sarımsak nodüllerdir. Keskin kenarlı olan bu nodülleri büyük nükleuslu, geniş sitoplazmalı epitelooid hücreler meydana getirir. Sarkoidozis nodüllerinin çevresinde nonspesifik enflamatuvar hücreler yoktur. Nodüllerin santral kısmında ufak bir nekroz alanı görülebilir. Gümüş boyalarıyla bu nekrotik kısım içinde gayet ince bir retikulum görülebilir. Sarkoidozda granülomlar, lenfatiklerin zengin olduğı peribronşiyal ve perivasküler alanlarda yoğunlaşır. Komşu interstisyumda genellikle lenfositlerden ibaret olan bir enflamasyon vardır. Epitelooid hücreler içeren patolojik görünüm, sarkoidoza özgü değildir. Tüberküloz, berilyoz, Crohn hastalığı, lepra, primer biliyer siroz, mantar hastalığı hatta yabancı cisim reaksiyonlarında da görülür. Sarkoidozis granülomları spontan olarak kaybolabilir. Fakat genellikle aylar veya senelerce sebat ettikten sonra yavaş yavaş fibröz doku haline geçmeye başlar. Zamanla granülomlar hücreden fakir bir hyalin kitle haline geçerler. Tip 1 hücreler azalırken tip 2 hücreler artar. Bronşiyoler küboidal hücreler alveole iner. Fibroblastlar artar. Kapillerler kaybolur. İntersisyal fibrozis varken intraalveolar fibrozis belirgin değildir. Sarkoidozda yabancı cisim tipi dev hücreleri ve Langhans hücreleri görülebilir. Langhans dev hücrelerinde 3 tip inklüzyon cisimciğı vardır.

1) Asteroid cisimcikler → Dev hücre vaküollerindeki yıldız şeklindeki cisimciklerdir. Sarkoidoz olgularının % 10 'ndan azında görülür.

2) Schaumann cisimcikleri → (Konkoidal cisim) Boyu 7-8 mikrondan bütün hücreyi dolduran geniş kitlelere kadar değişebilir. Lameller kalsifiye yapılarıdır. Kalsiyum oksalatın bu cisimciklerin oluşumunda bir rol aldıkları düşünülmektedir.

3) Hamazaki-Wesenberg cisimcikleri → İntrasitoplazmik iğsi, kristal veya ufak bir cam parçacığı gibi intizamsız taneciklerdir. Lenf nodlarında görülürler, sarı-kahverengidirler.

*** SARKOİDOZİS & PLEVRA:**

Sarkoidozda plevra tutulumu % 0.5-7 gibi değişen oranlardadır.

*** SARKOİDOZİS & PROGNOZ:**

Morbiditesi 1-14 /10.000 'dir. Sarkoidozisli hastalarda prognoz direkt olarak ilk tanı konulduğunda hastalığın evresi ile ilişkilidir. Evre 1 'dekilerin % 70 'i iyileşirken % 30 'u evre 2 'ye geçer. Evre 2 'dekilerde spontan remisyona % 50-60 oranında görülür. Spontan remisyona evre III 'de % 30 'un altıdır. Löfgren sendromlu olgularda prognoz oldukça iyidir, haftalar-aylar içinde tam şifa sağlanır. Akciğer tutuluşu ile prognoz arasında belirgin bir ilişki vardır. İleri yaş, splenomegali, semptomatik hepatomegali, üveit, kemik lezyonları, persistan deri lezyonları hastalığın daha ciddi seyredebileceğini veya kronikleşebileceğinin işareti olarak değerlendirilebilir. Aktivite tayininde önemli olan Galyum sintigrafisinin prognostik önemi yoktur (Çok G. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 200-6).

Ekstratorasik semptomlarla gelen sarkoidozlularda hastalığın kronikleşme ve prognozun kötü olma ihtimali daha fazladır (Bascom R, Johns CJ. Adv Intern Med 1986; 31: 213-41).

Bazı sarkoidozis olgularında DLCO, radyolojik değişikliklere göre daha iyi bir tedavi markıdır. Sarkoidozlu bir olgunun bronkoalveoler lavaj sıvısında kollajenaz varsa DLCO düşmüştür ve büyük olasılıkla evre III veya evre IV grafisi vardır. Bu durumda hastalık muhtemelen 2 yıldan beri vardır ve bu olgu yüksek olasılıkla tedaviye gereksinim duyacaktır. Hastalık % 5-10 olguda diffüz akciğer fibrozisi ile son bulur. Sarkoidozlu hastalarda genellikle ölüm sebebi solunum yetmezliği, kor pulmonale, Aspergillus enfeksiyonları, bronşektaziye bağlı masif hemoptizi, kardiyak arrest ve kronik böbrek yetmezliğine bağlı üremi nedeniyedir (Erbaycu AE. Akciğer Arşivi 2002; 3: 155-61).

Steroidler organ disfonksiyonunu düzeltme ve semptomatik rahatlamayı sağlarlar da kronikleşmeyi ve relapsı önlemede başarısız kalmaktadırlar. Steroid ile remisyona girenlerde relaps oranı % 74 iken spontan remisyona girenlerde bu oran % 8 bulunmuştur (Gottlieb E et al. Chest 1997; 111: 623-31).

*** SARKOİDOZİS & RADYOLOJİ:**

Akciğer grafisinde multipl nodüller gözlenebilir. Nodüller küçük çaplı, çoğu kez birbirine eşit ve üst zonlarda yoğunlaşmıştır. Sarkoidozdaki hiler lenfadenopatinin özelliği bronş basısına bağlı atelektazi meydana getirmemesidir. Lenf bezi sarkoidozisinin şifası esnasında kalsifikasyon meydana gelebilir. Mediyastinal lenfadenopati en sık sağ paratrakeal bölgededir.

*** SARKOİDOZİS & SİNİR SİSTEMİ:**

Sarkoidozda sinir sistemi tutulduğu % 1-5 civarındadır. Nörosarkoidozis neticesinde periferik nöropati, papil ödemi, hidrosefali, epilepsi, serebellar ataksi, hipopituitarizm, nöroendokrin bozukluk, diyabetes insipidus, uyku hali, meninks irritasyonu, konvülsiyon, his ve motor bozukluk, refleks değişiklikler, fasiyal sinir paralizisi görülebilir. En sık görülen bulgular kraniyal nöropatilere ait olanlardır. Tüm kraniyal sinirler tutulabilir olmasına rağmen en sık 5 ve 7. kafa çiftleri tutulmaktadır. Sekizinci sinir tutulumu ise işitme ve denge kaybına yol açar. Kafa çifti tutuluşları genellikle tedaviye yanıt verir ancak bazı olgularda yıllarca da sürebilir (Ferriby D et al. Rev Neurol 2000; 156: 965-75). Manyetik rezonans görüntüleme, merkezi sinir sistemindeki reverzibl-irreverzibl lezyonları ayırt edebilmektedir.

*** SARKOİDOZİS & SOLUNUM SİSTEMİ:**

Olguların % 5-10 'unda, özellikle kronik hastalığı olanlarda, üst solunum yolları tutulur. Nazal konjesyon, kronik sinüzit tipik olarak dekonjesan ve topikal steroid tedaviye yanıt vermez. Hastalık kronikleşirse veya cerrahi girişim yapılsanazal septum hasarı sonucu semer burun deformitesi oluşabilir. Larinks sarkoidozu sıklıkla lupus pernio gibi cilt sarkoidozu ile beraberdir.

Pulmoner sarkoidozisde solunum semptomları hastaların % 40-60 'nda vardır. En sık görülen semptomlar öksürük ve tedricen başlayıp giderek artan bir nefes darlığıdır. Öksürük genellikle nonproduktiftir ve bazı olgularda çok şiddetli olabilir. Balgam ve hemoptizi daha çok fibrokistik sarkoidozis veya beraberinde bronşektazi olan olgularda görülür.

*** SARKOİDOZİS & TANI:**

Sarkoidoziste tanı uygun klinik ve radyolojik bulguları olan bir olguda nonkazeifiye granülomun gösterilmesi ve diğer granüloamatöz hastalıkların ekarte edilmesiyle konulur. Yani sarkoidozis tanısı histopatolojik olarak konulur. Bu amaçla patolojinin olduğu ve en kolay ulaşılabilecek alan tercih edilir. Biyopsi alınacak alanlar: cilt nodülleri, yüzeysel lenf bezleri, tutulum belirginse lakrimal gland, konjunktiva veya büyüme varsa tükrük bezlerinden tercih edilir. Berilyum, altın, alüminyum, titanyum gibi metaller de dokuda granülom oluşumunu tetikleyebilirler. Berilyum hastalığını sarkoidozdan ayırt etmek için berilyum lenfosit proliferasyon testi rutinde standart olmuştur (Newman LS. Semin Respir Infect 1998; 13: 212-20).

Periferde palpe edilemeyen derin skalen ve internal juguler bezler 1949 'da Daniel tarafından tarif edilmiş ve toraks içi lenfoid doku tutulumunu yansıttığı bildirilmiştir. Skalen lenf bezi biyopsisinin tanı oranı % 80 'dir. Kaslar içinde myopati bulgusu vermeyen nodüller saptanabilir. Kas biyopsilerinde % 50 oranında saptanan sarkoid granülomlar gastroknemius kası biyopsilerinde % 70 'e kadar çıkar. Transbronkoskopik biyopsiler, grafide akciğer alanları normal olan vakaların % 25 'inde, akciğer alanları

normal olup adenopatisi olanların % 50 'sinde, parankim lezyonu olanlarda ise % 80-90 pozitif sonuç verir. Mediyastinoskopi ile tanı koyma oranı % 85-100 'dür. Akciğer grafisinde solda tutulum yoksa sağdan parasternal mediastinomi yapılabilir. Bu yöntemin de açık akciğer biyopsisi gibi % 100 tanı koydurucu olduğu ifade edilmiştir. Burun mukozasında yerleşmiş lezyonlardan alınan biyopsiler % 100 olumlu sonuç vermektedir. Konjunktivada folliküllerden, göz kapağından yapılabilen biyopsiler % 75 olumlu bulunmaktadır.

Kweim-Siltzbach deri testinin pozitifliği tanıyı destekler. Bu test eskiden sık başvurulmuş bir yöntemdi ancak günümüzde pek kullanılmamaktadır.

1980 'lerin başından itibaren bronkoalveoler lavaj tanısal yaklaşımda sıklıkla kullanılmıştır ancak sensitivite ve spesifitesinin düşüklüğü nedeniyle günümüzde artık sık başvurulmamaktadır.

Aktif sarkoidozisli olguların % 30-80 'nin serum anjiyotensin-konverting enzim aktivitesi artar. Bu enzimin enflamasyon alanındaki makrofaj ve aktive epiteloid hücrelerce salgılandığı sanılmaktadır. Enfeksiyöz granülomatöz hastalıklarda, lenfoma, hepatit ve diyabette de anjiyotensin-konverting enzim düzeyi artmaktadır.

*** SARKOIDOZİS & TARİHÇE:**

1889 'da Besnier ve Paris, burun, kulak ve yüz cildini tutan lezyonların sistemik lupus eritematozusun bir varyantı olduğunu düşünerek "Lupus pernio" adını vermişlerdir. 1899 'da Boeck, sarkoidozlu bir olgunun cilt lezyonları ve lenf bezi biyopsisinde nonkazeifiye granülomları tanımlamıştır. Sarkoidozun sistemik bir hastalık olduğunu ilk kez 1914 'de İsveçli cildiye uzmanı Schaumann göstermiştir.

*** SARKOIDOZİS & TEDAVİ:**

Tedavide kortikosteroidler ve diğer immünosupresifler kullanılır. Dispnesi olmayan, FVC> % 70 ve organ tutulum bulguları olmayan olgulara kortikosteroid başlanmasına gerek yoktur. Evre I olgularda ekstrapulmoner tutulum yoksa tedavi verilmemelidir, hastalık seyri 3-6 ayda bir incelenmelidir. Bu olgularda genellikle ilk yıl içinde spontan remisyon görülmektedir. Hafif veya orta derecede semptomlu evre II ve evre III olgularda tedavi kararı yakın bir izleme 12. ayın sonuna bırakılabilir. Bu olgular kontrollerde semptomatik olmuşsa, solunum fonksiyon testleri bozulmuşsa ve radyolojik infiltrasyonlar gözlenmişse tedavi edilmelidir. Yalnız semptomlar olmadan sadece radyolojik bulgular veya solunum fonksiyon testi bulgularına dayanarak tedavi verilmemelidir. Bu durum British Thoracic Society (Gibson GJ et al. Thorax 1996; 51: 238-47) 'nin kontrollü çalışmasıyla ispatlanmıştır. Bu çalışmada radyolojik bulguları olan asemptomatik veya hafif semptomlu olguların yarısında 6 ay içinde spontan remisyon görülmüştür. Spontan remisyon göstermeyen olgular iki gruba ayrılmış, birinci gruba rutin steroid tedavisi verilirken ikinci grup takip edilmiş ancak önemli semptom veya fonksiyon testi bozukluğu durumunda tedavi başlanmıştır. Rutin tedavi grubu 4 yıl sonunda selektif tedavi grubuna göre daha çok fayda gördüğü anlaşılmıştır.

Sarkoidoziste sistemik kortikosteroid endikasyonları: persistan, semptomatik veya progressif pulmoner hastalık, organ yetmezliğine gidecek durumlar (göz, kalp veya santral sinir sistemi tutulumu), pituitar hastalık, persistan hiperkalsemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, lokal steroid tedavisine yanıt vermeyen anterior üveit, miyopati, palpabl splenomegali, hipersplenizm bulguları, kilo kaybı veya güçsüzlük olması, yaygın cilt lezyonları, yaygın lenfadenopatiler

Sarkoidoziste steroid tedavisine karar verildiğinde 40 mg/gün prednizolon yeterlidir. İki hafta 40, iki hafta 30 mg, iki hafta 25 mg, iki hafta 20 mg ve sonrasında 15 mg 'a düşülerek tedaviye en az 6-12 ay devam edilir. Gerekirse 2 haftada bir 2.5 mg 'lık azaltma da yapılabilir. Tedavide steroid dozunun gün aşırı verilmesi adrenal supresyonu en aza indirir. Tedavinin erkenden sonlandırılması rölapsa yol açar. Hastalığın kontrol altında tutulmasını sağlayacak dozun 10 mg prednizon olduğu vurgulanmıştır (Rizzato G et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1998; 15: 52-8). Steroide 6-8 haftada yanıt vermeyen olgularda tedavi kesilmelidir. Progressif pulmoner hastalıkta inhaler steroidler etkili değildir. İmmünosupresif tedavide kullanılan başlıca immünosupresifler azatiyopirin, siklofosfamid, klorambusil, klorokin, talidomid, metotreksat ve siklosporindir.

Beyin, kalp ve göz tutulumlarında kesin kortikosteroid endikasyonu vardır. Kortikosteroidlerin etkisi klorokinden çok daha dramatiktir. Ancak sarkoidozun nökslerle seyreden bir hastalık olması, steroidler kesildikten sonra hastalığın yeniden ilerleyerek eski halini alabileceği bilinmektedir. Bu yüzden kronik vakalarda klorokin tercih edilebilir. Lupus pernio, şiddetli nazal sarkoidozis gibi mukokutanöz

sarkoidozisde ve bazı hiperkalsemi olgularında steroide yanıt iyi değildir ve bu olgularda klorokin ‘in daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Ağır santral sinir sistemi tutuluşlarında 3 gün boyunca 1 gr/gün pulse metil prednizolon tedavisi önerilmektedir. Merkezi sinir sistemi tutuluşunda tedavi 3-5 sene sürer. Tedavi kesildiğinde 1/3 olguda nüks görülür. İzole kitle lezyonlarının tedaviye verdiği yanıt daha iyidir. Meninks tutuluşlarında kortikosteroid + immünosupressif tedaviye kraniyal radyoterapi eklenebilir. Olguların % 40 ‘ı steroide yanıt vermez. Bu olgularda klorokin etkilidir.

Kardiyak sarkoidoziste derhal steroid tedavisine başlanmalı ve 1-2 yıldan önce kesilmemelidir. tedaviye antiaritmikler, diüretikler ve afterload ‘u azaltıcı ajanlar eklenebilir. Eritema nodozum veya artrit varlığında indometasin, pentoksifilin denenebilir. Cilt tutuluşunda klorokin, tranilast veya talidomid denenebilir.

*** SARKOİDOZİS & TEDAVİ & KORTİKOSTEROİD:**

Sarkoidozda daha önce T hücre aktivitesi üzerinde durulmaktayken, bugün T hücre aktivasyonu ile birlikte granülom formasyonundan makrofaj-like cell denilen hücrelerin sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Deneysel olarak bu hücrelerin, periferik lenfosit reaktivitesini süprese ettiği, granülomların ve fibrozisin devamlılığından T lenfositlerin ve ondan da fazla etkili olduğu düşünülen alveolar makrofajların sorumlu olduğu gösterilmiştir. Steroidler T hücre proliferasyonunu engellerken lenfosit aktivitesinin bütün parametrelerini süprese eder. Kortikosteroidler IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 ve TNF-alfa salınımını inhibe ederler. T lenfositlerin spontan IL-2 salınımında hızlı bir azalmaya neden olurlar. IL-2 m-RNA transkripsiyonunu önlerler. Alveolar makrofajlardan ve periferik monositlerden TNF-alfa salınımını engellerler.

*** SARKOM:**

Çok hızlı büyürler. Genelde bossole (girintili, çıkıntılı) ‘dirler. Karsinomlara göre daha genç popülasyonda görülürler. Erişkinlerde ileri dönem sarkomlarda beklenen regresyon oranı % 30 ‘dur. Bunun ancak % 5 ‘i tam remisyonudur ve tam remisyon da sadece birkaç hafta devam eder.

*** SARS: Severe acute respiratory syndrome**

Korona viruslara bağlı ortaya çıkan hızlı seyirli ve öldürücü olabilen bir viral pnömonidir.

*** SCF: Stem Cell Factor**

SCF (Stem cell factor) ‘nin sinonimleri: KL (kit-ligand), Steel factor, Mast cell growth factor ‘dur. SCF, hematopoetik hücrelerin proliferasyonunu stimüle eden büyüme faktörleri ailesinin bir üyesidir. Bu ailenin diğer üyeleri arasında flt3 ve CSF1 yer alır. Bu 3 protein etkilerini tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak gösterir. Hem SCF hem de flt3 normal hematopoez süreci için gereklidir. flt3 reseptörlerinin ekspresyonu hematopoetik hücreler içinde en pürimitif olanlara özgüdür. Bununla beraber flt3 ‘ün mast hücre aktivasyonu ve diferansiyasyonunda herhangi bir rolü yoktur.

SCF hem solübl hem de membranla ilişkili bir protein olarak sentezlenebilir. Mast hücrelerinden açığa çıkan kimaz membrandaki SCF molekülünde fenil alanin ile methionin aminoasitleri arasındaki bağı parçalamaktadır. Bu degradasyon işlemiyle solübl biyoaktif SCF molekülü oluşmaktadır. Bu işlem sayesinde mast hücrelerinin degranülasyonu ile açığa çıkan kimaz kendisini çevreleyen stromal hücrelerdeki SCF ‘yi açığa çıkarabilmektedir.

C-kit proto-onkogeni bir transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlamaktadır. Buna c-kit reseptörü denir ve SCF molekülü bu reseptörün ligandıdır. SCF ise S1 (steel locus) lokusunda kodlanmaktadır. C-kit proto-onkogeni white-spotting (W) lokusuyla allel oluşturmuştur. W mutasyonları melanogenezis, gametogenezis ve hematopoez süreçlerini etkilemektedir. SCF, germ hücreleri, timosit, melanosit, mast hücreleri ve hematopoetik progenitör hücrelere aktif bir sitokindir.

Sertoli hücrelerince sentezlenen SCF, deney hayvanlarında germ hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasında rol oynayabilirken fibroblast gibi stromal hücrelerce sentezlenen SCF mast hücrelerinin sürekliliğinde ve matürasyonunda görev alır. Nazal polipozis ve allerjik riniti olan olgularda burundaki strüktürel hücrelerin artmış miktarlarda SCF ekspresse ettikleri gözlenmiştir. Farede kemik iliği mast hücreleri, T hücre kökenli faktörlerden yoksun bırakıldıklarında hücre ölümünün engellenebilmesi için SCF ‘ye ihtiyaç duymaktadırlar. Bu da mast hücrelerinin idamesinde SCF ‘nin kilit rol oynadığını göstermektedir.

SCF, kuvarterner yapısıyla hücre yüzeyindeki Kit 'in dimerizasyon ve otofosforilasyonunu stimüle etmektedir. Ardından SCF- Kit reseptör kompleksi hücre içine alınmaktadır. Bu fizyolojik süreç SCF ' ye bağlı mast hücre aktivasyon ve degranülasyonunda feed-back kontrol mekanizmasını oluşturmaktadır.

SCF 'nin, kemik iliği mast hücrelerinde direkt sekretagog etkili olmasına karşın mukozal mast hücreleri üzerinde böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte SCF, mukozal mast hücrelerinde (proliferasyon için gereken konsantrasyonun % 1-10 'nda) histamin ve LTC₄ salınımını potansiyalize etmektedir. Bu da SCF 'nin mukozal mast hücre fonksiyonlarını regüle edici etkisi olduğunu düşündürmektedir. İnsanda yapılmış çalışmalar hem deri hem akciğer mast hücrelerinin SCF 'nin mediyatör salınımını potansiyalize edici etkisine karşı son derece duyarlı olduğunu göstermektedir.

İntradermal SCF verilmesi dermal mast hücrelerinde "anafilaktik tipte" degranülasyona yol açmaktadır. Enjeksiyondan 2 hafta sonra ilgili bölgede mast hücre yoğunluğu artmaktadır. Deneysel çalışmalarda olguların yaklaşık yarısında enjeksiyon bölgesinde persistan hiperpigmentasyon kaldığı gözlenmiştir. Deri biyopsi materyalleri incelendiğinde hem mast hücreleri hem de melanositlerde hiperplazi ve fonksiyonel aktivasyon saptanmıştır. SCF 'nin melanositler üzerindeki bu etkileri nedeniyle vitiligo hastalığında epidermal melanositlerde c-kit reseptör ekspresyonunun azaldığı iddia edilmiştir.

Bütün bu etkilerden daha başka olarak, SCF 'nin bağdoku mast hücreleri için özel bir anlamı da vardır. SCF, mast hücrelerinin fibronektine bağlanmasını indüklemektedir. Bu haliyle normal fizyolojik koşullarda mast hücrelerinin bağdoku matriksine adezyonunda temel faktör olması muhtemeldir.

*** SCHAUMANN CİSİMCİKLERİ:**

Eozinofilik sitoplazma ve soluk boyanan nukleusa sahip dev epiteloid hücrelerin sitoplazmasında kalsiyum ve demir içeren inklüzyon cisimcikleridir. Sarkoidozis, berilyozis, tüberküloz, lepra, Crohn hastalığı, primer biliyer siroz, mantar hastalıkları ,yabancı cisim reaksiyonlarında, maliyn süreçlerde veya nonspesifik kronik enflamatuvar süreçlerde görülebilirler.

*** SCHEİE SENDROMU:**

Üst solunum yollarında mukopolisakkarit birikmesi, makrognathie, korneada opasiteler, ellerde fleksiyon deformitesi ve organomegali ile karakterizedir. İnspiratuvar ve ekspiratuvar solunum zorluğu vardır.

*** SCHİLLER TESTİ:**

Serviks kanserinde % 2 'lik iyot + potasyum iyodür solüsyonu servikse sürüldüğünde maliyn alanın renk tutmamasıdır. Schiller testinin koyuluğu stratum lucidumun kalınlığıyla (glikojen içeriği) ilişkilidir.

*** SCHİSTOSOMİASİS & EPİDEMİYOLOJİ:**

Puerto Riko, Orta Amerika ve Mısır 'da sıktır. Türkiye 'de S.haematobium 'un ara konaklarından olan tatlı su gastropodu Bulinus truncatus, Nusaybin, Mardin ve Şanlıurfa 'da saptanmıştır. 1970 'li yıllardan itibaren, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde sporadik vakalar halinde schistosomiasis bildirilmektedir. Atatürk Barajı 'nın yapılmasından sonra durum daha dikkat çekici hale gelmiştir.

*** SCHİSTOSOMİASİS & EVRİM:**

İnsanda schistosomiasis yapan üç tür vardır: Schistosoma haematobium, Schistosoma japonicum ve Schistosoma mansoni. İnsan her üç tür için kesin konak, tatlısu gastropodları ise arakonaktır. Bu üç türden sadece Schistosoma haematobium yumurtalarını idrarla kesin konağın dışına çıkartmaktadır. Schistosoma mansoni ve Schistosoma japonicum yumurtaları ise dışkıyla insan organizmasını terketmektedir. Bunun nedeni Schistosoma haematobium dişilerinin vesica urinaria venlerine afinite göstermesidir. Dolayısıyla bu türün yumurtaları mesane duvarını penetre ederek idrara ulaşmaktadır. Diğer yandan Schistosoma mansoni ve Schistosoma japonicum türlerinin erişkinleri barsak venleri içinde ikamet ettiklerinden yumurtaları da barsak duvarını penetre ederek dışkıya dahil olmaktadır. İnsan organizmasını terkeden yumurtalarda miracidium teşekkül etmiş olduğu için suda miracidium yumurtadan çıkarak serbest halde yüzmeye başlar ve uygun arakonakçı gastropodun vücuduna girer. Burada sporokist devresinden sonra cercaria 'lar oluşur. Çatal kuyruklu cercaria 'lar gastropodu terk

ederler ve suda yüzmeye başlarlar. Ön kısımlarındaki delici cihazlarıyla suya giren insanların derisini delerek vücutlarına girerler.

*** SCHISTOSOMİASİS & İMMÜNİTE:**

Schistosomula, sistemik dolaşıma geçmeden önce deride birkaç gün kalmaktadır. Bu esnada yüzey antijenlerini maskeler ve C3 bağlanma bölgelerini kaybeder. Bunun nedeni belki schistosomula 'nın konakçı moleküllerini kendi etrafına sarması olabilir. Schistosomula aynı zamanda yüzeyine almış olduğu konakçı antijenleri sayesinde memeli hücreleriyle füzyon yeteneğini de kazanmış olur. İmmünokimyasal çalışmalar Schistosoma mansoni larvalarının akciğere ulaştığında ABO kan grubu glikolipidleri, Forssman antijeni ve konakçının MHC moleküllerince kendini kaplayarak antijenlerini sakladığını düşündürmektedir. Buna "Antigen Masking" hipotezi denmektedir. İmmün hayvanda bile akciğerdeki schistosomula 'ların çevresinde önemli bir sellüler reaksiyon olmamasının nedeni de muhtemelen budur. Zaten akciğer dönemi schistosoma larvaları artık antikor ve kompleman aracılı hasara karşı dirençli olan "tegument" tabakasını geliştirmişlerdir.

Schistosomula 'lar spesifik antikorların bağlanmasıyla veya spontan olarak kendilerini saran antijenik örtüyü ortama atmaktadırlar. Bu antijen-antikor depozisyonu nedeniyle Schistosomiasis seyrinde immün kompleks hastalığı ortaya çıkabilir. Akut Schistosomiasiste olguların % 90 'ndan fazlasında sirküle eden immün komplekslere rastlanabileceği ve bu komplekslerin akciğerde birikimiyle birtakım immünolojik reaksiyonların meydana gelebileceği unutulmamalıdır.

*** SCHISTOSOMİASİS & İMMÜNİTE & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Eozinofil lökositler schistosomula 'ları antikor bağımlı ve antikor bağımsız mekanizmalarca öldürebilmektedir. Antikor bağımsız mekanizmalardan birisi ise kompleman bağımlı schistosomular toksisitedir. Peritoneal kaviteden elde edilen eozinofiller komplemanın varlığında in vitro şartlarda, 18 saat içinde Schistosoma mansoni larvalarının çoğunu öldürebilmektedir. Schistosomula 'lar dokuda komplemanın alternatif yoldan aktivasyonuna ve dolayısıyla eozinofil kemotaktik ürünlerin açığa çıkmasına neden olmaktadır. Mast hücreleri salgıladığı histamin ve LTB4 ile eozinofillerin üzerindeki C3b (CR1) reseptör ekspresyonunu artırarak kompleman bağımlı eozinofil aracılı schistosomular toksisiteyi arttırmaktadırlar.

Schistosomula 'ların IgE bağımlı öldürülmesinde hipodens eozinofillerden salınan EPO görevliken, parazitin IgG bağımlı öldürülmesinde normodens eozinofillerden salınan MBP ve ECP rol oynamaktadır. Schistosoma mansoni schistosomula 'larına verilen IgE aracılı sitotoksik yanıtın hipodens eozinofillerce üstlenilmesinin nedeni hipodens eozinofillerin IgE reseptörlerinin daha fazla olması veya IgE reseptör afinitelerinin artması olabilir. Eozinofiller EPO 'yu IgE veya IgG2a aracılı stimulusla ortama dökebilirler. EPO 'nun schistosomula yüzeyine bağlanması nötrofil lökositlerin de schistosomula 'ya adheransını arttırmaktadır.

MBP 'nin schistosomula hasarlayıcı etkisi $2 \cdot 10^{-5}$ molar konsantrasyondan itibaren başlamaktadır. İn vitro şartlarda schistosomula 'lar MBP ile enkübe edilirse MBP schistosomula 'lara bağlanmakta ve membranlarını parçalamaktadır. MBP 'nin schistosomula 'yı hasarlayıcı etkisi kısmen bazik özelliğinden kaynaklanmaktadır. Polyarginin ve protaminin de benzer etkileri vardır. MBP ve ECP 'nin schistosomular toksisiteleri farklı mekanizmalarla meydana gelmektedir. MBP, schistosomula 'nın tegumental membranında balonlaşma ve ayrılmaya neden olurken ECP schistosomula 'da tam bir fragmentasyon ve parçalanmaya neden olmaktadır. ECP 'nin schistosomular toksisitesi aynı molar bazda MBP 'nin 8-10 katıdır. Bununla beraber MBP muhtemelen hedef ile arasında disülfid köprüleri kurarak ECP 'ye göre dokuda daha uzun süre kalmaktadır. EDN ise ancak yüksek konsantrasyonlarda tegumental membranda kıvrımlara neden olabilmektedir. EDN ve nötrofil kökenli katyonik proteinler schistosomula 'nın subtegumental kas tabakası üzerine etki göstererek larvanın paralize olmasına neden olurlar.

Eozinofil granül proteinleri farklı mekanizmalarla schistosomular toksisitelerini gösterdikleri gibi muhtemelen parazitin değişik evrim formlarına verilen toksik yanıtı da paylaşmışlardır. Schistosoma mansoni 'nin 3 haftalık parazitleri ECP 'nin etkisine en duyarlı iken akciğer formları en dirençli olarak bulunmuştur. Diğer yandan EDN, Schistosoma mansoni 'nin erken dönem schistosomula 'larına karşı zayıf bir helmintotoksik aktivite sergilerken 5 günlük akciğer schistosomula 'larına karşı son derece etkilidir.

*** SCHİSTOSOMİASİS & İMMÜNİTE & MAKROFAJ:**

Makrofajlar tıpkı eozinofiller gibi schistosomula 'ların öldürülmesine katılan hücrelerdendir. Normal peritoneal makrofajlar schistosomula 'ları öldüremezken *S. mansoni* ile enfekte olmuş hayvanın makrofajları antikorun yokluğunda bile schistosomula 'lara bağlanıp onları öldürebilmektedir. Aktive makrofajların muhtemelen TNF ve NO aracılığıyla schistosomula 'ları doğrudan öldürdüğü zannedilmektedir. TNF lenfositlerce sentezlenmekle beraber esas olarak aktive makrofajlarca serbestlenen polipeptid bir sitokindir. Gerek bakteriyel gerek mikobakteriyel gerekse parazitik enfeksiyonlarda TNF'nin sistemik salınımı deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Schistosomiasisde ise plazma TNF düzeyi ile hastalığın klinik ciddiyeti arasında doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır. TNF-alfa ile stimüle edilen eozinofiller yarımküre şeklini alırlar ve oksidatif metabolizmaları stimüle olur. Makrofajlardan salınan TNF 'nin eozinofil lökositlerin schistosomula 'ları öldürücü etkisini arttırdığı gösterilmiştir.

Makrofajlar schistosoma yumurtalarının hasarlanma sürecine katılmaktadırlar. Schistosoma yumurtaları makrofajlardan reaktif oksijen metabolitlerinin salınımını tetikleyerek kendilerinin nonspesifik makrofaj aracılı ölümüne neden olabilirler. Bu özellikle parsiyel oksijen basıncının nisbeten yüksek olduğu akciğer dokusunda daha belirgindir.

Aktive makrofajlar kronik schistosomiasisde ekstramedüller eozinopoezi indükleyici bir kapasite kazanmaktadırlar. Karaciğerdeki eozinofil myeloid foküsleri epiteloid hücre ve makrofajlarla yakın temas göstermekte ve kollajen liflerden zengin bir ekstrasellüler matriks ile çevrelenmektedir. Bu foküslerde eozinofil myelositlerin mitozu göze çarpabilir. Benzer bir tablo akut schistosomiasisde de ortaya çıkmaktadır. Akut schistosomiasisde belki parazite ve yumurtalarına verilen kupfer hücre hiperplazisi ve stimülasyonunun bir sonucu olarak hepatik sinüzoidlerde egzojen stem cell 'ler oluşmaktadır. Karaciğerde lokalize olan bu eozinofil granülositopoetik folliküller progressif bir proliferasyon ve matürasyon sergilemektedirler. Schistosoma mansoni enfeksiyonunda, eozinofil lökositlerin ekstramedüller proliferasyonundan sorumlu olan monokin molekülünün IL-5 'den farklı bir bileşik olduğu bildirilmiştir. Bu bileşiğin muhtemelen IL-3 olduğu sanılmaktadır. IL-3 'ün ekstramedüller hematopoeziste önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Maymunlara subkutan IL-3 enjeksiyonu yapıldığında ciltaltı nodüllerinin teşekkül ettiği gözlenmiştir. Bu nodüllerin histolojik incelemesinde ise ekstramedüller hematopoez görülmüştür. IL-3 bir yandan ekstramedüller eozinopoezi teşvik ederken diğer yandan eozinofil lökositleri hipodens hale geçirip schistosomula 'ların antikor bağımlı eozinofil aracılı öldürülmelerini stimüle etmektedir.

Deneysel çalışmalar IL-1 'in schistosoma yumurtalarının çevresinde granüloma oluşumunu tetiklediğini göstermiştir. Diğer yandan schistosomiasisde karaciğerdeki yumurtaların çevresinde gelişen granülomların içindeki makrofajların IL-1 alfa ve IL-1 beta salgıladığı saptanmıştır. Bu nedenle makrofajların, schistosoma yumurtalarına verilen granümatöz enflamatuvar yanıtı aktif olarak katıldıkları düşünülmektedir. IL-1 sekresyonu vücudun mikrobiyal invazyon, doku hasarı, immünolojik reaksiyon ve enflamatuvar süreçlere verdiği bir yanıttır. IL-1 farede cilt altına enjekte edildiğinde şiddetli bir eozinofil akümülyasyonuna neden olmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen IL-1 'in dokuda PAF sentezini tetiklemesidir. IL-1 beta eozinofil lökositten aril sülfataz ve beta-glukuronidaz salınımına yol açarken IL-1 alfa 'da böyle bir aktivite saptanmamıştır. IL-1 görüldüğü üzere parazit yumurtalarına verilen granümatöz yanıtı olduğu kadar doku eozinofil akümülyasyonu ve degranülasyonuna da katkıda bulunmaktadır. IL-1 aynı zamanda dokuya nötrofil infiltrasyonuna da neden olabilmektedir. Bununla beraber IL-1 'in nötrofil transendotelial migrasyonunu tetikleyebilmesi için ortamda mutlaka IL-8 'in bulunması gereklidir. Ancak deney hayvanlarında yapılan çalışmalar IL-1 beta 'nın dokuda IL-8 sentezini de tetikleyebileceğini göstermektedir.

Schistosomular toksisiteye sahip makrofajların aynı zamanda deney hayvanlarında schistosoma 'ya verilen koruyucu immünitedeki efektör hücrelerden biri olduğu bildirilmiştir.

*** SCHİSTOSOMİASİS & İMMÜNİTE & YUMURTA:**

Schistosoma mansoni yumurtaları organizmada esas olarak karaciğer ve barsaklarda birikim göstermektedir. Schistosomiasis mansoni tablosunda karaciğer ve barsaklarda biriken bu parazit yumurtalarının çevresinde T hücre aracılı bir granümatöz reaksiyon meydana gelmektedir. Karaciğerdeki granülomlar bol miktarda mast hücresi, eozinofil, T ve B lenfosit içerirken ileumdaki granülomlar başlıca makrofajlardan oluşmaktadır. Parazit yumurtalarından serbestlenen antijenik materyaller konakçıyı sensitize edip geç tipte hipersensitivite granülomlarının gelişimine neden

olmaktadır. Schistosoma yumurtalarına granümatöz yanıtın verilebilmesi T lenfositlerin varlığına bağlıdır. Bununla beraber granümatöz yanıtın başlangıç aşamasının T hücre bağımsız bir reaksiyon olduğu, atimik hayvanlarda da granülomların meydana gelebileceği öne sürülmüştür. Schistosoma mansoni enfeksiyonunda solübl yumurta antijenlerine verilen kronik granümatöz enflamasyondan L3T4(+) T helper lenfositleri veya T helper 2 lenfositler sorumlu tutulmuştur. B lenfositlerinin ise Schistosoma yumurtalarının çevresinde gelişen granümatöz cevapta rolleri yoktur.

İmmünopatolojik çalışmalar S. mansoni yumurtalarının çevresine ilk önce T lenfositlerin geldiğini göstermektedir. Yumurta antijenlerinin MHC Class II determinantlarıyla T hücrelerine prezante edilmesi geç tipte hipersensitivite reaksiyonundan sorumlu lenfositlerden lenfokin salınımına ve bunun sonucunda hipersensitivite granülomlarının oluşumuna yol açmaktadır. Söz konusu T hücreler antijenle teması takiben blastik transformasyona uğrayarak yeni mononükleer hücrelerin (lenfosit, makrofaj) ortama gelmelerini sağlarlar. Bu esnada eozinofil lökositler ve fibroblastlar da reaksiyona katılırlar.

Eozinofilleri bu granümatöz reaksiyona çeken major mekanizmanın şu olduğu sanılmaktadır: T hücrelerinden serbestlenen GM-CSF makrofajları aktive etmektedir. Aktive makrofajlar ise T lenfositlerden eozinofil kemotaktik etkili lenfokinlerin salınımını tetiklemektedir. Bu lenfokinlerden birisi de IL-5 'dir. Ancak anti-IL-5 tedavisi Schistosoma yumurtalarının neden olduğu granüloma formasyonunu engelleyememiş sadece granüloma çapında kısmi bir azalmaya neden olabilmıştır. Bu da eozinofillerin yumurtalara verilen granümatöz yanıtta ihmal edilebilir bir rolleri olduğunu göstermektedir. Eozinofiller granüloma formasyonuna katkıda bulunmaktan çok salgıladıkları IL-4 ile naive T hücreleri T helper 2 fenotipine yönlendirebilirler.

Schistosoma yumurtalarına verilen granümatöz yanıtta mast hücrelerinin de sekonder bir rol alması ihtimal dahilindedir. Mast hücreleri olmayan deney hayvanlarında Nippostrongylus brasiliensis enfeksiyonuna verilen pulmoner granümatöz enflamasyonun baskılandığı saptanmıştır. Nippostrongylus brasiliensis evrim süreci içinde mutlaka bir pulmoner migratuvar faz geçirmek zorundadır. Primer enfeksiyonda önemli bir doku hasarı ve ciddi bir sellüler reaksiyon meydana gelir. Bu fazda özellikle alveoler makrofajlar parazite bağlanıp öldürebilirler. Sekonder enfeksiyon ise granümatöz reaksiyon ve bronkoalveoler lavaj sıvısı lökositozu ile karakterizedir. Tip 2 pnömosit ve mast hücre hiperplazisinin ortaya çıktığı sekonder enfeksiyonda alveoler makrofajlar dışında granülosit, lenfosit, trombosit ve hatta eritrositler bile parazite bağlanabilirler. Bu adezyon parazitin kütiküler yüzeyinde ayrılma ile beraberdir.

Schistosoma mansoni ile enfekte hayvanlarda kollajene karşı spontan otoimmün reaktivite gelişmektedir. Bu olay S. mansoni yumurtalarının çevresinde gelişen granüloma formasyonuna katkıda bulunabilir.

S. mansoni yumurtalarına karşı oluşan granülomlar esas olarak eozinofil lökosit, makrofaj ve lenfositlerden ibarettir. Bununla beraber eozinofiller granülomlardaki hücresel içeriğin % 50 'sini oluşturmaktadırlar. Schistosoma yumurtalarının indüklediği granümatöz yanıtta eozinofillerin rolleriyle ilgili çelişkili ifadeler vardır. Bazı araştırmacılar eozinofillerin parazit yumurtalarının tahrip edilmesinde önemli bir rol oynadıklarını, eozinofil degranülasyonu ile açığa çıkan ürünlerin yumurtanın üzerindeki mikroporlardan geçerek yumurtanın içindeki miracidium 'u öldürdüğünü ifade etmişlerdir. Diğer araştırmacılar ise S. mansoni yumurtalarının indüklediği granümatöz yanıtta eozinofillerin dominant rol oynamadığını asıl sitotoksik reaksiyonun granüloma makrofajlarınca üstlenildiğini ifade etmektedirler. Başka bir araştırmacı grubu ise eozinofillerin Schistosomiasisde parazit yumurtalarının intestinal lümene geçişlerini kolaylaştırdığını belirtmiştir. Anti-eozinofil serum ile eozinopeni oluşturulduğunda adult S. mansoni 'nin yumurta üretiminin arttığı ve host granümatöz yanıtının yumurtaları parçalayıcı etkisinin azaldığı gözlenmiştir. Bununla beraber yumurta hasarının baskılanması anti-eozinofil serumun uygulanmasını takiben 16-24. saatte başlamıştır. Bu da yumurtaların parçalanma sürecinde mültifaktöriyel etiolojinin rol oynadığını düşündürmektedir.

Granülomlarda yer alan eozinofillerin parazit yumurtalarına verilen nörojenik enflamasyondan sorumlu oldukları ve immünoregülatör roller üstlendikleri sanılmaktadır. Granülomların içindeki eozinofillerin salgıladıkları substans P ile immünoglobulin salgılayan B hücrelerini azalttığı ancak granüloma içindeki enflamatuvar hücrelerden gamma-interferon salgısını stimüle ettiği bildirilmiştir. Granülomların içindeki eozinofiller hem substans P hem de VIP sentezleyip salgılamaktadırlar. Açığa çıkan VIP, T lenfositlerin üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak adenilat siklaz enzimini aktive etmekte, IL-5 salınımını arttırmakta ancak T lenfosit proliferasyonunu baskılamaktadır.

*** SCHİSTOSOMİASİS & İMMÜNİTE & KORUYUCU:**

Atimik deney hayvanlarında atenüe edilmiş cercaria 'lara karşı immün yanıt meydana gelmemektedir. Dolayısıyla Schistosoma enfeksiyonunda direnç oluşumu için T lenfositlerin varlığının gerektiği kabul edilmektedir. Bilindiği üzere CD4(+) T hücre popülasyonu heterojen bir gruptur. Patojenlere verilen koruyucu immün cevaplar, karakteristik immün efektör fonksiyonları olan T helper subgrubu hücrelerin aktivasyonuna bağlıdır. Bu T helper hücrelerce sentezlenen sitokinler ise diğer T helper hücre subgruplarının diferansiyasyon ve aktivasyonlarını düzenlemektedirler.

1980 'li yılların ortasında Mossmann ve arkadaşları deney hayvanlarındaki CD4(+) T lenfositlerin sentezledikleri sitokinlere göre farklı klonlar oluşturduklarını saptamış, 1990 'lı yılların başlarında ise Romagnani ve arkadaşları insanda T helper-1 ve T helper-2 lenfositleri tanımlamışlardır. Tip 1 sitokinler hücrel immün yanıtları tip 2 sitokinler ise humoral immün yanıtları teşvik etmektedirler. T helper-1 kökenli sitokinler aynı zamanda intrasellüler patojenlere verilen granümatöz yanıtı da katılmaktadırlar. Gamma-interferon, TNF-beta, IL-2 ve IL-12 tip 1 sitokinlerden iken IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 tip 2 sitokinlerdendir. IL-4 organizmada IgE ve IgG1 sentezini, gamma-interferon ise IgG2a sentezini tetiklemektedir.

T helper-2 lenfositler IL-4 salgılayarak IgE sentezini, IL-5 salgılayarak doku ve periferik kan eozinofilisini tetiklemektedirler. Schistosoma mansoni enfeksiyonunda kan ve doku eozinofilisinin oluşabilmesi için IL-5 'e ihtiyaç olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber Schistosomiasisde T helper-1 fenotipinin stimülasyonu enfeksiyona koruyuculukla, T helper-2 fenotipinin stimülasyonu ise immünopatoloji ile beraberdir. Hakikaten de schistosomiasisde anti-IL-4 ve anti-IL-5 kullanılması ile serum IgE düzeyi düşmüş, kan ve doku eozinofilisi azalmıştır. Buna karşın parazite verilen immün yanıt etkilenmemiştir. Oysa gamma-interferona yönelik monoklonal antikorlar kullanılınca akciğerdeki schistosomula 'lara verilen direncin bozulduğu görülmüştür. Bu gözlem gamma-interferon sentezleyen T helper-1 hücrelerin Schistosomiasisdeki önemini ortaya koymaktadır. T helper-1 fenotipini indükleyen BCG uygulamasının Schistosoma mansoni enfeksiyonunu baskılamasının nedeni de muhtemelen budur.

Schistosoma enfeksiyonuna koruyuculuk kazandırması için çeşitli aşılar geliştirilmeye çalışılmıştır. Bunlardan biri P28 antijenine karşı geliştirilen antikorlardır. P28 antijeni, Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum ve Schistosoma bovis 'te bulunmaktadır. Pekçok deneysel modelde anti-P28 antikorlarının koruyucu immüniteyi sağladığına dair deliller vardır. Yine Schistosoma mansoni schistosomula 'larında bulunan, molekül ağırlığı 38.000 Dalton olan glikanik epitop parazitin major immünojenlerinden biridir. Bu antijene karşı gelişen antikorlar eozinofil bağımlı sitotoksistide rol oynarlar ve bu antikorların deneklere transferi ile S. mansoni enfeksiyonuna karşı pasif immünite meydana getirilebilir.

*** SCHİSTOSOMİASİS & KLİNİK:**

Schistosoma 'lar hepatik portal damarlarda veya mesane duvarının vezikal pleksusunda yerleşmektedir. Akut schistosomiasis 'de Katayama ateşi tipiktir. Karın ağrısı, kanlı diyare, hepatosplenomegali, hematüri, öksürük, pulmoner hipertansiyon, periferik kan eozinofilisi ve glomerülonefrit görülebilir. Enfeksiyon çoğunlukla asemptomatik olup larvanın giriş yerinde dermatit meydana gelmektedir. Schistosoma mansoni 'nin göç yönü kan akımı doğrultusundadır. Larvaların göçüne bağlı olarak, akciğerde pnömoni tablosu görülmektedir. Ayrıca bu parazitlerin yumurtaları bulundukları yerlerde pseudotüberküller meydana getirebilmekte, bronşit, bronşektazi ve astım belirtileri oluşturabilir. Pulmoner arterle gelen schistosomüller pulmoner venler ile akciğeri terkeder. Zaman zaman parazitin akciğer alveollerine geçtikleri burada günler veya haftalarca canlı kalabildikleri halde sonunda aşıktan öldükleri bildirilmiştir (Coulsan PS, Wilson RA. Am J Trop Med Hyg 1988; 38: 529-39).

*** SCHİSTOSOMİASİS & PATOGENEZ:**

Schistosoma mansoni cercaria 'larının deriyi penetre etmesi, doku ödemi ve lökosit akümüasyonu ile karakterize olan lokal bir enflamatuvar reaksiyonu tetiklemektedir. Bu kutanöz enflamatuvar reaksiyon ilk 24 saate kadar dominant olarak nötrofiliktir. Penetrasyondan 24 saat sonra mast hücreleri ve eozinofiller de enflamatuvar reaksiyona katılırlar ve postkapiller venüllerde yoğun granülosit birikimi dikkati çeker. Vasküler endotel sıklıkla vaküollü olup bazan fokal dejenerasyon göstermektedir. Eozinofiller 24. saatten itibaren bölgede dominant hücre halini alırlar. Kollajen hasarının olduğu yerde metabolik olarak aktif fibroblastlar ve mikroapseler içinde eozinofil lökosit degranülasyonu

izlenebilir. Burada kollajenin yıkılmasıyla açığa çıkan fragmanların da eozinofil kemotaktik aktivitesi olduğunu hatırlatmakta fayda vardır.

Enfektif cercaria 'lar kesin konağın derisini delip geçtikten sonra kuyruklarını kaybederek schistosomula haline dönüşürler. Cercaria 'lardan yeni oluşan schistosomula 'lar adult Schistosoma mansoni 'ye yönelik antikorları bağlayabilmekte ve komplemanı alternatif yoldan aktive edebilmektedir. Zaten schistosomula 'ların tetiklediği nötrofil akümülyasyonunda komplemanın alternatif yoldan aktivasyonu esas rolü oynamaktadır. Bununla beraber schistosomula proteazlarının da muhtemelen PAF ve LTB4 salınımını tetikleyerek nötrofil ve eozinofil kemotaksisine katkıda bulunmaları mümkündür. Epidermal hücre bütünlüğünün bozulmasını takiben cercaria 'lara verilen erken nötrofilik enflamasyonla ilgili bir nokta daha vardır. Deneysel çalışmalarda Schistosoma mansoni cercaria 'ları periton içine verilince nötrofiller tarafından hızla sarılmaktadırlar. Elektron mikroskopik incelemede nötrofillerin larva yüzeyine mikrovilluslarla bağlandıkları görülmüştür. Bu gözlem nötrofillerin cercarial yüzey moleküllerini tanıdıklarını göstermektedir.

Schistosomula 'ların tetiklediği erken nötrofilik enflamasyonda komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunun primer rolü oynadığı yukarıdaki satırlarda ifade edilmişti. Oysa schistosomula 'ların tetiklediği eozinofil akümülyasyonunda antikorla (IgG) komplemanın klasik yoldan aktivasyonu önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle schistosomula 'ların deriden geçerek yaptıkları primer enfeksiyon daha çok nötrofilik iken immün hayvanlarda reaksiyon eozinofilik enflamasyona doğru kaymaktadır. Tüm bunlara rağmen bu kutanöz enflamatuvar reaksiyon ancak schistosomula 'ların küçük bir kısmında yapısal hasar oluşturabilmektedir.

*** SCHİSTOSOMİASİS & TEDAVİ:**

S. haematobium enfeksiyonlarında prazikuantel iki dozda 40 mg/kg/gün olacak şekilde 1 gün verilir.

*** SCHÖBER TESTİ:**

Omurgada fleksiyon azalmasını belirleyen nicel bir testtir. Öne doğru fleksiyonda deri üstündeki iki işaretin birbirinden uzaklaşma derecesi ölçülür.

*** SCHOEMAKER ÇİZGİSİ:**

Spina iliaca anterior superior ile trokanter major arasındaki çizgi göbekten geçer.

*** SCHMORL NODÜLÜ:**

Vertebranın en üstünü kaplayan kıkırdak yaştın ilerlemesiyle dejenere olup çatlar. Nükleer materyalin kıkırdak plağındaki küçük bir defektten bitişikteki sponjiyöz kemik içine fıtıklaşmasına Schmorl nodülü denir. Kaçan materyalin çevresi fibröz bir duvar ve kemikle çevrilidir. Gençte sık görülür. Fıtıklaşan materyal kıkırdak veya kemiğe dönüşebilir. Fıtıklaşmanın önemli bir sonucu disklerin incilmesi ve hareket ekseninin arkaya kaymasıdır. Sonuçta posterior fasetlere daha fazla zorlama gelmesi sonucunda posterior eklemlerde travmatik artrit gelişir. Kalsifikasyon nekrozun bir belirtisidir. Fıtıklaşmadan sonra kalsiyum birikintileri spontan absorbe olur.

*** SCHWANNOMA:**

Sinir kılıfı tümörüdür. Sıklıkla 30-40 yaşlarında ortaya çıkar. Her iki cinsiyette aynı oranda gözüktür. Genellikle spinal sinir köklerinden gelişir. Radyolojik olarak interkostal veya paravertebral boşluklarda vertebra korpusuna komşu yuvarlak, düzgün sınırlı lezyonlar şeklinde görülürler. Bazen kum saati şeklinde morfoloji yapabilirler. Erişkinlerde nörojenik tümörlerin % 1-2 'si çocuklarda ise kabaca yarısı malign natürdedir (Shields TW, Reynolds M. Surg Clin North Am 1988; 68: 645-668).

*** SCHWARTZ TESTİ:**

Yüzeyel vendeki valvül yetmezliğini gösterir. Bir parmak venin üzerine konurken diğer el venin distal tarafına hafif darbeler yapar. Valvül yetmezliği varsa bu vurmalar ilk parmağa erişir.

*** SCİMITAR SENDROMU: KONJENİTAL PULMONER VENOLOBAR SENDROM**

Akciğerin nadir görülen anomalilerinden biridir. Sağ akciğerde ve pulmoner arterde hipoplaziyle birlikte, aynı tarafta bronş ağacında dallanma anomalisi ve sağ akciğerin venöz drenajının vena kava

inferiyora açılması söz konusudur. Söz konusu patolojiyi ilk kez 1836 'da Cooper tanımlanmıştır. Venöz dönüş anomalisi göğüs radyografisinde Türk palasına benzediğinden 1960 yılında Neill ve arkadaşları tarafından bu bulguya "Scimitar" adı verilmiştir. Komponentleri:

- a) Sağ pulmoner arter ve sağ akciğer hipoplazisi
- b) Sağ bronşiyal ağaç anomalisi
- c) Sağ akciğerden vena kava inferior veya sağ atriya venöz dönüş anomalisi

Scimitar sendromlu olguların % 25 'nde beraberinde kardiyovasküler anomaliler vardır. Bunların içinde en sık olanı atriyal septal defektir. Patent duktus arteriyozus, Fallot tetralojisi, aort kuvarktasyonu, iki odalı sağ atriya, diyafragma defektleri, bronş ağacı, akciğer lob ve vertebra anomalileri de sendroma eşlik edebilir. Bazan üst abdomen veya alt torasik aortadan akciğere vasküler destek gelebilir.

Posteroanterior akciğer grafisinde sağ alt zonda kardiyofrenik sinusa doğru ilerleyen eğri bir lineer opasite görülebilir. Bu opasite pulmoner veni göstermekte ve Scimitar işareti olarak adlandırılmaktadır. Scimitar veni küçükse veya kalbin arkasında kalmışsa görülmeyebilir. Scimitar veni bazan ana pulmoner ven ile karışabilir. Ancak Scimitar veni lateral grafide kalbin arkasında kalır. Pulmoner hipoplazinin derecesine göre sağ hemitoraksta küçüklük veya kalpte dekstropozisyon görülebilir.

Hafif bir kadın hakimiyeti gözlenen sendromda klinik bulgular genellikle 20-30 'lu yaşlarda ortaya çıkar. Olguların % 40 'ı asemptomatiktir. En sık görülen semptomlar efor dispnesi ve yorgunluktur. Nadiren rekürren pulmoner enfeksiyonlar görülür. Konjenital kalp hastalığı varsa semptomlar daha erken ortaya çıkar. Tedavi konservatiftir. Soldan sağa şant olan semptomatik olgularda cerrahi tedavi endikedir.

* SCROFULOZİS:

Boyun lenf bezi tüberkülozuna skrofulozis veya skrofula denir.

* SCUBA: self-contained underwater breathing apparatus

Sırtta taşınan hava tankı, basınç regülatörü, ağızlıktan oluşan scuba cihazları 1943 'te yapılmış, Cousteau ve Gagnan tarafından geliştirilerek 1947 'de piyasaya çıkarılmıştır. Scuba ile 40-50 metre derinlikte uzun zaman kalınabilir. Daha derinlere ise azot narkozu ve basınç nedeniyle çok artan türbülans akım dirençleri nedeniyle dansitesi düşük gazlar kullanılmıştır. Heliox (% 20 O₂, % 80 He) ile dalış rekoru 610 metredir. Scuba aygıtları açık, yarı-açık ve kapalı olmak üzere üç çeşittir. Scuba ile yapılan dalışlarda balık adam, içinde bulunduğu ortamın basıncına eş basınçta gaz soluduğu için pulmoner iniş barotravmasından korunur.

* SEBASE KİST:

Sebase bezleri kıl foliküllerine açılır. Saçlı deride ergenlikten sonra sıktır. Hasta saçını tararken tarak takılır. Sebase kist küre şeklinde, gergin ve mobildir.

* SEBOREİK KERATOZ: BAZAL HÜCRELİ PAPİLLOM,SEBOREİK SİĞİL,SENİL VERRÜ

Yaşlılıkta görülür. Avuç içi ve ayak tabanında görülmez. Hipertrofik, keskin sınırlı, gri-kahve veya deri rengindedir. Seboreik keratoz kabarık, yüzeyi pürüzlüdür. Histolojisinde şişmiş epitelyal hücreler vardır. Bu hücreler epidermin üzerine taştıkları için lezyon hafif şeffaf ve yağlıdır.

* SEFAKLOR:

Anti-hemofilus sefalosporindir.

* SEFALOSPORİN:

Sefalosporinler Acremonium'dan elde edilir. Gram(+) bakterilerin beta-laktamazlarına dirençliyen Gram-negatif beta-laktamazlarına o kadar duyarlıdır. Sefalosporinler periton, plevra, perikard, sinovyal sıvı ve beyin-omurilik sıvısında terapötik konsantrasyonlarda geçerler.

Anti-stafilokoksik sefalosporinler: Sefazolin, sefalotin.

Anti-hemofilus sefalosporinler: Sefuroksim, sefaklor.

Anti-pseudomonal sefalosporinler: Seftazidim, sefoperazon

Anti-anaerop sefalosporinler: Sefoksitin, seftizoksim

1. kuşak sefalosporinler: Sefalotin, sefazolin, sefalekssin, sefadroksil, sefradin
2. kuşak sefalosporinler: Sefaklor, sefoksitin, sefuroksim, sefamandol
3. kuşak sefalosporinler: Sefotaksim, seftazidim, seftizoksim, sefoperazon, seftriakson

1. kuşak sefalosporinler Gram(+) bakterilere etkilidirler.

*** SEFALOSPORİN & YAN ETKİ:**

Penisilin allerjisi olanların sadece % 5-10 'nda sefalosporinlere karşı çapraz reaksiyon vardır. Hipoprotrombinemi ise daha çok parantral beslenen ve uzun süre sefalosporin alanlarda gözlenen bir yan etkidir ve K vitaminine yanıt verir. Coombs testini pozitifleştirebilirler. Belirli parantral sefalosporinler alkolle alındığında disülfiram benzeri reaksiyon yaparlar. Bazı sefalosporinler, örneğin sefaloridin ve sefoksitin, Jaffe yöntemiyle yapılan serum kreatinin tayini testini bozarak yanlış nefrotoksisite yorumuna neden olurlar. Sefalosporinik asidin 3 konumunda bir N-metil-tiyo-tetrazol yan zincirinin süstitasyonu K vitamini metabolizmasını ve trombosit işlevini bozar.

*** SEFALOTİN: (Keflin)**

Anti-stafilokoksik sefalosporindir. Sefalotin eritrosit membranını modifiye ederek hemolitik anemiye neden olabilir.

*** SEFAZOLİN: (Cefamezin)**

Anti-stafilokoksik sefalosporindir

*** SEFEPİM:**

Dördüncü kuşak parantral bir sefalosporindir. Bir alfa metoksi-imino-aminotiyazolil sefalosporin olan sefepim tip 1 beta-laktamaz üreten enterik bakterilere de etkilidir. Bu yüzden 3. kuşak sefalosporinlerden daha geniş bir spektrumu vardır. Kan proteinlerine % 16 oranında bağlanır ve % 82 oranında idrarla atılır. Plazma yarılanma ömrü 2-2.5 saattir. Sefepimin Staphylococcus aureus üzerinde en az sefotaksim kadar, Pseudomonas aeruginosa üzerinde ise en az seftazidim kadar etkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca seftazidim ve sefotaksime dirençli Enterobacter ve Pseudomonas türlerin sefepime duyarlı oldukları yapılan in vitro testlerde gösterilmiştir. 2000 yılı itibariyle sefalosporinler arasında sefepim, bakteriyel beta-laktamazlara afinitesi en düşük olanıdır.

*** SEFODİZİM:**

Özellikle Gram-negatif bakterilere karşı etkili olan, beta-laktamazlara dirençli bir 3. kuşak sefalosporindir. Sefodizim, aminosefalosporanik asit çekirdeğinin 7 pozisyonunda bir aminotiyazolil-metiloksi-iminoglioksilamid grubu bulunan bir 3. kuşak sefalosporindir. (3') pozisyonundaki bir merkaptotiyazid süstitasyonu antibakteriyel etkiyi daha da güçlendirip beta-laktamazlara stabiliteyi artırırken yüksek derecede metabolik stabilite ve uzayan serum yarılanma ömürlerine neden olur. Sefotaksimden türetilmiştir.

*** SEFODİZİM & FARMAKOKİNETİK:**

Yarılanma ömrü 2.5 saat olan sefodizim, parantral kullanılmaya mahsus bir sefalosporindir. İntramüsküler enjeksiyonundan sonra biyoyararlanımı % 100 'e yakındır. Proteinlere % 60-80 oranında bağlanır. Ana eliminasyon yolu, glomerüler filtrasyon ve renal tübüler sekresyondur. Karaciğerde önemli bir transformasyona uğramaz. Doku konsantrasyonu serum düzeyinin % 5-20 'si arasında değişirken akciğer dokusunda bu oran % 40-50 gibidir. Probenesid, sefodizim eliminasyonunu geciktirir. Aminoglikozid, siklosporin, sisplatin, vankomisin, polimiksin B veya kolistin ile kullanılacaksa nefrotoksisite açısından uyanık olmak gerekir.

*** SEFODİZİM & İMMÜNOLOJİ:**

Hem humoral hem de sellüler immüniteyi artırıcı etkisi vardır. Sefodizim nötrofillerin, Candida albicans 'ı fagosite etmesini ve biyokimyasal illüminesans aktivitesini (oksijene bağımlı sitotoksisite) artırır. Lenfoblastoid hücre serilerinde hem spontan hem de antikorla ilişkili hücresel sitotoksisitede

anamlı artış meydana getirir. Mutlak ve rlatif total lenfosit ve CD4 lenfosit sayılarını arttırır. Dolayısıyla CD4/CD8 oranını arttırır. Sefodizim, immün yanıtın ana hücreselelemlerinin farklılaşma ve aktivasyonunu uyararak lenfosit aktivitesi ve fagositik fonksiyonu arttırırken, aynı anda bakteriyel enfeksiyona karşı yanıt esnasında bakterisid mekanizmaları da uyarır. Sefodizim, myelomlu hastalarda monosit ve nötrofil kemotaksisini arttırmıştır. Günlük 2 gram doz yerine 4 gram sefodizim verilmesinin immünomodülasyon etkisi daha azdır. Bu da insanlarda çan şeklinde bir doz-yanıt eğrisi varsa, sefodizim 'in önerilen doz sınırının bu eğrinin üst bölümünde yer aldığını düşündürmektedir.

*** SEFODİZİM & MEKANİZMA:**

Dokulara penetrasyonu mükemmeldir. Sefodizim, porlar yoluyla periplazmik alana iyi penetre olur ve öncelikle seçici olarak penisilin bağlayan protein 3 ve sonra E. coli ve Proteus vulgaris 'in penisilin bağlayan proteinleri 1a ve 1b 'ye bağlanır. Hücre duvarı enzimleriyle interferansı öncelikle bakteri hücresinin filamantasyonu ve daha sonra lizisine yol açar. Staphylococcus aureus 'da sefodizim penisilin bağlayan protein 2 'ye, 1 ve 3 kadar iyi bağlanır.

*** SEFODİZİM & SPEKTRUM:**

Başlıca solunum yolu patojenleri olan pnömokok, Haemophilus influenza, Moraxella catarrhalis ve Klebsiella pneumonia 'ya son derece etkilidir. Anaerob ve pseudomonaslara etkisizdir. Acinetobacter, Bacteroides fragilis, Clostridium difficile sefodizime dirençlidir. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Staphylococcus epidermidis suşlarının çoğuna karşı sefodizim etkili değildir. Diğer ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler gibi, kromozom kaynaklı beta-laktamaz yapımını indükleyebilirler. Bu fenomenin sonucu Proteus vulgaris, Morganella morganii, Citrobacter freundii, bazı Klebsiella pneumonia türleri sefodizime yüksek MIC (minimum inhibisyon konsantrasyonu) değerleri gösterirler.

*** SEFODİZİM & YAN ETKİ:**

Trombositopeni, periferik kan eozinofilisi, lökopeni, agranülositoz, nadiren hemolitik anemi yapabilir. Sefodizim infüzyonla verilecekse distile su veya serum fizyolojik içinde 20-30 dakikada verilebilir. Fakat sefodizim % 5-10 dekstrozu solüsyonları içinde kısa bir süre stabilitesini korur. Sefodizim sodyum laktat solüsyonuyla karıştırılmaya uygun değildir.

*** SEFOKSİTİN: (Mefoxin)**

Anti-anaerob sefalosporindir. Filamentöz bir bakteri olan Streptomyces lactamdurans tarafından üretilen sefamisin-C 'nin kimyasal modifikasyonu ile üretilmiş bir beta-laktam antibiyotiktir.

*** SEFOPERAZON: (Cefobid)**

Anti-pseudomonas sefalosporindir.

*** SEFOTAKSİM: (Claforan)**

*** SEFPIROM:**

Parantral bir 4. kuşak sefalosporindir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin aksine metisiline duyarlı Staphylococcus aureus 'lara oldukça, metisiline dirençli Staphylococcus aureus 'lara az da olsa etkilidir. Tüm sefalosporinlere dirençli E. faecalis 'e etkilidir. Citrobacter, Enterobacter, Pseudomonas, Serratia türlerine karşı çok etkilidir. Bacteroides 'ler hariç tüm anaeroplara etkilidir. Bu özellikleriyle sefpirom günümüzdeki en geniş spektrumlu sefalosporindir.

*** SEFPODOKSİM:**

Yeni bir üçüncü kuşak oral sefalosporindir. Gram-negatif 'lere karşı 1. ve 2. kuşak oral sefalosporinlerden, Gram(+) 'lere karşı sefiksim gibi oral 3. kuşak sefalosporinlerden daha etkilidir.

*** SEFPROZİL:**

Per Oral alınan dozun % 95 'i gastrointestinal sistemden emilir. Yarılma ömrü 1.3 saattir. Biyoyararlanımına yiyeceklerin önemli bir etkisi yoktur. İdrarda büyük oranda değişmemiş olarak atılır. Radyoaktif işaretli sefprozil 'in 120 saat sonra % 78 'nin idrarda, % 20 'sinin ise dışkıda bulunduğu

saptanmıştır. Sefprozil glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla atılmaktadır. Hemodiyaliz sırasında atıldığından, hemodiyaliz tamamlandıktan sonra uygulanmalıdır. Karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda sefprozil 'in yarılanma ömrü 2 saate kadar uzayabilmekte ancak klinik uygulamada önemli bir sorun yaratmamaktadır.

*** SEFTAZİDİM: (Fortum)**

Anti-pseudomonas sefalosporindir.

*** SEFTİZOKSİM: (Cefizox)**

Pseudomonas dışı Gram-negatif enterik basillere etkilidir. Anaerop enterik basillere de etkisi vardır.

*** SEFTRİAKSON: (Rocephine)**

Semisentetik paranteral uygulanan 3. kuşak sefalosporindir. Bakteri hücre duvarındaki murein tabakasının sentezini bozar.

*** SEFUROKSİM: (Zinacef)**

Anti-hemofilus sefalosporindir. Molekülün 4. karbon atomundaki karboksi grubuna ester grubunun eklenmesi sonucu oluşan yeni molekül lipofilik hale gelir. Böylece ince barsağın lipid tabakasından emilebilme özelliği kazanır. Bu özellik oral kullanımı mümkün kılar. Sefuroksim, 2. kuşak sefalosporinler içerisinde serebrospinal sıvıya geçebilen, bu nedenle menenjitlerde kullanılabilen tek sefalosporindir. Başlıca yan etkileri gastrointestinal sistem üzerinedir. Pseudomembranöz enterokolit, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, trombositoz, protrombin zamanında uzama gözlemlenir.

*** SEKONDER NEFRİTİK SENDROM & SINIFLAMA:**

(A). Düşük kompleman düzeyli sekonder nefritik sendromlar:

- (1). Lupus Nefriti
- (2). İnfektif endokardit
- (3). Cryoglobulinemi

(B). Normal kompleman düzeyli sekonder nefritik sendromlar:

- (1). Good-Pasture Sendromu (Anti-glomerüler bazal membran hastalığı)
- (2). Vaskülitler (Poliarteritis nodoza, Wegener Granülomatozusu vb.)

*** SEKONDER NYMPHAE:**

Çift labium minus olmasıdır.

*** SELEGİLİN:**

Monoamino oksidaz-B inhibitörüdür. Dopamin yıkımını bloke eder.

*** SELEKTİN:**

L-selektinler (CD62L), endotel hücre yüzeyindeki siyaloglikoproteinleri bağlayan, adherans işleminin inisiyal fazında gerekli olan ve daha sonra lökosit yüzeyinden dökülen adezyon molekülleridir. Son yıllarda L-selektinlerin endotelde siyaloglikoproteinler dışında CD34 'e de bağlanabileceği saptanmıştır. L-selektinler inisiyal reversibl adezyonda "çapa" görevi görebilecek moleküllerdir. Kan akımı ile L-selektinlerin arasındaki bu fonksiyonel rekabet "rolling" fenomeninin oluşumuna yani lökositin endotel yüzeyinde yuvarlanmasına neden olmaktadır. L-selektinler nötrofillerin aktive endotel üzerindeki rolling sürecinde ve lenfositlerin periferik lenf düğümü venüllerinin endotel hücrelerine adezyonunda görevlidirler. Lenfositlerin lenfoid organlara migrasyonu L-selektinlere olduğu kadar beta 7 integrinlerin varlığına da bağlıdır.

Selektinler her biri lökosit ve endotel hücresi arasındaki adezyonu sağlayan üç molekülden oluşur ve LEC-CAM olarak da adlandırılırlar. LEC-CAM 'lar tek zincir glikoprotein yapısındadır ve N-terminali lesitin (L) içeren, epidermal büyüme faktörüne benzer (E) ve komplemanı bağlayıcı (C) protein alanlarını içerir. Başlıca selektinler:

1- Endotel hücrelerinde bulunan ELAM-1

2- Aktive trombosit ve endotelde bulunan GMP-140 (P-selektin)

3- Periferik lenfoid organlarda lenfositlerin homing 'ini sağlayan bir molekül olan MEL-1/LAM-1 'den oluşur.

*** SELENYUM:**

Selenyum son derece toksik bir element olmasına rağmen eritrositlerdeki gluvasyon peroksidazın önemli bir bileşenidir. E vitamini ve sistein adlı aminoasid ile karaciğer nekrozuna karşı koruyucu görev yapan faktör 3 adlı organik bileşiğın yapısında bulunur.

*** SELLÜLER TOKSİSİTE & ANTİKOR BAĞIMLI:**

Bu sitotoksik reaksiyon esas olarak Fc reseptörü taşıyan fagositer hücrelerce meydana getirilmekle beraber trombositlerin de bu süreçte dahil olabilecekleri gösterilmiştir. Trombositler üzerlerinde hem düşük afiniteli hem de yüksek afiniteli IgE reseptörü taşımaktadırlar. Her bir trombosit, IgE molekülü için 600-1000 bağlanma bölgesi ekspresse etmektedir. Aynı zamanda bir immün efektör hücre olan ve IgE reseptörleri taşıyan trombositler, schistosomula 'ların üzerindeki IgE moleküllerine bağlanarak paraziti öldürebilmektedirler. Trombosit efektör fonksiyonları T lenfositlerce kontrol edilmektedir. CD4(+) T lenfositler gamma-interferon ile trombositleri aktiflerken CD8(+) T lenfositler PASL adlı supressif bir lenfokin ile trombosit aktivasyonunu inhibe etmektedirler.

Deneyssel çalışmalarda eozinofil ve nötrofil lökositler IgG1, IgG2a ve IgG2b ile kaplı ekstrasellüler hedef hücrelere karşı sitotoksikite gösterebilirlerken IgA, IgM ve IgD ile kaplı hedeflere etkisiz kalmışlardır. IgE ile kaplı koyun eritrositlerini ise sadece nötrofiller (eozinofiller değil) lizise uğratabilmiştir. Ekstrasellüler hedeflerde durum böyleyken IgG1, IgG2a, IgG2b ve IgE 'nin bağı olduğu intrasellüler parazitleri nötrofiller kolaylıkla öldürebilmiş oysa eozinofiller ancak IgE ile kaplı intrasellüler parazitleri komplemanın varlığında güçlkle öldürebilmişlerdir. Yukarıdaki modelde IgA antikorlarının eozinofil aracılı sitotoksikitede önemli bir rolü olmadığı öne sürülmüş olsa da eozinofiller IgA reseptörü taşımaktadır ve Schistosoma 'ya verilen eozinofil aracılı sitotoksikitede IgE 'nin olduğu kadar IgA 'nın da rolü bulunmaktadır.

*** SELLÜLER TOKSİSİTE & ANTİKOR BAĞIMLI & KOMPONENT:**

- 1) Stimulan/blokan antikor dengesi
- 2) Antikor aracılı öldürme işleminde görev alan efektör hücrelerin fonksiyonel durumları: Klinik gözlemler S. mansoni ile enfekte olgularda eozinofil lökositlerin farklı aktivasyon düzeyleri sergilediklerini göstermiştir. Bu aktivasyonun IL-5 gibi birtakım serum faktörlerinden kaynaklandığı sanılmaktadır. GFA-2 (Granülosit Fonksiyonel Antijen), insan nötrofil ve eozinofillerinde bulunan spesifik bir yüzey antijendir. GFA-2 fagositoz ve ekstrasellüler hedeflere verilen antikor bağımlı sellüler sitotoksikitede önemli rol oynamaktadır. Eozinofillerin farklılaşmasında da rolü olan GFA-2, Schistosoma mansoni schistosomula 'larına verilen sitotoksikiteyi arttırmaktadır.
- 3) Parazit kökenli faktörler: Schistosoma mansoni larvalarının konakçının immün sistemine karşı göstermiş oldukları direncin oldukça heterojen olduğu zannedilmektedir. Parazit kökenli ürünler bazan antikor bağımlı sitotoksikiteyi arttırmaktadır. Schistosomula 'lardan açığa çıkan ürünler eozinofil lökositlerde Fc reseptörlerinin ekspresyonunu ve dolayısıyla antikor bağımlı sitotoksikiteyi arttırmaktadır. Bu faktörün kollajenaz benzeri bir aktivite gösteren termolabil bir proteaz tarafından oluşturulduğu sanılmaktadır. Parazitin konakçıya verdiği dirençte aydınlanmamış noktalar vardır. Eozinofiller kompleman ile aktiflenirse bile 2 haftadan genç akciğer schistosomula 'larını öldürememektedir. Buna karşın 3 haftadan yaşlı akciğer schistosomula 'ları her nasılsa antikor bağımlı eozinofil aracılı sitotoksikiteye duyarlılık kazanmaktadırlar.
- 4) Antikor bağımlı eozinofil aracılı schistosomular toksikiteden sadece eozinofil granül proteinleri sorumlu değildir. Parazite bağlanan eozinofiller granül proteinlerini olduğu gibi serbest oksijen radikallerini de serbestlerler. Bu reaksiyon esnasında serbestlenen reaktif oksijen metabolitlerinin ise katyonik proteinler ile sinerjik etkisi mevcuttur. Diğer yandan eozinofillerin fosfolipaz D enzimiyle schistosomula membranındaki fosfolipidleri parçalaması da mümkündür.
- 5) Yardımcı hücrelerin rolü: Parazite verilen antikor bağımlı sellüler sitotoksikitede monosit, makrofaj, nötrofil ve eozinofil lökositler efektör rol oynarken lenfositler de salgıladıkları lenfokinler ile dolaylı bir katkıda bulunmaktadırlar. Deneyssel çalışmalarda T lenfositlerin Schistosoma larvalarını IgE ve IgG2a bağımlı öldürmelerini arttırdıkları gösterilmiştir. Lenfokinler bir yandan sitotoksik makrofajlar ve eozinofilleri aktiflerken monositlerden açığa çıkan monokinler eozinofiller de ikinci bir aktivasyon

dalgası yaratmaktadır. Lenfokin ve monokinlerin bu etkilerine rağmen schistosomula 'ların antikor bağımlı eozinofil aracılı sitotoksitesinde mast hücre-eozinofil etkileşiminin de rolü vardır. Eozinofillerin antikor bağımlı schistosomular toksisitesi için hiç olmazsa minimum bir mast hücresi/eozinofil oranının bulunması gerektiği bildirilmiştir. Schistosomiasisde mast hücrelerinin de eozinofil lökositler gibi Schistosoma larvalarıyla temasta oldukları ultrastrüktürel çalışmalarla gösterilmiştir. Mast hücrelerinin elimine edilmesi ise schistosomula 'lar üzerine gösterilen eozinofil aracılı sitotoksiteyi önemli derecede azaltmıştır. Schistosoma mansoni ise mast hücre-eozinofil işbirliğini kırmak için mast hücre degranülasyonunu inhibe eden bir faktörü salgılamaktadır.

6) Antikor bağımlı sellüler sitotoksitede açığa çıkan mediyatörler: IgE veya IgG ile kaplı schistosomula 'lara bağlanan insan eozinofil lökositleri LTC4 salgılamaktadır. LTC4 ise eozinofil lökositlerde kompleman reseptör ekspresyonunu arttıran bir mediyatördür. C3b aracılı stimulus ise eozinofillerde tekrar LTC4 sentezine yol açmaktadır. Bu feed-back mekanizma, antikor bağımlı reaksiyonların eozinofil lökosit kompleman bağımlı reaksiyonlara karşı potansiyalize ettiğini gösteren bir mekanizmadır.

*** SELLÜLER TOKSİSİTE & ANTİKOR BAĞIMLI & SCHİSTOSOMULA:**

Schistosomula 'lara verilen antikor bağımlı sellüler sitotoksitede temel efektör hücreler makrofajlar, eozinofiller ve nötrofillerdir. Nötrofil ve eozinofil lökositler ancak spesifik antikorun varlığında schistosomula 'lar ile etkileşime girebilirken makrofajlar ölmüş schistosomula 'lara nonspesifik olarak saldırabilmektedirler. Makrofaj ve eozinofil lökosit gibi fagositik hücreler spesifik antikorların varlığında schistosomula 'ları öldürebilmektedirler.

İn vitro şartlarda Schistosoma mansoni larvalarının antikor bağımlı öldürülmesinde nötrofiller eozinofillerden daha aktif bulunmuş olsalar da; nötrofiller daha fazla ve daha yüksek afinitede Fc reseptörü taşıyıcılar da enfeksiyon alanında hareketli schistosomula 'ların çevresinde tercihan eozinofil lökositler yoğunlaşmaktadır. Eozinofil lökositler nötrofillere göre antikorla kaplı schistosomula 'lara daha çok bağlanmakta ve mikroskopik incelemede daha çok hasar oluşturmaktadır. Nötrofil lökositler parazite eozinofillerin olduğu kadar yakın pozisyon almazlar ve yine eozinofil lökositler ile parazitin arasında görülen elektron-dens strüktürler nötrofillerde gösterilememiştir. Nötrofil lökositler schistosomula 'nın tegumental membranındaki hücrelerle membran füzyonu gösterirlerken eozinofil lökositler sekrete ettikleri granül materyali ile parazit yüzeyine bağlanmaktadır. Bunlara ek olarak canlı schistosomula 'lar nötrofillerin adezyonunu aktif olarak engelleyebilmekte ve hatta bağlananları da atabilmektedirler. Bu gözlemlere dayanarak insanda bir zamanlar, schistosomula 'ları kompleman bağımsız ancak antikor bağımlı yolla öldüren tek hücrenin eozinofil lökositler olduğu sanılmıştır.

Mikrobisidal potansiyel olarak eozinofillerden üstün olan nötrofilleri schistosomular toksisitede ikinci plana iten bir diğer neden de parazitin bazı eozinofil fonksiyonlarını doğrudan aktifleyebilmesidir. Eozinofil lökositler in vitro şartlarda Schistosoma mansoni ile enkübe edilince yüzeylerinde molekül ağırlığı 16.000 ve 18.000 Dalton olan iki farklı proteini ekspresse etmeye başlamaktadırlar. Bunlara karşın nötrofiller parazitin üzerindeki antijen-antikor komplekslerine karşı güçlü bir fagositik aktivite gösterirler ve schistosomula 'ların öldürülmesinde eozinofiller ile beraber çalışırlar. Nötrofillere bağlı schistosomular hasar dış tegumental membranda vaküolizasyon ve tegumental sitoplazmanın dansitesindeki artışla karakterizedir.

Schistosomula 'lar eozinofillerce IgG veya IgE bağımlı olarak öldürülebilmektedir. Eozinofil lökositin schistosomula 'ya bağlanması iki aşamada olmaktadır. İlk aşama Fc reseptörleri üzerinden meydana gelen zayıf bağlanmadır. İkinci aşama sıcaklık bağımlı olup eozinofil lökositin irreversibl bağlanmasına denk gelmektedir. İkinci aşama eozinofil degranülasyonu ile beraberdir. Eozinofil lökositler schistosomula 'ların tegumental dış membranına veya rezidüel glikokaliks örtüsüne bağlanmaktadır. Antikoru varlığında schistosomula 'nın yüzeyine bağlanan eozinofil lökositler parazitin yüzeyi boyunca yayılıp genişlerler. Daha sonra hücre degranüle olur ve parazit ile eozinofil arasında yoğun bir materyal belirir. Ardından schistosomula tegumentinin iç tabakasında vaküoller belirir ve tegument geniş yapraklar şeklinde dökülür. Dezentegre olan tegumentin fragmanları ise başka eozinofillerce fagosit edilir. Bunu takiben eozinofiller schistosomula 'nın kas tabakasına bağlanıp kas liflerini parçalar ve fagosit ederler. Eozinofil lökositlerin antikor bağımlı schistosomular toksisitesi glikoliz, esteraz ve mikrofilaman fonksiyonunu inhibe eden ajanlarca engellenebilmektedir.

Schistosomiasisde yumurta çıkaran olgularda spesifik IgG1 ve IgG4 düzeyleri, kronik olgularda ise spesifik IgG4 ve IgE düzeyleri artmaktadır. Kronik olgularda aynı zamanda spesifik IgA2 titreleri de yüksek olmaktadır. Schistosoma enfeksiyonunda her sınıf antikorun eozinofil aracılı sitotoksiteyi

stimüle edeceği zannedilmemelidir. Hatta tersine bazı sınıf antikorlar eozinofil aracılı schistosomular toksisiteyi bloke etmektedir.

Schistosomula 'lara eozinofillerin adezyonunda IgG1 antikorları, schistosomula 'ların öldürülmesinde ise IgG2a antikorları esas rolü oynamaktadır. IgG2a antikorları schistosomula 'ya yönelik eozinofil aracılı sitotoksistide en önemli rollerden birini oynarken IgG2c antikorları bu sitotoksisteyi hem efektör hücre düzeyinde hem de hedef yüzey antijenleri üzerinde spesifik olarak bloke etmektedir. IgG2c sınıfı spesifik antikorlar IgG2a aracılı sitotoksisteyi engelledikleri gibi parazit üzerinde anlamlı bir toksisite de oluşturmazlar. IgG1 ve IgG3 antikorları aktive eozinofillerin efektör fonksiyonlarını stimüle ederken IgG2 sınıfı antikorlar yukarıda da tarif edildiği gibi stimülatör veya inhibitör rol üstlenebilmektedirler. IgG4 ise eozinofil aracılı öldürme mekanizmasını inhibe eden bir antikor sınıfıdır. P28 antijeni schistosomula üzerinde geçici olarak ekspresse edilen bir parankimal antijendir. Gerek P28 'e karşı oluşan IgG4 sınıfı antikorlar gerekse anti-schistosomular IgM sınıfı antikorlar Schistosoma mansoni 'de reenfeksiyon nedeni olabilmektedirler.

Blok antikorların etiyolojisi konusunda ortaya atılmış çeşitli hipotezler vardır. Erken schistosoma enfeksiyonu sırasında schistosoma yumurtalarının üzerindeki bazı antijenlerle yumurtadan çıkan erken dönem schistosomula 'ların üzerindeki antijenlerin benzer epitoplar içerdiği sanılmaktadır. Bu epitopların organizmada IgM veya etkisiz bir IgG sınıfı antikorun sentezini tetiklediği zannedilmektedir.

*** SELULOZ DERİVESİ:**

Seluloz deriveleri inert, gastrointestinal sistemden absorbe olmayan ajanlardır. En yaygın olanı diyetdeki lifdir. Kalori alımını değişik yollarla etkilerler. Bunlar diyetdeki karbonhidrat ve yağları dilüe ederek, çiğneme ihtiyacını arttırarak beslenme hızını azaltarak, gastrik distansiyon ve gastrik boşalmayı yavaşlatarak ve besinlerin absorpsiyonları ile etkileşerek kilo alımını engellerler. Metilsellüloz, doğal sakızlar en bilinen seluloz deriveleridir. Bunlar hidrofilik jeller oluşturarak relatif olarak oldukça fazla su çekerler ve gastrointestinal dolgunluk yaratıp doyumluk hissi uyandırır. Bu tip ajanların ayrıca metabolizma üzerine de bazı olumlu etkileri vardır. Özellikle diyabet ve hiperlipidemilerin tedavisinde faydalı olurlar.

*** SEMEN:**

Semen miktarı 3.5 ml kadar olup mililitrede 120 milyon sperm içerir. Semen sıvısının % 60 'ı seminal vezikülden gelir. Ejakülasyonun ilk dakikalarında, pıhtının viskozitesi nedeniyle spermiumlar hareketsiz kalır. Fakat pıhtı çözülünce bir hayli hareketli olurlar.

Seminifer tübüller, epididim ve vas deferens sıvılarında, çok miktarda kolesterolle dolu, küçük yüzen veziküller bulunur. Bu kolesterol sürekli olarak akrozomu örten hücrel membranı sağlamlaştırır. Semen sıvısı içindeki proteolitik enzimlerin bir başka fonksiyonu da sıklıkla uterus serviksine oluşan müköz tıkaçın sperm tarafından delinmesine yardımcı olmaktır.

*** SEMİNAL BEZ:**

Seminal veziküller bol fruktoz, prostaglandin ve fibrinojen içerir. Emisyon olayı sırasında vas deferensin spermi boşaltmasından sonra her seminal vezikül içeriğini ejakulatör kanala verir.

*** SEMİNOM:**

Erkeklerde 9-10 kat daha sık görülür ve olguların çoğu 30-40 yaşlarındadır. Agressif bir tümör olup hem lokal invazyon hem de uzak metastaz yapar. Akciğer ve diğer intratorasik yapılar seminomun en sık metastaz yaptığı yerlerdir. Toraks dışında iskelet sistemine en sık metastaz yapar.

Mediastende lokalize olan seminomlar, yavaş büyüyen ve tanı sırasında büyük boyutlara ulaşabilen ve daha çok ön mediastende lokalize olan tümörlerdir. Olguların % 20 'sinde tanı anında belli bir semptom yoktur. Göğüs ağrısı, öksürük, dispne, disfaji ve disfoni ile prezante olurlar. Olguların % 10 'unda beta-HCG düzeyi yüksektir. Serum LDH düzeyleri de yükselir hatta 1000 ünite düzeylerine çıkabilir.

Uzak metastazı olmayan olgulara cerrahi ve sonrasında radyoterapi yapılır. Radyosensitif ve kemosenitif bir tümördür. Uzak metastazlı olanlara sisplatin bazlı kemoterapi yapılır. Mediasten seminomlarında 5 yıllık yaşam % 75 'tir. Vena kava superior sendromu, 35 yaşın üzerinde olmak, ateş, supraklavikular, servikal veya hiler lenfadenomegali olması kötü prognozu yansıtır.

*** SENDROM X:**

Santral obezite, gut, hipertansiyon, mikroalbüminüri, kanda serbest yağ asidlerinin artışı sıkça görülür.

*** SENKOP & ETİYOLOJİ:**

% 40 vasküler, % 10 kardiyak, % 20 nöropsikiyatrik, % 30 idiyopatik nedenlerle oluşur.

*** SENKOP & VAZOVAGAL:**

Vazovagal senkop, periferik vazodilatasyona bağlı olarak, arteriyel basınç düşüklüğünün ve beraberinde kronotropik adaptasyon eksikliğinin görüldüğü geçici ve ani bilinç kaybıdır. Bu vazodepressör refleksi "Bezold-Jarisch refleksi" de denir. Bu refleks, menşeyini, sol ventrikülün alt-arka duvarındaki duysal reseptörler seviyesinde alan, mekanik veya kimyasal uyarılara hassas, inhibitör bir reflekstir. Parasempatik sinir sistemi aktivasyonu ile bradikardi olurken, sempatik sinir sistemiyle periferik vazodilatasyon oluşur. Alt-arka duvar myokard enfarktüsünde % 50 olguda Bezold-Jarisch refleksinin uyarılmasına bağlı bulantı, kusma, hipotansiyon ve bradikardi oluşur. Normal insanda ayaktaiken, göğüs içi vasküler hacim periferik ve splanknik venöz sisteme doğru kayar. Dolayısıyla santal venöz basınç, venöz dönüş, ejeksiyon fraksiyonu ve arteriyel basınç düşer. Bu da karotis ve aorttaki baroreseptörleri uyarak refleks sempatik aktivite artışına yol açar. Sempatik aktivitedeki artış kendini periferik vazokonstriksiyon, taşikardi ve inotropi olarak gösterir. Vazovagal senkopta solukluk, terleme ve senkop öncesi bulantı vardır.

*** SEPSİS:**

- 1- Vücut sıcaklığının 36 °C 'nin altında veya 38 °C 'nin üzerinde olması
- 2- Nabızın 90/dak 'nın üzerinde olması
- 3- Solunum sayısının 20/dak 'nın üzerinde olması
- 4- Periferik kanda lökosit sayısının 4000/mm³ 'den az veya 12.000/mm³ 'den fazla olması

Yukarıdaki ölçütlerden en az ikisiyle birlikte enfeksiyonun varlığında sepsis söz konusudur. Enfeksiyon olmadan en az ikisi bulunduğu anda ise SIRS (sistemik yangısal yanıt sendromu) diye adlandırılır.

*** SEPSİS & KARDİOVASKÜLER:**

Sepsiste sistolik kontraktiletekteki azalma kompanze edilemezse kardiyak out-put stroke volümü azalır. Bu amaçla sıvı replasmanı yapılabilir veya afterload azaltılabilir. Diyastolik hacimde artışını engelleyen başlıca faktörler:

- 1- Hipovolemi
- 2- Myokard ödemi
- 3- Artan katekolaminlere bağlı myokardda kontraksiyon bantları oluşması
- 4- Mekanik ventilasyon nedeniyle artmış intratorasik basınç
- 5- Septik pulmoner hipertansiyondur.

Sepsisten sonra yaşayanlarda sistemik vasküler direnç düşer. Endotelin, nitrik oksid, myoflaman desensitizing faktör (pik kontraksiyonu azaltır) kontraktiletenin azalması primer mediyatörlerdir. Endotoksinler IL-1 ve TNF-alfa üzerinden nitrik oksid sentezini arttırırlar. Nitrik oksidin kendisi negatif inotropiktir. Kardiyak myositler içinde cGMP 'yi arttıran nitrik oksid, hücre içine kalsiyum akımını inhibe eder. Nitrik oksid aynı zamanda elektron transport zincirini de etkileyebilir. Sepsisteki kontraktilete azalması 10 gün kadar sürer. Myokard içindeki monosit-makrofaj-nötrofillerden sürekli TNF-alfa, IL-2, IL-6 salgılandığı gösterilmiştir. Diyastolik kompliyansın azalması myokard kapiller hasarı ve myosit nekrozu da sorumlu olabilir.

Sepsis ventrikülde reversibl dilatasyon meydana getirir. Sepsisten ölenlerde ejeksiyon fraksiyonu yüksekken yaşayanlarda ejeksiyon fraksiyonu % 32 civarındadır. Yalnız unutmamalıdır ki ejeksiyon fraksiyonu sistolik kontraktileteyi tam yansıtmaz. Myokard depressan faktörün molekül ağırlığı 10.000-30.000 Dalton arasındadır. TNF-alfa, IL-2, IL-6 sol ventrikül kontraktiletesini azaltır.

* SEPSİS & KLİNİK:

Akut pankreatit, politravma, yanıkta da sepsistekine benzer bir klinik tablo olabilir. Endotoksin (lipid A), enterotoksin, Gram(+) 'lerin teikoik asidi, viral antijenler, maya mantarı duvarları sepsisi tetikleyebilir. Mikroorganizma veya toksinin kana karışması üşüme-titrelemeyle gelen yüksek ateşe yol açabilir.

Ağır sepsiste arter basıncı < 90 mm.Hg, perfüzyon bozukluğu, organ disfonksiyonu meydana gelir. Multiorgan disfonksiyonunda asidoz, hipoksemi ve myokard depresyonu başlıca rolü oynar.

Sepsiste ilk etkilenen alan (akciğerden bile önce) splanknik alandır. Bilindiği gibi abdominal distansiyon sepsisin en erken bulgularından biridir. Yine benzer şekilde splanknik alandaki iskemi nedeniyle peritonit kliniği de gözlenebilir. İntestinal epitelin nekrozu sonucu stress ülserleri gelişir. Gastrointestinal kanama, malabsorbsiyon, ileus, kolesistit, pankreatit, gastrik atoni ve mikroorganizma translokasyonu başlıca komplikasyonlardır.

Oligüri septik sendromun gelişimini bildiren en erken bir bulgudur. Sepsis, akut tübüler nekroz, glomerülonefrit, intersisyal nefritle komplike olabilir. Glomerüler filtrasyonun azalması tübüler harabiyete yol açar.

* SEPSİS & KOMPLEMAN:

Sepsiste açığa çıkan mediyatörlerle endotel aktive olunca endotelde IL-1, IL-6, IL-8, PAF, TNF-alfa vb. maddeler salgılanır ve kompleman aktivasyonu da meydana gelmiş olur.

C5 → Nötrofil aktivasyonu → endotel hasarı ve aktivasyonu → Ödem

→ Plazmin aktivasyonu

→ Faktör 12 aktivasyonu → Prekallikreinden kallikrein oluşumu → Kininojenden bradikinin oluşumu ve hipotansiyon

→ Mast hücresi, bazofil lökosit, trombosit aktivasyonu → Histamin salınımı

* SEPSİS & METABOLİZMA:

Sepsiste, hücre oksijenlenmesinin ve biyoenerjisinin yeterli olduğu, in vivo fosfor 31 NMR spektroskopisi ve 18-fluoro_mizonidazol ile mikrofluorometrik yöntemler kullanılarak doğrulanmıştır. Yani sepsisteki laktat üretiminin nedeni hipoksi değil gibi görünmektedir. Sepsis ve endotoksemide myokard kontraktibilitesi azalır. Laktat sepsis sırasında myokard için yeğlenen bir substrat haline gelir. Sepsiste hipermetabolik bir durum söz konusudur. Hipermetabolizmaya ek olarak proteoliz ve insüline rezistan hiperglisemi vardır.

* SEPSİS & PATOGENEZ:

Sepsiste kompleman, koagülasyon sistemleri, araziidonik asid metabolizması, kallikrein-kinin ve ACTH-endorfin sistemleri de aktive olur. Sepsisin erken döneminde ilk ortaya çıkan akciğer yetmezliğidir. Bunun en önemli nedeni endotel hasarı ve bozulmuş ventilasyon/perfüzyon dengesidir. Sonuçta hipoksemi ortaya çıkar. Endotel hasarı sonucu vasküler tonus bozulur. Bu da kardiyak hemodinamiğin ve organ perfüzyonlarının iflasına götürür. Sepsisteki kompleman aktivasyonu da kapiller permeabilitenin artmasına yardımcıdır. Akciğer disfonksiyonunu karaciğer, böbrek ve santral sinir sistemi disfonksiyonu takip eder.

* SEPSİS & PREDİSPOZİSYON:

1) Primer hastalık (Siroz, nefrit)

2) Yaş (60-65 yaş kritik sınır)

3) Diyabet, kanser, radyoterapi, kemoterapi, immüno-supresif tedavi

4) Paraneural beslenme

5) Kateterizasyon, cerrahi girişimler

* SEPSİS & PROGNOZ:

Sepsisli yoğun bakım hastasında mortalite % 44 iken, sepsisli olmayan yoğun bakım hastasında bu oran % 16 kadardır. Sepsislilerin % 40 'nda septik şok gelişir. Bu durumda mortalite % 70-90 'dır. Sepsis ölüm riskini 14 kat arttıran bir durumdur. Sepsis ölüm nedenleri arasında 13. sıradadır.

* SEPSİS & SİNİR SİSTEMİ:

Sepsiste % 20-25 oranında santral sinir sistemi bulguları (konfüzyon, letarji, ajitasyon, dezorientasyon, koma) ortaya çıkar. Patogeneizde hipoksi ve iskeminin indüklediği gangliyon hücre nekrozu vardır. Bu hücrelerin nekrozu ödeme neden olarak toksik konfüzyon ve ensefalopatiye yol açar. Ensefalopatiye paralel olarak periferik nöropati de meydana gelir. Ansefalopatinin varlığı ve derecesiyle mortalite arasında ilişki mevcuttur.

* SEPTİK EMBOLİ:

En sık kaynak kalptir. Bu hastalarda leptomenenjit te sıktır. Septik emboli gelişmiş bakteriyel endokarditli birinde en sık etken Streptococcus viridans 'tır. Septik pulmoner emboli gençte sıktır.

* SEPTİK ŞOK: BAKINIZ ŞOK & SEPTİK

* SEREBRİT:

Fokal bir enflamatuvar olayı gösterir. Serebral apse, infarkt, septik tromboemboli veya travmatik lezyonların çevresinde gelişen enflamasyon serebrittir. Oysa ansefalit yaygın parankim tutuluşunu gösterir.

* SERETONİN:

Triptofanın % 1 'i seretone çevrilmektedir. Seretonin 'in N-asetilasyonu ile melatonin oluşur. Bugün, gastrointestinal mukozanın kemoterapötik bir ajan veya radyasyonla irritasyonunun enterokromaffin hücrelerden seretonin salınmasına neden olduğu öne sürülmektedir. Dolaşımdaki seretonin ve sitotoksik ajanlar "kemoreseptör trigger zonu" doğrudan stimüle edebilir. Stimülasyonun kritik eşiğine ulaşıldığı anda kusma refleksinin tetiği çekilir.

Seretonin bronkokonstriktör ve vazokonstriktördür. Pulmoner arter basıncı ve kalp debisini artırır. Seretonin % 95 oranında akciğerlerden geçerken inaktive edilir. Taşikardi, hipotansiyon ve barsak hiperperistaltizmi nedeniyle diyare meydana getirir. Seretonin yüksek konsantrasyonda trombositlerde, gastrointestinal sistemde enterokromaffin hücreler ve myenterik plexusta bulunur. Beyin ve retina da ise az miktardadır. Seretonin hipotalamo-hipofizo-adrenal aksı aktive eder.

* SERETONİN & RESEPTÖR:

Seretonin reseptörleri periferde, üst gastrointestinal kanalda, vagus siniri üzerinde; santralde, area postrema 'da, nukleus solitariusda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. 5HT3 reseptörleri bulantı ve kusma, gastrointestinal hareket, anksiyete, ilaç bağımlılığı, şizofreni, intradermal alevlenme yanıtı, cilt kabarcığına bağlı ağrı yanıtı, von Bezold-Jarisch refleksinin iletiminden sorumludur. Sıçan vagus siniri, kobay ileumu, tavşan vagus sinir ve kalbinde 5HT3 reseptörleri gösterilmiştir. Yine sıçan serebral korteksi nöroblastoma hücrelerinde ve dorsal spinal kordda santral 5HT3 reseptörleri vardır. Ayrıca nukleus solitarius, karından gelen afferent vagus liflerinin primer terminusu ve kusmanın kontrol edildiği medulla oblongatadaki area postrema da reseptör bölgeleri bulunmuştur. Sıçanlarda vagus siniri aracılığıyla 5HT3 reseptörleri tarafından iletilen von Bezold-Jarisch refleksinin neden olduğu ve seretonin etkisiyle görülen geçici bradikardi ve hipotansiyon tropisetron ile inhibe edilmiştir. Seretonin reseptör yoğunluğu area postrema 'da en fazladır. Nukleus traktus solitarius, vagus, spinal trigeminal nukleus 5HT3 reseptörü açısından oldukça zengindir. Bunları substansia nigra ve limbik sistem takip eder.

* SERONEGATİF ARTROPATİ:

Aşıl tendiniti sıktır.

* SERÖZ OTİTİS MEDIA & ETİYOLOJİ:

En sık neden üstaki borusu disfonksiyonudur. Üst solunum yollarının viral enfeksiyonları ve allerjisi, barotrauma, büyümüş adenoidler, yarı damak deformiteleri ve erişkinlerde nazofaringeal neoplaziler gibi çeşitli faktörler üstaki borusunun açık kalmasını olumsuz yönde etkileyebilirler. Hastalıkta bakteriyel etiyoloji de olasıdır. Asemptomatik çocukların orta kulak sıvılarında Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae gibi patojenler dahil olmak üzere akut otitis media 'da saptanan patojenler bulunmaktadır.

*** SERÖZ OTİTİS MEDIA & KLİNİK:**

Hastalar genellikle tıkanma, kapanma gibi bir his yada dolgunluk ve basınç ile ilişkili olan bir işitme kaybindan yakınır. Bazı hastalar yutkunduklarında kulaklarında çıtırtı yada patlama sesi duyduklarını söylerler. Çocuklardaki işitme kaybı lisan gelişiminde bozulma yada öğrenme güçlüğü ile kendini gösterebilir.

*** SERÖZ OTİTİS MEDIA & KOMPLİKASYON:**

Seröz otitis media çocuklarda iletim tipi işitme kaybının en sık nedenidir. Altta yatan temel patoloji östaki borusunun disfonksiyonu ve bunun sonucunda gelişen negatif orta kulak basıncıdır. Başarılı bir girişim yapılmadığı takdirde timpan zarı retrakte olur, kemikçikler rezorbsiyona uğrar. Kolesteatoma meydana gelir. Kemikçikler ve mastoid çıkıntılar ayrışır. Orta kulak fibroziti gelişir ve sonunda iletim tipi işitme kaybı ortaya çıkar.

*** SERÖZ OTİTİS MEDIA & TANI:**

Pnömatik otoskopi, timpanometri ve akustik reflektometri standart değerlendirme işlemleridir. Sağlam bir kulak zarının hareketliliği pnömatik otoskopa ait ek bir parça ile değerlendirilebilir. Normal bir zar otoskop başındaki basınç değiştiğinde hızlı bir şekilde hareket eder. Ancak negatif basınç oluştuğunda timpan zarı yavaş hareket eder. Bu ise östaki borusunun obstrükte olduğunu gösterir. Deneyimli pnömatik otoskopiyle tanı oranı % 60-90 'dır.

Timpanometri işleminde timpan zarının hareketlerinin kaydedilmesi için elektroakustik bir impedans köprüsü kullanılır. Ses en iyi, timpan zarının her iki yüzünde basınç eşit olduğunda geçer. Otomatik timpanometreler her yerde bulunmakta ve çocukların orta kulak efüzyonu açısından taranması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ne yazık ki teknik güçlükler 6 aydan küçük çocuklarda timpanometrenin kullanılabilirliğini sınırlamaktadır.

Akustik otoskop (reflektometre) orta kulakta hava yada sıvının saptanması için yansıtılmış ses dalgalarını kullanan bir el cihazıdır. Akustik reflektiviteyle 5-12 yaş arasındaki çocuklara % 96 oranında tanı koyulmaktadır.

*** SERÖZ OTİTİS MEDIA & TEDAVİ:**

Efüzyon kronikleştiğinde ve işitme kaybı geliştiğinde antimikrobiyal tedavi yada timpanostomi tüpü yerleştirilmesi önerilmektedir. İdeali timpanostomi öncesi 10-14 günlük antibiyotik kullanılmasıdır. Efüzyonlu otitis media süresinin 3 aydan uzun olması halinde geliştirilecek öneriler çocuğun işitme kaybına bağlıdır. 20 desibelin altında işitme kaybı olan çocuklarda bir tedavi seçeneği de timpanotomili mirengotomidir.

*** SERRATİA PNÖMONİSİ:**

Önde gelen radyolojik görünüm fokal bronkopnömonilerdir. (% 50) olguda plevral efüzyon oluşur.

*** SERTOLİ HÜCRESİ:**

Sertoli hücreleri fetal gelişim sırasında Mülleryan inhibiting faktör salgırlar. Yine spermatogenezisi stimüle eden östradiolü ve inhibini salgırlar. Sertoli hücreleri aynı zamanda androjen bağlayıcı protein de salgırlar. Bu protein hem östrojen hem de testosteronu bağlayarak onları seminifer tübül sıvısı içinde taşır.

*** SERTOLİ HÜCRELİ TÜMÖR:**

Lipid depoladığı için sarı renklidir. Diğer adı da: Pick 'in tübüler adenomudur. Call-Exner cisimcikleri nadiren görülebilir. Sertoli-Leydig hücreli tümör omentum, karaciğer, abdominal lenf nodlarına metastaz yapar. Granüloza hücreli tümör östrojen salgırlarken sertoli hücreli tümör (androblastom) androjen salgırlar. Sertoli-leydig hücreli tümör ile virilizan adrenal tümörü arasında şu farklar vardır:

- 1) Sertoli-leydig hücreli tümörde 17-ketosteroidler normal veya düşükken virilizan adrenal tümöründe genellikle 30 mg 'ın üzerindedir.
- 2) Dehidroepiandrosteron sertoli-leydig hücreli tümörde düşükken virilizan adrenal tümörde artmıştır.

- 3) Sertoli-Leydig hücreli tümör HCG ile stimülasyona daha iyi yanıt verirken virilizan adrenal tümörü ACTH ile daha iyi stimüle olur.
- 4) Sertoli-Leydig hücreli tümör östrojen ile daha kolay depresse olurken virilizan adrenal tümörü deksametazon ile daha kolay depresse olur.

*** SERULOPLAZMİN:**

Karaciğerde sentezlenen ve serum bakırının % 90-95 'ni taşıyan alfa-2 globulin fraksiyonunda bir glikoproteindir. Süperoksit anyonunu etkisiz hale getirerek sınırlı bir süperoksit dismutaz aktivite gösterir. Nötrofil myeloperoksidad 'ı inhibe eder. Alfa-1 antitripsin 'in oksidatif inhibisyonunu engeller. Ferro demiri, ferri haline geçirir yani ferooksidaz aktivitesi vardır. Böylece (Fe⁺⁺) tarafından katalize edilen lipid peroksidasyonunu engeller. Serum antioksidan aktivitesinin % 7-20 'sinden seruloplazmin, % 42-50 'sinden transferrin sorumludur. Sigara içenlerde seruloplazmin konsantrasyonunda görülen artış serum antioksidan aktivitesindeki düşüşü kompanze edememiştir. Seruloplazmin, transferrinin (Fe⁺⁺⁺) 'ü bağlama hızını belirgin derecede artırır.

Bir pozitif akut faz reaktanı olan seruloplazmin birçok akut ve kronik enfeksiyonda, maliyen hastalık, travmalar ve tüberkülozun değişik formlarında yükselebilir. Ciddi karaciğer hastalıklarında ise düşük değerlerdedir. Hepatolentiküler dejenerasyonda (Wilson hastalığı) 20 mg/dl 'nin altındaki değerler tanı için önemlidir. Fizyolojik olarak egzersiz, östrojen alımı ve gebelikte serumda yüksek düzeyde bulunur. Çocukta serum seruloplazmin değerleri yaşa bağlı farklılıklar gösterir.

Serum seruloplazmin düzeylerinin KOAH, pnömoni, tüberküloz ve akciğer kanserlerinde de artabileceğini gösteren çalışmalar vardır.

*** SERUM HASTALIĞI & ETİYOLOJİ:**

Hastalık klasik olarak heterolog antiserumların (genellikle at serumu) kullanılması sonucunda ortaya çıkar. Beta-laktam antibiyotikler, sulfonamid, streptomisin, fenil bütazon, tiyüüasil, propranolol, metranidazol, aminosalisilik asit ve hidantoinler serum hastalığına yol açabilirler.

*** SERUM HASTALIĞI & KLİNİK:**

İlaç veya serum alımını takiben 7-14 gün içinde deri döküntüsü, ateş, eklem şikayetleri ve lenfadenopati nadiren karın ağrısı, bulantı, kusma görülür. Semptomlar enjeksiyon bölgesinde şişme, eritem ve kaşıntı ile başlar. Deri döküntüleri olguların % 90 'nda vardır. Ürtiker ve anjiyoödem en sık görülen deri lezyonları olup bazan morbiliform bazan purpura bazan da eritema multiforme şeklinde de olabilir. Ateş, genelde hafif ve orta şiddettedir. Ciddi olgularda baş ağrısı ve yorgunluk görülür. (% 50) olguda eklem bulguları vardır ve genelde multipl eklemlerde artralji şeklindedir.

*** SERUM HASTALIĞI & KOMPLİKASYON:**

En sık görülen ciddi tablo periferik nöropatidir ve özellikle skapulohumeral paralizisiyle sonuçlanan brakial pleksus tutulumu oluşur. Motor tutulunun yanında sensoriyel tutulmuş da gözlenebilir ve bu semptomlar 6 ay içinde iyileşir.

*** SERUM HASTALIĞI & LABORATUVAR:**

Lökositöz, atipik lenfositöz, plazmositoz ve serum hastalığının iyileşme döneminde hafif bir periferik kan eozinofilisi görülebilir. Sedimentasyon genellikle yükselmiştir. Rutin idrar tetkikinde hafif proteinüri, hyalin silendirler ve mikroskopik hematüri saptanabilir. Serum kompleman düzeyleri azalabilir. Ağır olgularda presipitan IgG antikorları bulunabilir.

*** SERUM HASTALIĞI & TEDAVİ:**

Tedavi semptomatiktir. Antihistaminik ve analjezikler kullanılabilir. Ağır olgularda kortikosteroidler 2 hafta süreyle doz azaltılarak verilebilir.

*** SERUM & LİPİD:**

Lipid tayini için 16 saat aç kalmak yeterlidir.

*** SERUM & LİPOPROTEİN & DİYET:**

Beslenme düzeni içindeki en önemli kolesterol yükseltici doymuş bir yağ asidi olan palmitik asiddir. Oysa yine doymuş bir yağ asidi olan stearik asid serum LDL-C düzeyini yükseltmiyor, gibi görünmektedir. Kompleks karbonhidratlar ve doymamış yağ asitlerinin, doymuş yağ asitlerinin yerine geçirilmesi genellikle serum LDL-C düzeylerinde düşüklüğe yol açar. Balık yağı esas olarak VLDL-trigliserid sentezini engeller. Katı vejeteryanlarda LDL ve HDL düzeyleri düşük bulunmuştur. Laktovejeteryanlarda LDL ve HDL düzeyleri katı vejeteryanlardan daha fazladır. Yulaf kepeğinin kolesterol düşürücü etkisi minimumdur.

Obez bir kişi kilo kaybettiğinde genellikle trigliserid düzeyinde % 40 gibi büyük bir düşüşün yanı sıra total kolesterol yada LDL-C düzeyinde de % 10 gibi küçük bir düşüş ve HDL-C düzeyinde % 10 gibi bir artış meydana gelecektir. Kalori dengesi negatif olan bir hastanın serum LDL-C ve VLDL-C düzeyleri düşer. Obez kadınlarda karın içi yağ birikmesi, düşük HDL-C, yüksek VLDL-C ve artmış trigliserid düzeyleriyle beraberdir.

6 günlük sıkı bir perhiz kolesterol ve trigliseridlerin artmasına, HDL-C 'de azalmaya yol açmıştır. Yalnız bu diyetle meyva, sebze suları ve çay eklenmesi kolesterol ve LDL-C 'de düşmeye yol açmış ama bu kez HDL-C etkilenmemiştir. Ayakta 30 dakika durmak bile LDL-C ve VLDL-C, HDL-C, açlık trigliserid düzeylerinde % 10 'luk artışa yol açmıştır.

*** SERUM & LİPOPROTEİN & FİZYOLOJİ:**

Serum trigliserid düzeyi sabah saat 03.00 civarlarında en düşüktür. İkinci vaktine kadar yükselip ardından geceyarısını geçinceye kadar sürekli düşer. Yemekten sonra VLDL-C artarken LDL-C azalır.

Gebelik 2. ve 3. trimestrlerinde kolesterol, trigliserid ve LDL-C düzeyleri anlamlı derecede artar. İlk trimestrde kolesterol hafifçe düşme sonra sürekli artma eğilimindedir. Serum trigliserid konsantrasyonu bütün gebelik boyunca sürekli artar.

Egzersiz eylemi trigliserid ve LDL-C 'yi azaltırken HDL-C 'yi artırır.

*** SERUM & LİPOPROTEİN & İLAÇ:**

Propranolol trigliseridi artırırken HDL-C 'yi azaltır. Alfa-interferonun hipertrigliseridemik etkisi olduğu iddia edilmektedir. Siklosporin total kolesterolü % 20, LDL-C düzeyini % 31 oranında artırır. Bu etkiler tedavini başlangıcını izleyen 2 hafta içinde ortaya çıkar. Siklosporine bağlı hiperlipidemi tipi hiperkolesterolemi iken prednizon ve azotiyoprin ile tedavi edilenlerde yaygın olan bulgu hipertrigliseridemidir. Sigara serum LDL-C ve trigliserid düzeylerini artırıp HDL-C 'yi azaltır.

Alkol, trigliseridi ve HDL-C 'yi artırır. LDL-C 'yi azaltır. Alkol, mide boşalmasını geciktirip uzamış sindirime bağlı lipemiye yol açabilir. Alkol özellikle VLDL 'deki trigliserid düzeyini artırır. Günde 40 gramı geçmeyen alışkanlık biçimindeki alkol alımı HDL-3 parçacıklarının konsantrasyonunu artırır. Alkol alımı 80 gr/gün 'ü geçerse VLDL parçacıklarının sentezi uyarılır. Ama lipoprotein lipaz da uyarıldığından VLDL düzeyi normal kalır. Karaciğer fonksiyonları normal olan alkoliklerde VLDL düzeyi normalken, LDL-C azalır, HDL-C artar. Alkol alımının HDL-3 fraksiyonunu HDL-2 fraksiyonundan daha çok etkilediği bellidir.

*** SERUM & LİPOPROTEİN & PATOLOJİ:**

Nefrotik sendromda LDL-C ve VLDL-C sentezi artar. İnsüline karşı yüksek derecede dirençli kişilerin total kolesterol ve VLDL-trigliserid düzeyleri yüksek olma, HDL-C düzeyleri düşük olma eğilimindedir. Yine hiperinsülinemik olanlarda trigliseridler yüksek HDL-C düşük olma eğilimindedir. Enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıklarda trigliserid artarken total kolesterol ve HDL-C azalır.

Ağır derecede proteinürisi olan hastalarda lipoprotein A 'da büyük artışlar olabilir. Serum lipid tayini yapılması için 12-14 saat açlık gerekir.

*** SERVİKAL KOSTA SENDROMU:**

7. servikal vertebranın prosessus transversus uzundur. Muskulus scalenus ile beraber plexus brachialis ve arteria subklavyeyi sıkıştırır.

*** SERVİSİT:**

Mukopürülan sevisitlerin % 50 'sinden fazlasında Chlamidia trachomatis bulunmuştur. Tersine Chlamydia trachomatis enfeksiyonlarının % 80 'nde pürülan servisit olmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi

düşük oranda Chlamydia trachomatis enfeksiyonu sıktır. Hastalar coitus sonrası lekelenme şeklinde kanama ile başvurabilir.

*** SERVİKS UTERİ & ANATOMİ:**

İki kısımdan ibarettir: Portio vaginalis ve portio supravaginalis. Portio, nulliparda yuvarlak, multiparda enlemesine ovaldır. Enflamatuvar durumlar, lutein faz, gebelikte portio rengi kırmızılaşır. Serviks bol damarlıdır. Özellikle ovulasyonda bol, alkali, yapışkan mukus salgılar.

Serviks mukusu NaCl yüzünden kristalleşir. Müsin sayesinde eğrelti otu manzarası olur. Arborizasyon denilen bu olay burun mukusu, gözyaşı, beyin-omurilik sıvısı ve serumda da görülür. Östrojenin etkisi altındaki servikal mukus bol, elastik ve akıcı ve hücreden zengindir. Serviks mukusunda ipliklenme testi (spinbarkeit) normal östrojen etkisini gösterir.

*** SERVİKS UTERİ & EKTOPI:**

Portio 'daki yassı epitelin yerini silindirik epitelin almasıdır. Serviks yırtığında ektopi sıktır. Ektopi odağı canlı kırmızı renktedir. Ektopi odağına % 3 'lük asetik asit dökülürse canlılık gider ve beyazımsı renk alır. Silindirik epitel üzüm salkımı şeklinde plastik gibi bir şekil almıştır.

Serviksin silindirik epitelinde hiç glikojen yoktur. Schiller testi uygulanan ektopi canlı kırmızı rengini korur. Postnatal servikal kanal biraz açık kalır. İltihap da varsa hipersekresyon gözlenir. Portio 'nun yassı epiteli ise neme duyarlıdır ve massere olur. Yerini silindirik epitel alır. Sonuç: Ektopi. Dolayısıyla serviks nezlesine yol açan durumlar hipersekresyon aracılığıyla ektopiye neden olurlar. Hipersekresyon kaybolunca çok katlı yassı epitel, silindirik epitelin üzerini örter ve epitelle gelen guddeler tıkanır. Sonuç: Naboth kisti.

*** SERVİKS UTERİ & EREZYON:**

Travma (doğumda fetus başı çıkarken), peser, iltihap, hormonal insuffizans, genital prolapsus servikal erezyona yol açabilir. Erosio vera 1-3 haftada iyileşmelidir.

*** SERVİKS UTERİ & HİSTOLOJİ:**

Serviks mukozası müsinde zengin stoplazmalı, koyu nukleuslu yüksek prizmatik epitelle döşelidir. Serviksin içi hücrelerden zengin fibröz bir stroması vardır. Endoservikal epitel, vajinadaki düşük pH 'a maruz kalırsa epidermoid metaplazi gelişir.

*** SERVİKS UTERİ & KANSER & ETİYOLOJİ:**

DNA hibridizasyon teknikleriyle servikal intraepitelyal neoplazilerin % 95 'nde, serviks kanserlerinin % 90 'na varan bir oranında HPV 'nin bulunduğu gösterilmiştir. Özellikle HPV 16 ve 18 bu açıdan en fazla risk içerirler.

*** SERVİKS UTERİ & KANSER & KLİNİK:**

Serviks kanseri 40-50 yaşta sıktır. Postcoital kanama serviks kanseri için bir kriterdir. Sakral pleksusun basısı nedeniyle siyatalji görülebilir. Serviks kanseri en sık vejetan gelişir.

En sık görülen orta derecede diferansiye epidermoid karsinomdur. Serviks kanserleri içinde en maliyni mucoepidermoid adenoskuamöz karsinomdur.

*** SERVİKS UTERİ & KANSER & METASTAZ:**

Serviks kanserinin ilk planda istila ettiği lenf bezleri: paraservikal, hipogastrik, obturator, iliaka eksterna, iliaka communis, paraaortik lenf bezleridir. Serviks kanseri, özellikle omurların spinoz çıkıntılarını invaze eder. Serviks CA lenfojen yolla yine omurlara fakat bu kez vertebra korteksine yayılır.

*** SERVİKS UTERİ & KANSER & PROGNOZ:**

Serviks kanseri, corpus CA 'dan daha maliyndir. Ölüm nedeni % 55 üremi, (% 40) enfeksiyon, (% 5) kanamadır. Serviks kanserini tedavi ederken oluşan fibrozis süreci hidronefroza yol açabilir.

*** SERVİKS UTERİ & KANSER & TANI:**

Postmenapozal erezyon gözlenmesi malinyiteyi düşündürmelidir. Serviks kanserinde Schiller testi(+) 'dir. Serviks biyopsisi enaz 4 yerden alınmalıdır.

*** SERVİKS UTERİ & POLİP:**

Gençteki poliplerin % 0.5 'i, yaşlıdaki poliplerin % 5 'i kanserdir. Maliyn transformasyon distalden başlar. Bu devrede alınırsa risk sifra yakındır.

*** SERVİKS UTERİ & SMEAR:**

Smear 'de nukleus büyüklüğü, protoplazmada bazofili ve vaküolizasyon gözlenmesi malinyiteyi düşündürür. Mensin hemen sonrasında (yani erken foliküler fazda) hücreler gruplaşmıştır ve bazofil hücreler baskındır. Geç folikül fazında hücreler büyük ve ayrıktır. Asidofil hücre hakimiyeti vardır. Erken progesteron fazında tekrar bazofili oluşur. Hücreler gruplu ve kenarları kıvrımlıdır. Geç progesteron fazında hücreler gayri-muntazam, kenarları kıvrımlı, naviküler tiptedir. Lökositler artmış, epitel azalmıştır. Hücreler büyük, soluk ve bazofildir. Papanicolau-Zinser boyasında çekirdek mavi-mor-kahverengi gözüktür. Lökositler açık mor boyanırken bakteri ve trikomonaslar purpura rengindedir.

*** SERVİKS UTERİ & YIRTIK:**

“Emmet yırtığı” da denilmektedir. Spontan abortus, servisit veya ektopion nedeniyle deşirür oluşabilir.

*** SES:**

Nervus laryngicus süperior sesin tonu ve kalitesinden sorumludur. Paralizisinde ses yorgunluğu oluşur. Nervus laryngicus süperior aynı zamanda üst özefagus motilitesinden sorumludur. Dolayısıyla lezyonlarında disfaji olur.

*** SETİRİZİN:**

Hidroksizin 'in karboksilli analogudur. Karaciğerdeki sitokrom P450 sisteminde metabolize edilmeyen tek H1 blokeridir. Alınan dozun % 70 'i değişikliğe uğramadan böbrekle atılır. Yarılanma süresi 7 saattir. Loratadin ve terfenadin mastositleri inhibe ederken setirizin eozinofilleri durdurur. IgE veya PAF 'a maruz kalmış deride eozinofil akümüülasyonunu inhibe eder. Setirizin 'in nötrofil adezyonu üzerine etkisi yoktur. Yalnız IL-1 ile stimüle edilmiş eozinofillerin endotel hücrelere adezyonunu (sadece yüksek dozlarda) inhibe eder.

*** SEZARY SENDROMU:**

Mikozis fungoides 'in periferik kanda yüksek oranda Sezary hücresi bulunmasıyla karakterize olan lösemik, eritrodermik varyantıdır.

*** SEZERYAN:**

36. haftada fetal pankreas matür hale gelir. Yani 36. haftanın üzerindeki gebelikleri sezeryan ile yapabiliriz.

*** SFEROSİTOZ:**

Otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Eritrosit membran defekti vardır. Eritrosit şekil bozukluğunun en sık nedenidir. Na/K pompası bozuktur. Klinikte gelişme geriliği, hipogenitalismus vardır. Akut enfeksiyonlarda eritropoez bloku nedeniyle akut hemoglobin düşüklüğü ortaya çıkmaktadır. Tedavide splenektomi yapılır.

*** SHAVER HASTALIĞI: BAKINIZ ALUMİNYUM PNÖMOKONYOZU**

*** SHERRER ÜÇGENİ:**

Spina iliaka anterior superior, göbek, tuberkulum pubicum arasındaki üçgendir. Apandisit delinmeden önce bu alanda hiperestezi olabilir.

*** SHİGELLA:**

İnvazif Shigella türlerinde invazyon plazmid antijenlerini (ipa) kodlayan genler bulunur. Bunlardan ipa-D konak hücrelerini uyarırken ipa-B ve C pseudopod ve vakuol oluşumuna yol açmaktadır. Shigella ipa-B aracılığıyla fagositik vezikülü parçalar ve sitoplazma içinde serbest kalır. ipa proteinleri konak hücredeki integrinlere bağlanırlar. Shigella türleri, fagositler içinde yaşama yeteneğine sahip değildirler.

*** SHİGELLOZİS: (KANLI BASUR)**

Yüksek ateş, konvulsiyon, gastroenterit, tenezm, prolapsus, gazlı gaita görülebilir.

*** SHWAHMAN-DİAMOND SENDROMU: Pankreatik pansitopeni**

*** SHY-DRAGER SENDROMU:**

Otonom nöropati + ekstrapiramidal ve serebellar tutuluş vardır. Tremor, postural hipotansiyon, impotans, rijidite, bradikinezi ile karakterizedir. Üst solunum yolu obstrüksiyonu gelişebilir.

*** SICAK ÇARPMASI:**

Yeterli derecede kuru ve deriden buharlaşmayı sağlayacak yeterli konveksiyon hava akımı olduğunda insan 65.5 santigrad dereceye dayanmaktadır. Bununla beraber % 100 nemli havada 34 santigrad derecede vücut ısısı yükselmeye başlar. Ağır vücut hareketlerinde kritik çevre ısısı 29-32 santigrad derecedir.

Vücudun ısı kaybının kısıtlı olduğu yüksek sıcaklıklarda hipotalamus aşırı derecede ısınır ve ısı düzenleme yeteneği şiddetli bozukluk gösterir. Terleme azalır. Isı kaybı azalır ve vücut ısısı hızla artarak bazal metabolizmayı yükseltir. Böylece kısır bir döngü başlar. Bu durum vücut ısısının 41.6-43 santigrad derece arasında bulunduğu durumlarda ortaya çıkar. Deri sıcak, kırmızı ve kurudur. Nabız hızlıdır. Baş ağrısı ve halsizlik vardır. Ani bilinç kaybı meydana gelebilir.

*** SICAK KRAMPLARI:**

Sıcak atmosferde çalışanlarda aşırı terleme sonucu dehidratasyon, halsizlik, kas krampları gelişir. Hipotalamusta termostat ısı ayarı yükselir. Terleme azalır ve tekrar kısır döngü oluşur. Hastalar hipotansif, soluk, deri nemli, nabız zayıftır. Vücut ısısı 41.1 santigrad dereceyi aştığında birçok organ parankiminde hücre dejenerasyonları ve lokal kanamalar gözlenir. Bu durumda uygun sıvı ve elektrolitlerin süratle verilmesi gerekir.

*** SIĞ SU BOĞULMASI:**

Derine indikçe su basıncı her 10 metrede 1 atmosfer arttığı için dalgıç kanındaki PO₂ de artar. Tek nefesle dalmış olan kişi bu derinlikte oksijenini tüketir. PCO₂ 'si arttığından dalgıç nefes alma gereksinimi duyar. Efor yapan bir kişide daha fazla soluk tutamama durumuna PO₂: 40, PCO₂:75 mm.Hg iken ulaşılır. Bu şartlarda dalgıç yüze çıkmaya başlayınca ortamdaki basınç hızla azalacağı için PO₂ de düşer. PO₂ bu yüzden çok kritik bir düzeye inebilir. Şahısta şuur kaybı ve konvülsiyonlar gelişebilir. Bu yüzden şnorkel ile dalanların su dibinde dispne çekmeye başlamadan evvel yüze dönmeleri gerekir. Dalmadan önce yapılan hiperventilasyonda CO₂ düzeyi daha geç yükseleceği için soluk alma gereksinimi de daha geç hissedilir. Bu nedenle dalmadan önce yapılan hiperventilasyon tehlikeli olabilir.

*** SIMV: Synchronized intermittent mandatory ventilation .**

Respiratör hastanın solunumu ile senkron olarak solunum yaptırır. Bu solunumlar hastanın inspirasyonunun başlaması fazında husule gelir. Eğer hasta tetiklemiyorsa bu durumda SIMV 'den değil IMV 'den bahsedilir. SIMV modunda hasta respiratörün yaptırdığı solunumlar arasında "internal demand valv" ile spontan solunum yapabilir. SIMV modu daha çok hastayı mekanik ventilatörden ayırmak için kullanılır. SIMV modundaki hasta hızlı spontan solunumdaysa oto-PEEP meydana gelebilir.

*** SITMA & AJAN:**

Doğada Plasmodium genusuna ait en az 5 tür insanlarda sıtma hastalığına neden olmaktadır: Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae, Plasmodium knowlesi. Bunlardan ilk ikisi diğerlerinden daha yaygındır ve özellikle P. vivax ülkemizde egemen olan türdür. Plasmodium knowlesi 'nin doğal yoldan bulaşmasına sadece Malezya 'da rastlanmıştır. Ayrıca

maymunlara özgü *P.cynomolgi* ve *P. brasiliyanum* adlı iki türün de insanlarda sıtmaya neden olabileceği deneysel olarak gösterilmiştir.

*** SITMA & BULAŞMA:**

Plasmodiumlar insanlara doğal olarak dişi anofellerin beslenmek amacıyla geceleri kan emmeleri esnasında tükrük bezlerindeki sporozoidleri duyarlı kişilere inoküle etmeleriyle bulaşır. Ayrıca konjenital yoldan yeni doğan bebeklere, hastalıklı insanlardan alınan kanın transfüzyonu ve kontamine iğnelerle yapılan enjeksiyonlardan sonra sağlam kişilere bulaşabileceği görülmektedir.

*** SITMA & İMMÜNİTE:**

Plasmodium türleri sivrisineklerde sporogonik insanlarda şizogonik evrim geçirirler. Şizogonik evrim insanda hepatik şizogoni ve eritrositer şizogoni olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Eozinofil lökositler plazmodyumun hepatik şizontlarının çevresindeki granümatöz enflamatuvar reaksiyona şiddetle katılmaktadırlar. Sivrisinekten insan kanına geçen sporozoitler hepatositlerde şizont haline geçerler. Şizontlar ise içlerinde onlarca merozoid oluştururlar. Merozoidler ise periferik kana ulaşp eritrositleri enfekte ederler ve eritrositer şizogoniyi başlatırlar. Fagositlerin kanda serbest halde dolaşan merozoidlere ancak spesifik antikorların varlığında saldırılabileceği bildirilmiştir. Eozinofiller immün serumun varlığında tıpkı makrofajlar gibi Plasmodium yoelii ile enfekte olmuş eritrositleri fagosite edebilmektedirler. Eozinofil lökositlerin sekretuar ürünleri Plasmodium falciparum 'u eritrosit içinde dahi öldürebilmektedir. ECP 'ye yönelik monoklonal antikorlar bu öldürülme işlemini kısmen bloke edebilmektedir. Dolayısıyla birden fazla eozinofil kökenli ürünün bu etkinlikten sorumlu olduğu zannedilmektedir. Malarya seyrinde otoantikorlar ve immün kompleks hastalığı ortaya çıkabilmektedir.

*** SITMA & KİNİN:**

Kinin sıtmanın bütün tiplerinde akut dönemde başarıyla kullanılabilen bir kemoterapötiktir. Özellikle falciparum sıtmasında, ağızdan ilaç alamayan, ağır ve komada olan hastalara kinin dihidroklorid şeklinde paraneural yoldan uygulanabilmektedir.

Kininin toksik etkileri çinkonizm adı altında toplanmaktadır. Bunlar bulantı, kusma, ishal, tinnitus, bulanık görme ile bazan ateş ve hipotansiyondur. Nadiren koma, konvülsiyonlar ve körlük görülebilir. Per oral kinin günümüzde ancak klorokin ve primetamin-sulfadoksine dirençli Plasmodium falciparum olgularında başka bir ilaçla kombine edilerek kullanılır.

*** SITMA & KLİNİK:**

En ağır tablo falciparum sıtmasında görülür. Hastalık ilerledikçe önce splenomegali, daha sonra hepatomegali gelişir. Hastalığın süresinin de etkilediği normositer bir anemi ortaya çıkar. Olguların büyük bölümünde herpes labialis saptanır.

*** SITMA & KLOROKİN:**

Tedavide primer ilaç sayılan klorokin fosfat başlangıçta 1 gr verilir. 6 saat sonra 0.5 gr, ertesi gün ve öbür gün yarımşar gram daha verilir. Enfeksiyon Plasmodium vivax veya Plasmodium ovale 'ye bağlıysa 14 gün süreyle hergün 26.3 mg primakin fosfat ile devam edilir. Falciparum sıtması olan bir olguda klorokin ile 48 saat içinde olumlu bir yanıt alınmazsa parazitin dirençli olduğu düşünülmeli ve derhal alternatif ilaçlardan birisine geçilmelidir.

Klorokin tedavi veya profilaksi amacıyla normal dozlarda kullanıldığında önemli bir yan etki görülmez. Kullanım sırasında dispepsi, baş ağrısı, kaşıntı, bulantı, iştahsızlık, ürtiker, bulanık görme ortaya çıkabilirse de bunlar ilacın kesilmesini gerektirmez. Yine gebelik de klorokin kullanımı için kontrendikasyon teşkil etmez. Tabletlerin tok karna alınması yan etkileri en aza indirir. Klorokin 'in birikim yapan toplam dozu 100 gramdır. Bu dozun üzerinde ototoksikite, miyopati ve oküler toksisite ortaya çıkar. Ağır kusma veya ishal yüzünden klorokin fosfatı absorbe edemeyen, komada olan veya kanında çok yüksek sayıda parazit taşıyan (örneğin 100.000/mm³) hastalar için paraneural klorokin hidroklorid gibi preparatlar vardır. Ancak bunlar son derece toksiktir.

*** SITMA & KOMPLİKASYON:**

- 1) Böbrek bozuklukları en çok Plasmodium malariae enfeksiyonları esnasında oluşmaktadır. Özellikle çocuklarda 5 yaş civarında saptanan nefroz olgularında başlıca belirtiler anazarka tarzı ödem, oligüri, proteinüri ve hipoproteinemidir. Erken farkına varıldığı takdirde prognoz iyidir.
- 2) Serebral malarya: Baş ağrısı, konvülsiyon, deliryum ve koma ile sonlanan ağır bir tablodur.
- 3) Sıtma pireksisi
- 4) Gastrointestinal bozukluklar
- 5) Algid malarya: Adrenal yetmezliği belirtilerinin egemen olduğu bir tablo
- 6) Karasu humması: Akut intravasküler bir hemolizdir. Yineleyen Plasmodium falciparum enfeksiyonu geçirmiş ve bu arada düzensiz kinin kullananlarda görülür. Başlıca belirtiler derin anemi, sarılık, ateş ve hemoglobinüridir. Mortalite oranı % 30 civarına ulaşabilir. Ölüm genellikle anüri ve üremi nedeniyledir.

*** SITMA & KULUÇKA:**

Kuluçka süresi plazmodyumun eritrositer ve hepatik şizogoni sürelerinin toplamından ibarettir. Kuluçka dönemi bütün enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi enfeksiyonu oluşturan parazitin tür ve suşu, enfeksiyonun şiddeti ve konakçının immün sistemiyle ilişkilidir. Örneğin falciparum sıtmasında 8-20 gün olan kuluçka dönemi 2 aya, Plasmodium vivax ve ovale 'de 12-18 gün olan kuluçka dönemi ise 8 aya kadar uzayabilmektedir. Malariae sıtmasında ise ortalama enkübasyon süresi 24-30 gündür.

*** SITMA & LABORATUVAR:**

Normositer anemi, poikulositoz, anizositoz en sık gözlenen hematolojik anomalilerdir. Anemi özellikle falciparum sıtmasında en belirgindir. Bunun nedeni diğer sıtma türlerinde kandaki enfekte eritrosit oranının % 2 'nin altında olmasına karşın P.falciparum 'da eritrositlerin % 20-40 'ı enfekte olmaktadır. Ağır vakalarda bu oran % 60 'a kadar çıkabilir.

Nöbet esnasında lökositoz, nöbet aralarında ise lökopeni saptanır. Lökosit formülünde ise relatif lenfomonositoz görülür. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, hemolitik tipte sarılık ve trombositopeni saptanabilir.

*** SITMA & NÖBET:**

Hastada halsizlik, ürperme, keyifsizlik ve baş ağrısı gibi nonspesifik fakat daha önce bu hastalık ile deneyimi olanlara sıtma nöbetinin geleceğini hissettiren belirtiler ile başlar. Klasik olgularda sıtma nöbetinin ilk önemli belirtisi çok şiddetli titremedir. Bu dönem 15 dakika-1 saat kadar sürer ve kandaki parazitlerin eritrositleri parçalayarak serbest olarak kana geçtikleri sırada görülür. Bu dönemde ayrıca baş ağrısı, bulantı ve kusma da vardır. Titremenin arkasından ateş 40-41 santigrad dereceye çıkar. Bu dönem kandaki serbest parazitlerin yeni eritrositleri istila ettiği ana rastlar. Ateş birkaç saat sürdükten sonra çok şiddetli ve bol bir terlemeyle düşer.

2-3 saat süren bu nöbetten sonra hastalar kendilerini çok bitkin hissederler ve çoğunlukla uykuya dalarlar. Uyandıktan sonra nisbeten güçlenen hastalar önemli bir yakınması olmaksızın bir dahaki epizoda kadar günlük işlerine devam ederler. İlk dönemlerde ataklar hafif ve düzensiz intervaller ile gelirken birkaç epizoddan sonra vivax, ovale ve falciparum sıtmalarında 48 saatte bir, malariae sıtmasında 72 saatte bir görülür. Bazan üstüste gelen ikinci inokülasyon sonucu her gün gelen nöbetlere rastlanabilir. Daha çok çocuklarda görülen bu duruma "Tertiana duplicata" denir.

*** SITMA & PRİMAKİN:**

Primakin fosfat Plasmodium vivax ve Plasmodium ovale 'nin hepatik formlarına en etkili ilaçtır. Dolayısıyla kullanıldığında parazit tümünden eradike edilerek kesin sonuç alınır. Sağaltım dışında, endemik malarya bölgelerinden dönen kişilere de profilaktik olarak uygulanır. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda primakine bağlı şiddetli hemolitik reaksiyonlar gözlenebilir. Primakin hamilelerde kontrendikedir. Primakin dispepsi, vertigo, nötropeni yapabilir. Falciparum sıtmasında primakin ile gametositler temizlenebilir. Bu sayede parazitlerin sivrisineklere bulaşması önlenir. Bu gibi durumlarda 45 mg. baz primakin (1x1) veya 5 gün süreyle 15 mg. primakin verilebilir.

*** SITMA & PRİMETAMİN:**

Sıtma profilaksisinde haftada bir 25-50 mg. alınan bir antifolat bileşiktir. Primetamin, sulfadoksin veya dapson ile kombine edilerek kullanılabilir. Endemik bölgeyi terk ettikten sonra 6 hafta daha ilaç alımına devam edilir. Vivax ve ovale enfeksiyonlarının eradike edilmesi istenirse tedaviye

primakin de eklenir. Hamilelerde önemli bir teratojenik etkisinin olmadığı kabul edilmektedir. Diğer antimalaryal ilaçların tersine acı olmadığı için kolaylıkla alınabilmektedir. Primetamin-sulfadoksin kombinasyonuna bağlı eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz görülebilir. Bu ilaca bağlı 1/20.000 oranında mortalite görülebilmektedir. Bu tip ciddi reaksiyonlar 2-5 hafta sürekli ilaç kullanımıyla ortaya çıkmaktadır. Primetamin anti-folat özellik taşıdığından megaloblastik anemiye yol açabilir.

*** SITMA & PROGNOZ:**

Sağaltım görmeyen komplikasyonsuz olgularda birinci atak genellikle 2-4 hafta sürer. Bu süre Plasmodium malariae 'de 2 mislidir. Bütün tipler spontan olarak iyileşmeden önce bir veya birkaç kez yinelerler. Falciparum sıtması hasta tedavi görmezse ortalama 6-8 ay engeç 3 yıl zarfında iyileşir. Yalnız bu esnada hastalığın ölümcül bir gidiş gösterme olasılığı oldukça yüksektir. Vivax ve ovale sıtması ise 5 yılda iyileşebilmektedir. Malariae sıtması olanlarda 40 yıl sonra bile parazitlerin insan vücudunda kalabilecekleri gösterilmiştir.

*** SITMA & TEDAVİ:**

Tedavide klorokin, kinin sülfat veya kinin dihidroklorid, primakin fosfat, primetamin-sulfadoksin, amodiakin, proguanil, primetamin-dapson, doksisiklin ve meflokin kullanılmaktadır.

Klorokin, dirençli Plasmodium falciparum enfeksiyonları dışında bütün sıtma türlerinde ilk akla gelen ilaçtır. Hem sağaltım hem profilakside kullanılır. Parazitin eritrositer formuna etkilidir. Bu nedenle falciparum sıtmasında hepatik formlara da etkili bir ilaç kullanılması gerekir.

*** SİDEROBLAST:**

Kemik iliği materyalinin Prusya mavisıyla boyanmasından sonra parçanın üzerine eosin veya safra konularak sideroblastlar aranır.

*** SİDEROBLASTİK ANEMİ:**

Demirin hemoglobine girişinde engel vardır. Sideroblastik anemide eritrositte nokta nokta demir birikir. Eğer normoblastta nokta nokta demir birikimi olursa buna sideroblast denir.

*** SİDEROZİS:**

Elektrik kaynağı yapıldığı sırada ince demir oksit (Fe_2O_3) duman halinde solunum yollarına karışmaktadır. Uzun yıllar demir oksit inhalasyonu peribronşiyoler nodüllerin oluşumuna yol açar. Ama amfizem ve hiler lanfadenopati yoktur.

*** SİFİLİS:**

Wasserman ve Kahn reaksiyonlarına bakılır. Sifilis gebeliğin ilk yarısında tedavi edilmelidir. Annede 1 veya 2. dönemdeki sifilis çocukta % 80-95 enfeksiyona neden olur. Anne 16 haftanın altında sağaltılırsa fetüste sifilis olmaz. Konjenital sifiliste rinit, kondiloma lata, osteit, osteokondrit, periostit, hepatosplenomegali, nefrotik sendrom, deride rozeol, mukozada plaklar oluşur. Konjenital sifilislili olguların % 60 'ı latenttir. Latent sifilislilerde intersisyel keratit, 8.sinir sağırılığı, nörosifilis, gomlu periostit görülür.

*** SİĞARA:**

Sigara filtreleri en iyi koşullarda bile partikülleri % 26 oranında elimine edebilir.

*** SİĞARA & AKCİĞER:**

Sigara içenlerde postop. solunum yolu komplikasyonu ve spontan pnömotoraks daha sık görülür. Sigaranın gaz fazında aseton, akrolein, formaldehit, CO_2 , CO, NO_2 , HCN varken partikülat fazının en önemli içeriği katran ve nikotindir. Ammonia, akrolein, nitrojen oksitleri akut etkide rol oynar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında sigara ile olan ilk patolojik değişimler periferik küçük hava yollarında başlar. Sigaraya bağlı epidermoid metaplazi daha çok bifurkasyonlarda yoğunlaşır (Nielsen KO, Bak-Pedersen K. Cancer 1984; 54: 61-4). Sigara içilmesi gerek havayollarında gerekse akciğer parankiminde nötrofil ve makrofaj sayısını arttırmaktadır. Sigara alveolar makrofajları stimüle ederek kemotaksis, pulmoner enflamasyona ve proteolitik enzimlerin açığa çıkışına neden olur. Sigara içenlerde Goblet

hücreleri artarken Clara hücreleri azalır (Lumsden AB et al. Thorax 1984; 39: 844-9). Folat ve B12 vitamini tedavisiyle sigaraya bağlı epidermoid metaplazi ve atipik hücrel değişikliklerin gerilediği gösterilmiştir (Kamei T et al. Cancer 1992; 71: 2477-83).

Sigara her 10 paket yılı için FEV1 ve Vmax25 'de % 3-5 'lik düşüslere yol açar. Sigara dumanı lizil oksidaz enzimini inhibe ederek akciğerde elastik dokunun onarımını azaltır. Lizil oksidaz enzimi elastin ve kollajen molekülünün çapraz bağlarını oluşturan, ekstrasellüler düzeyde etki gösteren ve bakıra gereksinimi olan bir enzimdir. 1 paket sigara inhale edildiğinde 1 mikrogram demir alınır. Sigara, pnömokok 'un bukkal hücreye bağlanmasını artırır.

*** SİGARA & ATEROSKLEROZ:**

Sigara trombosit sayısını ve agregasyonunu artırır. Trombosit büyüklüğü artarken yaşam süresi kısalır. Trombosit faktör 4, beta-tromboglobulin ve fibrinojeni artırır. Sigara, trombositlerden serotonin, endotel hücrelerinden ADH, TxA2 salınımını artırır. Tobako-glikoproteinler hipersensitivite yaratarak trombosit tüketimini artırırlar. Sigara, kalp hızını, myokardın kontraktibilitesi ve oksijen tüketimini, hem sistolik hem diyastolik kan basıncını, koroner arter tonusunu artırır. Sigara ayrıca subendokardiyal bölgenin perfüzyonunu bozar. Sigara içenlerde kan basıncı düşük olma eğiliminde, trigliserid yüksek ve HDL-kolesterol düşük olma eğilimindedir.

*** SİGARA & BAĞIMLILIK:**

Ülkemizde "sigara paketi taşımak" kriter alındığında nüfusun % 43.6 'sı sigara bağımlısıdır. Sigara içenlerin % 70-75 'i sigarayı tamamen bırakmak istemekte, % 46 'sı her yıl sigarayı bırakmayı denemekte, % 70 'i ise her yıl bu amaçla doktora başvurmaktadır. Dünya Sağlık örgütü madde bağımlılığını "kullanılan bir psikoaktif maddeye kişinin daha önceden değer verdiği uğraşlardan ve nesnelerden belirgin olarak daha yüksek bir öncelik tanıma davranışı" olarak tanımlamaktadır. Sigara bağımlılığından sorumlu temel kimyasal element nikotindir (Sarandöl A. Akciğer Arşivi 2002; 3: 129-39). Bir sigarada aşağı yukarı 20 mg. nikotin vardır. Ancak bunun çoğu yanma esnasında dağılır ve içe çekilerek içilen bir sigaradan 2 mg. nikotin kana geçer. Bu nikotin süratle metabolize edilerek atılır. Sigara içme veya dumanının inhalasyonu zamanla kişide kuvvetli psişik ve zayıf fiziksel bağımlılık oluşturur.

Uzun süreli ve kalıcı nikotin alımı sonucu nöroadaptasyon ortaya çıkar. Zaman içinde beyinde nikotin reseptörlerinin artmasıyla nikotinin bazı etkilerine tolerans gelişir ve bu tolerans sonucu sigara bırakıldığında nikotine bağlı kesilme belirtileri ortaya çıkar. Nikotin yoksunluğu kriterleri kullanımın bırakılmasının veya azaltılmasının ardından 24 saat içinde aşağıdaki bulgulardan dört veya daha fazlasının ortaya çıkmasıdır:

- 1-Disforik yada depressif duygudurum
- 2-İrritabilite, sinirlenme yada öfkelenme
- 3-Düşünceleri yoğunlaştıramama
- 4-İştah artması veya kilo alma
- 5-Taşikardi
- 6-İnsomnia
- 7-Anksiyete

Sigarayı bıraktırmak için grup psikoterapi, davranışçı yöntemler, hipnoz, akupunktur, nikotin replasman tedavileri kullanılmaktadır. **BAKINIZ NİKOTİN REPLASMAN TEDAVİSİ**

*** SİGARA & BİYOLOJİ:**

Sigara içiminden sonra derialtı yara dokusundaki PO₂ hızla düşer ve 30-50 dakika süreyle düşük düzeylerde seyreder. Bu herhalde nikotinin adrenerjik etkilerinin yol açtığı periferik vazokonstriksiyon nedeniyledir. Sigara maternal plasental akımı azaltır.

Sigara içenlerde seruloplazmin konsantrasyonunda görülen artış serum antioksidan aktivitesindeki düşüşü kompanse edememiştir. Sigara dumanındaki oksidanlar ya nitrik oksitten spontan olarak oluşur veya sigara katranındaki kinon-hidrokinon 'dan kaynaklanan oksidanlar şeklindedir. Sigara nötrofil lökositlerden elastaz salınımına yol açarlar.

*** SİGARA & BRONKONSTRİKSİYON:**

- 1- Tek bir sigara bile havayolu direncini artırır. Bunun nedeni herhalde sigara dumanının içindeki partiküllerin irritan reseptörleri uyarmasıdır. Bir sigara içiminden sonra havayolu direnci 1 kat artar ve bu artış 30 dakika kadar sürer.
- 2- Sigara histamin ve prostaglandin gibi çeşitli mediyatörlerin salınımıyla, irritan reseptör stimülasyonu veya bronşiyal hiperreaktivite yaratarak akut bronkokonstriksiyona yol açar.
- 3- Nikotin havayolu düz kaslarını doğrudan uyarabilir.
- 4- Nikotin sistemik sirkülasyona geçer ve santral mekanizmalarla refleks bronkospazma neden olabilir.
- 5- Sigara dumanı havayolundaki c lifleri stimüle ederek lokal akson refleksi yoluyla nöropeptidlerin salınımına neden olabilir.
- 6- Sigara dumanı havayolundaki kolinerjik gangliyonlardaki nikotinik reseptörleri aktive ederek bronkokonstriksiyon yaratabilir.

*** SİGARA & ENDOKRİNOLOJİ:**

Nikotin, sempatik sinir sistemini aktive ettiği için plazma trigliserid ve VLDL düzeylerinde artışa yol açar. Sigara diğer yandan HDL2 ve HDL3 fraksiyonlarını azaltır (Imamura H et al. Metabolism 2002; 51: 1313-6). Sigara içilmesini takiben serum ACTH aktivitesi artar ve bunu takiben aldosteron ve kortizol seviyelerinde artış gözlenir (Gilbert DG et al. Psychopharmacology 1997; 130: 197-202).

Sigaranın içindeki hidroksipiridin metabolitleri hem tiroid peroksidazı hem de periferde T4 'ün T3 'e dönüşümünü engelleyerek hipotiroid aktivite gösterir. Ayrıca hepatik mikrozomal enzim sistemlerini etkileyerek tiroid hormon konsantrasyonunu azaltabilir (Sepkovic DW et al. Arch Intern Med 1984; 144: 501-3).

*** SİGARA & EPİDEMİYOLOJİ:**

Sigara içme oranı erkekte 2 kat daha sıktır. Eğitimsiz kadında sigara içme oranı % 13 iken, üniversite eğitimi almış kadında % 35 gibidir. Türk toplumunda 20 yaşın üstündeki nüfusun en az % 33 'ü sigara içmektedir. Sigaraya başlama yaşı 16 civarındır.

Bir araştırmada orta-lise öğrenimli erkeklerin, diğer eğitim grubundaki erkeklerden daha çok sigara içtikleri ve kadınlarda eğitim düzeyi arttıkça sigara içenlerin oranının arttığı belirtilmiştir. Kentlerde oturan ve ailelerinin aylık geliri yüksek olan 0-11 yıl eğitilmiş kadınlar arasında sigara içme alışkanlığı daha yaygındır. 40 yaşın üstünde kadın ve erkeklerde, eğitim düzeyi arttıkça sigarayı bırakanların oranı da artmaktadır.

Sigara içenlerde FEV1 yılda 25 ml. azalır. Her sigara içimiyle hayatın 5.5 dakikası kaybolur.

*** SİGARA & FARMAKOLOJİ:**

Sigara dumanında 4000 'nin üstünde gaz ve partikül fazında toksik irritan ve karsinojen maddeler vardır. Dumanın en önemli maddeleri nikotin ve karbonmonoksittir. Partiküler fazdaki maddeler ise katranı oluşturur.

*** SİGARA & FETUS:**

Sigara plasental kan akımını azaltmakta, transplasental geçişle fetal anomalilere yol açmaktadır. Hamilelik sırasında sigara içiminin bebeklerde şaşılık gelişme riskini arttırabileceği belirtilmiştir. Bulaye adlı araştırmacı gebe farelerde, gebeliğin 11-13. günleri polisiklik aromatik hidrokarbonları enjekte ederek yaptığı deneylerde bu maddelerin plasentadan geçebildiğini ve fetusta tümör teşekkülüne sebep olabileceğini göstermiştir. Bu tip deneylerde tümör oluşumu için gerekli latent periyod oldukça uzundur ve croton yağına ihtiyaç vardır. Gebe anne sigara içince, tümör inisiyasyonu uterus içinde meydana gelmektedir.

*** SİGARA & FEV1:**

30 yaşından sonra sağlıklı insanlarda FEV1 değerinde her yıl 20-30 ml. azalma olduğu bildirilmektedir. Sigara içenlerde FEV1 'deki azalma % 10-20 daha hızlı olmaktadır. KOAH hastalarında ise yıllık azalmanın 48-91 ml. arasında olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle sigara içen orta yaşta erkekler, FEV1 veya FEV1/FVC değerleri % 70 'in altında ise ileride KOAH gelişebileceği konusunda uyarılmalıdır. Hastanın belirttiği her paket yıl için beklenen FEV1 % 0.25 azalmaktadır.

Sigara içenlerin % 10-20 kadarında FEV1 değerlerinde daha çok azalma görülür. Duyarlı sigara içicileri olarak adlandırılan bu hastalarda FEV1 azalması 150 ml/yıl 'a kadar çıkabilir. Bu duyarlı kişiler ancak alfa-1 antitripsin yetmezliği varsa gösterilebilir.

*** SİGARA & FRAKSİYON:**

Sigara dumanı inspire edildiğinde sigaranın ucunda 900 °C 'lık bir yanma meydana gelir ve içe çekilen havaya "mainstream smoke" denir. Sigaranın ucundaki yanma ise 600 °C olup odaya dağılır. Buna da "sidestream smoke" denir (Keleş M. Heybeliada Tıp Bülteni 1997; 3: 84-8). İçme şekline bağlı olmak üzere % 90 'dan fazla aerosol partikül akciğerde tutulur. Filtreli olmayan bir sigaranın her bir mililitresinde 5 milyon partikül bulunur. Şehir havasında ise her ml 'de 100.000 partikül vardır. Sigara partikülleri 0.15-1 mikron arasındadırlar. Şehir havasındaki partiküllerin büyüklüğü ise 0.01-100 mikrondur.

Bir sigara içildiği zaman 500 mg. duman meydana gelir. Sigara dumanının % 8 'i nem, % 8 'i katı kısım, geri kalanı da gaz kısmını teşkil eder. Gaz kısmının % 60 'ı N₂, % 13 'ü CO₂, % 13 'ü O₂, % 4 'ü karbonmonoksittir. Yine asetaldehid, aseton ve hidrojen siyanür ise sigara dumanının gaz fazında bulunmuştur.

*** SİGARA & GÖZ:**

Bir çok kişi sigara dumanına maruz kaldığında gözlerinde yanma, batma, kaşıntı şikayetleri, kızarma, sulanma ve göz kırpma refleksinde artma görülür. Bu bulgular sigara dumanındaki iritan maddelerin yüzeyel oküler dokular ve göz yaşı film tabakasına etki etmesiyle oluşmaktadır. Normal bir gözyaşı tabakası, kornea ve konjonktivanın metabolik, immünolojik, fizyolojik ve optik açıdan sağlıklı bir durumda olmasını sağlamaktadır. Normal bulbar konjonktivadaki yüzeyel epitel hücreleri çok sayıda mikrovillus içermektedir. Bu mikrovilluslar epitel yüzey alanını arttırmakta, göz yaşı film tabakasının stabil kalmasını sağlamaktadır. Sigara dumanına maruz kalan gözlerde mikrovillusların kaybı, yapısının bozulması, hücreler arası ve epitel hücreleri ile bazal membran arasındaki bağlantıda önemli olan desmazomların kaybı gözlenmiştir. Bu durum kuru göz semptomlarının oluşumuna neden olur (Altıntaş AGK. Akciğer Arşivi 2002; 4: 214-9). Basu ve ark. (Can J Ophthalmol. 1978; 13: 22-6) sigara içmeyen sağlıklı bireylerin, sigara dumanının bulunduğu bir ortamda kısa bir süre kalmalarının, göz yaşının fonksiyonunu belirleyen ve normalde 10 sn ve daha yüksek olması gereken gözyaşı kırılma zamanını % 35-40 oranında azalttığını gözlemişlerdir. Bu durum göz yaşını oluşturan 3 tabakada da yapısal değişikliğin olduğunu, muhtemelen aköz kısmının buharlaşması, musin ve lipid komponentlerinin üretiminin bozulduğunu göstermektedir.

Ortamda sigara dumanının arttığı konjonktivaların histolojik incelenmesinde konjonktival epitelyal skuamöz metaplazi, yer yer epitelyal atrofi alanları ile karakterize genel olarak epitel tabakasının incelenmesi saptanmıştır. Bu bulgular şiddetli olmayan kronik strese karşı geliştirilen adaptif cevaplardandır. İrritanlar uzun süre maruz kalındığında subepitelyal stromadaki kollegen fibrillerde genişleme, kalınlık farklılıkları oluşması ve fragmantasyonlar gelişmektedir. Histolojik farklılıkların oluşması kuru göz, allerjik konjonktivit gibi patolojilerin yanı sıra malignite gelişmesine de zemin hazırlamaktadır (Altıntaş AGK. Akciğer Arşivi 2002; 4: 214-9).

*** SİGARA & GÖZ & DAMAR:**

Sigara içiminin vasküler yapıda meydana getirdiği değişikliğe bağlı olarak hedef organların kanlanmasını azalttığı bilinmektedir. Hara sigaranın oküler vasküler sirkülasyona olan etkisini incelediği deneysel çalışmasında, sigaranın gözün en vasküler tabakası olan koroidde, vasküler rezistansı anlamlı oranda arttırdığını bulmuştur (Nippon Ganka Gakki Zasshi 1991; 10: 939-43). Lietz-Portzsch ve ark. sigaranın papillanın kan akımı düzeyine olan etkisini incelemiş sigara kullanan bireylerde tek bir sigara içimiyle optik sinirdeki kan akımının %11.2±3.5 oranında azaldığını, normal bireylerde ise farklı ölçümlerdeki akım hızındaki değişikliğin %2.9±2.2 olduğunu, sigara içiminin optik sinir vasküler beslenmesini ciddi oranda azalttığını bildirmişlerdir (Klin Monatsbl Augenheilkd 2001; 281: 332-4).

Santral retinal arter retinanın, posterior silier arter özellikle optik sinirin beslenmesini sağlayan küçük çaplı damarlardır. Bu damar sistemi, cildin mikrosirkülasyonunu oluşturan damarlara benzerdir. Sigara içenlerde ciltte periferik vasküler rezistans artar ve periferik kan akımı azalmaktadır. Tek bir sigara içimi ise cilt mikrosirkülasyonunu % 38.1 oranında azaltmakta, sigara alışkanlığı olan bireylerde normal akıma dönüş, sigara içmeyenlere oranla daha yavaş olmaktadır. Bu

durum damarsal değişikliğin kalıcı olduğunu göstermektedir (Altıntaş AGK. Akciğer Arşivi 2002; 4: 214-9). Steigerwalt ve ark. çalışmasında günde 20 'den fazla sigara içenlerde santral retinal arter akım hızının, sigara içmeyenlere oranla sistolde %36, diastolde %56, posterior silier arterlerde sistolde % 29, diastolde % 52 oranında azaldığını belirlemişlerdir (Retina 2000; 20: 394-7). Robinson ve ark. 7-10 mikron çapındaki kapillerden oluşan, makular mikrosirkülasyona sigaranın akut etkisini araştırdıkları çalışmaları, sigara içimiyle makuler sirkülasyonun akut dönemde arttığını saptamıştır. Ancak bu artış sistemik tansiyon yükselmesinin bir yansıması olup, sigara içiminden ortalama 11 dakika sonra gözlenen ve sistemik tansiyonun dinlenme düzeyinin % 50 ve üstüne çıktığı zaman meydana gelen geçici bir artıştır (Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985- 26: 609-13). Akut dönemde retinal kan akım değişikliği, sigaradaki nikotinin sempatik sistemi uyarması ve vazokonstriksiyona bağlı iken, zamanla damarsal yapıdaki kalıcı değişikliklere bağlı rezistansın artmasıyla sonuçlanmaktadır.

Orbital ve oküler kan akımının azalması diyabetik retinopati, glokom, santral retinal arter oklüzyonu, anterior iskemik optik nöropati, temporal arterit gibi hastalıkların oluşumu ve ilerlemesi açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle diyabet, yaygın ateroskleroz gibi etiyolojisinde vasküler patolojilerin olduğu hastalıkların varlığında, göz tutulumunun önlenmesi amacıyla sigaraya hiç başlanmaması yada sigara içiminin kesilmesi prognoz açısından önemlidir. Yıldırım ve ark. 15'i diyabetik retinopati, 8'i 6 aydan daha uzun süre önce retinal ven dal tıkanıklığı geçirmiş olgular ile, 13 normal bireyi içeren çalışmalarında, sigara içiminin pulsatil oküler kan akımında azalma meydana getirdiğini gözlemişlerdir. Bu durum sigaranın vasküler sisteme olan etkilerini ve vaskülopatisi olan hastalarda mevcut iskemiyi daha da arttıracaklarını düşündürmektedir. İncelenen olguların tamamında yatar pozisyonda göz içi basıncında artma saptanmıştır. Yatar pozisyonda oftalmik arter diastolik basıncında ve episkleral venöz basınçta meydana gelen artmanın göz içi basıncının artmasına yol açtığı, sigara içiminin glokomatöz etkisi olduğu bildirilmiştir (T Klin Oftalmoloji 1997; 6: 183-7). Öztürk ve ark. 15 yıllık alkol bağımlısı ve 25 yıldır günde 1.5 paket sigara içen bir olguyla, 19 yıl alkol kullanan ve özellikle son 6 aydır günde 4 paket sigara içen iki olguda Tütün-alkol ambliyopisi gelişimi gözlemişlerdir. Ani görme azalması ve görme alanı defekti ile karakterize olan Tütün-alkol ambliyopisinin etiyolojisinde yer alan tütünün, içerdii maddelere bağlı olarak toksik optik nöropati yaptığı, alkolün ise yetersiz ve dengesiz beslenmeye yol açarak bir yardımcı faktör olarak rol aldığı savunulmaktadır (T Klin Oftalmoloji 1998; 7: 128-33).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu 75 yaş ve üstündeki bireylerde en sık kalıcı körlük nedeni olup, etiyopatogenezi tam aydınlatılmamış ve geçerli bir medikal tedavisi daha bulunamamıştır. Bir çok araştırmada sigara içiminin özellikle eksudatif form yaşa bağlı makula dejenerasyonu oluşumunu ve bu olgulardaki subretinal neovaskülarizasyon rekürrens oranını arttırdığı bildirilmiştir. Sigara antioksidanları baskılamakta ve koroidal kan akımını azaltmakta, bu etkileriyle de bir risk faktörü olabilmektedir. Sigara eksudatif yaşa bağlı makula dejenerasyonu olgularının lazer fotokoagülasyonla tedavi başarısını olumsuz yönde etkilemekte, günde 10 yada daha fazla sigara içenlerde, eksudasyonun devam etmesi ve tekrar fotokoagülasyon yapılma ihtiyacı, 9 yada daha az sigara içenlere göre 1.7 kez daha fazla görülmektedir. İdiopatik subretinal neovaskülarizasyonu olup başarılı bir lazer fotokoagülasyon uygulanan olgulardan, günde 10'dan fazla sigara içenlerdeki nüks, 9 yada daha az sigara içenlere göre 2.1 kez fazladır. Sistemik histoplazmozisi olan ve günde 25'den fazla sigara içenlerde makulada subretinal neovaskülarizasyonların oluşum oranı, daha az sigara içenlere göre yüksektir. Bu sonuçlar normalde vasküler olmayan makuler bölgenin patolojik vaskülarizasyonunun oluşması ve tedavinin başarısızlığındaki sigaranın olumsuz rolünü göstermektedir (Macular photocoagulation study Group. Recurrent choroidal neovascular maculopathy. Arch Ophthalmol 1986; 104: 503-12).

*** SİGARA & HEMATOLOJİ:**

Akut sigara içimi periferik kanda parçalı lökosit, eozinofil lökosit ve trombosit sayısında artışa neden olmaktadır (Öztuna F. Akciğer Arşivi 2004; 2: 111-6). Trombosit agregasyonu artarken trombosit yaşam süresi kısalmaktadır.

*** SİGARA & IgE:**

Sigara içilmesinin total IgE düzeyini arttırdığı bilinmekle beraber bazı araştırmacılar bu etkinin sadece erkeklerde ortaya çıktığını öne sürmektedir. İçilen her paket yılı sigara, serum IgE düzeyinde orantılı bir artış yapabilir veya yapmayabilir. Sigara içme süreci, yaşlanmanın serum IgE 'yi azaltıcı etkisini bloke etmektedir. Yaşlanma sürecinin IgE 'yi düşürebilmesi için sigaranın en az 8 yıl hatta 20 yıl

önce kesilmesi gerekmektedir. Sigaranın total gamma globülin düzeylerini düşürmesine rağmen hangi mekanizmalarla total IgE 'yi arttırdığı bilinmemektedir. Önceleri sigaranın solunum yollarında antijenlere mukozal geçirgenliği arttırdığı düşünülmüştü. Ancak sigara içilmesi total IgE 'yi arttırmasına karşın allerjen-spesifik IgE 'leri arttırmamaktadır. Diğer yandan sigara içicilerinde daha yüksek total IgE düzeyleri çıkmasına karşın bu olgularda cilt testleri daha fazla negatif bulunmaktadır. Bunun nedeni belki sigaranın oluşturduğu IgE 'lerin farklı bir nitelik taşıması olabilir.

*** SİGARA & İMMÜNİTE:**

Soutar, IgA taşıyan plazma hücrelerini sigara içenlerde, içmeyenlere göre, öncelikle lobar bronşlarda anlamlı derecede yüksek sayıda bulmuştur. İmmün kompetan hücrelerin plak-forming cell cevabı antikor prodüksiyonu için gösterge sayılır. Thomas, sıçan akciğeri immün kompetan hücrelerinin sıçanın on ay süreli sigara dumanı ekspozisyonundan sonra plak-forming cell cevabının progressif olarak zararlandığını göstermiştir. Holt ise plak-forming cell cevabının kronik sigara dumanı maruziyetinde, başlangıçta uyarılma, sonra depresyon gösterdiğini saptamıştır. Ancak bu depressif etkinin 16 haftalık sigara kesiminden sonra geriye döndüğünü bildirmiştir. Wingard ise sigara dumanı etkisiyle tüm gamma globulinlerde düşme olduğunu yazar. Silverman granüler lökositlerde artma, başkaları ise tütün abstinensi ile reversibl hipereozinofili olduğunu göstermişlerdir.

*** SİGARA & KANSER:**

Tütünün yanması esnasında meydana gelen polisiklik aromatik hidrokarbonların rolü muhtemeldir. Bu maddelerden benzopiren hem karsinojen etkisi en fazla olan, hem de en yüksek konsantrasyonda bulunandır. Sigara katranının içindeki 3,4-benzpyren deney hayvanlarında cilt kanseri yapmıştır. Yanmamış tütünde de karsinojen maddelerin bulunabileceği tütün çiğneyenlerde daha sıklıkla görülen ağız boşluğu kanserlerinden anlaşılır. Hindistan ve Güneydoğu Asya ülkelerinde görülen tütün çiğneme alışkanlığı bu ülkelerde sık görülen ağız boşluğu kanserinin başlıca sebebidir (Keleş M. Heybeliada Tıp Bülteni 1997; 3: 84-8). Sigara içen erkeklerle evlenen kadında akciğer kanseri riski % 20 artar.

*** SİGARA & KARBONMONOKSİT:**

Sigara içinde % 1-5 oranında karbonmonoksit bulunmaktadır. Sigara tiryakilerinin kanında % 15-20 oranında karboksihemoglobin bulunur ve böylece kanın taşıdığı oksijen miktarı azalır. Karbon monoksit, hemoglobinin dissosiasyon eğrisini sola kaydırarak için dokulara verilen oksijen miktarı azalır. Karbonmonoksit, myoglobin ile daha çok birleştiğinden dokuda oksijen utilizasyonu daha da kısıtlanır. Karbonmonoksit, ayrıca hücre içinde mitokondriyel enzimleri de bozar. Neticede ATP sentezi bozulup daha çok yağ asidi meydana getirilir. Hayvan deneylerinde karbonmonoksitin endotel disfonksiyonuna neden olduğu, vasküler permeabiliteyi arttırdığı ve subepitelyal ödem meydana getirdiği gözlenmiştir. Karbonmonoksit bazı sigara tiryakilerini alışkanlıklarından vazgeçirebilir. Bunun nedeni şiddetli baş ağrısı oluşturmalarıdır.

*** SİGARA & KARDİOVASKÜLER:**

Sigara içimi kardiovasküler hastalıkların gelişimi için de büyük bir risk faktörüdür. Sigaranın direk endotel hasarı, taşikardi, LDL artışı hiperlipidemi, dolaşımda nötrofil artışı, koagülobilite artışı mekanizmalarından biri veya bir kaçıyla bu hastalıklara yol açtığı sanılmaktadır. Sigara tromboanjitis obliterans için büyük bir risk faktörü olması yanında diyabetlilerde mikrovasküler hastalıkların da artmasına yol açar. Myokardial iskemiye yol açması (myokardın oksijen gereksiniminin artması, myokardda karbonmonoksit artışı nedeniyle oksijenizasyonun bozulması) sonucu koroner arter hastalıklarının gelişimi için de sigara büyük bir risk faktörüdür.

*** SİGARA & KATARAKT:**

Günümüzde körlüklerin %42'si katarakta bağlı olup yaklaşık 17 milyon kişi kataraktlıdır ve her gün 28 000 yeni katarakt olgusunun oluştuğu tahmin edilmektedir. Özellikle 50 yaş ve üzerindekilerde sık görülmekte olup, katarakt için en büyük risk faktörü ilerlemiş yaştır. Ancak metabolik ve sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, ultraviyole, ısı ve değişik kimyasal maddeler katarakt oluşumunu hızlandırmaktadır. Sigara içerdiği toksik ve iritan maddelerle katarakt oluşumunda bir risk faktörü kabul edilmektedir (Altıntaş AGK. Akciğer Arşivi 2002; 4: 214-9). Hiller ve ark. (Arch Ophthalmol 1997; 115:

1113-8) inceledikleri 2675 olguluk popülasyondan, lenslerinde herhangi bir opaklaşma olmayan 660 bireyin, 12.5 yıllık izlenmeleri sonunda sigara içiminin katarakt gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu gözlemişlerdir. Günde 20 adetten fazla sigara içiminin, özellikle bayanlarda, nükleer opasifikasyonları arttırdığını saptamışlardır. Diabetes mellituslu olgularda sigara içimi lens korteksi opaklaşmasını arttırmaktadır. Christen ve ark. (JAMA 1992; 268: 989-93) 20.000 erkek hekim üzerinde yaptıkları incelemede, günde 20'den fazla sigara içenlerde hem nükleer, hem de posterior subkapsüler kataraktın oranının arttığını bildirmişlerdir. Hankinson ve ark. (JAMA 1992; 268: 994-8) 50.000 bayan sağlık personelinin kapsayan araştırmasında, günde 35 sigara içenlerde katarakt ameliyatı geçirme insidansının % 63 oranında arttığını yayınlamışlardır. West ve ekibi (Arch Ophtalmol 1995; 113: 1377-80) 442 erkek bireyi içeren gözlemlerinde, sigara içmeye devam edenlerde nükleer kesafetin ilerleme oranını, hiç sigara içmemişlere ve daha önce içip bırakanlara oranla 2.4 kat fazla bulmuşlardır. Cumming ve ark. (Arch Ophtalmol. 1997; 115: 1296-1303) 3654 olguyu kapsayan toplum taramasında sigara içiminin nükleer katarakt oluşumu rölatif prevalansını %30, posterior subkapsüler katarakt oluşumunu % 50 arttırdığını saptamışlardır. Bu çalışmaya göre sigara içmeyenlerde nükleer katarakt prevalansı % 21'ken, sigara içenlerde % 27'ye, posterior sub kapsüler katarakt insidansı ise % 6 'dan % 9 'a çıkmaktadır. Kataraktlı lenslerde normal lense göre erimeyen, yüksek moleküler ağırlıklı protein oranı artmaktadır. Sigaranın hangi mekanizmayla katarakt oluşumunu artırdığı bilinmemekle birlikte, oksidatif hasar, sigara dumanında bulunan kadmium, isosiyanat gibi maddelerin etkisi yada ısı etkisiyle olabileceği düşünülmektedir.

Normal sağlıklı bir lenste askorbik asit, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz ve peroksidaz gibi aktif ve etkili antioksidan maddeler mevcuttur. Oksidatif stresin arttığı yada antioksidan maddelerin azaldığı dokularda moleküler ve fonksiyonel hasar başlar. Lens, metabolik aktivitesi çok yavaş olduğu için, normal metabolik aktiviteli dokulardan kolayca elimine edilebilecek kronik az düzeydeki, bu tür streslerden çok daha fazla etkilenir. Dokulardaki reaktif oksijen ürünleri 2 yolla oluşmaktadır. Bunlardan birincisi olan fotodinamik yolda, ışık absorpsiyonuyla yüksek elektronik faza geçen sensitize molekülden, diğer yol ise fenton reaksiyonu ile O₂'nin daha toksik olan serbest oksijen radikali ve hidroksil radikallerine indirgenmesiyle oluşur. Oksidatif hasarın karanlık fazı tüm dokularda aynıdır. Ancak ışıktan etkilenen fazı ışığa direkt maruz kalan cilt ve gözde belirgindir. Cildin yenilenme kapasitesinin yüksek olması hasarın kolayca elimine edilebilmesini sağlamaktadır. Oysa lensteki oksidatif stres lipidlerin oksidasyonuna yol açmakta, Na-K ATPase aktivitesini, elektrolit transportunu bozmakta, hücre membranını eritmekte, lipoproteinleri modifiye etmekte, lens kapsül permeabilitesini artırıp lens rengini değiştirmekte, lenste opasifikasyonlara ve lentiküler DNA'da hasara neden olmaktadır (Altıntaş AGK. Akciğer Arşivi 2002; 4: 214-9).

Sigara dumanında 10-80 ng/g düzeyinde manganez, demir, bakır, nikel ve kurşun gibi H₂O₂ ve hidroksil yapımına neden olan metaller bulunur. Sigara dumanına maruz kalanların lenslerinde demir seviyesi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ancak aynı lensteki bakır oranında artış gözlenmemiştir. Bakır, süperoksit dismutaz gibi bazı aktif antioksidan enzimlerin aktivitesi için gerekli olan bir enzimdir. Bu durum sigara dumanının yarattığı oksidatif hasarın önlenmesi amacıyla, antioksidan maddelerin fazla kullanıldığını ortaya koymaktadır. Sigara dumanıyla etkilenmiş lenslerdeki çinko konsantrasyonu azalmaktadır. Çinko da süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi antioksidan enzimlerin kofaktörüdür. Çinko oranının sigara etkisiyle azalması bu lenslerdeki antioksidan sistemin normalden daha fazla harcanmasının bir göstergesidir. Sigara dumanının etkisiyle lens hücrelerindeki kalsiyum konsantrasyonu artmaktadır. Fazla kalsiyum, hücre içi destek yapısını bozmakta, kalsiyuma bağlı enzimlerin kontrolsüz çalışmasına ve planlı hücre intiharı olarak tanımlanan apoptozisin başlamasına yol açmaktadır (Altıntaş AGK. Akciğer Arşivi 2002; 4: 214-9).

Sigara içenlerde lenste kadmium birikiminin ve nükleer katarakt oranının sigara içmeyenlere oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir. Lenste bulunan toksik maddeler lense iki yolla ulaşabilirler. Birinci yol korneal yoldur. Korneadan penetre olan maddeler, kornea ve lens arasındaki humor aköz aracılığıyla lense difüze olabilirler. İkinci yol sistemik yoldur. Avunduk ve ark. (Exp Eye Res 1997; 65: 417-23) deneysel çalışmalarında sigara dumanına maruz kalanların lens değişikliği ile yüksek plazma tiyosiyanat seviyesi arasında bağlantı olduğunu gözlemişlerdir. Tiyosiyanat sigara dumanında bulunan, hidrojen siyanitin metaboliti olup sigara içenlerin sigara içmeyenlerden ayırımında kullanılmaktadır. Yine naftalenin oral, parenteral yada dumanının inhalasyonu ile alınması sonrası hümör aköz ve lenste naftalen saptanmış ve naftalene bağlı katarakt gelişimi bildirilmiştir. (Shalini VK et al. Indian J Biochem Biophys 1994; 31: 261-6).

Sıcak iklimlerde yaşayanlarda katarakt prevalansının yüksek olması, sıcağa maruz kalınarak uygulanan mesleklerdeki kişilerde kataraktın sık görülmesi ısının katarakt oluşumunda bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Pipo içenlerdeki katarakt oranı sigara içenlere göre daha fazladır. Pipo içenler dumanı, sigara içenlere göre daha az inhale eder ve çevreye daha fazla direkt sıcak pipo dumanı yayılır. Roy (JAMA 1993; 269:748) ilk kez tütün kullanımına bağlı katarakt oluşumunda lense difüze olan toksik maddelerin yanı sıra, dumanın lokal ısı artışının da etkili olabileceğini savunmuştur.

Cumming RG ve Mitchell P (Arch Ophtalmol 1997; 115: 1296-1303) alkol kullanımının kortikal katarakt gelişimini önleyici etki gösterdiğini gözlemişlerdir. Alkol aterosklerotik kalp hastalıkları riskini azaltmaktadır. Kortikal katarakt lensin metabolik olarak aktif olan dış kısmında meydana gelir. Alkol uveal damarlardaki ateroskleroz düzeyini azaltıp, lensin korteksine daha fazla besleyici maddelerin ve oksijenin gitmesini sağlamaktadır. Ancak aynı çalışmada alkol alımının sadece sigara içenlerde özellikle nükleer katarakt oranını arttırdığı bulunmuştur. Bu sonuç alkolün aterosklerozu azaltıcı etkisinin sigara içimiyle ortadan kalktığını gösterir.

*** SİGARA & KATRAN:**

1 sigaradan 30-40 mg. sigara katranı elde edilmektedir. Sigara katranı gaz kromatografisi ile nötral, baz, asid ve insolübl kısımlara ayrılmaktadır. Bu kısımlar içinde nötral fraksiyonun, diğerlerinden daha fazla karsinojenik etkiye sahip maddeler ihtiva ettiği tesbit edilmiştir. Bu karsinojenik maddeler polisiklik aromatik hidrokarbonlardır ve bunlar tütünün yanması sonucu gelişirler.

Sigaranın kanser yaptığı, sigara dumanının kondansasyonundan elde edilen katranın hayvan derisine sürülmesi, enjeksiyonu veya inhalasyonu ile tümör oluşturulmasıyla gösterilmiştir. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar sigara dumanı kondansasyonunda B1 fraksiyonunda bulunurlar. B1 subfraksiyonunda 90 kadar bileşik elde edilmiştir. Bu bileşiklerin tümör promotor aktivitesi gösterilmiştir. Farede mesane, mide, akciğer ve deri homogreftleri tütün yaprağının tamamından alkale akküz ekstraksiyonla elde edilen atığa maruz bırakılarak yapılan deneylerde; hemen her grupta toksik etkiler görülmüş ise de en dikkati çeker lezyonlar mesane papillomlarının teşekkülü ve mide mukozasının glandüler kısmındaki dejenerasyondur. Sigara katranının nötral fraksiyonundaki bu bileşikler 4 veya 5 halkalı aromatik hidrokarbonlardır. Bilindiği gibi benzyren 5 halkalı bir hidrokarbondur ve karsinojenik aktivitesi yüksektir. Dört halkalı bir hidrokarbon olan orysene 'in ise karsinojenik etkisi düşüktür. Bununla birlikte dört halkalı hidrokarbonlar benzyren 'in karsinojenik potansiyalini artırır.

*** SİGARA & LARİNK:**

Fazla sigara içenlerde yumuşak damak ve farinks arka duvarı kırmızı renk alır. Vaskülarizasyon artar, epitel dokusu ödemli olur. Larinksde değişik derecelerde hiperemi, kord vokallerde kalınlaşma, ödem, fibrozis, polip, lökoplazi ve nihayet malinyite gelişir. Bronş kanseri insidansı yıllık tütün ve sigara tüketimiyle orantılı olarak artarken larinks kanseri insidansı sabit kalmaktadır ve tütün tüketimiyle korelasyon göstermemektedir.

*** SİGARA & MAKROFAJ:**

Pratt ve Harris, sigara içenlerde içmeyenlere göre makrofaj sayısında belirgin artma saptamışlardır. Sigara içenlerin makrofaj ultrastrüktüründe Pratt, bol miktarda inklüzyon cisimleri, Harris ve arkadaşları da içmeyenlerinkine göre daha bol lizozomal cisimler göstermişlerdir.

Martin, günlük sigara kullanımıyla makrofaj asid hidrolazının direkt ilişkili olarak arttığını; Meyer, koyun akciğer makrofajlarının nikotin etkisiyle ATP aktivitesinin azaldığını gösterdi. Green ve Carolin alveoler makrofajların sigara dumanı etkisi altında fagositoz, Maxwell ise fagosit bakterilerin inaktivasyon fonksiyonlarında depresyon saptadılar. Laurenzi, sigara dumanıyla fare akciğerlerinde stafilokok klirensinin kontrole göre % 50 azaldığını gösterdi.

*** SİGARA & METABOLİZMA:**

Sigara içmeye bağlı hem gıda alımı azalır hem enerji kullanımı artar. Bunun sonucunda kilo azalır. Sigara içimi 24 saatlik enerji tüketimini % 10 azaltır (Hofstetter A et al. N Engl J Med 1986; 314: 79-82).

*** SİGARA & OTOANTİKOR:**

Panayotopoulos ve arkadaşları tütün yaprağından elde ettikleri 5 ayrı komponente karşı insanda presipitan antikorları % 25 oranında saptadılar. Aynı vakalarda antijene karşı intrakütan cilt testinden Arthus tipi olumlu sonuç alınmıştır. Elde edilen olumlu sonuçların sigara içenlerde, içmeyenlerden çok yüksek oluşu dikkat çekicidir.

Chu ve arkadaşları işlenmiş tütünden sulu ekstraksiyonla 5 ayrı protein-karbonhidrat kompleksi, Kreis ve arkadaşları ise tütünden solübl ekstrakt olarak, tavşanda antikor yapabilen ve insan serumunda presipitasyon verebilen 2 ayrı komponent izole ettiler.

*** SİGARA & PEDIYATRI:**

Sigaraya pasif maruziyet çocuklarda solunum semptom sıklığını, alt solunum yolu enfeksiyon görülme sıklığını arttırmakta, çocukların akciğer gelişimini azaltmakta ve hatta persistan orta kulak efüzyonlarına neden olmaktadır.

*** SİGARA & SOLUNUM SİSTEMİ:**

A) Kısa süreli maruziyet

I) Akut dönem: Havayolu mukozasında ödem, enflamatuvar değişiklikler, akut bronkokonstriksiyon, öksürük, boğazda irritasyon hissi

II) Kronik dönem: Küçük havayolu disfonksiyonu, az miktarda peribronşiyal fibrozis

B) Uzun süreli maruziyet: Mukozal ödem, epidermoid metaplazi, mukosiliyer disfonksiyon, havayolu enflamasyonu (nötrofil lökositler), Goblet hücre sayısı, mukus bez hipertrofisi, bronşiyal hiperreaktivite, havayolu obstrüksiyonu

*** SİGARA & TARİHÇE:**

Kristof Kolomb 'un ikinci Amerika keşif gezisinden sonra 1599 yılında Francisco Hernandez tarafından tütün Avrupa 'ya sokulmuştur. Kübalılar tütünü puro şekline getirip törenlerde tütündürmekteydiler. Bu maddeye tabaccos denilmiştir. Sigara, Tobacos nicotinia denilen bitkinin yapraklarından yapılmaktadır. Portekiz ve İspanyol gemiciler tarafından taşınan tütün 1560 yılında Portekiz büyükelçisi Jean Nikot tarafından Fransız kraliçesine takdim edilmiş ve saray bahçesine dikilmesi sağlanmıştır. İşte nikotin ismi bu elçinin adından gelmektedir. Halk arasında kraliçenin baş ağrısını geçirdiği için buna kraliçe otu denilmektedir (Keleş M. Heybeliada Tıp Bülteni 1997; 3: 84-8). İlk zamanlarda enfiye şeklinde kullanılan tütün hızla Avrupa 'ya ve Ortadoğu üzerinden Uzak Doğu 'ya doğru yayılmıştır. İlk kez 1601 yılında Venedik 'li gemiciler tarafından Osmanlı topraklarına getirildiği ve gene ilk kez Rumeli 'de Yenice ve İskeçe taraflarında üretildiği tahmin edilmektedir. Büyük İstanbul yangınlarının çıkmasına sebep olması dolayısıyla sigara içilmesi IV. Murat tarafından yasaklanmıştır. İlk tütün üretimi Batı Trakya 'da Yenice, İskeçe ve Kavala 'da başlamıştır. 1874 'de devlet tütün üretim ve satışını tekeline almıştır. 1884 'de Fransız Reji şirketi ülkemizdeki tüm tütün fabrikalarının sorumluluğunu üzerine almıştır. 1920 'lerden sonra sigaranın fabrikalarda işlenmesiyle tütün tüketimi ve dolayısıyla üretimi hızla artmaya başlanmıştır. 1924 'de yabancı tekeline son verilmiş ve ulusal tekelleştirilmiştir. 1930 'lardan sonra kanser-sigara ilişkisi üzerinde durulmuştur.

*** SİGARA & TEDAVİ & FARMAKOLOJİK:**

Sigara bırakılmasına yönelik farmakolojik ajanların geliştirilmesi 1900'lü yılların başından beri gündemdedir. İlk defa 1936 yılında bu amaçla Lobelin sülfat geliştirilmiştir. Son birkaç dekatta ise bu konuda bir çok farmakolojik ajan geliştirilmiştir: trankilizanlar, antidepresanlar, topikal anestetikler, anksiyolitikler, gümüş nitrat, antikolinerjikler, clonidine, nikotin replasman tedavileri...

Lobeline sülfat farmakolojik olarak nikotine benzemesi nedeniyle sigarayı bıraktıracı bir ajan olarak düşünülmüştür. Nikotine benzerliği nedeniyle sigara içen kişilerde nikotin eksikliğine bağlı yoksunluk bulgularını azaltmaktadır. Ancak klinik sonuçların çelişkili olması nedeniyle 1970-80'lerden itibaren ilaca ilgi azalmıştır. Fakat son zamanlarda sublingual geliştirilen formunun sigara bağımlılarında oldukça etkili olması beklenmektedir.

Amfetaminler nikotin gibi öfori yapıcı, kişinin kendisini iyi hissetmesini sağlayıcı etkileri nedeniyle sigaranın yerine kullanılabileceği düşünülmüştür. Ancak kullanıldıklarında kişinin sigarayı bırakmak şöyle dursun azaltmadığı, sigara içimini arttırdığı gözlenmiştir. Bunun yanında sigara

birakılmasına bağlı yoksunluk semptomlarını özellikle anksiyete ve depresyonu arttırdığı gözlenmiştir. Yüksek dozlarda kullanımı ise ciddi psikotik reaksiyonlara yol açmıştır.

Mecamylamine bir nikotin antagonisti olup nikotinin etkilerini bloke etmektedir. Bu etkisi nedeniyle sigara içen kişilerde nikotin yoksunluk semptomlarının ortaya çıkmasını sınırlayabileceği düşünülmektedir. Amfetaminlerde olduğu gibi başlangıçta sigara içme isteği artmaktadır. Ancak bu ilacın rölapsi önleyici etkisi de vardır. Bu nedenle bu ilaçtan beklenen fatdanın sağlanabilmesi için nikotin replesman tedavisi ile kombine edilmesi uygundur.

Antidepresanlar da sigara bırakılması konusunda denenmektedir. Bunların etki mekanizması konusunda kesin bir görüş olmamakla beraber yeni geliştirilmekte olunan bazı antidepresanların gelecek için ümit verici olduğu bildirilmektedir.

Clonidine bir antihipertansif ajan olup opioidlere bağlı irritabilite, huzursuzluk gibi yoksunluk sendromu semptomlarını azaltma konusunda faydalı etkileri görülmüştür. Yapılan ilk çalışmalar sigara bırakılmasına ait semptomları da azaltabileceğini göstermiştir. Ancak yapılan multisenter çalışmada ilacın bu faydalı etkilerinin ilk birkaç hafta devam ettiği fakat uzun süreli takipte ise bu etkisinin olmadığı görülmüştür.

Nikotin replasman tedavisi ilk olarak 1950'lerde İsveç'te bir sigarayı bıraktırma kliniğinde pastil şeklinde kullanılmıştır. Ancak bu nikotin pastillerinin neden yaygınlaşmadığı konusu ise belli değildir. Daha sonraki dönemlerde nikotin tabletleri, aerosoller, nasal spreylere, buharları ve nikotinli diş kürdanları kullanılmıştır. Şu anda nikotin replasman tedavisi için en çok kullanılan nikotin polacrilex ve transdermal nikotin'dir.

Nikotin polacrilex kullanma onayı verilen ilk nikotinli preparat olup piyasada 2 ve 4 mg'lık dozlarda sakız şeklinde bulunmaktadır. Nikotin reçineye karıştırılmış halde ağız mukozasından salınımının iyi olması için tamponlanmış bir ajan içermektedir. Ağız pH'sı ve çiğneme hızı nikotinin absorpsiyonunu etkilemektedir. Nikotin içeriği 2 mg olan bir sakız normal sigaranın sağladığı kan nikotin seviyesinin %40'ından azını sağlamaktadır. Bu nedenle bazı kişilerde hala nikotin yoksunluk semptomları görülebilmektedir. Ancak nikotin sakızlarının sabit dozaj rejimleri yüksek bir kan nikotin seviyesi sağlayabilmektedir. Böylece yoksunluk semptomlarını azaltarak sigara bırakma oranını yükseltmektedir. Ancak sigara bırakılma oranını arttırmak için bu sakızların düzenli kullanılması zorunludur. Genel pratikte kullanıma zorluğu nedeniyle bu ajanın etkinliğini değerlendirmek oldukça güçtür. Nikotin çiğneme preparatlarının(sakız) kullanıma süresi konusunda bir görüş birliği yoktur.

Transdermal nikotin preparatlarının avantajı ilacın gün boyu kontrollü salınımının olmasıdır. Bu nedenle yoksunluk semptomları oldukça azalmakta ve sigara bırakma oranları artmaktadır. Yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar alınmasına rağmen genellikle bu preparatın plaseboya göre en az 2 kat daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda transdermal uygulama nikotin sakızlarına göre daha etkili bulunmuştur. Günde 21 mg nikotin salan transdermal preparatların günlük sigara içiminin sağladığı nikotin kan seviyesinin %40'ını sağladığı gösterilmiştir. Transdermal nikotin preparatlarının kullanıma süresi konusunda kesin bir belirlilik olmamasına rağmen uzun süreli bir sigara bırakmanın gerçekleşmesi için en az 4 hafta kullanılması uygundur. Bu sürede kullananların %20-40'nın en az 6 ay süreyle sigarayı bıraktıkları gösterilmiştir. Nikotin replasmanının bu yolla da yetersiz olduğu bazı olgular en azından ilk birkaç gün yoksunluk semptomları gösterebilmektedirler.

*** SİGARA & TEDAVİ & PSİKOLOJİK:**

Sigara bağımlılığını tedavi için eğitim, bireysel ve grup halinde öneriler, psikoterapi, hipnoz gibi bir çok davranışsal yöntem kullanılmaktadır. Yıllarca sigara içimi büyük bir sosyal ve psikolojik alışkanlık olarak görülmüştür. Sigara bırakılmasının da kişinin motivasyonuna ve iradesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Sigaranın zararları konusunda kişinin yeterince bilgilendirilmesi bırakmaya iyi bir motivasyon olacaktır. Eğitimin tek başına iyi bir psikolojik destekle bırakma için yeterli olacağı düşünülmüştür ancak maalesef sigara içen kişilerin %80'ninin sigaranın zararları konusunda bilgileri olmalarına rağmen bırakamadıkları görülmüştür.

Sigara bırakılması konusunda ticari bir şekle dönüşmüş olan hipnoz programları bir dönem popüler olmuştur. Ancak bu programların uzun süreli faydasını gösterecek veri yoktur. Kısa süreli değerlendirmelerde ise başarı oranı % 0-88 olarak bulunmuştur.

Sigarayı bıraktırmaya yönelik diğer davranışsal bir yöntem "ters etkileşim" yöntemidir. Sigara içme alışkanlığının "öğrenme" eylemi olması nedeniyle bu eylemin yerine alabilecek ters-zıt etkilerin ortaya konulması durumudur. Bu yöntemler elektrik şok, bulantı yapıcı ilaçlar, sıcak-dumanlı hava

tedavisi ve hızlı sigara içilmesidir. Bu yöntemlerle kısa süreli sigara bırakma oranları yüksek bulunmuştur. Ancak bu yöntemlerin zorluğu nedeniyle zaten sigara bırakma isteğinin motive olduğu kişiler olması başarıyı arttırmaktadır fakat bu yöntemlerle özellikle de elektrik şok yöntemiyle tedaviyi çok az kişi istemektedir. Bunun yanında bu yöntemlerin ciddi yan etkileri de vardır. Örneğin sıcak-dumanlı havanın hızlı inhalasyonu astmatiklerde ciddi bronkospazm ataklarına yol açmaktadır.

Grup danışma-terapi yöntemleri bir çok organizasyon tarafından önerilen yöntemlerdir. Bu yöntemlerde sigaranın zararları ortaya konularak grupta bulunan kişilerin bırakma durumları, bıraktıktan sonra bunu devam ettirme ve bir birine destek olma şeklinde seanslar uygulanmaktadır. Gönüllü kuruluşlarca desteklenen bu yöntemin uzun vadedeki başarı şansı %15-35 olarak bulunmuştur.

Sigaranın giderek azaltılarak bırakılması veya birden bire bırakılması konusu yoğun olarak tartışılmaktadır. Giderek tedrici azaltma ve sonunda bırakma durumu bazan ters etki gösterebilmektedir. Çünkü kişi günlük içtiği sigara sayısını belli bir sayının altına düşürdüğünde kan nikotin seviyesinin azalması nedeniyle daha sigarayı tam bırakmadan hafif yoksunluk sendromu semptomları ortaya çıkar ve bundan korkan kişi bırakmaktan vazgeçeceği gibi sigara sayısını da tekrar eski haline çevirir. Aniden bırakmada ise en az birkaç hafta süren yoksunluk sendromu bulguları ortaya çıkar bunların aşılması halinde başarı şansı daha yüksektir. Ancak en uygun yolun kişinin kendisine belli bir tarih koyması ve o tarihe kadar tedrici bir azalma yapması ve kendisini o tarihte bırakacak şekilde motive etmesidir.

*** SİGARA & TOKSİKOLOJİ:**

Sigara tiryakilerinde kandaki hemoglobinin % 5-10 'u karboksihemoglobin halinde olabilir. Kanlarında % 15 konsantrasyonda karboksihemoglobin olacak şekilde karbondioksit ihtiva eden bir ortamda tutulan gebe sıçanların düşük ağırlıklı yavru doğurdukları, yavruların doğumdan sonraki ağırlık artışlarında bir yavaşlama olduğu ve bu yavruların beyinlerindeki protein miktarının kontrollerden daha az olduğu saptanmıştır. Nikotinin anne sütünde 0.5 m/L 'ye ulaşabilecek konsantrasyonlarda bulunabileceği gösterildiğinden laktasyonla sigara içilmemesi önerilmektedir.

*** SİGMOİDOSKOP:**

25-30 cm. uzunluğundadır.

*** SİĞİL:**

Viral kaynaklı bir hiperkeratotik plakıdır. Gençte sıktır. Human papilloma virusunun neden olduğu epidermal proliferasyonlar olan siğillerin genç erişkinlerdeki insidansı % 1 'dir. En sık el, ayak ve genital bölgededir. Uzun süreli immünoşüpresif tedavi alan renal transplantlarda siğil prevalansı % 77 'lere kadar çıkmaktadır. Bu oran immünoşüpresyonun süresi ve güneşe maruz kalma ile artmaktadır. Genital siğillerin tek bir cinsel ilişkiyle geçme riski en az % 50 'dir.

*** SİKATRİS:**

Doğru hat üzerinde yapılan insizyon kaçınılmaz bir kontraksiyona uğrar. Uzunluğu yüzünden çevrenin fonksiyonunu kısıtlar ve çirkin bir görünüme yol açar. Kontrol edilmeyen yara kendi kendine kapanırsa kontraksiyona uğrar ve aşırı skar dokusu oluşur. Skar yüzde sıktır. Deride sikatris bırakmak söz konusuysa yüz kırışıklıklarını oluşturan LANGER ÇİZGİLERİ boyunca insizyon yapılmalıdır. Langer çizgilerini dermisin içindeki fibröz bantlar oluşturur. Buralarda gerginlik az olduğu için nedbe oluşumu minimaldir. Koyu cilt, genç, gergin deri ve alttaki derinin oynak olması (eklem) aşırı sikatris gelişimi için risk faktörleridir. Bu vakalar geç görüldüyse Z-plasti ile düzeltilir veya geniş olan skar egsiz edilip kalan kısım W-plastilerle kapatılır.

*** SİKLİK AMP:**

ATP 'den cAMP sentezlenmesi için adenil siklaz ve (Mg⁺⁺) 'ye ihtiyaç vardır.

*** SİKLİK AMP & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

İntrasellüler cAMP 'yi arttıran ilaçlar insan eozinofillerinin kemotaksisini, degranülasyonunu ve apoptozisini inhibe edebilmektedirler. Bununla beraber bu grup ilaçlar hakkında pekçok çelişkili bildiriler yayınlanmaktadır. İntrasellüler cAMP artışıyla eozinofil lökositlerin immünoglobulin aracılı degranülasyonunun inhibe edilebileceğini bildirenler olduğu gibi, cAMP artışının C5a, PAF 'a verilen degranülasyon yanıtını potansiyalize ettiği, FMLP 'ye verilen degranülasyon yanıtını ise açığa

çıkarttığını ifade edenler de vardır. Bu haliyle cAMP 'yi arttıran bileşikler sanki bazı eozinofil fonksiyonlarını aktifliyor gibi görünmektedir. Bir cAMP analogu olan dibütiril cAMP, eozinofillerde GM-CSF 'nin indüklediği hayat süresindeki artışı inhibe edebilmekte ancak GM-CSF 'nin olmadığı ortamda eozinofil yaşam süresini uzatmaktadır. Artmış intrasellüler cAMP düzeyleriyle T helper-1 lenfositlerde IL-2 ve gamma-interferon sentezi önemli ölçüde baskılanmakta fakat T helper-2 lenfositlerde IL-5 sentezi artmaktadır. Bu gözlemler cAMP arttırıcı ajanların eozinofiller üzerinde paradoks etkiler gösterebileceğini göstermektedir.

Teofilin ve PGE2 kuvvetle fakat beta adrenerjik agonistler zayıf bir şekilde eozinofil lökositte intrasellüler cAMP 'yi arttırmaktadır.

*** SIKLIK NÖTROPENİ:**

21 günde bir gelen nötropeni ve ateş vardır.

*** SIKLOFOSFAMİD:**

Karaciğerin mikrozomal enzimleri aracılığıyla aktive metabolitlerine dönüşerek etkisini gösterir. Bunlar: Fosforamid mustard, hidroksi-siklofosfamid ve akrolein gibi maddelerdir. Bu ilaçlar biyolojik olarak önemli bazı proteinleri alkilerler. Akrolein 'in ürolojik toksisitesi vardır. Hemorajik sistite neden olması bu yüzdendir. Uzun süreli düşük doz tedavide en bilinen komplikasyon "hemorajik sistit" tir. Hemorajik sistiti engellemek için bol hidrasyon veya "mesma" kullanılabilir. Mesma, spesifik olarak akrolein ile birleşir. Sistit, ilacın kesilmesiyle birkaç gün içinde iyileşir.

Siklofosfamid oral olarak iyi emilir. Aktivasyon ve yıkımı karaciğerde gerçekleşir. Yarılanma ömrü 6 saattir. Metabolitleri başlıca idrarla atılır. Dozun % 25 'i değişmeden atılmaktadır. Doz per oral olarak 1-5 mg/kg 'dır. Eğer amaç immünosupresyon yaratmak ise 1-2 mg/kg. yeterlidir.

Siklofosfamid myelotoksik bir ilaçtır, anemi, lökopeni, trombositopeni, bulantı, kusma, alopesi yapabilir. Sitotoksik ilaçların kendilerinin bizzat karsinojenik etkileri vardır. Siklofosfamidle uzun süre tedavi edilenlerde lenfoma, lösemi ve mesane kanseri gelişebilir. Siklofosfamid kullananlarda mukoza hasarı nedeniyle yanıcı ağrı veya Herpes zooster enfeksiyonu ortaya çıkabilir. Siklofosfamidin diğer yan etkileri hemorajik sistit, erkekte infertilite, kadında over yetmezliğidir.

*** SIKLOFOSFAMİD & AKCİĞER:**

Siklofosfamid kullanımına bağlı pulmoner fibrozis geliştiğine dair bildiriler mevcuttur. Tedavinin başlamasından 3 hafta-3 yıl sonra dispne, nonproduktif öksürük, subfebril ateş ortaya çıkabilir. BCNU ile birlikte kullanımı sonucu toksisite riski artmaktadır. Tedavi sırasında birlikte kullanılan kortikosteroidlerin toksisite gelişimini azalttığı saptanmıştır. Hastalığın gidişi oldukça değişkendir. İlacın kesilmesiyle spontan iyileşme görülebileceği gibi kortikosteroid ilavesine rağmen bir kaç haftada ölümle de sonlanabilir.

*** SIKLOFOSFAMİD & ENDİKASYON:**

Kortikosteroide ek olarak immünosupressif olarak siklofosfamid kullanılabilir. İmmünosupressif aktivitesi doza bağımlıdır. İlaç hem hücrel hem de humoral bağışıklığı bozmaktadır.

- 1) İdiyopatik intersiyel akciğer fibrozisi
- 2) Poliarteritis nodoza
- 3) Churg-Strauss Sendromu
- 4) Behçet Hastalığı
- 5) Romatoid vaskülit
- 6) Polimiyozit/dermatomyozitin akciğer tutulunda
- 7) Plazma hücreli intersiyel pnömoni
- 8) Lenfositik intersiyel pnömoni
- 9) Sjögren Sendromu
- 10) Pernisiyöz anemi
- 11) Wegener granülomatozisi
- 12) Kronik hepatitle beraber olan lenfositik pulmoner infiltratlarda.....

*** SIKLO-OKSİJENAZ:**

Prostanoid sentezinde görevli bir enzimdir. İki tipi vardır:

- 1) Konstitüsyonel siklo-oksijenaz (COX-1) → Gastrointestinal sistem, trombosit, endotel, mide ve böbreklerde bulunur. Aspirin temel olarak COX-1 'i inhibe eder.
- 2) İndüklenebilen siklo-oksijenaz (COX-2) → Başlıca makrofajlarda bulunur. Enflamasyon ve kontrolsüz proliferasyondan sorumludur. COX-2, normal dokularda çok düşük düzeylerde bulunur. IL-1, TNF-alfa ve büyüme faktörlerinin etkisiyle sentezi uyarılır. Nimesulid, flufenazin, niflumik asid ve mefenamik asidin COX-2 'ye karşı yüksek selektivitesi vardır.

*** SİKLOPENTAN:**

Renksiz, kokusuz, alkol ve eterde çözünen ancak suda çözünmeyen kristal yapıda bir bileşik olup petrolün bileşimine katılır.

*** SİKLOPROPAN: TRİMETİLEN**

Siklopropan uzayda bir düzlem içinde yer aldığından son derece labil bir moleküldür. Siklopropan, piretrin adlı insektisitlerin yapısında yer alır. Yine oksijen gazıyla değişik oranlarda karıştırılarak anestezide inhalasyon maddesi olarak kullanılır. Bu karışım kolaylıkla alev aldığından kullanırken dikkatli olunmalıdır. Siklopropan pulmoner arter basıncını ve pulmoner damar direncini artırır.

*** SİKLOSERİN:**

Geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Tüberküloz basilinin protein sentezi ve hücre duvarı sentezini bozar. Zayıf bakteriyostatik etkilidir. Günlük doz 10-20 mg/kg veya maksimum 1 gram kadardır. Tüberküloz basilindeki alanin rasemaz ve D-alanil D-alanin sentetaz gibi iki mikobakteriyel enzimi kompetitif olarak inhibe eder. Bir dipeptid olan D-alanil D-alanin basil duvarının sentezi için temel bir maddedir.

Gastrointestinal sistemden kolayca emilir. Küçük molekül olduğu için tüm vücut doku ve sıvılarına dağılır. Beyin-omurilik sıvısına geçer. Böbrekler yoluyla yavaş yavaş atılır. Santral sinir sistemi üzerine toksik etkilidir: Konvülsiyon, konfüzyon, depresyon, psikoz, davranış değişiklikleri ve deri döküntülerine yol açabilir. Her bir 250 mg sikloserin için tedaviye 50 mg piridoksin eklenmelidir.

*** SİKLOSPORİN-A:**

Siklosporin-A, 11 aminoasitli siklik bir polipeptiddir. T4 lenfositlerden IL-2 salınımını engeller. T lenfosit sensitizasyon ve aktivasyonunu önler. Kalsiyum-Kalmodulin 'e bağımlı protein kinaz yapımını önler. Otoimmün hastalıklarda 5-7 mg/kg, malinyitelerde 8-25 mg/kg dozunda kullanılmaktadır.

Siklosporin A 'ya lenfosit aktivasyonunu şiddetle baskıladığı için yeni bir antiastmatik ilaç gözüyle bakanlar vardır. Siklosporin, mononükleer hücrelerde IL-5 ve GM-CSF sentezini inhibe eden, eozinofil hayat süresini kısaltan bir ilaç olarak kronik, ciddi, steroid bağımlı astımlılarda kullanılabilir. Siklosporin aslında endotelial ICAM-1, VCAM-1 ve ELAM-1 ekspresyonunu artırarak lökositlerin damar duvarına adezyonunu teşvik eden bir ilaçtır. Buna rağmen siklosporin A ile antijen, PAF 'ın ve siklofosfamidin neden olduğu periferik kan eozinofilisini önlemek mümkündür.

Total kolesterolü % 20, LDL-C düzeyini % 31 oranında artırır. Etkiler tedavini başlangıcını izleyen iki hafta içinde ortaya çıkar. Siklosporine bağlı hiperlipidemi tipi hiperkolesterolemi iken prednizon ve azotiyoprin ile tedavi edilenlerde yaygın olan bulgu hipertrigliseridemidir.

Nefrotoksisite, nörotoksisite, hepatotoksisite, tromboemboli, hipertrikoz, hipertansiyon, parestezi ve tremor gibi yan etkileri vardır. Hem izoniazid hem de rifampisin siklosporin-A düzeyini düşürdüğü için transplant olgularına rutin olarak kemoprofilaksi yapılması pek önerilmemektedir.

*** SİLASTATİN:**

Renal dipeptidaz inhibitörüdür. İmipenemin nefrotoksik metabolitine dönüşmesini engeller.

*** SİLENDROMA:**

Genelde 30-60 yaş arasında, kadınlarda daha sık gözlenen, genelde major ve minor tükürük bezlerinden daha az olarak da lakrimal gland, eksternal oditor kanalın seromüsinöz bezlerinden veya solunum ve sindirim yolu müsinöz glandlarından kaynaklanır. Primer olarak deri, meme ve serviksde lokalize olur. Genelde yavaş büyür ve lokal invazyon gösterir. Trakea bifurkasyonu ve ana bronşlarda

sıktır. Geniş bir kaideyle bronşiyal duvarı ve peribronşiyal dokuyu geniş bir sahada infiltre eder. Metastaz eğilimi yüksektir.

*** SİLİKA: (SiO₂)**

Doğada dört ayrı formda bulunur: Bunlara serbest silika denir ve % 100 SiO₂ içerirler: kuvarz, tridymite, cristobalite, vitreus silika

Feldspar, mika, talk, kaolin ve asbest gibi maddeler ise % 40-70 oranında SiO₂ içerirler. Bunlara birleşmiş silika veya silikatlar denir.

*** SİLİKA & AKCİĞER:**

Silika inhalasyonunun akciğerde parankimal fibrozis yarattığı bilinmekle beraber amfizeme de predispozisyon yarattığı öne sürülmektedir. Diğer yandan 1996 yılında Uluslararası kanser araştırma ajansı kuvarz şeklinde inhale edilen kristal silikanın insanlar için karsinogenik olduğunu duyurmuştur. Silikanın aynı zamanda tip 2 pnömositlerde proliferasyon yapıcı etkisi vardır.

*** SİLİKA & AKCİĞER & KANSER:**

İlk kez 1934 yılında Dible silikozisin akciğer kanseri için bir risk faktörü olabileceğini öne sürmüştür. 1976 'da Ziskind silikozis ile ilgili yazmış olduğu bir derlemede silika maruziyeti ile akciğer kanseri arasında ilişki olmadığını söylemiş ancak bunu destekleyen bir veri birikiminin de olmadığını ifade etmiştir. 1978 'de Selikoff tünel işçilerinde bir araştırma yapmış ve o da aynı kanıda olduğunu belirtmiştir. Oysa Selikoff 'un araştırması silika ile akciğer kanseri arasında bir ilişki olduğunu telkin etmekteydi. Uzun yıllar silika inhalasyonu ile akciğer kanseri arasında ilişkiyi araştıran çalışmalar bir anlamlılık bulsa da genellikle yapılan yorumlar silika ile beraber olan başka minerallerin (radon,arsenik) bu etkiden sorumlu olabileceği şeklindeydi. İlk kez 1983 yılında Martin Holland silikanın hayvanlar için karsinogenik olduğunu göstermiştir. Ancak silika inhalasyonu sıçanda maliyın tümörlerin sıklığını arttırmakla beraber farelerde aynı etkiyi oluşturamamıştır. Uluslar arası Kanser Araştırma Ajansı 1987 'de silikayı olası (ispatlanmamış) bir insan karsinogeni olarak sınıflamış ancak 1996 'da aynı kurum bu ajansı ispatlanmış karsinogen olarak kabul etmiştir. 1990 'da doktor Umberto Saffiotti ve arkadaşları silikanın karsinogenik etkisinin mekanizmalarını açıklamışlardır.

İntraperitoneal silika enjeksiyonu kemik iliği hücrelerinde mikronukleus formasyonunu tetikleyemezken intratrakeal silika verilmesi tip 2 pnömositlerde gen mutasyonunu indükleyebilmektedir. Silikanın indüklediği enflamasyonda sitokinler ve serbest oksijen radikalleri de rol almaktadır. Dolayısıyla hücreler silikanın direkt mutajenik etkisine olduğu kadar bu tür radikallerin genotoksik etkilerine de maruz kalacaklardır.

*** SİLİKA & MARUZİYET:**

Değişik desenlerin yapıştirıldığı cam parçaları üzerine basınçla püskürtülen özel kum tozu ile vitray yapanlarda akut veya subakut silikozis görülebilir. Toz deterjan yapanlarda akut silikozis oluşabilir. Yine tünel işçileri kapalı ortamda yüksek oranda silika soluduklarından subakut silikozis görülebilir. Su kullanmadan kaşık, çatal gibi mutfak eşyalarını parlatanlarda veya kesici alet bileyenlerde de silikozis gelişebilmektedir.

Çevresel kökenli silikozis, çöllerde kum fırtınasına tutulanlarda, kuyu veya mezar kazarlarda da bildirilmiş olup bunlar "çöl akciğeri" olarak bilinmektedir. Taş ocakları, kalay, nikel, uranyum, gümüş, altın gibi ağır metal madenlerini içeren çok sayıda meslek grubunda silika ile karşılaşılabilir.

*** SİLİKAT:**

Feldspar, mika, talk, kaolin ve asbest gibi maddeler % 40-70 oranında SiO₂ içerirler. Bunlara birleşmiş silika veya silikatlar denir. Çünkü alüminyum ve magnezyum oksitlerin silika ile yaptıkları bileşiklerdir. Asbest haricindeki silikatlar progressif akciğer fibrozisi yapmazlar.

*** SİLİKON:**

Doku yumuşaklığında, kimyasal etkisi olmayan, travma, ısı ve sterilizasyona dirençli bir maddedir. Fabrikasyonu ve şekil verilmesi kolaydır. Kanserojen etkisi yoktur. Allerji, aşırı duyarlılık, yabancı cisim reaksiyonuna yol açmaz. Düzgün burun sırtı yapmak, burun ucunu kaldırmak, kolumellayı uzatmak için, fasiyal hemiatrofide kaybolmuş yanağı yeniden oluşturmak için kullanılır. Kulak kepçesi

şeklinde formları da vardır. Silisyum, oksijen, organik gruplar arasında zincir ve çapraz bağlar vardır. Bu zincirler, polimerin gücünü, sertliğini, esnekliğini belirler. Mesela sıvı silikonlarda az sayıda çapraz bağları olan kısa zincirler vardır. Silikon emplantların çevresinde dev hücrelerin granülom oluşturabilmesi için, mikropartiküllerin 80 mikron veya daha küçük olması gerekir. Silikon otoklava müsaittir.

*** SİLİKOTÜBERKÜLOZ & KLİNİK:**

Silikozislerde aktif tüberküloz görülme oranı % 5-43 gibidir. Silikozisli hastaların 1/3 'nden fazlasında 5 yıllık süre içinde akciğer tüberkülozu gelişmesi beklenmektedir. Yalancı negatif kültür insidansı silikotüberkülozlularda oldukça sıktır. Silika, dokularda tüberküloza karşı direnci azaltır. Bu olgularda ekstrapulmoner tüberküloz prevalansı düşüktür. Bu durum tüberküloz odaklarının silikotik fibröz dokuyla çevrili olmaları nedeniyle basillerin kan dolaşımına geçememeleriyle açıklanmak istenmiştir.

*** SİLİKOTÜBERKÜLOZ & PROFİLAKSİ:**

Kuvartz içeren tozlara maruz bırakılan kobayların, BCG 'nin içindeki basillere karşı dirençlerinin azaldığı gösterildiğinden, silikozlularda BCG kontrendikedir. BCG 'nin, silikozluları tüberküloza karşı korumadığı gibi aksine tüberküloz gelişimini hızlandırdığı ve silikozisi daha ağırlaştırdığı ileri sürülmektedir. Bu olgulara 6 ay-1 senelik INH profilaksisi veya 2 yılda ikişer aylık INH tedavisi verilmesi en uygun seçeneklerdir. Tüberkülin testi (+) olan silikozisliye 1 yıl süreyle 300 mg. INH verilmelidir.

*** SİLİKOTÜBERKÜLOZ & RADYOLOJİ:**

Snidere 'a göre şu bulgular silikozisli bir olguda tüberküloz tanısını kuvvetle düşündürmelidir:

- 1- Üst akciğer alanlarında birden ortaya çıkan yeni infiltrasyonlar
- 2- Nodüllerin birleşmesi
- 3- Bronşiyal stenoz
- 4- Plevral veya perikardiyal efüzyon
- 5- Bir fissüre sınırlı, yoğun, retraksiyon göstermeyen bir opasitenin görülmesi
- 6- Konglomere olan lezyonların içinde iç duvarı düzensiz bir kavite belirmesi

Özellikle üst zonlardaki nodüllerin birleşmesi, plevral efüzyon, fissürle sınırlı massif unilateral opasitenin ortaya çıkması, konglomere nodül içinde düzensiz ince kenarlı, özellikle tek bir kavitenin oluşması silikozisli bir hastada tüberkülozu düşündürmelidir. Kaviteleşme nadiren silikotik nodülün iskemik santral nekrozu sonucu olabileceği gibi genelde tüberküloz lehinedir.

Tüberküloz enfeksiyonu, silikoziste lezyonların konglomerasyonuna sebep olan en başlı etkindir. Bir silikoziste klinik durum birden ağırlaştığı veya hızlı bir radyolojik progresyon görüldüğü vakit araya tüberkülozun karıştığından şüphelenilmelidir. Silikotüberkülozun patolojik özelliği yaygın fibrotik kitlelerdir. Kaviteleşme eğilimi fazladır. Amfizem çok defa vardır.

*** SİLİKOTÜBERKÜLOZ & TANI:**

Masif lezyonlara sahip kişilerde histolojik olarak % 60 oranında tüberküloz tespit edilmektedir fakat bu vakalarda balgamda tüberküloz basili ancak % 2 oranında bulunabilmektedir. Masif fibrozis, tüberküloz lezyonlarını sarıp bronşla ilgisini keserek silikotüberkülozda balgama basil geçişine engel olur.

*** SİLİKOTÜBERKÜLOZ & TEDAVİ:**

Silikotüberküloz standart kemoterapiye saf tüberküloz kadar iyi cevap vermez. Bunun, antitüberküloz ilaçların silikotik nodüllerin içine iyi penetre olamaması ve makrofaj fonksiyonlarındaki bozukluk sonucu olduğu sanılmaktadır. Bu nedenle silikotüberkülozda tedavi süresinin 2-3 ay daha uzatılması uygundur. Hücum döneminde 2 ay INH, RMP, PZA, SM ile başlayıp idamede INH, RMP kullanılan rejim ile 6 aylık tedavide % 22 nüks, 8 aylık tedavi ile % 6-7 nüks görülmüştür. Bu nedenle antitüberkülo ilaçlarla tedavi süresi en az 8 aya uzatılmalıdır.

Uzun süreli ve yoğun tedaviye rağmen tüberkülozun silikozlularda nüksler göstermesi nedeniyle, en azından izoniazidin ömür boyu verilmesi ve tedavileri kesilen hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir.

*** SİLİKOZİS:**

Silikozis, solunabilir büyüklükteki (0,5-5 µm çaplı) silika (silikon dioksit) partiküllerinin inhalasyonu ile oluşan bir akciğer fibrozisidir. En sık görülen pnömokonyozdur. Genellikle alfa kuvarz ve daha az sıklıkla kristobalit ve tridimit formundaki kristalize silikanın inhalasyonu sonucu oluşur. Silikozise neden olan silisyum dioksit yada silika (SiO₂) dünyada en bol bulunan mineraldir.

*** SİLİKOZİS & AYIRICI TANI:**

Sarkoidoz, idiyopatik intersisyel pnömoni, hemosiderozis, alveoler proteinozis, kollajenoz, histiyositozis-X, pasif konjesyon, fungus hastalıkları, lenfanjitik karsinomatoz ayırıcı tanıda hatırlanması gereken hastalıklardandır.

*** SİLİKOZİS & EPİDEMİYOLOJİ:**

Amerikan Ulusal İşçi Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsünün (NIOSH) verilerine göre ABD'de 1.2 milyon kişi silikaya maruz kalmakta, maruz kalan kişilerin yaklaşık %5-6 'sında değişik derecelerde silikozis saptanmaktadır. Yapılan çalışmalarda 0,1 mg/m³ ve üzerindeki kuvars maruziyetinin silikozise yol açabildiği gösterilmiştir.

*** SİLİKOZİS & KLİNİK:**

Silikozis oluşumu ve ilerlemesi, silika maruziyeti kesildikten sonra da ortaya çıkabileceğinden hastalığın gerçek prevalansı bilinmemektedir. Madende çalışan her işçinin akciğerinde silisyum depozitleri mevcuttur fakat hastalık ancak bir kısmında meydana gelir. Silikozisin akut, akselere ve kronik olmak üzere 3 formu vardır. Akselere formun klinik bulguları, semptom ve patolojisi kronik form ile aynıdır. Kronik silikoziste silikaya 10 yıldan uzun süreli, akselere silikoziste 5-10 yıllık bir maruziyet varken akut silikoziste maruziyet süresi birkaç ay ile 5 yıl arasında değişmektedir.

Kronik silikozis asemptomatik olabilir veya kronik öksürük ve egzersiz dispnesi ile sinsi bir başlangıç gösterebilir. Genellikle silika maruziyeti süresi 15 yıldır. Daha çok üst zonları tutan yuvarlak (özellikle q ve r tipinde) opasiteler vardır. Silika tozları kronik bronşite neden olabilir ve bronş ağacında distorsiyonlar meydana getirebilir. Hemoptizi, göğüs ağrısı ve çomak parmak nadirdir. Plevral tutuluş varsa yan ağrısı olur. Bu hastalarda pnömotoraks olursa zemindeki fibrozis nedeniyle ekspansiyon kusuru izlenebilir. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif veya obstrüktif bozukluk görülebilir. DLCO düşmüştür. Radyolojik bulgularla solunum fonksiyon testleri arasında iyi bir korelasyon yoktur. Silikozisli hastaların 1/3 kadarında RF veya ANA (+)'dir. Bu olgularda skleroderma gibi otoimmün hastalıklarla beraberlik tarif edilmiştir (Steenland K, Goldsmith DF. Am J Ind Med 1995; 28: 603-8).

Akut silikoziste tipik semptom ağır dispnedir. Halsizlik ve kilo kaybı buna eşlik edebilir. Radyolojik olarak alt zonlarda diffüz alveoler opasiteler vardır. Bu opasiteler hava bronkogramı içerebilirler. Solunum fonksiyon bozuklukları akut silikoziste daha belirgindir. Histolojik bulgular alveoler proteinozis ile uyumludur. Akut silikozis olguları progresif masif fibrozis ve hızla hipoksemik solunum yetmezliğine girerek ölürlür. Bazı araştırmacılar bu olgularda total akciğer lavajı gibi agresif tedaviler önermektedir. Akut silikozis, Nocardia ve mantar enfeksiyonlarına karşı eğilim kazandırabilir.

*** SİLİKOZİS & MARUZİYET:**

Ülkemizde silikozisin en sık görüldüğü alanlar, başta kömür olmak üzere maden ocaklarıdır. Yeraltı ocaklarında kömür, civa, bakır vs 'e ulaşmak için öne çıkan büyük kayaların delinerek patlatılması gerekir. Bu işi yapanlara lağımçı denir. Bunlar ellerindeki bir metreye yakın matkaplarla kayaları delerler. Bu esnada etraf yoğun taş tozu ile kaplanır. Lağımçılara göre en çok toz çıkaran "mercimek taşı"dır. Bu taşlar kuvarz içermektedir. Büyük kayanın içine yerleştirilen patlayıcı madde dışarıdan kumandayla patlatılır. Bu sırada odanın içi toz duman içindedir. Eğer delinen taş kuvarz türü ise ve lağımçı delmeyi sulu yapmıyorsa veya maske kullanmıyorsa çok fazla silika soluyacağı için hastalanma şansı fazladır.

Çakmak taşı yontucu, kesiciler, havuza alınmış gemilerin temizlenmesi, çanak-çömlek yapımı, emayecilik, ateş tuğlası kullanımı, kiremit, tuğla, çimento üretimi, kazan içi temizliği, lastik ve boya

endüstrisi işçileri, karayolu veya demiryolu yapımında çalışanlar, baraj inşaatı ve tünel yapımında çalışanlar, döküm temizleyicilerinde, cam, vitray ve seramik sanayinde hammaddeyi kırma ve öğütme işinde çalışanlar, kuvarz değirmenlerinde çalışanlar silikozis için risk grubundadır. Kum püskürtme işleri, dış teknisyenleri silikozis açısından risk altındadır (Kartaloğlu Z ve ark. Yonsei Med J 2003; 44: 169-73).

*** SİLİKOZİS & PATOLOJİ:**

İlk histopatolojik bulgu respiratuvar bronşiyol yakınındaki, toz fagosite etmiş makrofajların birikim yerindeki fibroblastik reaksiyondur. Bu reaksiyon hiposellüler, hyalinize bir fibröz doku oluşumuyla sonuçlanır. Daha sonra bunun etrafını konsantrik olarak, hücreden zengin fibröz doku tabakaları kaplar ve böylelikle tipik silikoz nodülü meydana gelir. Silikozis nodülünün ortasındaki alan asellüler olmakla beraber değişik miktarda SiO₂ partikülleri vardır. Bununla birlikte konsantrik fibrozis katları tozdan fakirdir. Silisyum oksit partikülleri polarize ışıktaki birefrenjan cisimcikler olarak gözükürler. Fakat daha dışta çember şeklinde ikinci bir toz tabakası saptanır. Silikotik nodül dış katmanında retikülün lifleri içeren bir bağ dokusu çevreler. Saf silikoziste, kömür madencileri pnömokonyozunun aksine nodüllerin etrafındaki akciğer parankimi çok defa normaldir ve amfizem belirtileri izlenmez. Tozla devamlı temas silikotik nodülleri gevşetir ve sayılarını arttırır. Silikotik nodüller sadece akciğerde görülmez. Servikal lenf bezlerinde, visseral plevrada, karaciğerde, dalakta ve böbreklerde de silikotik nodüllere rastlanmaktadır.

Silikayı fagosite eden makrofaj lizise uğrayarak enflamasyona neden olur yada silikanın yüzey özellikleri makrofajlardan sitokinlerin salınmasına yol açar. Bu da inflamatuvar hücrelerin yoğunlaşmasına ve kollagen birikimine neden olur. Silikoziste görülen konglomeratif fibrotik kitleler silikanın neden olduğu enflamasyonun bir sonucudur.

*** SİLİKOZİS & PROFİLAKSİ:**

Taze işlenmiş silika tozları, beklemiş silika içeren tozlardan daha toksiktir (Vallyathan V et al. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1213-9). Maden ocaklarında nemlendirmenin sağlanması, maske ve başlık kullanımı, silika içeren aşındırıcıların mümkünse kullanılmaması, etkili havalandırma, toza maruziyet süresinin sınırlandırılması, silikozise karşı yüksek risk taşıyan şahısların periyodik radyolojik kontrollerinin yapılması sağlanmalıdır.

Silikozisin tüberküloza eğilim kazandırması özellikle akut ve akselere olgularda daha belirgindir. Bu nedenle silikozis hastalarına izoniazid ile tüberküloz kemoprofilaksisi önerilmektedir. Silikozisli hastalarda BCG aşısı tüberküloz oluşumunu engellemede yetersiz olup hastalığın prognozunu kötüleştirdiğinden kontrendike kabul edilmektedir. Standart rejim 6 ay olmakla beraber bu sürenin 1 yıl olması gerektiğini savunanlar vardır.

*** SİLİKOZİS & PROGNOZ:**

Silikoziste prognozu kötü etkileyen faktörler: Tanı sırasındaki yaşın genç yaş grubuna girmesi (45 yaş altı), silikozisin radyolojik yaygınlığının fazla olması, tüberkülozun eşlik etmesidir.

*** SİLİKOZİS & RADYOLOJİ:**

Başlangıçta ilk belirti retiküler tipte lineer gölgelerdir. Daha sonra ufak silikozis nodülleri, çoğu kez subapikal bölgeden başlarlar. Genellikle yuvarlak küçük opasiteler (p, q, r) ve A, B, C türünde büyük opasiteler görülebilir. Çapları 1.5 mm 'den az alanlar "p", 1.5-3 mm olanlar "q", 3-10 mm olanlar "r", 1-5 cm olanlar "A", toplam yüzeyi sağ akciğer üst alanından daha fazla olanlar "B" ve daha büyükleri "C" harfi ile sembolize edilir. Bu opasitelerin yoğunluğu ayrıca grafideki yoğunluk derecesine göre hafiften ağıra 1-2-3 diye sınıflandırılır. Çapı 1.5 mm.'ye kadar olan opasiteler punktiiform, 1.5-3 mm. arasında olanlar nodüler olarak isimlendirilir. Kronik silikoziste 1 cm 'den büyük yuvarlak opasiteler birleşerek konglomeratları oluşturur. Nodüler ve konglomerat silikozis plevral kalınlaşma ve diyafragmatik çekintilerle beraberdir. İlerlemiş silikozda amfizem belirtileri ortaya çıkar. Büllerin yırtılmasıyla spontan pnömotoraks gelişebilir. Konglomerattaki kavitasyon iskemik nekroza da bağlı olabilmekle beraber tüberkülozu akla getirmelidir.

Kronik vakalarda hiluslarda lenf bezi büyümeleriyle birlikte yumurta kabuğu şeklinde lineer kalsifikasyonlar görülür. Büyük dansitelerin bazıları her iki üst lobda kanat şeklinde yerleştiğinden bunlara "melek kanadı" denir.

* SİLİKOZİS & TANI:

Tanı için hastadan meslek öyküsü alınması, pnömokonyoz ile uyumlu radyolojik bulguların saptanması ve bu radyolojiye neden olacak başka patolojinin olmadığı gösterilmesi gerekir.

* SİLİKOZİS & TEDAVİ:

Silikozisin tedavisinde aerosilize alüminyum, polivinil piridin-N-oxide (koruyucu etkili bir polimer), tetranidine (antifibrotik etkili) gibi bazı şelasyon yapıcı ajanlar kullanılmış ancak başarılı olamamışlardır.

* SİLİMANİT:

Porselen yapımında kullanılan bir alüminyum silikattır. Akciğerde retiküler fibrozis yapar.

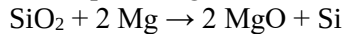
* SİLİSYUM & BİYOLOJİ:

Silisyum bakteriler için temel bir elementtir. Silisyumsuz diyetle büyütülen civcivlerde gelişimin yeterli olmadığı ve bağ dokusu malformasyonları gösterdikleri söylenmektedir. Silisyum kemik ve bağdoku proteoglikanlarının yapısına girer ve glikozaminoglikan metabolizmasında önemli fonksiyonları vardır.

Diyaliz tüpleri bir silikon polimeriyle kaplı olduğundan, diyaliz uygulanan hastaların serum silisyum düzeyleri daha yüksektir. Su içme, silisyum alma anlamına gelir. Sindirim yoluyla alınan silisyumun çoğu hidrolize olarak silisik aside dönüşür ve idrarla atılır.

* SİLİSYUM & KİMYA:

Atom numarası 14 olan silisyum yer kabuğunun % 27 'sini oluşturmaktadır ve bu oran oksijenden (% 48) sonra ikinci sırayı almaktadır. Silisyumun çok az metalik özellikleri vardır. Silisyum metal gibi parlak olup elektriği az iletir.



Yukarıdaki tepkime sonucu oluşan silisyum esmer renkli bir tozudur. Silisyum dökme demir içine % 10-11 oranında konulursa mukavemeti artırır. SiO_2 'ye kimyada "silis" adı verilir. Silis doğada hem billuri hem de amorf şekilde bulunabilir. Billuri forma kuvarzı örnek verebiliriz. Silis camı çizilecek sertliktedir. 1700 santigrad derecenin üstünde yumuşar ve sıvılaşır. Suda erimez. Yalnız CO_2 'li ve HCl 'li sıvılarda biraz erir. Gayzer denilen sıcak su kaynakları silisi erittiklerinden çıktıkları yerde CO_2 uçarak "gayzerit" adı verilen silis tabakaları oluşur.

Silisyum bileşikleri deodorantlara "kuruluk" sağlama amacıyla kullanılmaktadır. Her tür kozmetik madde, saç ürünleri, traş kremi ve kolonyalar silisyum içerir.

* SİLO İŞÇİLERİ HASTALIĞI:

İnert N_2O dışındaki nitrojen oksit gazları (NO , NO_2 , N_2O_4 , N_2O_5) suda erimeyen ve respiratuvar bronşiyol ve alveollerde toksisite gösteren gazlardır. Tahıl silolarında, bozulmuş veya kimyasal maddelerle kontamine ürünleri taşıyan, depolayan veya karıştıran işçilerde NO_2 solunmasıyla ortaya çıkan hastalığa "silo işçileri hastalığı" denir.

* SİLO İŞÇİLERİ HASTALIĞI & ETİYOLOJİ:

Bu hastalık, nitrogliserinin kullanıldığı kapalı maden ocaklarında, nitrik oksidin kullanıldığı işyerleri (kuyumculuk, bakırcılık), nitrosellüloz ve plastiklerin yavaş yanmalarının olduğu yerlerde de akciğer ve küçük havayollarında patolojik değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Öte yandan üzeri kalın selüloz ile kaplı elektrotların kullanıldığı elektrik kaynağı veya asetilen kaynağı işçilerinde de kronik nitrik oksid zehirlenmesi görülebilir.

* SİLO İŞÇİLERİ HASTALIĞI & KLİNİK:

Hastalık akut dönemde akciğerlerde konjesyon ve nonkardiyojenik pulmoner ödem tablosuyla kendini gösterir. Kronikleştiği takdirde sahneye bronşiyolitisi obliterans hakim olur. Bronkospazm, laringospazm, refleks solunumsal arrest ve basit asfiksi ölümün temel nedenidir. Akut hafif maruziyette öksürük, görsel bozukluklar, dispne, hemoptizi, bulantı, kusma, siyanoz, baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, bilinç kaybı ortaya çıkabilir.

*** SİLO İŞÇİLERİ HASTALIĞI & PATOGENEZ:**

Azot oksitleri akciğer periferine ulaşınca burada su ile birleşerek nitrik ve nitroz asidlere dönüşürler. Bunlar şiddetli doku zedelenmesine neden olan güçlü oksidan maddelerdir.

*** SİLO İŞÇİLERİ HASTALIĞI & TEDAVİ:**

Hasta hastanede 48 saat gözlem altında tutulur. Kan gazları izlenir, gerekirse oksijen desteği gerekebilir. Prednizolon 40-60 mg/gün başlanıp klinik tablo düzeldikçe doz kademeli olarak azaltılır. Kortikoterapinin iki aya kadar uzatılması önerilmektedir. Nadiren bronkodilatatörler gerekir. Methemoglobinemi için metilen mavisi kullanılır. Genel anestezi uygulanacaksa anestetik olarak azotoksit kullanılmamalıdır.

*** SİLYA & FİZYOLOJİ:**

Sperm hayvancığının flagella 'sı da aynı yapı ve kontraktıl mekanizmaya sahiptir. Ancak çok daha uzun olduğu gibi kamçı hareketleri yerine sinüzoidal dalga hareketleri yapar. Konkaların önünde siller nostrile doğru, arkasında farinkse doğru çarparlar. Siller dakikada 1000-1500 defa ritmik olarak titreşirler. Silli epiteller arasında senkron bir koordinasyon vardır. Asetilkolin, zayıf asitler, inorganik iyonlar, lokal anestetiklerin düşük konsantrasyonlarıyla siller uyarılır. Alkol, sigara dumanı, nemin azalması ise sil hareketini inhibe eder. Bazı bakteriler silya hareketini inhibe eden faktörler salgırlar. Pseudomonas aeruginosa piyosiyanın, 1-hidroksi-fenazin ve ramnolipid üretirken Streptococcus pneumonia pnömolizin üretmektedir.

*** SİLYA & MORFOLOJİ:**

Silya, hücre membranı altındaki "bazal cisim"den çıkar. Ortada 1 çift, çevresinde 9 çift fibril vardır. Fibriller, mikrotübüllerden yapılmıştır. Periferik fibriller, bir tam bir parsiyel mikrotübül den oluşmuştur. 9 çift periferik fibril protein köprülerle santral fibrillere bağlanmıştır. Bağlantılarıyla birlikte tüm fibriller "aksonem" adını alırlar. Silyanın santral aksisine aksonem denir. Aksonem dışındaki tüm yapılar harapansa da silya kamçılama devam eder. Silya hücreden ayrılrsa bile hareket devam eder.

Dış mikrotübüllerin çevresinde "dynein" adı verilen proteinden yapılmış, saat ibresi yönünde dizilmiş bulunan iç ve dış kollar ve dış mikrotübüller arasında "nexin" bağları yer almaktadır. Dış mikrotübüllerden santral mikrotübüle doğru uzanan ve onu çevreleyen radyal spoke 'lar iç ve dış mikrotübülleri birbirine bağlar. Dynein kolları ATPaz aktivitesine sahiptir. Silyanın hareketi için gerekli motor kuvveti oluşturarak mikrotübüllerin birbiri üzerinde kaymasını sağlar. Nexin bağları aksonemin yapısının devamlılığından radyal spoke 'lar ise kayma-bükülme mekanizmasında rol oynarlar. Radyal spoke 'lar mikrotübüle benzeyen bir proteinden yapılmışlardır. Silya aktivitesi sırasında periferik tübüller hücrenin içine doğru girerler. Silyanın bükülme hareketi periferik fibril çiftleri arasındaki aktif kayma hareketinin bir sonucudur.

Dynein kollarının yokluğu veya kısa olması, santral kılıfın olmaması, periferik mikrotübüllerin santral pozisyonda olması ve nexin bağlarının yokluğu immotil silya sendromuna yol açabilir.

*** SİLYA & TARİHÇE:**

Silya kelimesi, ilk kez 1876 yılında F.O. Muller tarafından, hücre yüzeyinden uzanan saç şeklindeki yapıları belirtmek amacıyla kullanılmıştır. Hareketli respiratuar silya, 19. yüzyılın başlarında tanımlanırken, mukosiliyer transport kavramı ilk kez 160 yıl kadar önce dile getirilmiştir.

*** SİMON FOKÜSÜ:**

Her ne kadar kalsifikasyon içerirse de dorman basiller bulundurabilir. Yıllar sonra bu basillerin üremeye başlamaları ile erişkin tipi akciğer tüberkülozu meydana gelebilir. Kalsifiye olmuş ufak apikal lezyonlardır.

*** SİMS POZİSYONU:**

Sol-lateral decubitus pozisyonudur.

*** SİNAPS DENSİTESİ:**

Gençlerde sinaps dansitesi yaşlılardan % 20 daha fazladır. Bazılarına göre sinaps dansitesi, demansın derecesiyle ilişkili en güçlü parametredir. Yaşlılarla Alzheimer hastalığı olanlar arasındaki sinaps dansite farkı % 45 civarındadır.

*** SİNDAKTİLİ:**

Parmakların arasında vepler vardır. Hasta en kısa zamanda opere etmelidir.

*** SİNEKARDİYOĞRAFI:**

Saniyede 50-200 resim çeker.

*** SİNGER NODÜLÜ:**

Kord vokallerin üzerindeki organize hematomlardır. Çok büyük ihtimalle vokal travmaya bağlıdır.

*** SİNİR SİSTEMİ & NORADRENERJİK:**

Santral sinir sisteminin etkin bir şekilde rejenere olma yeteneğine sahip tek parçasıdır. Norepinefrin arka hipotalamusta nukleus arkuvatusta LRH sentezini indükler. Norepinefrin başlıca Locus seruleus lokalizasyonunda yoğunlaşmıştır. Noradrenalin 'in santral sinir sistemindeki etkileri anksiyete, uyanıklılık ve uyarılabilirlikte artıştır. Noradrenerjik sistem ve CRH sistemleri birbirlerini potansiyalize eder. Her iki sistem GABAerjik, opioid peptiderjik ve glukokortikoidlerle inhibe olur.

*** SİNOATRİYAL DÜĞÜM:**

Sağ atriyumda vena kavanın açılma yerinin hemen önünde yerleşmiş, 1.8 cm çaplı küçük bir nodüldür.

*** SİNOVİT:**

Basit travmatik sinovitte yüklenme olmaksızın eklem hareketlerine aynen devam edilir.

*** SİNOVYAL SARKOM:**

Histolojik olarak üç ayrı subgrup (monofazik epitelyal, monofazik spindle, bifazik) içeren bu lezyonlar en sık yumuşak dokularda izlenmekle birlikte abdominal duvar, özefagus, oral kavite, özefagus, boyun, mediasten, plevra ve akciğerde de görülebilmektedir.

Akciğerin monofazik sinovyal sarkomlarının çapı 0.5-20 cm. arasında değişmektedir. Monofazik spindle hücreli olan histolojik olarak hemanjiyoperisitoma benzer. Elektron mikroskopunda iyi gelişmiş desmozomlar vardır. Mezotelyoma ve spindle cell karsinomdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Roberts ve Kaplan adlı araştırmacılar iki monofazik pulmoner sinovyal sarkom olgusunda x;18 translokasyonu tarif etmişlerdir.

*** SİNTİGRAFI & AKCİĞER & PERFÜZYON:**

Perfüzyon sintigrafisi 1964 yılında bulunmuştur. Radyoaktif Teknesyum-99 m ile işaretli insan albümin makroagregatları kullanılır. Bu partiküllerin süspansiyonu supin pozisyonda yatan hastaya intravenöz enjekte edilir. Her enjeksiyonda 100.000-400.000 albümin makroagregatı verilir ve bunların binde biri arteriyollerde tutulur. Normal yetişkin akciğerinde 300 milyon prekapiller arteriyol ve 300 milyar kapiller bulunmakta ve prekapiller arteriyollerin sadece binde biri geçici olarak bloke olmaktadır. Yeterli bir görüntüleme için yetişkin hastalara minimum 60.000 partikül verilmelidir. Söz konusu partiküllerin çapı 10-50 mikrondur. Akciğer kapillerlerinin çapının 9 mikron civarında olduğunu düşünürsek bu partiküller mikroemboli gibi davranırlar ve pulmoner kapillerler veya prekapiller arteriyollerde takılırlar. Partiküllerin yaydığı iyonizan radyasyon dışarıdaki bir gamma sintilasyon kamerası ve paralel delikli kolimatör aracılığıyla toplanıp ölçülür. Her görüntü için 300.000-1.000.000 arasında sayım alınır. Bu sayede pulmoner arteriyel perfüzyonun dağılımı gözlenmiş olur. Bu partiküller 6 saniye içinde dolaşımdan çekilip retikuloendotelial sistem tarafından yok edilirler. Radyoaktiviteleri ise yarı ömürleri ile ilgili olarak 2-6 saat sürer. 6 açıdan grafik alınır:

1) Anterior 2) Posterior 3) Sol lateral 4) Sağ lateral 5) Sol posterior oblik 6) Sağ posterior oblik

Bir perfüzyon sintigrafisi, her zaman aynı tarihli bir akciğer grafisiyle incelenmelidir. Pozitif perfüzyon sintigrafisinin en büyük dezavantajı spesifitesinin düşük olmasıdır. Akciğer grafisinde opasite

meydana getiren her hastalık perfüzyon sintigrafisinde bir defekt meydana getirir. Destruktif enfeksiyöz olaylar (tüberküloz), akciğer bülleri, fokal hipoventilasyon, amfizem, kanser, atelektazi, infiltrasyon, plörezi perfüzyon defektine neden olur. Ayrıca sarkoidozis ve bazı intersisyel akciğer hastalıklarında pulmoner arterlerde nonembolik oklüzyon olduğunu unutmamak gerekir. Akciğer perfüzyon sintigrafisi çapı 3 mm. ve üzerinde olan damarlardaki blokajı göstermede oldukça sensitiftir. Bununla birlikte santral obstrüksiyonu göstermekte nisbeten başarısızdır.

Lober perfüzyon defekti veya multipl segmenter perfüzyon defektleri, normal ventilasyonla beraberse % 90 pulmoner embolidir. Bunun tersine nonsegmenter veya subsegmenter defektler ventilasyonla uyumluysa pulmoner emboli olasılığı (% 25-36) düşüktür. Klinik şüphe olup sintigrafisi yüksek olasılıklı gelen hastaların % 87-96 'sında pulmoner emboli vardır. Klinik şüphe olmayıp düşük olasılıklı sintigrafi gelen olguların % 2-6 'sında pulmoner emboli vardır. Perfüzyon defektinin radyografik infiltrasyondan büyük olması da emboliyi destekleyebilir. Fakat en iyisi bu olgulara pulmoner anjiyografi yapmaktır.

*** SİNTİGRAFI & AKCİĞER & VENTİLASYON:**

İnhalasyonla verilen radyoaktif maddenin ışıınımı dışarıdan gamma-kamerayla ölçülür. Ksenon-127, Ksenon-133, Teknesyum-99m DTPA (dietilen triamin penta asetat), rubidyum-81 kullanılabilir. Kripton-81m, teknesyuma göre daha iyi imajlar verir ama pahalıdır ve elde tutulması güçtür. Rubidyum-81 'in ise yarılanma ömrü 4.6 saattir. Perfüzyon sintigrafisinden önce yapılan ventilasyon sintigrafisi, defektleri gizleyebilir. Subsegmenter perfüzyon defektleri olan olgulara ventilasyon sintigrafisi yapılmasına gerek olmadığı bildirilmiştir.

*** SİNÜS & MAKSİLLER:**

Maksiller sinusların toplam hacimleri 15 ml. kadardır. Meatus nasi medius 'a açılırlar. Dental sepsis, barotravma ve fasiyal injury 'de maksiller sinus ilk hedeftir.

*** SİNÜS & PARANAZAL:**

Paranasal sinuslar sfenoid, frontal, maksiller ve etmoid sinuslardan oluşurlar. Paranasal sinuslar intrauterin hayatta burun mukozasının komşu kemiklere doğru yaptığı girintilerden meydana gelirler. Tam anlamıyla adolesan dönemde gelişirler. Mukus sekrete eden silli kolumnar epitelle döşelidirler. Normalde sterildirler. Sinusların toplam hacmi 80 ml. kadardır. Sfenoid sinus-meatus nasi superior 'a, maksiller sinus ise meatus nasi medius 'a açılır. Enfekte sinus materyalinin akciğerlere aspirasyonu ile havayolu hiperreaktivitesi oluşturmaktadır.

*** SİNÜS HİSTİYOSİTOZİS:**

Genellikle çocuk ve adolesanları tutan, masif, ağrısız, bilateral servikal lenf nodu büyümesi, ateş, lökositoz, yüksek eritrosit çökme hızı ve poliklonal hipergammaglobulinemi ile karakterize bir hastalıktır. ABD, Batı Avrupa ve siyah ırkta sıktır. Servikal lenf bezleri en sık tutulmakla beraber diğer lenf bezleri de tutulabilmektedir. Diğer yandan olguların % 25 kadarında ektranodal tutulum (göz, baş-boyun, üst solunum yolu, cilt, cilt altı, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, tiroid vb.) gözlenmektedir.

Lenf bezleri makroskobik olarak perinodal fibrozis ile örtülüdür. Kesit yüzleri yağ içeriğine bağlı olarak gri-altın sarısı renktedir. Mikroskobik olarak sinüsler genişlemiş, içlerinde lenfosit ve plazmositlere ek olarak çok sayıda nötral lipid yüklü, geniş berrak sitoplazmalı, büyük veziküler nüveli, belirgin pseudopodlara sahip histiyositler bulunmaktadır. Bu histiyositler içinde eritrosit veya lenfosit fagosite edilmiş olması nerdeyse tanısalıdır. Birbeck granülleri veya viral partiküller içermeyen bu histiyositler S100 boyası ile kuvvetle boyanırken CD1a ile boyanmazlar. Az bir olguda sinüsler içinde nekroz veya küçük abse odakları görülebilir.

Hastalık çok yavaş seyirlidir. Spontan regresyon (% 20) sıktır. Maliyn transformasyon bildirilmemiştir. Genellikle tedavide bekle-gör prensibi uygulanır. Semptomatik olgularda 2 mg/kg prednison en az 1 ay süre ile uygulanır.

Ayrıcı tanıda malign histiyositozis, hemofagositik sendromlar, nonspesifik sinuzal hiperplaziler, Langerhans hücreli histiyositozis, lepra, malign melanoma, Hodgkin hastalığı akla gelmelidir. Kalça protezlerindeki titan-kobalt-krom bileşiklerinin pelvik lenf nodlarında sinüs histiyositozis benzeri bir patoloji yapabilecekleri unutulmamalıdır.

*** SİNÜZİT & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Doku eozinofilisi allerjik ve non-allerjik rinitte olduğu kadar allerjik ve non-allerjik sinüzitte de meydana gelebilmektedir. Bunun nedeni muhtemelen eozinofillerin üst solunum yolu mukozaya savunmasının aktif bir bileşeni olmasında gizlidir. Allerjik kronik hiperplastik sinüzitte nazal eozinofil akümüasyonu başlıca IL-3, IL-4, IL-5 ve GM-CSF gibi T helper-2 tip immün yanıt ile sağlanırken nonallerjik kronik hiperplastik sinüzitte IL-4, IL-5 ‘den bağımsız olarak GM-CSF, IL-3 ve gamma-interferon üzerinden meydana getirilmektedir.

*** SİNÜZİT & FRONTAL:**

Kronik frontal sinüzitin başlıca iki şekli vardır. Birinci tipte sinus mukozası kalınlaşmış ve sekresyonlar birikmiştir. Radyografilerde sinüste opaklaşma ve çevresindeki kemikte skleroz görülür. İkinci tipte solunum yolu mukozasının bir bölümü kistleştiğinde mukosel oluşur ve frontal sinusda mukus sekresyonu sürdükçe giderek büyür. Genişleyen bir mukosel sinus duvarını erezyona uğratabilir ve orbitanın süperior yada mediyal duvarından dışarı açılabilir. Bazan da dura ve ethmoid sinüse doğru uzanabilir.

Tanımda radyografiler yanıltıcı olabilir. Kemik rezorbsiyonu durumunda dansite azalmış görünümü verir; ancak mukosel yada mukopiyosel gelişmesi durumunda frontal sinusların kemik kenarları karakteristik olarak "silinmiş" şekilde görüntü verir. Paranasal sinusların kemik duvarlarının görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografi tercih edilen yöntemdir.

*** SİNÜZİT & FUNGAL:**

İnvazif fungal sinüzit genellikle bağışıklığı baskılanmış olgularda akut olarak başlar. Etken genellikle Aspergillus veya mukormikozistir. Ateş, yüz ve baş ağrısı, göz hareketlerinde kısıtlılık ile kendini gösterir. Yedinci kraniyal sinirin tutuluğu kötü prognoz kriteridir. Tedavide geniş cerrahi debridman ve intravenöz amfoterisin B kullanılır.

*** SİNÜZİT & KLİNİK:**

Enfeksiyöz sinüzitte nazal konjesyon, maksiller diş ağrısı, pürülan burun akıntısı, nazal dekonjesanlarla semptomların düzelmemesi, öne eğilince artan baş veya yüz ağrısı başlıca belirtilerdir. Rinore, ağrılı çiğneme, kırıklık, hipozmi, öksürük, hapsurma diğer bulgulardır. Genellikle viral bir üst solunum yolu enfeksiyonu (koriza) ‘nu takiben paranasal veya supraorbital bölgelerde dolgunluk ve ağrıyla kendini gösterir. Frontal baş ağrısı sıklıkla vardır. Oluşabilecek bir nazal obstrüksiyon kendini ses kalitesindeki değişiklikle gösterir. Postnazal akıntı meydana gelince öksürük ortaya çıkar. 18 aylıktan 6 yaşa kadar olan çocuklardaki kronik öksürüğün başta gelen nedeni kronik sinüzittir. Kronik sinüzitli çocukların yaklaşık yarısında astma vardır. Ateş sıkır.

Fizik muayenede meatus nasii medius veya arka farinks duvarında püy saptanabilir. Tutulan sinusun üzerinde sıklıkla şişkinlik ve gerginlik vardır. Kronik sinüzitte epitel çok katlı yassı epitele metaplaziye uğrar. Yalnız bu etki reversibldir. Maksiller sinüzit vakalarının % 5-10 ‘u diş kökü enfeksiyonlarına bağlıdır. Burun ve sinus kültürlerinde en sık koagülaz negatif-streptokok, Pnömokok, Streptococcus viridans, Haemofilus influenza, Staphylococcus aureus bulunur.

*** SİNÜZİT & KRONİK:**

Sinüzitin 3 aydan uzun sürmesi halidir. Altta yatan neden mukosiliyer klirens bozukluğu, tıkanmış sinus drenajı ve kronik düşük dereceli bakteriyel enfeksiyon olabilir.

*** SİNÜZİT & KRONİK & KLİNİK:**

Hastalar tipik olarak alın ve yüzün orta alanında genel bir basınç hissi ve rahatsızlığın eşlik ettiğı tekrarlayıcı bir ağrıdan yakınrlar. Akut sinüzite göre kronik vakalarda ağrı daha hafif ve aralıklı olma eğilimindedir. Hastalar postnazal akıntı, nazal konjesyon, boğaz ağrısı veya öksürükle başvurabilirler. Ateş yaygın olmamakla birlikte, genel halsizlik, yorgunluk ve keyifsizlik saptanabilir. Bu hastalarda allerjiyle indüklenen kronik rinite ait bulgular gözlemlenebilir.

*** SİNÜZİT & KRONİK & CERRAHİ:**

Sinus cerrahisinin temelleri 2000 yıl öncesine dayanmaktadır. Sinuslara yönelik cerrahi tedaviler prehistorik çağlarda trepanasyonlarla başlamaktadır. Sinus cerrahisinde en son yaklaşım ise bilgisayarlı tomografi ile paranazal sinusların anatomik yapıları ve bunların varyasyonları ile patolojilerinin çok detaylı bir şekilde saptanmasına olanak veren fonksiyonel endoskopik sinus cerrahisidir.

*** SİNÜZİT & KRONİK & MAKSİLLER:**

Kronik maksiller sinüzit, altta yatan septum deviyasyonu, unilateral polipleri bulunan yada kısa bir süre önce travma geçirmiş olan bireyler hariç bilateral olma eğilimi taşır. Hastalar kronik yüz ağrısından yada üst çenede diş ağrısından yakınır. Kötü kokulu iltihap genellikle bir diş enfeksiyonunu işaret eder. Kronik maksiller sinüziti işaret eden diğer belirtiler: pürülan postnazal akıntı, otitis media ve kronik laryngittir. Sinuslar muayenede normal görüldüğünde bile, paranazal sinus radyografisi mukoza kalınlaşması, hava-sıvı seviyesi yada total opaklaşma şeklinde antrum hastalığını gösterir. Sinus radyografisinde unilateral opaklaşmış bir maksiller antrum aksi ispat edilmedikçe olası bir tümör olarak kabul edilmelidir.

*** SİNÜZİT & TEDAVİ:**

Sinüzitte kesinlikle antibiyotik kullanılmalıdır. Ampirik tedavide ampicilin veya kotrimoksazol 'ün kullanılması önerilmektedir. Ancak sinüzit dental sepsis nedeniyle oluşmuşsa o zaman metronidazol + flukloxacillin verilmelidir. 10 günlük ampirik antibiyotik tedavisine rağmen düzelme yoksa sinus materyali direkt ponksiyonla aspire edilip kültüre gönderilir. Aynı seansta sinus fizyolojik serumla yıkanır. Kültürden de sonuç alınamazsa drenajı kolaylaştırmak amacıyla cerrahik submukoza rezeksiyonu yapılır.

Sinüzit mastoidit yapar veya apseleşirse tedavi zordur. Sinusdan gelen akıntı devam ediyor, kesilmiyorsa yetersiz drenaj, sinusta yabancı cisim, sinusta maliyn proçes akla gelmelidir. Sinus epitelle kaplıysa (branşiyal kist sinusu) veya enfeksiyon (Tüberküloz gibi) düşünülmelidir.

*** SİPROFLOKSASİN:**

6-glukuro-4-kinolon karboksilik asid türevidir. Yarılanma ömrü 4 saattir. En sık yan etki minör gastrointestinal sistem irritasyonudur.

*** SİROZ:**

Sirozda gastrin plazma düzeyi artmaktadır. Bu yüzden portal hipertansiyonlularda duodenal ülser riski yüksektir. Sirozda % 10 olguda albumin düzeyi normaldir. Karaciğer biyopsisinde ortalama 150 cc. kan kaybedilir. Sirozlu erkek hastanın göbek etrafındaki ve göğüsteki kılırları dökülmüştür. Hipotenar ve tenar bölgeleri kızarıktır.

*** SİROZ & AKCİĞER:**

Kronik karaciğer hastalıklarının en yaygın görülen akciğer komplikasyonlarından biri arteriyel hipoksemdir. Sirozlu hastalarda oksijen satürasyonunda düşüklük bulunduğu ilk kez 1935 yılında Snell tarafından bildirilmiştir.

Genel olarak bakıldığında sirozlu hastaların 1/3 'nde arteriyel hipoksemi vardır. Sirozun akciğerde prekapiller vasküler dilatasyon gelişimine yol açtığı, oluşan bu yapısal anomalinin intrapulmoner şant, ventilasyon/perfüzyon dengesizliği gibi bir takım mekanizmalarla hipoksemi yarattığına inanılmaktadır.

*** SİROZ & PRİMER & BİLİYER:**

Primer biliyer siroz (PBS), kronik intrahepatik kolestaza yol açan granüloamatöz bir karaciğer hastalığıdır. Başlıca semptomlar sarılık, kaşıntı,hiperpigmentasyon, ksantoma, ksantelezma, hepatosplenomegalidir. Karaciğer dokusundaki granüloamatöz enflamasyon safra kanallarını tahrip ederken fibroze yol açar ve zaman içerisinde siroz ve karaciğer yetmezliğine neden olur. Çoğunlukla orta yaşlı kadınlarda gözlenen PBS 'nin patogenezi tam aydınlanmamıştır. Ancak hastalık, lupus, skleroderma, romatoid artrit, Hashimoto tiroiditi, Sjögren hastalığı ve mikst bağ doku hastalıkları ile beraberlik sergileyebildiğinden patogeneizde otoimmünite suçlanmaktadır. PBS olgularının akciğer parankiminde immün komplekslerin gözlenmiş olması da otoimmünite tezini desteklemektedir. Safra kanaliküllerini döşeyen epitele, duyarlaşmış sitotoksik T hücrelerinin saldırdığı, T hücre aktivasyonunu

takiben makrofaj benzeri hücrelerce granüloma formasyonunun tetiklendiği düşünülmektedir. PBS bu haliyle otoimmün epitelitis olan Sjögren sendromunun bir subtipi veya varyantı gibi görünmektedir. Sjögren sendromu bilindiği üzere egzokrin salgı bezlerinde öncelikle duktal epitelisi sonra asiner epitelisi tutmakta ve böylece kuru göz-kuru ağza (sikka kompleksi) neden olmaktadır. En önemli tanı kriterlerinden biri olan antimitokondriyal antikörler PBS olgularının % 95 'nde, karaciğer tutulduğu olan Sjögren sendromluların ise % 7 'sinde saptanabilmektedir.

*** SİROZ & PRİMER & BİLİYER & AKCİĞER:**

PBS olgularındaki akciğer fonksiyon bozuklukları önceleri yandaş otoimmün hastalıklara bağlanmıştır. Bunun nedeni PBS olgularının % 66-100 'nde Sjögren sendromunu düşündüren sikka kompleksinin olması; Sjögren sendromu olan PBS olgularında difüzyon kapasitesi düşük çıkmışken Sjögren sendromu olmayan PBS 'lilerde normal bulunmuş olmasıdır. Rodriguez-Roisin ve arkadaşları akciğer tutulduğu olan PBS olgularında büyük ihtimalle Sjögren sendromunun sorumlu olduğunu iddia etmişlerdir. Bazı araştırmacılar ise akciğer fonksiyonları (difüzyon kapasitesi) ile Sjögren sendromu varlığı veya portal hipertansiyon arasında ilişki saptayamamışlardır.

Karaciğer hastalıkları seyrinde pulmoner hipertansiyon görülebileceği bilinmektedir. Bunun esas nedeni portal hipertansiyon nedeniyle vena porta ile sistemik damarlar arasında açılan şantlardır. Ancak portal hipertansiyon olmadan da PBS 'ye bağlı pulmoner hipertansiyon olabileceği gösterilmiştir. Buradaki mekanizma muhtemelen otoimmün hastalığa bağlı pulmoner damar tutulmasıdır. Bilindiği üzere otoimmün hastalıklar akciğerde üç kompartımanı (damarlar, havayolları, intersisyum) tutmaktadırlar. PBS 'nin havayolu tutulduğu daha çok lenfositik bronşit/bronşiyolit şeklinde olup havayolları çevresinde germinal merkezler oluşmuşsa bu durumda foliküler bronşitten söz edilmektedir. Şiddetli havayolu obstrüksiyonuna yol açmış bir foliküler bronşit durumunda ise konstriktif bronşit veya bronşiyolit obliterans 'dan bahsedilir.

PBS 'de akciğer komplikasyonlarının tam insidansı belli değildir. Çünkü PBS tıpkı sarkoidoz, romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi asemptomatik alveolit yapabilmektedir. Subklinik alveolit PBS olgularının % 50 'sinde gözlenmekte olup % 60 lenfositik alveolit şeklindedir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında CD4/CD8 oranı artarken periferik kanda T lenfosit subtipleri normal çıkabilmekte veya CD8 hücrelerde hafif bir azalma görülebilmektedir. Alveoliti takiben granüloma ve daha sonra fibrozis gelişmektedir. İntersisyal fibrozis yerleştikçe bronkoalveoler lavaj sıvısı lenfosit düzeyleri azalmaktadır. PBS 'nin yaygınlığı ve ciddiyeti ile akciğer tutulduğu arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Diğer karaciğer kökenli enzimlere göre PBS ciddiyetini belirleyen en duyarlı parametre serum bilirubin düzeyidir.

*** SİROZ & PRİMER & BİLİYER & SARKOİDOZİS:**

PBS sarkoidozu taklit eden bir hastalıktır. Her ikisinde de akciğer ve diğer organlarda granüloomlara rastlanılabilir, cilt anenjisi gözlenebilir. Her iki hastalıkta da bronkoalveoler lavaj sıvısında CD4/CD8 oranı artar. PBS 'nin akciğer tutulduğunda lenfositik bronşit/bronşiyolit, lenfositik alveolit, pulmoner hemoraji, intersisyal akciğer hastalığı, havayolu obstrüksiyonu, difüzyon kapasitesinde düşüklük, fibrozan alveolit veya bal peteği akciğeri görülebilir. Buna karşılık sarkoidoz da kolestaz, sarılık, sekonder biliyer siroz, karaciğer yetmezliği veya portal hipertansiyona neden olabilmektedir. Sarkoidoz olgularının % 75 'nde karaciğer biyopsisinde nonkazeifiye epitelooid granüloomlara rastlanmakla beraber karaciğer fonksiyon bozukluğu oldukça nadirdir. Sarkoidozda karaciğer granüloomlarının içindeki dev hücrelerde Asteroid veya Schaumann cisimciklerinin varlığı patognomonik olmadığı gibi her olguda da görülmemektedir. Bu durum tanı problemlerine yol açmaktadır. Diğer yandan aynı olguda PBS ve sarkoidoz beraberce bulunabilmektedir.

*** SİSPLATİN: BAKINIZ CİSPLATİN**

*** SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS & KLİNİK:**

Lupus eritematozus ifadesi kızartılı kurt yüzü anlamına gelmektedir. Hastalık kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha fazla görülür. 20-40 yaşta sıktır. Vakaların çoğunda (% 84) ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik belirtiler, olguların % 70 'nde deri lezyonları vardır. Başlangıcı inişli-çıkışlı bazan de çok sinsidir. Yüze kelebek görünümü veren eritem, makülopapüler görünümüler ultraviyole ışınlarla daha belirginleşir. Hipo-hiperpigmentasyon, purpura, telenjektazi, vitiligo, lokal alopesi ve Reynaud fenomeni görülebilir. Yanak mukozası, diş etlerinde ve damakta ağrılı ülserler oluşabilir.

Sistemik lupus eritematozuslu hastaların en genel yakınmaları artrit ve artraljilerdir. Daha çok büyük eklemleri tutar ve deformite sıktır. Hastaların % 50-70 'nde artrit gelişmekte ancak hafif olduğu için gözden kaçmaktadır. Böbrek iyice tutulduğunda artrit belirtileri de belirginleşmektedir.

Vakaların % 50 'sinde perikardit gelişir. Perikard tamponadı oluşması doğaldır.

Gastrointestinal vaskülitte bağlı (% 53) iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı olabilir.

Akciğerler ve plevra tutuluğu diğer kollajen hastalıklardan daha sıktır (% 30-70).

Vakaların % 20-50 'sinde santral sinir sistemi fonksiyon bozuklukları, emosyonel labilite, psikoz, hemipleji, konvülsiyonlar ve koma gelişebilir.

Laboratuvar incelemelerinde % 30-50 oranında lupus hücresine rastlanılabilir. C3 'e bakıp hastalık gidişini inceleyebiliriz.

Tanı açısından Smith antijenine bakılabilir.

10 yıllık sağkalım % 60-90 'dır. Böbrek ve santral sinir tutuluğu prognozu belirler. Ölüm üremi, kalp yetmezliği, santral sinir sistemi hastalığı ve nonbakteriyel enfeksiyonlar sonucu gelişir. Sistemik lupus eritematozus 'da alveolar hemoraji nadirdir ama genellikle fatal seyreder.

Gebelik lupusu alevlendirir. Lupus, fetusu çok etkiler. Anti-Ro (+) olanların çocuklarında atriyoventriküler blok gözlenmektedir.

*** SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS & NEFRİT:**

Böbrek tutulumu % 80-90 civarındadır. Olguların % 53 'nde aktif nefrit gelişir. Hastalık düşük komplemanlı sekonder nefritik sendromdur. Yaygın proliferatif glomerulonefrit veya fokal proliferatif glomerulonefrit görülebilir. Hastalarda sistemik lupus eritematozusun sistemik bulguları olabileceği gibi yalnız böbrek tutuluğu da gözlenebilir. Elektron mikroskobunda; immün kompleksler net olarak gözlenir. Immün floresan mikroskobunda; C3, IgA, IgG, IgM birikimi saptanır.

*** SİSTEMİK PROGRESSİF SKLEROZ: BAKINIZ SKLERODERMA**

*** SİSTEMİK YANGISAL YANIT SENDROMU:**

Mikroorganizmanın kanda bulunması veya steril dokulara invazyonu sonucu ortaya çıkan yangısal yanıt. Bir enfeksiyondan söz edebilmek için 2 SIRS kriteri olmalıdır.

SIRS KRİTERLERİ →

- 1) 38 °C 'nin üzerinde veya 36 °C 'nin altında ateş
- 2) Nabızın 90/dak 'nın üzerinde olması
- 3) Solunum sayısının > 20 /dak ve PCO₂ < 32 mm.Hg olması
- 4) Lökosit değerinin 4.000/mm³ 'den küçük veya 12.000/mm³ 'den fazla olması

*** SİSTİT:**

Mukoza çok hassastır. Az bir sıvı toplanması bile pollaküri yapabilir.

*** SİSTOSARKOMA FİLLOİDES:**

Fibroadenoma ve sistosarkoma filloides çoğalan epiteli ve memenin stromal dokusundan ibaret fibroepitelyal neoplazmlardır. Bu ikisi arasındaki ayırım stromal komponentin kantitatif ve kalitatif özelliklerine bağlıdır. Genel olarak, sistosarkoma 'da epitelyal komponente göre daha fazla stroma vardır. Stroma ise fibroadenoma göre daha sellülerdir. Maliyn sistosarkoma 'da stroma, yumuşak doku sarkomunun histolojik özelliklerini gösterir. Yaş arttıkça sistosarkomun malinyite riski artmaktadır.

İlk kez 1838 'de Müller tarafından tanımlanmıştır. Müller, tümörün beniyin karakterini vurgulamıştır. Meme tümörlerinin % 1 'den azını oluşturmaktadır. Sistosarkoma filloides bugün, intrakanaliküler fibroadenomun bir varyantı olarak kabul edilmektedir. Tüm fibroadenomların % 2-4' dür.

*** SİSTOSARKOMA FİLLOİDES & HİSTOLOJİ:**

Fibroepitelyal neoplazmlarda epitel, memenin her bölümünde gözlenebilen pek çok proliferatif değişiklik gösterebilir. Gebelik esnasında meydana gelen laktasyonel hiperplazi gibi. Bununla beraber kist, adenozis, sklerozan adenozis, apokrin ve epitelyal metaplazi fibroadenomlu olgularda nadirdir. Tümör içindeki kistik mesafelerin içine küçük veya büyük bağ doku kitlelerinden yapılmış polipoid oluşumlar uzanabilir. Yine kistik kavitenin içine doğru uzanmış yıldızimsı hücrelerden ibaret ödematöz

bir fibröz doku gözlenebilir. Kesit yüzeyinin karakteristik karnibahar görünümü vardır. Kistlerin içinde berrak bir sıvı veya nekroze olmuş kan gözlenebilir. Epitelyal elementlerin bazıları atipik duktus ve duktuluslara benzer ve oluşturduğu yapısal değişiklikler nedeniyle tuhaf, ölçsüz lobüllerin meydana gelmesine neden olurlar. Seyrek olmayarak fokal hiperplastik bir süreç tomurcukumsu büyümelere yol açabilir. Prolifere epitelin sınırladığı tübüler strüktürleri sellüler bir fibröz doku çevreleyebilir. Nadiren irregüler bezler veya mitozdaki hücreleri içeren çok katlı ve yığınlar yapmış epiteller görülebilir. Stroma, miksomato, ödematö, aşırı sellüler, sıkı bağdokusu, kollajen veya hyalen doku alanlarının birbirini izlemelerine seyirci kalır. Bazan metaplastik kartilaj veya kemik dokusu, kalsifikasyon alanları, nadiren düzkas proliferasyon odakları görülür.

*** SİSTOSARKOMA FİLLOİDES & KLİNİK:**

Tümör 15-70 yaşları arasında, ortalama 40-44 yaşlarında görülür. Fibroadenomların % 0.5 'nden azında, sistosarkom 'luların % 1-2 'sinde kanser gelişir. Bir fibroadenomun içindeki in situ karsinomu tanımak için klinik ve radyolojik ipuçları yoktur. Ancak mammografide tümör kenarında düzensizlik olursa şüphelenilir. Sistosarkomlar kocaman kitleler oluştururlar. 41 cm ve 4 kiloya ulaşabilen formlar tanımlanmıştır. Olguların yarısı lobüler karsinomdur. Mastektomi yapılanların yarısında fibroadenom içinde lobüler karsinom, % 20 'sinde intraduktal karsinom, % 20 'sinde invazif duktal karsinom, % 10 'nda invazif lobüler karsinom vardır. Prepubertal dönemdekiler genelde beniyndir. Bununla birlikte tümör beniyndi formdan hızlı metastaz yapan maliyn forma kadar çok değişik bir spektrum içinde olabilir. Sistosarkomların çoğu lokal egsizyondan sonra rekürrens yapmaz ve metastaz oluşturmaz. Tümörün kliniği ile histoloji arasında orantı yoktur. Ne sistosarkomların ne de adenofibromların gerçek bir kapsülü yoktur. Prognoz, tümörün mitotik aktivitesiyle orantılıdır. Beniyndi olgularda cerrahi uygulanırken maliyn olgular ne kemoterapiden ne radyoterapiden ne de hormonoterapiden fayda görmezler.

*** SİTOKERATİN:**

Hüresel filamentlerden biri olup aynı zamanda epitelyal tümör işaretleyicisidir. Sitokeratin filamentleri molekül ağırlıkları ve izoelektrik noktalarına göre 20 gruba ayrılır. Bu kompleks molekül ağırlıkları 20.000-68.000 Dalton arasında değişen tip 1 (asidik) ve tip 2 (bazik) polipeptidlerden oluşmaktadır. Sitokeratin molekülü bir adet tip 1 ve bir adet tip 2 sitokeratin filament içeren heterodimer yapıdadırlar. Bu sitokeratin yapı doku spesifiktir ve hücre diferansiyasyonu ile değişmektedir. Sitokeratinler, kendilerinin aksine ara filament parçaları serumda çözünür ve monoklonal antikorlarca saptanabilir. Bunlardan sitokeratin 8, 18 ve 19 akciğer kanserinde bol miktarda serbestlenir. Sitokeratin-19 'un dağılımı bronşiyal ağacın epitel tabakasıyla sınırlıdır. Normal sağlıklı insanlarda serumda düşük konsantrasyonda sitokeratin-19 vardır. Böbrek hastalıklarında serum düzeyinin yükselmesi nedeniyle böbrekten atıldığı sanılmaktadır. Akciğer kanserinde olduğu gibi mesane, baş ve boyun kanserli hastalarda da düzeyi yükselebilir.

*** SİTOKİN:**

Molekül ağırlığı 8.000 ile 30.000 Dalton arasında değişen proteinlerdir. Kemik büyümesi, fibroblast fonksiyonu, fetal gelişim ve üreme biyolojisinin düzenlenmesinde sorumludurlar. Enflamasyonla ilişkili sitokinler, monosit, makrofaj, fibroblast, endotel, epitel hücreleri ve T lenfositlerince sentezlenir. Polipeptid yapıdadırlar. Öncül molekül olarak depolanmazlar. Sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır. Etkilerini hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak gösterirler ve bunun sonucunda hücrede geçici yada kalıcı aktivasyon yada inhibisyon meydana getirirler. Sitokinlerin aynı hedef hücrede birçok farklı etkileri vardır. Birbirlerinin sentezini etkilerler. Özel membran reseptörlerine bağlanarak (otokrin, parakrin, endokrin) etkilerini gösterirler.

Enflamasyonla ilişkili bazı sitokinlerin kemik oluşumunu inhibe ettiği ve kemik rezorpsiyonu yaptığı gösterilmiştir. IL-1, IL-8 ve TNF-alfa proenflamatuvar; IL-4, IL-10 ve TGF-beta antienflamatuvar sitokinlerdir.

*** SİTOKROM OKSİDAZ: Sitokrom a3**

İki elektron vererek oksijen elementini hidrojen iyonlarıyla birleştirip su oluşturma yeteneğindedir.

* SİTOKROM & P450:

Tıpkı ksenobiyotikler gibi pekçok ilaç da karaciğere gelince mikrozomal sitokrom P450 enzimlerince oksidatif metabolizmaya maruz kalırlar. Görüldüğü üzere mikrozomal sitokrom P450 enzimler sistemi, ilaç metabolizmasında ve bu arada reaktif ara ürünler oluşturmaya yönünden önem taşır. Oluşan reaktif ürünler lipid peroksidasyonu ve hücre hasarına yol açabilirler. Sitokrom P450 enzim depoları primer olarak karaciğer, daha az oranda da akciğer ve böbrekte bulunur. Sitokrom P450 indükleyici maddelere örnek olarak rifampisin, fenobarbital, fenil butazon verilebilir. P harfi pigmente, 450 ise karbonmonoksit maruz bırakıldığında maksimum dalga boyu absorpsiyonuna karşılık gelir.

► P450 3A4 enzimi terfenadin, astemizol, siklosporin, bazı benzodiyazepinler, dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, nifedipin, insan seks steroidleri, makrolid grubu antibiyotiklerin metabolizmasından sorumludur. Enzim aktivitesi kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterir. Greyfurt suyundaki flavenoidler P450 3A4 enzimini inhibe ederler. 3A4 enzimi sadece karaciğerde değil gastrointestinal mukozada da bulunur. Eritromisin 'in demetilasyonundan sorumlu olduğu için radyoaktif karbon (^{14}C) ile işaretli eritromisin kullanarak P450 3A4 enziminin aktivitesi tesbit edilebilir. Solukta çıkan CO_2 gazı toplanıp radyoaktivite ölçülür. Bu aynı zamanda siklosporin metabolizma hızının da bir tayini demektir.

► P450 2D6 enzimi (debrisoekin hidroksilaz) bazı trisiklik antidepresanları, yeni kuşak antidepresanları (fluoksetin, sertralin, paroksetin), bir çok antiaritmik ilacı (enkainid, flekainid, propafenon), diltiazem, dekstrometorfan, kodein, metoprolol, fenformin, perheksilin 'in metabolizmasından sorumludur. Beyaz ırkın % 7-8 'nde bu enzim aktivitesi yoktur. Kinidin P450 2D6 enzimini inhibe eder.

* SİTOLİZ:

Toksik oksijen radikalleri ATP yıkımı yaparak hücrede ksantin ve hipoksantin düzeyini arttırmırlar. Elastaz gibi proteazlar ksantin dehidrogenaz enzimini ksantin oksidaz 'a çevirirler. Ksantin oksidaz ise ksantin ve hipoksantin substratlarına etki ederek (O_2^-) süperoksit anyonu sentezlettirir. (O_2^-) ise ferri demiri (Fe^{+++}) ferro (Fe^{++}) haline çevirir. H_2O_2 'nin olduğu ortamda (Fe^{++}) 'nin katalizör etkisiyle "hidroksil radikalleri" sentezlenir.

* SİTOPLAZMA:

Ektoplazma jel, endoplazma ise sol halindedir. Jelin içinde çok sayıda aktinden ibaret mikrofament ile myozin molekülleri bulunur. Normalde ektoplazmada sürekli bir kontraksiyon eğilimi vardır.

* SİTOSKELETON:

Ökaryotik hücrelerin şekil ve bütünlüğünün en büyük kısmını aktinin oluşturduğu bir dizi proteinden oluşan sitoskeleton adlı yapı sağlar. Aktin monomerleri normalde sitoplazma içinde solübl olarak bulunur. Gerekli olduğunda monomerler polimerize olarak hücrenin yapısal bütünlüğünü sağlayan insolübl aktin filamentlerine dönüşür.

Bir bakteri konak hücre yüzeyine bağlandığında, bu bağlanma bölgesinin altında yoğun olarak aktin filamentleri toplanır. Mikrofilamentlerin bu şekilde yerleşimi bakteriyi içine alan ve bir fagositik vezikül içinde hücre içine sokan pseudopodların oluşumuna yol açar.

* SİTOTOKSİK İLAÇ:

Tüm sitotoksik ilaçlar potansiyel olarak teratojeniktir.

* SİTOTOKSİK İLAÇ & AKCİĞER:

Sitotoksiklere bağlı akciğer hastalığı ilk kez 1961 'de busulfan kullanan bir hastada tanımlanmış ve özellikle son 10 yılda bleomisin, metotreksat ve siklofosfamid gibi sık kullanılan kemoterapötikler sorun olmaya başlamıştır.

Kemoterapötiklere bağlı akciğer hastalıkları bu ilaçları alanların yaklaşık % 10 'unda ortaya çıkmaktadır ve genellikle interstisyel pnömonitis ve/veya fibrozis şeklindedir. Sitotoksik akciğer hasarının kesin tanısı için mutlaka diğer nedenlerin ekarte edilmesi, ilaç maruziyetinin bulunması ve sitotoksik hasarlanmanın histolojik kanıtlarının bulunması gerekir. Histolojik olarak daha çok tip II hücrelerde atipi, septal duvarlarda kollajen ve fibrin birikimi interstisyumda enflamatuvar değişiklikler izlenir. Birkaç özel reaksiyon dışında bu ilaçların toksisitesinin klinik görünümü benzerdir. Ayrıca diagnostik bir tanı yöntemi de çoğu kez yoktur. Klinik olarak ilacı aldıktan haftalar aylar sonra

başlayabilen dispne, nonproduktif öksürük ve subfebril ateş bulunur. Akciğer grafisinde diffüz interstisyel patern izlenir. Bu alanda SFT ve DLCO testlerinin önemi büyüktür. DLCO 'daki azalma semptomların ve radyolojik değişikliklerin başlangıcından aylar önce ortaya çıktığı için erken tanı koymada çok önemli bir tanı aracıdır. Yine bu hastalarda radyolojik değişiklikler ortaya çıkmadan önce Galyum-67 uptake 'ının arttığı gösterilmiş ve erken tanıda kullanılabileceği bildirilmiştir.

*** SİTOTOKSİK İLAÇ & DİRENÇ:**

Mdr-1 geninin kodladığı 170.000 molekül ağırlıklı bir plazma membran glikoproteini kanser rezistansından sorumludur. Bu glikoprotein enerji bağımlı bir ilaç akış pompasıdır. Antrasiklinler, vinca alkaloidleri ve podofilotoksin türevlerine karşı bu şekilde direnç gelişir. Bu direnci ortadan kaldırmak için kalsiyum kanal blokerleri, kinidin ve tamoksifen ile araştırmalar yapılmaktadır.

*** SİTOTOKSİK İLAÇ & MEKANİZMA:**

Antimetabolitler S fazına, VP-16 gibi antitopoizomerazlar ve vinca alkaloidleri gibi mitoz zehirleri M fazına etkilidir. Bleomisin ve mitomisin C G2 fazına etkili iken alkilleyici ajanlar ve RNA sentez inhibitörleri (adriamisin, novantron, daunorubisin, aktinomisin D, hidroksiüre) siklus nonspesifik ürünlerdir.

*** SİTOZİN ARABİNOZİD: (ALEXAN)**

Serebellar toksisitesi var. Konjunktivit yapabilir. Bu ilaç akut lösemik hastalıklarda kullanılır. Alveolokapiller hasara yol açarak nonkardiyak pulmoner ödeme neden olduğu bildirilmiştir. İlacı alan hastaların % 13-28 'inde nonkardiyojenik pulmoner ödem gelişir. Histopatolojik olarak intraalveoler protein birikimi görülür.

*** SİYALİK ASİD:**

Glikoprotein ve glikolipidlere bağlı bir karbonhidrat bileşimidir. Serum siyalik asidi % 90 oranında alfa ve beta globulinlere bağlı olup bu proteinlerin kan plazma düzeyindeki değişimler serum siyalik asid düzeyini etkileyebilir.

*** SİYALORE:**

Tükrük salgısının artışıdır. İleri dönem özefagus kanserinde, kuduzda siyalore görülebilir.

*** SİYANİD:**

Kırılarak içi yenen kayısı çekirdekleri ölümcül siyanid zehirlenmelerine neden olabilmektedir. 250 gramlık kayısı çekirdeğinin 6 kişiyi öldürebilecek güçte olduğu bildirilmiştir.

*** SİYANOZ:**

Deri, müköz membranlar ve tırnak yataklarında görülen mavi veya gri-mavi renktir. Ortaya çıkabilmesi için 100 ml. arter kanında 5 gr. indirgenmiş hemoglobin olmalıdır. Kapiller kan normalde 100 ml 'de 2.5 gr. ansatüre hemoglobin içerir. Oksijen satürasyonu % 87 olduğunda genellikle siyanoz da gözlenmeye başlar. Hemoglobin düzeyi normal olan birinde $PaO_2 < 45$ mm.Hg veya oksijen satürasyonunun % 80 'nin altına inmesi durumunda siyanoz görülür. Ancak kişide anemi varsa yani hemoglobin değeri 10 gr/dl 'nin altında ise $PaO_2 < 37$ mm.Hg veya satürasyonun % 70 'in altına düşmesinde siyanoz görülür. Bunun tersine polisitemisi olanlarda $PaO_2 < 60$ mm.Hg veya satürasyonun % 90 'ın altına inmesinde siyanoz oluşur.

Siyanozun nedeni hipoksemi, periferik staz veya methemoglobinemidir. Hipoksemi olmaksızın siyanoz varsa oksijen satürasyonuna bakılır. Oksijen satürasyonu düşük ise methemoglobinemi yüksek ise periferik staz düşünülmelidir. Konjestif kalp yetmezliği dışında Reynaud fenomeni ve kriyoglobulinemi durumlarında da periferik siyanoz oluşabilir.

*** SJÖGREN SENDROMU:**

Gözyaşı ve tükrük bezlerinin tutulumu ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Olguların % 50 'sinden fazlasında Sjögren sendromu başka bir kollajen doku hastalığına eşlik etmektedir.

*** SKALA & PERFORMANS & KARNOFSKY:**

- 100: Yakınması ve hastalık bulgusu yok
90: Hastalık semptom ve bulguları minimal. Normal aktivitesini yapabiliyor.
80: Hastalığa ait bazı semptom ve bulgular mevcut. Normal aktivitesine yakın
70: Kendine bakabilir ancak aktif çalışamaz. Normal aktivitesi azalmış
60: Arada yardıma ihtiyacı olsa da kendine bakabilir.
50: İhtiyaçlarını yardımla ve medikal destekle karşılar.
40: Sürekli yardım ve bakım ihtiyacı var.
30: Ciddi düşkünlüğü olan ve hastane şartlarında yardım gereken
20: Kesinlikle hastanede bulunması ve aktif destek verilmesi gereken
10: Ölüme çok yakın

*** SKALA & PERFORMANS & ZEW:**

- 0: Yakınması yok. Normal aktivitesini sürdürüyor.
1: Tümör bulguları var ancak normal yaşantısını sürdürebiliyor.
2: Tümör bulguları rahatsız edici düzeyde ancak günün % 50'den fazlasını yatak dışında geçiriyor.
3: Ciddi derecede rahatsızlığı olup günün % 50 'den fazlasını yatakta geçiriyor.
4: İleri derecede rahatsızlığı olup günün tamamını yatakta geçiriyor.

*** SKALEN & KAS:**

Bir uçlarıyla boyun vertebralarının transvers çıkıntılarına yapışan skalen kaslar inspirasyonda kasıldıkları zaman birinci kostanın ön ucunu ve manubrium sterni 'yi yukarı doğru kaldırırlar. Birinci kostanın yükselmesi sadece toraks üst deliğinin anteroposterior çapını arttırmakla kalmaz. Aynı zamanda göğüs kafesinin üst bölümünü sabitleştirerek interkostal kasların kontraksiyonu ile diğer kostaların yükselmesini de sağlar.

*** SKALEN & LENF BEZİ & BİYOPSİ:**

Akciğer lenfatik yolu üzerinde olduğu için skalen lenf bezi biyopsisi yapılagelmektedir. İlk kez 1949 yılında Daniels tarafından tanımlanmıştır. Supraklavikular alanda klavikula ile paralel 3-6 cm. uzunluğunda kesi yapılır. Deri, derialtı, platizma, yüzeysel boyun fasyası kesilir. Bu işlem sonrası vena jugularis eksterna 'ya rastlanılırsa ekartörle çekilir. Sternokleidomastoid kasın lateral kısmı ekartörle içeri ve insizyonun dış kısmı dışarıya doğru çekilerek saha açılmaya çalışılır. Sonuçta ön skalen kas önündeki gözele yağlı dokuya ulaşılır. Bu yağlı doku içinde mutlaka lenf bezleri vardır. Skalen lenf bezi biyopsisi sarkoidozda % 80 pozitif sonuç verir. Sağ skalen gangliyon sağ akciğer + sol akciğer alt lob bazal segmentlerden lenf akımı alırken sol skalen gangliyon sadece sol üst lobtan lenfatik drenaj alır. Lingula ve sol alt lob süperior segmentin lenf akımı ise varyasyonlar gösterir.

*** SKALENUS ANTİKUS SENDROMU: (NAFFZİGER SENDROMU)**

Yedinci servikal vertebra ile musculus skalenus arasında arteria subclavia ve plexus brakialis sıkıştığı için oluşan bir klinikte. 20-30 yaşta asteniklerde ve bayanlarda sıktır. Kol ve omuz soluk, parmak uçları siyanotiktir. Kol iç yüzünde uyuşukluk, duyu bozukluğu, hipotenar ve interossöz kaslarda atrofi olabilir. Supraklavikular çukurda dolgunluk, anevrizma, tril duyulabilir. Naffziger sendromlu kolunu yukarı kaldırdığında özellikle ulnar tarafta karıncalanma ve uyuşma olur. Tırnaklarda trofik bozukluklar görülebilir.

*** SKAPULA ALAATA:**

Skapula iç kenarı spinoz proseslerden uzaklaşmıştır. Nedeni kas zayıflığıdır.

*** SKAR: BAKINIZ SİKATRİS**

*** SKLERODERMA & AKCİĞER:**

Skleroderma 'da akciğerler, cilt, periferik damar ve özefagustan sonra 4. sırada tutulan organdır. Akciğer grafisiyle % 14-67 olguda, YRBT ile % 60-90 olguda, otopsi serilerinde ise % 60-100 oranında interstisyel akciğer hastalığının varlığı gösterilmiştir (Özkara Ş ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1995; 9: 51-6). Skleroderma akciğerde plöritis, pulmoner hipertansiyon, aspirasyon pnömonisi, alveoler hemoraji, spontan pnömotoraks, skar kanseri yapabilir.

Sklerodermalılarda efor dispnesi ve restriktif tipte bozukluk göze çarpar. Radyografide lokalize yada jeneralize fibrozis en sık görülen bulgudur. Sklerodermalı olguların % 46-100 'ünde akciğer fibrozisi ortaya çıkmaktadır. Akciğer bazallerinde bilateral retiküler veya nodüler dansitelere özefagus dilatasyonunun eşli ettiği izlenebilir. Akciğer tutuluşu sklerodermada prognostik bir faktör olup akciğer fibrozisine bağlı solunum yetmezliği hastalığın en sık saptanan ölüm nedenidir (Uzaslan EK ve ark. Akciğer Arşivi 2002; 4: 192-7).

*** SKLERODERMA & KLİNİK:**

Skleroderma kadında 2-3 kat daha fazla görülür. 20-30 yaşta sıktır. Sklerodermada deri sert, gergin, parlak ve pigmentli bir hal alır. Deri kapillerleri görülmez. Fibrotik deri kemiklere yapışarak ankiloza neden olur. Telenjektazi, depigmentasyon, yumuşak dokularda kalsifikasyon ve subkutan nodüller oluşur. El sırtındaki kıllar dökülür; küçük, ağrılı ülserler oluşur ve gangrenler ile parmaklar düşebilir. El proksimalinde metatarsofalanjiyal ve metakarpofalanjiyal eklemden sklerodermatöz lezyonlar, parmaklarda pulpa erimesi, dijital ülser ve skarlar, anjiyografide parmak arterlerinde blok, subkutan kollajen depozisyonu gözlenebilir. Raynaud fenomeni % 80 pozitifdir.

Gastrointestinal sistemde ilk ve en önemli tutuluş özefagus distalidir. Olguların yarısında özefagusun 2/3 alt bölümü düz kaslarında atrofi saptanır. Radyolojik incelemede özefagus ve midede dilatasyon, peristaltizmde azalma olur. İnce barsak anslarında genişleme ve kolonda antimezenterik geniş ağızlı, pseudo-divertiküller oluşur.

RF % 30 pozitifdir. ANA benekli veya nükleoler olabilir. % 60-80 olguda anti-nükleer antikorlar saptanır.

Böbrek, kalp ve akciğer tutuluşu yoksa progresyon yavaş seyreder. Tedavi edilmezse bir kaç yılda öldürür. 10 yıllık sağkalım % 60 'dır.

*** SKLEROZAN HEMANJİYOM:**

İlk kez 1956 yılında Liebow ve Hubbel tarafından tanımlanmıştır. Orta yaşta, kadında sıktır. Akciğerin beniyin tümörlerinin % 20 'sidir. Akciğerdeki sklerozan hemanjiyom, genelde 5 cm 'i geçmeyen, kistik veya solid, fissür düzeyinde, plevral yüzler arasında çevresel yapışıklığı olmayan % 40 kalsifikasyon gösteren bir yapı olarak gözüktür. Olgular genellikle asemptomatiktir. Tümör kapsülsüz olmasına karşın çok iyi sınırlıdır (Nadir A ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2002; 8: 81-3).

Tümör beniyin olmakla beraber histogenezi belirli değildir. Histolojisinde papiller projeksiyonlar içeren, oval tümöral hücrelerin çevrelediği kistik kan boşlukları vardır. Solid, papiller, hemorajik ve sklerotik olmak üzere 4 histolojik grupta incelenir. İmmünohistokimyasal olarak tip 1 ve tip 2 pnömositlerin önemli rol oynaması nedeniyle "pnömositoma" da denir. Tümörün histogenezinden primitif bronkopulmoner hücrelerin sorumlu olduğu sanılmaktadır (İlvan Ş ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 1997; 3: 87-9).

Sklerozan hemanjiyom akciğer grafisinde genellikle "coin lesion" olarak gözüktür. Sağda ve alt loblarda sıktır. Çevreye spiküler uzantıları olan bilateral olgular da bildirilmiştir.

*** SKOLYOZ:**

Kolumna vertebralisin en sık görülen deformitesidir. Skolyozda torakal vertebralar uzunlamasına eksenlerinde belirli bir dereceden rotasyon yada torsiyonlara bağlı olarak giderek laterale doğru eğilir. Skolyoz çoğunlukla uygunsuz postürden kaynaklanır. Olguların % 75-80 'ni sağa doğru konvektir.

Birisi ayakta dururken vücut ağırlığını sürekli olarak tek bir ayağına yüklerse, gövde bu tarafa doğru eğilir ve karşı omuz diğerine göre daha yüksek bir pozisyon alır. Bu durum torakal vertebralara bağlanan kaslarda simetrik olmayan bir gerilime neden olarak göğüs omurgasında lateral eğrilığe yol açar.

*** SKUAMÖZ HÜCRELİ AKCİĞER KARSİNOMU: BAKINIZ BRONKOJENİK KANSER & EPİDERMOİD**

*** SLEEVE REZEKSİYON & AKCİĞER: BAKINIZ AKCİĞER & REZEKSİYON & SLEEVE**

*** SODYUM:**

Tüm vücutta 80 gram kadar sodyum bulunur. Tuzları şeklinde 3 gram sodyum alınır ve atılır. Emilimi son derece kolaydır. Sodyumun eliminasyonu % 95 oranında idrarla olur. Ekstrasellüler sodyum intrasellüler sodyumun 10 mislidir. Sodyum atılışı Na^+/K^+ pompası tarafından düzenlenir.

*** SODYUM & REABSORBSİYON:**

Plazma sodyumunun % 70 'i proksimal tüplerde, % 30 'u distal tüplerde geri emilmektedir. Bu işlemde bir adrenal kortikoid hormon olan aldosteron görevlidir. Tübüler proksimal sodyum reabsorbsiyonu fazla olan insanlarda çeşitli metabolik bozukluklar oluşmaktadır. Kilo artmakta, kan basıncı ve trigliserid düzeyi yükselmekte, kan ürik asid konsantrasyonu artmakta, HDL ise düşmektedir.

*** SOFT LASER:**

Yumuşak laserler son yıllarda yara iyileşmesi ve kronik ağrılı sendromların tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kronik ağrılı kas-iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde infraruj, He-Ne veya Ga-Ar-Al gaz laserleri yapılmaktadır. Yara iyileşmesi ve kronik ağrının tedavisinde yumuşak laserlerin kullanılmasına fotostimülasyon yada fotobiyoaktivasyon adı da verilmektedir. Soft laserlerin hiçbir termal etkisi yoktur. Analjezik etkileri ise genellikle seretonin ve opioid salınımına bağlanmaktadır.

*** SOĞUK:**

Soğukta periferik kan akımı azalarak, radyasyon ve konveksiyonla vücuttan ısı kaybını önler. Diğer yandan titremeye metabolik ısı oluşumu artar.

*** SOĞUK APSE:**

Fizik muayenede flüktiasyon verir. Ponksiyonda koyu kıvamlı, beyaz-bej renkli, kokusuz bir materyal gelir.

*** SOĞUK AGLÜTİNİN:**

O grubu eritrositleri 2-10 °C arasında aglütine eden IgM yapısındaki bu antikorlara soğuk aglütininler denir. Soğuk aglütininler 37 °C 'de bu etkiyi gösteremezler. Soğuk aglütininler eritrosit yüzeyindeki i antijenine yöneliktir. Aglütinasyon titresinde artma gösterenlerin % 8-10 'u Adenovirus, % 50-90 'ı Mycoplasma enfeksiyonudur. Mycoplasma enfeksiyonunda soğuk aglütininler kanda 7-8. güne doğru görülmeye başlarlar ve 10-25.günde maksimum düzeye ulaşırlar. Bununla birlikte Mycoplasma ile enfekte olanların ancak yarısında iyileşme döneminde 1/40 veya daha yüksek titrede soğuk aglütininler gelişir. Mycoplasma dışında Legionella, Chlamydia psittaci, RSV, EBV, İnfluenza, Parainfluenza, Adenovirus, kızamıkçık, lenfoproliferatif hastalık, hemolitik anemide de soğuk aglütininler artabilir. Bazı hallerde yüksek titredeki antikorlar hemolize yol açarlar. Soğuk aglütinasyon nedeniyle Reynaud fenomeni görülebilir.

*** SOLUMA REFLEKSİ: HEAD 'İN PARADOKS REFLEKSİ, GASP REFLEKS**

Head 1889 yılında vagus blokajı ile solunumu inhibe eden Hering-Breuer refleksinin kaldırıldığı tavşanlarda akciğerlerin şişirilmesinin ayrı bir inspirasyon refleksine yol açtığını bulmuştur. Böylelikle normal bir soluk alma işlemi refleks olarak şiddetlenmekte ve derin bir soluk ortaya çıkmaktadır. İnsanlarda doğumu izleyen ilk haftanın sonunda bu refleks kaybolmakla beraber bu ilk hafta içinde akciğerlerin şişmesine yardımcı olmaktadır. Soluma refleksi mikroatektazilerin oluşumunu önlemektedir. Bu refleks de vagus yoluyla ortaya çıkmaktadır. Erişkinlerde akciğerler kollaps eğilimi gösterdiği zaman görülen derin nefes alma ve iç çekme hallerinde bu refleksin rol oynaması mümkündür.

*** SOLUNUM:**

Akciğer ve vücut hücrelerinde meydana gelen oksijen ve CO_2 değişimidir. Respirasyonun yapılabilmesi yeterli bir ventilasyona bağlıdır. Esas amaç mitokondrilerde 1 mm.Hg 'lık parsiyel O_2 basıncının sağlanmasıdır.

*** SOLUNUM & DİRENÇ:**

Solunum esnasında karşı gelinmesi gereken 2 tip direnç vardır: 1- Visköz direnç, 2- Elastik direnç. Elastik direnç akciğer volümüne bağlı olup elastik dirence karşı gelen kuvvetin akciğerin

genişlemesi esnasında depo edilmesiyle ayrılır. Visköz direnç ise sadece akciğerin volüm değişikliği gösterdiği anlarda ortaya çıkar. Visköz dirence karşı gelen kuvvet sürtünme sebebiyle ısı haline geçer. Akciğer gibi göğüs duvarı da genişlemeye karşı elastik ve non-elastik dirençler gösterir. Büyük havayollarındaki düz kasların kontraksiyonu bronşları daraltarak non-elastik direnci artırır. Bugün küçük duktus alveolarislerde bile kas elemanlarının bulunduğu bilinmektedir. Duktus alveolaris düz kaslarının kontraksiyonu ise non-elastik dirençten çok elastik direnci artırır. Normal şahıslarda total non-elastik direncin % 90 veya daha fazlasını havayolu direnci meydana getirir. Doku visköz direnci ise % 10 'dan daha küçük bir bölümünü teşkil eder. Akciğerlerin hareketi esnasında birbiri üzerinden kayan dokuların sürtünmesi doku visköz direncini meydana getirir.

BAKINIZ HAVAYOLU DİRENCİ.

*** SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ:**

Akciğerde mevcut fonksiyon bozukluğu ve derecesini saptayarak, fonksiyon bozukluğundan sorumlu fizyopatolojik mekanizmaları aydınlatarak ayırıcı tanıya; hastalığın gidişinin izlenmesinde, tedavi sonuçlarının objektif değerlendirilmesinde önemlidir. Başlıca 4 komponenti vardır: ventilasyon, difüzyon, kan akımı ve solunumun kontrolü. Klinikte en yaygın kullanılan ventilasyon testleridir.

İlk kez 1864 yılında Hutchinson tarafından sulu spirometre benzeri cihazla 2000 kişide vital kapasite ölçümüyle göğüs hastalıklarında uygulanmıştır.

*** SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ & ENDİKASYON:**

Solunum fonksiyon testleri akciğerde hava yollarındaki patolojilerin veya göğüs duvarı ve torasik kafesdeki etkilenmelerin yarattığı pulmoner etkilenmeleri fonksiyonel olarak göstermek amacıyla yapılan testlerin genel adıdır. Solunum sistemi hastalıklarından bir kısmının tanısına, prognoz ve progresyonunu belirlemede, tedaviye yanıtı değerlendirmede, tedavi sonrası kalıcı ve geçici maluliyet tayininde, diğer sistem hastalıklarının akciğerler üzerindeki fonksiyonel etkilerini incelemeye, risk gruplarında solunum yollarının etkilenme derecesini izlemeye, anestezi alacak veya rezeksiyon uygulanacak hastalarda pulmoner rezervi değerlendirmede sıklıkla baş burulur. Başlıca endikasyonları:

- 1) İzah edilemeyen dispne
- 2) Obstrüktif-restriktif-vasküler akciğer hastalığının ayırıcı tanısında
- 3) Bronkodilatatöre cevabın saptanması ve değerlendirilmesi
- 4) Küçük havayolu obstrüksiyonunun saptanması
- 5) Bronş hiperreaktivitesinin saptanması
- 6) Santral havayolu obstrüksiyonunun diffüz obstrüktif akciğer hastalığından ayırımı
- 7) Tedaviye cevabın takibi
- 8) Preoperatif risk faktörlerinin değerlendirilmesi
- 9) Akciğer ve kardiyak dispnenin ayırıcı tanısı
- 10) Yoğun bakım ünitelerinde hasta izlenmesi
- 11) Mesleki hastalıklarda maluliyetin derecesi
- 12) Epidemiyolojik çalışmalar

*** SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ & TEKNİK:**

Solunum fonksiyon testleri yapılan hastalarda yapılacak testin manevrası iyi anlatılmalı, her test en az 3 kez yapılmalı, test tekrarlanabilir olmalıdır. Test yapılan hastanın mutlak değer sonuçlarının karşılaştırılacağı referans değerler (predict) hastanın cins-yaş-kullanılan cihazın özelliği uygunluk içinde olmalıdır. Ancak her hasta için en iyi referans değer hastanın en iyi olduğu durumdaki maksimum değeri olduğu unutulmamalı, tekrarlanan ataklarda bu değer de göz önüne alınmalıdır.

*** SOLUNUM & İŞ:**

Bir solunum hareketi esnasında yapılan total mekanik iş, elastik ve non-elastik dirençleri yenmek için inspirasyon sırasında yapılması gereken işlerin toplamıdır. Solunum işinin bir bölümü, havayollarında hava akışına karşı direnci yenmek için yapılır. Egzersizde olduğu gibi, bu akış girdaplı ise direnç de dereceli olarak büyür. Akciğer ve toraks duvarının solunum esnasında gösterdiği elastik ve non-elastik direnci karşılamak üzere solunum kaslarının bir iş yapması gerekir. İş belli bir ağırlığın belirli bir mesafeye götürülmesi için gereken enerjidir. Solunum işinde cm.H₂O olarak ifade edilen basınç değişikliği ağırlığı, cm³ olarak değerlendirilen volüm değişikliği de mesafeyi temsil eder. İş ölçümünün

birimi kg.metre/dk 'dır. Diyafragma EMG 'sine bakarak solunum işini kabaca öğrenebiliriz. Normalde akciğerlerde yapılan total mekanik iş 0.3-0.7 kg.m/dk 'dır. Elastik direnç arttıkça en ekonomik solunum: tidal volümün azalıp solunum frekansının artmasıdır. Non-elastik direnç arttığında ise solunum derinliği arttırılıp frekans azaltılırsa solunum ekonomik olur. Akciğer fibrozisi ve kifoskolyozda olduğu gibi elastik direnç arttığı zaman, muhtemelen büyük solunum volümlerinde elastik direnci yenmek için gerekli olan mekanik işin çok artması nedeniyle sık ama hızlı ventilasyon yapılır. Diğer taraftan havayolu obstrüksiyonunda olduğu gibi non-elastik direnci arttıran bir durumda hızlı solunumla hava akım hızı ve sürtünmesi artacağından ventilasyon daha derin ve yavaş olur.

Astım hastalarında FEV1 'deki azalmayla orantılı olarak solunum işi artmaktadır. Solunum işindeki artışta havayolu direncinden ziyade hiperinflasyonun daha fazla rol oynadığı gösterilmiştir (Martin JG et al. Am Rev Respir Dis 1983; 128: 455-60).

*** SOLUNUM KASLARI:**

Kostalara yapışıkları halde olağan durumlarda solunuma katılmayan kaslara "sekonder solunum kasları" denir. Akciğerlerin elastik geri dönüş kuvvetleri ekspirasyon esnasında ortaya çıkan hava ve doku non-elastik direncini yenmeye yeterli olduğundan sakın solunum esnasında kas aktivitesi sadece inspirasyon fazındadır. İnspirasyon sırasında biriken elastik enerjinin bir kısmı ekspirasyonda ısı halinde dağılmaktadır. İnspirasyon veya ekspirasyon sırasında obstrüktif bir engele karşı çalışıldığında maksimum ağız basıncının 80 cm.H₂O olması solunum kaslarının gücünün yeterli olduğunu gösterir. Solunum kas gücü yaş, kalp debisi ve akciğer fonksiyonları ile anlamlı korelasyon göstermektedir (Nishimura Y, Tsutsumi M, Nakata H, et al. Chest 1995; 107: 1232-6).

*** SOLUNUM KASLARI & FONKSİYON:**

Maksimum inspirasyon ve ekspirasyon basınçları (P_Imax ve P_Emax) KOAH hastalarının çoğunda azalır. P_Imax genellikle inspiryum kas gücünü ölçer. Normal kişilerde -60 cm.H₂O veya daha fazladır. Hiperinflasyonda inspiryum kaslarının kışalmasına bağlı olarak bozulur. KOAH'da -30 cm.H₂O 'ya kadar düşebilir.

P_Emax solunum mekaniğinden daha az etkilenir. Aksesuar solunum kaslarının ve abdominal kasların fonksiyonu ile toraks ve akciğerlerin elastik recoil 'ine bağlıdır. Normalde 80-100 cm.H₂O civarındadır. Erişkin erkeklerde 200 cm.H₂O düzeyine ulaşabilir. Solunum kas güçsüzlüğünde düzeyi düşer.

Sağlıklı kişilerde inspiratuar kaslarda yorgunluğun % 13-100 oksijen konsantrasyonları arasındadır, kanın oksijen içeriğinden bağımsız bir mekanizmayla meydana geldiği gösterilmiştir (Ameredes BT, Clonton TL. J Appl Physiol 1989; 66: 894-900).

*** SOLUNUM KASLARI & PATOLOJİ:**

Hiperinflasyon, malnütrisyon, hipoksi, hiperkapni, asidoz, elektrolit anomalileri (hipofosfatem, hipomagnezemi, hipokalsemi), endokrinopati, enfeksiyonlar, ilaçlara bağlı anormallikler solunum kaslarının gücünde azalmaya neden olurlar. PEEP, bronkospazm, sol kalp yetmezliği ve hiperinflasyon solunum kaslarının yükünü arttıran en temel faktörlerdendir.

Dermatomyozit, myastenia gravis ve müsküler distrofi hstalarda göğüs kasları, interkostal kaslardaki güç değişikliği nedeniyle asimmetrik olarak kontraksiyon yapabilir. Bu nedenle, akciğerin çeşitli alanları eşitsiz ve asimmetrik genişlediklerinden inspirasyon havasının dağılımı da anormaldir. Sonuçta tüm akciğer alanlarında ventilasyon/perfüzyon dengesizliği meydana gelir.

*** SOLUNUM KATSAYISI:**

Milyonlarca hücreden oluşan vücut bir bütün olarak düşünüldüğünde total oksijen ve CO₂ değişimi "solunum katsayısı" olarak tanımlanır ve bir zaman biriminde üretilen CO₂/tüketilen O₂ olarak belirtilir. Bu oran 0.7-1 arasında değişir. Ortalama değeri 0.8'dir. RQ diye kısaltılır. Glikoz için RQ=1, yağ için RQ=0.7 ve aminoasit için RQ=0.8 'dir. Tüketilen her litre oksijen için glikozdan 2100, yağdan 1950 ve proteinlerden 1745 kj enerji açığa çıkmaktadır. Bu da her ATP üretimi için glikozdan 3.7, palmitik asidin 3.93 ve aminoasidin 4.96 litre oksijen kullandığını göstermektedir (Monaldi Arch Chest Dis 1998; 53: 564-73).

*** SOLUNUM & MEKANİK:**

Solunumun gerçekleşmesi için görevli kasların akciğer ve göğüs kafesinin elastik ve non-elastik dirençlerini yenerek solunum hareketini gerçekleştirmesi gerekir. Elastik direnci yenen kuvvetler, elastik geri dönüş kuvveti (elastic recoil) haline geçer. Elastik olmayan direnci yenen kuvvetler ise sürtünme nedeniyle ısıya dönüşerek dağılır.

* SOLUNUM MERKEZİ:

Medulla oblongata 'da Traktus solitarius 'un ventrolateral nukleusunda lokalize olan "dorsal respiratuvar grup" başlıca inspiratuvar hücreleri içerir. Nukleus ambiguus ve nukleus retroambiguus ile ilişkili olan "ventral respiratuvar grup" ise hem inspiratuvar hem de ekspiratuvar hücre gruplarını içerir. Kortikal impulslar medüller nöronal network ile etkileşip medulla spinalis 'te kortikobulber kortikospinal yolları izlerler. Solunum merkezi hakkında bilgi edinmek için solunum merkezinden çıkan sinyallerin değerlendirildiği metotlar kullanılır. Solunum kasları ve diyafragmanın elektriksel aktivitesi ölçülür. Bunun için bipolar elektrodları olan bir özefagus kateteri diyafragma seviyesine kadar sevk edilir.

Santral sinir sisteminde solunumla ilgili bilateral 4 ayrı merkez vardır. Bu merkezlerin hepsi vertebroz arteriyel sistemden beslenir. Solunum merkezlerinin ikisi medulla oblongata 'da lokalize olan inspiratuvar ve ekspiratuvar merkezler olup otoritmiktirler. Medulladaki merkez, ventilasyon kontrolüyle ilgili bütün diğer alanlardan gelen uyarıların bir koordinatörüdür. Üçüncü merkez: Apnöstik merkez, ponsun alt kısmının ortasındadır. Kuvvetli inspiratuvar etki gösterir. Apnöstik solunumda, 20-30 saniye süren derin inspiryum durumunu zayıf ve kısa ekspiryum izler. Apnöstik bir solunum ancak her iki pnömotaksik merkezin ve vagusların kesilmesiyle oluşabilir. Dördüncü merkez: Pnömotaksik merkez, ponsun üst kısmında lokalizedir. Pnömotaksik merkezin etkisi ise ekspiratuvar tiptedir ve stimülasyonu apnöstik merkezi inhibe eder.

Antihistaminikler, simetidin, lidokain solunum merkezini inhibe ederken diüretikler metabolik alkalozu neden olarak solunum uyarısını azaltırlar. PO_2 değeri solunum merkezinin aktivitesini göstermektedir.

* SOLUNUM MERKEZİ & PERİFERİK KEMORESEPTÖR:

Periferik kemoreseptörlerin duyarlılığı hipoksik stimülasyonla, santral kemosenitif alanın duyarlılığı ise CO_2 stimülasyonu ile incelenir. Hipoksik stimülasyonla meydana gelen hiperventilasyon hiperbolik bir eğri teşkil eder. Oysa santral kemosenitif alan CO_2 uyarısına karşı lineer bir grafik çizer. CO_2 'ye verilen solunumsal cevap kadınlarda erkeklere nazaran daha azdır. Bu da vital kapasiteyle ilişkilidir. **BAKINIZ SOLUNUM MERKEZİ & SANTRAL KEMOSENSİTİF ALAN.**

Periferik kemoreseptörler glomus caroticum, aorticum ve pulmonicum 'dur. Glomuslar küçük nörovasküler organlar olup, kemoreseptör hücreleri arteriyel kanla direkt temastadır. Glomus caroticum 'dan doğan uyarılar 9. kafa çifti, glomus aorticum ve pulmonicum 'dan doğanlar ise 10. kafa çiftiyle koordinatör merkeze gider. Periferik kemoreseptörler hipoksemi stimulusuna karşı kaba ve basit bir adaptif refleks verirler. Yeni doğanın ilk solunum hareketlerini sağlarlar. Oksijen vermekle ventilasyon gittikçe azalıyorsa, bu kişide solunumun periferik kemoreseptörlerin etkisinde olma olasılığı yüksektir. Bu reseptörler hipoksi dışındaki başka uyarılara da duyarlıdır (H^+ gibi). Periferik kemoreseptörlerin uyarıya cevabı hiperpne şeklindedir.

Kemoreseptörlerin doğal uyarıları PO_2 'nin azalması, PCO_2 'nin ve $[H^+]$ 'nin artmasıdır. Glomusları uyarıyan stimulus hemoglobinle birleşmiş O_2 değil, kandaki PO_2 'nin azalmasıdır. Dolayısıyla karbonmonoksit zehirlenmesinde hiperpne beklenmez. Glomus caroticus karbonik anhidraz enzimi içerir. Hiperokside kemoreseptörlerin deşarj sayısı düşer. Bu yüzden kısa süreli oksijen solunmasına fizyolojik kemodenervasyon denir. Nikotin glomus caroticus 'u uyarıyan bir ajandır.

Hipertansif süreçler kemoreseptör morfolojisini bozabilir. Bunu ilk kez Alman patoloğu Lange farketmiştir.

* SOLUNUM MERKEZİ & SANTRAL KEMOSENSİTİF ALAN:

Santral kemosenitif alanlar bulbusun ventrolateral bölümünde yüzeyden 0.2 mm altta olup beyin-omurilik sıvısındaki $[H^+]$ 'e duyarlıdır. Normalde solunum düzenlenmesinde asıl görev santral kemosenitif alanlardadır. Serebrospinal sıvı kana göre daha az protein içerdiğinden tamponlama kapasitesi kandan düşüktür. Bu nedenle kanda CO_2 artışına beyin sapındaki santral reseptörler daha çabuk yanıt verirler. Etki güçleri periferik kemoreseptörlerden daha fazladır. Bu alanların etkinliği kişinin uyanıklık durumuyla ilişkili olup, uykuda ventilasyon yavaşlar, yaşlılarda PCO_2 birkaç mm.Hg artar.

Santral kemosensitif alanlar, nukleus preolivarius ve nukleus trapezoit body içinde yer alırlar. Bu alan üçe ayrılır:

- 1) 7-11. kafa çiftleri arasındaki M alanı
- 2) Nervus hipoglossus 'un kökünün mediyalindeki L alanı
- 3) M ve L alanı arasında ise S alanı vardır. Santral kemosensitif alanın en önemli uyarımı $[H^+]$ 'dır. Aynı nöronlar asetilkolin ile de uyarılırlar. Atropin, hegzametonyum ve mekamilamin gibi maddeler $[H^+]$ 'nin neden olduğu eksitasyonu ortadan kaldırır.

* SOLUNUM & RİTMİSİTE:

Ponsun ilk 1/3 bölümünde bulunan pnömotaksik merkezler ve nervus vagus, inspiyum uyarılarını periyodik olarak inhibe ederek solunumun ritmik oluşunda rol oynarlar. Ritmik solunumun meydana gelmesinde iki mekanizma sorumludur:

- 1) Santral inspiratuvar aktivite (CIA)
- 2) İnspirasyonu sona erdirmeye (IOS)

CIA 'nın eksitör faaliyetinin belirli bir eşik ulaşmasıyla, IOS mekanizması bunu inhibe eder. Ayrıca pulmoner gerim reseptörlerinden, nukleus parabrakialis mediyalisten merkeze ulaşan impulslar, IOS mekanizmasının eşik değerine ulaşarak inhibisyonu başlatabilmelerini sağlar. Benzer olarak kemoreseptörlerden merkeze ulaşan impulslar ise CIA 'nin eksitör faaliyetini artırır. Periferik kemoreseptörlerden gelen impulslar CIA 'yı uyararak soluk hacmini artırır. Vagal reflekslerin yokluğunda, bu aktivasyon daha uzun sürmekte ve dolayısıyla IOS mekanizması daha geç faaliyete geçmektedir. Kemo denerve kedilerde hipoksi soluk hacmini azaltırken hiperoksi ise artırır. Demekki oksijenin yeterli olduğu hallerde CIA mekanizmasının eksitör etkisi artarken hipokside azalır. Kemoreseptörlerin yokluğunda hipoksinin ventilasyon üzerindeki direkt etkisi depresyondur. Benzer şekilde normoksik ve hiperoksik koşullarda CO_2 CIA 'yı aktive ederken hipokside etkili olamaz. Çünkü hipoksi CIA 'yı inhibe eder. CO_2 , CIA 'yı stimüle ederek tidal volümü artırır ve IOS mekanizmasının eşik değerini yükseltir (Von Euler teorisi).

Hipokside soluk frekansındaki artış, soluk hacmindeki artışa oranla daha büyüktür. Bu da soluk frekansının regülasyonunda periferik mekanizmalardan gelen impulsların 1. derecede önemli rol oynadığını düşündürüyor. Oysa yukarıda da görüldüğü gibi soluk hacminin kontrolünde serebral oksijenasyon daha önemlidir.

* SOLUNUM SESLERİ:

Normal solunum sesine veziküler ses de denir ve burada inspirasyon daha uzun ekspirasyon ise kısa ve birincinin 1/3 'ü uzunluğundadır. Suflı tüberde ise ekspirasyon, inspirasyondan daha uzun duyulur.

* SOLUNUM SESLERİ & MEKANİZMA:

Büyük havayollarında hava akımı laminar ve türbülant olarak iki şekildedir. Türbülant akım lümenin periferinde çepere sürtünen, bifurkasyonlara çarpan ve bu nedenlerle türbülasyonlara uğrayarak ses titreşimleri ortaya çıkaran akımdır. Türbülasyon ve buna bağlı olan ses titreşimleri hava akım hızıyla orantılıdır. Türbülant akımın ortaya çıkardığı titreşimler 200-2000 Hz. frekansında karışık seslerdir. Trakea ve ana bronşlardan kaynaklanır. Bronşiyollerin distalinde akım hızları çok yavaşladığı için ses meydana gelmez. Toraks duvarından duyulan solunum sesleri, lob ve segment bronşlarında inspirasyon ve ekspirasyon esnasında meydana gelen hava akımlarının türbülant komponentinden kaynaklanır. Türbülant akım helyum solunumuyla azaltıldığı zaman solunum sesleri kaybolur. Helyumun viskozitesi azota göre düşüktür.

İnspiyumda hava göğüs çeperine doğru aktığından inspiyumda solunum sesleri ekspirasyuma göre daha şiddetli duyulur. Göğüs duvarına ulaşan sesler 200-600 Hz. 'lık titreşimlerden ibarettir. Düşük frekanslı sesler göğüs çeperine ulaşmakta, yüksek frekanslı sesler ise alveol sisteminde soğurulmaktadır. Göğüs yüzeyinde duyulan solunum seslerinin kalite değişmesinin ikinci nedeni akciğer ve toraks duvarı arasındaki dansite farkıdır. Her türlü titreşim bir dansitedeki ortamdan diğerine geçerken yansımakta ve dağılmaktadır. Toraks çeperinde stetoskopiyle duymuş olduğumuz normal solunum seslerine veziküler solunum sesi denilir. Bununla birlikte veziküler terimiyle ifade edilen akciğer bölümü alveoller olduğuna göre bu terim hatalıdır. Çünkü alveol düzeyine inildikçe hava akımı çok yavaşlar. Bu nedenle

periferik akciğer bölgelerine "sessiz bölge" denilir. Artmış solunum sesine "bronkoveziküler solunum sesi" denir. Suflı tüber ise "bronşiyal solunum sesi"dir. Büyük havayollarında hava akımı ne kadar hızlıysa ortaya çıkacak türbülans titreşimleri de o kadar fazla olacaktır.

*** SOLUNUM SESLERİ & AZALMA:**

Ses veya ışık gibi her türlü dalga hareketinin dansitesi değişik ortamlardan geçerken kırıldığı ve ya dağıldığını bilmekteyiz. Değişik dansitedeki oluşum ister hava kistleri gibi düşük dansitede, ister kist hidatik veya solid tümörler gibi yüksek dansitede olsun, titreşimlerin periferiye geçmesini engelleyerek solunum seslerinde azalmaya yol açar. Yine plevrada toplanan sıvı veya hava akciğer dokusuna göre değişik dansitede bir ortam meydana getireceğinden ses dalgaları yansıyor dağılırlar ve solunum sesleri azalır. Solunum seslerinin azalması başlıca 4 nedenden kaynaklanır:

- 1) Bir akciğer bölgesine hava girişinin azalması
- 2) Akciğer parankiminin filtrasyon karakterinde artma
- 3) Akciğer içinde dansitesi farklı alanlar oluşması
- 4) Plevra hastalıkları

*** SOLUNUM SESLERİ & ARTIŞ:**

Akciğerdeki masif fibrozis o bölgenin büzülmesine yol açar. Bu durumda akciğer parankimasında ortaya çıkan non-obstrüktif adeziv atelektaziler filtrasyon şeklini değiştirmekte ve böylelikle solunum seslerinde yüksek frekanslara doğru bir artma görülmektedir.

Hidropnömotoraksta hastanın iki omzundan tutularak sarsılması ve bu esnada toraksın dinlenmesiyle bir çalkantı sesi duyulur. Bu sese "hipokrat çalkantısı" denir. Yine göğüs çeperine yakın büyük kavitelerde "amforik suflı" duyulabilir.

Trakea üzerinde ve yakınlarında, üst lobların ön taraflarında, göğüs duvarı ince olanlarda solunum sesleri artmış olarak duyulabilir.

*** SOLUNUM YETMEZLİĞİ:**

Solunum sisteminin arter kanı oksijenlenmesini sağlayacak yeterlilikte olmamasıdır.

*** SOLUNUM YETMEZLİĞİ & ETİYOLOJİ:**

Patogenezdaki başlıca mekanizmalar: Difüzyon defekti, intrapulmoner şant, alveoler hipoventilasyon veya ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir. Akut solunum yetmezliğinin en sık nedeni KOAH egzersizasyonlarıdır. Akut ve kronik solunum yetmezliğinin başlıca nedeni KOAH 'tır. KOAH 'ta solunum yetmezliğinin nedeni ventilasyon/perfüzyon dengesizliği ve alveoler hipoventilasyondur.

Solunum yetmezliğine yol açan hastalıklar:

- 1) Obstrüktif Akciğer Hastalıkları → KOAH, astma, bronşektazi, kistik fibrozis
- 2) Alveolokapiller blok → Akciğer ödemi, ARDS, yağ embolisi, hyalin membran hastalığı
- 3) İntersisyel Akciğer Hastalıkları → Sarkoidoz, pnömokonyoz, fibrozan alveolit, hipersensitivite pnömonitisi, histiyositozis-X, radyasyon pnömonitisi, idiyopatik pulmoner hemosiderozis, Wegener granülomatozu, romatoid akciğer
- 4) Plevra Hastalıkları → Pnömotoraks, plevral efüzyon
- 5) Vasküler Hastalıklar → Multipl pulmoner emboli, mitral stenozu, poliarterit
- 6) Göğüs duvarı Hastalıkları → Kifoskolyoz, obezite, göğüs travması, kosta fraktürü
- 7) Nöromusküler Hastalıklar → Musküler distrofi, myastenia, polinörit, poliomyelit, ansefalit, beyin tümörü, ödemi, travması ve kanaması

*** SOLUNUM YETMEZLİĞİ & KALP:**

Solunum yetmezliğindeki taşikardi belki de hipoksinin tetiklediği endotelin salınımına bağlıdır. Çünkü endotelin'in pozitif inotropik ve pozitif kronotropik etkileri vardır. Yalnız endotelinin maksimum etkisi aşağı yukarı isoproterenolün % 30-40 'na ulaşabildiği için solunum yetmezliğinde nabzın 120-140 /dak 'yı geçmesini pek beklememek gerekir. Adrenerjik blokerlerin bunu engelleyememesi endotelin 'in direkt myokard üzerine etkisi olduğunu düşündürmektedir.

*** SOLUNUM YETMEZLİĞİ & KLİNİK:**

Hipoksemik solunum yetmezliğinde ekstremiteler soluk ve soğuk iken hiperkapnik solunum yetmezliğinde kol ve eller ılık olup venöz damarlar belirgindir. PO₂ 'nin 60 mm.Hg 'dan düşük olduğu durumlar KOAH 'da sağkalımın düşük olmasıyla, pulmoner hipertansiyon ve sekonder polisitemiyle sıklıkla beraberdir. Şant miktarı % 25 ve daha fazla olursa FiO₂ 'yi yükseltmekle arteriyel PO₂ pek fazla değişmez.

*** SOLUNUM YETMEZLİĞİ & KOMPLİKASYON:**

Akciğer komplikasyonları olarak pulmoner emboli ilk akla gelendir. Yoğun bakımda solunum yetmezliği nedeniyle izlenen olguların % 25 'inde pulmoner emboli gelişmektedir. Mekanik ventilatör tedavisi uygulanan olgularda barotravma sonucu pnömotoraks, pnömomediasten, cilt altı amfizemi, akciğerde intersiyel amfizem ve akciğer fibrozisi gelişebilir.

Solunum yetmezliğinde ortaya çıkabilen kardiyovasküler komplikasyonlar ritim bozuklukları ve myokard enfarktüsüdür.

Mide ve duodenum mukozasında stres ülserleri, gastrointestinal kanamalar ve mide distansiyonları saptanabilir.

Akut böbrek yetmezliği, prerenal azotemi, akut tübüler nekroz gibi renal komplikasyonlar veya çeşitli enfeksiyöz komplikasyonlar (pnömoni, sepsis, üriner sistem enfeksiyonları) beslenme komplikasyonlarına eklenebilir.

*** SOLUNUM YETMEZLİĞİ & KOMPLİKASYON & POLİSİTEMİ:**

Sekonder polisitemi solunum yetmezliğinin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Ancak neden bazı olgularda eritrositoz olurken bazılarında olmadığı belli değildir. Burada demir eksikliği, artmış karboksihemoglobin düzeyleri, nokturnal veya egzersize bağlı desatürasyon, hipoksinin kemik iliğini baskılaması, kronik havayolu enflamasyonuna bağlı akut faz reaksiyonu gibi mekanizmaların rol oynadığı sanılmaktadır.

Kemik iliğinde eritrositer ve trombositleri seriyi veren ortak kök hücreleri vardır. Hipokseide bu kök hücreler megakaryosit yönünden eritroid kök hücrelerine doğru farklılaştıklarından trombositlerin sentezlenmesinden sorumlu olan megakaryosit hücreler kemik iliğinde azalmaktadır. Bu nedenle kronik hipoksemi periferik kanda eritrosit sayısını artırırken trombosit sayısını azaltmaktadır. Akut hipoksiye maruziyetten 3-4 gün sonraya kadar trombosit düzeylerinde bir artış olsa da 5-6. günden sonra kademeli bir düşüş meydana gelmektedir. Bunun bir nedeni de hipokseminin trombosit yaşam süresini kısaltması olabilir. Trombosit sayıları azaldıkça çapları artmaktadır. Eritropoetin 'in kronik kullanımında, eritrosit sayısı artarken trombosit sayısının azalmaktadır.

Bazı yayınlar kronik hipokseide görülen sekonder polisitemi yanıtından eritropoetini sorumlu tutsalar da diffüz intersiyel akciğer fibrozisi olan hastaların, hipoksemiye artmış serum eritropoetin ile yanıt vermelerine rağmen neden bu olgularda serum eritrosit veya hematokrit düzeylerinin yükselmediği bilinmemektedir. Aynı hipoksemi düzeyinde olmalarına rağmen, polisitemik olan ve olmayan KOAH 'lı hastalar doku oksijenasyon parametreleri (arter ve mikst venöz oksijen satürasyonu, kalp debisi, oksijen kullanım katsayısı, 2-3 difosfogliserat düzeyi, karboksihemoglobin düzeyi) açısından kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık çıkmamıştır. Söz konusu çalışmada hem polisitemik olan hem de olmayan KOAH hastalarında gerek serum ve idrar eritropoetin düzeyleri arasında gerekse eritroid öncü hücrelerin eritropoetin 'e verdikleri yanıtta anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu da solunum yetmezlikli KOAH olgularında polisitemi oluşumunda eritropoetin 'den bağımsız mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, SY olan KOAH olgularında hematokrit düzeylerinin eritropoetin konsantrasyonu ile değil fakat renin konsantrasyonu ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Renin-anjiyotensin sisteminin aktive olması bir yandan su tutulumuna yol açarken eritropoetin salgısını da arttırmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen hemodilüsyonu engellemektir. Renin-anjiyotensin sisteminin son ürünü olan anjiyotensin II, eritropoetin 'in tetiklediği eritroid hücre proliferasyonunu arttırmaktadır (Vlahakos DV, Am J Med 1999; 106: 158-64).

*** SOLUNUM YETMEZLİĞİ & METABOLİZMA:**

Akut solunum yetmezliğinde PCO₂ normal fakat pH düşmüştür. Burada asidoz özellikle doku hipoksisinin laktik asid birikmesine yol açması yüzünden ağır olabilir. Kronik solunum yetmezliğindeki hiperkapni, böbreklerin bikarbonatı fazla tutmasıyla kompanze edilir.

1 kalorilik karbonhidrat yandığında 200 cc. CO₂, 1 kalorilik protein yandığında 190 cc. CO₂ oluşurken bu oran yağlar için 150 cc 'dir. Hipoksida piruvat laktat 'a dönüştüğü için asetil-CoA yolu ve dolayısıyla lipojenez inhibe olur. Yine hipoksida NADPH sentezi de baskılandığı için kolesterol sentezi de bloke olur. Dolayısıyla solunum yetmezlikli olgular hipolipidemik olma eğilimindedirler.

Kronik solunum yetmezliğindeki bir amfizemlide kronik alkaloz hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu potansiyalize ederek şant fraksiyonunu azaltır.

*** SOLUNUM YETMEZLİĞİ & PROGNOZ:**

Akut hiperkapnik solunum yetmezliklerinde asidozun derinliği, atağın ağırlığını ve mortalite riskini belirleyen en önemli unsurlardır (Hoo GW et al. Chest 2000; 117: 169-77).

*** SOLUNUM YETMEZLİĞİ & RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİ:**

Hiperkapnik (tip II) solunum yetmezliğinde plazma renin ve aldosteron düzeylerinin artmasına karşılık hipokseminde (tip I solunum yetmezliği) farklı bir profil göze çarpmaktadır. Akut hipokseminde plazma renin düzeyi artmakta, değişmemekte veya azalmaktadır. Ancak pek çok yayın akut hipokseminin serum aldosteron düzeyini düşürdüğünü ifade etmektedir. Renin ile aldosteron arasındaki bu dissosiyasyon yukarıdaki mekanizmalar zincirinin bozulduğunu göstermektedir. Daha sonra araştırmacılar bu zincirin nerede kırıldığını araştırmaya başlamışlardır. İlk önceleri hipoksinin ACE aktivitesini düşürdüğü bu nedenle renin 'in arttığı, aldosteron' un düştüğü; bu mekanizmanın da sodyum retansiyonunu engelleyerek akut dağ hastalığına karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür. Bilindiği üzere ACE 'nin oluşturduğu anjiyotensin II negatif feed-back mekanizma ile renin salgısını baskılamaktadır. Dolayısıyla ACE 'nin inhibe olması plazma renin aktivitesini arttıracaktır. Bununla beraber yapılmış pek çok çalışma hipokseminde ne serum ACE aktivitesinin ne de serum anjiyotensin II düzeylerinin değişmediğini göstermiştir.

Araştırmacılar hipokseminin aldosteron metabolizmasını selektif olarak bozup bozmadığını araştırmışlardır. Aldosteron, karaciğerden ilk geçişte tamamen metabolize olduğundan yıkımında tek önemli faktör karaciğer kan akımıdır. Ancak hipoksida karaciğer kan akımında anlamlı bir azalma olduğu gösterilememiştir. Hipokseminde düşük aldosteron düzeyinin adrenal korteks fonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceği düşünülmüş ancak hipokseminde ACTH 'a verilen kortizol yanıtının normal olması sadece zona glomeruloza 'da depresyon olma ihtimalini gündeme getirmiştir. Ancak ACTH 'a verilen aldosteron yanıtının da bozulmamış olması bu olasılığı da ortadan kaldırmıştır. Hipoksemiye maruz kalan biri daha sonra normoksemiye alınsa bile aldosteron salgısındaki baskılanmanın kısmen devam etmesi etiolojide solübl bir mediyatörün varlığını akla getirmiştir. Anjiyotensin II 'ye bağlı aldosteron salgısını azaltan bileşiğin önceleri dopamin olabileceği düşünülmüş ancak daha sonra bunun atriyal natriüretik peptid (ANP) olduğu anlaşılmıştır.

*** SOLUNUM YETMEZLİĞİ & TEDAVİ:**

- 1) Havayolu obstrüksiyonunun azaltılması
- 2) Enfeksiyonun kontrolü
- 3) Sekresyonların sulandırılması (30-40 ml/kg ile hidrasyon) (KI, NH₄Cl)
- 4) Postural drenaj
- 5) Oksijenoterapi
- 6) Elastik direncin azaltılması: Sarkoidozis ve hipersensitivite pnömonitisinde kortikosteroid kullanımı
- 7) Pulmoner konjesyonun azaltılması: Tuz kısıtlanması, diüretik
- 8) Kilo kaybı
- 9) Solunumun uyarılması
- 10) Solunumun desteklenmesi (IPPB)
- 11) Nükslerin önlenmesi (sigaranın kesilmesi)
- 12) Diyet: Yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı enteral beslenme solunum katsayısını % 12-17 oranında düşürerek CO₂ üretimini azaltır. Dalı zincirli aminoasitlerden zengin solüsyonlar, CO₂ 'ye verilen ventilatuar cevabı, standart aminoasit solüsyonlarından daha fazla arttırmaktadır.
- 13) Egzersiz toleransını artırma
- 14) Uygun solunum şeklinin öğretilmesi

*** SOLUNUM YETMEZLİĞİ & TEDAVİ & MEKANİK VENTİLASYON:**

Şuur durumu uygun olan ve hemodinamik instabilitesi olmayan tüm akut hiperkapnik solunum yetmezliklerinde non-invazif mekanik ventilasyon denenmelidir. Obstrüktif ve restriktif hastalıklara bağlı, hiperkapnik solunum yetmezliklerinin akut alevlenmeleri sırasında non-invazif pozitif basınçlı ventilasyonun hem entübasyon ihtiyacını hem komplikasyonları hem mortaliteyi hem de hastanede kalma süresini azalttığı gösterilmiştir. Ancak non-invazif ventilasyon ile başarısız bulunan olgularda entübasyon zamanının gecikmesi mortalitenin artmasına neden olabilmektedir. Non-invazif mekanik ventilasyonun başarılı olup olmadığının en geçerli kriteri ilk 1-2. saatte alınan arter kan gazı değişiklikleridir. Non-invazif mekanik ventilasyon yapılan birinde ilk 48 saat olumlu yanıt alıp daha sonra entübasyon ihtiyacının ortaya çıkmasına “geç başarısızlık” denilmektedir. Geç başarısızlık oranı % 15-28 arasında değişmektedir (Ursavaş A ve ark. Solunum Hastalıkları 2004; 15: 119-26). Moretti M ve arkadaşları (Thorax 2000; 55: 819-25) 137 KOAH hastasının % 23 ‘ünde, Brochard L ve arkadaşları ise (N Engl J Med 1995; 100: 775-82) % 15 olguda geç başarısızlık saptamışlardır.

Yapılan çalışmalarda KOAH hastaları için ideal IPAP 10-18 cm.su iken ideal EPAP 4-8 cm.su civarındadır. Akut dönemde BİPAP tedavisinin 24 saate yakın daha sonraki günlerde en az 5 saat olacak şekilde kullanılması önerilmektedir (Çiftçi TU ve ark. Solunum 2004; 6:45-52).

*** SOLUNUM YETMEZLİĞİ & TİP:**

Tip 1 solunum yetmezliği → Hipoksemi

Tip 2 solunum yetmezliği → Hipoksemi + hiperkapni

Tip 3 solunum yetmezliği → Perioperatif solunum yetmezliği

Tip 4 solunum yetmezliği → Şoktaki solunum yetmezliği

Atelektazi, pnömoni, pulmoner ödem ve akciğerin elastikiyetinin ileri derecede bozulmasında tip 1 solunum yetmezliği oluşur. Tip 2 solunum yetmezliğinde sorun, havanın alveollere kadar gelişindedir. Yani temel patoloji ventilasyon bozukluğudur.

*** SOLUNUM YOLU: BAKINIZ HAVAYOLU**

*** SOMATOSTATİN:**

Motilin ile gastrini de kapsamak üzere, tüm barsak ve pankreas salgılarını baskılar. Gastrointestinal traktüs, pankreas ve safra kesesinin egzokrin işlevlerini baskılar. Gastrointestinal sistem motilitesi, safra kesesi kontraksiyonlarını ve splanknik kan akımını doğrudan baskılar. Tedaviye dirençli ishal vakalarında somatostatin analogları kullanılabilir.

Somatostatin, myenterik pleksustan asetilkolin salınımını durdurur. Otonom nöropati olsa bile somatostatin gastrointestinal sistem motilitesini engelleyebilir. Somatostatin vagal innervasyon sağlam olduğunda yağların barsaktan kan dolaşımına girişini baskılayabilir. Vagal innervasyon bozulduğunda bu etkiyi gerçekleştiremez. Dolayısıyla otonom nöropatide kullanılan somatostatin malnütrisyonu şiddetlendirmez. Somatostatin splanknik damarlarda vazokonstriksiyon yaparak ortostatik hipotansiyonu engeller. STH, TSH, LTH, ACTH ‘ı inhibe eder. Ayrıca insülin salgısını da inhibe eder.

*** SOMNOLANS:**

Akut faz reaksiyonunda oluşan somnolans, düşük enerji gereksinimine yol açar. IL-1, TNF-alfa, alfa 2 interferon ‘un serebral lateral ventriküle enjeksiyonu ön hipotalamus preoptik bölgesini etkileyerek REM uykusunu inhibe eder. Yani somnojenik etkilidirler.

*** SORBİTOL:**

Karaciğer, gangliyon, endotel ve lens hücreleri sorbitolden enerji elde etmektedirler. Diyabette sorbitol kullanılmadığı için suyu çeker ve hidropik dejeneresans yapar.

*** SPAZM:**

Bir kasın istem dışı aşırı kontraksiyonudur.

*** SPERMA:**

Spermier prostaglandin yüklüdür. Sperm hayvancığı 5 mm/dak hızda ilerler. Sperm, epididim ve vas deferens ampulla ‘ında depolanır.

* SPERMATOGENEZİS:

Spermatogonium → spermatosit → spermatit → spermatozoid olur. Germinal hücreden spermin oluşumuna kadar tüm spermatogenezis peryodu 75 gün kadar sürer.

Testosteron özellikle primer spermatositin sekonder spermatositi oluşturmak üzere mayoz bölünmesini uyarmaktadır. Bilindiği üzere Leydig hücrelerinden testosteron salgılatan LH 'dır. FSH ise Sertoli hücrelerini uyarıp spermiyasyon sürecini uyarır. Sertoli hücreleri aynı zamanda androjen bağlayıcı protein de salgırlar. Bu protein hem östrojen hem de testosteronu bağlayarak onları seminifer tübül sıvısı içinde taşır. Growth hormon özellikle spermatogonia 'nın ilk bölünmesini hızlandırır.

Temperatür artışı hem spermatogonium 'larda hem de seminifer tübül hücrelerinde dejenerasyon yapar. Soğukta skrotum kası kasılır ve testisler yukarı çekilir. Sıcak günlerde tersine skrotum kası total relakse olur. Skrotum ter bezi açısından çok zengindir.

* SPİDER ANJİYOMA:

Ortasına basılırsa yıldızın kolları küçülür, hatta yokolur. Deri arteriyolünden radyer tarzda gelişmiş dallardan oluşur.

* SPİRAMİSİN:

16 karbonlu bir makrolid antibiyotiktir. Eritromisin başta olmak üzere pekçok makrolid türevlerinin aksine spiramisin, sitokrom P450 enzim sistemine bağlanmaz ve farmakokinetik çalışmalarda teofilin veya siklosporin ile etkileşime girmez. Böbreklerden atılımı düşüktür, verilen dozun % 4-20 'si bu yolla atılmaktadır. Spiramisin, eliminasyonu için önemli bir organ olan safrada yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Serum eliminasyon yarıömrü 6.2-7.7 saattir. Postantibiyotik etkisi oldukça belirgindir ve eritromisin 'in Staphyloococcus aureus 'a karşı olan postantibiyotik etkisinden daha uzundur.

* SPİROMETRE:

İlk kez 1946 'da Hutchinson tarafından kullanılmıştır. Akıma ve volüme duyarlı olmak üzere 2 tip spirometre bulunmaktadır. Volüme duyarlı spirometreler sulu, körüklü ve kuru silindirli spirometrelerdir. Bunların içinde en yaygın kullanılanı sulu spirometrelerdir. Bunlar direkt olarak volümleri ölçerler ve ucuzdurlar. Büyük hacimleri olmaları nedeniyle taşınabilmeleri güçtür. İçlerindeki suyun değiştirilmesi ve dezenfekte edilmesi gerekmektedir. Akıma duyarlı spirometreler bilgisayarlı olup, burada akım ve zaman çarpımıyla volüm elde edilmektedir. Bu tip spirometreler taşınabilir. Havayolu rezistansını ölçen pnömotakograflar bu grubun örneğini oluştururlar.

Basit spirometrelerde statik volümleri ölçerken hastanın yapacağı manevra tidal volüm seviyesinde normal solunum yaparken zorlu olmayan derin bir ekspiryum sonrası yine zorlu olmayan derin bir inspiryum yapmasıdır. Bu manevra ile rezidüel volüm, total akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasite hariç tüm statik volüm ve kapasiteler ölçülebilir.

* SPİRONOLAKTON:

Aldosteron reseptör antagonistidir. (Na-K) ve (Na-H) değişimini bozar. Maksimum etkisi 3. günde ortaya çıkarken metabolitlerinin yarı ömürlerinin uzun olmasına bağlı olarak diüretik etki 2-3 gün daha sürer. Metabolitleri: Karenon, 7-alfa tiyospirolakton, 7-tiyometil spironolakton 'dur. Aç-tok alınması biyoyararlanımını değiştirir. Erkeklerin % 7-52 'sinde jinekomasti yapar.

* SPLENEKTOMİ:

Polisakkarit antijenlere verilen immün yanıtı supresse eder. Enfeksiyon ve tromboza eğilim yapar. (0.4 gr/gün) intravenöz gamma-globulin verildikten sonra splenektomi yapılmalıdır. Splenektomiden sonra eritrositlerin içinde howel-joly cisimcikleri görülür. Mortalitesi % 0.5 'dir.

* SPOR:

Erken çağda yapılan fiziksel aktivite, akciğer ölçülerinde artışa yol açar. Omuz kaslarını kullananlarda aksesuar inspirasyon kasları kuvvetlendiği için vital kapasite artar. Bu durum özellikle kürekçilerde, ağırlık kaldıranlarda ve okçılarda görülür.

*** SPOROTRİKOZ:**

Ajan patojen *Sporothrix schenckii* 'dir. Sporotrikoz genellikle lenfokutanöz bir hastalık olup akciğer tutuluşu sıklıkla üst ekstremitelerin inokülasyonunu takip eder. Fungus bu yol dışında nadiren inhalasyonla alınır ve tüberkülozu taklit eden bir tablo oluşturur. Hastalar genellikle orta yaşlı, KOAH 'lı, alkolik veya diyabetiktir. 2004 yılına kadar yaklaşık 50 vaka bildirilmiştir.

*** SRS-A: Slow Reacting Substance of Anaphylaxis**

LTC₄, LTD₄ ve LTE₄ 'ün karışımından oluşur. Molekül ağırlığı 400 Dalton'dur. Kükürtten zengin bir lipiddir. İn vitro olarak düz kaslarda belirgin ve uzun süreli bir kasılma meydana getirir. Eozinofillerde bulunan aril sülfataz enzimiyle inaktive edilir.

*** STAFİLOKOK:**

İlk kez 1880 yılında Ogston tarafından tanımlanmışlardır. Mikrokok familyasında bulunurlar. Stafilocoklar sıcakkanlıların deri ve deri bezlerinin parazitidirler. Çoğunlukla deri hastalığı yaparlar. En önemli insan patojeni olan türler *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus saprophyticus* 'dur. İnsanda hastalık yapan en virülan stafilocok türü *S. aureus* 'tur.

Stafilocoklar malaşit yeşili ve kristal viyole 'ye çok duyarlıdır. Bununla birlikte dış ortamda aylarca yaşayabilirler. Stafilocok suşlarının % 90 'ı beta-laktamaz salgılar. Stafilocokların da L formları vardır. Nonpatojen stafilocok kökenlerinin yerleştiği yerde patojen stafilocokların üreyemediği görülmüştür. Bazı suşları antifagositik etkili polisakkarit bir kapsülle çevrilidir. Stafilocok enfeksiyonuna karşı major savunma mekanizması kompleman aracılı polimorfonükleer ataktır.

*** STAFİLOKOK & ENTEROTOKSİN:**

Stafilocoksik besin zehirlenmelerinden sorumlu olan toksinler enterotoksinlerdir ve A-E olmak üzere 5 serotipe ayrılırlar. *Staphylococcus aureus* suşlarının yaklaşık yarısı enterotoksin üretmektedir.

*** STAFİLOKOK & GENOM:**

Stafilocokların genomu yaklaşık 2800 baz çiftli sirküler bir kromozomun yanı sıra profajlar, plazmidler ve transpozonlardan oluşur.

Bakteriyel virulansı kodlayan agr geni ekstrasellüler proteinlerin ekspresyonunu indüklerken yüzey proteinlerinin ekspresyonunu baskılar. Yüzey proteinleri logaritmik üreme döneminde salgılanırken, salgısal proteinler ise stasyonere fazda bolca üretilirler. Bunun nedeni konak dokularına bağlanmayı sağlayan yüzey proteinlerinin kolonizasyonu için gerekli olmasıdır.

*** STAFİLOKOK & HÜCRE DUVARI:**

Stafilocok hücre duvarı kuru ağırlığının yaklaşık % 50 'sini peptidoglikan tabaka oluşturmaktadır. Peptidoglikan tabakasının bir zinciri, N-asetil glikozamin ve N-asetil muramik asidin birbirlerine bağlanmasıyla meydana gelen polisakkarit subünitelerden oluşur. Bu peptidoglikan tabaka N-asetil muramik asitler arasındaki tetrapeptid ve pentaglisin köprüleri ile diğer zincire çapraz olarak bağlanır. Bu tabaka içinde hücre duvarının önemli elemanlarından teikoik asit (*Staphylococcus aureus* 'da ribitol teikoik asit, *Staphylococcus aureus* 'da gliserol teikoik asit) ve lipoteikoik asit de bulunmaktadır.

*** STAFİLOKOK & KOAGÜLAZ:**

Tavşan plazmasını koagüle eden stafilocoklar insan için patojendir. Koagülaz nedeniyle stafilocokun etrafına biriken fibrin, mikroorganizmayı fagositoz ve plazmanın nonspesifik antibakteriyel etkisinden korur.

Bakterinin ekspresse ettiği koagülaz serbest ve hücre duvarına bağlı olmak üzere 2 tipdir. Membrandaki koagülaz fibrinojeni fibrine çevirdiği gibi stafilocokların birbirine yapışmalarını da sağlar. Serbest koagülaz ise globulin yapısındaki bir plazma faktörüyle birleşerek trombine benzer yapıdaki stafilotrombini oluşturur. Stafilotrombin ise fibrinojeni fibrine dönüştürür.

Koagülaz-negatif stafilocoklar yabancı cisim, kateter, protez ve şant enfeksiyonlarına neden olurlar. Yapay kalp kapağına bağlı endokardit, prostetik kalça eklemi, santral sinir sistemi şantı, vasküler graft ve periton diyalizine bağlı enfeksiyonların en önemli etkenidirler. Bu alanda özellikle

Staphylococcus epidermidis göze çarpmaktadır. Koagülaz-negatif stafilocokların yapay kalp kapakları, protez ve kateterler gibi sentetik materyale yapışmalarını sağlayan yapıya “ Slime Factor ” adı verilir.

Stafilokok türleri içinde en sık idrar yolu enfeksiyonuna neden olan tür Staphylococcus saprophyticus ‘dur. Bu bakteri Koagülaz-negatif stafilocok olup özellikle genç, zeminde başka bir hastalığı olmayan kadınları tutmaktadır. Staphylococcus saprophyticus diğer koagülaz-negatif stafilocoklardan novobiyosine dirençli olmasıyla ayrılır.

* STAFİLOKOK & KOLONİZASYON:

Süt çocuğu ve küçük bebeklerde daha sık görülürler. Hastanede doğan çocuklarda stafilocoklar önce kasıklara ve göbeğe, daha sonra buruna yerleşirler. Çocuk hastaneden çıkınca taşıyıcılık % 10-20 ‘ye düşer. Sonra tekrar artmaya başlar ve 10 yaşında % 30-50 ‘ye çıkar. Stafilocoklar, adütlerin % 10 kadarında, en sık perine bölgesinde olmak üzere deri ve burunda bulunmaktadır. Bir çalışmada sağlıklı adütlerin % 15-30 ‘nun geçici süreyle organizmayı taşıdığı, bu oranın yoğun bakım personeline % 50 ‘ye çıktığı gösterilmiştir. Diyabetik ve hemodiyaliz yapılan hastalarda taşıyıcılık oranı fazladır. Mikroorganizma, direkt temas veya inhalasyon yoluyla yayılabilir.

* STAFİLOKOK & METİSİLİN DİRENÇİ

Metisiline dirençli stafilocoklarda, metisiline duyarlı olanlardan farklı olarak ek bir penisilin bağlayan protein bulunur. PBP2a adı verilen bu enzimin beta-laktam antibiyotiklere afinitesi çok düşüktür. Bu nedenle metisiline dirençli bir stafilocok beta-laktam antibiyotikler ile karşılaştığında, diğer tüm penisilin bağlayan proteinler antibiyotik tarafından bloke edilse bile, PBP2a düşük afinite nedeniyle beta-laktam antibiyotiği bağlamaz ve hücre duvarı sentez fonksiyonunu sürdürür. Bu nedenle metisiline dirençli olan bir stafilocok suşunun tüm diğer beta-laktam antibiyotiklere (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem) dirençli olduğu kabul edilir.

Metisiline dirençli stafilocoklarda PBP2a sentezini mecA geni sağlar. Transdüksiyon ile bu gen dirençli kökenlerden duyarlılara aktarılabilmektedir. MecA geninin ekspresse edilebilmesi ise bla ve fem genlerine ihtiyaç duymaktadır. Bu genler operasyonel değil ise mecA geni bakteri tarafından taşınsa bile ekspresse edilemez.

Stafilocoklarda metisilin direncine neden olabilen iki mekanizma daha vardır. Bunlardan birincisi bakterinin aşırı beta-laktamaz salgılamasıdır. Bu tip direnç beta-laktamaz inhibitörlerinin tedaviye eklenmesiyle kırılabilir. Diğer mekanizma ise penisilin bağlayan proteinlerin beta-laktam antibiyotiklere afinitesinin azalmasıyla ortaya çıkmaktadır.

* STAFİLOKOK & PNÖMONİ & ÇOCUK:

Çocukta pertussis, kızamık, İnfluenza sonrası komplikasyon olarak stafilocok pnömonisi gelişebilir. İnfant ve çocuklarda lokalize trakeal enfeksiyona bağlı krup benzeri tablo oluşabilir. Larinks sekresyonlarının çok fazla olması ve larinkste difteridekine benzeyen pseudomembranların oluşması solunum yetmezliği nedeni olabilir ve trakeostomi endikasyonunu gündeme getirebilir. 1 yaşın altındaki fatal respiratuvar enfeksiyonlar içinde en bilinen bakteriyel ajan Staphylococcus aureus ‘dur.

Çocukta stafilocok pnömonisi hızla ilerler. Tüm lobu tutabilir hatta multilober seyredebilir. Çocuklarda pnömatosel oluşumu adütlere göre daha sıktır. Çocukta stafilocok pnömonilerinin % 40 –60 ‘nda pnömatosel meydana gelir. Pnömatoseller, subpleval yerleşimli, ince duvarlı kistik oluşumlardır. Çoğunlukla sıvı seviyesi içerirler. Pnömatoseller sıklıkla pnömoninin ilk haftasında ortaya çıkıp haftalar veya aylar sonra spontan gerilerler. Pnömatosel oluşum teorileri şunlardır:

- 1) Küçük havayollarındaki parsiyel obstrüksiyon check-valf mekanizmasıyla hava hapsine ve dolayısıyla bronşiyoller ve parankimal distorsiyona neden olur.
- 2) Alveol ve bronşiyoller arasındaki iştirakler interlobüler veya peribronşiyoller dokuda hava bulunduran bölmeler oluşturur.
- 3) Apse bir bronş veya bronşiyol duvarıyla temasa gelir ve içeriği boşalır. İntرالuminal materyal veya havayolu mukozasındaki ödem nedeniyle check-valf mekanizmasıyla hava hapsi meydana gelir.

* STAFİLOKOK & PNÖMONİ & KLİNİK:

Toplum kökenli pnömonilerin % 3-10 ‘u, hastane kökenli pnömonilerin % 11-15 kadarı Staphylococcus aureus ‘a bağlıdır. Hastanede kaldıkça hastalık riski de artar. Stafilocok pnömonisi hızlı progresyon gösterir. Olguların % 60 ‘dan fazlası bilateraldir. Apse oluşumu % 25-75 arasındadır ve

karakteristik olarak iç duvarı oldukça düzensizdir. Apseler multipl olabilir. Subplevral yerleşimli bir apse plevraya açılıp ampiyeme neden olabilir. Çocukların % 90 'nda, adultlerin % 50 'sinde plevral tutuluş meydana gelir. Stafilokok pnömonisinin bir özelliği de, akciğerin bir yerine yerleştikten sonra, tüberküloz gibi bronşiyal yolla akciğerin diğer taraflarına yayılmasıdır. Stafilokok nekrotizan enzimleri nedeniyle ampiyemin toraksa fistülize olmasına neden olabilir. Buna "ampiyema necessitatis" denir. Diğer komplikasyonlar pnömotoraks, pyopnömotoraks, bronkoplevral fistül, menenjit, endokardit, akciğer, beyin ve böbrekte metastatik apsedir.

Stafilokok pnömonisinde makroskopik olarak akciğerde ekseriya yuvarlak, sarımsı ve etrafi hemorajik bir bölgeyle çevrili, sanki akciğer fronkülü denebilecek nodüller vardır. Deride fronkül gözlenmesi ise bakteriyemi ile hematogen yayımı düşündürmelidir. Hemokültür olguların % 50 'sinden fazlasında pozitifdir. Stafilokok pnömonisinde periferik yaymada band formunun artışı tipiktir.

*** STAFİLOKOK & PNÖMONİ & KOMPLİKASYON:**

1-Olguların % 25 'nde akciğer apsesi gelişir.

2-Pnömotoraks

3-Vakaların yarısında parapnömonik efüzyon saptanır, bunlarında yarısında ampiyem ortaya çıkar. Ampiyemin tedavisi 4-6 hafta sürmelidir. Pyopnömotoraks ise olguların % 10 'nda meydana gelir ve kapalı sualtı drenajını gerektirir.

4-Bakteriyemik olgularda metastatik apseler meydana gelebilir.

5-Valvüler hastalığı olanlarda stafilokok endokarditi ihtimali fazladır.

6-Endotoksin şoku oluşabilir.

7-Kutanöz deskuvamasyon veya ekfoliyasyon bazı olgularda meydana gelebilir.

8-Trombositopeni, protrombin zamanı ve pıhtılaşma zamanının uzamış olması dissemine intravasküler koagülasyon gelişeceğinin habercisidir.

*** STAFİLOKOK & PNÖMONİ & PATOLOJİ:**

Stafilokok pnömonisi 3 formdadır:

1) Akut pürülan form: En sık görülen formdur. Tipik bir bronkopnömoni şeklindedir. Sıklıkla terminal ve respiratuvar bronşiyollerin çevresindeki parankim tutulur. Havayolu duvarlarında önemli derecede enflamasyon vardır. Pulmoner arteriyel veya venöz tromboz oluşabilir. Alveoler epitel destrükte olup yerini piyojenik bir membrana bırakır. Hastalık ilerledikçe mikroapseler gelişip birbirleriyle birleşirler. Nekrotik materyalin drenajıyla da kaviteler oluşur.

2) Akut hemorajik (fulminan) form: İnfluenza epidemilerinden sonra sıkça görülür. Hemorajik nekrotizan bir bronşit ve bronkopnömoni vardır. Akciğer parankimi ekstensif alveoler ödem ve hemoraji nedeniyle, pnömokok pnömonisinin kırmızı hepatizasyon dönemine benzer. Minimal doku nekrozu ve seyrek nötrofil lökosit vardır. Pulmoner damarlarda trombüs görülebilir.

3) Kronik organize form: Ciddi parankimal fibrozis ve granülasyon dokusu oluşumuyla karakterizedir. Fibröz doku, apse kavitelerini çevreler. Mononükleer enflamatuvar infiltrasyon ortaya çıkar. Apseler hava yollarıyla iştirak gösterebilir veya göstermeyebilir. Çoğu zaman apse duvarını, hipertrofik bronşiyal arterler çevreler. Fokal bronşektazi oluşabilir.

*** STAFİLOKOK & PNÖMONİ & PREDİSPOZİSYON:**

Uzun süredir diyaliz olan, enfekte şantları bulunan kronik böbrek yetmezlikli hastalar, paranteral narkotik v.b. kullananlar, koma, diyabet, özellikle sağ kalp boşluklarını ilgilendiren bakteriyel endokardit, kortikosteroid veya multipl antibiyotik kullanımı, postoperatuvar dönem, granülositopeni, mekanik ventilasyon, debilité, kafa travması, çok küçük veya çok ileri yaş başlıca predispozan nedenlerdir. Nazofarinkste kolonize olmuş olan stafilokok, influenza gibi viral enfeksiyonlar sonrası mukosiliyer aktivite bozulunca alt solunum yollarına ulaşabilir.

Yeni operasyon geçirmiş veya bir hastalık nedeniyle direnci kırılmış, hastanede yatan olgularda viral enfeksiyon sonrası gelişen bronkopnömoninin en bilinen nedeni 1) Staphylococcus aureus 2) Streptococcus pyogenes 'dir. Yine İnfluenza epidemisi sırasındaki en bilinen ölüm nedeni Stafilokok pnömonisi süperenfeksiyonudur.

*** STAFİLOKOK & PNÖMONİ & PROGNOZ:**

Antibiyoterapi öncesi mortalite % 80 kadarken şimdi % 25-50 'lere düşmüştür. 70 yaştan üstünde olmak, konsolidasyonun yaygınlığı, virülans ve uygun tedavinin başlamış olması prognozu etkiler. Pnömotoraks riski mekanik ventilasyon uygulanan veya kortikosteroid kullananlarda fazladır.

*** STAFİLOKOK & PNÖMONİ & RADYOLOJİ:**

Stafilokoklar genellikle akut nekrotizan bronşit veya bronşiyolit ile başlayıp derhal fokal konsolidasyon alanları oluşturur. Akciğer apsesi, ampiyem ve bal peteği akciğerine neden olabilir. Bazan da kendini multipl bilateral kavitasyonlarla gösterir.

Stafilokok pnömonisi inhalasyon formu peribronşiyal yerleşim gösterirken hematojen yayım parankimde oturur. Stafilokok pnömonisinde birleşme eğiliminde olan bronkopnömonik odaklar en sık görülen radyolojik bulgudur. İnfiltrasyonlar tek loba lokalize olabileceği gibi multipl yamalı bazan yuvarlak veya ovalimsi opasiteler de gözlenebilir. Akut enflamatuvar eksudanın havayollarını doldurmasına bağlı olarak konsolidasyona segmenter kollaps eşlik edebilir. Aynı sebepten Stafilokok pnömonisinde hava bronkogramı nadiren görülür. Stafilokok pnömonisinin rezolüsyonu birkaç hafta alır. Stafilokok nekrotizan enzimleriyle alveoler çatıyı bozduğundan fibrozis ve bronşektazi sekel olarak kalır.

*** STAFİLOKOK & PNÖMONİ & TEDAVİ:**

Antistafilokoksik pensilinler: Oksasilin, metisilin, nafsilin, kloksasilin 'dir.

mec geni penisilin bağlayan protein 2 ' yi kodlar ve mec genini taşıyan stafilokoklar metisiline dirençlidir. Metisiline duyarlı stafilokok enfeksiyonlarında penisilinaze dirençli beta-laktamlar, metisiline dirençli olanlarda ise vancomycin veya teicoplanin kullanılır.

*** STANNOZİS:**

Kalay tozlarına bağlı ortaya çıkan beniyen bir pnömokonyozdur. Kalaycılık ve lehimcilikde kullanılan SnO₂ 'ye bağlı akciğer hastalığıdır.

*** STAPHİLOCOCCUS AUREUS & BAKTERİYEMİ:**

Metisiline dirençli S. aureus bakteriyemisi o alandaki metisiline dirençli S. aureus sıklığı ile doğrudan orantılıdır (Rubinovitch B, Pittet D. J Hosp Infect 2001; 47: 9-18).

*** STAPHİLOCOCCUS AUREUS & DİRENÇ:**

1990 'larda S. aureus 'ların % 20-25 'i metisiline dirençli iken 1997 yılında bu oran % 25-50 'ye çıkmıştır. Metisiline dirençli S. aureus (MRSA), dünyadaki mikrobiyoloji laboratuvarlarında en sık izole edilen mikroorganizmadır. MRSA 'yı diğer hastane kökenli mikroplardan farklı kılan en büyük özellik hastanede epidemiy yapan suşlar oluşturmalarıdır (Jones RN. Chest 2001; 119: 397s-404s). Avrupada yapılmış bir araştırma yoğun bakımda enfeksiyöz nedeni ölümlerin yarısından S. aureus ve koagülaz-negatif stafilokokların sorumlu olduğunu ortaya koymuştur (Jones RN. Am J Health Syst Pharm 1999; 56: s4-s11).

Metisiline direnç kazanan S.aureus suşları muhtemelen diğer antibiyotiklere (aminoglikozid gibi) de dirençli çıkmaktadır. İn vitro koşullarda enterokokların vankomisin direncini sağlayan plazmid kökenli geni S. aureus 'a aktardıkları gösterilmiştir.

*** STAPHİLOCOCCUS AUREUS & ENFEKSİYON:**

Pek çok olguda S. aureus enfeksiyonu kolonizasyonu takip eder. Metisiline dirençli S. aureus kolonizasyonu sağlık ocağında olguların % 3-15 'inde, hastanedekilerin ise % 20-60 'ında enfeksiyona neden olmaktadır (Rubinovitch B, Pittet D. J Hosp Infect 2001; 47: 9-18).

*** STAPHİLOCOCCUS AUREUS & HÜCRE DUVARI:**

S. aureus 'un peptidoglikan tabakası, insanda Gram-negatif bakterilerin endotoksinlerine benzer bir aktivite göstermektedir: Kompleman aktivasyonuna, trombosit agregasyonuna ve makrofajlardan sitokin salınımına neden olmaktadır.

*** STAPHİLOCOCCUS AUREUS & KAPSÜL:**

Birçok Staphylococcus aureus suşunda polisakkarit yapıda bir mikrokapsül bulunmaktadır. 2000 yılına dek tanımlanan 11 kapsül serotipinin içinde tip 5 ve tip 8 'in insan enfeksiyonlarının % 75 'nden

sorumlu olduğu saptanmıştır. Metisiline dirençli Staphylococcus aureus 'ların birçoğu tip 5 olarak tanımlanmaktadır.

* STAPHİLOCOCCUS AUREUS & KLİNİK:

Staphylococcus aureus deri, yumuşak doku, kemik, eklemler, solunum ve santral sinir sistemi ile intravasküler enfeksiyonların sık karşılaşılan etkenlerinden birisidir. Staphylococcus aureus 'un etken olduğu enfeksiyonlar klinik bulgularının farklılığına göre:

- A) Toksine bağlı olarak ortaya çıkan
- B) Direkt invazyon yoluyla gelişenler

... olmak üzere iki ayrı grupta incelenebilir. Ancak her iki patogenetik yol aynı hastada beraberlik de sergileyebilir.

* STAPHİLOCOCCUS AUREUS & KOLONİZASYON:

Staphylococcus aureus 'un doğal kaynağı insandır. Sağlıklı insanlarda kolonizasyon oranının % 10-20 'si kalıcı olmak üzere, % 30-50 arasında olduğu bildirilmektedir. Sağlıklı olmasına karşın, hastane personeline bu oran % 90 'lara kadar çıkabilmektedir. Hemodiyaliz, tip 1 diyabet, cerrahi hastaları ve intravenöz uyuşturucu kullananlarda kolonizasyon oranı normal popölasyona göre çok daha yüksektir. Görüldüğu üzere Staphylococcus aureus nazal taşıyıcılığı yaş, ırk, antibiyotik kullanımı, hastane ortamında bulunma gibi birçok faktör tarafından etkilenmektedir (Daum RS, Seal JB. Crit Care Med 2001; 29 [suppl]: N92-N96). Yoğun bakım ünitesinde metisiline dirençli S. aureus 'un kolonize olduğu esas yer balgamdır (Theaker C et al. J Hosp Infect 2001; 48: 98-102). Staphylococcus aureus kolonizasyonunu ortadan kaldırmak amacıyla topikal ilaçların kullanılması daha sonra gelişebilecek enfeksiyonların insidansını azaltmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan topikal ilaç mupirosin 'dir.

* STAPHİLOCOCCUS AUREUS & KORUNMA:

Staphylococcus aureus enfeksiyonlarından korunmak için birtakım aşılar geliştirilmiştir. Kapsüler polisakkarit-protein konjugat aşılar veya stafilokok egzoproteinlerinin ekspresyonunu regüle eden agr geninin kodladığı RNAlII aktive edici protein ile immünizasyon gerek endokardit gerekse deri enfeksiyonlarının sıklığını azaltmıştır. Yalnız bu çalışmalar deney hayvanlarında yapılmış olup insanlarda kullanılabilecek bir aşi henüz yoktur.

* STAPHİLOCOCCUS AUREUS & MİKROBİYOLOJİ:

1 mikron çapında, kapsülsüz, hareketsiz, beta-hemoliz yapan, 80 dereceye 30 dakika dayanan, kemoorganotrof, Micrococcaceae familyasına ait fakültatif anaerob bir Gram(+) koktur. "AUREUS" ismi agardaki kolonilerinin altın sarısı rengine dolaylı verilmiştir. Altın sarısı pigmenti anaerob ortamda oluşmaz ve bir karotinoiddir. Koagölaz, katalaz, hyalüronidaz, egzotoksin, enterotoksin, lökosidin, proteaz, fosfolipaz, lipoprotein lipaz, esteraz, nükleaz, fosfataz, RNAz, DNAz, fibrinolizin, alfa-beta-gamma-delta hemolizin salgılar. Alfa-hemolizin aynı zamanda bir lökosidin 'dir. Stafilokinaz ile plazminojeni aktive eder. Eksfoliatin toksini, epidermisteki stratum granülozum ve stratum spinosum 'u birbirinden ayırır. Staphylococcus aureus, glukoza anaerob ortamda laktik aside, aerob ortamda ise asetik aside çevirir. Hücre duvarının % 30-50 'sini teikoik asid oluşturur. Teikoik asid, faj reseptöründe esas maddedir. Staphylococcus aureus kökenlerinin çoğu lizojendir.

Staphylococcus aureus Cowan I suşunun laminin ve fibronektine yüksek afinitesi vardır.

* STAPHİLOCOCCUS AUREUS & PATOGENEZ:

Staphylococcus aureus 'un hücre dışında yer alan A proteini ve Streptococcus pyogenes 'in hücre dışındaki G proteini IgG1, IgG2 ve IgG4 'ün Fc parçasını bağlayabilir. Bu durumda bakteriler opsonize olamazlar. Çünkü fagositik hücrelerin bağlanabileceği Fc reseptörleri blokedir. Fazla A proteini içeren stafilokoklar fagositoza dirençlidir. Bağlı durumdaki protein A peptidoglikan tabakasını kaplayarak kompleman aktivasyonunu bloke ederken salınan A proteini IgG ile birleşerek yada peptidoglikan-teikoik asid kompleksi aracılığıyla alternatif yoldan komplemanı ve pıhtılaşma sistemini aktifler.

Staphylococcus aureus enfeksiyonları için tipik olan apse oluşumu ve doku hasarından sorumlu en önemli toksinlerin alfa ve beta toksin (sfingomyelinaz C) olduğu gösterilmiştir.

* STAPHİLOCOCCUS AUREUS & TEDAVİ:

Eğer bakteri duyarlı ise ilk seçilecek antibiyotik penisilin olmalıdır. Beta-laktamaz üreten kökenler ile oluşan enfeksiyonlarda ise nafsilin veya oksasilin gibi yarısentetik penisilinler kullanılmalıdır. Penisilin allerjisi olan hastalar için sefalotin veya sefazolin gibi sefalosporinler uygun alternatiflerdir. Metisiline dirençli kökenler ile enfeksiyonda ise seçeneklerin başında glikopeptid antibiyotikler gelmektedir. Glikopeptid antibiyotikleri tolere edemeyenlerde bakteri duyarlı ise kotrimoksazol, fluorokinolonlar, klindamisin veya minosiklin denenebilir. Ancak bunların anti-stafilokokik aktiviteleri zayıf olup tedavi esnasında direnç ile karşılaşılabilir. Rifampisin diğer ilaçlarla kombine edilmek şartıyla anti-stafilokoksik tedaviye eklenebilir.

Endokardit, osteomyelit veya artrit gibi invazif ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda tedavi süresi en az 4 hafta olmalıdır. İntravenöz kateterler gibi ortadan kaldırılabilen enfeksiyon odaklarından kaynaklanan bakteriyemiler için uygun tedavi süresi belirtilmemiştir. Kateterin çıkarılmadığı şartlarda tedavi başarısı % 18 'lerde kalmaktadır. İmmünosupresyonun olmaması, kateterin uygun zamanda çıkartılmış olması, kapak anomalisinin bulunmaması, bakterilerin kandan hızla temizlenmeleri ve metastatik enfeksiyonlara ait belirti ve bulguların olmaması gibi komplikasyon riski düşük hastalarda 2 haftalık tedavi önerilebilmektedir.

*** STATİK İŞ:**

Ayakta durma, kaldırılan bir yükü belli bir yükseklikte tutma gibi hallerde kaslar boyları değişmeden izometrik olarak kasılırlar. Yerçekimi gibi karşıt kuvvetlere gerimi arttırmak süretiyle karşı geldiklerinden, bir hareket meydana gelmez.

*** STATUS ASTMATİKUS:**

Beta reseptör yoğunluğu azaldığı için beta-agonistlere verilen yanıt düşüktür. Bu yüzden beta reseptörlerden bağımsız bronkodilatasyon yapan teofilin status astmatikusta ön planda kullanılması gereken bir ajandır. Status astmatikusda aşırı derecede hiperinflasyon ve olağanüstü derecede yüksek havayolu direnci vardır. Buna bağlı olarak mekanik ventilasyon sırasında havayolu pik basıncı çok yüksek değerlere çıkarak barotravmaya neden olabilir. Status astmatikusda mekanik ventilasyona bağlı pnömotoraks riski 6 kat daha fazladır. Başlıca presipitan faktörler 1) Düzensiz tedavi 2) Enfeksiyon 3) Dumanlı-sisli hava 4) Aşırı emosyondur. Her astmatik krizin, statusa dönme potansiyeli vardır. Paradoksal nabız status astmatikus bulgusudur.

*** STATUS EPİLEPTİKUS:**

30 dakikadan uzun süren sürekli konvülsif aktivite yada aralarda bilincin tam geri gelmediği iki yada daha fazla sayıda ardışık konvülsiyon olarak tanımlanmaktadır. Status epileptikus 3 şekilde karşımıza çıkmaktadır:

- 1) Konvülsiyonlar arasında sürekli bir postiktal depresyonla seyreden, tekrarlayan jeneralize konvülsiyonlar
- 2) Sürekli yada dalgalanan bir epileptik "alacakaranlık" durumuna yol açan nonkonvülsif nöbetler
- 3) Bilinç durumunda bir değişmeye neden olmaksızın fokal motor konvülsiyonlar, fokal duysal semptomlar yada fokal işlevsel bozukluk (afazi gibi) şeklinde görülen tekrarlayan fokal nöbetler

Menenjit, kafa travması, hipoksi, hipoglisemi, eklampsi, kokain entoksikasyonu status epileptikusa yol açabilir. Beyin tümörleri ve nörodejeneratif hastalıklar status epileptikus vakalarının % 2-15 'ni teşkil eder. Konvülsif status epileptikus tanısı konulabilmesi için, bilinç kaybı + konvülsiyon gereklidir. Status epileptikus vakalarının yarısından fazlası tek bir antiepileptik ilaçla yapılan tedaviye yanıt verirler. Olguların yaklaşık yarısı küçük çocuklarda görülür.

Status epileptikus tedavisinde solunum desteği, damar yolunun açılması, kan basıncının korunması gibi destek tedavileri uygulanır.

*** STERİLİTE:**

Kadın sterilitésinin en yaygın nedeni ovulasyonun olmamasıdır. Pregnandiol ve vücut ısısını ölçerek progesteron etkilerinin olup olmadığını anlayabiliriz.

*** STERNUM:**

Manubrium sterni ile korpusun birleştiği yere sternal açığı (Louis veya Ludwig açığı) denir. Manubrium ile korpus sterni arasındaki bağlantı fibröz kıkırdak bir disk yardımıyla sağlanır. Sternum doğumdan sonra kıkırdak yapı halindeyken erken erişkinlikte birbiriyle birleşen 4 kemik segmentten oluşur. Manubrium üst kenarı torakal 2, ksifoid ucu ise torakal 9 vertebra seviyesindedir.

*** STETESKOP:**

İlk kez 1819 'da Ren , Laennec tarafından bulunmuştur.

*** STEVENS-JOHNSON SENDROMU:**

Eritema multiforme 'nin deriyle birlikte en az 2 mukozal yüzeyin tutulduğu şiddetli şeklidir. Sıklıkla mukozaları tutan ağrılı erezyonlar vardır. Lezyonlar eritema multiforme 'den daha geniştir ve gövdede sıklıkla belirgin bir tutulum vardır. Çeşitli sistemik ek bulgulara ek olarak deri ve mukozalarda büllöz erüpsiyonların olduğu bir tablodur. Mycoplasma bakterileri veya ilaçlar (tiyosetazon, primetamin) bu tabloyu oluşturabilir.

*** STİGMA:**

Over yüzeyinde Graff folikülünün yırtılacağı noktadır. Prostaglandinler stigma oluşumu, folikül rüptürü, etkin folikülün kortekse göçünden sorumludurlar. Prostaglandin eksikliğinde persistan korpus luteum oluşur.

*** STNFR:**

Çözünebilen TNF reseptörüdür. TNF'yi bağlayarak inhibe eder.

*** STROKE YASASI:**

Süspansiyon halindeki 0.1-70 mikron arasındaki tanecikler stoke çökme yasasına uyarlar. Stoke yasasına göre bir küçük taneciğin yere doğru iniş hızı tanecik hacmi, yoğunluğu, yer çekimi ve havanın visköz direnciyle ilişkilidir. Kabaca Stoke yasası: Çökme hızı = yoğunluk . (çap)²

*** STRATOSFER:**

Yeryüzünden itibaren 8-50 miller arasındır. 8-15 miller arasında ısı (-55) santigrad derecelik sabit bir ısıya sahiptir ve bu katta türbülans çok azdır. 15-30 miller arasında ısı 10 dereceye yükselirken 30-50 miller arasında (-72) dereceye kadar düşer. Bu son bölgede de türbülasyon fazladır.

*** STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE: BAKINIZ PNÖMOKOK**

*** STREPTOCOCCUS PYOGENES:**

İnsan böbrek glomerülleri membranella fundamentalisi, kalp sarkolemması, adalesi, kapakları, endotel, hatta fibroblast ve düz kaslarla Streptococcus pyogenes arasında ortak antijenik determinantlar tanımlanmıştır. Yeni doğanda en sık sepsis ve menenjit nedeni B grubu beta hemolitik streptokoklardır. Streptococcus pyogenes A grubu beta-hemolitik streptokoktur. Streptococcus pyogenes 'in konak hücre yüzeyinde bulunan fibronektine bağlanmasını sağlayan nonfimbriyal adezini: Protein F 'dir. Streptococcus pyogenes 'in M proteini ise opsonizasyon ve fagositozdan kaçmayı sağlar. Ayrıca Streptococcus pyogenes 'in ve bazı Gram(+) bakterilerin komplemanı parçalayan veya bakteri yüzeyinden ayıran bazı enzimler salgıladıkları gösterilmiştir.

Akut tonsillofarenjitin en önemli bakteriyel etkeni olan S. pyogenes 'te penisiline karşı direnç bildirilmemiştir. Bununla birlikte makrolidlere karşı % 5 direnç görülebilir. Hatta bu oran bazı ülkelerde % 25 'i bulabilir (Leblebicioglu H, Flora 2003; 8 (3): 3-8).

*** STREPTOCOCCUS PYOGENES & PNÖMONİ:**

Adült pnömonilerinin % 1 'i streptokoklarca oluşturulur. Streptokok pnömonisi başlıca A grubu beta-hemolitik streptokoklarca oluşturulur. Rezervuar farinks ve nazofarinkstir. Streptokok pnömonisi daha ziyade suçiçeği, grip, kızamık, kızamıkçık, boğmaca gibi hastalıkların komplikasyonu olarak, bazan da erizipel, kızıl, anjin gibi streptokoksik bir enfeksiyonun seyrinde ortaya çıkar. Olguların 1/3 'ünde üst solunum yolu enfeksiyonu vardır. Diyabet ve debilite başlıca risk faktörleridir. Streptokok pnömonisi kışın siktir ve özellikle alt lobları sever.

Streptokok pnömonisini diğer bakteriyel pnömonilerden ayıran başlıca patolojik değişiklik intersisyal tutulustur. Streptokokların lenfatiklere özel bir afinitesi var gibi görünmektedir (örnek: erizipel). Lenfatikler obstrükte olabilir ve distansiyona uğrayabilir. Distal havayollarında epitel nekrozu, bronş duvarlarında nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Bronşlardaki enflamatuvar reaksiyon peribronşiyal lenfatiklerle interlobüler septalara yayılarak kolaylıkla plevrayı attake eder. Pnömoninin erken döneminde plevral boşlukta çok miktarda sıvı toplanmış olması ve bu sıvının genellikle kanlı bulunması streptokoksik bir pnömoniye düşündürmelidir. Plevral efüzyon ve ampiyem % 50-65 olguda 72 saat içinde hızla meydana gelen erken bir komplikasyondur.

Tüm ampiyem olgularının % 10 'ndan streptokoklar sorumludur. Streptokoklarda lokal komplikasyonların sık görülmesinin (perikardit, mediyastinit, pnömotoraks, bronkoplevral fistül) bir nedeni de streptokokların lenfatiklerle yayılımı sevmeleri olabilir. Yapılmış olan bir çalışmada askeri bir kışladaki streptokok pnömonilerinin % 35 'nde perikardit geliştiği bildirilmiştir.

Streptokok pnömonisinde havayolları ödemli, hemorajik ve pürülan bir sekresyonla doludur. Parankimde düzensiz dağılmış hemorajik odaklar vardır. Antibiyotiksiz streptokok pnömonisi 36 saatte fulminan seyirle ölüme götürür. Nekropside ciddi serosanginö plörezi ve hemorajik akciğer ödemi görülür. Nötrofil lökosit infiltrasyonu ve ekstensif epitelyal nekrozun eşlik ettiği bronşiyal ve bronşiyoler enflamasyon vardır. Streptokok lizimleri ve arteriyoler trombüslere bağlı 4-5. günde alveol duvarı nekrozu ve kaviteler gelişir. Bu peribronşiyoler enflamasyon apse formasyonu ile sonuçlanır. Terminal bronşiyolün çevresindeki yama tarzı infiltrasyonlar kendini bronkopnömoni ile gösterir.

İştahsızlık, bulantı, kusma, letarji görülebilir. Olguların yaklaşık yarısında yan ağrısı vardır. Hiponatremi, trombositopeni, intravasküler hemoliz saptanabilir. Bir seride olguların % 15-20 'sinde rezidüel plevra kalınlaşması saptanmıştır. Bronşektazi ise daha çok çocuklarda beklenen bir komplikasyondur. Pnömonik odakların organizasyonu ile akciğerde fibrotik skar kalabilir. % 10-50 olguda bakteriyemi meydana gelir.

Tedavi tıpkı pnömokok pnömonisinde olduğu gibi penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotiklerle yapılır. Penisilin allerjisi olanlarda makrolid grubu antibiyotikler tercih edilir. Penisilinle bakterinin hücre duvarı eridiği halde yaşamını sürdürebilen L formları streptokoksik enfeksiyonun kronikleşmesinden sorumlu tutulmaktadır.

*** STREPTOKİNAZ:**

Lancefield grup C familyasındaki beta-hemolitik streptokok suşlarından elde edilen, molekül ağırlığı 50.000 Dalton olan bir proteindir. Plazminojen aktivatörüdür. Plazminojenle 1:1 stoichiometric kompleks oluşturur ve bu şekilde plazminojenin hafif zincirindeki katalitik kısımla karşılaşır. Böylece plazmin oluşmuş olur. Yalnız, streptokinaz dolaşımdaki ve fibrine bağlı plazminojen arasında ayırım yapmaz. Dolaşımdaki plazmin, başlangıçta alfa-2 antiplazmin tarafından nötralize edilir. Fakat kanda antiplazmin düzeyi düşükse plazmin bu defa proteolitik etkisini bazı plazma proteinleri üzerinde gösterir. Bunlar da fibrinojen, faktör 5 ve faktör 8 'dir ki bu son olay kanama riskini doğurur. Kanda streptokinazın yarılanma ömrü 30 dakikadır. Pıhtı lizisi yapabilecek etki düzeyine, uygulamadan 24 saat sonra ulaşır. Streptokinaza karşı antikor yanıtı meydana geldiği için ancak 6 aylık sürenin sonunda tekrar uygulanabilir. Çoğu erişkin bireyde önceden geçirilmiş beta-hemolitik streptokok enfeksiyonlarına bağlı olarak anti-streptokinaz antikorları mevcuttur. Antijenik özelliği yüzünden streptokinaz kullanımı öncesinde 100 mg. kortizon yapılması önerilmektedir.

*** STREPTOKOK:**

M proteinine göre 80 tip streptokok mevcuttur. Streptokoklar 1 mikron çapta, kemoorganotrof ve fakültatif anaeropturlar. Genel olarak hareketsizdirler yalnız Lancefield D grubunda hareketli olanlara rastlanır. Zincir yapımı sıvı besiyerlerinde daha iyidir. Streptolizin, streptodornaz, streptokinaz, proteinaz, nükleaz, difosfopiridin nükleaz, hyaluronidaz, amilaz, nöraminidaz, enterotoksin, fagositozu ve bağışıklığı önleyici, ateş yapıcı toksinlerinin dışında nikotinamid adenin dinükleotidaz ile lökositleri öldürür. Streptolizin-O oksijen, ısı, proteaza dayanıksız olan virulansla ilişkili bir antijendir. Streptolizin-S ise oksijene dayanıklıdır. Streptolizin dışında, hücre dışına salınmayan ve fareler için öldürücü olan bir hemolizin de içerir.

Yeni doğanda en sık sepsis ve menejit nedeni B grubu streptokoklardır. Enfeksiyonların çoğu uterusta edinildiğinden koruyucu girişim gebelere yönelmiştir. Kadınların % 15-40 'nda B grubu

streptokok kolonizasyonu vardır. Streptokoksik farinjit ve tonsillitlerin akut eklem romatizması, glomerulonefrit, endokardit gibi komplikasyonları vardır.

Streptokoklar bazı metilleyici enzimler sayesinde son zamanlarda makrolidlere karşı direnç kazanmaktadırlar.

*** STREPTOMİSİN:**

1944 yılında Waksman adlı araştırmacı tarafından bulunmuş ve 1945 'de kullanıma girmiştir. Streptomyces griseus adlı suşdan elde edilir. Aslında bakterisidal etkili bir antibiyotiktir. Fakat fagositlerin içine giremediği için bakteriyostatik olarak da kabul edilebilir. 15 mg/kg kullanılır. Deoksiribonükleik aside bağlanan streptomisin inaktif olur.

Streptomisine hızlı direnç geliştiği için Gram-negatif bakterilere bağlı sepsiste kullanılmaz. Tüberküloz için doğal rezistans oranı milyonda 1 'dir. Bir çalışmada streptomisin rezistansı % 24 olarak bulunmuştur. Streptomisin hafif alkali ortamda maksimum etkiyi gösterirken pirazinamid ise asid ortamda etkilidir.

*** STREPTOMİSİN & TOKSİSİTE:**

Streptomisin hem vestibulotoksik hem de akustik sinir üzerine toksik etkilidir. Denge üzerine etkisi daha belirgin olan bu ilacın işitme kaybı yapıcı etkisi daha güçlüdür. Birkaç gram streptomisin bile 60 yaşın üstündekilerde ataksi ve sağırılık yapabilir. Bu nedenle 60 yaşından büyük hastalara günde 500-750 mg verilmelidir. Gebede kullanılan streptomisin, konjenital sağırılığa yol açabilir. Streptomisine bağlı sağırılık yüksek frekanslı seslerden, yani tiz seslerden başlayarak düşük frekanslı seslere doğru ilerleyen iç kulak tipinde sağırılıktır. Streptomisin 'in yaptığı irreversibl işitme kaybı genellikle odioğrafik incelemelerle takip edilmektedir. Saf ton odiyometri 125-12000 Hertz arası ses dalgalarının işitme eşiklerinin tesbitinde kullanılan bir metoddur. Bu testin uygulanışı esnasında kişinin işbirliği çok önemlidir. Kişi işittiği halde işitmiyor gibi bir sonuç ortaya çıkabilir.

Streptomisin ototoksik etkisini iç kulakta birikerek ve reseptör hücreleri etkileyerek gösterir. Bir çalışmada streptomisin enjeksiyonundan sonra vestibüler ampullalar incelenmiş; otokonia sayısında azalma, otokonia yayılım düzeninde bozulma ve kaybolma gözlenmiştir. Streptomisin 'in ampulla kohlea 'daki korti organında bulunan destek hücrelerinin tüylü hücrelere dönüşümünü azaltması da ototoksik etkiden sorumlu diğer bir faktördür.

Streptomisin enjeksiyonundan hemen sonra ağız etrafında uyuşukluk hissedilebilir. Barsak dezenfeksiyonu için kullanılabilir.

*** STREPTOZOSİN:**

Etkisi DNA inhibisyonu şeklindedir. İntravenöz kullanılır. Doz: 500 mg-1 gr/m² intravenöz, 5 gün 3 haftada birdir. İnsülinoma, maliyn karsinoid sendrom, Hodgkin hastalığı başlıca endikasyonlarıdır. Yan etkisi: gastrointestinal sistem, hematolojik, metabolik (hipoglisemi), renal (renal tübüler asidoz, glukozüri ve aminoasidüri), azotemidir.

*** STRESS & İMMÜNOSUPRESYON:**

Stres durumlarında görülen immünosupresyonun mekanizması net değildir. Ancak lenfoid doku yüzeylerinde katekolamin reseptörleri vardır ve katekolaminler T hücre aktivitesini supresse ederler. Ayrıca lenfositlerde de opioid reseptörleri vardır.

*** STRESS & KORTİKOSTERÖİD:**

Glikokortikoidler hipotalamusta LHRH, hipofizde gonadotropinler ve gonad düzeyinde seks steroidlerine karşı rezistans yaratarak üreme eksenini inhibe ederler. Diğer yandan glikokortikoidler STH 'ı akut evrede arttırırlarken kronik dönemde salgılanmasını inhibe ederler. Böylece stress 'e bağlı büyüme ekseninin inhibisyonunu da yerine getirirler. Glikokortikoidler TSH sentezini ve T4 'ün T3 'e dönüşümünü de baskılayarak tiroid eksenini işlevlerini de durdururlar. Kronik stress durumlarında olduğu gibi fizyolojik sınırlar içinde endojen kortikosteroid düzeylerindeki artışlar, hipokampusta yaşlanmaya benzer değişikliklere yol açabilir.

*** STRESS & YANIT:**

Bu yanıtın amacı enerjinin uyum sağlayıcı bir şekilde yeniden yönelimini sağlamaktır. Uygun saldırganlık, uyarılma, tetiklilik, dikkat odaklaşması izlenirken beslenme, üreme gibi vejetatif yollarda inhibisyon meydana gelir. CRH ve locus ceruleus sistemleri aktive olur. Malnütrisyon, hipertiroidi, premenstrüel sendrom, kronik hastalık ve kronik aşırı egzersizde, anoreksia nervosa ve panik bozuklukta stress sisteminin etkinliği artmıştır. Depresyon, hipotiroidi ve Cushing hastalığında stress sisteminin etkinliği azalır. Bebek hamster hücreleri strese yanıt olarak, glukoz taşıyıcı proteinleri perinükleer alandan plazma membranına doğru kaydırırlar. Yani hücre içine glukoz akımı artar. Yine kemirgenlere endotoksin enjeksiyonu, glut 1 adlı glukoz taşıyıcısına ait mRNA 'da artışa yol açmıştır.

* STRİA GRAVİDARUM:

Gebelikte deri inceler, subcutis dokusunun elastik lifleri birbirinden ayrılır. Subkutan dokulardaki damarlar epidermiste görünür, hale gelir. Buna "stria" denir. Doğumdan sonra sikatrize olup sedefi iz bırakır.

* STRİDOR:

Yüksek perdeli müzikal bir sestir. Ekstratorasik havayolu obstrüksiyonunu gösterir. İnspiryumda daha belirgin duyulur. Çünkü inspirasyonda ekstratorasik havayolları daralmaktadır.

Çocukta stridor nedenleri:

- Krup
- Yabancı cisim
- Difteri
- Laryngotrakeobronşit
- Epiglottit
- Peritonsiller veya retrofarinjeal apse

Adullte akut stridor nedenleri:

- Anafilaksi
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Toksik gaz inhalasyonu

Adullte kronik stridor nedenleri:

- Larinks tümörü
- Farinks tümörü
- Trakea tümörü
- Aort anevrizması
- Trakeostomi veya entübasyon sonrası
- Paratrakeal lenf bezi kompresyonu
- Bilateral kord vokal paralizi

* STRİKNİN:

Solunumu stimüle edici etkisi vardır. En kuvvetli konvülsiyon yapıcı ajanlardan biridir.

* STRONGYLOİDES STERCORALİS:

Strongyloides türlerinde üçüncü evre filariform larvanın deriden girdikten sonra akciğerlere arteriyel kan damarları ileulaşıp trakea yoluyla terkettiği bilinmektedir. S. stercoralis kronik enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Semptomlar varsa genellikle gastrointestinal sisteme aittir. Aralıklı karın ağrısı, distansiyon, birbirini izleyen dönemlerde diyare ve kabızlık görülmektedir. Çocuklarda malabsorpsiyon gelişir. İmmünosupressif hastalarda ağır bir tablo oluşturmakta, özellikle otoenfeksiyon ile larvalar akciğer ve diğer dokulara dağılmaktadır. AIDS 'li hastalarda ajan patojen masif internal proliferasyon gösterebilir. Parazitin filiform larvaları kolon duvarı ve perianal deriyi delerek dolaşıma ve akciğere ulaşabilir. Dispne, kanlı balgam veya hışıltılı solunum görülebilir. Santral sinir sistemi tutulabilir. Periferik kan eozinofilisi sıktır.

Strongyloides stercoralis 'in doğada biri intestinal (strongyloid) diğeri serbest (stercoral) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Strongyloides stercoralis infestasyonu kendini hipoalbuminemi, periferik kan eozinofilisi ve karın ağrısıyla gösterebilmektedir. Bazan bu durum yanlışlıkla allerjik sendrom olarak

algılanabilmektedir. Ciddi strongyloidiasis olgularında IgA, IgG, IgM ve periferik kan eozinofil düzeylerinin asemptomatik ve semptomatik olgulara göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir.

Strongyloides stercoralis 'e verilen koruyucu immün yanıt T helper-2 lenfositler aracılık etmektedir. IL-12, T lenfosit ve natural killer gibi hedef hücrelerde gamma-interferon sentezini stimüle ederek T helper-2 tip immün yanıtların gelişimini baskılamaktadır. Deneysel çalışmalar mukozal mastositoz, eozinofili, serum IgE yüksekliği gibi cevapları inhibe eden IL-12 ile, farelerin Strongyloides stercoralis 'e verdiği koruyucu immün yanıt ve L3 larvalarının öldürülme oranını kuvvetle azaltmak mümkün olmuştur.

*** STRUMA OVARİİ:**

Overde yerleşmiş teratom tiroid hormonu salgılar.

*** STURGE-WEBER SENDROMU:**

Sendromdan hemanjiyomlar sorumludur. Megakornea, mental retardasyon, hemipleji, jacksonien epilepsi ile karakterizedir.

*** SU & BİYOFİZİK:**

Donma noktasına yaklaştıkça suda hacim artarken yoğunluk azalır. Su buza dönüştüğünde hacmi % 9 artar. Bu özelliği sayesinde buza dönüşen su kitleleri yüzeye çıkıp derindeki su kitlelerin donmasını engelleyen bir örtü vazifesi görmektedir. Su bu özelliği sayesinde okyanus, deniz ve göllerde hayatın sürmesine katkıda bulunmuştur.

Buzun sudan hafif olmasının temel nedeni suyun molekül yapısında gizlidir. Suyun sıcaklığı donma derecesine yaklaştıkça hidrojen bağları daha büyük bir güç kazanır. Hareketleri giderek yavaşlayan su molekülleri tetrahedral bir dizilişle buzı oluşturmaktadır. Su buza dönüştüğünde hidrojen bağları su moleküllerini hareket edemeyecek şekilde sıkıca bağlar. Sıvı durumunda ise su molekülleri dans eder gibi hareket halindedirler. Molekül grupları birbirleri çevresinde dönerek hareket ederler. Kopmuş olan hidrojen bağları yeniden oluşur. Yeni bağlar yeni çiftlerin oluşumuna neden olur. Su ısıtıldığı zaman molekül hareketi o denli hızlanır ve fazlaşır ki moleküller ne bağlı oldukları arkadaşlarını ne de yenilerini bulabilirler. Artık bu durumda su molekülleri gaz şeklinde atmosfere karışmıştır.

Su doğal olarak oluşmuş tüm maddeler için evrensel bir çözücüdür. Yabancı maddelerle temas eden su molekülleri kızgın boğalar gibi hareket ederler.

Suyun ısı kapasitesi ve ısıyı absorbe etme kabiliyeti çok yüksektir. Suyu ısıtılmak için yüksek sıcaklığa gereksinme vardır. Buzun çözülmesi esnasında her 1 gram su için çevreden 86 kalori ısı alınırken suyun buharlaşmasında 1 gram su için 540 kaloriye ihtiyaç duyulmaktadır. Çoğu kez ocakta su ısıtan hanımlar su kabına dokununca ellerini yakarlarken, kabın içindeki suyun ılık olduğunu görürler. Suyun ısıtıldığı metal kap, sudan yaklaşık 10 kez daha hızlı ısınır ve belli bir dereceye gelebilmek için daha az sıcaklığa gereksinme gösterir.

*** SU & BUHAR BASINCI:**

Bir gaz karışımındaki su moleküllerinin parsiyel basıncıdır. Bir sıvının molekülleri, bir gazınki gibi devamlı hareket halindedirler; hava-sıvı yüzeyindeki moleküller sıvının üstündeki havaya girmeye çalışırlar. Isı arttıkça su moleküllerinin kinetik enerjisi de artar. Dolayısıyla moleküllerin sudan havaya kaçma eğilimleri artar. Bu sebeple su buharı basıncı direkt olarak ısıya bağlıdır. 25°C 'de su buharıyla doymuş bir gazda su buharı basıncı 24 mm.Hg iken vücut ısısında su buharı barometrik basınçtaki değişimleri ne olursa olsun 47 mm.Hg 'lık bir parsiyel basınca sahiptir.

*** SUBAKUT SKLEROZAN PANANSEFALİT:**

Hastalık 5-17 yaşta sıktır. Kortikal atrofi, beyaz cevherde glioz ve daha sonra skleroz, demyelinizasyon olur. Serebellum tutulmuş yoktur. Myokloni, anormal EEG, mental retardasyon vardır. Kandan defektif morbillo (zarfsız) sentezlenmiş ve yüksek titrede anti-rubeola antikorları saptanmıştır. Prognoz kötüdür, 6-10 yıl içinde hastalar ölür.

*** SUBDİYAFRAGMATİK APSE: SUBFRENİK APSE'YE BAKINIZ.**

*** SUBFRENİK APSE:**

En sık gastrointestinal sistem perforasyonunu takibeden peritonitte görülür. Ajan patojen genellikle E.coli ve Stafilokoktur. Mortalitesi % 30 civarındadır. Sırtüstü yatanda apse sıvısı Morrison boşluğuna gider. Bacaklı ateş, titreme, bol ter, kirli soluk renk, yan ağrısı, lökositoz ($20.000/mm^3$ 'ün üzerinde), hıçkırık, omuz ağrısı görülebilir. Subdiyafragmatik apsede solunum "kostal süperior" tiptedir. Karaciğer matitesi yükselir. Plevrada reaktif sıvı toplanması ve akciğer bazallerinde atelektaziler oluşabilir. Soldaki frenokolik bağ, sol parakolikte apsenin olmasına ve yayılmasına engel olur. Bu yüzden apse sağda 2 misli daha sıktır. Apse olan tarafa hafif skolyoz olur (Hoover bulgusu). Teknesyum-99 sintigrafisi ascit, paralitik ileus, plevral efüzyon, safra toplanmasında yanlış pozitif veya negatif sonuç verebilir. Skopi esnasında diyafragma hareketsizdir.

*** SUBLİMASYON:**

Katı halden direkt gaz faza geçiş.

*** SUBLİMASYON ISISI:**

Bir maddenin katıdan gaz faza geçişinde kullanılır. Erime ve buharlaşma ısılarının toplamına eşittir.

*** SUBSTANS P & AKCİĞER:**

Bronş ağacının bütün düzeylerinde lokalize olan substans P, insan mast hücrelerinden histamin salınımına, histamin ise duysal sinir liflerinden substans P salınımına neden olur. Substans P içeren sinirler havayolu epiteli içinde ve yanında, kan damarları etrafında ve daha az yoğunlukta olmak üzere havayolu düz kaslarında bulunur. Substans P, vagusun nodoz gangliyonunda sentezlenerek akciğerin periferik bölgelerine taşınır.

*** SUBSTANS P & ANATOMİ:**

Periferden gelen ve nosiseptif uyarıları santral sinir sistemine taşıyan primer duysal nöronların, omuriliğin arka boynuzundaki ve duysal trigeminus çekirdeğinin akson uçlarında substans P 'nin varlığı gösterilmiştir. Aynı nöronların dorsal kök gangliyonlarındaki veya Gasser gangliyonundaki somalarında ve periferdeki dendritik uçlarında da varolduğu saptanmıştır.

Glossofaringeus ve vagus sinirlerinin içinde seyreden baroreseptör ve kemoreseptör afferentlerinin bu reseptör alanlarındaki dendritik uçlarında ve nukleus traktus solitarii 'deki akson uçlarında da substans P 'nin varlığı gösterilmiştir. Yine bazal gangliyonlardan çıkan traktüslerin substantia nigra 'daki ucunda bol miktarda substans P bulunur.

*** SUBSTANS P & FİZYOLOJİ:**

Substans P genellikle eksitator etkili bir nöromediyatördür. 11 aminoasitten oluşan bir peptid olan substans P ağırlı uyaranın 1. duysal nöronun 2. duysal nörona iletilmesini sağlar. Omurilikte nörotransmitter görevi yanında nöromodülatör görevi de görür: Omurilik nöronlarında glutamatin eksitator etkisini artırır, Renshaw hücrelerinde ise asetilkolin 'in eksitator etkisini azaltır. Substans P salınımı ankefalinerjik ve serotoninerjik sinir uçları tarafından modüle edilir.

Substans-P 'nin penta-, hekza- ve heptapeptid şekillerinin de beyinde bulunduğu gösterilmiştir. Hipotansif etkili bir peptid olan substans P ağrı dışında kalan duyu modalitelerini taşıyan sinirlerin ucunda bulunmaz.

*** SUBSTANS P & İMMÜNOLOJİ:**

Substans P, kemik iliğindeki hücrelerden IL-3 ve GM-CSF salınımını tetiklemektedir.

*** SUBSTANTİA NİGRA:**

Substansiya nigradaki dopaminerjik nöronlar yüksek miktarda dopamin ve demir ile düşük miktarda glutatyon içerdikleri için oksidan ajanlara (radikaller) çok hassastırlar.

*** SUDECK ATROFİSİ:**

Posttravmatik vazomotor bozukluğa bağlı akut osteoporoz.

*** SUFFOKASYON:**

Boğulma hissi.

*** SULBAKTAM:**

Penisilin ve sefalosporinlerle iyi bir sinerjizm gösterir.

*** SULFADOKSİN:**

Depo sülfonmiddir. Dihidropteroat redüktazı inhibe eder. Nadiren Steven-Johnson sendromu yapabilir.

*** SULFAMETOPİRAZİN:**

Bir sulfanilamid derivativesidir. Yarılanma ömrü 3 gündür. Per oral alımından 4-6 saat sonra kanda pik yapar. Plasentayı geçer. Vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Balgam düzeyleri plazmanın 1/5 'idir. Haftada 1 kez 2 gram alınması yeterlidir. Yan etkileri: Bulantı, kusma, deri döküntüsü, epidermal nekroliz, böbrek hasarı, hemolitik anemi, agranülositozdur.

*** SULFAMETOKSAZOL:**

Doku penetrasyonu düşüktür. İlacın % 30 'u değişmeden kalanı metabolize olarak idrarla atılır.

*** SULFASALAZİN:**

Bir aminosalisilat olan sulfasalazin, bir meselamin molekülünün sulfapiridine bağlanmasıyla oluşmuştur. Önceleri enflamatuvar barsak hastalıklarındaki etkisinin antibiyotik olan sulfapiridine bağlı olduğu sanılmışsa da sonradan meselamin 'in tek başına da etkili olduğu görülmüştür (Geiger DL, Miner PB. Am J Med 1992; 93: 199-208). Sulfasalazin ile tetiklenen sistemik lupus eritematozus olguları aspirin ve steroid ile tedavi edilmiştir (Camus P et al. Medicine 1993; 72: 151-83).

*** SULFASALAZİN & AKCİĞER:**

Ülseratif kolit tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Sulfasalazine bağlı iki tip reaksiyon görülür:

- 1- Eozinofilik pnömonitis
- 2- Bronşiyolitis obliterans organizing pneumonia

Sulfasalazin tedavisinin başlangıcından 1-8 ay sonra ortaya çıkan öksürük, dispne ve ateşle karakterizedir. Akciğer grafisinde üst loblarda alveoler infiltratlardan diffüz interstisyel süreçlere kadar değişik formlarda karşımıza çıkabilir. Hastaların yarısında periferik kanda eozinofili görülür. Bronkoalveoler lavaj sıvısında eozinofilik alveolitis bulunur. Migratuvar pulmoner infiltratlar burada görülmez. Rezolüsyonun büyük çoğunluğu ilacı kestikten 1 hafta-6 ay sonra gerçekleşir. Tam rezolüsyon göstermeyenlerde kortikosteroid ilavesi yararlı olabilir (Camus P et al. Medicine 1993; 72: 151-83).

*** SUMATRIPTAN:**

Serotonin reseptör agonistidir. Kraniyal damarlarda vazokonstriksiyona yol açar. Akut migren atağında 6 mg subkutan sumatriptan süksinat kullanılabilir. Geçirilmiş myokard enfarktüsü, koroner iskemi, hipertansiyonda kontrendikedir. Ergotamin içeren preparatlar sumatriptan ile beraber kullanılmamalıdır. Enjeksiyon yerinde veya vücudun herhangi bir yerinde ağrı yapabilir. Karıncalanma, sıcaklık, ağırlık basınç duyguları, flaşing, halsizlik, bitkinlik ve baş dönmesi yapabilir.

*** SUPRAVENTRİKÜLER TAŞİKARDİ & TEDAVİ:**

Tedavide valsava manevrası denenebilir. Vagal manevralara yanıt vermeyen atriyoventriküler nodal reentran supraventriküler taşikardilerin tedavisinde intravenöz adenozin diğer tedavilerin yerini almıştır. Bununla birlikte ülkemizde adenozin bulunmadığı için supraventriküler taşikardi tedavisi genellikle verapamil ile yapılagelmektedir.

*** SURFAKTANT: Surface active agent .**

Surfaktant primer olarak tip 2 pnömositlerce sentezlenir ve salgılanır. Alveollere ve bronş mukozasına yayılan, doğal şekliyle bir protein-lipid-karbonhidrat kompleksidir.

* SURFAKTANT & BİLEŞİM:

Surfaktanın major komponentleri fosfolipidler, nötral lipidler ve proteinlerdir. Fosfolipidler surfaktanın % 85 'ni oluştururlar. Primer fosfolipid ise fosfatidil kolindir. Fosfatidil kolin fosfolipidlerin % 87.9 'nu oluşturur. Fosfatidil kolin 'in % 60 'ı doymuş haldedir: Dipalmitol fosfatidil kolin. Bu madde surfaktanın yüzey gerilimini azaltıcı etkisinden sorumludur. Diğer fosfolipidler: Fosfatidil dimetil etanolamin (% 8.24) ve fosfatidil etanolamin (% 3.84) 'dür.

Surfaktandaki proteinler A, B, C, D diye tanımlanmıştır. Genel anlamda surfaktanın absorpsiyon ve yayılma özelliklerinin protein komponentine bağlı olduğu düşünülmektedir. Surfaktanın protein bileşiminde az miktarda albümin ve IgG de vardır. Surfaktan protein B 'nin eksikliği konjenital pulmoner alveoler proteinozis yapmaktadır.

Nötral lipidler surfaktanın % 5 'ni oluştururlar. En önemli nötral lipid kolesteroldür. Bileşimindeki yağ asitleri ise

- 1) Palmitik asid (% 69)
- 2) Miristik asid (% 3)
- 3) Linoleik asid (% 4.3)
- 4) Oleik asid (% 19)
- 5) Miristoleik asid (% 0.9)
- 6) Stearik asid (% 2.4)

* SURFAKTANT & FİZYOLOJİ:

Surfaktant, agranüler endoplazmik retikulumda sentezlenir. Salgılanma mekanizması olarak tip 2 pnömositlerin destrüksiyonuyla karakterize olan holokrin bir mekanizma öne sürülmektedir. Surfaktant sentezi fetal hayatın 26. haftasından sonra başlamaktadır. Surfaktant, tip II pnömositlerle beraber intrauterin hayatın sonlarına doğru belirlemektedir. Surfaktant sentezi yeterli bir kan akımı bulunmasına bağlıdır. Bazı türlerde glukokortikoid vermekle surfaktant sentezi arttırılabilir.

Akciğerin kollabe olma eğiliminin % 30 'u elastik liflerden % 70 'i yüzey geriliminden kaynaklanır. Surfaktan alveoler yüzeyde yüzey gerilimini azaltır ve alveol içi gerekli basıncı düşürür. Düşük alveoler yüzey gerilimi, daha küçük alveollerin daha büyük alveoller gibi kolayca genişleyebilmelerini sağlar.

Başlıca dipalmitol lesitin ve dipalmitol fosfatidil etanolamin 'den oluşan surfaktant 'da bu katyonik substanslar, pozitif yüklü kuvarterner amonyum iyonu içerirler ve negatif yüklü epitel yüzeyine bağlanmadan sorumludurlar. Aynı zamanda alveolü döşeyen sıvı tabakasını da kapladıkları için su moleküllerinin kaçışını da önlerler. Surfaktanın varlığı sıvının intersisyal aralıktan intraalveoler boşluğa geçişini zorlaştırır. Alveoler boşluğa sıvı geçecek olsa bile alveolün içindeki hidrofobik yüzey nedeniyle düzensiz alveoler yerlere (alveolün köşeleri) doğru kaçacaktır. Burada yüzey gerilimi tarafından oluşturulan basınç küçük miktarlardaki sıvıyı, ozmotik gradiyent zıt olsa bile intersisyuma gitmeye zorlar.

Surfaktan ekspiryum sonunda artan alveol içi basınç nedeniyle, yüzeydeki surfaktanın partiküller ve hücre artıklarını bronşiyollere doğru temizler.

* SURFAKTANT & FONKSİYON:

Laplace yasasına göre ($T = P \cdot r/2$) yarıçap küçüldükçe kürenin içindeki basınç artacaktır. Eğer surfaktant olmasaydı, çapı daha küçük alveollerin açık kalabilmesi için büyük alveollerinkine göre daha fazla basınç gerekecekti. Bütün alveoller aynı bronş sistemiyle iştirakli oldukları için küçük çaplı alveoller sönerken büyükler daha fazla şişecekti. Surfaktantların alveol söndükçe yüzey geriliminde yaptıkları düşme yarıçap küçülmesine göre daha fazla olduğundan alveoller küçüldükçe içlerindeki basınç artacağına düşmektedir. Görüldüğü üzere surfaktant alveollerin stabilitesini sağlamaktadır.

Surfaktant, alveol söndükçe yani yüzey küçüldükçe gerilimi azaltarak alveol içindeki basıncın düşmesine sebep olur. Yüzey geriliminin azalması alveollerin altındaki yapılar üzerine olan emme kuvvetini sıfıra yaklaştırır. Alveollerin sıvı dengesi, alveollerde yüzey geriliminin düşük olmasıyla devam ettirilir. Eğer alveol yüzey gerilimi kan serumununkine eşit, yani 55 dyn/cm. olsaydı alveollerin içine serum sızacak ve akciğerler devamlı olarak ödemli bulunacaktı. Surfaktant bu etkisiyle alveolleri ödemden de korur. Normal akciğerde, yeterli surfaktant varlığında sıvıyı (-3 mm.Hg) 'lık basınçla çeperden çekmeye yeterli bir yüzey gerilimi vardır. Patolojik hallerde transsudasyonla alveole ulaşan sıvı, surfaktantı dilüe ederken bazı plazma proteinleri de surfaktantları inaktive eder. Bu durumda

surfaktantlar ödem sıvısında bulunan köpük kabarcıklarının yüzeyinde toplanır. Bu kabarcıklar hava yollarından atıldıkça surfaktant da kaybolmuş olur. Surfaktant akciğerin kompliyansını arttırarak solunum işini azaltır.

Surfaktant, sputumun sol ve jel fazlarının ayrılmasını sağlar, mukosiliyer aktiviteyi arttırır. Fagositözu stimüle edici, makrofajların migrasyon kapasitesini arttırıcı kimyasal bileşikler içeren surfaktant aynı zamanda alveoler enflamasyonu da azaltır. Tip 2 pnömositler ksantin oksidaz enzimi içerirler. Dolayısıyla surfaktantın serbest oksijen radikallerini temizleyici etkisi de bulunabilir.

*** SURFAKTANT & İMMÜNOLOJİ:**

Surfaktant lenfosit aktivasyonuna neden olabileceği gibi lenfosit proliferasyonu üzerinde inhibitör etkinlik de gösterebilir.

*** SURFAKTANT & METABOLİZMA:**

Surfaktant fosfolipidleri, tip 2 pnömositlerin endoplazmik retikulumunda oluşup Golgi aparatı yoluyla lameller cisimlere aktarılırlar. Surfaktan proteinleri ise granüler endoplazmik retikulumda oluştuktan sonra multiveziküler cisimcikler yoluyla lameller cisimlere aktarılırlar. Lameller cisimler, surfaktantın lipid ve protein komponentlerinin füzyonu ile oluşmuş paketlerdir. Lameller cisimler egzozitoz yoluyla alveollere sekrete edilirler. Sıkıca paketlenmiş olan lameller cisimler alveol içinde membranöz düzenlerini kaybederek tübüler myelin yapılarını oluşturmak üzere çözülürler. Tübüler myelin formu, tabaka formasyonu elde etmek için surfaktantın yayılması ve yüzey absorpsiyonuna izin veren yapısal şeklidir. Tübüler myelin formun sayesinde tabaka formasyonu oluşunca bunun üzeri dipalmitol fosfatidil kolin ile örtülür. Fosfolipidlerin alveol yüzeyine yayılması ve lipid-protein eliminasyonu surfaktant protein B ve C 'nin kontrolü altındadır.

Alveol içindeki surfaktant tip 2 pnömositlerce geri alınabilir. Gelişmekte olan akciğerde surfaktantın % 90 'ı, erişkin akciğerinde ise % 50 'si tekrar surfaktant sentezine katılır. Surfaktant mukosiliyer klirensle atılabilir, alveolar makrofajlar tarafından enzimatik parçalanmaya uğratılabilir. Bir başka olasılık da surfaktan yada parçalanma ürünlerinin lenfatikler veya damarlar tarafından akciğer intersisyumuna taşınmasıdır.

*** SURFAKTANT & PATOLOJİ:**

Yeni doğanların distress sendromunda görülen hyalen membran aslında alveole sızan bazı kan elementlerinin neticesinde oluşur. Hipoksi akciğerde fosfolipid sentezini azaltırken hiperoksi surfaktantları destrükte eder. Akciğer transplantasyonundan sonra ilk etkilenen ve reaksiyon gösteren sistem surfaktantlardır. Sigara dumanı, ev tozları, SO₂, AlO alveol yüzey gerilimini azaltır. Yani teorik olarak yüzey geriliminin düşmesi alveolar kollapsın aksi bir durum olan hiperinflasyona yol açabilir. Asidoz yüzey gerilimini arttırır. Bronş lavajı alveolar yüzey aktivitede geçici fakat süratli bir azalmaya sebep olur. Uzun süreli kullanılan pozitif basınçlı solunum cihazları surfaktant sisteminde bozukluk meydana getirir.

İnfluenza A virus enfeksiyonunda alveolokapiller membran hasarına bağlı pulmoner ödem, tip 2 pnömosit hasarına bağlı surfaktant disfonksiyonu görülür.

*** SURFAKTANT & PROTEİN:**

Surfaktan protein-A hidrofilik, glikozile, multimerik, molekül ağırlığı 26.000 ila 36.000 Dalton arasında değişen bir glikoproteindir. Yapısı kompleman sisteminin bir komponenti olan C1q 'ya benzer. Surfaktan protein-A tip 2 pnömosit yüzeyinde bulunan reseptörleri aracılığıyla surfaktan sekresyon ve geri emilimini düzenler. Makrofajlar üzerindeki reseptörleri aracılığıyla da fagositözu arttırır. Surfaktanın geri emilimini uyarır. Surfaktant protein A bazı makrofaj fonksiyonlarını (fagositöz, migrasyon, tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki, intrasellüler bakteri öldürücü etki) aktive eder. Surfaktant protein A aynı zamanda lektin 'e benzeyen bölgesiyle bakteri yüzeyindeki karbonhidrat rezidülerine, kollajen 'e benzeyen bölgesiyle de makrofaj yüzey reseptörlerine bağlanır. Surfaktan protein-A 'nın Pneumocystis carinii 'nin yüzey glikoproteinlerine ve HSV ile enfekte hücrelere afinitesi fazladır. TNF-alfa 'nın surfaktan protein-A düzeyini azaltıcı etkisi bulunmaktadır.

Surfaktan protein-B molekül ağırlığı 8700, hidrofobik

Surfaktan protein-C molekül ağırlığı 3700, hidrofobik

Surfaktan protein-D molekül ağırlığı 39000, hidrofilik bir glikoproteindir. Alveolar makrofajları stimüle eder.

*** SURFAKTANT & SENTEZ:**

Surfaktant sentez ve salınımı sürekli dir. İntaalveolar surfaktant havuzunun % 10-30 ‘u her saat yenilenir. Ventilasyonun artması surfaktan sekresyonunu arttırır. Beta-adrenerjik ajanlar, asetilkolin, prostaglandinler surfaktan sekresyonunu arttırırken östrojen, tiroid hormonları ve LTH surfaktan siklusunu stimüle ederler. Ambroksol adlı maddenin de surfaktan sentez ve salınımını arttırdığı bildirilmiştir. Glikokortikoidler surfaktan protein-B ve C ‘nin sentezini uyarırlar. Oysa surfaktan protein-A ‘nın sentezini önce uyarıp sonra inhibe ederler. Yani etkileri bifaziktir.

*** SÜLFONAMİD:**

Bakteriyostatiktirler. Bakteriye l fl orayı bozarak röl atif K vitamini eksikliğine neden olurlar.

*** SÜLFONİLÜRE:**

Sülfonilüre ‘lerin etkisini arttıran ilaçlar: Monoamino oksidaz inhibitörleri, sülfonamidler, salisilatlar, allopürinol, klofibrat, guvanetidin, tüberkülostatikler, siklofosamid, alkol, beta-blokerler, kloramfenikol, perheksilin.

Sülfonilüre ‘lerin etkisini azaltan ilaçlar: Kortikosteroidler, diüretikler (asetazolamid, furosemid, metalazon, klortalidon), epinefrin, oral kontraseptifler, barbitüratlar, fenitoin, nikotinik asid.

25 mg. Glutril = 250 mg. klorpropamid = 5 mg. Glipizid = 5 mg. Glibenklamide eşdeğerdir.

*** SÜLFİT:**

Sadece nebulize çözeltilerde değil deksamisin, celestone, adrenalin gibi ilaçların içinde de nem giderici, koruyucu özellikleri nedeniyle yer alırlar. Ayrıca bira, şarap, konserve, tazel iği korunmak istenen yeşil salata, kızarmış patates gibi besinlere de eklenir. Sindirim yoluyla alınan meta-bi-sülfidler sindirim kanalında sülfata dönüşerek astmatik krize neden olabilir. Astmatiklerin % 5-10 ‘u sülfidlere duyarlıdır. Samter sendromu olanlarda ise bu oran % 20 düzeyindedir.

*** SÜLFÜR DİOKSİT:**

Hava kirliliği oluşturan gazlardan birisi olan sülfür dioksit (SO₂) düşük konsantrasyonda (1 ppm ‘in altı) astımlılarda, yüksek konsantrasyonlarda ise (5 ppm ‘in üzeri) normal sağlıklı kişilerde bronkokonstriksiyona yol açmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda SO₂ ‘ye subakut maruziyetin deney hayvanlarında kronik bronşit gelişimi ile sonuçlandığı gösterilmiştir. İnsanlarda ise yüksek SO₂ konsantrasyonuna maruz kalma iş kazaları sonucunda gerçekleşmektedir.

Sülfür dioksit yüksek konsantrasyonda maruz kalma sonucunda pnömonitis ve ARDS oluşmakta; ölümle sonuçlanmayan durumlarda bronşiyolit is obliterans gelişebilmektedir. Bazı kişilerde maruziyetten sonra kalıcı havayolu obstrüksiyonu ve bronşiyal hiperreaktivite ortaya çıkmaktadır.

SO₂ havayollarında refleks vagal stimülasyon ile ve muhtemelen havayollarında su ile tepkimeye girdiğinden H⁺ ve SO₃⁻ oluşturarak bronkokonstriksiyona neden olmaktadır.

*** SÜPEROKSİD DİSMUTAZ:**

Enzimin aktivite ve stabilitesinden bakır ve çinko sorumludur. Çinko, enzimden irreversibl olarak ayrılırken bakır tekrar bağlanabilir. (% 80-100) oksijen inhalasyonu ile eritrositlerde süperoksid dismutaz aktivitesi azalırken seruloplazmin düzeyi artar.

*** SÜREKLİ DALGA DOPPLER TEKNİĞİ:**

Bir ekokardiyografi tekniğidir. Doppler tekniğinde ultrases, hareket etmekte olan eritrositlerden yansır. Eritrositler ultrasesi yansıttıkları sırada transdüsere doğru yaklaşmaktaysa, yansıyan dalga uzunluğu küçülür; eğer transdüsere uzaklaşıyorlarsa, yansıyan dalga uzunluğu artar. Yansıyan Doppler sinyallerinin bilgisayarlı analizi, hızın ve yönün kodlanmasına olanak verir. Geleneksel olarak, transdüsere doğru olan hızlar çizginin yukarı, transdüsere uzaklaşan hızlar ise çizginin aşağı bölümünde görüntüye getirilir.

Sürekli dalga Doppler tekniğinde kullanılan transdüser, biri sürekli olarak ultrases dalgası yayan, öbürü ise sürekli olarak ultrases dalgalarını alan 2 kristalden ibarettir. Doppler frekans kayması,

işitilebilir sınırlar içerisinde olduğundan en iyi görsel sonucu alabilmek amacıyla transdüserin yönlendirilmesinde işitme sinyali kullanılır. Bu görüntü, zaman karşısındaki hız grafiğidir ve görüntüdeki bir noktanın dansitesi o hızda hareket eden eritrositlerin sayısına bağlı olduğundan, ilave bir dansitometrik boyut içerir.

Kapak stenozlarının ne derece şiddetli olduğunun anlaşılmasında kullanılır. Ayrıca regürjitasyonun yarı-kantitatif değerlendirilmesine olanak verir. Bu tekniğin sınırı, bir akış sinyalini lokalize edememesidir. Böyle bir sinyal, ultrases demeti boyunca ve genişliğince herhangi bir yerden kaynaklanıyor olabilir.

*** SÜRRENAL BEZ:**

Fetusta 4. ayda sürrenal bez böbrekten büyükken daha sonra küçülür.

*** SÜRRENAL BEZ & METASTAZ:**

Küçük hücreli akciğer kanseri % 35, küçük hücreli-dışı akciğer kanseri ise % 12 oranında sürrenal metastazı yapar.

*** SÜSPANSİYON:**

Bir sıvı içinde asılı halde bulunan tanecikler söz konusudur. Asılı taneciklerin dağılımı fiziksel hareketlere bağlıdır ve bu karışım kendi haline bırakıldığında tanecikler dibe çöker.

*** SÜT ÇOCUĞU:**

4. ayda çocuğa muhallebi verilir. 1 yıldan sonra yumurtanın beyazı verilir. Narenciye ishal yapar. Bu yüzden verilmez.

*** SÜTÜR:**

Sütürler yüzde 5. gün, gövde ön yüzünde ve ekstremitelerde 7. gün, alt ekstremit ve gövde arka yüzünde 10-14. günde alınır. Ciltaltı sütürlerinde çabuk absorbe olan ince materyal kullanılır. Gergin sütürler cilt dolaşımını bozup nekroz yapabildiği gibi izlerin belirgin olmasına da yol açarlar. Yara dudakları içe kıvrıksa hem kötü skatris yapar hem de inklüzyon kistine neden olur.

*** SÜTÜR & ABSORBAN:**

Ciltaltı dokusunun dikilmesi, müköz membranların tamiri için absorban sütürler kullanılır. Katgüt, dextron, vicryl gibi. Katgüt, koyun ve sığır ince barsağı submukozal kollajeninden elde edilir. Dextron: poliglaktik asit iken vicryl: polylactin 910 'dur.

*** SÜTÜR & RETANSİYON:**

Evissereyasyon için retansiyon dikişi kullanılır. Normal dikişler postoperatuvar 7-8. gün alınırken retansiyon dikişleri 15-16. gün alınır. Retansiyon dikişi tansiyonu (gerilimi) düşürmek için kullanılır. Retansiyon dikişi deriden fasyaya hatta kas içine kadar girebilir.

*** ŞARBON:**

Gram(+), spor yapan büyük bir basil tarafından oluşturulan bir hastalıktır. Etken Bacillus anthracis 'tir. Başlıca otçul hayvanları tutar. Temel rezervuar topraktır. Hastalık Türkiye, İran, Sudan ve Pakistan 'da endemiktir. Mikroorganizmanın sporları toprakta 20 yıl bile yaşayabilir. Bu sporları otlayan hayvanda fatal hastalık meydana gelir. İnsanın enfekte olması tamamen rastlantısaldır. Başlıca 2 formu vardır:

- 1- Kutanöz form (sistemik hastalık yapar)
- 2- Respiratuvar form (Wool-Sorter 's hastalığı)

Bu iki form dışında şarbonun "ödem maliyn" denilen bir formu daha vardır. Tedavide penisilin kullanılır.

*** ŞARTLAMA:**

İnsan için en önemli pekiştirici paradır.

*** ŞELAT:**

Aynı moleküle ait iki veya daha fazla grup ortalarındaki bir metal atomuna birer çift elektron verdiklerinde kapalı halka tipinde bir koordinasyon bileşiği oluşur.

* **ŞİLİADİTİ SENDROMU: BAKINIZ CHİLAİDİTİ SENDROMU**

* **ŞİLOFİTİZİ:**

Balgamda şilöz mayii çıkartılmasıdır.

* **ŞİLOMİKRON:**

Gastrointestinal traktuste trigliseridlerin çoğu monogliseridler ile yağ asidlerine parçalanır. Bunlar barsak epitel hücresinde tekrar trigliseridlere dönüşüp 0.03-0.5 mikron çaplı, dağılmış damlacıklar halinde lenfaya geçerler. Şilomikron denilen bu partiküllerin yüzeyine az miktarda apoprotein-B absorbe edilir. Bu protein lenfa sıvısı içindesüspansiyon sabitliği yarattığı gibi lenf kanallarının çeperine yapışmayı da önler. Şilomikronlar başlıca trigliseridden oluşur ama % 9 fosfolipid, % 3 kolesterol ve % 1 apoprotein içerirler. Küçük miktarda fosfolipid de sürekli olarak barsak mukozasında sentezlenerek şilomikronlara katılır. Şilomikronlar, büyük çapları nedeniyle plazmayı bulanık veya sarı renge dönüştürürler. Bununla birlikte şilomikronların yarı ömrü 1 saatten az olduğu için plazma birkaç saat içinde yine berraklaşır.

Hem yağ dokusu hem karaciğer, lipoprotein lipazdan zengindir. Bu enzim kapiller epitelinde aktiftir ve epitelyal çepere yapışan şilomikronların trigliseritlerini parçalayarak yağ asidini ve gliserolü serbestletir. Yağ asidleri hücre membranından kolayca difüzyona uğrayarak derhal yağ ve karaciğer hücrelerine girerler.

* **ŞİLOTORAKS:**

Plevral aralıkta lenfatik mayii toplanmasıdır.

* **ŞİLOTORAKS & ETİYOLOJİ:**

Chymus, mezanterden lenfa yollarıyla torasik kanala ve buradan da sol internal juguler ve subklavyen venlerin birleştiği noktada venöz dolaşıma katılır. Chymus alkali vasıfta ve kokusuzdur. İçinde uzun zincirli trigliseridler, şilomikronlar ve çok düşük dansiteli lipoproteinler vardır. Şilotoraks ya torasik kanalın veya dallarından birinin tıkanması sonucu meydana gelir. Duktus torasikus plevra boşluğunun dışında olduğundan şilöz sıvı, plevranın yırtılarak plevra boşluğunda birikmesinden önce mediastende toplanır.

Şilotoraks olgularının yarısından fazlasında neden malinyitedir ve bu malinyitelerin % 75 'i lenfoma grubundandır. Eğer şilotoraksa yol açmış olan patoloji karsinom ise mediasten invazyonu düşünülmelidir. Şilotoraks olgularının ¼ 'ü travmaya bağlıdır. Kardiyovasküler cerrahide şilotoraks görülme oranı % 0.5-1 arasında değişir. Filariasis, lenfadenomegali, tüberküloz, amiloidoz, siroz, kalp yetmezliği, torasik aorta anevrizması, intestinal lenfanjektazi, tüber skleroz, lenfanjiyoleiomyomatozis 'de şilotoraks oluşabilir. **BAKINIZ NEONATAL ŞİLOTORAKS.**

* **ŞİLOTORAKS & KLİNİK:**

Şilotoraks solda sıktır. Şilotoraksın solda olması duktus torasikusta T5-T6 seviyesinin üstündeki bir yerde bası olduğunu gösterir. Çünkü duktus torasikus T5-T6 seviyesine kadar sağ hemitoraksta iken bu seviyeden sonra sola geçmektedir (Ceylan C ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1998; 12: 45-50).

Şilotoraks akut bir başlayış gösterirken pseudoşilotoraks genelde plevra kalınlaşmasıyla beraberdir. Şilöz sıvı süt beyazlığında, opalesan ve başlıca yağ damlalarından oluşan bir emülsiyondur. Durmakla üstte bir kaymak tabakası meydana gelir. Şilöz sıvının yağ kapsamı % 4 'e kadar yükselebilir. Hücresel içeriği başlıca lenfositlerdir. Travmatik şilotoraksta travma ile plevral sıvının gelişmesi arasında sıklıkla 2-10 günlük bir latent peryod vardır.

* **ŞİLOTORAKS & KOMPLİKASYON:**

En önemli komplikasyon kayıplar nedeniyle malnütrisyon oluşmasıdır. Şilöz sıvı bakteriyostatik olduğu için enfekte olmaz, iritan da olmadığı için plevral kalınlaşma gelişmez.

* **ŞİLOTORAKS & TANI:**

Tanıda lenfanjiyogram yapılabilir. Uzun süre plevrada bekleyen sıvıda, endotel ve enflamatuvar hücrelerin yağlı dejenerasyonu sonucunda, fazla miktarda kolesterol veya lesitin-globulin kompleksleri birikir. Bu duruma ise "pseudoşilotoraks" denir.

Şilotoraksta sıvıya 2 ml. etil eter ilave edilirse bulanıklık kaybolur ve sıvı berraklaşır. Fakat pseudoşilotoraksta bu görülmez. Plevra sıvısında trigliserid 110 mg/dl 'den fazlaysa şilotoraksı destekler. Plevra sıvısının lipoprotein elektroforezinde şilomikronlar gösterilebilirse şilotoraks tanısı kesinleşir. Pseudoşilotoraksta plevra sıvısında kolesterol artar ve plevra sıvısı sedimentinde kolesterol kristalleri görülebilir. Şilotoraksta beklemekle krema tabakası oluşur.

*** ŞİLOTORAKS & TEDAVİ:**

Şilotoraksın % 72 nedeni non-travmatik olaylardır. Bunların çoğu da lenfomalara (özellikle B hücreli) bağlıdır. İlk kez 1972 'de Lowe ve arkadaşları lenfomaya bağlı şilotoraks gelişen 2 olguya başarıyla radyoterapi yapmışlardır. Daha sonra şilotoraks tedavisinde kemoterapinin kullanılmaya başlanmasıyla ilk seçenek kemoterapi olmuştur (Ceylan C ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1998; 12: 45-50).

*** ŞİLOTORAKS & TRAVMA & EPİDEMİYOLOJİ:**

Cerrahi sonrası şilotoraks oranı: % 0.2-4 arasındadır. Genellikle torasik ve kardiyak operasyonlar sırasında arkus aorta, arteria subklavya veya özefagus mobilizasyonuna bağlı duktus torasikus hasarı nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Mazin adlı araştırmacı 22 yılda 1800 pnömonektomi olgusunun 9 'nda (% 0.5) şilotoraks saptamıştır (Ann Thorac Surg 1994; 57: 689-90). Ancak son yıllarda akciğer kanseri için yapılan rezeksiyonlarda uygun bir evreleme için mediastinal disseksiyonun gerekliliği nedeniyle postoperatuvar şilotoraks daha sık görülmektedir. Watanabe bu oranı % 1.1 olarak bildirilmiştir (ESTS News Letter 1997; 3: 7-13).

Valentine ve arkadaşları 191 şilotoraksın ancak 5 'nde (% 2.6) travmatik etiyojolojiyi saptamıştır (Chest 1992; 102: 586-91).

*** ŞİLOTORAKS & TRAVMA & TEDAVİ:**

Konservatif tedavinin 14 gün devam etmesi ve bu sürenin sonunda drenajın kesilmemesi durumunda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Başarılı bir konservatif tedavi için kapalı toraks drenajı uygulanır, oral beslenme kesilerek total paranteral nütrisyona geçilir. Konservatif tedavinin 1-8 hafta denenebileceği bildirilmektedir. Bu tedaviyle fistülün spontan kapanma oranı % 73 olarak bildirilmiştir. Konservatif tedaviyle günlük drenaj 500 cc 'nin altına düşmüyor ve hastanın nütrisyonel ve metabolik değerleri kötüye gidiyorsa cerrahi tedaviye şans tanınmalıdır.

Eskiden travmatik şilotoraksın mortalitesi % 100 'e yaklaşmakta iken bugün cerrahi girişim ile fistülün kapatılması mortaliteyi önemli derecede düşürmüştür. Cerrahide temel ilke şilöz kaçağın durdurulmasıdır. Bu da duktus torasikus lighasyonu, mass ligasyon, plevrektomi veya dekortikasyon ile sağlanır. Fistül ağzı görüldükten sonra alt ve üst taraftan duktus serbestleştirilerek ligatüre edilir. Duktus trasesinin açığa çıkartılamadığı durumlarda ise fistül etrafına geniş "U" sütürler konur ve üzeri plevra ile desteklenebilir.

*** ŞİLOTORAKS & TEDAVİ:**

Torasik kanaldaki sızıntının spontan kapanma şansı % 50 'dir. Günde 2 litre kadar chymus akımı olduğu için 2 hafta içinde bu olgular opere edilmelidir. Şilotoraksta şilöz sıvı oluşumunu engellemek için hasta aç bırakılıp intravenöz hiperalbuminasyona alınır. Çocuklarda, tedaviye inatçı ve malinyitelere bağlı şilotorakslarda plöroperitoneal şant denenebilir. Şilotoraksta bir diğer tedavi seçeneği toraks içine sklerozan madde enjeksiyonudur. Şilotoraksın nedeniyle duktus torasikusun maligniteye bağlı obstrüksiyonu ise bu durumda toraksa yönelik radyoterapi yapılmalıdır.

*** ŞİSTOSİT:**

Mikroanjiyopatik hemolitik anemide görülen şistositler rendelenip sferosite dönüşürler.

*** ŞİZOFRENİ:**

Inferior ve mediyal frontal bölgelerin oksipital kortekse göre aktivitesi anlamlı derecede azalmış ve bazal gangliyonlardaki metazolizma düşmüştür. Bu bulgular şizofrenide kombine bir frontostriatal

işlev bozukluğu olduğu izlenimini vermektedir. Şizofrenide serebral ventrikül hacmi arttığı, temporal boynuzun büyüdüğü saptanmıştır. Temporal boynuzu çevreleyen mediyal temporal lobtaki limbik yapı anomalileri şizofrenide kritik bir fizyopatolojik rol oynayabilir. Prefrontal beyaz madde azalmıştır.

Özgür düşünce üzerine yöneltilen baskının yani kafalarda hapsedilen normal düşüncenin zamanla şizofrenik düşünceye dönüştüğü bilinmektedir.

*** ŞOK:**

Dolaşım yetmezliği ve hücrel hipoksiye sebep olan, dolaşan kan hacmi ile damar yatağı genişliği arasında dengesizlik bulunan anormal bir fizyolojik durumdur.

*** ŞOK & ETİYOLOJİ:**

Meydana gelişinde 3 önemli faktör vardır:

- 1) Kan volümü
- 2) Kalp pompasının etkinliği
- 3) Periferik damar sisteminin tonüsü

Bu faktörlerin bir veya birkaçının bozulmasında, geri kalanların bu yetersizliği kompanze edememesi halinde şok gelişir.

*** ŞOK & KLİNİK:**

Hasta sıkıntılı ve bitkindir. Susuzluktan şikayet eder. El, ayak ve yüz solar. Deri soluk, soğuk ve nemlidir. Grimsi bir siyanoz gözlenebilir. Yüzeysel venler kollabedir. Periferik nabız filiform ve taşikardiktir. Vücut ısı genellikle normalin altındadır. Oligüri vardır.

Şokun en önemli klinik bulgusu kalp debisinin azalması ve kan basıncının düşmesidir. Yeterli bir hücrel gaz alışverişi için minimum kan hacmi ve perfüzyon basıncı gerekli olduğundan, vücut dokularını hipoksi tehlikesiyle karşı karşıya bırakan esas bu iki faktördür. Bir damar veya içi dolu bir organın yırtılmasından doğmuş iç kanama şok tedavisine yanıt vermez.

*** ŞOK & SEPTİK:**

Sepsis kriterlerine ek olarak, uygun ve yeterli sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon varlığı ve perfüzyon bozukluklarının (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklikler) eşlik etmesi halidir.

*** ŞOK & SEPTİK & PATOGENEZ:**

Endotoksin veya egzotoksinler, komplemanı aktive ederek doğrudan hipotansiyona katkıda bulunabilirler. Septik şok patogenezinin başlıca nitrik oksit sorumludur. İndüklenebilen nitrik oksit sentetazı inhibe eden steroidler bu açıdan faydalı olabilir.

*** ŞOK & SEPTİK & PROGNOZ:**

Septik şokta mortalite % 50-60 'ların altına pek inmemektedir. TNF 'nin yüksekliği kötü bir prognoz belirtisidir.

*** TAD:**

Dilin tad duyusu hücreleri bir tad goncasında toplanmışlardır. Tad uyarısının sinirsel iletisi duyu hücrelerindeki sinir uçlarından 7, 9 ve 10. Kafa çiftleriyle nukleus traktus solitarii 'ye ulaşır. Değişik tad duyuları için farklı reseptörler vardır. Bir tadın hoşla gidip gitmeyeceğini tad maddesinin konsantrasyonu belirlemektedir.

*** TAENİA SAGİNATA:**

Taenia saginata, yetişkinleri 4-12 metre boyunda, kesin konağı insan, arakonağı sığır ve danalar olan ve ince barsaklarda yaşayan bir cestoddur. Dışkı ile dışarı çıkarılan parçalanmış halkalardan etrafa dağılan yumurtalar sığır veya dananın sindirim sistemine ulaşır ve vena porta yoluyla karaciğere oradan sistemik dolaşıma geçer. Arakonak hayvanın çizgili kaslarını çeviren bağdokuya yerleşir. Burada çengellerini kaybedip cysticercus haline geçer. Bu cestodun larvasına cysticercus bovis denir. Parazit, iyi pişmemiş etlerin yenmesiyle insana geçer ve ince barsağa gelen cysticercus bovis 'in ters duran scoleksi yüzeye çıkarak çekmenleriyle barsak mukozasına yapışır. Yaklaşık 2-2.5 ay sonra da olgunlaşır.

Taenia saginata gelişimini sindirim kanalı içinde tamamlamasına ve insanda dokuya invaze olmamasına rağmen Taeniosis olgularında % 15-20 oranında periferik kan eozinofilisi gözlenmektedir. Benzer konumda bulunan *Enterobius vermicularis* ve *Trichuris trichura* adlı nematodlarda sırasıyla % 20-25 ve % 40-50 düzeyine ulaşan bir periferik kan eozinofilisi ortaya çıkmaktadır. Bu gözlem parazitlere verilen periferik kan eozinofilisi yanıtının doku invazyonuyla çok anlamlı bir paralellik sergilemediğini de göstermektedir.

* **TAENIA SOLIUM:**

Taenia solium insanda, erişkin şekli ince barsakta, larva şekli kaslarda ve iç organlarda yaşayan bir cestoddur. *Taenia solium*da insan hem arakonak hem kesin konaktır. Diğer arakonak ise domuzdur. Nadiren kedi, fare, sığır ve koyun da arakonak olabilir. İntestinal sisteme ulaşan parazit iç organlara gidip 60-70 gün içinde *cysticercus* haline geçer. Bu cestodun larvasına *cysticercus cellulosus* adı verilmektedir.

Deney hayvanlarında *Taenia solium* larvaların etrafında eozinofil lökosit, lenfosit, histiyosit, makrofaj ve epitelioid hücrelerden oluşan kronik granüloamatöz bir enflamatuvar reaksiyonun olduğu gözlenmiştir. Buna karşın parazitin ultrastrüktürel olarak normal olduğu göze çarpmıştır. Oysa başka bir çalışmada larvaların çevresinde ve spiral kanalının içinde pekçok eozinofil lökosit ve granüllerinin bulunduğu, bu infiltratif cevabın zamanla daha da arttığı gözlenmiştir. Larvaların % 90 'ndan fazlası bu eozinofilik enflamatuvar cevap sonucu dejeneratif değişikliklere uğrarken diğerleri tamamen tahrip edilmişlerdir.

TAENIA TAENIAEFORMIS:

Periferik kan eozinofilisi *Taenia taeniaeformis* enfeksiyonu sırasında da oluşabilmektedir. Yalnız bu eozinofili cevabı büyük ölçüde IgG2a aracılı bir sekonder reaksiyondur. *Taenia taeniaeformis* 'e verilen immün yanıt eozinofil ve antikorları olduğu kadar kompleman sistemini de ilgilendirmektedir. *Taenia taeniaeformis* 'in onkosfer ve erken dönem metacestodları kompleman sistemini alternatif yoldan aktiflemektedir. Yalnız kompleman aktivasyonunun tek başına paraziti öldüremeyeceği unutulmamalıdır.

* **TAG-72: Tumor associated glycoprotein-72**

220.000-400.000 Dalton molekül ağırlığında, müsin ailesine ait bir glikoproteindir. İlk kez meme tümörü hücre kültürlerinde saptanmıştır. Kolon, mide, over, meme, endometriyum adenokarsinomlarında, pankreas, özefagus ve nonsmall cell akciğer karsinomlarında gösterilmiştir. Epitelyal olmayan tümörlerde TAG-72 yoktur. TAG-72, sekretuar fazdaki endometriyum ve transisyonel kolon epiteli dışındaki normal dokularda gösterilememiştir.

* **TALASEMİ:**

Beta-talasemide HbF yüksekliği patognomoniktir. Ekstramedüller hematopoez sonucu hepatosplenomegali oluşur. Demir karaciğerde birikip bizzat hepatomegaliye yardım eder. Myokardda demir birikimi ise akut kalp yetmezliğine yol açar. Akciğer parankiminde biriken demir ise elastik geri dönüş özelliğini bozarak restriktif defekt veya küçük havayolu obstrüksiyonu yapabilir. Anemi nedeniyle DLCO düşebilir (Yaramış A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1999; 13: 8-14).

* **TALİDOMİD:**

Talidomid faciası 1961 'de olmuştur. İntrasellüler anti-mikobakteriyel etkilidir.

* **TALK: Mg₃Si₄O₁₀(OH)₂**

Talk partikülleri kısa lifler ve tabakalar halindedir. 5-10 mikron boyunda iğne gibi birefrenjan partiküllerdir. Bir çeşit hidrate magnezyum silikattır. Maden şekline "stearit" veya sabun taşı denir. Talk, birçok ilacın oral kullanıma hazırlanması sırasında dolgu maddesi olarak kullanılır. Talk, boya, sabun, kağıt, lastik, kozmetik ve dokuma endüstrisinde kullanılır. Talk doğada genellikle diğer mineraller ile beraber izole edilmektedir. Bunlar: chlorite, dolomite, magnesite, serpentine, quvartz, mica, calcite, tremolite ve anthophyllite 'dir. Dolayısıyla talkın neden olduğu hastalıklar içinde doğrudan talkı suçlamak mineral analizi yapmadan doğru olmaz. Talk pnömokonyozisi tanısı alan 17 olgunun ikisinde akciğer dokusunda anlamlı derecede quvartz, bazı olgularda kaolin ve bir olguda ise akciğerdeki liflerin % 88.4 'nün mika olduğu saptanmıştır.

* TALKOZİS:

Meperidin, propoksifen, metilfenidat, amfetamin gibi oral narkotiklerin uyuşturucu bağımlıları tarafından ezilerek ve çeşitli sıvılarla karıştırılarak intravenöz kullanımı sonucu talkozis ortaya çıkar. Bunun sonucunda granülatöz interstisyel fibrozis ve pulmoner arter ve arteriyollerde granülatöz oklüzyon oluşur. Uyuşturucu bağımlılarının otopsilerinde talk granülatozisi % 15-80 oranında görülür. Dispne major semptomdur. Daha ileride pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği gelişir. Akciğer grafisinde başlangıçta 1-3 mm. çaplı diffüz mikronodüler patern, ileri dönemlerde massif fibrozis vardır.

Solunum fonksiyon testlerinde restriktif ve obstrüktif patern, DLCO 'da düşme saptanır. Parankim biyopsisinde granülomlar görülür. Bronkoalveoler lavajda lenfositöz ve intersellüler yada serbest talk görülür. Hemen hepsinde talk retinopatisi bulunur. Talk embolisinde küçük damarlarda karakteristik beyaz parlak talk granülomları bulunur. Erken dönemde kortikosteroidlerle kısmi yada tam yanıt alınabilmektedir. İleri dönemde fataldir. 10 yıl süreyle takip edilen 6 hastanın hepsinde talkozis görülmüş, bunların 3 'ü eksitus ile sonlanmıştı.

* TALYUM:

Talyum-201 bir siklotron ürünüdür. Maliyetine karşın myokard araştırmalarında en sık kullanılan izotopdur. Bir potasyum analogu olan talyum, hem bir tracer hem de bir markıdır. Yarılanma ömrü 73 saattir. Uptake, hem elektriksel potansiyelin transmembran gradiyentine bağlı olarak pasif hem de Na^+/K^+ ATPaz pompasına bağımlı olarak aktif bir şekilde gerçekleşir. Enjeksiyondan sonraki birkaç dakika içinde koroner dolaşıma giren talyumun % 85 'i myokard tarafından alınır. Enjeksiyondan sonraki ilk 20-30 dakikada elde edilen görüntüler, öncelikle perfüzyonu yansıtır. Daha sonraki görüntüler, talyumun hücreye girip girmemesine bağlı olarak giderek hücrenin yaşama yeteneğinin göstergeleri halini alır. Akizasyon yaklaşık 30 dakika sürer. İskemik alanlarda konsantrasyonlar daha düşüktür. Akım ancak % 60 kadar azaldıktan sonra uptake düşer. Ardından hücre içi ve hücre dışı sıvılar arasında 75 dakikada bir % 50 'si yeniden değişerek dolaşıma katılır. Tekrar görüntülemenin enjeksiyondan 4 saat sonra yapılmasının nedeni bu yeniden dağılımdır. Egzersiz sırasında talyumun pulmoner uptake 'nin artışı sol ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Talyum sintigrafisinde % 8-15 yanlış pozitif sonuç alınır.

* TAKSOL:

Pasifikteki *taxus brevifolia* ağacının gövdesinden elde edilir. Mikrotübülleri polimerize durumda stabilize eder. Kemik iliği, ağız mukozası ve periferik sinirlere toksik etkisi vardır. Meme ve over karsinomunda % 24 yanıt alınmıştır. Küçük hücreli-dışı akciğer kanserinde taksolün yanıt oranı faz II çalışmalarında % 20 'den az bulunmuştur (J Natl Cancer Inst 1993; 85: 384-91).

* TAMOKSİFEN:

Östrojen parsiyel antagonistidir. Transforming growth factor-beta 'nın birbirinden farklı iki izoformunu indükleyerek normal ve maliyn hücre büyümesini baskılayabilir. 2-5 yıl süreyle tamoksifen uygulanması, yineleyen ve kontrateral meme karsinomunda % 25-40 'lık azalmaya, mortalitede ise yılda % 10 'luk azalmaya yol açar. Günde 20-40 mg Per oral verilir. Östrojen ve progesteron reseptörleri pozitif olan meme kanserli hastalarda kullanılır. Yan etkisi: gastrointestinal sistem irritasyonu, anti-östrojenik etkilerdir.

* TAMPON ÇÖZELTİ:

Zayıf asid ve bu asidin konjuge bazı veya zayıf baz ve bu bazın konjuge asidini içerir. İnsan vücudu sıvı ve hücrelerinin kimyasal tamponları:

- 1) $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-$
- 2) $\text{H}_2\text{PO}_4/\text{HPO}_4^-$
- 3) Asid hemoglobin/Hemoglobinat
- 4) Asid protein/proteinat

Tampon çözeltinin $\text{pH} = \text{pKa} + \log [\text{tuz}]/[\text{asid}]$ formülünden hesaplanır.

* TANSİYON PNÖMOTORAKS: BAKINIZ PNÖMOTORAKS & TANSİYON

* TAR SENDROMU:

Konjenital lösemi, konjenital amegakaryositemi, neonatal kızamıkçık ile karakterizedir.

*** TARDİF DİSKİNEZİ:**

Nöroleptik tedaviye başlandıktan aylar sonra ortaya çıkan bir ekstrapiramidal hareket bozukluğudur. Yüzde koreoatetoid hareketler: Dilin dışarıya sarkması, çiğneme hareketleri, dudak şapırdatma, yüz buruşturma, ekstremitelerde ve gövdede kıvrınma tarzında koreoatetoid yada tike benzer hareketlerle karakterizedir. Tardif diskinezi gelişmesi için en önemli risk faktörü yaştır. Nöroleptiklerle tedavi edilen yaşlı hastalarda tardif diskinezi prevalansı % 50 ‘den fazladır ve bu bozukluk yaşlıların % 70 ‘nde nöroleptik kesilse bile sürer.

*** TAŞİKİNİN:**

Hızlı düzkas kontraksiyonu oluşturdıkları için bu isim verilen bileşiklerdir. Taşikininer memelilerin santral ve periferik sinir sistemlerinde yaygın olarak bulunan bir nöropeptid familyasıdır. Etkilerinin NK1, NK2 ve NK3 reseptörleri üzerinden gösterirler. Her 3 reseptör de G proteinlerini bağlayan reseptör süperfamilyasına aittirler. Periferik sinir sisteminde sensoriyel sinir sonlanmalarında bulunan taşikininer nörojenik enflamasyondan sorumluyken santral sinir sistemindeki taşikininer ağrının algılanması, iletimi, bazı otonomik refleks ve davranışlardan sorumludurlar. Substans P, nörokinin A ve B taşikininerlerdir. Taşikininerler vazodilatasyon, permeabilite artışı, egzokrin bez sekresyonunun stimülasyonuna neden olur. Nörokinin A ‘nın bronkokonstriktör etkisi substans P ‘den fazladır. Nörokinin-B ‘nin insan havayolları tonusuna etkisi yoktur.

*** TAŞİPNE:**

Pnömoni, pulmoner ödem, pulmoner emboli ve akciğer fibrozisinde taşipne görülür.

*** TAYAÇ-RAYNMAN-PRASAD ANEMİSİ:**

Demir eksikliği anemisi, splenomegali, çinko eksikliği, hipogonadizm mevcuttur.

*** TAZOBAKTAM:**

Beta-laktamaz inhibitörüdür. Piperasillinle kombine edilerek kullanılır. Piperasillin spektrumunu E.coli, Klebsiella, Proteus ve Bacteroides suşlarına karşı genişletir.

*** TEİKOPLANİN:**

Avrupada Gram(+) organizma enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan bir glikopeptid antibiyotiktir. Antibakteriyel spektrumu vankomisine benzer. Günde tek doz kullanımı, daha az nefrotoksisite ve ototoksisite riski, enterokoklar gibi bazı bakteri türlerine karşı daha yüksek in vitro etkinlik, daha iyi farmakokinetik özellikler ve intramuskuler yolla uygulanabilme gibi avantajları nedeniyle klinik kullanımda vankomisine iyi bir alternatif oluşturmaktadır. Bununla beraber koagülaz (-) stafilokoklara etkinliği vankomisinden azdır. Tedavi sırasında direnç gelişimi bildirilmemiştir.

*** TEİKOPLANİN & FARMOKOKİNETİK:**

İlk kez 1978 yılında Actinoplanes teichomycetus suşundan fermentasyon yolu ile elde edilen teikoplanin molekülü, büyük ve kompleks bir yapıya sahiptir. Uzun bir yağ asidi zinciri ilacın lipofilik olmasını ve sonuçta da serum yarıömrünün uzunluğu ile doku ve hücrelere yüksek düzeyde penetrasyon yeteneği kazandırır. Teikoplanin ‘in serum yarıömrü 40-70 saat olup intramuskuler uygulamanın biyoyararlanımı % 90 ‘dır. Paranteral uygulamadan sonra plazma proteinlerine % 90 oranında bağlanır. Periton, safra, karaciğer, pankreas, mukozalar, eklem sıvıları ve kemikte terapötik düzeylere ulaşır. Ancak ilacın beyin-omurilik sıvısına geçişi yeterli düzeyde değildir. Asıl atılım yolu böbrekler ileldir. Ancak ilacın % 5 ‘i karaciğerde metabolize edilir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmalıdır. Bununla beraber hemodiyaliz ve periton diyalizi sonrası ek doza gerek yoktur.

*** TEİKOPLANİN & MEKANİZMA:**

Teikoplanin bakterilerde yeni hücre duvarı zincirlerini oluşturan alt birimlerin uzamasını ve yeni zincirlerin var olan hücre duvarına çapraz bağlanma basamağını inhibe eder. Sonuçta da bakteri hücre duvarının bütünlük ve stabilitesi sağlanamaz, hücre büyümesi durur.

* TEİKOPLANİN & YAN ETKİ:

En sık görülen yan etkiler % 2-3 hastada ortaya çıkan enjeksiyon yerinde ağrı, deri döküntüleri ve geçici transaminaz yüksekliğidir. Nadiren nefrotoksisite ve ototoksisite görülebilir. En sık karşılaşılan hematolojik yan etkiler: periferik kan eozinofilisi, nötropeni ve trombositopenidir. İlaç ateşi, anafilaktik reaksiyon, bronkospazm, bulantı, kusma, ishal, baş dönmesi ve titreme ortaya çıkabilir.

* TEKNESYUM:

Tc-99m-tetrofosmin yeni bir myokard perfüzyon ajanıdır.

* TEKOMA:

Granüloza hücreli tümörlerin 1/3 'üdür. Tekoma olgularının % 10 'u 30 yaşın altındadır. Tekoma genelde unilateral, solid, düz ve parlak yüzeylidir. Lipidden zengindir. Beyazdan sarı renge değişen tonlarda olabilir. Oval veya füziform hücrelerden oluşmaktadır. Tekomaların % 38-78 'nde kistik glandüler hiperplazi vardır. Endometriyumdaki adenokarsinom ile % 14-22 beraberliği vardır.

* TELEVİZYON & TARİHÇE:

Bir Rus göçmeni olan Vladimir K. Zworyhin 1924 'de ikonoskop adını verdiği bir aracı geliştirmişti. 1930 'da RCA şirketine elektronik araştırma yöneticisi olarak giren Zworyhin 1933 'de şirket yöneticisi olan David Sarnoff 'u aletin çalışmaya hazır olduğu konusunda ikna etti. Zworyhin 'in yöntemine göre bir milyardan fazla izole ışığa duyarlı adacık, alıcı levhasına yerleştirilmişti. Campbell Swinton adacıklarda Rubidyum kullanmışken Zworyhin gümüş üstüne sezyum oksit kaplamanın daha iyi olduğunu saptamıştır. 1933 'de denenen ilk ikonoskop 240 çizgi-görüntüyü aktarabiliyordu. Giderek iletilen çizgi sayısı arttı. 1938 'de herşey hazırды ancak bürokratik engeller 1941 'e dek televizyonun yayılmasını engelledi. Savaş yıllarında Zworyhin ve arkadaşları ikonoskoptan yüz kez daha güçlü bir alıcı tüpü geliştirdiler. İlk televizyon alıcısı 1946 'da 375 dolardan satışa çıktığında evlerin artık eskisi gibi olmayacağı bir devir başlıyordu.

* TELİTROMİSİN:

Yeni bir makrolid-linkozamid-streptogramin antimikrobiyal madde ailesi olan ketolidlerin ilk üyesidir. Ketolidler, makrolidlerdeki L-kladinoz bileşeninin yerine bir 3-keto yapısının geçtiği, C6 konumunda da bir metoksi eki bulunan 14 üyeli bir halkadan oluşmuş makrolidlerdir. Telitromisinde ek olarak C11/C12 konumlarında bir karbamat uzantısı vardır. Bu değişiklikler telitromisine asit ortamda kararlılık kazandırır. Ketolidler de makrolidler gibi 50s ribozomal alt ünite bağlanarak bakteriyel protein sentezini engellerler. Telitromisin doğal tip ribozomlara eritromisinden 10, klaritromisinden de 6 kat daha sık bağlanır. Telitromisin, makrolidlere benzer şekilde postantibiyotik etki gösterir ve bu etkisi konsantrasyon bağımlıdır.

Oral biyoyararlanımı % 57 'dir. Besinlerle birlikte alınımı biyoyararlanımı etkilemez. Günde tek doz 800 mg ile 2 mg/L 'lik doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. Serum proteinlerine orta derecede (% 70) bağlanır. İlaç % 45-50 albümine bağlanmaktadır. Bronkopulmoner, tonsiller, sinüzal ve orta kulak doku ve/ya sıvılarına hızla penetre olur. Polimorf çekirdekli lökositler içinde konsantre olur. Sağlıklı gönüllülerde yarılanma ömrü 9.8 saattir. Karaciğerde metabolize olan telitromisin esas olarak (% 76) dışkı ile atılır. İlacın % 57 'si değişmeden plazmada bulunur. Metabolitler primer olarak oksidasyon ürünleri olup, sitokrom P450 3A sistemi içinde yer alır (Usluer G, Flora 2003; 8 (3): 9-13).

Telitromisin yapısal MLSB direnci gösteren *S. pneumoniae* suşlarına etkinliğini sürdürürken, yapısal MLSB direncine sahip *S. pyogenes* ve *S. aureus* suşlarına etkili değildir. Telitromisin *Mycoplasma hominis* dışında insanlardaki mikoplazmalara karşı mükemmel bir etkinlik göstermiştir. İlacın *Mycoplasma pneumoniae* 'ye karşı etkinliği eritromisin, klaritromisin, azitromisin ve levofloksasine denktir. Enfekte insan hepatositlerinden izole edilen *Chlamydia pneumoniae* suşlarına karşı eritromisin ve azitromisine benzer düzeyde etkinlik göstermiştir. Anaeroplardan *Clostridium* suşlarına iyi, *Bacteroides* 'lere sınırlı bir etki gösterirken *Fusobacterium* suşlarına karşı etkisizdir. Telitromisin 'in hızlı üreyen mikobakterilere (*M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. peregrinum*) karşı etkinliği klaritromisin ve azitromisine benzer ve sınırlıdır. Yavaş üreyen mikobakteriler (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. ulcerans*, *M. simiae*) ise telitromisine dirençlidir. Telitromisin Enterobacteriaceae, Acinetobacter suşları ve *Pseudomonas aeruginosa* 'ya etkili değildir (Leblebicioğlu H, Flora 2003; 8 (3): 3-8).

Yan etkileri tıpkı diğer makrolidlerde olduğu gibi gastrointestinal sistemidir: bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal vb. Ancak sitokrom P450 sistemini inhibe ettiğinden kardiyak aritmiler diğer makrolidlere göre daha sık görülebilir.

*** TEMPORAL ARTERİT: BAKINIZ DEV HÜCRELİ ARTERİT**

*** TENDON:**

Kasların kırıışleştığı bölgelerdir.
Tendon kılıfı dev hücreli tümörü sarı rölle verir.

*** TENTORİYAL HERNİYASYON:**

Posterior serebral arteri sıkıştırabilir.

*** TEOFİLİN & ENFLAMASYON:**

Teofilin antienflamatuvar etkilerini eozinofil ve nötrofiller dışında monosit/makrofaj ve lenfositler üzerinde de göstermektedir. Teofilin T lenfositlerinden IL-2 salınımını inhibe ettiğı gibi gamma-interferon ile indüklenen lenfosit IL-2 reseptör ekspresyonunu da baskılamakta ve mitojenlere verilen proliferatif lenfosit cevabını inhibe etmektedir. Teofilin kan monositlerinden EAF, monosit ve makrofajlardan TNF-alfa salınımını baskılamaktadır. Teofilin aynı zamanda makrofajlarda reaktif oksijen metabolitlerinin serbestlenmesini ve lenfositlerin mitojenlere verdiğı proliferatif cevabı azaltmaktadır. Bu haliyle teofilin polimorfonükleer lökosit ve makrofajların fagositik ve bakterisidal potansiyallerini de baskılamaktadır. Bununla beraber farmakolojik çalışmalar terapötik konsantrasyonlardaki teofilinin (10^{-5} , 10^{-6} molar) eozinofillerde adenozin A2 reseptörleri üzerinden süperoksid anyon sentezini stimüle ettiğini, 10^{-3} molar gibi yüksek teofilin konsantrasyonlarının tersine eozinofil süperoksid anyon sentezini inhibe ettiğini göstermiştir.

Allergen maruziyeti ile oluşturulan geç faz astmatik yanıtta eozinofil infiltrasyonunun teofilin ile % 57 oranında azaltılabileceğı bildirilmiştir. Ancak buna katılanlar olduğu kadar katılmayanlar da vardır. Bir grup araştırmacı ise teofilinin bu etkisinin kortikosteroidler ile kıyaslandığında ihmal edilebilir düzeyde olduğunu düşünmektedirler. Teofilinin antijene verilen bronşiyal nötrofil akümülyasyonunu da inhibe edilebileceğini saptayanlara karşın bunu desteklemeyen yayınlar da mevcuttur. Teofilinin havayolu üzerinde gösterdiği antienflamatuvar etkinlik lenfositleri de ilgilendirmektedir. Düzenli teofilin tedavisi gören astımlılarda teofilin kesilince bronş mukozasındaki CD4+ ve CD8+ T lenfositleri artmıştır. Bununla eşzamanlı olarak periferik kanda CD4+ ve CD8+ T lenfositler azalmaktadır. Bu gözlem teofilinin T lenfositlerin kandan dokuya geçişini önlediğini düşündürmektedir.

*** TEOFİLİN & EOZİNOFİL LÖKOSİT:**

Teofilin eozinofil lökositte protein kinaz A 'yı aktive edebilir. Bu ise Raf-1 'i inhibe ederek fosfolipaz A2 'nin MAP kinaz bağımlı aktivasyonunu engelleyebilir. Dolayısıyla teofilin bu mekanizma ile eozinofilde membrandan araşidonik asid mobilizasyonunu baskılayabilir. Teofilin, GM-CSF ve PAF 'ın tetiklediğı eozinofil degranülyasyonu üzerine inhibitör aktivite göstermektedir. Terapötik konsantrasyondaki teofilin ile eozinofil Mac-1 ekspresyonu down-regüle edilebilmekte ve teofilin tedavisi ile serum ECP düzeyleri düşürülebilmektedir. Eozinofil lökosit LTC4 sentezini inhibe eden teofilin aynı zamanda hücrenin yaşam süresini de kısaltmaktadır. Teofilin eozinofillerin olduğu kadar nötrofillerin hayat sürelerini de kısaltmaktadır. Teofilin kan eozinofilleri üzerinde redistribüsyon etkisi meydana getirerek eozinopeniye neden olmaktadır. Bu etkisini belki plazma kortizol düzeyini artırarak ortaya çıkarmaktadır.

Düşük doz oral teofilin tedavisini 6 ay süreyle alan atopik astımlılarda bronşiyal biyopsi örneklerinde EG2(+) hücrelerde anlamlı bir azalma meydana gelmektedir. Teofilin, antijen inhalasyonuna verilen bronşiyal nötrofil ve bronşiyal eozinofili yanıtlarını inhibe edebilen bir ajan olarak prezante edilmektedir. Bunda belki ilacın antijene verilen IL-5 ve IL-8 salınımlarını azaltması rol oynuyor olabilir. Diğer yandan teofilin, eozinofil mobilizasyon mekanizmasına da doğrudan etki gösterebilen bir bileşiktir. Teofilin ile eozinofillerde aktin polimerizasyonunun azaldığı; C5a, PAF, histamin ve LTB4 'e verilen eozinofil kemotaktik cevapların inhibe edilebileceğı bildirilmiştir.

*** TEOFİLİN & FİZYOLOJİ:**

- 1- Adenozin reseptörleri antagonize ettiği öne bildirilmiştir. Metil-ksantin türevleri beyin ve trombositlerde adenozini inhibe ederek intrasellüler cAMP 'yi artırır ve trombosit aktivasyonunu engellerler.
- 2- Teofilin 'in diyafragma kasılmasını güçlendirici etkisi, hücre dışı kalsiyumun hücre içine girişini arttırmasından ileri gelir ve bu etki verapamil ile bloke edilebilir.
- 3- Teofilin, endojen katekolamin seviyesini arttırır.
- 4- Santral sinir sistemi stimulanıdır. Hiperventilasyon yapar.
- 5- Diüretik, pozitif inotropik ve kronotropik etkilidir. İdrarla sodyum klorür atılımını arttırır.
- 6- Düzkasları gevşettiği için pulmoner arter basıncını düşürür. Periferik damar direncini düşürerek organların perfüzyonunu arttırır. Koroner vazodilatatör etkisi vardır. Sistemik damarlarda genişleme yapmasına rağmen serebrovasküler direnci arttırır. Serebral kan akımı azalır. Teofilin 'in hipertansif baş ağrılarını azaltması serebrovasküler vazokonstriksiyona bağlanmaktadır.
- 7- (% 100 O₂) solunmasıyla oluşan solunum depresyonunu teofilin önler.
- 8- Teofilin midenin asid ve pepsinojen sekresyonunu arttırır.
- 9- Lipoliz ve glikojenolizi arttırır.
- 10- Teofilinin bronşiyal hiperreaktivite üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Teofilin deney hayvanlarında PAF ve TNF-alfa 'nın indüklediği bronşiyal hiperreaktiviteyi önlemektedir. Teofilinin terapötik sınırlarının altında bile bronşiyal hiperreaktiviteyi azaltabileceğini bildirenler olmakla beraber antijenin indüklediği bronşiyal hiperreaktivite sürecine anlamlı bir etki gösteremediğini de ifade edenler vardır.
- 11- Teofilin ile egzersizin neden olduğu bronkokonstriksiyonun önlenebileceği ancak allerjen inhalasyonuna verilen akut bronkokonstriksiyon yanıtının engellenemeyeceği bildirilmiştir. Teofilin lokal allerjen maruziyetine verilen nazal plazma eksudasyonunu azaltmakta ancak östrojenin indüklediği uterus ödemi arttırmaktadır.

*** TEOFİLİN & ENTOKSİKASYON:**

Entoksikasyon belirtileri bulantı, kusma, baş ağrısı, irritabilite, sersemlik, refleks hipereksitabilite, kas seyirmesi, davranış bozuklukları, karın ağrısı, diyare, tremor, prüritis, konfüzyon, tinnitus, flaşing, aritmi, ateş, döküntü, uykusuzluk, hipotansiyondur. Vazodilatasyon nedeniyle postural hipotansiyon meydana getirir. Teofilin, özefagus alt sfinkterinin tonusunu azaltarak gastroözefajiyal reflüye ve dolayısıyla vagal refleks aracılığıyla bronkospazma yol açabilir.

En tehlikeli yan etkiler ise hemipleji, ventriküler taşikardidir. Kardiyak toksisite yalnızca santral venöz kateterden ve hızlı infüzyondan sonra görülür. Toksisite ölümünün % 40 'ı konvülsiyondan sonra meydana gelmektedir.

Laboratuar bulguları içinde hipokalemi, hiperglisemi ve lökositoz göze çarpar. Teofilin plazma kateşolamin düzeyini yükselttiğinden marjinal lökositlerin kana dökülmesine ve intrasellüler cAMP 'yi arttırdığından karaciğerde glukoz üretimini stimüle eder. Teofilin hem kateşolamin hem de insülinin plazma düzeyini arttırdığı için Na/K ATPaz 'ı stimüle eder ve hipokalemiye neden olur. Hipokaleminin bir nedeni ise teofilin entoksikasyonunda görülen hiperventilasyondur. Respiratuar alkalozis de potasyumun hücre içine kaymasına neden olmaktadır. Teofilin entoksikasyonunda görülen kusmanın da hipokalemi sürecine muhtemelen katkısı vardır.

Teofilin'in yüksek dozu büyük riskler içerdiğinden hasta bilinçli ise gastrik lavaj veya emetiklerle midesi boşaltılmalıdır. Bununla beraber teofilin entoksikasyonunda aktif karbon hemoperfüzyonu en kuvvetli temizlenme yoludur. Diğer diyaliz yöntemleri etkisizdir. Aktif kömür gerekirse oral olarak da kullanılabilir. Teofiline bağlı epileptik nöbetlerde fenobarbital kullanılabilir.

*** TEOFİLİN & MEKANİZMA:**

Teofilin (1,3 dimetil ksantin) nonselektif bir fosfodiesteraz enzim inhibitörü olduğundan hücre içinde hem cAMP hem cGMP 'yi arttırmaktadır. Bununla beraber terapötik konsantrasyonlardaki teofilinin polimorfonükleer lökositler üzerindeki etkisinin cAMP üzerinden meydana geldiği bildirilmiştir. Teofilini diğer fosfodiesteraz enzim inhibitörlerinden ayıran bir özellik te adenozin A1 ve A2 reseptörlerini bloke etmesidir.

Inhalasyonla verilen teofilin, terapötik plazma düzeylerine ulaşmaya kadar önemli bir etkinlik gösterememektedir. Bu da teofilinin havayolu hücreleri üzerindeki etkisini doğrudan değil, indirekt bazı mekanizmalarla gösterdiğini düşündürmektedir. Teofilinin bronkodilatatör etkisi yüksek serum

konsantrasyonlarında bile ancak ılımlı düzeydedir. Zaten teofilinin geç faz astmatik yanıtta daha etkili olması nedeniyle bronkodilatör etkisinden çok antienflamatuvar etkisinin ön planda olduğu düşünülmektedir. Terapötik sınırı olarak tanımlanan 10-20 mg/L 'nin altında bile teofilinin immünomodülatör etkisinin meydana gelebileceği bildirilmektedir. Terapötik konsantrasyondaki teofilin akciğer dokusundaki fosfodiesteraz aktivitesinin ancak % 5-20 'sini inaktive edebilmektedir.

*** TEOFİLİN & METABOLİZMA:**

Acil intravenöz yükleme dozu: 5 mg/kg 'dır. Oral yolla verilen teofilinin % 90 'ı mide boşsa sistemik dolaşıma geçer. Teofilin 'in optimal terapötik serum konsantrasyonu 10-20 mikrogram/ml 'dir. Yavaş salınımlı preparatlarda pik plazma düzeyi 4-6 saat sonra ortaya çıkar. Teofilin % 40 oranında proteinlere bağlanır. Teofilinin yarıömrü 3.6 saat olduğu için intravenöz dozların 6 saatte bir tekrarlanması gerekir. Teofilin plasental bariyeri geçer ve anne sütüne girebilir. Teofilin 'in böbreklerde erimesi zordur. İntravenöz kullanım için etilendiamin 'de eritilmiş ve aminofilin oluşturulmuştur. Yalnız bu alkali solüsyon dokuları irrite eder. Aminofilin % 80 oranında teofiline dönüşür. Teofilin yağ dokusuna geçemediği için doz, ideal kiloya göre hesaplanır.

Teofilin 'in eliminasyon yarıömrü 10-15 saattir. Ancak sigara içimine bağlı % 40 kadar azalabilir. Teofilin 'in % 85-90 'nı karaciğerde hidroksilasyon ve N-demetilasyon ile inaktif metabolitlerine çevrilip idrarla atılır. Bu inaktivasyonu karaciğerde sitokrom P450/P448 mikrozomal enzim sistemi üstlenmiştir. Teofilin 'in % 8-15 kadarı değişmeden idrarla atılmaktadır, % 40 'ı dimetil ürik asid, % 36 'sı 3-metil ksantin ve % 16 'sı 1-metil ürik asid olarak atılır. Teofilin metabolizmasında sitokrom P448 temel rolü oynamaktadır. Hipoksi, hepatositlerde sitokrom P448 enzim sistemini etkileyerek teofilin klirensini azaltır.

Çocuklarda ve gençlerde teofilin klirensi hızlıdır. Karbonhidrattan zengin, proteinden fakir diyet teofilin klirensini artırır. Sigara, ateşte kızarılmış etler teofilin klirensini artırır. Sigaradaki katran türevleri teofilini metabolize eden enzimleri uyarır. Sigara bırakıldıktan 2 yıl sonra bile teofilin 'in hızlı metabolizasyonu devam etmiştir. Simetidin, eritromisin, allopürinol, oral kontraseptifler, propranolol, verapamil, izoniazid, ateş, viral enfeksiyonlar teofilin yarılanma ömrünü uzatırlar. Karbamazepin, fenobarbital, tütün, fenitoin, lityum, rifampisin ise teofilin atılımını indükler. Ranitidin, simetidin 'in aksine karaciğer mikrozomal enzim aktivitesini inhibe etmediği için teofilin klirensi üzerine etkisizdir.

Teofilin, özellikle çocuklarda efedrin içeren preparatlarla birlikte toksik sinerjizm nedeniyle kullanılmamalıdır. Rezerpin ile kombinasyonu taşikardiye neden olabilir. Tetrasiklinlerle birlikte kullanımı mide şikayetlerini arttırabilir. Teofilin sempatomimetiklerin etkinliğini arttırırken fenitoin ve lityum karbonatın etkinliğini azaltır. Teofilin lityumun böbreklerden atılımını hızlandıran bir ajandır.

*** TER:**

Isı artırımlarında saatte 4 litreye kadar ter salgılaması olmaktadır. Terde sodyum klorür, üre, potasyum ve laktik asid bulunur.

*** TER & BEZ:**

Ter bezleri gövde ve üst ekstremitelerde derisinde yoğun bulunmaktadır. Altta ise azdır. Periferde ısı reseptörlerinden gelen uyarımlar hipotalamusun preoptik bölgesindeki ısıya duyarlı nöronların impuls debilerini arttırırlar. Buradan çıkan uyarımlar otonom sinir sistemi yoluyla medulla spinalise oradan sempatik lifler aracılığıyla medulla spinalise oradan sempatik lifler aracılığıyla vücudun tüm deri bölgelerine yayılırlar. Ter bezleri kolinerjik sinirlerle innerve edilmişlerdir. Ancak el ve ayaklardaki ter bezlerinde hem kolinerjik hem de adrenerjik sinir lifleri birlikte bulunur. Ter bezlerinden bradikinin salgılanması da olmaktadır. Bu madde damarlarda vazodilatasyon oluşturarak ısı kaybına yardımcı olur.

*** TERATOM:**

Endo-ekto ve mezodermal dokulardan köken alan deri, diş, sinir dokusu gibi karışık yapıları ihtiva eden germ hücresi tümörleridir. Tümörde hakim olan germ tabakası genellikle ektodermdir. Histolojik olarak yalnız epidermis ve deriveleri varsa dermoid kist terimi daha uygundur. Çok defa yassı, küboid veya silindirik epitelle döşeli kistler halindedirler. Kistik boşluklar, tümörün içerdiği ektoderm orijini glandüler dokulara ait sekresyonların birikmesi sonucu oluşur. Tümörün içinde diş, kıl, kas, kemik, kıkırdak, glial doku, nöroepitel, deri dokusu sıkça görülür.

Görülme sıklığı tüm yaşlarda aynıdır ve cinsiyet ayrımı gözlenmez. Yalnız teratomlardan gelişen sarkomlar gençte daha sık görülür. Olguların % 20 'si teratokarsinomdur. Eğer yaşlıda görülüyorsa evvelce mevcut selim bir teratomun (dermoid kist) varlığı söz konusudur. Teratom matüritesi hesaplanırken sinir dokusu kriter olarak alınır.

Olguların 1/3 'ü asemptomatiktir. % 90 unilateraldir. Enfekte olursa apseleşebilir. Bronşa açılırsa hemoptizi görülebilir. Tümör plevra veya perikarda rüptüre olabilir. Saç ekspektorasyonu (trichiptysis) tarif edilebilir.

*** TERBUTALİN:**

Terbutalin 1966 yılında Wetterem ve Svensson tarafından sentezlenmiştir. Yarılanma ömrü 11 saat olan bir beta-2 agonisttir. Uzun süreli subkutan terbutalin kullanımı sırasında lokal dermal kollajen nekrozu oluştuğu rapor edilmiştir.

*** TERFENADİN:**

İkinci kuşak antihistaminiktir. Ketokonazol ve makrolid antibiyotiklerle aralarında etkileşme vardır. Ventriküler toksisitesi mevcuttur. Yarılanma ömrü 4.5 saattir. Ketokonazol, sitokrom P450 3A4 enzimini inhibe ederek terfenadinin oksidatif metabolizmasını bloke eder. Biriken terfenadin kardiyak yavaş potasyum kanallarını ihibe ederek QT süresini uzatır ve "torsades de pointes" denen ventriküler aritmilerin oluşmasına zemin hazırlar. Torsades de pointes 'den sorumlu olan aktif metabolit terfenadin karboksilat değil bizzat terfenadin 'in kendisidir.

*** TERMOREGÜLATÖR MERKEZ:**

Hipotalamusta bulunur. Normal bir vücut için referans ısı 37-37.6 santigrad derecedir. Bu düzey hipotalamustaki termostatik merkez tarafından düzenlenir. Çevresel ısı reseptörlerinden gelen uyarımlar bu ayar noktasını birkaç dereceye kadar değiştirebilir. Çevre ısındığında termostatın ayar noktası 1-2 derece aşağı düşer. Aksine soğuk etkisinde ayar noktası normalin üstüne çıkar. Termostat ısı ayar noktası çeşitli nedenlere bağlı yükselince vücut ısının bu noktaya ulaşması için birkaç saat gerekir. Örneğin bu noktanın aniden 40 santigrad dereceye ayarlanması durumunda vücut ısını yükseltecek reaksiyonlar (titreme, vazokonstriksiyon) otomatik olarak devreye girer.

*** TERPEN:**

Kokulu yağlarda bulunan türevleri olan alkol, keton vs. ile beraber terpen serisini yapan $C_{10}H_{16}$ formüllü hidrokarbonlar sınıfıdır. Bitkilerin damıtılmasıyla elde edilirler. Terpende bulunan tujon hallüsinojendir.

*** TESTİS & ANATOMİ:**

Testis 'de 800 tubulus seminiferus vardır.

*** TESTİS & LENFATİK:**

Testis lenf yolları para-aortik lenf düğümlerine akar.

*** TESTOSTERON:**

Kana geçen testosteron, gonadal steroid bağlayan globulin (beta-globulin) veya albümine gevşek bağlanıp kanda 5-30 dakika kalır. Sitoplazmadaki 5-alfa redüktaz etkisiyle dihidro_testosteron 'a çevrilir. Bu madde sitoplazmik reseptörlere bağlandıktan sonra dihidro_epandrosterona dönüştürülüp nukleusa taşınır ve DNA ile birleşir. Metaboliti ise androstenedioldür. Kadındaki testosteronun % 50 'si periferde androstenedion molekülünden, % 25 'i adrenal dokusundan gelir. Androstenedion 'un yarısı over, yarısı adrenal kökenlidir. Testosteron fosfolipid, serin aldolaz, izositrat dehidrogenaz 'da artış yapar. Hücreye glukoz ve aminoasid girişini hızlandırır. Testosteronun protein birikimi üzerine etkisi östrojenlerden çok daha yaygın ve kat kat güçlüdür. Asetilkolin serbestlenmesine bağlı hiperemi gelişir. Mast hücrelerinden histamin açığa çıkışına bağlı ekstrasellüler aralıkta su ve sodyum retansiyonuna yol açar. Kuvvetli bir LH fakat zayıf bir FSH inhibitörüdür.

Björntrop grubu orta yaşlı, abdominal obezitesi olan erkeklerde 8 aylık bir kullanımın viseral yağ dokusunda (BT ile ölçülmüş) azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda insülin sensitivitesi

artmış ve kardiyovasküler risk faktörleri olumlu etkilenmiştir. Ancak bu tedavinin güvenliği ve etkinliği ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Klinik kullanım için henüz erkendir.

Gebe kadına yüksek dozda androjen verilirse fetus dişi bile olsa erkek seksüel organları gelişir. Fetuste epididim, vas deferens ve seminal veziküllerin gelişmesi için testosteronun direkt etkisi gerekir.

Testosteron başın tepesindeki kılların büyümesini yavaşlatır. Larinkste genişleme ve hipertrofiye neden olur. Tüm yağ bezlerinin sekresyonlarını artırır. Bunun gibi kemikte kalsiyum depolanması, kemik matriksinde ve kalınlığında artış göze çarpar. Testosteron etkisiyle eritrosit sayısı % 20 artar.

*** TETANUS:**

Hasta loş bir odaya alınıp sedatif yapılır. Penisilin ve serum antitetanik başlanır. Tetanusta kas kısılması sonucu kemikler kırılabilir.

*** TETRADOTOKSİN:**

Kırpi balığı toksinidir. Hızlı sodyum kanallarını bloke eder.

*** TETRASEN:**

Opium alkaloidleriyle steroidlerin temel halka sistemini oluşturur.

*** TETRASİKLİN:**

Bakteride 30s ribozomal RNA subüniti bloke ettiklerinden bakteriyostatik etkilidirler. Oksitetrasiklin ve doksisisiklin oral kullanıma uygun olanlardır. Oral yolla iyi absorbe edilirler ve kısa sürede plazma ve doku konsantrasyonlarına ulaşırlar. Karaciğerde metabolize edildikten sonra (doksisisilin hariç) idrar yolu ile atılırlar. Doksisisilin ise dışkı ile atılır.

Tetrasiklin, klortetrasiklin ve oksitetrasiklin 'in yarılanma ömrü 18 saat iken doksisisiklin 'in 18 saattir. Klortetrasiklin 'in Per oral emilimi kötüdür. Kısa etkili tetrasiklinler 1 gr/gün, uzun etkili tetrasiklinler ise 100 mg/gün kullanılır.

*** TETRASİKLİN & YAN ETKİ:**

Diş gelişimi sırasında tetrasiklin grubu ilaçların kullanılması (8 yaşın altında) diş renginin kalıcı olarak bozulmasına (sarı, gri, kahverengi) bozulmasına neden olur. Diş minesi gibi büyüyen kemikte de birikerek kahverengimsi renk değişikliğine neden olurlar. Bu nedenle 12 yaşın altında kullanılmamalıdır. Tetrasiklinler fetusda kemik displazisi yapabilirler.

Tetrasiklinler katabolik etkilidir. Penisilin ve tetrasiklinler hemoglobine bağlanırlar ve hematoma varlığında daha az etkilidirler. Antiasit ve demir preparatları tetrasiklinle kompleks oluşturur. Yine süt, tetrasiklinlerin emilimini bozar. Tetrasiklinlerin intramüsküler enjeksiyonları ağrılıdır. Başlıca böbrekle atılırlar. Tetrasiklinler böbrek yetmezliğinde dikkatlice kullanılmalıdır. Gastrointestinal sistem irritasyonu, diyare, fototoksik dermatit, vestibüler hasar yapabilirler. Anne sütü ve plasentadan geçerler. Başlıca tetrasiklinler: Tetrasiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin, klomosiklin, demeklosiklinlerdir.

Demetil klortetrasiklin 'de fotosensitivite nadir olmayarak görülür. Bu madde aynı zamanda nefrojenik diyabetes insipitus yapabildiği için uygunsuz ADH sendromunda kullanılabilir. Tetrasiklinler stafilokok enterokoliti veya pseudomembranöz kolite neden olabilirler. Hamile kadında kullanıldığında fatal hepatotoksik reaksiyona yol açabilirler.

*** TGF-BETA:**

Molekül ağırlığı 28.000 Dalton'dur. Bir homodimerdir. Beta-1, beta-2 ve beta-3 diye üç formu vardır. Beta-1 formu T hücreleri ve monositlerce üretilir. TGF-beta 1, 2 ve 3 makrofaj aktivasyonunu baskılar. Mezenşim hücre proliferasyonunu inhibe eder. Antienflamatuvar bir mediyatördür. Gamma-interferonun fonksiyonlarını inhibe eder.

TGF-beta, T ve B hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. İmmünglobulin sentezine ket vurur. Fibroblastlarda matriks proteinlerinin üretimini ve makrofajlarda fibronektin sentezini artırır. Diğer yandan lenfosit, epitel, endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek fibrotik bir ortam oluşumuna katkıda bulunur.

TGF-beta kemotaktik etkisini tıpkı PDGF gibi integrinlerin ekspresyonunu artırarak yapar. TGF-beta fibroblastlarda PDGF üretimini uyarmaktadır. TGF-beta TIMP-1 oluşumunu stimüle ettiğinden

endotelial hücre proliferasyonunu inhibe ederek anti-anjiyogenik faktör olarak davranır. TGF-beta sıçanlarda transin olarak bilinen stromelysin 'in gen ekspresyonunu inhibe eder.

*** THOST-UNNA SENDROMU:**

Avuç içi ve ayak tabanındaki stratum korneumun diffüz kalınlaşmasıdır. Otozomal dominant kalıtılır. Diffüz palmoplantar keratodermi 'de postpartum 1. yılda iyice oturan lezyonlar ölünceye kadar sebat eder. Bilateral ve simetrik olan lezyonların çevresi karakteristik olarak menekşe rengi halkayla çevrilidir. Hiperkeratoz, el, ayak, falanks sırtlarında, diz, dirsek, önkol, ayak bileği ve bacaklarda da görülebilir. Hiperhidroza bağlı masserasyon ve sekonder enfeksiyon gelişebilir. Palmoplantar hiperkeratozun bulunmasıyla 2-3. dekatta özefagus kanseri gelişmesi arasında yüksek korelasyon vardır. Histolojisinde özellikle stratum korneum olmak üzere derinin tüm tabakalarında hiperplazi, dermiste orta derecede enflamatuvar infiltrat vardır. Tedavi semptomatiktir.

*** TIP:**

Tıp adı Eski Mısır 'daki Thebes şehrinden gelmektedir. Osmanlı Devletinde tıp eğitiminin modernizasyonu yolunda ilk teşebbüs 3. Selim devrinde Hekimbaşı Mustafa Behçet Efendi ile başlamıştır. Aynı hekim 2. Mahmut 'a yeni bir tıp merkezi kurdurmuştur. Tıphane ve Cerrahhane kısa zamanda gelişmiş ve daha sonra İstanbul Tıp Fakültesi'nin temelini oluşturmuştur.

*** TIP EĞİTİMİ & AMAÇ:**

1-Bilim statik değil dinamik bir sürece girdiği için çoğu yerde halen uygulanan klasik eğitimin aksine 21. Yüzyılın eğitiminde dinamik olmak zorunluluğu göz ardı edilemez. Tıp bilimindeki hızlı gelişmeye paralel olarak tıp bilgilerinin yarılanma ömrünün 5 yıl olduğu göz önüne alınırsa, klasik tıp eğitiminde öğrencinin 1. yılda edindiği güncel bilgi, hastaya uygulanması gereken 6. yılda çoğunlukla eskimiş olabilmektedir. Dolayısıyla ana çözüm, kendi kendine sürekli eğitimini devam ettirerek bilgisini yenileyebilen hekimler yetiştirmektir. Tıp eğitiminde amaç bilgiyi arama, sentez etme ve entegre etmenin nasıl yapılacağını öğretmektir. Diğer bir deyimle öğrenmeyi öğretmektir.

2-Mezun olan hekimlerin % 90 'ı pratisyen hekim olarak sağlık ocaklarında çalışmak durumundadır. Bu nedenle, tıp eğitimi verilen mekanları hastaneler ile kısıtlamayıp sağlık hizmeti verilen tüm birimlere yayılmalıdır. Tıp öğrenimi, tıp fakültesini bitirmekle sonlanmamış, ancak başlamıştır.

3-Doktor adayı sadece bireye yönelik sağlık problemlerini değil, topluma yönelik olarak sağlığı koruma ve yükseltme yetilerini de kazanmış olmalıdır. Bu nedenle sağlık eğitimi, sağlık yönetimi, epidemiyoloji gibi toplum sağlığı ile ilgili konularda da öğrenciyi bilgi sahibi etmelidir.

4-Klasik eğitim sisteminde öğrencinin hekim-hasta, hekim-hasta yakını, hekim-hekim iletişim becerilerini olumlu yönde geliştirecek özel bir eğitim yapılmamaktadır. Özellikle hastayla gerekli yakınlığı ve güven ilişkisini kurma, hastayı bir psikososyal varlık olarak değerlendirebilme becerisi kazanmaya yönelik herhangi bir eğitimi almayan hekimin hastaya yaklaşımı bireysel farklılık göstermektedir.

5-Herhangi bir ülkede tıp eğitimi için en üstün standart yerel gereksinimleri en iyi karşılayan eğitimidir, felsefesi unutulmadan tıp eğitim müfredatları toplumun öncelikli sağlık problemlerine ağırlık vererek hazırlanmalıdır.

6-Tıp fakülteleri tıp eğitiminin yaşam boyu devam edecek bir süreç olduğunun bilincinde eğitim metodlarını ve olanaklarını bilen, kullanabilen mezunlar vermelidir.

7-Sistem içinde tıp fakülteleri ile diğer ilgili sağlık kuruluşları arasında işbirliği ve bilgi alışverişi sağlanmalıdır.

8-Edinburg deklarasyonu (1988) tıp eğitiminin amacını tüm insanların sağlık düzeyini yükseltecek hekimler yetiştirmek olarak ifade etmektedir.

9-Tıp eğitim programının mesleki beceri ve sosyal değerleri de geliştirecek biçimde hazırlanması zorunluluğu ortaya konmaktadır. Çünkü, tıp gibi insan sağlığı ile uğraşan bir alanda, insanı anlama ve bunun için gerekli iletişim becerilerini öğrenmenin önemi yadsınamaz.

*** TIP EĞİTİMİ & DEĞERLENDİRME:**

Değerlendirme hem şekillendirici hem özetleyici, hem devamlı hem de faz sonunda olmalıdır. Değerlendirmede istenenler ve kriterler öğrencilere adım adım verilmelidir. Değerlendirme işlemi sadece bilgiyi hatırlamayı değil, eleştirel düşünce ve problem çözme gibi daha yüksek hedefleri de kapsamalıdır.

Değerlendirmede tutumlar, ilişki kurma becerileri gibi devredilebilir beceriler de araştırılmalıdır. Değerlendirme, öğretme gibi teorik bazda değil, pratiğe yönelik klinikle ilişkili olacaktır. Yüksek puan toplayanlar, onur/paye veya armağanlarla ödüllendirilmelidir. Mümkünse öğrencinin kendi kendini değerlendirmesi özendirilmelidir.

*** TIP EĞİTİMİ & MATERYAL:**

- 1-Öğrencinin edindiği bilgileri sentez, analiz ve entegre etme becerilerini geliştiren bilgiyi kendisine maledebildiği bir sisteme gereksinim vardır.
- 2-Tıp fakültelerine öğrenci alım politikası ulusal gereksinimler doğrultusunda düzenlenmelidir. Öğrenci kabulünde akademik başarı dışında göz önüne alınması gereken kriterler belirlenmelidir.
- 3-Tıp fakültesi müfredatı, değişen öncelikler ve bilimsel verilere göre sık sık gözden geçirip yenilenmelidir.
- 4-Verilmesi amaçlanan bilgi ve beceriler ile gerçek hekimlik pratiği arasındaki uyumsuzluklar giderilmelidir.
- 5-Sürekli tıp eğitimi kurumsallaştırılmalı ve meslek hayatı boyunca tüm hekimlerin bu sürece dahil olması sağlanmalıdır.

*** TIP EĞİTİMİ & METOD:**

- 1-Eğitimde metod kişiye birşeyler öğretmekten çok onun öğrenmesini kolaylaştırmak olmalıdır. Burada önemli olan öğrenme ortamıdır.
- 2-Kişi, öğrenme sürecinin gelecekteki yararlılığına inanmalıdır.
- 3-Öğrenme süreci “yeterliliğe” yönelik olmalıdır.
- 4-Her yeni bilgi, önceden öğrenilmiş olan bilgilerin oluşturduğu yapıyı yeniden düzenleyerek yeni bir öğrenim düzeyi oluşturur.
- 5-Öğrenme sürecinde deneyimin rolü tartışılmaz. Çünkü birey, yeni bir bilgiyi önceki deneyimlerini gözönünde bulundurarak bütünleştirir. Bu nedenle meslek eğitimi alan bireylerin eğitim sürecinin başından itibaren deneyim kazanması sağlanmalıdır. Örneğin tıp öğrencisi ilk yılda hastaneye girerek hastalarla karşılaşmalıdır. Böylece, öğrenci öğrenme sürecinde hastalarla ilgili kendi deneyimlerinden yararlanabileceği gibi, öğrenme arzusu da artar.
- 6-Formal derslerden öğrenme, bilgi kazandırır. Problemlerden öğrenme, bilgiyi organize eder. Problem çözerek öğrenme, organize bilgiyi kullanır ve doğrudan denemeyle öğrenme ise teknik beceri kazandırır.
- 7-Çağdaş tıp eğitimi öğretim üyesini değil, öğrenciyi merkez almalıdır. Öğrenim öğrenci ile öğretim üyesinin karşılıklı iletişimi ile gerçekleşmelidir. Öğretim üyesinin öğrenme ortamını hazırlamada ve öğrenciyi motive etmede etkin bir rolü olmalıdır. Öğrenci ise bilgiye ulaşmada, problemi çözmede ve öğrenmede aktif olmalıdır. Böylece hem öğretim üyesi hem de öğrenci öğrenme sürecinde yüksek doyuma ulaşabilir.
- 8-Çağdaş tıp eğitimi ezbere değil, problem çözmeye yönelik olmalıdır. Sistematik ve toplum sağlığına yönelik olmalıdır.
- 9-Uygulamada temel tıp bilimleri ile klinik tıp bilimleri arasında entegrasyon sağlanmalıdır.
- 10-Tüm eğitim aşamalarında iletişim ve klinik becerileri arttırmaya yönelik kurslar düzenlenmelidir. Klinik beceriler ilk yıllarda maketler, modeller ve öğrencilerin kendi üzerinde yaptıkları uygulamalar ile; üçüncü aşamadan başlayarak ise gerçek hastalarda yapılan uygulamalarla geliştirilmektedir.
- 11-Avrupa tıp birliği, tıp öğrencilerine ikinci bir avrupa dilini, matematik veya müzik gibi kişisel ilgi alanlarını geliştirecek zaman tanınmasını önermektedir.

*** TIP EĞİTİMİ & PROBLEM:**

Beklentilerinin çok ötesinde zor şartlarda ve daha önemlisi hazırlıksız yakalanan hekimlerde zaten eksik olan motivasyon giderek yok olmakta, bu kısır döngü hem sağlık hizmetlerine olumsuz yansımakta hem de bireysel anlamda doyumsuz, mutsuz ve karamsar hekimlerin giderek artmasına neden olmaktadır.

*** TIP EĞİTİMİ & YÖNLENDİRİCİ:**

Eğitim yönlendiricisi, ufak bir öğrenci grubunda, eğitim programının hedeflerinin başarı ile tamamlanmasına aracılık eden öğretim üyesidir. Bu sorumluluğu başarı ile yerine getirebilmesi için, eğitim yönlendiricileri probleme dayalı öğretim felsefesini, ilkelerini, grup dinamiğini, öğrenmeyi

değerlendirme, öğrenme kaynaklarını doğru kullanma tekniklerini kavramış olmalı ve idari beceriler konusunda da bilgi sahibi olmalıdır. Bunların dışında bir fenomeni moleküler düzeyden alıp aile ve toplum düzeyine kadar inceleme yetisine sahip olmalıdır. Bunlara ek olarak, etkin dinleme ve soru sorma sanatını da kullanabilmeli ve öğrencilerin etkin problem çözücüler haline gelmelerine yardımcı olabilmelidir.

Eğitim yönlendiricisinin rolü, geleneksel öğretmen rolünden oldukça farklıdır. Probleme dayalı öğrenmede öğrenci sorumluluğunun daha fazla olmasına karşın, eğitim yönlendiricileri grup dinamiğini ve bilgilenmelerini izleyen basit birer gözlemci değildirler. Doğru bilgileri bir kaşıkla öğrenciye sunan bir uzman değildirler. Yönlendirici öğrencilere bilgiyi doğrudan vermemeli, bilgiyi adeta bir süngerin gözenekleri arasına itina ile yerleştirip bilginin bizzat öğrenciler tarafından uygun kaynaklara yönlendirilerek elde edilmesini sağlamalıdır.

Eğitim yönlendiricisi grubun öğrenmesini kolaylaştırırken zaman zaman araya girerek uygun sorular ile grubun belli noktalarda takılmalarını yada tıkanmalarını önlemelidir. Bu nedenle soru sorma tekbikleri konusunda eğitim almaları gerekir. Soru sormanın amaçlarından biri öğrencileri öğrenilen konu hakkında düşünmeye sevk etmektir. Uygun soruların sorulması öğrencilerin bir yerde takılıp kalmalarını önleyen yollardan biri olarak kullanılabilir. Bu nedenle iyi bir eğitim yönlendiricisi uygun zamanlarda uygun sorular sormalıdır. Bu sorular bir konuya giriş yapmak için, beyin fırtınası başlatmak için veya tartışma ortamı yaratmak için kullanılabilir.

Eğitim yönlendiricisi öğrenim grubuna bir üye olarak katılmaktan korkmamalıdır. Görüşleri ile grupta dominant hale gelmemelidir. Önceden tartışılan ancak tam olarak anlaşılamayan konuları öğrencilere hatırlatmalıdır. Tartışmanın ne hakkında olduğunu tanımlayarak grubun ilgili konu üzerinde yoğunlaşmasını sağlamalıdır. İyi bir eğitim yönlendiricisi öğretimprogramının tüm amaçlarını anlamış ve yürütmekte olduğu programın spesifik komponentlerinin amaç ve mantığını kavramış olmalıdır. Kendi kendine öğrenme teknikleri, mantığı ile grup dinamiğinin mekanikleri konusunda bilgi sahibi olmalıdır.

İyi bir eğitim yönlendiricisi öğrencilere saygı ve sevgi ile yaklaşmalıdır. Grup içerisindeki bireylere eşit katılım şansı tanınmalıdır. Grupta heyecan verici ve zevkli bir atmosfer sağlamalıdır. Grubun neyi ne kadar öğrenmesi gerektiğini çok iyi anlamış olmalıdır. Açık ve net olmalı, kafa karıştırıcı yorumlar yapmamalıdır. Hatalı bilgileri ve yanlış anlaşılmalara düzeltelmemelidir. Bilgi ve içeriklerin yeterince tartışabildiği bir ortam yaratmalıdır.

*** TIP EĞİTİMİ & TUTUM:**

Doktor adayının

- 1) Kendine karşı tutumu: Kendi bilgisine güveni olmalı, emosyonel reaksiyonlarını, kendi sınırlarını, beceri ve davranışlarında kısıtlı olduğu noktaları iyi bilmeli, fedakarlık yapma ve kendini yenileme konularında becerili olmalı, özetle bir insan olarak kendini iyi tanımalıdır.
- 2) Hastalarına ve hastaların ailelerine karşı tutumu: Anlayışlı olmalı, insana sevgi ve saygı duymalı, hastalarının tıbbi bakımlarında sorumluluk alabilmeli, sır saklayabilmeli, hastalarına ve ailelerine doğru tanıyı söylemeli, yetersiz olduğu konularda karşısındakini yanıltmadan bunu açık yüreklilik ile ifade edebilmelidir.
- 3) Meslektaşlarına karşı tutumu: Öğrenme, araştırma ve sağlık hizmetleri konularında meslektaşları ile yapıcı ilişkiler kurabilmeli, onların kararlarına saygı duymasını bilmelidir. Mesleki ilerlemenin yolunun meslektaşlarını haksız olarak eleştirerek değil çok çalışarak olduğunun bilincinde olmalıdır.
- 4) Topluma karşı tutumu: Toplum sağlığının düzeltilmesi konusunda sürekli çaba göstermeli, bilimsel şüpheciliğe sahip olmalı ve tıp uygulamalarında ekonomiye özen göstermelidir.

*** TIP TARİHİ & ESKİ YUNAN:**

Bilimsel tıbbın başlangıcı olarak Eski Yunan 'da MÖ. 7. Yüzyıl kabul edilebilir. Eski Yunan filozofları hava veya havanın içinde bulunan birtakım esansiyel faktörlerin insan vücudunda yayılan güç yarattığını öne sürmüşlerdir.

*** TIP TARİHİ & MEZOPOTAMYA:**

Mezopotamya denilince kuşkusuz akla Sümer, Babil ve Asur uygarlıkları gelir. Asur belgeleri Sümer dilinde yazılmıştır. Çünkü o dönemde Sümerce, yüksek tabaka Asurlularca tıpkı yakın çağların latince modası gibi öğrenilip kullanılıyordu. Pişmiş toprak tabletler üzerindeki bu metinlerde tıbbi konular, hastalıklar çok özet olarak belirtilmiş ve açıklama yapmaktan çok neler yapılacağı yazılmıştır.

Tıpla ilgili bu tabletlerden Konstantinopolis adını taşıyan bir akrep sokmasıyla meydana gelen olayı ve alınacak önlemleri anlatır.

Babil tıbbı içinde en ilginç belge Hammurabi kanunları içindedir. Hammurabi MÖ. 2000 yılının başında, ilk kez bir bütün, bir kodeks halinde yasa koyan kişidir. Yasada hekimlerden ziyade cerrahlar ele alınmıştır. Yine MÖ 2700 yıllarında Mezopotamya 'da Lagaş kralı Urukagina 'nın haksız ve fazla kazanç sağlayan hekim-büyücüleri cezalandırdığını biliyoruz.

* TIP TARİHİ & MISIR:

Mısır 'da adını bildiğimiz ilk büyük hekim İmhotep 'tir. MÖ 3000 yıllarının sonunda yaşamış olan bu kişi Firavun Zoser 'in veziri, fizikçi mimar ve astronomdu. Sakkara 'daki basamaklı piramidin mimarıdır. Daha sonra tanrılaşmış ve tıbbın tanrısı sayılmıştır.

İris MÖ 2600 'de yaşamıştır. Altıncı sülale çağında olan bu kişi firavunun başhekim, sarayın göz uzmanı, mide ve barsak hastalıkları konusunda ehildir. MÖ 2000-1000 yılları arasında yazılmış 8-10 kadar, tıbbi metinleri içeren papiruslar bulunmuştur. En eskisi olan ikisi Kahun ve Gardiner papiruslarıdır. Kadın hastalıkları ve çocuk hastalıklarını ele alır. En önemli diğer ikisi ise bulanların adıyla Smith ve Ebers papiruslarıdır. MÖ 1600 yıllarında yazılmışlardır. Bu çağ Mısır 'ın askeri ve siyasal açıdan en güçlü olduğu çağdır. Ebers papirusu en uzun olanıdır. İçinde 877 reçete vardır ve 20.23 metre uzunluğundadır.

* TIP TARİHİ & TANI:

Ortaçağdan önce hastalıkların tanısında en sık kullanılan yöntem suya zeytinyağı dökmektir. Suya karışan yağın aldığı şekle göre yorum yapılır. Diğer bir yöntem ise koyun ve keçinin iç organlarının incelenmesidir. Bu organlar mide, böbrek, kalp, akciğer ve karaciğerdir. İnsanlar vücuttaki kanın 1/6 'sının bulunduğu karaciğerin önemini çok önceden kavramışlardır. Karaciğer bölgelere ayrılmış ve her bölgedeki değişikliğe göre olay yorumlanmıştır. Öyle ki bunu sistematik hale getirip, pişmiş toprak veya tunçtan modeller üzerine yazmışlardır. Bunun örneklerini eski Babil 'den Hititlere, İtalya 'da Etrüsklerden Romalılara kadar çeşitli çağlarda görüyoruz.

* TIP TARİHİ & TEDAVİ:

Önleyici ve giderici bitki ve hayvansal kökenli ilaçların yanı sıra, nazarlık da yaygın olarak kullanımdadır. Bir başka iyileştirme yöntemi de, hastalanan kimsenin nefesle ağızdan çıktığına inanılan ruhunun geri getirilmesi işlemidir.

* TİDAL VOLÜM: SOLUK HACMİ

İstirahat düzeyinden itibaren normal bir solunumla alınan hava miktarıdır. Yetişkinde ortalama miktarı 500 cc 'dir. Hipoksi, asidoz ve solunum merkezinin stimüle edildiği durumlarda artar. Tidal volüm azalması ile birlikte bradipne de varsa solunum merkezi depresyonu olan alveoler hipoventilasyon, takipne varsa ölü boşluk solunumunun arttığı alveoler hipoventilasyon vardır.

* TİETZE SENDROMU:

Etiyolojisi bilinmeyen, selim tabiatlı, senelerce süren bu sendromda, bir veya daha fazla kostokondral veya sternoklavikular eklemlerde ağrı ve basmakla duyarlılık gösteren şişlik vardır. En sık ikinci kostokondral bileşke tutulur.

* TİFO:

Hastalar genelde kırsal kesimden gelir. Çünkü kanalizasyon karışmıştır. Kabızlık olabilir. Tifo vektörü piredir. Gaita visköz, az, pis kokulu, mukus ve lökosit içerir, yeşil-kahve renklidir. Tifoda endotoksin sinirleri uyuşturduğu için barsak delinmesinin yaptığı ağrı pek hissedilmez. Tifoda lökopeni, eozinopeni, lenfomonositoz beklenir. Tifo oluşabilmesi için 100.000 Salmonella typhii gerekir. O antikorları 9-10. günde, H antikorları 11-12. günde oluşur. Tifoda olduğu kadar diğer ishal ve penetran enfeksiyonlarda da "gargouillement" alınabilir. İleal ülserleri kanatmamak için selülozlu şeyler verilmemelidir. Yine lavman veya müshil verilirse barsak perfore olabilir. Tifo tedavi edilse de % 3 olgu portör olmaktadır. Salmonella, lenfnodu veya endokardda uykuya yatar. Tanıda Gruber-Widal testine bakılır. Tifo aşısı ölü salmonellaları içerir. 4 hafta arayla subkutan yapılan 2 doz % 70 oranında 3 ay korur. Tifoda epistaksis görülebilir. Tifoda kloramfenikol verince basiller parçalandığı için ateş yükselir.

O antikoru 4-6 ay, H antikoru 4-8 ay pozitif kalır. Makülopapüler döküntü, ateş-nabız diskordansı olabilir.

*** TİMOMA & HİSTOLOJİ:**

Histolojik olarak lenfositik, epitelyal, mikst ve spindle cell olmak üzere hakim olan hücre tipine göre dört tipi vardır. Epitelyal tip en fazla gross invazyon gösteren tiptir. Patolojik incelemede en sık lenfositik cell timomaya, en nadir olarak da epitelyal timomaya rastlanmaktadır.

*** TİMOMA & KLİNİK:**

Mediasten tümörlerinin % 8-20 'si timomadır. Ön mediastende yerleşmişlerdir. En sık görülen ön mediasten tümörüdür. Timomalar çoğunlukla yavaş büyüyen, beniyin, ankapsüle bazan da kistik yapıda, çoğunlukla lobüle olan tümörlerdir. Ağırlıkları nadiren 150 gramı geçer. Süperior mediastene doğru yayılır. Çocuklarda nadir olmakla beraber erişkin mediastinal tümörlerin % 19 kadarını kapsamaktadır. Timik tümörlerin % 10 'u basit beniyin kisttir. Timomaların % 30-40 'ı maliyindir. Erkeklerde 50, kadınlarda 60 yaşın üzerinde siktir. 20 yaşın altında nadirdir.

Olguların 2/3 'ü asemptomatiktir. Timomalıların % 10-75 'nde myastenia gravis varken myasteniklerin otopsilerinde 1/3 oranında timoma görülür. Timomalar cushing sendromu, tedaviye refrakter anemi, lökopeni, pansitopeni, kollajen vasküler hastalık, Whipple hastalığı, megaözefagus, Addison hastalığı, Cushing sendromu, granüloamatöz myokardit, artrit, myozit, hipertiroidi, Hashimoto tiroiditi ve hipogammaglobulinemi ile beraber bulunabilir. Çok büyürse retrosternal ağrı, dispne, vena kava süperior sendromu meydana getirebilir.

Tedavi cerrahidir. Bununla birlikte timomalar hem radyoterapi hem kemoterapiye çok iyi yanıt verirler. Tümör kapsüllü ise prognoz iyidir. Beniyin timomada sağkalım 5 sene için % 65, 10 sene için % 50, 20 sene için % 30 gibidir. Tümör kapsülsüz ve komşu dokuları tutmuşsa olabildiğince tümör dokusu çıkarılarak postoperatuvar radyoterapi uygulanmalıdır.

*** TİMUS:**

Gebeliğin 11. haftasında kompakt epitelyal bir yapı halini alan timusun en dışında bağ dokusundan oluşan bir kapsül vardır. Kapsülden içeri giren trabeküller hücreye loblu bir görünüm vermektedir. En dıştaki korteks lenfositlerden zengin iken medulla lenfositlerden fakirdir. T lenfositlerinin timusta örgütlenmesinin büyük bölümü doğumdan kısa bir süre sonra ve birkaç ay içinde gerçekleşir. Bundan sonra timus çıkarılsa bile hücreyel bağışıklık oluşur. Kemik iliğindeki unipotent kök hücreleri kan yoluyla timusa gidip orada olgunlaşmaktadırlar. Timus ve Bursa'da hazırlıklarını tamamlayan lenfositler birkaç saat kadar kanda serbest olarak dolaşır ve sonra lenfoid dokuda tutulurlar. Timik hormon, lenfoid dokulara göçmüş olan T lenfositlerin aktivitesini artırır.

*** TİMPANİK KAVİTE:**

Timpanik kavitenin 1/3 ön kısmında alçak pseudostratifiye silindirik epitelin egemen olduğu, orta kısımda bir-iki veya üç katlı küboid epitel bulunduğu, 1/3 arka kısımda ise tek katlı yassı epitelin varlığı kabul edilmektedir.

Hipotimpaniyumdan, epitimpaniyumdan ve promontoryumdan tuba ağzına doğru olan bölümlerde mukosilyer aktivite vardır. Bu bölgelerde adacıklar halinde silyalı hücreler ve Goblet hücreleri bulunmaktadır. Orta kulak boşluğu ve mastoidin diğer bölgelerinde yassı epitel hücre adacıkları mevcut olup sekreter bez içermezler.

*** TİMPAN ZARI & PERFORASYON:**

Pars tensa 'da anulusa uzanmayan santral bir perforasyon "güvenli" olarak kabul edilmekte ve ender olarak otolojik komplikasyonlara yol açmaktadır. Attik yada marjinal perforasyonlar ise kolesteatom ile ilişkili olup bu nedenle "güvensiz" sayılmaktadır.

*** TİMPAN ZARI & PERFORASYON & KLİNİK:**

İletim tipi işitme kaybı santral timpan zarı perforasyonunun en sık rastlanan belirtisidir. Küçük perforasyonlar genellikle saptanmazken büyük defektler çoğunlukla belirgin sağırılık oluşturlar. Timpan zarının otoskopik muayenesi sırasında büyüklüğü iğne deliği ile büyük böbrek şekilli bir yırtığın arasında

değişen perforasyonlar görülebilir. Büyük perforasyonlarda bazan orta kulak içindeki yapılar saptanabilir. Hiperemi, ödem ve mukopürülan debris varlığı enfeksiyonu gösterir.

Timpan zarı kendiliğinden iyileştiğinde, pars tensa 'nın fibröz orta tabakası uygun şekilde yapılanmamaktadır. Ortaya çıkan ince yarı şeffaf zar açık perforasyondan farklı görülmeyebilir. Pnömatik otoskopi ile deliğin kapandığı doğrulanır.

*** TİMPAN ZARI & PERFORASYON & KOMPLİKASYON:**

Pars tensa 'nın annulusunu içeren marjinal timpan zarı perforasyonları işitme kaybına ve tekrarlayıcı kulak akıntısına yol açar. Bununla birlikte akıntı kötü kokuludur ve santral bir perforasyona göre daha az miktardadır. Timpan zarının arka üst kadranında marjinal bir perforasyona rastlandığında alta yatan bir kolesteatomadan şüphelenilmelidir. Yine attik perforasyonlar da kolesteatom olasılığını gündeme getirir. Attik perforasyonlar pars fleksida 'da yer alır.

*** TİMPAN ZARI & PERFORASYON & TANI:**

Gerek attik gerek marjinal perforasyonlar kapsamlı otolojik değerlendirme gerektirir. Odyometri, kulak akıntısının mikrobiyolojik tetkikleri yapılmalıdır. Alta yatan bir kolesteatoma bağlı kemik erezyonunun olup olmadığının belirlenmesi amacıyla otomikroskopik muayene yapılmalıdır. Düz radyolojiye ek olarak YRBT, kolesteatomun açığa çıkartılmasına yararlı olabilir. Kulağın tam olarak muayenesi için genel anestezi gerekebilir. Kolesteatom oluşumunun belirlenmesi yada aktif hastalığın bulunduğu belgelenmesi için cerrahi eksplorasyon yapılabilir.

*** TİMPANOSENTEZ:**

Şiddetli kulak ağrısı olan otitis media 'lı erişkinlerin tedavisinde yararlı bir yardımcı araç olabilir. Bu işlem yaklaşık 6 saat içinde ağrının neredeyse tamamen dinmesini sağlar. Deneyimli bir kişi tarafından küçük radyal bir mirengotominin uygulanması halinde kronik perforasyon riski düşük olur. İlaç tedavisinde bir değişikliğin gerekmesi halinde klinik değer taşıyabilecek bir kültür de aynı anda alınabilir.

*** TİMUS & DİYET:**

Diyetle yetersiz protein, kalori, A vitamini, piridoksin, biotin ve çinko alımının timik sellülariteyi azalttığı, T hücre farklılaşması için gerekli olan timik hormonların sentezinin azaldığı bilinmektedir.

*** TİMUS & HİSTOLOJİ:**

Medullası epitelyal bir retikulumdan ibarettir ve içinde epitelyal elemanlar olan Hassal cisimcikleri vardır. Kortekste ise timosit ismi verilen ufak yuvarlak hücreler vardır. Timus retiküler hücreleri periferik lenfositleri T lenfositlerine matüre eden hümmoral bir faktör salgırlarlar.

*** TİP 1 DİYABET: BAKINIZ IDDM**

*** TİRAJ: Hoover işareti**

İnspiryumda supraklavikular ve interkostal çukurların içeriye çekilmesidir.

*** TİROİD:**

15-20 gram ağırlığındadır. Krikoid kıkırdak düzeyinde bir isthmus ile bağlanmış olan sağ ve sol loblardan oluşmuştur. Tiroidin temel işlevsel üniti foliküldür. Tiroid bezinin iyod uptake 'i tiyosiyanat, perklorat ve iyodun kendisince bloklanır (Volf-Chaikoff etkisi). Tiroidde hızlı büyüme ve ağrı olmuşsa ya malinyite ya tiroidit yada tiroid içine kanama düşünölmelidir. Doğumdan sonraki ilk haftada tiroid bezi hiperaktiftir.

*** TİROİD & HORMON:**

Tirozin 'in monoiyodotirozin ve diiyodotirozin 'e iyotlanma işlemi metimazol ve propil tiyoürasil ile engellenir. T4 'ün en önemli kaynağı tiroid bezi iken T3 'ün çoğu T4 'den periferde sentezlenir. Açlık, kronik böbrek yetmezliği, diyabetik ketoasidoz, nefropati, propranolol ve kortikosteroidler T4 'ün T3 'e dönüşümünü önler.

Panhipopitüitarizme bağlı hipotiroidi varsa T3, T4 vermekle hastayı adrenal krize sokabiliriz. Tiroid hormonu, özellikle gelişme sırasında farklılaşmanın düzenleyicisi olarak önemlidir.

Steroid hormonların aksine çekirdekdeki kromatine doğrudan bağlanırlar. Nükleer bağlayıcı proteinler, yapısal olarak asidik olup histon-olmayan, tiroid hormonu için spesifik birer reseptör fonksiyonu gördüklerinden nükleer DNA 'ya bağlıdırlar.

Tiroid hormonları karaciğerde deiyodine olur. Sülfatla konjuge edilip safrayla atılırlar.

*** TİROİD HORMON & METABOLİZMA:**

Hem tiroksin hem de triiodotironin bazal metabolizmayı arttırmakta ve farmakolojik dozlarda kilo kaybına yol açmaktadır. Tiroid hormonları oksidatif reaksiyonların stimulatorüdür. Lipoliz yapar ve kolesterolü kullandığı için kan kolesterol ve lipid düzeylerini düşürür. Elektron mikroskopik incelemede genişlemiş mitokondrilere ek olarak agranüler endoplazmik retikulumda hipertrofi ve azalmış glikojen saptanır. Tiroid hormonları jejunumda kolesterolün membrandan epitele doğru akımını hızlandırır. Epitel hücreleri yıkılınca kolesterol da lümene geçer.

Fizyolojik dozda tiroid hormonları anabolik iken aşırı dozda katabolik etkilidir. Mitokondriler şişer ve enerji ATP şeklinde değil de ısı şeklinde açığa çıkar. Tiroid hormonları glukagon ve katekolaminlerin etkilerini güçlendirir. Ancak artmış protein katabolizması, kemiklerden kalsiyum kaybı ve kardiyovasküler sistem disfonksiyonu oluşmaktadır. Hatta çok düşük kalorili diyetler sırasında oluşan metabolizma yavaşlamasını önlemek için adjuvan tedavi olarak küçük dozlarda T3 verilmesi bile protein katabolizmasını arttırmaktadır. Bu nedenle obezite tedavisinde tiroid hormonlarının yeri yoktur.

*** TİROİD & KANSER:**

Tiroiddeki soğuk nodül % 10-15 kanserdir. Genç hastada tek soğuk nodül varsa ve çocuklukta boynuna ışın aldıysa kanser riski artar. Kist ve hematomlar da soğuk nodül olarak görünür. Tiroid operasyonu sonrası (total tiroidektomi olsa bile) hipotiroidi ancak 20-30 gün sonra ortaya çıkar. Tek soğuk nodülden o taraf lobu ve isthmus alınır. Tiroid kanser metastazları için radyoaktif iyot verilir.

1.5 cm 'in altındaki papiller kanserin prognozu çok iyidir. Medüller tiroid kanseri % 30 olguda ishal vardır. Medüller kanserden gelen kan akımında yüksek yoğunlukta PGE2 VE PGF2 olması bu faktörlerin ishale katkıda bulunduğunu düşündürmektedir

*** TİROİD & NODÜL:**

Prevalansı % 13-27 'dir. Kadında 2 kat sıktır.

*** TİROİD & SİNTİGRAFI:**

Radyoaktif iyot verilen hasta 10-12 gün tecrit edilmelidir.

*** TİROİDEKTOMİ:**

Tiroidektomi ilk kez 10. yüzyılda Bağdat 'ta Albucassis tarafından yapılmıştır. Başlıca komplikasyonları: hipoparatiroidi (% 5), hematoma (% 3) ve nervus rekürrens paralizisidir (% 2).

*** TİROİDİT:**

Proteine bağlı iyot miktarı (normalde % 4-8 'dir.) artarken radyoaktif iyot tutulumu (normalde % 20-50) azalır. Apseleşme, trakeaya açılma ve mediastinit başlıca komplikasyonlardır. Subakut tiroidit akut başlar ve kadında sıktır.

*** TİROGLOBULİN:**

Foliküler boşluktaki kolloidin major proteinidir ve tüm tiroid hormonların öncüsüdür. Molekül ağırlığı 75.000 Dalton'dur. Tüm tiroid bezinin % 75 'ni bu protein oluşturur. Bir 19s moleküldür. Hemen hemen tüm tiroid içi T3 ve T4 'ü bağlar. T3, T4 proteolizle dolaşıma geçinceye kadar tiroglobulin molekülünde depolanır.

*** TİROTOKSİKOZ & AKCİĞER:**

Tirotoksikozda metabolik hızın artmasına bağlı olarak oksijen tüketimi ve CO2 üretimi yükselir. Solunum sistemi de bunu kompanze etmek için daha hızlı ve yüzeysel solunum yapar, taşipne gelişir ve dakika ventilasyonu artar. Diğer yandan tiroid hormonlarının ve metabolitlerinin doğrudan solunum

merkezini stimüle edici etkileri vardır (Pino-Garcia JM 1998; 12: 400-7). Tirotoksikozu olanların % 82 'sinde solunum kas güçsüzlüğü, % 93 'ünde EMG 'de myopati saptanmaktadır. Tirotoksikozda bağ doku elastik özelliklerinin değişmesi ve muhtemelen vasküler dolgunluk nedeniyle akciğer kompliyansının azaldığı öne sürülmüştür (Mcelvaney GN et al. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1221-7). Tirotoksikozlu hastalarda vital kapasitenin azaldığı, rezidüel volümün arttığı gösterilmiştir. Bazal metabolik aktivitenin artışıyla vital kapasite azalması arasında bir ilişki olduğu ifade edilmiştir (Yapıcıoğlu S ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2002; 16: 11-18). Ancak başka araştırmacılar tirotoksikozlularda akciğer volümleri ve kapasitelerinde farklılık gözlememişlerdir (Kendrick AH et al. Q J Med 1988; 256: 615-27).

*** TİROTOKSİKOZ & GÖZ:**

Egzoftalmi, göz kapağı retraksiyonu, kemozis, oftalmopleji, sık sık göz kırpma, üst göz kapağında ince tremor, levator kaslarında irade dışı kasılma vardır. Retro-orbital basınç artar. Göz adalelerinde ödem ve sellüler infiltrasyon olduğu için kas disfonksiyonu meydana gelir. Yine retro-orbital dokuda ödem, sellüler infiltrasyon, yağ doku artışı vardır.

*** TİYAZİDLİ DİÜRETİK:**

Klorotiyazid, hidroklorotiyazid, klortalidon, indapamid ve metolazon bu gruptadır. Karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilen tek tiyazid indapamiddir. Bu ilacın sadece % 7 'si değişmeden idrarla atılır. Çözünabilir özellikteki tek tiyazid klorotiyaziddir. Bu nedenle damar yoluyla uygulanabilir. Yarılanma ömürleri en kısa olanlar klorotiyazid ve hidroklorotiyaziddir. Proteinlere en çok bağlanan tiyazid: (% 90) Klortalidon'dur.

Tiyazidli diüretikler benzotiyodiyazin türevleridir. Loop diüretikler gibi bunlar da organik asid dirler. Proteinlere yüksek oranda bağlanırlar. Filtre edilmediklerinden tubulus lümenine proksimal tubulustan sekrete edilerek girerler. Henle kulpunun çıkan kolunun kortikal bölümünde klorürün aktif, sodyumun pasif hareketini engellerler. Filtre edilen sodyumun % 10 kadarı bu alan ve nefronun daha distalinde emilmek üzere bırakılır. Loop diüretiklerinde olduğu gibi böbrek yetmezliğinde endojen organik asid son ürünleri birikip lümene atılma için yarışa girerler. Loop diüretiklerinin tersine, tiyazidlerin doz-yanıt sınırları geniş değildir. Yani yanıt almak için en düşük ve en yüksek dozlar arasında çok az fark vardır. Bu yüzden glomerüler filtrasyon oranı 30 ml/dak 'nın altına indiğinde tiyazidler genellikle kullanılmaz.

Tiyazidli diüretiklerin yan etkileri: Hipopotasemi, hiponatremi, hiperürisemi, hiperkolesterolemi, glukoz intoleransı, hipokloremik alkalozdur.

*** TİYOKOL:**

Bronş antiseptiğidir.

*** TİYOSETAZON:**

Tiyosemikarbazon türevi bir tüberkülostatiktir. Terapötik aralığı dardır. Mukoza (larinks) tüberkülozunda lokal uygulamayla iyi sonuçlar alınmıştır. Etiyonamid ve protiyonamid ile çapraz reaksiyon görülebilir. Birlikte alındığında ketokonazol ve rifampisin 'in emilimini inhibe eder.

Çocukta günlük doz 3-5 mg/kg iken erişkinde 2-3 mg/kg 'dır. Günlük maksimum doz 150 mg 'dır. Çocuklarda mümkünse kullanılmamalıdır. En sık görülen yan etkiler iştahsızlık, bulantı, kusmadır. Cilt döküntüleri, ekzfoliyatif dermatit, kemik iliği depresyonu, akut hemolitik anemi ve hepatotoksisiteye neden olabilir. Stevens-Johnson sendromu, anti-tüberküloz ilaçlar içinde en çok tiyosetazon ile görülür.

*** TİYOTROPİYUM:**

İpratropiyum bromür M1, M2 ve M3 reseptörlerini bloke ederken tiyotropiyum daha çok muskarinik M2 reseptörlerine seçicilik gösterir. Fakat M2 reseptörleri presinaptik terminalde bulunan inhibitör otoresptörler olduğundan paradoksal biçimde asetil kolin salgısına yol açabilirler. Tiyotropiyum kullananlarda ipratropiyum kullananlara göre ağız kuruluğu daha sıktır (% 10-15). Tiyotropiyum KOAH 'da yıllık FEV1 düşüşünü azaltabilir.

*** TLC: TOTAL AKCİĞER KAPASİTESİ**

Maksimum bir inspirasyondan sonra akciğerin ihtiva ettiği tüm hava hacmidir. Normal bir yetişkinde 5-6 litre arasındadır. Restriktif akciğer hastalıklarında TLC azalır. Basit spirometriyle ölçülemez. Azot yıkama, helyum dilüsyonu yada vücut pletismografisiyle ölçülebilir.

*** TNF-ALFA: Tümör Nekroz Faktör-alfa**

Molekül ağırlığı: 17.000 Daltondur. TNF-alfa, tıpkı PAF ve IL-1 gibi, fosfolipaz A2 aktivasyonuna neden olur. TNF, Gram-negatif bakterilere karşı savunmada esas mediyatördür. Kaynak mononükleer fagositler, aktive naturel killer, aktive mastosit, T lenfositlerdir.

TNF-alfa: kaşektin, TNF-beta: lenfotoksin adıyla da kullanılmaktadır. Uzun süreli TNF-alfa verilmesi kaşeksiye sonuçlanır.

TNF-alfa, lökosit ve endotele parakrin ve otokrin etkilidir. Endotelde adezyon molekülü ekspresyonunu artırırken lökositleri de aktive eder. Endojen pirojendir. Kemik iliğini baskılar. Dissemine intravasküler koagülasyondan başlıca TNF sorumludur. Granülositopeni ve hipotansiyon yapıcı etkileri vardır. TNF-alfa lipolizi uyarır, lipoprotein lipaz sentezi azalır.

*** TNF-ALFA & AKCİĞER:**

TNF-alfa bronş düz kaslarından endotelin salınımını potansiyalize eder.

*** TNF-ALFA & ENDOTEL:**

TNF-alfa doku hasarı sonucu özellikle endotelde oluşmaktadır. Bununla beraber TNF-alfa endotel için toksiktir. Endotelde E-selektin gibi adezyon moleküllerinin up-regülasyonunu uyarırken yine endotelde (O_2^-) anyonunun sentezini de stimüle eder. TNF-alfa, endotelde trombomodulin ekspresyonunu azaltarak protein-C aktivitesini düşürür. Böylece prokoagülan bir durumun oluşmasına yardımcı olur. TNF-alfa endotel hücrelerinde GM-CSF, G-CSF, M-CSF üretimini sağlar. TNF-alfa anjiyogenezisi uyarır, vasküler permeabilityi artırır, ödeme neden olur.

TNF-alfa ve IL-1 hemorajik nekroz, tromboz ve intravasküler koagülasyon gibi patolojilerin oluşumundan sorumludur. TNF -alfa endotelden IL-1 ve IL-6 salgısını uyarır.

*** TNF-ALFA & HEPATOSİT:**

Hepatosit 3B hücrelerinde hipoksinin yol açtığı eritropoetin sentezini inhibe eder. TNF-alfa hepatositteki mangan süperoksit dismutaz 'ı indükler. TNF-alfa hepatositlerde akut faz reaktantlarının sentezini uyarır.

*** TNF-ALFA & HORMON:**

ACTH 'a bağlı kortizol üretimini inhibe ettiği için hipofizden ACTH salınımını indükler. Çok güçlü bir osteokalsin transkripsiyon inhibitörüdür.

*** TNF-ALFA & FİBROBLAST:**

IL-1 ve TNF-alfa, fibroblast proliferasyonunu stimüle eder, adiposit ve myositlerde ferritini artırır.

*** TNF-ALFA & KAS:**

TNF-alfa, iskelet kası hücrelerinde total protein ve myozin ağır zincir içeriğini azaltır. Bu mekanizma KOAH, kanser gibi kronik enflamatuvar hastalıklardaki kaşeksiye yardım eder (Li Y, Schwartz R, Waddell I, et al. FASEB J 1998; 12: 871-80).

*** TNF-ALFA & MYOSİT:**

IL-1 ve TNF-alfa, adiposit ve myositlerde ferritini artırır.

*** TNF-ALFA & LENFOSİT:**

TNF-alfa, T hücre aktivasyonunu gösteren bir markırdır. Naturel killer düzeyinde IL-2 reseptörlerini artırır.

*** TNF-ALFA & MONOSİT:**

Kaşektin, monositler için bir kemotaktik faktördür ve makrofajları aktifler. TNF-alfa mononükleer fagositlerden IL-1 ve IL-6 salgısını uyarır.

*** TNF-ALFA & NÖRON:**

Progressif multipl sklerozluların % 53'nde TNF-alfa düzeyi yüksek iken stabil multipl sklerozlularda hiç yükselmemiştir.

*** TNF-ALFA & NÖTROFİL:**

TNF-alfa aynı zamanda nötrofillerden elastaz ve H₂O₂ salınımını indükler. TNF-alfa, IL-1 ve gamma interferon, nötrofil yüzeyinde PR3 ve myeloperoksidaz ekspresyonuna yol açarken diğer yandan glomerül epiteline lökosit granül antijenlerinin ekspresyonunu uyarır. Düşük konsantrasyonda TNF-alfa nötrofil duyarlılığını artırır. Nötrofil-endotel aktivasyonu ve yangısal hücre kemotaksisi TNF-alfa tarafından tetiklenmektedir.

*** TNF-ALFA & PIHTILAŞMA:**

TNF-alfa, endotelde trombomodulin ekspresyonunu azaltarak protein-C aktivitesini düşürür. Böylece prokoagülan bir durumun oluşmasına yardımcı olur. Bundan başka TNF-alfa monositlerde ekstremsel yolu aktive eden doku faktörünün ekspresyonunu da indükler. TNF-alfa ve IL-1 hemorajik nekroz, tromboz ve intravasküler koagülasyon gibi patolojilerin oluşumundan sorumludur. Dissemine intravasküler koagülasyondan başlıca TNF sorumludur. Yüksek dozda TNF 'nin intravenöz verilmesi intravasküler koagülasyona neden olmaktadır.

*** TOKOFEROL:**

E vitamini verilmesi, trigliserid verilmiş tavşanlarda aterogenezisi engellemiş ve orta yaşlı tavuklardaki spontan ateroskleroza geriye döndürmüştür. Alfa tokoferol peroksil serbest radikalini çok daha az reaktif olan hidroksiperoksile dönüştürerek işlev görür. Bu sayede lipid peroksidasyonundaki pozitif feed-back 'i önler. Eksikliği deney hayvanlarında spontan abortus yapmıştır.

*** TOKOLİTİK:**

Tokolitikler uterus kontraksiyonlarını inhibe ederek prematür doğumun önlenmesinde kullanılırlar. En sık terbutalin, albuterol, ritodrin ve diğer beta adrenerjik agonistler kullanılır.

Beta adrenerjik reseptörleri stimüle ederek maternal kalp hızı ve kardiyak output artışına ve periferik vazodilatasyona neden olurlar. Doğum gerçekleştikten sonra tokolitik stoplanır ve dilate damarların tonüsü hızla normale dönmeye başlar ve damar yatağında bulunan sıvı fazlası başta akciğerler olmak üzere dokularda birikmeye başlar. Tokolitiklerin indüklediği pulmoner proses pulmoner ödem şeklinde karşımıza çıkar. İnsidans (% 0.5-5) arasında değişmektedir. Predispozan faktörler: steroid kullanımı, ikiz gebelik, multiparite, anemi, sıvı yüklenmesi, altta yatan kardiyak hastalıklardır. Tedavi O₂ ve diürezdir. Kortikosteroidler sıvı retansiyonu yapabilecekleri için kontrendikedir. Ayırıcı tanıda sol kalp yetmezliği, amniyotik sıvı embolisi, aspirasyon düşünülmelidir.

*** TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZ:**

Staphylococcus aureus eksfoliatin adlı toksini ile epidermisteki stratum granulosum tabakasını oluşturan intersellüler bağların kopmasına ve stratum granulosum 'un ayrılmasına neden olur.

*** TOKSİK GAZ İNHALASYONU & ETİYOLOJİ:**

Amonyak renksiz, suda oldukça iyi çözünen, havadan hafif, keskin kokulu bir gazdır. Amonyak maruziyeti patlayıcılar, petrol ürünleri, siyanidler, temizlik malzemeleri, sentetik liflerden veya soğutma sistemlerinden köken alabilir. Plastik polimerler yandığında HCl, HCN ve NH₃ meydana gelir. Amonyak aynı zamanda gübre yapımı ve ilaç sanayisinde de kullanılır. Amonyak renksiz ve alkali bir gazdır. Çoğunlukla işyerlerinde boru ve tank patlaması gibi kazalar maruziyet nedenidir. Amonyaka bağlı zedelenmenin derecesi konsantrasyonu ve maruziyet süresi ile ilişkilidir. Dokuda egzotermik bir reaksiyon ile amonyum hidroksit ve hidroksil iyonları oluşturur. Dolayısıyla hem termal hasar hem likefaksiyon yapar. Üst solunum yolunda oluşan yanıklar asfiksi nedeni olabilecek kadar ağır zedelenmeye yol açabilir. Yoğun maruziyet akut pnömonitis 'e neden olabilir. Daha sonra hava yolu obstrüksiyonu ve ardından akciğer ödemi de gelişebilir. İlerleyen günlerde tabloya bakteriyel

süperinfeksiyonlar eklenebilir (Schwartz DA, Blaski CA. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998, Chapter 61).

Klor gazı, yeşilimsi sarı ve havadan ağır bir gaz olup I. Dünya Savaşında ilk kullanılan kimyasal gazdı. Klorun ilaç yapımından plastiğe kadar farklı sektörlerde yaygın kullanımı vardır. Ayrıca temizleyici ve beyazlatıcı olarak havuzlar ve kaplıcalarda kullanılmaktadır. Klorun kendisi de iritan olmakla birlikte hava yolunda su ile reaksiyona girerek hidroklorik asit (HCL) ve hipoklorik asit (HOCL) gibi çok daha güçlü iritan maddelerin oluşmasına neden olur. Diğer yandan evde temizleyici olarak kullanılan HOCL , tuz ruhu olarak bilinen HCL ile karıştırıldığında klor açığa çıkar ve bu da solunumsal zedelenmeye yol açabilir. Toksik etkide hem aside bağlı koagülasyon hem de reaktif oksijen metabolitleri rol alır. Sisteinin sülfhidril gruplarıyla tepkimeye girip N-kloro bileşiklerini oluşturur. Klor gazı, amonyak ve sülfirik asit reaktif havayolu disfonksiyon sendromu yapabilir.

Hidroklorik asit maruziyeti üretim, taşıma ve boşaltma işlemleri sırasında, boya, tekstil, gübre, maden saflaştırma sektöründe ve halojenli hidrokarbonlarla kaynak yapılırken söz konusu olabilir.

Sülfür dioksit havadan ağır bir gaz olup çok güçlü akut solunumsal iritan etkiye sahiptir. Madencilikte kullanılır. Çiğ petrol ve kömürün yanması sonucu oluşur yada termik santrallerden salınabilir. Endüstride özellikle kağıt üretiminde, soğutma depoları, petrol arıtma, batarya üretimi ve meyvelerin korunması amacıyla kullanılmaktadır. Kronik bronşitli hastalarda atağı tetikleyebildiği, tarihi binalarda kireç yapısının bozulmasına neden olduğu bilinmektedir. Suda çözünürlüğü yüksek olup 0.3-1 ppm gibi düşük konsantrasyonlarda bile hemen fark edilir. Çünkü müköz membranda önce hidrat sonra da sülfirik aside okside olur. Düşük konsantrasyonlardaki maruziyet klor yada amonyaktan farklı olmayan bir tabloya yol açarken, 50 ppm ve üzerinde ise alveoler hemoraji gibi ağır bronkopulmoner zedelenmeye neden olur. Klorür ve sülfür dioksit gazı maruziyeti sonrası KOAH benzeri bir tablo gelişebilmektedir. Bu duruma özellikle sigara içen veya önceden bir akciğer hastalığı olan kişiler yatkındır (Charan NB et al. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 555-60).

Nitroz oksit (N₂O) anestezi için kullanılan zararsız bir gazdır. Ancak endüstri kökenli nitrik oksit (NO) oldukça anstabilirdir ve yavaşça nitrojen dioksite (NO₂) dönüşür. NO₂ kırmızımsı kahverengi ve havadan daha ağır bir gazdır. Madencilik, asetilen kaynakları, elektroliz ile kaplamacılık, patlayıcı üretimi, organik madde çürümesi ve dizel motor yanma ürünü temel kaynaklarıdır. Jet motor yakıtında katkı maddesi olarak kullanılması diğer bir risk alanıdır. Silo doldurucularının hastalığı da azot oksitlere maruziyetle ortaya çıkmaktadır. Yine odun yandığında nitrojen oksitler açığa çıkmaktadır. Silo doldurucularının hastalığında bitkinin nitrat içeriğinin parçalanması ve okside olması sonucu oluşan azot dioksit, havadan ağır olduğu için tahıl yüzeyinin hemen üzerinde çöker. Gaz oluşum süreci silonun doldurulmasından 2 saat sonra başlar, 2 günde en üst düzeye ulaşır 1-2 haftada azalır. Çiftçi veya ailesi ilk hafta siloya girerlerse zehirlenirler. Nitrojen oksitler asidik aerosoller oluştururlar. Akciğerde su ile kombine olunca nitrik asit (HNO₃) ve nitroz asit (HNO₂) oluşturur. Bu maddeler nitratlar ve nitritlere dönüşür. İlk hasarlanan vasküler endotel hücreleridir. Kapiller permeabilite artar, sürfaktant inhibe olur, interstisyumda ödem, küçük havayolu obstrüksiyonu, reaktif havayolu disfonksiyon sendromu, ileri dönemde bronşiyolit obliterans gelişebilir. Nitrojen oksitler olguların % 44 'ünde methemoglobinemi yapabilirler. Bu nedenle tedavide 1-2 mg/kg metilen mavisi verilmesi yaşam kurtarıcı olabilir. Genel anestezi düşünülen olgularda anestezi olarak azot oksit kullanılmamalıdır (Polatlı M. Solunum 2003; özel sayı, 5: 244-56).

Ozon çok toksik bir gazdır ve bilinen en güçlü oksidan maddedir. Atmosferde zararsız halde ve az miktarda bulunur. Zararlı etkinin gözlenebileceği yüksek konsantrasyonlarla karşılaşma, yüksek irtifa uçuşlarında (9000 metre üzerinde) kabin içinde ozon girişi ve ark kaynağı sırasında ozon açığa çıkması sonucu olur. Ayrıca su sterilizasyonu ve kağıt beyazlatıcı olarak kullanımı sırasında da yoğun maruziyet olabilir. Ozon, NO₂ 'den 10-15 kat daha fazla toksiktir. Özellikle epitel hücrelerinde nekroza yol açtığı gösterilmiştir. İntrasellüler zararlı etkisi, iyonize radyasyonunkine benzer şekilde, serbest oksijen radikalleri aracılığı ile oluşur. 0.5 ppm' den daha düşük konsantrasyonda nadiren kuru öksürük, dispne ve tıkanma hissi gibi yakınmalara yol açar. 2 ppm'den yüksek konsantrasyonlarda ise ayrıca baş ağrısı ve göğüs ağrısı ortaya çıkar. Maruziyet süresi uzarsa hemoptizi, dispne, ateş, göz ve burun irritasyonuna ait bulgular eklenir. Ozon maruziyetinin neden olduğu bronşiyal hiperreaktivite sürecinde havayolu enflamasyonu kritik bir role sahiptir (Fabbri LM et al. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 288-91).

Fosgen, klordan daha toksik, havadan ağır ve yeni biçilmiş samana benzer hoş kokulu bir gazdır. Birinci Dünya Savaşında gaza bağlı ölümlerin % 80 'ninden sorumludur. Günümüzde kimya ve metal sanayisinde yangın söndürme için klorlu hidrokarbon kullanımında, polivinilkloridin yangında yanması

sonucunda, kuru temizleme sıvıları ve metilen kloridin ısıtılarak çözünmesi sırasında ortaya çıkabilir. Klor ve amonyaktan çok daha az çözünür olduğu için özellikle akciğer parankimi için toksiktir. Akciğere ulaşan fosgen, hidroklorik aside dönüşür. Bu da alveol epitelinde yıkıma yol açar. Maruziyetten hemen sonra hafif öksürük, nefes darlığı gibi yakınmalar olabilir. Düşük konsantrasyonlarda ise bu tür öncü semptomlar görülmeyebilir. Karşılaşmadan 24-48 saat sonra akciğer ödemi tablosu, hipovolemik şok ve kollaps ile ölüm olur. Yaşayan hastalar birkaç hafta içinde bir sekel kalmaksızın düzelirler. Çok düşük konsantrasyonlarda uzun süren maruziyetlerde herhangi bir solunumsal problem bildirilmemiştir.

Hidrojen sülfür, çürük yumurta kokusunda, renksiz bir gazdır. Havadan ağır olduğu için çukur yerlerde (silo, lağım, gübre çukuru) birikir. Petrol endüstrisi, lastik ve boya fabrikaları, kanalizasyon şebekesi, volkanik gazlar, bazı madenler ve sıcak su kaynaklarında bulunabilir. İrritan bir gaz olmakla beraber asıl etkisini hemoglobindeki demire bağlanmak suretiyle ve sitokrom oksidaz gibi hücre içi solunumdan sorumlu enzimleri bloke ederek gösterir. Hidrojen sülfür maruziyeti korneada abrazyon, göğüs ağrısı, hemoptiziden non-kardiyojenik akciğer ödemine kadar gidebilen bir tablo yapabilir. Tedavi destek tedavisidir. Nitritlerin verilmesiyle methemoglobinemi oluşturularak da tedavi yapılabilir (Polatlı M. Solunum 2003; özel sayı, 5: 244-56).

Siyanür zehirlenmesi, sentetik kauçuk yapımı sırasında akrilonitrit (vinil siyanür) kullanımıyla, altın çıkarma işlerinde, kimya sanayi ve fotoğraf laboratuvarında çalışanlarda, poliüretan, selüloz, naylon, yün, ipek ve asfaltın yanmasıyla oluşabilir. Siyanoz olmaksızın ciddi hipoksemi semptomları olması, benzer arteriyel ve venöz oksijen saturasyonları ve laktik asidoz göze çarpar. Nefeste acı badem kokusu duyulması karakteristik olmakla birlikte olguların ancak % 60 'ında saptanabilmektedir. Siyanürün antidotu nitrit ve kobalttır. İnhalasyon yoluyla verilen amil nitrit veya intravenöz yolla verilen sodyum nitrit hemoglobin ile birleşerek methemoglobinemi oluşturur. Siyanürün methemoglobine olan afinitesi sitokrom oksidaza olandan fazladır. Nitritin hemen ardından intravenöz olarak sodyum tiyosülfat infüzyonu yapılır. İkinci yaklaşım ise kas içi kobalt verilmesidir. Kobalt siyanür ile stabil bir kompleks oluşturur.

Ağaç, pamuk veya kağıt yandığında asetik ve formik asid oluşur. 150 dereceye kadar ısınmış hava, yüz, orofarinks ve üst solunum yollarında sınırlanan yanıklara, mukozada ödeme ve kord vokallerde refleks kapanmaya neden olur. İlk 12-36 saat içinde larinks ve üst havayolu ödemi hayatı tehdit edebilir.

Metalik krom değişik alaşımların içinde yer alırken, krom ve bileşikleri krom kaplama, deri tabaklama, boya pigmenti gibi amaçlarla yaygın olarak kullanılır. Krom ve bileşikleri güçlü duyarlaştırıcı etkiye sahiptirler ve önemli bir astım nedeni olarak bilinirler.

Kobalt ise elektrik-elektronik sektöründe ve ortopedik protez yapımı gibi tıbbi malzemede kullanılan metal alaşımlarda, tungsten karbit üretiminde ve boya pigmenti olarak kullanılır. Yoğun kobalt dumanı maruziyeti ile akciğer ödemi gelişebileceği gibi iş yerinde kobalt dumanı ile karşılaşma astıma da neden olabilir.

Nikel çeşitli alaşımlara girer ve nikel karbonil 43 °C de kolayca buharlaşabilen bir sıvıdır.

Civa oda ısısında buharlaşabilen gümüş renginde metalik bir sıvıdır. Maruziyet sıklıkla endüstriyel ortamda kapalı alanlarda olur. Kimya, metalürji ve elektrik endüstrisinde yaygın kullanımı söz konusudur. Daha 18. yüzyılda ayna yapımı sırasında civa maruziyetine bağlı felç ve astım olguları tanımlanmıştır. Civa buharıyla karşılaşma hava yolu ve alveoler düzeyde zedelenmeye neden olur. Civa maruziyetinden 1-4 saat sonra nefes darlığı, öksürük başlar. Daha sonra ateş, iştahsızlık, unutkanlık, tremor ortaya çıkar. Tırnaklarda erozyon, jinjivitis, ağır olgularda trakeobronşit, alveoler ödem, hyalen membranlar gözüktür. İnhalasyon sonrası önce eritrositlere bağlanır. Proteinleri koagüle eder. Karbonhidrat metabolizmasını bloke ederek asidoz oluşturur. Civa böbrek ve santral sinir sisteminde depolanır, akut tübüler nekroz, akut batın yapabilir.

Çinko klorit (ZnCl₂) duman bombasının temel elemanıdır. Askeri amaçlı kullanımının yanı sıra, itfaiyeci eğitimi ve eğlence sektöründe de kullanılmaktadır. ZnCl₂, mukozal yüzeylerde su ile temas ettiğinde HCl ve çinko klorit oluşarak irritasyona yol açar.

Kadmiyum aşınmaya çok dirençli olduğundan çelik karışımlarda teknelerde aşınmaya dirençli malzeme yapımı ile metal yüzeylerin elektronik kaplama ve galvanizlenmesinde, lehim, pil ve alkali akü yapımında, boya, plastik, deri ve cam sektöründe renk verici olarak, atom reaktörlerinde nötron tutucu olarak ve yanmayan malzeme yapımında kullanılmaktadır. Çinko ve bakır elde edilmesi sürecinde kadmiyum kullanıldığından maruziyet olabilir. Bileşiminde kadmiyum bulunan metalleri işleyen heykeltıraşlarda ve bu metallerle amatörce uğraşan kişilerde de sıra dışı maruziyetler olabilir. Kadmiyum

kaplı yüzeyler çinko kaplı galvanize benzedikleri için yanlışlıkla işlenmesi risk oluşturabileceğinden işlem öncesi kadmiyum varlığı test edilmelidir. Bunun için ısıtılan yüzeyin aldığı renge dikkat etmek gerekir. Isıtma ile birlikte yüzeyde altın sarısı bir filmin oluşması kadmiyumu, gri bir dumanın çıkması ise çinkoyu akla getirmelidir. Yoğun maruziyette akciğer ödemi ile birlikte kimyasal pnömonitis gelişir. Akut akciğer zedelenmesinin mekanizması tam olarak belli değildir. Ölüme neden olabilecek düzeydeki kadmiyum dumanı uyarıcı herhangi bir semptoma yol açmaz. Bu nedenle kadmiyum varlığı dikkatle araştırılmalıdır. Kadmiyum işçilerinde amfizem gelişmekle beraber kadmiyum dumanına maruz kalmak ile akciğerde diffüz infiltrasyonlar oluştuğu gösterilmiştir. Bu kişilerde nazal ülserasyon nedeniyle koku alma duyusu bozulmuş olabilir. Çoğu olguda dişlerde sarımsak bir bant izlenir. Kadmiyum vücutta başlıca karaciğer ve böbrekte birikir.

*** TOKSİK GAZ İNHALASYONU & KLİNİK:**

Toksik gaz inhalasyonuna verilen cevap inhale edilen toksik maddenin pH 'ına, partikül çapına, sudaki çözünürlüğüne, atmosferdeki konsantrasyonuna ve maruziyet süresine bağlıdır. Dokuda asit oluşturan ajanlar koagülasyon, alkali oluşturanlar ise likefaksiyon yaparlar. Reaktif oksijen metaboliti oluşturanlar ise lipid peroksidasyonu yaparlar. (Barnes PJ. Free Radic Biol Med 1990; 9: 235-43). Gerek sigaranın gerekse iritan gazların primer hedefi epitel hücrelerini birbirine bağlayan sıkı bağlantılardır. Epitelin dökülmesi, lokal akson refleksi yoluyla veya epitel kökenli bronkodilatator ve nötral endopeptidazların kaybı aracılığıyla, bronkospazm ve bronşiyal hiperreaktivite yaratabilir (Hay DWP et al. Pharmacologist 1986; 28: 141-8).

Yüksek çözünürlüğe sahip amonyak, kükürt dioksit ve hidrojen klorür gibi gazlar deri, göz, burun ve üst hava yolları ile diğer müköz membranlarda ani yoğun bir irritasyona yol açarlar. İrritasyona bağlı ortaya çıkan semptomlar nedeni ile kişi maruziyet alanından hızla uzaklaşarak zararlı etkinin büyümesini önlemeye çalışır. İritan maddelere akut ve yoğun maruz kalma durumunda deri ve kornea yanıkları, rinit, konjunktivit, trakeobronşit ve oral mukozit ile ilgili yakınma ve bulgular ön plandadır. Bu kişilerde ani başlayan göz, burun ve boğazda yanma hissi, göz yaşarması, burun akıntısı ve öksürük sıktır. Maruziyet akut ve yoğun olursa epitel yıkımı, mukozal ödem ve laringospazm ölümle sonuçlanabilir. Bu tablonun habercisi ses kısıklığı, boğuk ses ve stridordur. Alt solunum yolu etkilenmesine bağlı bulgular başta gözden kaçabilir. Ancak 24-48 saat sonra bronkospazm veya akciğer ödemi veya ARDS bulguları saptanabilir. İritan maddelere bağlı pnömonitis kendini dispne, (prodüktif/nonprodüktif) öksürük, hipoksemi, hafif restriktif fonksiyonel bozukluk, difüzyon kapasitesinde azalma, akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar ile gösterir. İritan maddelere bağlı pnömonitisin prognozu iyidir.

Sudaki çözünürlüğü az olan fosgen, ozon, azot oksitler gibi toksik gazların üst solunum yolları üzerine yoğun akut maruziyet dışında çok az yada hemen hiç iritan etkileri yoktur. Bunun yerine terminal bronşiyol ve alveol düzeyinde iritan etkiye yol açarlar. Bunlarda üst solunum yolu irritasyonunun olmaması nedeni ile kişi aynı ortamda kalmaya devam eder ve maruziyet süresi uzar. Suda iyi çözünmeyen gazlar bronşiyoller enflamasyon, alveoler ödem, atelektazi, alveoler boşlukta proteinden zengin sıvı, hyalen membranlar, alveoler epitelde kayıp yaparlar. Klor gazı gibi orta derecede çözünürlüğe sahip maddeler ise tüm solunum sisteminde zararlı etki gösterebilirler.

Amonyak, sülfür oksit, nitrojen oksitler ve civa bronşiyolitisi obliterans yapabilir. Maruziyet sonrası 1-3 haftalık asemptomatik periyodu irreversibl havayolu obstrüksiyonu izler. Hafif olgularda akciğer grafisi normal olabilirse de ağır olgularda hiperinflasyon bulguları vardır. Bronşiyolitisi obliterans 'da erken inspiryum ralleri, bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni'de geç inspiryum ralleri duyulur. Bronşiyolitisi obliterans 'da infiltrasyon genelde yokken bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni'de bilateral yamalı buzlu cam görünimleri saptanır. Bu opasiteler önce odaksal olup zamanla birleşirler. Bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni'de solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern vardır, difüzyon kapasitesi azalmıştır. Bronkoalveoler lavajda nötrofilik alveolit vardır. Bronkodilatatorler bazı olgularda faydalı olabilir. Tedavide 6 aylık deneme steroid tedavisi verilmelidir.

*** TOKSİK GAZ İNHALASYONU & TEDAVİ:**

İnhale iritanlarla oluşan bu klinik tabloda tedavi çoğu kez nonspesifiktir. Kişinin maruziyet alanından hızla uzaklaştırılması ve birlikte hava yolunun açık tutulması esastır. Çünkü yaşamı tehdit eden temel değişiklikler doku ödemi, visköz sekresyon ve laringospazmdır. Sekresyonlar temizlenmeli, hipoksemi varsa yada kuşkulanıyorsa oksijen verilmelidir. Yoğun üst hava yolu ödemi söz konusu ise

kortikosteroid başlanmalıdır. Toksik madde kalıntıları olabileceğinden deri ve mukozal yüzeyler bol su ile yıkanmalıdır. Göz problemleri erkenden tanınarak çözümü için göz hekimi ile konsültasyon yapılmalıdır. Toksik gaz inhalasyonu uzun süreli havayolu obstrüksiyonu yaratabilir. FEV1 % 80 'in altında olanlara sistemik steroid verilmesi faydalı olabilir. FEV1 normal olup semptomatik olanlara inhale bronkodilatör ve steroid verilir. Buna karşın sistemik steroid verilmesinin bronşiyolitisi obliterans gelişimini engelleyip engellemeyeceği net değildir (Schwartz DA, Blaski CA. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, 1998, Chapter 61).

Hipoksemi bulguları varsa oksijen desteği sağlanmalıdır. Klor, ozon, fosgen gibi toksik gaz inhalasyonu ile gelişen tabloda kortikosteroidlerin yararı tartışmalıdır. Ancak civa, kadmiyum, çinko gibi metal dumanı maruziyeti ile gelişen pnömonitisi ARDS 'ye dönüşebileceği bildirildiğinden bu gibi olgularda kortikosteroidlerin kullanımı daha öncelikli olabilir.

Kadmiyum maruziyetinde semptomlar metal dumanı ateşine benzer özellikte olup maruziyetten 12-36 saat sonra ortaya çıkar. Dispne, göğüs ağrısı, prekordial baskı hissi, öksürük, hırıltı, kanlı balgam, güçsüzlük temel yakınmalardır. Abdominal kramplar ve ishal de gözlenebilir. Siyanoz, ateş, huzursuzluk yanında pnömoni ve akciğer ödemi bulguları vardır. Karaciğer fonksiyon testleri bozuktur. Solunum sistemi bozukluğu yanında diğer bir ölüm nedeni de ilerleyici böbrek yetmezliğidir.

*** TOKSİK ŞOK SENDROMU:**

Stafilokokun ürettiği toksin TNF ve IL-1 sentezini indükleyerek doku hasarına yol açmaktadır.

*** TOKSİK HEPATİT:**

Dapson, aminosalisilik asid, troleandomisin, lovastatin, dantrolen, amiodaron, izoniazide bağlı oluşabilir.

*** TOLUEN DİİZOSİYANAT:**

Toluen diizosiyanat dimerler ve polimerler oluşturarak poliüretan sanayinde, köpük yapımında, çeşitli plastik maddelerin, boyaların, yapıştırıcıların ve kaplama materyallerinin yapımında kullanılır. Bu yüzden mobilya atölyeleri, araba tamir atölyeleri gibi iş ortamlarında toluen diizosiyanat hava konsantrasyonları güvenlik limitlerinin çok üzerilerine çıkmaktadır. Bu tür iş dallarında çalışanların % 5-10 'nda mesleksi astma görülmektedir. Toluen diizosiyanat göz, burun ve boğazda irritasyona neden olan bir madde olup rinit, konjunktivit, KOAH, cilt hastalıkları nadiren de ekstremsel allerjik alveolit yapabilmektedir.

*** TOLUIDİN MAVİSİ:**

İn vivo uygulandığında hücrenin çekirdeğine bağlanır. Normal bir keratin tabakasında nukleus olmaz. Dolayısıyla Toluidin mavisi normal deriye sürüldüğünde deriyi boyar ancak daha sonra bu alan seyreltik asetik asitle yıkandığında rengini bırakır.

*** TOMOGRAFİ & BİLGİSAYARLI: BAKINIZ BT**

*** TOMOGRAFİ & KONVANSİYONEL: Laminografi**

Konvansiyonel tomografik incelemelerde esas amaç, incelenen oluşumla süperpoze olan diğer yapıların görüntülerinin silinmesidir. Bu sayede araştırılan bölgenin görüntüsü net olarak sağlanabilmektedir. Radyografide netliği sağlayan ana unsurlardan birisi, grafisi alınan cismin hareketsiz olmasıdır. Radyografi çekimi sırasında tüp ve filmin hareketsiz olmasının yanı sıra, hastanın hareket etmemesi ve nefes almaması bu nedenle önem taşımaktadır. Konvansiyonel tomografide sabit bir aks yada merkez etrafında x-ray tüpü ve kasetin hareket ettirilmesi ile film elde edilir. Böylece odaklanan yüzey yada anatominin küçük bir alanı net görüntü oluştururken daha yakın ve daha uzak bölgeler bulanık görülür. Bu teknik ile akciğerlerin 1 cm yada daha kalın kesitleri alınabilir. Koronal, sağıttal ve özellikle hiluslar için oblik kesitler alınabilir.

Akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde, kavitelerin ortaya çıkarılmasında ve kistlerden ayrımında, akciğerdeki soliter lezyonların kenarlarını incelemek, içlerindeki erime ve kalsifikasyonu araştırmak, arteriyovenöz malformasyonların ve bronş tıkanıklığının gösterilmesinde kullanılır.

Bilgisayarlı tomografinin yaygın kullanıma girmesiyle konvansiyonel tomografinin kullanımı çok azalmıştır.

*** TONİSİTE:**

Bir çözelti tarafından meydana getirilen ozmotik basıncın rölatif derecesidir. Genel olarak vücut sıvılarının ortalama % 0.9 NaCl çözeltisine eşit bir tonisitetleri vardır.

*** TONOFERRİN:**

Demir amonyum sitrat içerir. (3x1)kullanılır. Antiasitler, tetrasiklin, bikarbonat, fosfat, süt, yumurta ve çay demiri bağlamaktadır.

*** TONSİL & KANSER:**

Primer tonsil kanserleri, skuamöz veya andiferansiye tiptedir.

*** TONSİLLİT & KRONİK:**

Yılda 4-5 kez oluşan, antibiyotik kullanılmasını gerektiren ve çocuğun okula gidememesine neden olan hecmeler tonsilektomi yapılması gereğini düşündüren nedenlerdir.

*** TONSİLLOFARİNJİT:**

A grubu streptokoklar özellikle yakın temas durumlarında bir kişiden diğerine kolaylıkla geçebilir. Temas süresi uzadıkça bulaşma riski artar.

*** TONSİL METASTAZI:**

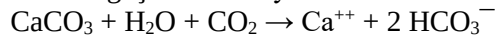
Tümörler nadiren tonsile metastaz yaparlar. En sık melanom tonsil metastazı yapmaktadır. Hipernefroma, meme kanseri ve bronkojenik kanser ise melanomu takip ederler. Mide ve pankreas karsinomunun da tonsile metastaz yapabileceği bildirilmiştir.

*** TOPRAK ALKALİ METAL:**

Peryodik cetvelde 2A grubunu oluşturan atomlardır. Bunlar atom numaralarına göre berilyum, magnezyum, kalsiyum, stronsiyum, baryum ve radyumdur. Toprak alkali metallerin atomlarını metal bağları bir arada tutar. 2A grubu elementler metalik özellik gösterirler, yani ısıyı ve elektriği iletirler, tel ve levha haline gelebilirler. Erime ve kaynama sıcaklıkları ametallerin erime ve kaynama sıcaklıklarından daha yüksektir.

Toprak alkali metallerin oksitleri suda az çözünür ve çözeltileri baz özellik gösterir. Toprak alkali metal oksitleri çok yüksek sıcaklıkta erirler. Mesela kireç adıyla bilinen kalsiyum oksit (CaO), kireç taşının (CaCO₃) 900 santigrad dereceye ısıtılması ile elde edilir: CaCO₃ → CaO + CO₂ . Kalsiyum oksitin suya katılması işlemine "kireç söndürme" denir. Oluşan kalsiyum hidroksit-Ca(OH)₂-ise sönmüş kireç adını alır. Kireç harcındaki kalsiyum hidroksit havadaki CO₂ ile tepkimeye girerek kireç taşına dönüşür ve sıvanın sertleşmesini sağlar: Ca(OH)₂ + CO₂ → CaCO₃ + H₂O

İçinde kalsiyum olan sular sabunu iyi köpürtmez. Çünkü kalsiyum sabunla kalsiyum stearat adı verilen az çözünen bir kompleks oluşturur. Toprak alkali iyonlarını içeren böyle sulara "sert sular" adı verilir. Yine de toprak alkali metaller suda az da olsa çözünürler. Tabiatte kalsiyum karbonat bulunan yerlerden geçen CO₂ 'li yeraltı suları bir miktar kireç taşıyı çözer:



Bu su yeryüzüne çıkınca basınç azalır ve CO₂ gazı dengeden ayrılır. Böylece denge sola kayar ve bir miktar CaCO₃ çöker. Bu olay Pamukkale 'ye adını veren sarkıt ve dikitlerin oluşumuna neden olur.

*** TORAKOPLASTİ:**

Yukarıdan aşağıya doğru 5-7 kostanın çıkarılmasıyla göğüs çeperi içeri çöker ve akciğerde kollaps meydana getirilir. Operasyon 3-4 haftalık aralarla 2-3 seferde tamamlanır. Her seansta 2-3 kosta rezeke edilir. Kot rezeksiyonu ile birlikte akciğer apeksinin aşağı doğru indirilmesi (apikoliz) lüzumludur. Torakoplastiden sonra oluşan anormal göğüs duvarı hareketleri bir mediastinal sarkaç hareketine yol açabilir.

*** TORAKOSKOPİ:**

Plevra hastalığında torasentez ve kapalı plevra biyopsisinin tanıdaki değeri % 35-60 iken torakoskopinin % 74-100 'dür. Torakoskopi, lokalize bir plevral hastalıkta torakotomiden kaçınmak için

yapılır. Toraks travması olgularında torakoskopi ile kanamanın yeri tesbit edilerek sütür konmakta veya koterize edilmekte, aynı zamanda plevra boşluğunda biriken kan da boşaltılmaktadır.

İşlem lokal veya genel anestezi altında uygulanabilir. Çapı 11 mm. olan Storz rijid torakoskopi plevral kaviteye bir trokar ve kanül aracılığıyla geçirilir. Plevral sıvı drene edilip patolojiye gönderilir. Plevral aralığa hava verilerek akciğer kollabe edilir ve bu şekilde plevra yüzeyi incelenir.

*** TORAKOSKOPİ & ENDİKASYON:**

- 1) Etiyolojisi bilinmeyen eksudatif plörezi
- 2) Etiyolojisi bilinmeyen plevral hastalık
- 3) Spontan pnömotoraks tanı ve tedavisi
- 4) Diffüz pulmoner hastalıkta parankim biyopsisi alarak tanıya ulaşmak
- 5) Plörodez (Talk, tetrasiklin, lazer)
- 6) Lokalize akciğer parankim lezyonlarının tanı ve tedavisi (segmentektomi, lobektomi gibi)
- 7) Rekürren pnömotoraks tedavisi (elektrokoter, lazer termokoagülasyon, bül ligasyonu, büllektomi, parietal plörektomi)
- 8) Pulmoner nodüllerin wedge rezeksiyonu
- 9) Perikard eksizyonu ve perikardiyal sıvı drenajı
- 10) Dorsal torasik sempatektomi, trunkal vagatomi
- 11) Apikal blebektomi
- 12) Hiler kitleden biyopsi
- 13) Özefajeal kitleden biyopsi
- 14) Mediastinal kist, kitle ve lenf bezi eksizyonu
- 15) Spinal apse drenajı
- 16) Mezotelyomanın evrelendirilmesi
- 17) Romatoid artritte torakoskopi önerilebilir. Çünkü kapalı biyopsiyle karakteristik histolojik değişiklikleri saptamak mümkün olmayabilir.
- 18) Bronkoplevral fistüllerin tanı ve tedavisinde
- 19) Fırsatçı enfeksiyonların tanı ve tedavisinde
- 20) Akciğer kanserinde evreleme için
- 21) Perikardiyektomi, perikard fenestrasyonu

*** TORAKOSKOPİ & KOMPLİKASYON:**

Hasarlı interkostal damardan hemoraji, hipertermi, ampiyem, hipotansiyon, cilt altı amfizemi, kardiyak aritmi, oksijen desatürasyonu, pnömotoraks, ölüm, spontan pnömotorakslılarda persistan hava kaçağı, mezotelyomanın işlemin yapıldığı toraks duvarına emplantasyonu

*** TORAKOSKOPİ & KONTRENDİKASYON:**

Kontrendikasyonlar genellikle görecelidir.

- 1) Plevra boşluk çapının 10 cm ‘den küçük olması
- 2) Yaygın plevral adezyonlar
- 3) Öksürük, hipoksemi, hipokoagülabilité (trombosit < 60.000 /mm³)
- 4) Pulmoner arter ortalama basıncının 35 mm.Hg ‘dan fazla olması
- 5) Son dönem pulmoner intersiyel fibrozis
- 6) Pulmoner arteriyovenöz anevrizma
- 7) Vasküler tümör
- 8) Kist hidatik
- 9) Son 6 ay içinde geçirilmiş myokard enfarktüsü, ciddi aritmiler

*** TORAKOSKOPİ & TARİHÇE:**

Endoskopik cerrahi ilk kez 1883 yılında Newman tarafından içi boş bir borunun distal ucuna küçük bir ampül yerleştirilen sistoskop ile başlamıştır. 1902 yılında Kelling tarafından bu aygıt bir köpekte plevral kavitenin incelenmesi için kullanılmıştır. 1910 yılında İsveçli bir profesör olan Hans Christian Jacobaeus modifiye bir sistoskop kullanarak plevral yapışıklıkları görerek ayırma işlemini gerçekleştirdi ve 1925 ‘de de ilk torakoskopik biyopsiyi aldı. İlk kullanıldığı yıllarda enfeksiyon riskinin fazla olması nedeniyle terk edilmiştir. Daha sonra akciğer tüberkülozunda kollaps tedavisinde plevral

yapışıklıkların açılması ve tam bir kollapsın sağlanması için yeniden gündeme gelmiştir. Antitüberküloz ilaçların tüberküloz tedavisine girmesi üzerine, akciğer tüberkülozunda kollaps tedavisi ile torakoskopi de gözden düşmüştür. 1970 'li yıllarda ise birçok araştırmacı tarafından primer olarak plevral hastalıkların teşhisi bazan de tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır. Bir grup araştırmacı ise diffüz intersisyel akciğer hastalıklarında akciğer biyopsisi yapabilmek için torakoskopi kullanmışlardır (Brambridge MV. Ann Thorac Surg 1993; 56: 610-4).

*** TORAKOTOMİ:**

Başlıca komplikasyonları ampiyem, bronkoplöral fistül ve kanamadır.

*** TORAKOTOMİ & ANALJEZİ:**

Torakotomi geçirenlerin % 75 'nde ilk 3 ayda kesi yeri tarafında zaman zaman şiddetli ağrılar olabilir. Bu ağrılar operasyon sırasında kesilen veya zedelenen (deri, kas, periost, interkostal sinir) dokularla ilişkilidir.

Torakotomi sonrası etkili analjezinin amacı, akciğer fonksiyonlarının klinik olarak belirgin hipoksemi ve hiperkarbiye sebep olacak şekilde düşmesini önlemektir. Analjezik rejim hastaların derin nefes alabilmesine, öksürmesine ve fizyoterapistlerle kooperasyonuna olanak sağlamalıdır.

Torakotomi sonrası ağrının giderilmesinde kullanılan geleneksel parantal narkotikler, solunum depresyonu, öksürük refleksinin inhibisyonu ve bulantı gibi birtakım komplikasyonlara neden olabilirler. Epidural narkotik kullanımı da dezavantaj ve komplikasyonlara sahiptir. Torakotomi ağrısının giderilmesinde nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, kriyoanaljezi, interkostal blokaj da kullanılabilir.

Plevral boşluk içine verilen lokal anesteziğin analjezik etkisine dair ilk rapor 1986 yılında iki Norveçli anesteziyolog Reiestad ve Strömskag tarafından yayınlanmıştır. Bu araştırmacılar kolesistektomi, böbrek operasyonu ve unilateral meme ameliyatı yapılan hastalarda 20 ml tek doz % 0.5 'lik adrenalini bupivakain solüsyonuyla 81 hastanın 78 'nde yaklaşık 10 saat süren tam bir analjezi elde etmişlerdir.

*** TORAKOTOMİ & KOMPLİKASYON:**

Torakotomi vital kapasitesi % 25-50 azaltır ancak bu olumsuz etkisi 2-6 hafta içinde normale döner. Torakotomi aynı zamanda interkostal kesi ve ağrı nedeniyle akciğer kompliyansında azalmaya ve solunum işinin artışına neden olur.

*** TORAKOTOMİ & TARİHÇE:**

Torakotomi aslında ampiyemi boşaltmak amacıyla ortaya çıkarılmıştır. 1940-50 'li yılların başları toraks cerrahisi için sessiz yıllar olarak bilinmektedir. Bu yıllarda akciğer tüberkülozunun tedavisi için torakoplasti, segmentektomi ve plombaj işlemleri geliştirilmiştir.

*** TORAKS & ABSE:**

Tüberküloz, Klebsiella, Salmonella ve Brucella enfeksiyonlarında göğüs duvarı abseleri görülebilir (Çakan A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1997; 11: 29-36).

*** TORAKS & ANATOMİ:**

Toraks bir koni şeklindedir ve geniş olan tabanı diyafragma ile sınırlanmıştır. Üst taraftaki dar aralığa operkulum denir. Göğüs kafesinin ön-arka çapı daima lateral çaptan dardır.

*** TORAKS & BT:**

Torakstaki bir lezyonun plevra veya pulmoner orjinli olduğunu açık bir şekilde gösterir. Plevral efüzyonla akciğer komprese olsa bile zemindeki hastalığı gösterebilir. Ampiyem-periferik akciğer apsesinin ayırımı yapar. Periferik yerleşimli bir akciğer tümörünün toraks duvarıyla ilişkisini ve olabilecek kosta destrüksiyonunu gösterir. Başlıca endikasyonları: Mediastinal opasitelerin dansitesi, boyutları, çevre dokuyla ilişkisini öğrenmektir. Mediastinal kitlenin yumuşak doku mu, vasküler mi yoksa yağ-kist dansitesinde olup olmadığına bakılabilir.

Tek bir asinüsün konsolide olması ile "asiner nodül" oluşur. Asiner nodüllerin çapı 4-8 mm olup kenarlarının nisbeten soluk olması ve yoğunluklarının düşük olması ile interstisyel nodüllerden ayrılır.

*** TORAKS & BT & LENFADENOPATİ:**

Maliyn mediastinal lenfadenopatinin değerlendirilmesinde toraks BT 'nin sensitivitesi % 85-95, spesifitesi % 65-75 'dir. Primer akciğer karsinomu olan bir olguda toraks BT 'de 1 cm 'den küçük lenfadenopatilerin metastatik olma ihtimali % 7-10 'dur. Diğer yandan BT 'de lenfadenopati gözlenmese de % 10 oranında peroperatif mediasten invazyonu saptanabildiği ifade edilmektedir. Diğer yandan toraks BT 'de 1 cm 'den büyük lenfadenopati saptanmışsa invazif yöntemlerle (mediastinoskopi, mediastinotomi) metastaz kesinleştirilmelidir. Çünkü 1 cm 'den büyük lenf bezlerinin % 30 'u reaktif çıkmaktadır.

*** TORAKS & CERRAHİ & KOMPLİKASYON:**

Erken ve geç dönemde plevral efüzyon, bronkoplevral fistül, ampiyem, frenik sinir paralizisi, sternum insizyonunun enfeksiyonu gibi komplikasyonlar toraks cerrahisi sonrası görülebilir.

*** TORAKS & FİZYOLOJİ:**

İnspirasyonda toraks anteroposterior, transvers ve longitudinal boyutlarda genişler. Bu 3 boyutlu volüm artışının sebebi inspirasyonda skalen ve interkostal kasların yukarı doğru kalkması ve diyafragmanın aşağı doğru inmesidir.

Akciğerlerin sönme eğilimine karşı toraksın genişleme eğilimi vardır. Toraks inspiyuma küçük bir direnç gösterirken kompresyona büyük rezistans gösterir. Artan akciğer volümüyle artan akciğer sertliği, akciğerin alabildiği en büyük hava volümünü gösterir (TLC). Azalan volümle toraks duvarının artan sertliği, zorlu ekspirasyonun son noktasını belirler ki bu da akciğerin rezidüel volümüne uyar. Akciğerlerin elastik kuvvetleri akciğer volümünü azaltmaya, göğüs duvarının elastik kuvvetleri ise arttırmaya yönelmiştir. İstirahat seviyesi amfizemde inspirasyon yönüne, fibroziste ekspirasyon yönüne doğru bir kayma gösterir.

*** TORAKS & FONKSİYON:**

Şekli ve hareket eksenlerinin yönünden dolayı, üst kostalar sternumu kaldırmak ve vertebralardan uzaklaştırmak suretiyle toraksı daha çok sagittal yönde genişletirler. Benzer şekilde alt kostalar da toraksı horizontal yönde genişletirler. Kasların bir kısmı vertebralara ve kafa kemiklerine tutunduğundan toraksa binen ağırlık azalmaktadır.

Kas distrofisi veya poliomyelitis 'de olduğu gibi solunum kaslarının göğüs duvarına uyguladıkları güçlerde bölgesel değişimler olduğunda, aşırı obezite veya kifoskolyozda olduğu gibi göğüs duvarının akciğerlerin genişlemesine karşı fazla direnç gösterdiği durumlarda, konsolidasyon, fibrozis ve atelektazide olduğu gibi akciğerlerin genişlemesine karşı bölgesel direnç arttığında, plevra boşluğunda sıvı yada hava toplanması ile akciğer baskıya uğradığı zamanlarda göğüs hareketleri azalır.

Bir akciğerde fibrozis veya atelektazi varsa, bu tarafta ekspirasyon sonunda intraplevral basınç daha düşük olacağı için mediasten aynı tarafa çekilir. Tersine plevra boşluğunda hava veya sıvı toplanmışsa ekspirasyon sonunda plevra içi basınç bu tarafta daha yüksek olacağından mediasten karşı tarafa doğru itilir.

*** TORAKS & KANSER:**

Göğüs duvarında en sık görülen maliyn tümör fibrosarkom ve kondrosarkomdur.

*** TORAKS & KİSTİK TÜMÖR:**

Toraks duvarındaki kistik tümör en sık olarak iki nedendendir:

- 1- İnterkostal aralıktan geçip derialtına ulaşan ampiyem
- 2- (Carie de cote): Kosta tüberkülozu: ampiyemden farkı basmakla kaybolmamasıdır. Yalnız kosta içinden köken alan Carie de cote basmakla bir miktar küçülür. Deri altındaki apseye yapışıktır. Apse olduğu için fistülleşmeye eğilimlidir. Bu yüzden derinin üzeri mordur.

*** TORAKS & PERKÜSYON:**

Perküsyon 18. yüzyılda Leopold Auenbrugger tarafından bulundu. 19. yüzyılda Corvisart tarafından tıpa adapte edildi. Akciğer içindeki bir dansitenin perküsyonla matitesinin alınabilmesi için bu oluşumun plevradan 2-3 cm. uzaklıkta olması gerekir. Toraks perküsyonunda lezyon küçükse veya göğüs duvarından 5 cm 'den daha uzaktaysa perküsyonla meydana çıkarılamayabilir.

Apekslerin perküsyonunda boyun kaslarının matitesi ile omuz matitesi arasında 4-6 cm. genişliğinde sonör bir alan bulunur. Bu alana Körnig istmusu denir.

*** TORAKS & RADYOTERAPİ & KOMPLİKASYON:**

Radyasyon fibrozisi ışın alanı ile sınırlıdır ancak tabloya bronşiyolitisi obliterans organizm pnevmonia eklenmişse ışın sahasının dışında da yama tarzı, fokal, bilateral konsolidasyon alanları oluşur. Bronş karsinomunda eksternal torakal radyoterapinin lokal rekürrens ve yayılımı sıktır (% 33-49).

*** TORAKS & TRAVMA:**

Toraks travmaları genel vücut travmaları arasında baş-boyun ve ekstremiteler travmalarından sonra üçüncü sıklıkta görülür ve travmaya bağlı ölümlerin ¼ 'ünü oluşturur. Trafik kazalarının sebep olduğu ölümlerin % 25 'i göğüs yaralanmalarıdır. Kaza esnasında kosta ve kırıkdağlar hiç etkilenmeksizin, göğüs kafesi ön-arka doğrultuda o kadar sıkılaşabilir ki sternum pratik olarak vertebralarla teması gelebilir. Bu durumda kosta kırıkları çoğunlukla aksiller alandadır. Eğer kompresyon yapan güç oblik doğrultuda isabet ederse, kosta kırıkları bir tarafta önde, diğer tarafta arkada yer alır. Göğüs kafesinin kompresyonu, özellikle yaşlı bir insanda, kostaların ön uçlarında 2 taraflı kırıklara sebep olur. Bu durumda kırıkla beraber kostokondral veya sternokostal kırıkdağ eklemlerde ayrılma meydana gelir.

Toraks travmaları acil torakotomi gerektirecek kadar ağır olabilmekle beraber sadece takiple müdahalesiz olarak da tedavi edilebilmektedir. Birçok toraks travmasında kapalı su altı drenajı gereklidir. Drene edilemeyen loküle hemotoraks varsa bu ilerde hapsolmuş akciğer, ampiyem ve fibrotoraks gibi komplikasyonlara sebebiyet verebileceğinden torakoskopi önerilmektedir (Temürtürkan K ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2002; 8: 59-66). Tüp torakostomiden 1000-1500 ml ve üzerinde kanaması olan hastaların acil torakotomi gerektirdiği kabul edilir. Penetran pulmoner yaralanmalarda oluşabilecek kanama pnömorafi ile tamir edildiğinde intrapulmoner hematoma ve buna bağlı komplikasyonlar ortaya çıkabilir (Oğuzkaya F ve ark. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 393-401).

*** TORAKS & TÜP:**

Drenaj tüplerinin silikon ve kauçuk olanları mevcuttur. Silikon toraks tüplerinin trokarlı olan ve olmayan tipleri bulunmaktadır.

*** TORAKS & ULTRASOUND:**

İşlemda B-mode ultrasound kullanılır.

*** TORAKS & VİBRASYON:**

Toraks vibrasyonu ilk kez 1761 yılında Viyana 'lı doktor Leopold Aunbrugger tarafından bulunmuştur. İyi bir gözlemci olan Leopold; babasının bira fiçilerinin dolu veya boş olduğunu parmaklarıyla vurarak anlamasından esinlenmiştir.

İçinde hava bulunan akciğerin normal perküsyon sesi rezonans'tır. Skapulunun ucundaki interkostal aralık 7. interkostal aralıktır. Normalde arkada 9. interkostal aralıkta akciğerlerin rezonansı biter ve karaciğerle dalağın matitesi başlar. Derin inspirasyonda rezonans 11. interkostal aralığa kadar iner.

*** TORASENTEZ:**

Genel olarak 7-8. interkostal aralıktan yapılır. Torasentez yapılacak olguda kanama eğilimi olmamalıdır. Torakosentez sırasında iğne kostaların üzerinden sokulmalıdır. Çünkü damar ve sinir paketi kosta altlarından gitmektedir.

Başlıca torasentez komplikasyonları: pnömotoraks (% 11), hemotoraks, reekspansiyon akciğer ödemi, enfeksiyon (% 2), vazovagal refleks (bradikardi, hipotansiyon), hemotoraks (interkostal arterin laserasyonu ile gerçekleşir), splenik veya hepatik laserasyon, lokal anesteziye bağlı komplikasyonlar, plevradaki tümörün yayılması ve nadiren hava embolisidir. Torasentezde reekspansiyon akciğer ödeminden sakınmak için bir defada maksimum 1000 cc boşaltılmalıdır.

*** TORASİK AMPİYEM:**

Makroskopik olarak plevral aralıkta pü bulunması durumudur.

BAKINIZ PLEVRA & AMPİYEM

*** TORASİK AORTA:**

Medulla spinalis 'i besler. Arkus aortada künt, torasik aortada penetran yaralanma sıktır.

*** TORASİK OUTLET SENDROMU:**

Torasik outlet sendromu toraksın üst çıkışında nörovasküler oluşumlara baskı sonucu değişik semptomlar kompleksidir. Başlıca iki tanedir. Birisi servikal kosta sendromu öteki ise skalenus antikus sendromudur. Tedavide transaksiller yolla uygulanan 1. kot dezartikülasyonu ve skalenektomi önemsenecek komplikasyon oranına rağmen mükemmel sonuç oluşturmaktadır.

*** TORSADES DE POİNTES:**

QT aralığının uzamasından sonra polimorfik ventriküler taşikardinin olduğu bir klinik sendromdur. Torsades de pointes, izoelektrik çizginin etrafında twist yapan QRS komplekslerinin amplitüdünün değişmesiyle karakterize bir ventriküler taşikardidir. Dakikada 200-250 vuruluk bir hız gösterir. Uzun QT sendromlu hastalarda sıktır. Tip 1 antiaritmikler, kinidin, amiodaron gibi antiaritmikler, psikotrop ilaçlar QT uzamasına yol açarlar. Bradikardi ve hipokalemi gibi predispozan nedenler çoğunlukta vardır. Tedavide intravenöz magnezyum tedavisinin oldukça etkili olduğu söylenmiştir.

*** TORTİKOLİS:**

Boyun eğriliğidir. Spazmodik tortikoliste düşük doz botulinum toksini kullanılmıştır.

*** TOXOPLASMA GONDII:**

Kesin konak kedigiller, ara konak insan dahil pek çok omurgalı canlıdır. Kedilerde akciğerler Toxoplasma 'nın bolca çoğaldığı bir organdır ve bu durum kedilerde nonproduktif öksürükle seyreden grip benzeri bir tablo ile karakterizedir. Kedi dışkı ile atılan ookistler insanlara en sık kontamine eller, su ve gıdaların alınmasıyla veya bradizoit içeren etlerin çiğ veya az pişmiş olarak yenmesiyle bulaşır. Toxoplasma gondii insidansı yaşla artmakta, cinsiyetler arasında farklılık görülmemektedir. Ajan AIDS hastalarında merkezi sinir sisteminden sonra en sık akciğeri tutar.

Pulmoner toksoplazmozis, doğumsal, bağışıklık sistemi normal kişilerde ve immüno-supresif olgularda olmak üzere 3 ayrı tabloda görülebilir. Olguların % 90 'nı asemptomatiktir. Toxoplasma gondii pnömonisinde intersiyel ve alveoler infiltratlar oluşur. Akciğer grafisinde en sık diffüz intersiyel infiltrasyon saptanırken bazı olgularda mikronodüler infiltrasyon, nodüler dansitelere, plevral efüzyona, kaviter infiltrasyona veya lobar pnömoniye ait görünüm göze çarpabilir. Akciğere ek olarak myokard ve beyin tutulmuş da dikkati çekebilir.

Tanı histolojik kesitlerde, balgam veya bronş lavaj sıvısında T. Gondii takizoitlerinin görülmesi, serolojik olarak özgül antikorların saptanması, bronş lavajının fare peritonuna inokülasyonu ve radyolojik görüntülemeyle konulabilir.

Tedavide yetişkinler için ilk 2 hafta 50 mg primetamin, sonra 2 hafta 25 mg primetamin + folik asid (10 mg/gün) + sulfadiazin (100 mg/kg/gün) kombinasyon tedavisi uygulanabilir. Bir başka alternatif ise 3 hafta boyunca trimetoprim sulfametoksazol kullanmaktır. Bu tedavide trimetoprim dozu olarak 3 mg/kg esas alınır. Hamile olgularda tanıdan doğuma kadar spiramisin 3x1 gram verilir. Yalnız bu tedavide fetal hasar riski yüksek ise ve aile bebeği her şartta istiyorsa yukarıdaki üçlü kombinasyon tedavisi uygulanır.

Hastalıktan korunmak için çiğ et ve et ürünleri tüketilmemeli, seropozitif veya immüno-supresif hastalara profilaksi verilmelidir. Elde yara veya kesi varsa et ürünleri ile çalışılmamalı, etler 66 °C 'de pişirilerek veya -20 °C 'de 2 gün bekletildikten sonra tüketilmelidir. Kedilere çiğ et verilmemelidir. Çiğ meyve ve sebzeler çok iyi yıkanmadan veya kabuğu soyulmadan yenilmemelidir.

*** TPA: Doku Polipeptid Antijen**

Bir tümör markırıdır. Gebelik, otoimmünite, respiratuvar ve ürogenital enflamasyonlarda pozitifleşebilir.

*** T-PA: Tissue plazminogen activator**

Tek bir polipeptid zincirinden meydana gelmiş, molekül ağırlığı 70.000 Dalton olan bir serin proteazdır. Fibrin yüzeyindeki sınırlı plazmik etkinin bir sonucu olarak, doğal t-PA hızla iki zincirli aktivatöre dönüşür. Bir zincirli ve iki zincirli formların in vitro amidolitik (NH₂ grubu içeren molekülün parçalanması) aktiviteleri farklı olmakla beraber gerçekte benzer fibrinolitik aktiviteye sahiptirler. t-PA'nın yarılanma ömrü 3-6 dakikadır. Fibrine bağlı t-PA'nın plazminojene yüksek afinitesi vardır. Pıhtının üzerinde plazmin oluşturduğundan plazmin kandaki alfa-2 antiplazmin'in etkisinden uzak kalır. Uygulamadan 2 saat sonra pıhtı lizisi yapar.

TPHA: Treponema Pallidum Hemaglütinasyon

*** TRAKEA & ANATOMİ:**

10-12 cm. boyunda, 15-23 mm. eninde, 16-20 kadar, açıklığı arkaya bakan, U şeklinde kartilajlara sahip fibromusküler bir tüptür. Hyoid kemik aracılığıyla kraniyuma fikse edilmiştir. C6 seviyesinde krikoid kartilajın altından başlayıp T4 seviyesinde ikiye ayrılır. Trakeanın alt yarısı intratorasiktir. Kesit alanı ovaldir. Hyalen kıkırdaklar ligamentum annularis'lerle bağlanmıştır. Kıkırdaklar dorsal bölge ve özefagus önünde bağ dokusu ve adelelerle yüzük gibi kapanarak membranöz arka duvarı oluşturur. Kıkırdaklar birbirlerine perikondriyumlarından uzanan fibröz bir dokuyla tutturulmuşlardır.

Trakea üst mediyastene girdikten sonra koroner planda 15 derece arkaya doğru yönelir. Önde manubriyumdan pretrakeal fasya aracılığıyla ayrılır. Pretrakeal fasya içinde vena thyroidea inferior vardır. Üst mediyastende sol innominat ven ve bunun altındaki arkus aorta, trakeanın ön komşuluğunda bulunurlar. Trakea arterlerini arteria thyroidea inferior, arteria torasica interna ve aortadan almaktadır. Sinirlerini ise nervus vagus, nervus rekürrens ve sempatik pleksustan alır.

Öksürük sırasında trakea, larinksin yukarı kalkması, diyafragmaların aşağı inmesiyle 5 cm. kadar uzayabilir ve lümeni 4/5 oranında daralabilir. Trakeanın uzayıp kısalabilmesini sağlayan elastik lifler kartilajların arka uçlarında bilateral longitudinal bantlar meydana getirirler. Yine yutma eylemi sırasında trakeanın tepesi 3 cm, bifurkasyon ise 1 cm. yukarı doğru çekilir. İnspirasyonda trakea öne doğru yer değiştirirken kaudal gerilimi de artar.

*** TRAKEA & ANOMALİ:**

Trakeal bifurkasyon seviyesi T5-T6'yı hatta bazan torakal 7. vertebrayı bulabilir. Trakea formasyonları kişiden kişiye çok büyük farklılıklar sergileyebilir. Kısa trakea'da trakeal kıkırdak halkalar 15'den azdır. Kısa trakeanın myelomeningosel olgularının % 36'sında görülebileceği Wells tarafından gösterilmiştir. Kısa trakea Digeorge anomalisi, hipoplastik sol kalp, konjenital kardiyovasküler hastalık, brevicollis (Klippel-Feil ve Jarcho-Levin sendromu), iskelet displazisine (Ellis-Van Creveld sendromu, Jeune sendromu, osteogenezis imperfekta, mezomelik dwarfizm, tip 2 akondrogenezis, Kniest sendromu, hipofosfatazya) eşlik edebilmektedir.

Bremer 1932'de bir insan embryosunda iki trakeal divertikülü göstermiştir. Bu divertiküller dallanabilir veya tübüler bir gelişim arzedebilir. Chiari adlı araştırmacı 1889'da yapmış olduğu 6000 otopside 5'nde trakeal divertikül gözlemiştir.

Trakea transvers çapının anterior çapa oranına trakeal indeks denir. Trakeal indeks 1'den büyükse "discord trakea", 1'den küçükse "kılıç kını trakea" denilir. Kılıç kını trakea, genellikle kronik sigara içicisi, yaşlı erkeklerde görülür. KOAH'la birlikteliği sıktır. İlk kez 1905'de Simmonds tarafından tanımlanmıştır. Kılıç kını trakea diyebilmek için mediyastinal kitle saptanmamalı, deformitenin intratorasik trakea dışında normal olması, trakeanın daralan kısmındaki kıkırdak halkalarda ossifikasyon var olmalıdır. Tedavide dilatasyon veya düzeltme cerrahileri yapılabilir (Gayaf M ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2002; 16: 109-12). Bu tip olgularda negatif basınçlı pulmoner ödem de gelişebileceği bildirilmiştir (Jacka MC et al. Anesthesiology 1999; 90: 1209-11).

*** TRAKEA & HİSTOLOJİ:**

Trakea duvarı: (1) müköz membran, (2) lamina propria, (3) submukoza, (4) tunika fibrokartilajinoza'dan oluşmaktadır. Submukoza, kartilajlı kısımlarda incelik ve bezler burada kıkırdakların arasında yerleşmiştir. Her iki hilus, inspirasyonda trakeanın uzaması sonucunda aşağı doğru iner.

* TRAKEA & KANSER:

Primer trakea tümörlerinin % 5-33 'ü papillom, fibrom, hemanjiyom gibi selim tabiattadır (Taştepe AE et al. Scand Cardiovasc J 1997; 32: 239-41). Adenoid kistik karsinoma trakeanın en sık primer tümörüdür bunu yassı hücreli karsinom izler. Üçüncü sırada silendromalar vardır. Silendromalar daha çok 1/3 üst kısımda görülürler.

Adenoid kistik karsinom erkek ve kadında eşit oranda görülür, sigara etiyolojik bir risk faktörü değildir. Yavaş büyüyen bir tümördür. Endobronşiyal olarak üzeri normal respiratuar epitel ile örtülü olabileceği gibi skuamöz metaplazi ve hemoptiziye yol açan ülserasyonlar görülebilir. Lokal semptomların ortaya çıkabilmesi için lümenin % 75 oranında daralması gerekir. Submukozal infiltrasyon yapma özelliğinden dolayı çoğu zaman cerrahi sınırdan tümör pozitifliğine yol açar. Bölgesel lenf bezlerini daha az tutmasına rağmen uzak metastaz yapar. Kemoterapi veya kortikoterapiye genellikle yanıt vermez. Radyoterapi biraz yarar sağlayabilir ancak etkili tedavi genellikle cerrahidir. Pozitif cerrahi sınırlar olsa bile en iyi palyasyon rezeksiyon ile sağlanır (Buduneli T ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1995; 9: 26-30).

* TRAKEAL BRONKUS:

Distal trakea lateral duvarından köken alan bir bronştur. Diğer adı domuz bronşudur. Bilindiği üzere domuz, deve, sığır, koyun, keçi ve zürafa gibi canlılarda sağ üst lob bronşu trakeadan köken alan bir bronş ile havalandırılmaktadır. Trakeal bronkus genellikle trakeal bifurkasyonun 2 cm üzerinde yer almakla birlikte bazan karinanın 6 cm üzerinden de ayrılabilir. Trakeal bronkusa bazı yazarların eparteriyel veya pre-eparteriyel bronkus adını verdiğini de görmekteyiz. 1880 yılında sağ eparteriyel bronkusu gözlemleyen ve insan akciğerinin asimetrik olduğunu ilk tarif eden araştırmacı Aeby 'dir. Sağ üst lobun anterior segmentine ait bronş bazan orta lob bronşundan köken almaktadır. Buna ise post-eparteriyel bronkus denilmektedir. Bu durum farkedilmezse rezeksiyon cerrahisinde önemli komplikasyonlara neden olabilir.

Trakeal bronkus bronkoskopik incelemelerin % 0.1-2 'sinde saptanır ve hemen her zaman sağ taraftadır. Sağdaki trakeal bronkus üst loba dallar verebilir, bazan ucunda havasız sekestre bir lob bulunabilir. Trakeal bronkusun havalandırdığı akciğer alanını bazan bir fissür çevreler. Bu durumda trakeal lobdan bahsedilir. Hollinger ve arkadaşları ise trakeal bronkusu olan bir olguda distalde hava-sıvı seviyesi veren kist oluştuğunu göstermişlerdir. Bazan tüm sağ üst lob trakeal bir bronkustan orjin alabilir.

Trakea sağ yan duvarındaki bronkus aksesuar veya ektopik olabilir. Trakeal bronkusun gözlendiği bir olguda sağ üst lobda 3 segment (anterior, apikal, posterior) varsa bu durumda trakeal bronkus "supernumerary" veya aksesuardır. Sağ üst lobda 2 segment bronşu varsa bu durumda sağ üst lob segment bronşlarından biri (genellikle apikal) "displaced" veya ektopik pozisyonundadır, diye düşünülür. Trakeal bronkus için "displaced" veya "supernumerary" sınıflaması ilk kez 1889 'da Chiari tarafından Prag 'da yapılmıştır. LeRoux adlı araştırmacı yaptığı 1000 bronkogramın % 3 'ünde sağ üst lobu ilgilendiren bronş anomalisi saptamıştır. En sık bulgu olarak apikal segmental bronkusun trakea veya sağ ana bronştan çıktığını bildirmiştir. LeRoux, bu anormal bronkusun olguların yarısında aksesuar veya "supernumerary" olduğunu gözlemiştir.

Bremer trakeal bronkusun oluşumunu embriyoner hayatta trakeal tomurcukların regrese olmamasına bağlamıştır. Bremer 80 insan embryosunun 4 'ünde (% 5) trakeal tomurcuk bulmuştur. Bu oranın genel popülasyonda trakeal bronkus insidansının çok üzerinde olması nedeniyle bu araştırmacı pek çok trakeal tomurcuğun regrese olduğunu düşünmüştür. Trakeal tomurcuğun regrese olmadığı olgularda trakeal divertikül veya trakeal bronkus oluşmaktadır. McLaughlin 'in trakeal bronkus bulduğu olguların birinde larinjeal diğerinde duodenal divertikül saptamış olması bu hipotezi desteklemektedir. Trakeal bronkusun oluşumundaki diğer bir teori ise normal embriyogenezis sürecinde meydana gelen bozukluklardır. Alescio ve Cassini trakeal epitelin içine bronşiyal mezenşimi implante ederek trakeal tomurcukların oluşumunu tetikleyebilmişlerdir.

Trakeal bronkus çoğu zaman rastlantısal bir bulgu olup genellikle klinik bir önemi yoktur. Ancak bazan rekürren pnömoni, nonobstrüktif bronşektazi ile beraber olabilir. Trakeal bronkus içinde adenom ve gerisinde postobstrüktif pnömoni gelişebilir. Trakeal bronkusa trakeal stenoz eşlik edebilir. Yalnız bu stenoz pek çok olguda minimal olup tüm üst lob trakeal bronkus tarafından havalandırılabilir. McLaughlin ve arkadaşlarının serisinde olguların yarısında sağ üst lobun 3 segmentinin de trakeal bronkustan köken aldığı (displaced lobar bronchus) saptanmıştır.

McLaughlin ve arkadaşları respiratuar semptomlar nedeniyle bronkoskopi endikasyonu konulan 412 çocuğun % 2 'sinde trakeal bronkus bulmuşlardır. Bu çalışmada trakeal bronkusu olan 18 çocuğun 9 'nda rekürren pnömoni, 6 'sında stridor saptanmış olup 18 çocuğun 14 'nde yandaş konjenital anomaliler (kosta anomalileri, trakeo-özefajeal fistül, Down sendromu) gözlenmiştir. Bronkografi yapılan 5 olgunun 4 'nde trakeal bronkusun stenotik veya bronşektatik olduğu izlenmiştir. Yalnız bu olgularda aberran trakeal bronkus için yapılan cerrahik prosedür sonrasında diğer loblarda da rekürren pnömoniler ortaya çıkmıştır. Trakeal bronkus belki bir grup olguda halen tanımlanmamış konjenital anomaliler ile beraber olabilir.

Trakeal bronkus çok nadiren solda olabilir. Yalnız bu durumda ilgili bronş trakeadan çok sol ana bronşun lateral duvarında yer almıştır. Sol trakeal bronkusun nedeni genellikle apikoposterior segment bronşunun yer değiştirmesidir. Soldaki trakeal bronkusun erkeklerde çok daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Sol trakeal bronkus hava hapsi, bronşektazi veya lenfanjiyektaziye yol açabilmektedir. Hatta bazı araştırmacılar bu ektopik bronkusun sol ana pulmoner arterde kompresyona neden olabileceğini iddia etmektedirler.

Trakeal bronkusun varlığı anormal bir arteriyel ve venöz çatı değişikliğine sebebiyet verebileceğinden cerrahik prosedürde dikkatli olunmalıdır. Down sendromlu bir olguda rekürren pnömoni nedeni olarak ilk akla gelen aspirasyon ve sekresyonların zor temizlenmesidir. Ancak McLaughlin bu olgularda trakeal bronkusun da araştırılması gerektiğini ifade etmiştir (Gönlügür U, Akciğer Arşivi 2002; 2: 86-8).

*** TRAKEİT:**

İnspirasyon sırasında retrosternal yanma tarzında ağrı duyulabilir. Bunun nedeni mediasteninin sinirden zengin olmasıdır.

*** TRAKEOBRONKOMEALİ: MOUNIER-KUHN SENDROMU . TRAKEOBRONŞEKTAZİ . TRAKEAL DİVERTİKÜL . TRAKEOBRONKOPATİ . TRAKEOBRONKOPATİA MALASİA . TRAKEOEKTOZİS .**

Trakea ve major bronşların düz kas ve elastik dokusunun primer atrofisidir. İlk kez 1838 'de Rokitansky, 1897 'de Zylarz ve 1929 'da Kaufman tarafından otopsi vakalarında trakea ve ana bronşların normalden çok daha geniş olduğu görülmüş, 1932 'de de Mounier-Kuhn tarafından tanımlanmıştır. Türkiyede ilk vaka 1964 'de Samur 'a aittir. 1973 yılına kadar Batesen ve Woo-Ming literatürde 55 vaka saptamışlar ve bunlara kendilerinin iki vakasını ilave etmişlerdir. Champel ve Young bronkoskopik olarak zorlu ekspirasyon ve öksürük boyunca trakeobronşiyal kollapsı gözlemişlerdir.

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ile karakterizedir. Takeobronşiyal ağacın elastik ve müsküler liflerindeki konjenital bir defekte ve trakeal duvardaki myenterik plexus yokluğuna bağlanmıştır. Bir kısım araştırmacı ise hastalığın familial olduğunu ve otozomal resesif geçiş gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Hastalık erkekte sıktır. Sıklıkla bilateral sakküler bronşektazi vardır. Tanı genellikle orta ve ileri yaşlarda konulabilmektedir. Posteroanterior akciğer grafisinde trakea hava sütununun genişlediği gözlenir. Solunum fonksiyon testlerinde tidal volüm ve hava akım hızları azalmış, ölü boşluk hacmi artmıştır. Bronkografik incelemede; trakeal halkalar veya transvers kas demetleri arasından tarak tırnağı şeklinde divertiküller sık olarak görülür.

*** TRAKEOBRONŞİT:**

Çocukluk ve yaşlılıkta sıktır. Öksürük önceleri nonproduktif iken daha sonra produktif hal alır. Presternal bölgede çoğunlukla nefes alma ve öksürükle artan ağrılı yanma hissi vardır. Hemoptizi görülebilir. Etken Rhinovirus ise ateş pek olmaz. İnfluenza, Adenovirus veya Mycoplasma pneumonia ise ateş sıkça vardır.

*** TRAKEOBRONŞİYAL STENT:**

İdeal endikasyon stenoz uzunluğu kısa (2-3 kartilaj boyu) darlıklardır. Stentlerin tıkanma, yerinden kayma ve granülasyon dokusu gibi komplikasyonları vardır.

*** TRAKEOÖZEFAJEAL FİSTÜL & ETİYOLOJİ:**

Erişkinlerde ilk trakeo-özefajeal fistül vakası 1929 yılında post-mortem çalışma ile gösterilmiştir. Erişkinlerde rastlanan özefago-respiratuar fistüllerin büyük çoğunluğu akkizdir. Trakeo-özefajeal

fistülün konjenital orjinli olduğunu gösteren kriterler değişiklik göstermekle beraber, fistülün epitel yapısı, submukozada kas liflerinin oluşu, fistül yolunun oblik olarak aşağıdan yukarıya ve önden arkaya doğru uzanışı ile fistül bölgesinde iltihabi reaksiyon, neoplastik gelişme ve yabancı cisim travmasının olmayışı gibi ortak karakterler tüm otoriteler tarafından kabul edilmektedir.

Özefagus tümörlerinde trakeoözefajeal fistül görülme oranı % 4.5-13 arasında, bronş kanserlerinde ise % 0.3 oranında görülür (Çağlayan B ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 1997; 3: 69-72).

*** TRAKEOÖZEFAJEAL FİSTÜL & KLİNİK:**

Malign hastalıklara bağlı trakeoözefajeal fistüllerin % 10 'u asemptomatiktir (Burt M et al. Ann Thorac Surg 1991; 52: 1222-9). Malign trakeoözefajeal fistüller en sık trakeada sonra da sol ana bronşta yer almaktadır. Ölüm, genellikle aspirasyon pnömonisi ve sepsistendir. Tedavi palyatiftir. Radyoterapi, kemoterapi, fibrin yapıştırıcılar, özefajeal by-pass denenebilir.

*** TRAKEOÖZEFAJEAL FİSTÜL & KONJENİTAL:**

Hastaların çoğunda semptomlar erken çocukluk döneminden itibaren vardır. Öksürüğün beslenme sırasında veya yutkunurken olması karakteristiktir. Trakeoözefajeal fistül, 4000-5000 canlı doğumda bir görülen bir konjenital anomalidir. Sıklıkla özofajeal atrezi ile birlikte görülür, bu nedenle hayatın ilk günlerinde tanı konulup tedavi edilmezse ölümcül seyreder. Bunun bir istisnası, özefajeal atrezi ile birlikte olmayan "H" tipi fistüldür. Bu hastalar geç çocukluk çağı yada erişkin çağa kadar tanı konulamadan yaşayabilirler. H-tipi fistül yolunun oblik seyretmesi nedeniyle yutma sırasında ilerleyen peristaltik dalganın yada lokmanın özefagus ön duvarını fistüle doğru iterek lümeni kapadığı öne sürülmektedir. Bu mekanizma katı gıdaların sulu gıdalara göre niçin daha iyi tolere edildiğini açıklayabilir. Erişkin çağa kadar tanı konulmadan yaşayabilen, H tipi fistüller olan hastalarda ise sıvı gıda alımından sonra öksürük, hemoptizi, retrosternal ağrı ve tekrar eden pnömoni atakları meydana gelebilir.

Çocukluk çağında trakeoözefajeal fistülü cerrahi olarak onarılmış olan hastalarda, ameliyat sonrası en sık karşılaşılan komplikasyon, trakeanın kıkırdak halkalarının bozulması ve membranöz kısımdaki görece artış nedeniyle ortaya çıkan trakeomalazidir. Böyle hastalarda metalik tarzda öksürük ortaya çıkar, tekrarlayan bronşit ve pnömoniler görülebilir. Nadiren de trakeomalazi nedeniyle hayatı tehdit eden apne atakları gözlemlenebilir. Bütün bu komplikasyonlar yaş ilerledikçe azalır ve erişkin çağa gelindiğinde tamamen ortadan kalkabilir. Ameliyat sonrası, hastada özofagus motilitesindeki bozukluk nedeniyle disfaji, özofajit ve gastroözofageal reflü gibi sorunlar görülebilir. Bunlar erişkin çağda da devam eder (Doğru D. Toraks Dergisi 2004; 5: 1-7). Çocukluk döneminde trakeoözefajeal fistül nedeniyle cerrahi uygulanan ve erişkin çağa gelen 248 hastayı değerlendiren Chetcuti ve arkadaşları (BMJ 1988; 297: 344-6), hastaların yarısından fazlasında günlük gastrointestinal sorunlar bulunduğunu, bunlar arasında en sık yutma sorunuyla (% 53 hastada) karşılaşıldığını, sadece dörtte birinde solunum sistemine ait sorunlar görüldüğünü ve bu sorunların hiçbirinin hastaların hayatlarını önemli ölçüde etkilemediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, erişkin çağa ulaşan hastaların % 9 'unda her gün öksürük, % 8 'inde produktif ve bir aydan uzun süren öksürük, % 26 'sında nadiren hışıltı ve % 14 'ünde yılda 1 kez bronşit tarif edilmiştir. Aynı grup hastada solunum fonksiyon testlerine bakıldığında FEV1 ve FVC 'nin normal olduğu ancak rezidüel volümün arttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da trakeoözefajeal fistül onarımı yapılan hastaların uzun dönem izlemelerinde histamin provokasyon testinin % 22 oranında pozitif olabileceği gösterilmiştir ancak bu sonuçlar ve hışıltı arasında bir ilişki saptanmamıştır (Couriel JM et al. Acta Paediatr Scand 1982;71:973-8). Trakeoözefajeal fistül ameliyatı yapılan hastalarda uzun dönemde, rezidüel özofagus disfonksiyonundan dolayı akciğere rekürren aspirasyonlar da tarif edilmiştir. (Doğru D. Toraks Dergisi 2004; 5: 1-7).

En değerli tanı yöntemi özefagografidir. Tedavisi cerrahidir. Erişkinlerde H-tipi trakeo-özefajeal fistülün başarıyla kapatılması 1939 yılında gerçekleşmiştir. Fistül toraks içinde yer alıyorsa veya beraberinde akciğer rezeksiyonu gerekiyorsa (apse, bronşektazi) torakotomi, fistül toraks girişinde veya daha yukarıda ise servikal insizyonla yaklaşım daha uygundur. Fistül özefagusa yakın kesilmeli ve özefagus 2 sıra dikilerek kapatılmalıdır. Membranöz trakeayı onarmak için fistülün duvarını dikmek yeterlidir. Rekürren fistülleri önlemek için özefajeal uç üzerine plevra örtülmelidir.

*** TRAKEOSTOMİ:**

İkinci veya üçüncü kıkırdak hizasından yapılmalıdır. Anatomik ölü boşluğu % 60 azaltır. Mortalitesi % 3 'dür.

Erken komplikasyonları kanama (% 5-10), pnömotoraks (% 5), pnömomediasten, ciltaltı amfizemi (% 13), enfeksiyon (% 30), sepsis; Geç komplikasyonlar skar ve granüloma oluşumu, trakeal stenoz, trakeal dilatasyon, trakeo-özefajeal veya trakeo-arteriyel (innominat arterle) fistüldür (% 1 'den azdır).

Uzun dönem trakeostomisi olanlarda trakeobronşiyal ağaçta enterik gram-negatif basil görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (Niederman MS et al. Chest 1984; 85: 39-45). Trakeostomi, Acinetobacter kolonizasyonu için bağımsız bir risk faktörüdür (Mah MW et al. Am J Infect Control 2001; 29: 284-8).

*** TRAMADOL:**

Sinir sonlanmalarında noradrenalin ve 5-hidroksi triptamin 'in geri alınımını inhibe ederek nonopioid etki oluşturur ve mü tip opioid reseptörlerine zayıf bağlandığından, solunum depresyonu oluşturmayan bir analjeziktir. Tramadolün klinik olarak etkili analjezik dozları morfin dozlarının 5-10 katıdır (Lehmann KA. Drugs 1997; 53: 25-33).

*** TRANDOPRİL:**

Anjiyotensin konverting enzim inhibitörüdür. Mutlak biyoyararlanımı % 40-60 'dır. Aktif metaboliti trandoprilat 'tır. Trandolapril 'in proteinlere bağlanma oranı % 80, trandoprilatın ise % 94 'tür. Kullanıma başladıktan sonra 4 gün içinde steady-state durumuna erişilir. Ağır hipotansiyon, böbrek yetmezliği, anjiyonörotik ödem, nötropeyi yapabilir.

*** TRANSAMİNAZ:**

Aspartat + alfa-keto glutarat → SGOT → glutamat + okzaloasetat
Alanin + alfa-keto glutarat → SGPT → glutamat + pyruvat

SGOT kalp, karaciğer, iselet kası, böbrek ve eritrositte bulunabilirken SGPT nisbeten karaciğere özgüdür. Kalp yetmezliği olanların % 75-90 'nda transaminazlar normal düzeylerde. SGOT hem sitoplazmik hem mitokondriyal bir enzim iken SGPT sitoplazmada bulunmaktadır.

Transaminaz yüksekliliği toksik veya enflamatuvar karaciğer hastalığının bir göstergesidir. Transaminaz artışı klinik semptomlardan 1-2 gün veya hafta önce meydana gelmektedir. Patolojik hallerde normal serum düzeyinin 50-100 katına ulaşabilirler. Viral hepatitte SGPT artışı SGOT 'un önünde iken siroz ve karaciğer karsinomunda tam tersinedir. Elektrik ve sıcak çarpmasında SGOT ve SGPT artar.

*** TRANSBRONŞİYAL BASINÇ:**

Havayolu basıncından plevra basıncının çıkartılmasıyla elde edilir. Yaklaşık (+5 cm.H₂O) gibi bir değerdedir. Yani havayollarımız 5 cm.H₂O 'luk bir basıncın etkisiyle açık halde tutulmaktadır. İnspirasyon sırasında intratorasik ve intrapulmoner basınçların her ikisinde de 2 cm.H₂O kadar düşme meydana gelir ve hava akımı başlar. İnspiryum sonunda akım yeniden sıfır olur ve 8 cm.H₂O 'luk bir transmural havayolu basıncı bulunur. Pasif bir ekspiryumda intrapulmoner basınç pozitifleşir. Yani atmosfer basıncının üzerine çıkar. Bu esnada transbronşiyal basıncın düşmesiyle beraber havayollarının çapı tekrar azalmaktadır. Zorlu bir ekspiryum sırasında ise hem intrapulmoner hem de intratorasik basıncın her ikisi de atmosfer basıncının üzerine çıkmaktadır. Akım direnci nedeniyle bronş içi basınç havayolları boyunca değişmektedir.

*** TRANSBRONŞİYAL BİYOPSİ:**

1965 yılında rijid bronkoskop, 1974 yılında fleksibl bronkoskop ile uygulamaya girmiştir. Hasta yatar pozisyonda iken bronkoskopun içinden hasta ağrı duyana kadar biyopsi pensi ilerletilir. Ağrı duyduğunu söyleyince 1-2 cm geri çekilip pens açık bir şekilde dirençle karşılaşınca dek itilir. Hastaya zorlu bir ekspirasyon yapması söylenir. Pens kapatılarak dışarı çekilir. Transbronşiyal biyopsi bronkoskopik materyal alma teknikleri içinde en invazif ve en yüksek morbiditeye sahip olan yöntemdir. Her olguda yarar-zarar hesabı yapılarak uygulanmalıdır. Diffüz lezyonlarda alt lobdan, lokalize infiltrasyonlarda ilgili bölgeden 4-6 biyopsi örneği alınmalıdır. Yüksek komplikasyon oranı nedeniyle orta lobtan transbronşiyal biyopsi alınmaması önerilmektedir. İşlem mümkünse fluoroskopi altında yapılmalıdır.

İmmüno-supressif olgularda diffüz akciğer hastalıklarında transbronşiyal biyopsi tercih edilmelidir. Başlıca endikasyonları: Granülomatöz pnömonitis, tüberküloz, sarkoidozis, metastatik veya lenfanjitik karsinomatoz, alveoler cell karsinom, vaskülit, histiyositozis-X, eozinofilik pnömoni, alveoler proteinozis, Pneumocystis carinii pnömonisi, pulmoner hemosiderozis, pulmoner lösemik veya lenfomatöz infiltrasyon, Goodpasture sendromu. Transbronşiyal biyopsiyle mikobakteriler için doku alınabilir. Asidorezistan bakteri bulunamayan aktif akciğer tüberkülozluların yarısında transbronşiyal biyopsiyle pozitif sonuç alınır (Altın S ve ark. Tüberküloz ve Toraks 1996; 44: 193-7). Beraberinde bronkoalveoler lavaj da yapılırsa tanı duyarlılığı % 90 'a çıkar. Başka bir çalışmada balgamda asidorezistan basil negatif hastaların % 30 'na transbronşiyal biyopsi ile tanı konulabilmiştir (Wallace JM et al. Am J Med 1981; 70: 1189-94). Yine CMV 'deki intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri transbronşiyal biyopsi ile saptanabilir. Diffüz akciğer hastalıklarında % 62-85 oranında tanı koydurtan bir işlemdir (Karasu I ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1999; 13: 1-7). Bu yöntemi 1963 yılında ilk kez uygulayan Andersen H ve Fontana RS (Chest 1972; 62: 125) 450 diffüz akciğer hastalıklı olgunun % 84 'ünden patolojik tanı elde edebilmiştir. Sarkoidozda transbronşiyal biyopsiyle % 60-90 tanı konulur.

Alınan örneğin küçüklüğü ve komplikasyon insidansının % 27 oluşu en büyük dezavantajdır. Transbronşiyal biyopsi ile 25-50 alveol örneklenebilirken bronkoalveoler lavaj ile 1 milyon alveol örneklenebilir. İntersisyel akciğer hastalıklarında transbronşiyal biyopsinin değeri oldukça düşük olduğu için bu olgular doğrudan açık akciğer biyopsisine gönderilebilirler.

En sık görülen komplikasyon pnömotorakstır (% 0-19). Bu olguların % 40-50 'sine kapalı su_ altı drenajı uygulanır. 50 ml 'yi aşan kanama olguların ancak % 1 'nde görülür. Transbronşiyal biyopsiye bağlı kanamayı durdurmak için 1/20.000 'lik adrenalinden 5 cc. yeterlidir.

*** TRANSBRONŞİYAL İĞNE ASİRASYONU & ENDİKASYON:**

Başlıca endikasyonları:

1- Tanı amaçlı

- a. Submukozal gelişim gösteren tümörler
- b. Nekrotik endobronşiyal tümörler
- c. Forseps biyopsi ile masif hemoptizi gelişebilecek lezyonlar
- d. Tanısı konmamış mediastinal veya hiler lenfadenopatiler

2- Evreleme amacıyla: Tanısı konulmuş malinyitelerde mediastinal tutulumun ispatı için

3- Cerrahi rezeksiyon sınırı tayini

Transbronşiyal iğne aspirasyonu kardiyopulmoner rezervi sınırda olan hastalarda mediastinal evreleme için kullanılabilir. Mediastinoskopi ile ulaşılması güç olan subaortik ve posterior subkarinal lenf bezlerinden materyal almayı mümkün kılar. Ancak transbronşiyal iğne aspirasyonunun mediastinoskopi, mediastinotomi ve torakotomi gibi invazif cerrahi evreleme yöntemlerinin yerini alan değil, bunların birbirini tamamlayan metodlar olduğu unutulmamalıdır.

*** TRANSBRONŞİYAL İĞNE ASİRASYONU & TARİHÇE:**

Transbronşiyal iğne aspirasyonu önce rijid bronkoskop ile ilk kez 1958 yılında Schipetti tarafından tanımlanmış, 1963 'de Versteegh ve Swierenga tarafından 250 olgu üzerinde uygulanmıştır. 1978 yılında Wang KP ve arkadaşları (Am Rev Respir Dis 1978; 118: 17) tarafından paratrakeal tümörlerde özefagus varis iğnesi kullanılarak transtrakeal aspirasyon yapılmıştır. Daha sonraki yıllarda Wang, Pauli, Shure, Schenk ve Harrow gibi araştırmacılar bu işlemi fiberoptik bronkloskopa uyarlamışlardır (Wang KP. J Bronchol 1994; 1: 116-22).

*** TRANSBRONŞİYAL İĞNE ASİRASYONU & TEKNİK:**

Transbronşiyal iğne aspirasyonu ile invazif evreleme için Wang 'ın haritasında önerdiği 11 bölgeden materyal alınır. Sitopatoloğun bronkoscopiye eşlik etmesi tanı oranını artırır. Bronkoscopide basının görüldüğü ve bilgisayarlı tomografide lenfadenomegalinin bulunduğu bölgeden biyopsi alınmalıdır. Bronkoskopun ucu ile aspirasyon yapılacak yere mümkün olduğu kadar yaklaştıktan sonra iğne kılıfından çıkartılmalı ve iğnenin ucunun havayoluna tamamen battığı hissedildikten sonra aspirasyon uygulanmalıdır. İğnenin tamamen batmasını sağlamak için bronkoskopun ucundan destek alınabileceği gibi hastadan öksürmesi de istenebilir. Hatalı örnek alımını azaltmak için her aspirasyon

bölgesinden en az 3 aspirasyon yapılmalıdır. Bazı araştırmacılar maksimum sonuç alabilmek için en az 4 (Popovich J et al. Am Rev Respir Dis 1982; 125: 521-3), hatta 5 biyopsi yapılmasını önermektedirler (Gellert AR et al. Thorax 1982; 37: 684-7).

*** TRANSFER FAKTÖR:**

Suda eriyen, diyalize olabilen, molekül ağırlığı 10.000 Daltonun altında, protein olmayan, ısıya dayanıksız bir polipeptid.

*** TRANSFERRİN:**

Karaciğerde sentezlenen, demir bağlayan, glikoprotein yapıda bir negatif akut faz reaktanıdır. Transferrin aynı zamanda hegzozamin, siyalat ve fukoz taşıyan ve HEM molekülü başına 2 atom demir bağlayan bir glikoproteindir. Ferri demir (Fe^{+++}) transferrine sıkıca bağlanır. Seruloplazmin ferro demiri ferri haline dönüştürerek transferrin yapısına katılmasını hızlandırır. Transferrine bağlı demir hemoglobin sentezinde kullanılmak üzere kemik iliği tarafından tutulur. Kronik enfeksiyonlarda transferrin düzeyinin azalmasına bağlı olabilen "kronik hastalık anemisi" ortaya çıkar.

*** TRANSKORTİN:**

Spesifik olarak kortikosteroid bağlayan bir globulindir. Dolaşımdaki kortizol ve prednisolon 'un % 95 'ni bağlar. Diğer sentetik kortikosteroidler ise albümine bağlanırlar.

*** TRANSKRİPSİYON:**

DNA zincirinin başlangıç geninin hemen önündeki nükleotid dizisine protomer denir. RNA polimeraz bu protomeri tanıyacak özgün komplemanter yapıdadır ve ona tutunur. Daha sonra DNA zincirini bir dönüş kadar düzelterek, iki zincirin sarmal bölgesine kadar birbirinden ayrılmasına neden olur. RNA polimeraz, DNA zinciri boyunca hareket edip hareketin her aşamasında 2 DNA zincirini birbirinden ayırır. Bu esnada RNA nükleotidler DNA bazlarıyla hidrojen bağları kurarlar. İşte tam bu anda gelen RNA polimeraz nükleotidlerdeki 2 fosfat kökünü ayırıp çok büyük oranda enerji açığa çıkarır. Bu enerji, nükleotidde geri kalan fosfatın büyüyen RNA molekülünü ucundaki ribozla kovalan bağ oluşturması için kullanılır. RNA polimeraz genin sonuna gelince "zincir sonlandıran dizi" ile karşılaşır. Bu, RNA polimerazın kopmasına neden olur. RNA polimeraz tekrar kullanılmak üzere başka bir yere tutunur. Komplemanter DNA zincirinin afinitesi RNA 'dan fazla olduğu için RNA zinciri gevşer ve 2 DNA zinciri birbirine bağlanır. Nükleoplazmaya serbestlenen yeni RNA molekülünde birçok istenmeyen nükleotid vardır. Tüm RNA zincirinin 5/6 'sı istenmeyen materyaldir. Bunlar bir seri enzimlerle temizlenir.

*** TRANSPLANTASYON & AKCİĞER:**

Akcığer transplantasyonundan sonra bronşiyal sirkülasyon iptal edilse bile pulmoner dolaşım akciğere gerekli besini sağlar.

*** TRANSPLANTASYON & AKCİĞER & DONÖR:**

Transplantasyon için saptanan vericilerin ancak % 15-20 'sinin organları kullanılabilir. Organ bulunması ile ilgili sorunlar başta kalp olmak üzere diğer alanlarda verici yaşı yukarı çekerken akciğer transplantasyonunda 2000 yılı itibariyle böyle cüretli yaklaşımlar görülmemektedir. Akciğer transplantasyon vericisinin yaşı 55 'in altında olmalıdır. Donörde akciğer hastalığı, akciğer travma öyküsü veya aspirasyon şüphesi olmamalıdır. Vericilerin çoğunun beyin ölümü sebebi travma olduğundan pulmoner kontüzyon ve aspirasyon şüphesi akciğer transplantasyonunda kısıtlayıcı faktörler olarak değerlendirilmektedir. Aspirasyon veya enfeksiyon şüphesi varsa bronkoskopi yapılarak enfeksiyon ekarte edilmelidir. Vericinin akciğer grafisi ve bronkoskopisi normal olmalıdır. 3 günün üzerindeki entübasyonlar enfeksiyon lehine değerlendirilmelidir. Kardiyak donörlerin sadece % 25 'i aynı zamanda akciğer donörüdür (Egan TM et al. Ann Thorac Surg 1993; 55: 1453-9).

Sistemik sirkülasyonu yeni durmuş bir donörden akciğer çıkartılmadan önce ventilasyona devam edilmesi akciğer dokusunun korunmasına yardım etmektedir. Postmortem nitrojenle yapılan ventilasyon bile aynı etkiyi sağlamaktadır. Bunun nedeni muhtemelen karbondioksitin ortamdan uzaklaştırılmasıdır (Ulicny KS jr et al. Ann Thorac Surg 1993; 55: 1185-91).

Hepatit B, hepatit C, CMV, HIV, sifilis ve ABO grup uyumu araştırılması gereken noktalardır. Vericiye masif kan transfüzyonu yapılması HIV testinde yanlış negatifliğine neden olabilir. ABO uyumsuzluğu ise rölatif bir kontrendikasyondur.

Alicıların çoğunluğu özellikle akciğer fibrozisli hastaların vücut yapısının küçüklüğü göz önüne alındığında organ ölçülerinin uyumsuzluğu sorun olarak görülmesine karşın pnömoreduksiyon ve diyafragmaya yönelik girişimlerle bu sorunun üstesinden gelinebilmektedir. Buna karşılık amfizemli hastalarda göğüs kavitesi büyümüş olduğundan büyük organlar kullanılabilir. Küçük organ kullanılması postoperatif dönemde plevral efüzyona neden olabilir. İdeal bir akciğer donörünün % 100 oksijen inhalasyonu PaO₂ > 300 m.Hg olmalıdır.

*** TRANSPLANTASYON & AKCİĞER & ENDİKASYON:**

Restriktif patojilerde tek taraflı, obstrüktif patolojilerde kardiyak fonksiyonlar normale çift taraflı akciğer transplantasyonu önerilir. Terminal dönem KOAH, kistik fibrozis, idiyopatik pulmoner fibrozis, primer pulmoner hipertansiyonda akciğer transplantasyonu yapılabilir.

*** TRANSPLANTASYON & AKCİĞER & KOAH:**

Dünyadaki tüm akciğer transplantasyonu uygulamalarının yaklaşık % 40 'ı KOAH nedeniyledir. KOAH 'ta daha çok tek akciğer transplantasyonu uygulanmaktadır. Transplantasyon olgularında sağkalım oranı birinci yıl sonunda % 75, üçüncü yıl sonunda % 60 'dır.

*** TRANSPLANTASYON & AKCİĞER & KOMPLİKASYON:**

Olguların önemli bir bölümünde geç dönemde bronşiyolit obliterans gelişir. Bunun kronik rejeksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir ve çoğu olguda tekrarlayan akciğer enfeksiyonları öyküsü bulunur. Diğer yandan kronik rejeksiyondan CMV enfeksiyonunun da sorumlu olabileceği söylenmektedir. Graft-versus-host reaksiyonu nedeniyle irreversibl küçük havayolu obstrüksiyonu ile seyreden bronşiyolit obliterans gelişmesi sık yenileyen alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir.

Akcığer-kalp transplantasyonu yapılan olgularda rejeksiyon tanısı için endomyokardiyal biyopsi yapılması; işlemin gücüğü, komplikasyon oranları, akciğer rejeksiyonu olmadan kalpte rejeksiyon olmayacağı, hayvan çalışmalarında her iki organın rejeksiyonunun senkron olmadığının ve kalp rejeksiyonunun daha az olduğunun gösterilmesi nedeniyle terkedilmiştir.

*** TRANSPLANTASYON & AKCİĞER & REJEKSİYON:**

Akcığer transplantasyonundan sonra ilk etkilenen ve reaksiyon gösteren sistem surfaktanlardır.

Klinik olarak bazen sessiz de olsa, akut akciğer rejeksiyonu bulgu ve semptomları subfebril ateş, nefes darlığı ve öksürüğü içerir. Rejeksiyon olduğunda öksürük, nefes darlığı dışında göğüste sıkışma hissi, fizik muayenede ral ve ronküsler, FVC ve FEV1 'de azalma saptanır. Transplantasyonu izleyen ilk 3 ayda rejeksiyon olmuşsa akciğer grafisi genellikle anormaldir ve özellikle perihiler infiltrasyon gözlenir. Ancak 3 aydan sonraki rejeksiyonlarda akciğer grafisi genellikle normal bulunur. İlk ay içinde saptanan rejeksiyonlarda daha çok alt zonlarda bilateral nodüler infiltrasyonlar (% 74), normal grafi (% 26) oranında saptanırken birinci aydan sonra normal grafiyle rejeksiyon oranı % 77 'ye çıkmaktadır.

Rejeksiyon tanısı transbronşiyal biyopsi ile doğrulanmalıdır. Bu yöntemle % 70-100 oranında tanı konulur. Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ile alveollerin eksudayla dolması rejeksiyonun histolojik değişikliği olarak kabul edilir. Hafif olgularda az miktarda perivasküler ve/veya peribronşiyoler lenfositik infiltrasyonu olurken orta derecedeki olgularda nötrofil ve eozinofil akümüasyonu olmaktadır. Buna bazen lenfositik bronşit veya lenfositik bronşiyolit de eşlik edebilir. Ağır rejeksiyonda ise alveol septa ve boşluklarında infiltrasyon ve/veya bronş mukoza ülserasyonu saptanır.

Bronşiyolit obliterans ise (akut değil) kronik rejeksiyonun temel patolojik bulgusudur. Bronşiyolit obliterans, transplantasyon sonrası hastaların yaklaşık yarısında gelişir. Genelde transplantasyonu izleyen 16-20. aylar arasında gelişse de bazen 3. ay gibi erkenden de oluşabilir. Bu tür hastalar genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile gelseler de bazen dispne görülebilir. Solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif patern görülür. Posttransplant 1. yıldan sonraki en sık ölüm nedenidir (Sharples LD et al. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 271-81).

*** TRANSPLANTASYON & AKCİĞER & TARİHÇE:**

İnsanda başarılı ilk akciğer transplantasyonu 1963 yılında Hardy tarafından gerçekleştirilmiştir (JAMA 1963; 186: 1065-70). Daha sonra yapılan transplantasyonların sonuçları yüz güldürücü olmamıştır. Siklosporinin 1980'li yılların başında kullanılmaya başlanmasıyla diğer alanlarda olduğu gibi akciğer transplantasyonu tekrar uygulamaya girmiştir. 2000 yılına kadar akciğer transplantasyonu yapılan hastaların hepsi 10 ay içinde ölmüşlerdir.

*** TRANSPLANTASYON & AKCİĞER & TEDAVİ:**

İmmünosupresif tedavinin yoğunlaştırılması tedavinin temelini oluşturur. 3 gün süreyle 1 gr/gün metil-prednizolon ile başlanır. Bunu tam düzelmeye kadar 1 mg/kg/gün doz izlemektedir.

*** TRANSPLANTASYON & ASPERGİLLUS:**

Aspergillus fumigatus sporlarının inhalasyonu hastalık tablosu oluşur. Beyine hematojen yayım gibi önemli komplikasyonları olsa da, enfeksiyonun primer odağı akciğerlerdir. Yüksek ateş, yan ağrısı, dispne, öksürük, hemoptiziyle seyreden nekrotizan bronkopnömoni tablosu meydana getirir.

*** TRANSPLANTASYON & CMV:**

Kemik iliği ve böbrek nakli yapılanlarda CMV normal popülasyona göre oldukça sıktır. Kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda CMV hastalığı tedaviye rağmen % 90 mortaliteye sahiptir.

*** TRANSPLANTASYON & DONÖR:**

Beyin ölümü nedeniyle vericinin fizyolojik sistemleri bozulmaktadır. Bu nedenle vericinin çok dikkatli bir şekilde izlenmesi ve gelişebilecek sorunların hızla çözülmesi gerekmektedir. Unutulmamalıdır ki bir kardiyak arrest herşeyin sonu olabilir.

Vazomotor tonüsün bozulması, kapiller permeabilitenin artışı değişik vazoaaktif maddelerin salgılanması ile birlikte nörohormonal düzenleyici mekanizmalardaki değişiklikler homeostazisin bozulmasına neden olmaktadır. Beyin ölümü ısı kontrol mekanizmasını devre dışı bıraktığından elektrikli battaniyeler kullanılabilir veya intravenöz infüzyonla verilen sıvılar ısıtılabilir.

ADH düzeyinin azalması yüzünden % 80 oranında diyabetes insipitus gelişmektedir. Kortizol ve insülin düzeylerindeki varyasyonlar hiperglisemi, volüm kaybı ve hipokalemiye sebebiyet verebilir. Tiroid hormonları da diğer hipofize bağımlı hormonlar gibi azalmaktadır. Adrenalin eksikliği nedeniyle olgularda inotropik destek ihtiyacı ortaya çıkabilir.

Erken dönemde sinuzal arrest, bradikardi, ciddi aritmiler nedeniyle beta blokerler veya kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması gerekebilir. Bu ilaçlar diastol sonu ventrikül basıncını da düşürdüklerinden pulmoner ödemin gelişimini engelleyebilmektedirler.

Vericide gelişebilecek aspirasyon, nazogastrik tüp drenajı ile önlenir. Endotrakeal lavaj ve bronşiyal aspirasyon ile havayolu sekresyonları temizlenmeli ve transplantasyona kadar olguya profilaktik antibiyotik verilmelidir.

*** TRANSPLANTASYON & ENFEKSİYON:**

Transplantasyon sonrası ilk ayda bakteriyel enfeksiyonlar sıktır. İkinci ayda ise en sık CMV, EBV, Herpes simpleks, Varicella zooster gibi latent virus enfeksiyonları, mantar, protozoon ve mikobakteri enfeksiyonları görülür.

*** TRANSPLANTASYON & KANSER:**

Ülkemizde ve Ortadoğu ülkelerinde böbrek nakli yapılmış olgularda en sık rastlanan transplantasyon sonrası tümör Kaposi sarkomudur. Deri lezyonları, hemorajik nitelikte plevral sıvı ve bronkoskopide bronş ağacı dallanma bölgelerinde mukozadan kabarık, vişne kırmızısı lezyonlar görülebilir. Bronkoskopide biyopsi alınması sırasında masif hemoraji gelişme riski vardır. İmmünosupresif tedavinin yoğunluğunun azaltılmasıyla spontan iyileşmeler görülebilir.

*** TRANSPLANTASYON & KOMPLİKASYON:**

İlk 100 gün içindeki komplikasyonlara erken komplikasyonlar denilmektedir. Böbrek transplantasyonu alıcılarında, kontrast nefropatisi gelişme riski nedeniyle, kontrastlı BT çekimi endikasyonu konusunda dikkatli davranılmalıdır.

*** TRANSPLANTASYON & PNEUMOCYSTİS CARİNİİ:**

Post-transplantasyon dönemde Pneumocystis carinii enfeksiyonuna karşı primer profilaksi amaçlı 1 yıl süreyle kotrimoksazol sağaltımı önerilmektedir. Bu tedavi aynı zamanda üriner enfeksiyonlar için de profilaktik etkilidir. Profilaktik sağaltım almayanlarda yıllık görülme oranı % 20-70 arasındır. Zamanında sağaltılmadığı durumlarda hemen her zaman fatal olmasına karşılık erken sağaltıma % 80 oranında yanıt alınması nedeniyle tanı çok önemlidir.

Transplant olgularının % 15-20 'sinde Pneumocystis carinii 'ye ek olarak (CMV gibi) başka bir enfeksiyon daha vardır.

*** TRANSPLANTASYON & PNÖMONİ & CMV:**

Kemik iliği nakli yapılan ve akciğer grafisinde diffüz infiltrasyon görülen hastaların % 5 'nde CMV pnömonisi saptanmaktadır. Tipik olarak transplantasyon sonrası 4-10. haftada yüksek ve düşmeyen ateş ile ortaya çıkar. Ateş 1 ay veya daha fazla devam edebilir. Nonproduktif öksürük, dispne, arteriyel kan gazlarında bozukluk gelişir. Enfeksiyon saptanan olguların yaklaşık yarısı asemptomatiktir. Solunum sistemi bulguları, sublinik düzeyden akut solunum yetmezliğine dek değişebilen bir spektrumda ortaya çıkabilir. Ek olarak artralji, miyalji, hepatit, ansefalit, gastrointestinal ülserler, splenomegali de oluşabilir.

Radyografik bulgular klinik bulgulardan önce belirebilir ve en sıklıkla alt zonlarda bilateral retiküler/retikülonodüler opasiteler şeklinde gözlenir. Hastalık gelişen olgularda sıklıkla lökopeni, trombositopeni ve nadiren de atipik lenfositler görülür. Ateşten günler sonra SGOT artar.

Transplantasyon olgularındaki CMV pnömonisinin aslında immünopatolojik bir süreç olduğu öne sürülmektedir. Buna temel olarak, ikizlerdeki singeneik kemik iliği transplantasyonlarında CMV pnömonisinin gözlenmemesi, primer enfeksiyonda daha sık olarak ortaya çıkması, gansiklovir ile CMV titresinde belirgin azalmaya karşılık mortalitenin yüksek seyretmesi ve AIDS 'de transplantasyon olgularındakine benzer intersisyal pnömonitisin görülmemesi gösterilmektedir. AIDS olgularında ağır düzeyde baskılanmış hücresel bağışıklık zemininde hastalığın gelişemediği söylenmektedir.

Erken dönemde böbrek fonksiyonları bozulabilir. Geç dönemde retinit oluşabilir. Olguların % 2 kadarında dissemine hastalık tablosu gelişir ve ölümle sonuçlanır.

*** TRANSPLANTASYON & PNÖMONİ & ETİYOLOJİ:**

Kalp-akciğer transplantasyonu yapılanlarda pnömoni olasılığı % 5 'dir. Böbrek nakli yapılanlarda ise bu oran % 1 'dir. Bu olgulardaki enfeksiyonun % 55-60 'ı akciğer orjinlidir ve genellikle de bakterilere bağlıdır. Genellikle transplantasyon sonrası ilk birkaç ay içinde gelişir. Akciğerin enfeksiyonlara eğilimli olmasının bir nedeni de anastomoz yerinin distalinde öksürük refleksinin olmamasıdır. Transplantasyon sonrası ilk ayda, olgular hastanede izlendikleri için, en çok nozokomiyal etkenler söz konusudur. Ancak 1-6. aylar bağışıklık baskılanmasının en yoğun olduğu dönemdir. Bu dönemde fırsatçı enfeksiyonlar daha sıktır. Pnömonilerin % 50 'si virüslara, % 30 'u bakterilere ve % 5 'i funguslara bağlıdır. % 15 olguda ise polimikrobiyal etiyoloji söz konusudur. Transplant olgularında hem CMV hem de Herpes simplex virus pnömonileri sıktır.

*** TRANSPLANTASYON & REJEKSİYON: BAKINIZ GRAFT & REJEKSİYON**

*** TRANSPLANTASYON & TÜBERKÜLOZ: BAKINIZ TÜBERKÜLOZ & TRANSPLANTASYON**

*** TRANSPULMONER BASINÇ:**

Akciğerleri genişletmeye çalışan kuvvet plevra yüzeyi ile alveol yüzeyi arasındaki basınç farkıdır ki buna transpulmoner basınç denir. Transpulmoner basınç havayollarıyla plevra boşluğu arasındaki basınç farkıdır. Yani akciğerlerin içindeki basınç -dışındaki basınçtır. Transpulmoner basınç akciğerin kollabe olmasını önler. (Palv-Pplev) şeklinde sembolize edilir.

Apekte akciğerin göğüs duvarından uzaklaşma eğilimi ile akciğerin ağırlığı aynı yönde olduğu için plevra basıncı apekte en negatiftir. Alt bölgelerde ise akciğer ağırlığı, akciğerin elastik retraktif

kuvvetlerine zıt yöndedir. Bir ekspiryum sonunda glottis açık olduğu zaman alveol basıncı akciğerin bütün bölgelerinde aynı ve atmosfer basıncına eşittir. Böyle bir durumda transpulmoner basınç (Palv-Pplev) üst bölümlerde alt bölümlere göre daha fazla olmalıdır. Dolayısıyla FRC seviyesinde alveol volümü apekslerde bazallere göre daha fazladır.

*** TRANSTORASİK İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ:**
BAKINIZ İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ & TRANSTORASİK:

*** TRANSTRAKEAL ASPIRASYON:**

Hasta supin pozisyonda yatırılır, omuzlarının altına yastık konarak boynun hiperekstansiyonu sağlanır. İyotla silinip steril örtü serpidikten sonra krikotiroid membran bulunur. Lokal anesteziden sonra içinde polietilen kateter bulunan 14 no 'lu iğne trakeaya sokulur. 20 cc 'lik enjektör ile aspirasyon yapılarak trakeanın içinde olup olmadığı kontrol edilir. İğne, 45 derecelik açıyla kaudale doğru eğilir ve içindeki kateter 10 cm kadar trakea içine doğru itilip sonra çıkartılır. İğne içerdeyken hasta öksürmemelidir. Aspirasyon yapıldıktan sonra kateter çekilir ve bu bölge 5 dakika tampona edilir. Hastayada öksürmemesi söylenir.

İşlem, pnömoniden kuşkuylanılan, önceden antibiyotik kullanmamış, koopere olan, balgam çıkaramayan hastalara uygulanır. Normalde larinksin altında patojen ve saprofit mikroorganizmalar nadiren ve pek az sayıda bulunur. Mekanik ventilatör uygulanan, hipoksi, ciddi kalp hastalığı, kanama diyatezi ve uyumsuz hastalara yapılmaz.

Başlıca komplikasyonlar: subkutan amfizem (% 0.5), kanama (% 0.2), subkutan ve paratrakeal enfeksiyon % 0.2 'dir.

*** TRANSVASKÜLER BASINÇ:**

Bir damarın lümeni içindeki basınçla etrafındaki dokuların basıncı arasındaki farktır. Akciğer arter ve venlerinin etrafındaki basınç intratorasik basınçtır.

*** TRAUBE ALANI:**

Normalde midedeki hava boşluğunu gösterir. İnspiryumda aşağı inen karın kitlesi karaciğer veya dalaktan köken alır. Sol akciğerde sıvı toplanması bile Traube alanını kapatabilir. Dalak matitesi 9-11. interkostal aralıktadır.

Palpasyonla dalak ele geliyorsa 3 kat büyümüş demektir. Büyüyen dalak göbeğe doğru yönelirken böbrek kaudale ilerler.

*** TRAVMA & ANEVİZMA:**

Travma pseudoanevrizmaya neden olabilir. Trombüs emilirse tril duyulabilir veya trombüs emboliye yol açar. Pseudoanevrizma ven-sinir basısı oluşturabilir.

*** TRAVMA & KAFA & KLİNİK:**

Burun ve kulaktan kanlı likör gelebilir. Baş travmasında nörolojik bulguları bozmamak için diazepam v.b. verilmez. Zygomatic kırıklarda infraorbital sinir zedelenir ve o tarafta duyu farkı oluşur.

Kafa travması genellikle kafaiçi basınç artışı ile seyreder.

*** TRAVMA & KAFA & PATOGENEZ:**

Kafaya olan travmanın ağırlığının derecesi ne olursa olsun ilk etkilenen beyin dokusudur ve yansıması da genellikle akson harabiyeti şeklindedir. Ağır kafa travması geçiren hastaların 1/3 'ünde ilk 2-6 saat içinde beyin kan akımı iskemik (<18 ml/100 g/dak) düzeye düşer. Ancak sonradan yükselerek emniyet sınırları içine dönebilir. Kafa travması sonrası kan-beyin bariyeri bozulur, vazojenik ödem meydana gelir. Beynin tamamını tutan diffüz ödem hastaların % 5-40 'ında görülür. Ancak hastaların çoğunluğunda (% 85) ödem tek hemisferdedir. Bunun nedeni genellikle tek taraflı subdural veya epidural hematomlardır.

*** TRAVMA & KAFA & TEDAVİ:**

Ağır kafa travmalı olgularda sağkalımı iyileştirmek veya kafa içi basıncı düşürmek için kortikosteroidlerin kullanılması önerilmemektedir. Ağır kafa travmalarında kafa içi basıncında artış

yoksa hiperventilasyon yapılmamalı ve PaCO₂ 'nin 25 mmHg 'nın altına inmesine izin verilmemelidir. Kafa içi basınç monitorizasyonu gerekirse yapılmalı, kafa içi basınç artışı yoksa mannitol faydalı değildir. Kafa içi basınç 20-25 mmHg 'yı geçmişse tedavi başlamalıdır. Kafa içi basıncı düşürmek için beyin-omurilik sıvısı drene edilebilir, mannitol yapılabilir, mannitole dirençli olgularda ılımlı hiperventilasyon yapılır. Travma sonrası geç nöbetlerin önlenmesinde fenitoin, karbamazepin veya fenobarbital kullanılmamalıdır.

*** TRAVMA & KARIN:**

Posttravmatik karında mobil kitleler varsa bunlar mezo hematomlardır. Mezo hematomları barsağa baskı yapabilir. 6.kostanın altındaki kırıklarda dalak rüptürü muayenesi yapılır. Travmada en güç tanı konulan epigastriyum künt travmasıyla pankreas rüptürü olmasıdır. Travmadan 8 saat sonra akut nekrotizan hemorajik pankreatit gelişebilir.

*** TRAVMA & ÖDEM:**

Travma vazomotor bozukluk yaparak ödeme yol açar. Posttravmatik vazomotor bozuklukta ekstremitelerde intermittan ağrı vardır. Ekstremitede çalışınca ağrı artar. Ekstremitede mor, soğuk ve şişkindir. Karşı ekstremiteye göre daha fazla terler. Soğuktan çok ve çabuk etkilenir. Ödem, kas zayıflığı, eklemlerde sertlik görülebilir. Radyogramda akut osteoporoz yani Sudeck atrofi saptanabilir.

*** TRAVMA & PNÖMONİ:**

Ciddi travma geçiren olgularda sepsis en sık rastlanan geç ölüm nedeni ve pnömoni ise en sık rastlanan enfeksiyondur. Karın veya toraks travması pnömoni riskini 11 kat artırır. Travma olgularında pnömoni insidansı % 20-40 arasında değişmektedir. Travma olgularının % 70 'nde aspirasyon vardır. Bunun nedeni acil entübasyon ve kafa travmasıdır.

*** TRAVMA & TEDAVİ:**

Yüksek doz metil-prednisolon, ilk 8 saat içinde uygulanırsa, akut medulla spinalis hasarı bulunan hastaların nörolojik iyileşmesi üzerine olumlu etki gösterir.

*** TREMOLİTE:**

Basit bir kalsiyum magnezyum silikattır. Çok yaygın bulunmasının nedeni, dünyanın ana dağ kuşaklarındaki metamorfik kayaların içinde kalsiyum, magnezyum ve silika içeren kimyasal bileşiklerin fazla oluşudur. Tremolit katı, kaba tabakalardan ince liflere kadar değişik formlarda bulunursa da asıl önemli olan fibröz formudur. Yapılan çalışmalarda tremolitin havayolu fibrozisi, intersisyal fibrozis, fibrotik ve kalsifiye plevral plak, akciğer kanseri ve mezotelyomaya neden olduğu bildirilmiştir. Türkiye 'de çevresel maruziyet ile ortaya çıkan asbest hastalıklarından "tremolite" türü asbest sorumludur.

*** TRENDELENBURG TESTİ:**

Vena saphena magna ve perforator ven kapakçıklarının durumunu gösterir. Hızlı dolan yüzeyel venler perforatörlerdeki bozukluğu yansıtır. Venlerdeki kanı boşaltmak için bacak dikine kaldırılır. Tuberkulum pubicumun 3.5 cm. altındaki vena saphena magna 'nın femoral vene açılma yeri bir bandla sıkılır. Bu halde varis kabarıklığı kaybolur. Hasta ayağa kaldırılır. Vena safena 30 saniye boş kalıyor, aşağıdan yukarıya 1-2 dakikada doluyorsa derin venlerle yüzeyel venler arasındaki valvulae communicantes iyi çalışıyordur. Tersine kan yukarıdan aşağıya doğru aniden veni dolduruyorsa valvulae communicantes iyi çalışmıyordur.

*** TRETİNOİN:**

Vitamin A türevidir. Meme hücresi ve diğer bazı hücrelerin olgunlaşmasını sağlar. 17q21 'in üzerinde tretinoin için bir reseptör kodlayan gen bulunur. Transforming growth factor-beta 'nın birbirinden farklı 2 izoformunu indükleyerek normal ve maliyetli hücre büyümesini baskılayabilir.

*** TRH: Thyroid Releasing Hormone**

Prolaktin salınımını uyarır.

*** TRIAMSİNOLON:**

Prednisolon 'a 9. pozisyonda fluor ve 16. pozisyonda hidroksil eklenmesiyle oluşur. Karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma ömrü 3 saattir ama etkisi 48 saat sürer. Anlamlı bir mineralokortikoid etkinliği mevcut değildir.

* TRİCHİNELLA SİRİSİ:

Trichinella spiralis erişkinleri ince barsakta (genellikle duodenum, jejunum), larvaları çizgili kaslarda yaşayan bir nematodur. Domuz, fare, tilki, kedi, köpek ve insan parazit için hem arakonak hem kesin konak görevini görmektedir. Dişi trişinler yavrulamak için barsak mukozasının derinliklerine girer ve burada embryon doğurmaya başlarlar. Doğan larvalar lenf ve kan damarlarıyla çizgili kasların bağdokularına ulaşırlar ve kas liflerinin sarkolemmalarına girerek büyürler. Ön uçları incelik, arka uçları kalınlaşır, boyları 0.1 milimetreden 1 mm'ye, enleri 6 mikrondan 30 mikrona çıkar. Bunlara artık kas trişini adı verilir. 2 ay sonra bu larvaların çevresinde bir kapsül oluşmaktadır. Genelde bir kapsül içinde helezon şeklinde kıvrılmış 1, bazan 2 adet larva bulunmaktadır. Bu kaslar iyice pişirilmeden yenince midede parazitlerin kapsülü erimekte ve serbest kalan trişinler ince barsağa geçmektedirler. Bu yeni doğmuş *Trichinella spiralis* larvalarına karşı ilk savunma reaksiyonu intestinal mukoza lamina propria tabakasında verilmektedir. Farenin lamina propria hücreleri 4 saatlik enkübasyon süresinden sonra yenidoğan *T. spiralis* larvalarına bağlanmakta ve parazitin kas dokusuna yerleşmesini engellemektedir. Faredeki bu olumlu gözleme rağmen insan lamina propria hücreleri 36 saatlik enkübasyon süresi sonunda parazite adezyon göstermiş ancak öldürücü aktivite sergileyememişlerdir.

Trichinella spiralis 'in yenidoğan larvalarına eozinofil, nötrofil ve makrofajlar bağlanabilirken larvayı sadece eozinofil ve nötrofiller öldürebilmektedir. Bununla beraber granülositlerin sitotoksik etkisi spesifik antikorun varlığına bağlıdır. Bu antikorlar enfeksiyondan 3 hafta sonra ortaya çıkmakta ve parazitin kas dönemi larvalarıyla da reaksiyon vermektedir. Zaten *Trichinella spiralis* 'in yeni doğmuş larvalarıyla yapılmış çalışmalar parazitin çevresinde masif bir antikor birikiminin meydana geldiğini göstermiştir. İmmün serumun olmadığı şartlarda eozinofiller *Trichinella spiralis* 'in yenidoğan larvalarına bağlanamaz ve onları öldüremezler. Eozinofillerin *T. spiralis* larvalarına adheransında lökotrienlerin de önemli rolleri olduğu bildirilmiştir.

Eozinofil ve makrofajların *Trichinella spiralis* 'e bağlanmasında farklı antikor subgruplarının rol oynadığı sanılmaktadır. *Trichinella spiralis* 'in yenidoğan larvalarına eozinofil lökositler daha çok bağlanmakta ve paraziti öldürmektedirler. Oysa yaşlı larvalara daha çok makrofajlar bağlanmakta fakat larvaların nisbeten salim olduğu gözlenmektedir. Görüldüğü üzere larvaların yaşı antikor bağımlı sellüler sitotoksistede önemli bir faktör gibi görünmektedir. Komplemanların parazite verilen sitotoksisteyi arttırdığını söyleyenler olduğu gibi buna katılmayanlar da vardır.

İnsan nötrofil ve eozinofil lökositlerince *T. spiralis* yenidoğan larvalarının antikor bağımlı öldürülme sürecinde major sitotoksik mekanizma serbest oksijen radikalleridir. İn vitro şartlarda H₂O₂ oluşturan ajanlarla *Trichinella spiralis* 'in yenidoğan larvalarını öldürmek mümkün olmuştur. EPO/H₂O₂/klorid sistemi, pH: 5.5 'da *Trichinella spiralis* yenidoğan larvalarını 20 dakika içinde öldürebilmiştir. MBP, ECP ve EDN 'nin de *Trichinella spiralis* yenidoğan larvalarına toksik etkisi olmakla beraber in vitro şartlarda myeloperoksidazın bu larvaları öldürücü etkisi EPO 'dan fazla bulunmuştur. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda *Trichinella spiralis* yenidoğan larvalarının antikor aracılı öldürülmesinde mononükleer hücreler ve nötrofillerin, eozinofillerden daha aktif olduğu saptanmıştır.

Trichinella spiralis enfeksiyonu periferik kan eozinofilisi ve periferik kan bazofilisi dışında % 20 'ye ulaşan bir kemik iliği eozinofilisi de yapabilmektedir. Bunun nedeni dalak hücrelerince yapılan eozinofilopoetik sentezi olabilir. *Trichinella spiralis* antijeni aynı zamanda eozinofilik akciğer enflamasyonuna da neden olmaktadır. *Trichinella spiralis* 'in kas dönemi larvaları öldürülüp intravenöz olarak enjekte edildiğinde akciğerde eozinofil infiltrasyonu ve akümülyasyonuna yol açmıştır. Bu eozinofilik cevaplara karşın trişinozisde periferik kan eozinofilisi ile hastalığın ciddiyeti arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir. *Trichinella spiralis* gibi helmantik parazitlere verilen bir diğer doku cevabı da lizofosfolipaz aktivitesindeki artıştır. T lenfosit ve makrofajlar antijenin varlığında eozinofil lökosit lizofosfolipaz aktivitesini arttırmaktadırlar.

Önceleri, *Trichinella spiralis* enfeksiyonuna verilen dirençte makrofaj ve eozinofil lökosit gibi enflamatuvar hücrelerin metabolik aktivitesi sorumlu tutulmuştur. Bununla beraber *Trichinella spiralis* enfeksiyonuna verilen gerek eozinofilik cevap, gerek barsaktaki mukozal mast hücre ve eozinofil akümülyasyonu ve gerekse koruyucu immünitede dominant rolü T lenfositleri oynamaktadır. Deney

hayvanlarında *Trichinella spiralis* enfeksiyonuna karşı koruyucu aktivite gösteren T lenfositlerin varlığı gamma-interferonun mikro doku ortamındaki varlığı veya yokluğuna göre belirlenmektedir.

Deneyssel yaratılmış *Trichinella spiralis* enfeksiyonunda, barsak mukozasında OX22(+) T helper lenfositleri olan deney hayvanları ciddi düzeyde mastositoz yanıtı verirlerken OX22(-) T helper lenfositlerinin dominant olduğu grupta intestinal eozinofili yanıtı meydana gelmiştir. Bununla beraber OX22(-) T helper grubunda aynı zamanda dalak ve mezenterik lenf nodlarında *Trichinella spiralis* 'e yönelik antikor oluşturan plazmositler de oluşmuştur. Her iki grup karşılaştırıldığında sadece OX22(-) grubunda parazite karşı direncin ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu gözlem intestinal submukozada farklı T helper subgruplarının farklı antiparaziter mekanizmaları devreye soktuğunu, diğer yandan *Trichinella spiralis* primer enfeksiyonunda parazitin atılma sürecinde barsak mukozal mast hücrelerinin anlamlı bir rolünün olmadığını düşündürmektedir.

Trichinella, konakçı savunma mekanizmalarına karşı çeşitli önlemler almıştır. Parazit, muhtemelen nötrofillerin reaktif oksijen metaboliti sentezleme yeteneklerini inhibe eden bazı bileşikler salgılamaktadır. Yine *Trichinella britovi* enfeksiyonu sırasında nötrofillerin kemotaksis ve fagositozunu inhibe eden serum faktörleri saptanmıştır. Diğer yandan birtakım diyet faktörlerinin de parazit gelişiminde rol oynaması mümkündür. *Trichinella pseudospiralis* Garkavi ile enfekte edilmiş deney hayvanları içinde B kompleks ve E vitamini alanlarda en yüksek larva düzeyleri elde edilmiştir.

* TRİCHİPTYSİS:

Saç ekspektorasyonudur. Saptandığında bronşa rüptüre olmuş teratom düşünülmelidir.

* TRİCHOMONAS TENAX:

Tıpkı *Giardia* gibi *Trichomonas tenax* da intestinal lümende yaşayan bir kamçılı protozoondur. Literatürde bilateral akciğer infiltrasyonları ile hastaneye başvuran 39 yaşındaki bir kadının bronkoalveoler lavaj sıvısında eozinofillerin arttığı ve bol miktarda *Trichomonas tenax* 'ın varlığı göze çarpmıştır. Bu olguda oral *Trichomonas tenax* kolonizasyonu % 20 'ye ulaşan düzeylerde saptanmıştır.

* TRİGLİSERİD:

Beyin dokusu hariç hemen hemen bütün dokular enerji için glikoz gibi yağ asitlerini de kullanabilir. Karaciğer, yağ yıkımının ilk aşamalarının yer aldığı dokudur. Trigliserit yıkılmasıyla oluşan gliserol aktif dokuya girer girmez intrasellüler enzimler ile gliserol-3-fosfata dönüşür ve glikolitik yola gider. Karaciğer ayrıca, yağ asitlerini doymamış hale geçirme yönünden daha büyük bir kapasiteye sahip olduğundan karaciğerdeki trigliseritler yağ dokusundaki trigliseritlerden daha fazla doymamış haldedir. Yağları ansatüre hale getiren hepatositlerdeki bir dehidrojenazdır. Diğer yandan tüm hücrelerimizde yapı elemanı olarak bulunan doymamış yağ asitlerinin başlıca kaynağı da karaciğerdir.

Trigliseritlerin sentezinde ilk aşama karbonhidratların asetil koenzim A 'ya dönüşümüdür.

* TRİKUSPİD KAPAK & ATREZİ:

Foramen ovale açıktır. Sağ ventrikül küçüktür. Siyanoz ve kardiyomegali vardır. Akciğer hilusları açıktır. Konjenital kalp hastalıkları içinde tek sol aks sapması yapan hastalık trikuspid atrezisidir.

* TRİKUSPİD KAPAK & YETMEZLİK:

Pulmoner arter basıncı 65 mm.Hg 'nın üzerindeyse trikuspid kapakta annüler dilatasyona bağlı fonksiyonel trikuspid yetmezliği meydana gelir.

* TRİMETAZİDİN:

İskemik hücrelerdeki enerjiyi koruyan ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önleyen anti-iskemik bir ilaçtır.

* TRİMETOPRİM:

Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder. Dihidrofolat redüktaz enzimi folatı folinik aside çevirir. Folinik asid bakteriyel aminoasid sentezi için gereklidir. Aynı enzim insan hücrelerinde de vardır. Fakat trimetoprim 'in aynı enzimin bakteriyel formuna afinitesi 10.000-100.000 kat fazladır. Bununla

birlikte uzun süre yüksek dozdan kullanılırsa megaloblastik anemi yapabilir. Böyle bir durumda tedavide folinik asid verilebilir.

Trimetoprim zayıf bakterisidal etkilidir. Pnömonokok ve Hemofilus influenza 'ya etkilidir. Yağda eriyirliği fazla olduğu için vücut dokularında kolayca dağılır. Verilen dozun % 70 'i idrarla atılır. Atılan metabolitlerinin çoğu aktif, % 8 'i inaktif formdadır. Plazma yarı ömrü 10 saattir. Doz = 2 x 100 mg. veya 2 x 200 mg 'dır. Olguların % 6 'sında bulantı, kusma, diyare, tat bozukluğu, abdominal rahatsızlık hissi, % 4 olguda döküntü yapar.

PABA —————→ Dihidrofolat —————→ Tetrahidrofolat
Dihidro_pteroat sentetaz Dihidrofolat redüktaz
(Sülfonamidlerce inhibe edilir)

* TRİMETREKSAT:

Bir metotreksat derivativesi olup kuvvetli bir dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Pneumocystis carinii pnömonisinde tek başına (45 mg/m², intravenöz tek doz) yada bir sülfonamidle beraber kullanılabilir. İnsan hücrelerine de etkili olduğu için yüksek doz lökovorin ile beraber kullanılması gereklidir. Hastaların % 40-60 'nda ilk 60 gün içinde relaps görülür.

* TRİPANOZOMİYAZİS & EOZİNOFİL LÖKOSİT:

Eozinofil lökositlerin protozoon parazitler içinde belki de en önemli rol oynadığı hastalık, kamçılı protozoon olan Trypanosoma hastalıklarıdır. Trypanosoma 'nın epimastigotları ve Leishmania 'nın promastigotları (tatarcık vektördeki formu) fagositik hücrelerce kolayca öldürülebilmektedir. Sığırdaki spesifik antikorların varlığında nötrofil, eozinofil lökosit ve makrofajlar Trypanosoma theileri 'nin epimastigotlarına karşı toksik etkinlik göstermektedir. Parazitin nisbeten büyük boyutuna rağmen (10-130 mikron) tüm efektör hücrelerin paraziti fagosite edebildiği gözlenmiştir. Fagositler uzun pseudopodlarıyla Trypanosoma 'ları zarf gibi sarıp sarmalamışlardır. Eozinofiller ve makrofajlar paraziti fagosite ettikten sonra hasar başlarken nötrofiller fagosite etmeden önce parazit hasarını başlatabilmişlerdir. Bu da nötrofillerin ayrıca ekstrasellüler antiparaziter silahları olduğunu göstermektedir. Eozinofiller Trypanosoma epimastigotlarında 30 dakikadan az bir zamanda ciddi hasar yaratabilirken makrofajlar 2 saatte, nötrofiller ise 5 dakikada aynı hasarı oluşturmuşlardır.

Nötrofil ve eozinofil lökositler uyku hastalığı etkenlerinden biri olan Trypanosoma gambiense 'yi fagosite edip öldürebilmektedirler. Yalnız bu aktivitede IgG1 sınıfı antikorların önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir. Eozinofil lökositler, Orta ve Güney Amerikada Chagas hastalığını yapan Trypanosoma cruzi 'ye karşı verilen immün yanıtta da rol almaktadırlar. MBP ile Trypanosoma cruzi 'nin kan formu (tripomastigot) ve intrasellüler formu (amastigot) öldürülebilmektedir. MBP dışında ECP ve EDN 'nin de T. cruzi 'nin amastigot ve tripomastigotlarına litik bir etkisi vardır.

EPO ile kaplı T. cruzi tripomastigotları ise makrofaj aracılı öldürülme işlemine duyarlılık kazanmaktadırlar. EPO bu durumda hem Trypanosoma 'nın ürettiği hem de fagositoz esnasında ortama salınan H₂O₂ 'yi kullanmaktadır. Spesifik antikorun varlığında nötrofil, eozinofil lökositler ve lenfoid hücreler T. cruzi 'nin kan formlarını öldürebilmektedirler. Eozinofiller Tripanosomayı antikor bağımlı olarak fagosite edebilirlerken nötrofillerin fagositozu antikorla artmaktadır. Hücreyi patlatıp ortama dökülen amastigotları in vitro şartlarda iki eozinofilin aralarına alıp sıkıştırdığı, daha sonra birinin amastigotu fagosite ederek parçaladığı gözlenmiştir. Eozinofillerin amastigotlar üzerindeki etkisinde antikorların varlığı şart değildir. Bununla beraber eozinofiller dejenere olmuş amastigotları ortama atma konusunda zayıf bir aktivite göstermektedirler.

Güçlü sitotoksik potansiyel taşıyan eozinofiller parazitleri yok ederlerken bazan organizmanın kendi hücrelerine de zarar verebilmektedirler. Deri ve bronşlardaki epitel hücreleri, beyindeki Purkinje hücreleri ve kalp kası hücreleri eozinofil aracılı toksisiteye duyarlıdır. Tıpkı bunun gibi Chagas hastalığındaki nekrotik myokardiyal lezyonların parazitten çok nötrofil ve eozinofil lökositlerin solübl mediyatörlerince meydana getirilebileceği gösterilmiştir. Diğer yandan T. cruzi 'nin amastigotlarının myoblastları invaze edememesi de bu savı desteklemektedir.

* TRİPANOZOMİYAZİS & İMMÜNİTE:

Trypanosomalar immün sistem disfonksiyonuna neden olabilen ve immün sistemden kaçabilen parazitlerdir. Afrika tripanozomiyazisi esnasında otoantikorların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Diğer

yandan T. cruzi 'nin enfektif formları kompleman sisteminin aktive olmasını engelleyen birtakım membran glikoproteinleri sentezlemektedirler. Trypanosoma rhodesiense ve Trypanosoma brucei gibi Afrika Tripanozomiyazisi etkenleri omurgalı konakçılardaki hayat siklusları süresince yüzey antijenlerini değiştirmektedirler. Trypanosomalar, spesifik antikorların bağlanmasıyla veya spontan olarak kendilerini saran antijenik örtüyü ortama atabilirler. Bu bilinenlerin yanında açıklanamayan bazı gerçekler de vardır. Trypanosoma cruzi 'nin retikülotropik suşlarının amastigotları sellüler immünitede makrofaj aracılı öldürülmeye oldukça dirençli iken T. cruzi 'nin myotropik suşlarının amastigotları böyle bir direnç geliştirememektedirler.

*** TRİPROLİDİN:**

Histamin H1 reseptör antagonistidir. Yarılanma ömrü 3.2 saattir. Santral sinir sistemi depresyonu yapabilir.

*** TRİSİKLİK ANTİDEPRESSAN:**

Tedavi edici dozlarda antiaritmik etkileri vardır ve bu etkileri en çok sınıf 1 antiaritmiklere benzer. Ortostatik hipotansiyona yol açabilirler.

*** TRİSİKLİK ANTİDEPRESSAN & AKCİĞER:**

Trisikliklerin aşırı dozuna bağlı yan etkiler sık görülür. Hastaların 1/3 kadarında nonkardiyak pulmoner ödem ve aspirasyon tarif edilmiştir. Hastaların % 80 'inde alveolo-arteriyel oksijen gradiyenti artmıştır. Hastaların % 35-45 'inde akciğer grafisi normaldir. Roy ve arkadaşları bu hastaların ¾ 'ünde mekanik ventilasyon gerektiğini bildirmişlerdir. Varnel ve arkadaşları ise pulmoner toksisite gelişenlerin % 10 'unda ARDS görüldüğünü belirtmişlerdir.

*** TROMBASTENİ: GLANZMANN HASTALIĞI**

Trombosit agregasyon ve adezyon bozukluğudur. ADP 'yle agregasyon olmaz. Trombosit faktör 3 salınımı bozuktur. Fibrinojen düşüktür.

*** TROMBOFLEBİT:**

Kalp yetmezliği, operasyon, doğum, immobilizasyon, oral kontraseptifler predispozan faktörlerdir. Yine varikö vende yüzeyel tromboflebit sıkır.

Yüzeyel tromboflebit en sık bacakta görülür. Femoroiliak venlerin akut tromboflebitine PHLEGMATİA ALBA DOLENS denir. **PHLEGMATİA CERULA DOLENS 'E BAKINIZ.**

Üşüme-titrelemeyle birlikte ateşin birden çıkıp inmesi flebit için karakteristiktir. Flebitte ven sert ağırlı bir kordon şeklini alabilir. Fizik muayenede lokal ağrı, sertlik ve kızarıklık vardır. Bazan kızarıklık o kadar fazladır ki sellülit sanılır. Malleoller üzerinde hafif bir ödem görülebilir. Muskulus gastrocnemius serttir. Baldırın derin venleri trasesi boyunca yapılan derin palpasyon ağırlıdır. Homans belirtisi % 45 pozitifdir. Yani ayağın dorsofleksiyonuyla bacak venleri gerilince ağrı olur. Lisker bulgusu tibia ön-iç yüzünün perküsyonunun ağırlı olmasıdır. Lisker bulgusu % 65 müsbettir. Tromboflebitte öksürükle baldırda ağrı olmasına Louvel bulgusu denir. Hasta bacağın yukarısına sarılan manşet normalde 180 mm.Hg 'nın üstünde ağırlıyken tromboflebitte 150 mm.Hg 'nın altında ağırlıdır.

Yüzeyel tromboflebit apseleşmeye neden olabilir. Yüzeyel venlerin trasesine uygun olarak deride pigmentasyon kalabilir. Bunlar geçirilmiş tromboflebit izi olarak kabul edilir. Yüzeyel tromboflebit kural olarak pulmoner emboliye yol açmaz. Dolayısıyla böyle olgularda derin ven trombozu yoksa heparin başlanmaz.

*** TROMBOKSAN A2:**

TxA2 trombosit agregasyonu, nötrofil kemotaksisi, bronkospazm, postkapiller vazokonstriksiyon, endotel hasarı ve permeabilite artışına neden olur.

*** TROMBOKSAN A2 & ANTAGONİST:**

Tromboksan A2 geç faz astmatik yanıtta havayolu obstrüksiyonuna katkıda bulunan bir mediyatördür. Tromboksan sentetaz inhibitörleri eozinofil degranülasyonunu ve eozinofillerin hipodens transformasyonunu engelleyebilmektedirler. Bununla beraber TxA2 dışında PGD2 ve PGF2 alfa gibi eikozanoidler de biyolojik etkilerini tromboksan reseptörleri üzerinden gösterdiğinden araştırmalarda

daha çok tromboksan reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Tromboksan reseptör antagonistleri IL-8 'in neden olduğu bronşiyal hiperreaktiviteyi önleyebilir, erken ve geç faz astmatik yanıtları baskılayabilir ancak allerjenin indüklediği havayolu lökosit akümülyasyonunda anlamlı etkileri yoktur.

*** TROMBOPLASTİN:**

Tromboplastin faktör 7 ve 10 'nun aktivasyonu için gerekli olan doku faktörünü ve fosfolipidi içerir. Tromboplastinler tavşan, insan, inek beyni ve insan plasentası gibi farklı kaynaklardan elde edilmektedir. Yalnız kullanılan tromboplastinlerin etkinliği uniform değildir.

*** TROMBOSİT & DİSFONKSİYON:**

İlaç, üremi, skorbit, herediter afibrinojenemide trombosit fonksiyon bozukluğu görülür. Paraproteinemi, trombosit membranlarını kaplayarak disfonksiyona yol açabilir. Fibrinojen yıkım ürünleri de trombosit disfonksiyonuna yol açabilmektedir. Yüksek doz penisilin trombosit fonksiyonlarını inhibe eder.

Magnezyum, trombosit agregasyonunu in vitro engeller.

*** TROMBOSİT & FİZYOLOJİ:**

Trombosit içindeki dens body 'den kalsiyum, potasyum, serotonin, ADP, ATP salgılanır. Trombosit adezyonunun ilk fazında glikoprotein 1b membran reseptörü ve von Willebrand faktörü gerekir.

*** TROMBOSİT & İNFÜZYON:**

İnfüzyondan sonra en erken 2. saatte trombosit sayımı yapılabilir. 12.500/ml 'nin üzerinde bir artış olması gereklidir. Normalde verilen trombositlerin % 35 'i dalakta tutulurken splenomegalide bu oran % 60 'lara çıkar. İlaça bağlı trombositopenide trombosit infüzyonu yapılmamalıdır. Çünkü transfüzyonla verilen trombositler derhal haraplanır ve yeni semptomlara yol açar. İlacın kesilmesiyle 2 hafta içinde tablo düzelir.

*** TROMBOSİT & LABORATUVAR:**

İmmersiyonla bakıldığında her sahada 3-10 trombosit olmalıdır.

Pıhtı retraksiyon zamanı edinsel kalitatif trombosit hastalıklarında normaldir.

*** TROMBOSİT & SİTOLOJİ:**

Trombositler alfa-1 ve alfa-2 granülleri içerir.

*** TROMBOSİTOPENİ:**

Etil alkol, asetaminofen, karbamazepin, kloramfenikol, sefalotin, dijitoksin, izoniazid, rifampisin, morfin, prokainamid trombositopeni yapabilir. Yine altın tuzları, kinin, kinidin, heparin, sülfonamidler immün trombositopeni nedenidirler. Dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik trombositopenik purpura, viral enfeksiyonlar, sistemik lupus eritematozus, posttransfüzyon purpurası ve idiopatik trombositopenik purpurada trombositopeni görülebilir.

*** TROMBOSİTOZ:**

Myeloproliferatif hastalık, megakaryositik lösemi, splenektomi, dalak ven trombozu, akut kanama ve demir eksikliği, egzersiz, adrenal verimi, malinyite, sarkoidozis, akut eklem romatizması, tüberküloz, osteomyelit v.b. enflamatuvar durumlarda trombositoz görülebilir.

*** TROMBOTİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA: MOSKOWİTZ SENDROMU**

Mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, ateş, böbrek yetmezliği, nörolojik bulgularla karakterizedir. Anemi, retikülositoz, granülositoz, şistosit, hematüri, proteinüri, LDH artışı, indirekt hiperbilirubinemi gözlenir. Trombotik trombositopenik purpurada Von Willebrand faktörü artar. Hastalığın tedavisinde kortikosteroidler, antiagreganlar kullanılabilir. Ama en iyi sonuçlar plazmaferoz ile edilir.

*** TROMBÜS: BAKINIZ VENÖZ TROMBÜS**

*** TROPİKAL PULMONER EOZİNOFİLİ:**

Tropikal pulmoner eozinofili tablosu insanda klasik olarak matürasyonunu tamamlayamayan filaryalara bağlı bir hastalıktır. Bununla beraber etiyojiden köpek filaryaları (*Dirofilaria immitis*) olduğu kadar insan filaryaları da (*Brugia malayi*, *Wuchereria bancrofti*) sorumlu olabilir. Tropikal pulmoner eozinofili terimi ilk kez 1940 'lı yıllarda Weingarten tarafından, ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, periferik kan eozinofilisi, paroksizmal nonproduktif öksürük ile kendini gösteren ve haftalar içinde kendiliğinden düzelen bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Eozinofili ve lökositoz ile karakterize olan bu bronşit tablosu organik arsenik bileşiklerine dramatik bir yanıt vermektedir. Seylan, Burma, Malezya, Endonezya, Hindistan, Afrika'nın tropikal bölgeleri ve Güney Amerika'da daha çok görülen bu hastalığın nedeninin filaryalar olduğu 1950-60 'lı yıllarda anlaşılmıştır. Böceklerin ısırmasıyla insan vücuduna giren larvalar matür hal alırlar ve lenfatik sisteme gidip orada mikrofilaryaları üretirler. Mikrofilaryalar akciğer damarlarına takılırlar. Dejenere mikrofilaryalardan açığa çıkan antijenler yoğun bir lokal ve sistemik enflamatuvar cevaba neden olurlar. Tropikal pulmoner eozinofilinin klinik görünümü ise bu mikrofilaryal antijenlere verilen yoğun hipersensitivite reaksiyonu sonucu oluşmaktadır.

*** TROPİKAL PULMONER EOZİNOFİLİ & KLİNİK:**

Tropikal pulmoner eozinofili genellikle 25-40 yaşları arasındaki bireyleri tutmaktadır. Olguların % 80 'nin kadın olduğu bildirilmiştir. Tipik bulgular 1-2 hafta süren subfebril ateş, halsizlik, kilo kaybı ve geceleri gelen öksürük krizleridir. Dispne, göğüs ağrısı, kas gerginliği, wheezing görülebilir. Kardiyak ve santral sinir sistemi tutulması ortaya çıkabilir. Fizik muayenede generalize lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanabilir. Akciğer oskültasyonunda ronküsler ve kaba raller duyulabilir. Balgamin sitolojik incelemesinde eozinofillere rastlanılabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı orta derecede artmıştır. Olguların yarısından fazlasında EKG anormaldir. Birkaç hafta boyunca yüksek düzeyde eozinofili ($3000/\text{mm}^3$) göze çarpabilir. Mutlak eozinofil sayısının $5.000-60.000/\text{mm}^3$ arasında değişebileceği bildirilmiştir. Periferik kan eozinofilisinin derecesiyle klinik ve radyolojik ciddiyet arasında doğrusal bir ilişki genellikle yoktur. Bununla beraber serum IgE 'deki artışın periferik kan eozinofilisi ile paralellik sergilediği bildirilmiştir. Serum IgE düzeyi 1000 Ü/ml 'den fazladır. IgG4 ve IgE birlikte artmıştır. Tropikal pulmoner eozinofilide bronş lavaj sıvısında filaryalara spesifik IgG, IgM ve IgE 'ler saptanabilir.

*** TROPİKAL PULMONER EOZİNOFİLİ & PATOLOJİ:**

Tropikal pulmoner eozinofilide ilk haftalarda oluşan eozinofilik bronkopnömoni ve eozinofilik apseler yerini aylar sonra fibrozis ile beraber olan bir granümatöz yanıtla bırakmaktadırlar. Sonuçta eozinofil, histiyosit ve lenfositlerden oluşan organize nodüler bir patern meydana gelmektedir. Bu nodüller akciğer dokusunda elle palpe edilebilir. Deneysel çalışmalar hastalığın ilk 2 haftasında alveoler boşluklar, intersisyal, peribronşiyal ve perivasküler alanları tutan histiyositik infiltrasyonların varlığını ortaya koymuştur. Eozinofilik bronkopnömoni ve apseler ise hastalığın 1-3. ayında ortaya çıkmakta, bu dönemde bronş duvarları ödemli, enflam olup epitelyal dökülme ve alveol duvarlarında hasar saptanabilir. Nekrotik ve fragmant olmuş mikrofilaryaların makrofaj ve epitelioid hücrelerce çevrelendiği gözlenebilir. Filaryal enfeksiyona bağlı diğer pulmoner patolojik değişiklikler: endotelial dejenerasyon, vasküler düz kas hipertrofi ve hiperplazisi ve intersisyal fibrozistir.

*** TROPİKAL PULMONER EOZİNOFİLİ & RADYOLOJİ:**

Tropikal pulmoner eozinofilide başlangıçta akciğer grafisi normal olabilir. Bronkovasküler yapılarda belirginlik, hiler lenfadenopati gözlenebilir. Ancak tipik radyolojik bulgu daha çok orta ve alt zonları tutan, bilateral, düzensiz konturlu, bazan birleşme eğiliminde olan benek şeklinde dansite artışlarıdır. Bu görünüm miliyer tüberküloza benzer retikülonodüler bir patern sergileyebilir. Hastalık kendini bazan bilateral eozinofilik plevral efüzyonla veya eozinofilik granülomlardan oluşan pulmoner nodüller ile de gösterebilir.

*** TROPİKAL PULMONER EOZİNOFİLİ & TEDAVİ:**

Tropikal pulmoner eozinofilinin standart tedavisi 3 haftalık dietilkarbamazin tedavisidir. Dietilkarbamazin bir piperazin derivativesi olup doz $6-12 \text{ mg/kg/gün}$ 'dür. Dietilkarbamazin insan granülositlerinin adherans yeteneğini nonspesifik olarak arttıran bir bileşiktir. Hastalığın gidişatı

dietilkarbamazin tedavisi ile genellikle beniyndir. Akut relapslar da sıklıkla aynı tedaviye yanıt verirler. Bununla beraber kronik dönemde tedaviye yanıt azalır. Az bir vakada hastalık persiste edip hematolojik ve serolojik anomalilerle beraber olan bir intersisyel akciğer hastalığına neden olur. Uzun süreli hastalığı olanlar dietilkarbamazin tedavisine pek iyi yanıt vermezler. Olguların % 13 'nde 2-5 sene müddetle persistan klinik semptomlar varlığını koruyabilir. Dietilkarbamazin tedavisine refrakter kronik formlarda ivermektin veya kortikosteroidler kullanılabilir. İvermektin, filaryal enfeksiyonlarda muhtemelen komplemanı alternatif yoldan aktive ederek sellüler toksisiteyi arttıran bir bileşiktir.

*** TROPİSETRON:**

5HT₃ (%-hidroksi triptamin)reseptör antagonistidir. İndol parçasının çekirdek olarak kullanıldığı bir bileşiktir. Nitrojen atomuna karbonil grubu ve 4-atom grubu ile bağlanan bir 6,5 aromatik çekirdeğe sahiptir. Bu aromatik çekirdeğin 5HT₃ reseptör blokajından sorumlu olduğu düşünülmüştür. Tropisetron stabilitesi iyi olan beyaz bir kristal toz olup, raf ömrü 3 yıldır. Alfa-1, alfa-2, beta-1 adrenoseptörler, muskarinik ve nikotinik kolinerjik reseptörler, histamin H₁, histamin H₂ reseptörleri, dopamin D₂ reseptörleri üzerinde de çok düşük bir aktiviteye sahiptir. Son çalışmalarda 5HT₄ reseptörleri üzerinde ılımlı afinitesi olduğu belirtilmektedir. Karaciğerdeki birinci geçiş metabolizmasından az etkilenir. İlaç, indol halkasının 5, 6, 7. noktalarında oksitlenir. Hidroksi metabolitleri daha sonra glukronid ve sülfatlara indirgenir. Metabolizma hızı insandan insana 12 kat değişir. Metabolizması sitokrom P450 enzim sistemine bağlıdır. Eliminasyon yarıömrü metabolize etme yeteneği en iyi olanlarda 8 saattir. % 60-70 oranında proteinlere bağlanır. P450 indükleyici maddeler (rifampisin, fenobarbital, fenil butazon) tropisetron 'un eliminasyonu arttırırlar. Yan etkileri baş ağrısı ve kabızlıktır.

Kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmanın mekanizmasının hem periferik hem de santral 5HT₃ reseptörlerinin stimülasyonuna bağlı olduğuna inanılmaktadır.

*** TROPOSFER:**

Dünya yüzeyinden 8 mil kadar yukarıya yükselen fakat ekvatorun uzaklığına göre değişik yükseklik gösterebilen bir bölümdür. Bu bölümün dış sınırına tropopoz denir. Troposfer ekvator üzerinde ve kutup bölgelerinde daha kalındır. Troposferde ısı, yükseklik arttıkça düşer. Bu düşüş (-55) santigrad dereceye kadar varabilir. Troposfer önemli derecede türbülasyona sahiptir.

*** TROUSSEAU SENDROMU:**

İlk kez 1865 yılında Armand Trousseau mide kanserli bir grup hastada venöz tromboz insidansının arttığını göstermiştir (Rickles FR, Edwards RL. Blood 1983; 62: 14-31). Malignite sürecinde görülen arteriyel veta venöz tromboemboliler Trousseau sendromu adı altında toplanmaktadır. Genelde pankreas gibi gastrointestinal sistemin müsin üreten adenokarsinomlarında görülmektedir. Akciğer kanseri, prostat, uterus, meme, over ve böbrek kanserinde de görülmektedir. Tromboembolik olaylar kanserlerin genelde % 15 'inde görülebilmektedir.

Trousseau sendromunun bir özelliği de INR yükseltilmesine yanıt vermeyen tromboembolilerdir.

*** TSH: Thyroid stimulating hormone**

Adenohipofizden salgılanır. Trofoblastik tümörler TSH salgılayabilir.

*** TUBA ÖSTAKİ:**

Nazofarinks ile orta kulak boşluğunu birbirine bağlar. Uzunluğu 4 cm 'dir. İstirahatte lümeni kapalıdır. Esneme, yutkunma yada kusma gibi durumlarda musculus tensor veli palatini kasının kasılmasıyla östaki kanalı açılır ve farinks havası orta kulağa geçer. Tübü açık tutmak için 30 mm.Hg 'lık bir basınç gerekir.

Üst solunum yollarını döşeyen mukoza tuba östaki ve orta kulağı da döşemektedir. Bu mukozada mukus üreten hücreler, silyalı hücreler ve plazmositler bulunmaktadır. Mukozadaki hücrelerin % 80 'ni silyalı % 20 'si ise Goblet hücreleridir. Tubanın kıkırdak bölümü nazofarinksle aynı karakterde olup müköz glandlar içerir, kemik bölümü ise orta kulağa benzerlik gösterir. Genel anlamda tuba glandları mikstolup müköz ve seröz salgı yaparlar.

*** TUBA UTERİNA:**

Diğer adı Fallop borusudur. Çocuk tubası çok kıvrımlı olduğundan ektopik gebelik riski fazladır. Ovum, tubada 8-12 gün seyahat eder.

*** TUBA UTERİNA & RÜPTÜR:**

Karnın her tarafı ağrılı, duyarlıdır. Ama bu ağrı özellikle sağ alt kadrandadır. Çünkü sigmoid mezosu veya uzun kolon su seddi etkisiyle çıkan kanı appendiks bölgesine iletir.

Vajinal tuşede Douglas ağrılıdır. Parmağımızı dışarı çıkardığımızda kirli kahverengi yapışkan kan gelir. Oysa abortus imminenste kırmızı kan gelir. Tubar rüptürlü hastayı Trendelenburg pozisyonuna getirirsek sol omuzundaki ağrıdan şikayet eder. Çünkü kan, sol hemidiyafragma kubbesi altında birikip frenik siniri irrite eder.

*** TUBER CİNEREUM:**

Cinsel merkez.

*** TULAREMİ:**

Hastalık ajanı Francisella tularensis ‘tir. Tedavide 15-20 mg/kg ‘dan streptomisin gibi aminoglikozidler kullanılır. Tedavisiz mortalite % 15’dir.

*** TURBUHALER:**

Turbuhaler kullananlarda, akciğerlere ulaşan partikül oranı % 20-21 iken ölçülü doz inhalatör kullananlarda % 9 civarındadır. Turbuhaler için gerekli minimum inspirasyon hızı sadece dakikada 30 litredir. Bu haliyle hastaların % 98 ‘i yeterli inspirasyon hızına ulaşabilir. Turbuhaleri kullanırken yere dik olarak tutmalıdır.

*** TURCK HÜCRELERİ:**

Kızamıkçıkta görülen monositer hücrelerdir.

*** TURNER SENDROMU:**

Renal, kardiyovasküler sistem anomalileri sıktır. Ensede yele (pytergium coli) vardır.

*** TURNİKE TESTİ:**

Önkola arter basıncıyla venöz basınç arasında bir basınç 5 dakika süreyle uygulanır. Bu sürenin sonunda 5 cm çaplı dairede peteşi var mı yok mu bakılır. Normal insanlarda peteşi olmamalıdır. Eğer 10 ve üzerinde peteşi saptanmış ise tehlikelidir.

*** TÜBEROSKLEROZ:**

Hereditör otozomal dominant bir hastalıktır. Deri, santral sinir sistemi, retina ve böbrek gibi birden çok organda hamartomlar ile karakterizedir. Sıklıkla kadınlarda ve üreme yıllarında ortaya çıkar. Klinik tablosu adenoma sebaseum, epilepsi ve mental retardasyon triadından oluşur. Bronş duvarlarındaki düz kaslarda ve alveoler septalarda proliferasyon ve nodüller şeklinde hamartomlar hava hapsi ve kistik görünümlere yol açar.

*** TÜBERKÜL:**

Ortada kazeifikasyon nekrozu, etrafında epiteloid hücreler ve bunların arasında 1-2 adet, nukleusları periferde sıralanmış Langhans dev hücreleri vardır. En dışta lenfosit, fibroblast ve kollajen lifler bulunur.

Tüberkülin içinde antijenle temasa gelen makrofajlar birtakım lenfokinler salgırlar. Bu lenfokinler kandan gelen monositleri aktiflerler. Bu aktiflenmiş makrofajlar strüktürel, enzimatik ve metabolik birtakım değişiklikler taşırlar. Tüberküloz basillerini fagosite etme ve öldürme yetenekleri belirgin derecede artmıştır.

*** TÜBERKÜLİN TESTİ & İÇERİK:**

Tüberkülin, sıvı besiyerlerinde üretilen Mycobacterium tuberculosis ‘in filtrasyonu ile elde edilir. Tüberkülin ilk defa 1890 yılında Robert Koch tarafından hazırlanmıştır. Tüberküloz basilinin hücre duvarındaki proteinleri içermektedir. 1934 yılında Seibert daha pürifiye bir solüsyon elde ederek PPD

adını vermiştir. Daha sonra uluslararası standartlara uygun olan "PPD-S" hazırlanmıştır. Eski PPD solüsyonlarına ise "old tüberkulin" adı verilmiştir. Son yıllarda PPD 'nin cam yüzeylere yapışmasını yani inaktivasyonunu önlemek için solüsyonlara Tween 80 isimli deterjan ilave edilmektedir.

Mycobacterium intrasellulare 'den elde edilen deriveye PPD-B, Mycobacterium scrofulaceum 'dan hazırlanana PPD-G adı verilir.

*** TÜBERKÜLİN TESTİ & KLİNİK:**

PPD 'ye verilen reaksiyon eritem ve endürasyondan ibarettir. Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonundan 2-10 hafta sonra test pozitifleşir. Testin pozitif olması tüberküloz enfeksiyonunun varlığını veya enfeksiyonun geçirilmiş olduğunu gösterir. Türkiye 'de 0-6 yaş grubunda tüberkulin pozitifliği % 2 'dir. Atipik mikobakteri enfeksiyonları zayıf tüberkulin pozitifliğine neden olur. Tüberkulin testinin 15 mm 'den büyük olması genelde Mycobacterium tuberculosis 'e bağlıdır.

Plevra tüberkülozunda tüberkulin testi % 33, aktif akciğer tüberkülozunda % 20-25 negatif çıkar. Bu yüksek yalancı negatiflik oranı, beslenme ve genel sağlık durumunun kötü olmasına, yaygın akut hastalığa yada bağışıklığın baskılanmasına bağlanmıştır. HIV(+) ve tüberkulin testi (+) olanlarda aktif akciğer tüberkülozu gelişme riski % 8 'dir. HIV enfeksiyonunun erken döneminde tüberkulin deri testi % 80 oranında 10 mm ve üzerindeyken ileri dönemlerde % 40 'lara düşer. AIDS olgularında % 27-100 arasında değişen deri anejisi vardır.

*** TÜBERKÜLİN TESTİ & KOMPLİKASYON:**

PPD 'nin subkutan olarak tüberküloz olgularına verilmesi ciddi sistemik reaksiyonlara neden olabilir. Booster etki ilk 1-4 haftalık dönemde % 5-25 oranında görülebilmekte hatta etkisi 1 yıla yakın devam edebilmektedir (Menzies D. Clin Infect Dis 2000; 31: S 71-S 74).

*** TÜBERKÜLİN TESTİ & KONTRENDİKASYON:**

Kişinin tüberküloz geçirdiği yada tüberküloz tedavisi aldığı biliniyorsa, geçmişte tüberkulin cilt testindebüllü reaksiyonu olmuşsa, aşırı yanıkları yada egzeması varsa, son 1 ayda kızamık, kabakulak gibi önemli virüs enfeksiyonu geçirmiş yada canlı virüs aşısı olmuşsa tüberkulin testi yapılmamalıdır.

*** TÜBERKÜLİN TESTİ & NEGATİVİTE:**

Tüberkulin testinde yalancı negatifliğe yol açan faktörler:

- 1) Viral enfeksiyonlar (kızamık, kızamıkçık, kabakulak, Varicella, İnfluenza)
- 2) Bakteriyel enfeksiyonlar (tifo, brucella, salmonella, tifus, lepra, boğmaca)
- 3) Canlı virus aşıları (polio, kızamık, kabakulak)
- 4) Kronik böbrek yetmezliği
- 5) Ağır protein eksikliği
- 6) Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lenfositler lösemi
- 7) Sarkoidoz
- 8) Kortikosteroidler, immünosupressifler
- 9) Yeni doğan ve ileri yaş
- 10) Yanık, cerrahi, stress
- 11) Teknik nedenler
- 12) Miliyer tüberküloz ve tüberküloz plörit

*** TÜBERKÜLİN TESTİ & POZİTİVİTE:**

Amerikan Toraks Derneği önerilerine göre tüberkulin testi için pozitiflik sınırları 3 ayrı kategoride değerlendirilmektedir:

- 1) HIV enfeksiyonu olan, basil-pozitif hastalarla kapalı teması olan bireyler ve akciğer grafisinde fibrotik lezyonu olanlarda 5 mm
- 2) İnfanlar ve 4 yaş altı çocuklar ile diğer risk taşıyan gruplarda 10 mm
- 3) Yüksek risk kategorisinde olmayan, BCG yapılan veya yüksek riskli çevrede yaşamayanlarda ise 15 mm

Ülkemizde ilerleyen yaşla birlikte tüberkülin testi pozitifliği artmaktadır. Bunun olası nedenleri ilerleyen yaşla paralel olarak artan Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu sıklığı, çapraz reaksiyona yol açan atipik mikobakteri enfeksiyonlarının sıklığı, tekrarlayan BCG aşılamlarıdır.

*** TÜBERKÜLİN TESTİ & TEKNİK:**

Standart tüberkülin testi cilt içine 0.1 ml. 5 tüberkülin ünitesi içeren (0.0001 mg. PPD içerir.) solüsyonla yapılır. Önkolun volar yüzüne 26-27 gauge iğneyle enjekte edilir. İşlem sonucunda 6-10 mm 'lik bir vezikül oluşması yeterlidir. Tüberkülin uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmez. PPD solüsyonuna Tween 80 deterjanından küçük bir miktar eklenerek, PPD 'nin cam ve plastiklere yapışması azaltılır. Bu yapışma nedeniyle, tüberkülin bir kaptan diğerine aktarılmalı, enjektöre çekilince de en kısa sürede uygulanmalıdır. PPD ışık ve ısıya dayanıksızdır. Buzdolabında +2 ila +8 °C'de saklanmalıdır.

PPD verildikten 48-72 saat sonra endürasyon çapı okunur. Önkolun doğrultusuna dik olan çap okunmaktadır. Biz ülkemizde PPD solüsyonunun verildiği bu yöntemi (Mantoux testi) kullanmaktayız. Bununla beraber PPD solüsyonunun verilmesi için Heaf testi ve Tine testi de yapılagelmektedir.

*** TÜBERKÜLİN VİRAJI:**

Daha önceden tüberkülin testi negatif olan birine 6 hafta sonra tekrar test yapıldığında endürasyondaki artış 6 mm 'den fazla olursa buna tüberkülin virajı denilmektedir. Bu olay yeni enfeksiyonu göstermektedir.

*** TÜBERKÜLOM:**

Sıklıkla 50-60 'lı yaşlarda, asemptomatik olgularda görülürler. En sık infraklavikular bölgededir. Tüberkülin testi olguların % 80 'inde pozitifdir. Tüberkülomların % 80 'i 3 cm 'den küçüktür. Santral veya diffüz kalsifikasyon dışında granülom için spesifik radyolojik veya BT bulgusu bildirilmemiştir. Spiküler uzantı veya kaviteasyon gösterebilirler. Beyin ve meninksteki tüberkülomların en önemli belirtisi konvülsiyonlardır (Tateishi U et al. Chest 2002; 122: 1280-4). Tüberkülomlar en sık frontal ve parietal bölgede yerleşme eğilimindedir (Güler ZM ve ark. Solunum Hastalıkları 2004; 15: 144-8). Gelişmekte olan ülkelerde intrakraniyal kitlelerin % 25 'i, gelişmiş ülkelerde % 1 'i tüberkülomdur. Tüberkülomlar tedavi esnasında da oluşabilirler. Beyindeki tüberkülomların sarkoidoz, toksoplazmozis, sistiserkozisgliom, fungal abseler ve metastazlardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

*** TÜBERKÜLOZ & ABDOMEN & KLİNİK:**

Antitüberküloz ilaçların öncesinde akciğer tüberkülozluların % 70 kadarında görülen abdominal tüberküloz bugün, hafif akciğer tüberkülozlularda % 1, orta derecede ilerlemiş akciğer tüberkülozlularda % 5 oranında görülmektedir.

Abdominal primer enfeksiyon, progresyonunu mezenter lenf bezlerinde yapar. % 85-90 ileocaecal bölge tutulur. İntestinal bir primer kompleksin parçası olan lenf bezleri çok defa kazeifikasyona uğrar. Fakat daha sonra hiçbir semptom meydana getirmeden kalsifikasyonla şifa bulur.

En sık görülen belirti göbük ve sağ fossa iliakaya lokalize ağrı olup, diğer belirtiler nonspesifiktir. Spontan şifa sıktır.

*** TÜBERKÜLOZ & ABDOMEN & KOMPLİKASYON:**

Antitüberkülo ilaçların fibrozisi ve avaskülariteyi arttırması ve böylece dokunun perforasyona predispoze olması nedeniyle antitüberkülo tedavi sırasında abdominal tüberkülozlu hastalarda peforasyon insidansının artacağı düşünülebilir. Bununla birlikte en sık görülen komplikasyon peritonittir. Bezler pakeler oluşturup barsak obstrüksiyonuna neden olabilirler. Perforasyona primer sütür konulması, bu alanda kronik granülasyon dokusunun bulunması nedeniyle sütürün duvar devamlılığını sağlamada yetersiz kalabilir. Bu yüzden perforasyon söz konusu olduğunda perfore barsak parçası çıkartılıp sağlam barsak bölümüyle anastomoz yapılabilir.

*** TÜBERKÜLOZ & ABDOMEN & TANI:**

Periton aspirasyon sıvısında 2.5 gr/dl 'nin üzerinde protein ve 100-250/mm³ 'den fazla lenfosit hakimiyeti bulunması anlamlıdır. Gastrointestinal sistemin radyografik görünümü Crohn hastalığı ve kanser ile benzer olduğundan baryumla inceleme faydalı olmaz. Tanıda sağ fossa iliakadan lokal anestezi

altında alınan açık periton biyopsisi ve periton aspirasyon sıvısının biyokimyasal incelemesi objektif bulguya dayandığı için önem taşır.

*** TÜBERKÜLOZ & ABDOMEN & TEDAVİ:**

Mortalitesi % 8-16 olan abdominal tüberküloz tedavisinde kemoterapi yeterlidir. Ancak darlık yada tıkanma varlığında cerrahi girişimle hastalıklı bölge rezeke edilir. Fakat yaygın intestinal tüberküloz, ağır yada ilerleyici akciğer tüberkülozu gibi durumlarda anastomoz işlemi rezeksiyona yeğ tutulmalıdır.

*** TÜBERKÜLOZ & ADRENAL:**

Adrenal bezlere hematogen yayılımla basillerin ulaşma olasılığı oldukça fazladır. Ancak klinik olarak hastalık tablosu, yaygın ve kronik akciğer tüberkülozu olan olgularda ortaya çıkmaktadır. Hastalık genellikle adrenal kortekste lokalize olmakta ve adrenal yetmezliğe yol açmaktadır. Oysa adrenal korteks karsinomları çok nadiren adrenal yetmezliğe neden olurlar.

*** TÜBERKÜLOZ & AIDS:**

HIV, tüberküloz enfeksiyonundan tüberküloz hastalığı gelişmesini sağlayan bilinen en güçlü etkidir. AIDS 'li hastalarda % 4-6 oranında tüberküloz gelişmektedir. HIV enfeksiyonlu ve tüberkülin testi pozitif hastalarda, aktif tüberküloz gelişme riski % 8 gibi yüksek bir değerdedir. HIV enfeksiyonunun erken döneminde tüberkülin testinin % 80 oranında 10 mm 'nin üzerinde bulunmasına karşın son dönemlere doğru bu oran ancak % 40 olguda görülür. AIDS olgularında % 27-100 arasında değişen deri anejisi saptanmaktadır. Hastalık erken HIV enfeksiyonu seyrinde ortaya çıkmışsa reaktivasyon tüberkülozunu, daha ileri dönemlerde gelişmişse primer progressif tüberkülozu andırır.

Gelişmiş ülkelerde AIDS hastalarının hemen hepsinde en sık rastlanılan Mycobacterium cinsi Mycobacterium avium intracellulare iken, son yıllarda intravenöz ilaç kullananlarda, Haitililerde, bazı tropikal Afrika ülkelerinde ve Amerikalı homoseksüellerde Mycobacterium tuberculosis 'dir.

Tüberkülin testi pozitif olan HIV seropozitif bir kişide aktif tüberküloz gelişme riski yıllık % 2-12 civarındadır. Tüberkülin testi negatif ise bu risk % 6-15 'e çıkar. Olguların çoğu latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile ortaya çıkar. Olguların % 20-60 'nda hem pulmoner hem de ekstrapulmoner tüberküloz vardır. Hastaların % 30-40 'nda tüberkülin testi pozitifdir. Akciğer grafisi bulguları atipik, konstütisyonel semptomlar daha belirgindir.

İlk 2 ay dörtlü antitüberkülo verilip izoniazid + rifampisin ile tedavi 9 aya tamamlanır veya kültür negatifleşmesinden sonra en az 7 ay daha ikili tedaviye devam edilir.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & AKTİVİTE:**

Endobronşiyal yayılım, nerdeyse değişmez bir şekilde aktif hastalığı yansıtır. Bronkojen yayılım için bir bronş duvarının nekrozu ve kazeöz materyalin likefaksiyonu gerekir. Diğer aktivite kriterleri balgamda tüberküloz basillerinin saptanması veya kültürde üreme olması, sedimantasyon yüksekliği, eşzamanlı idiyopatik plevral efüzyonun oluşması ve son 3-6 aylık grafilerde radyolojik olarak fark saptanmasıdır. Verma adlı araştırmacı tüberküloz aktivitesinin saptanmasında plazma seruloplazmin düzeyinin eritrosit sedimantasyon hızından daha duyarlı olduğunu öne sürmüştür.

Aktivasyonun radyolojik olarak en sık rastlanan şekli, esas olarak klavikula altında olup kısmen klavikula üstüne de taşabilen nonhomojen dağınık küçük odaklardan oluşan erken infiltratlarıdır. Asiner patern adı verilen bu bulgu standart radyogramlarda yaklaşık 5 mm. çaplı, multipl, sınırları keskin olmayan nodülleri tanımlamak için kullanılmıştır. Bulut manzarasına benzeyen bu gölgelere "nebülöz infiltratlar" da denilir. Çeşitli araştırmacılar standart akciğer grafilerinde bronkojenik yayılım bulgularını yaklaşık % 20 olguda saptayabilmışlerdir.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & CERRAHİ:**

1890 'da Forlanini 'nin yapay pnömotoraksı bulması tüberküloz tedavisinde büyük ümitler uyandırmıştır. Eskiden yapılan kollaps tedavisi, kaviterin kapanması ve kollabe olmuş akciğere daha az oksijen gittiği için tüberküloz basillerinin üremesinin inhibisyonuna dayanmaktaydı. Bu tedaviden yarar görmeyenlerde pnömoperituvan, plevral boşluğa mineral yağlar veya plastik maddeler yerleştirilmesi (plombaj), frenik sinir kesilmesi, kavernostomi, torakoplasti veya rezeksiyon cerrahileri uygulanıyordu. Bu tedavilerin başarı oranı düşük ve komplikasyonları (ampiyem, göğüs deformitesi) sıktı.

Tek, dev bir kavite olması, bronş stenozu, 2 cm 'den büyük tüberkülozlar, kemoterapiyle kapanmayan bronkoplevral fistüller, masif hemoptizi, kemoterapiye rağmen kavitenin kapanmaması, komplikasyon olarak ampiyem, bronşektazi veya mantar topu oluşmuşsa, destroyed lung durumlarında cerrahi gündeme gelir. Cerrahik işlem olarak rezeksiyon + dekortikasyon veya olguya göre myoplasti ve torakoplastiye kadar giden prosedürler uygulanabilir. Balgamda asidorezistan bakteri saptanması cerrahiye engel değildir. Olguların yaklaşık yarısı bu halde iken operasyona verilmektedir. Operasyonların yaklaşık yarısını pnömonektomiler (özellikle sol pnömonektomi) ikinci sıklıkla da sağ üst lobektomiler oluşturmaktadır.

Tüberküloz rezeksiyonları özellikle apikal yapışıklıklar nedeniyle teknik olarak zor, morbidite ve mortalitesi yüksek işlemlerdir. Ortalama mortalite % 10 ve morbidite % 30-50 'lere kadar çıkabilmektedir. İdeal olan preoperatuar dönemde en az 15-20 günlük bir kemoterapi verilmesidir. Sekresyonların retansiyonu, atelektazi, hava kaçığının uzaması, cilt altı amfizemi minör komplikasyonlardır. Rezeksiyonun en tehlikeli komplikasyonu plevra boşluğunun enfeksiyonudur. Bunu engellemek için etkili bir kemoterapi şarttır. Rezeksiyondan sonra kemoterapinin 1 yıl devam etmesini önerenler vardır. Postoperatif intraplevral kanama ve cerrahi sonrası akciğer tüberkülozunun reaktivasyonu major komplikasyonlardandır.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & KAVİTE:**

Kazeöz materyalin yumuşaması ve likefaksiyonunu takiben bronşun içine drene olmasıyla kavite formasyonu meydana gelir. Böyle tüberküloz lezyonlarının periferini fibröz doku çevreler. Fakat bu reaksiyonun tüberküloz sürecini durdurucu etkisi pek yoktur. Bronş yoluyla kazeöz sürecin diğer akciğer alanlarına yayılmasıyla tüberküloz pnömonisi meydana gelir. Kavite duvarının içindeki kazeöz sürecin damarları tutması hemorajiye neden olabileceği gibi miliyer tüberküloza da yol açabilir. Havayla temas eden basillerin üremesi kaçınılmazdır. Orta büyüklükte ve bronşlara açılmış bir kavitede yaklaşık 100 milyon tüberküloz basili vardır. Buna karşılık aynı büyüklükte anapsüle bir lezyonda sadece 100 basil bulunabilir. Akciğer içindeki elastik gerilim de kavitenin açık kalmasına sebep olduğundan kavitenin spontan şifası sık görülmeyen bir durumdur.

Kavite 3 şekilde iyileşir:

- 1) Kavite dolarak kazeöz bir nodül halini alır ve kalsifiye olur.
- 2) Kavite büzülerek yıldız şeklinde fibröz bir skar haline gelir. Tüberküloz basilleri tamamiyle temizlenerek kavite çeperi yerini granülasyon dokusu ve ardından fibrozise bırakır.
- 3) Kavitenin çeperindeki basiller temizlendikten sonra normal bronş epiteli ilerleyerek boşluğu kaplar ve bu suretle hava kisti ortaya çıkar.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & KLİNİK:**

Akcığer tüberkülozu ancak, beslenme yetmezliği ile birlikte kronik ve kaviter ise parmaklarda çomaklaşma yapar.

Hemoptizi aktif veya inaktif akciğer tüberkülozunda gözlenebilir. Hemoptizi bir aktivite kriteri değildir. Bununla birlikte aktif olanlar ve radyolojik olarak yaygın hastalığı bulunanlarda hemoptizi daha ciddi olma eğilimindedir.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & LOKALİZASYON:**

Medlar ve Sasano 'nun tavşanlarda yaptıkları deneyler mecburi olarak uzun bir süre dik durumda tutulan tavşanlarda lezyonların zirvelerde meydana geldiğini göstermiştir. Baş aşağı asılı durumda uyuyan yarasalarda ise tüberküloz odakları daha çok akciğerin bazal kısımlarında bulunur. Bu gözlemler yüksek ventilasyon/perfüzyon oranına sahip bölgelerin tüberküloz için predispozisyon yarattığını düşündürmektedir.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & NÖROLOJİ:**

Normal popülasyonda epileptiform anomali % 5 iken ,akciğer tüberkülozlularda % 20-25 gibidir. Yani tüberkülozlularda artmış nöbet eğilimi vardır.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & PRİMER & HEMATOJEN YAYILIM:**

Hematojen yayılım, primer enfeksiyon sırasında veya hemen onu takip ederek oluşur. Allerjinin ortaya çıkışı ve primer odakların sınırlı hale gelişi için en aşağı 4-5 haftalık bir süre geçmesi gerektiğinden

primer enfeksiyonun erken dönemleri hematojen yayımlar için çok uygun zaman teşkil eder. Her hematojen yayım vakasında muhakkak bir primer odak vardır. Primer tüberkülozda hematojen yayımlar hafif ve geçicidir. Basiller ulaştıkları dokularda nadiren fokal reaksiyonlara yol açarlar. Bağışıklık reaksiyonunun gelişmesiyle basiller vücudun çeşitli yerlerinde tutuklanıp yıllarca latent bir halde kalırlar.

Basiller kana en sık olarak primer kompleksin lenf bezi komponentinden duktus torasikus yoluyla geçer ve bu sebeple ilk önce akciğer kapiller sistemine ulaşırlar. Primer enfeksiyonda hem odakdan hem de lenf bezinden duktus torasikus yoluyla kan dolaşımına giren basiller yerleştikleri organlarda fagosite edilirler. Basiller hematojen yolla en sık akciğer apeksleri, kemik, böbrek, sürrenal ve beyine gider.

Klinik hematojen yayımların kalsifikasyonla şifası radyogramlarda nadir karşılaşılan bir bulgudur.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & PRİMER & KLİNİK:**

Genellikle pediatrik yaşlarda geçirilir. Tüberkülozun nadir görüldüğü ülkelerde erişkin ve hatta ileri yaşlarda ortaya çıkabilir. İlkokul çağındaki çocukların % 40 'ı enfeksiyonu geçirmiştir. Gençlerde ise kendini unilateral plevral efüzyon şeklinde gösterebilir. Tüberkülin duyarlılığını kaybetmiş yaşlılarda primer tüberküloz ortaya çıkabilir. Primer akciğer tüberkülozu genellikle asemptomatiktir. Nadiren ateş ve öksürük, balgam yapabilir. Uzun süren ve diğer tedavilere cevap vermeyen ateş sık görülen bir başlangıç şeklidir. Yine tüberkülin konversiyonu sırasında da febril reaksiyon görülebilir. Halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı saptanabilir. Lenf nodları ve tüberküloz granülasyon dokusunun bronş duvarını daraltması nedeniyle wheezing duyulabilir.

Primer enfeksiyonların % 95 'i akciğerlerde yerleşir ve akciğerde Ghon odak meydana getirir. Ghon odak küçük bir kazeöz bronkopnömonidir ve büyüklüğü 1.5-2 cm. kadardır. Akciğerin alt loblarında ventilasyon fazla olduğu için primer enfeksiyon genellikle alt loblarda gözlenmektedir. Hastaların % 70 'inde akciğer grafisi normaldir. Tek taraflı hiler lenfadenopati, alt lob, orta lob veya lingulada kompresif ateletazi veya hiperenflasyon göze çarpabilir.

Hematojen yayılım oksijen konsantrasyonunun yüksek olduğu akciğerin apeksleri, böbrek korteksi ve uzun kemiklerin metafizlerinde sıktır. Hastalık genellikle spontan iyileşir. Sağlıklı kişilerin % 95 'inde primer enfeksiyon hiçbir sekel bırakmamaktadır. Primer tüberküloz enfeksiyonu erkeklerin % 63 'inde, kadınların % 81 'inde immünite bırakır. Ancak enfekte erkeklerin % 40 kadarında ve kadınların % 20 'inde hastalık gelişir.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & PRİMER & KOMPLİKASYON:**

A) ERKEN (İlk 6 ay içinde oluşan) KOMPLİKASYONLAR şunlardır.

- 1) Primer odağın erken progresyonu ve primer kavite: Primer progressif tüberküloz
- 2) Bronş komplikasyonları: Büyümüş lenf bezinin bronşu tıkanmasıyla ateletazi ve bronşektazi oluşması, çek-valf tipi tıkanmalarda obstrüktif amfizem meydana gelmesi bu komplikasyonlar içindedir. Obstrüktif amfizem varlığı kortikoterapi için bir endikasyondur. Diğer yandan kortikoterapi ile rezidüel bronşektazi oranı düşürülebilir. Diğerleri bronkolitiazis ve epitüberkülozdur. Epitüberküloz, büyük bir lenf nodu ile birlikte akciğerde minimal kazeifikasyon içeren enflamatuvar eksudasyon ve kazeöz pnömonidir.
- 3) Plevra boşluğunda lezyonun komşuluk yoluyla yayılmasına bağlı sıvı toplanmasıdır.
- 4) Eritema nodozum
- 5) Fliktenli konjunktivit: Tüberküloz basillerine karşı aşırı duyarlılık durumunun sonucunda oluşmaktadır. İritasyon, lakrimasyon ve fotofobi vardır. Karakteristik lezyon limbusta 1-3 mm. çapında küçük bir blebittir. Bu lezyon birden fazla olabilir.
- 6) Akut hematojen yayım: Weigert odak ve miliyer tüberküloza neden olabilirler.
- 7) Tüberküloz menenjit

B) GEÇ KOMPLİKASYONLAR:

- 1) Kronik hematojen yayılım
- 2) Akciğer dışı organ tüberkülozları
- 3) Reaktivasyon akciğer tüberkülozu

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & PRİMER & PATOGENEZ:**

Tüberküloz basili vücuda girince çevresinde nötrofiller toplanır ve küçük bir apse teşekkül eder. Bu esnada çoğalan basiller lenf yollarıyla hızla bölgesel lenf bezlerine ulaşırlar. İki hafta sonra epitelooid histiyositler meydana gelir. Basilin vücuda girişinden 20-25 gün sonra tüberküller teşekkül eder. Bu sırada lezyondaki basil sayısı da önemli derecede azalır ve kazeifikasyon nekrozu ortaya çıkar. Foküsün etrafındaki jelatinöz ödemli saha perifokal reaksiyon olarak adlandırılır.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & PRİMER & PATOLOJİ:**

Enfeksiyonun ilk birkaç haftasında basiller, fagositte edildikleri alveoler hücreler içerisinde çoğalmaktadırlar. Enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık 6-8 hafta sonra hücresel immünite gelişince makrofajlar fagositte ettikleri tüberküloz basillerini öldürme yeteneğini kazanmakta ve enfeksiyon bölgesinde granülomlar belirlemektedir. Bu granülomlar primer tüberkülozda histopatolojik olarak alveolar duvarlarda gözlenir. Primer tüberkülozun karakteristik patolojik görünümü: Kazeifikasyon nekrozu, granülomlar ve Langhans dev hücreleridir. İyileşme süreci devam ettikçe granülomlarda fibrozis ve kalsifikasyon meydana gelir.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & PRİMER & PROGRESSİF:**

Primer progressif akciğer tüberkülozunda akciğer foküsünün erimesiyle "primer kavite" oluşur. Kan ve bronş yoluyla yayımlar sonucu miliyer görünüm veya benek tarzı gölgeler oluşabilir. Lenf bezi kaviteleri, lokal yayılım sonucu plörezi meydana gelebilir.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & PRİMER & RADYOLOJİ:**

Tüberkülin konversiyonu olanların % 7-30 'nda radyolojik değişiklikler meydana gelir. Primer enfeksiyon daima bölgesel lenf bezlerinde yerleşir ve primer kompleks ile seyredir. Ghon foküsü + lenfanjit + lenfadenit üçlüsüne primer kompleks adı verilir. Lenf bezi komponenti çok defa akciğer komponentinden daha büyüktür. En sık hiler daha sonra paratrakeal lenf bezleri tutulur. Bilateral hiler lenfadenopati görülebilir.

Adütlerde primer kompleksin akciğer komponenti daha belirgin iken lenf bezi komponenti çok belli değildir. Oysa çocuklarda bunun tam tersi geçerlidir. Primer tüberküloz segmenter veya lobar konsolidasyon yapabilir. Hem akciğer hem lenf bezi komponenti kalsifiye olabilir. Primer enfeksiyonun en önemli ve re-enfeksiyondan ayıran özelliği satellit lenf bezi kalsifikasyonudur. Reenfeksiyonda bazan lenf bezleri büyür ama kazeifikasyon nekrozu olmaz. Primer enfeksiyonda lenf bezindeki kazeifikasyon erime göstermez. Fistül açılmış olsa bile bronşa akamaz. Lenf bezindeki enflamasyon kapsüle erişinceye kadar bronşa yapışıklık meydana getirir.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & REAKTİVASYON & ETİYOLOJİ:**

Dorman basillerin aktiflenmeleri için immün sistemi bozan birtakım faktörlere gereksinim vardır. Yaşlılık, alkolizm, silikoz, amfizem, diyabet, beslenme bozukluğu, sarkoidozis, malinyiteler, Hodgkin hastalığı, kortikosteroid kullanımı, üremi, mide operasyonları, AIDS, puberte ve gebelik bu konuda suçlanmaktadır. Bronkojen tüberküloz 4 şekilde ortaya çıkabilir:

- 1) Primer kaviteden
- 2) Süperenfeksiyon
- 3) Egzojen reenfeksiyon
- 4) Endojen reaktivasyon
 - A) İnaktif primer foküs alevlenmesi
 - B) Simon foküsünden
 - C) İnaktif haldeki primer kompleks adenopatisinin aktive olup bronşa açılması veya lenfohematojen yolla apekslere ulaşmasıyla.

Bronkojen tüberküloz endojen veya egzojen yolla yaratılabilir. İster primer ister bronkojen olsun aktif tüberküloz hastalığı bulunan bir insanda dışarıdan alınan basillerle yeni lezyonlar ortaya çıkarsa buna "süperenfeksiyon" denir. Tüberküloz allerjisine sahip bir organizmada yeni lezyonların ortaya çıkabilmesi için büyük dozda basile ihtiyaç vardır.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & REAKTİVASYON & FİZİK MUAYENE:**

Bazı tüberkülozlularda derin inspirasyondan veya öksürükten sonra ortaya çıkan ve apikal hastalıklar için tipik olduğu belirtilen "posttussive" raller duyulabilir.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & REAKTİVASYON & KLİNİK:**

Sıklıkla primer enfeksiyondan sonraki ilk 2 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Bazan primer enfeksiyondan yıllar sonra da görülebilir. Apekslerden başlayıp bronkojen yolla bazal kısımlara ilerleyen bu akciğer tüberkülozu formu lenf bezi büyümesi yapsa bile bu reaktif bir büyümedir. Başlangıç lezyonu çoğunlukla apikal-subapikal bölgeyi tutar.

Tanı konusunda kavite içinde 100 milyon ila 1 milyar kadar basil vardır. Kaviteden bronş yoluyla atılan bol miktarda basil, bronş mukozasında yüzeysel ülserasyonla başlayan bir implantasyon tüberkülozu meydana getirir. Kavern teşekkülü prognoza tesir eden en önemli olaydır. Yaşlılık, diyabet, alkolizm, silikoz, amfizem, beslenme bozukluğu prognozu ağırlaştırır.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & REAKTİVASYON & RADYOLOJİ:**

Reaktivasyon akciğer tüberkülozunun 2 tip başlangıç lezyonu vardır: Round foküs ve Assman odağı. Round foküs veya Assman odağının eriyip bronşa açılması, yakın akciğer alanlarında kazeöz bronkopnömoni odakları meydana getirir. Boşalan erime odağı ise fibröz bir kapsül ile çevrilerek basillerin üremesi için en uygun ortam olan kaviteyi teşkil eder. Bronkojen tüberkülozun en önemli patolojik lezyonu kavitedir. Her yeni lezyon erime ve kaviteleşmeye uğrayabilir. Reaktivasyon akciğer tüberkülozunda kavite görülme sıklığı % 35-55 arasındadır (Böncü M ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1999; 13: 25-9). Yeni lezyonların genişlik ve tabiatı, immünite ve basil sayısına bağlıdır. Bir kısım lezyonların progresyonu devam ederken diğerlerinin rezorbsiyonu da mümkündür.

Aktif akciğer tüberkülozunda YRBT 'de görülen lezyon tiplerinin başlıcaları: kapsülle çevrilmiş kazeöz ve likefiye nodüller ile proliferatif eksudatif ve kaviter lezyonlardır. Lezyonların kaviteleşme göstermesi sonucu ortaya çıkan bronkojenik yayılda sıklıkla sentrilobüler nodül veya bronşiyollere uyan dallanan tübüler dansite artışları gözlenir. Diğer bir görünüm de "tomurcuklanan ağaç görünümü" dür. Hematojen yayılda ise genellikle 3 mm.'yi geçmeyen miliyer nodüller gözlenir. Terminal veya respiratuvar bronşiyollerin çevresindeki enflamasyonun Cohn delikleri yoluyla direkt yayılımı sonucunda bir asinus büyüklüğüne ulaşması; radyolojik olarak görüntülenebilen peribronşiyal intralobüler nodüllerin oluşmasına neden olur.

Reaktivasyon akciğer tüberkülozu sırasıyla üst lob apikal segment, üst lob posterior segment ve alt lob süperior segmentleri tutmaktadır. Ancak olguların % 1.5-8 'nde atipik lokalizasyon mevcuttur. İlk kez 1927 yılında Sosman ve Steidl diyabetli olgularda tüberkülozun daha çok alt lobları tercih ettiği bildirilmişse de yapılan çalışmalarda diyabetli olanlar ile olmayanlar arasında bazal tüberküloz gözlenme açısından anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir (Morris JT et al. Chest 1992; 102: 539-41). Üst lobların bronşektazisi çoğu kez geçirilmiş akciğer tüberkülozuna bağlıdır. Lenfanjitis tüberkülozda % 80 hilus normaldir.

Reaktivasyon tüberkülozlu olguların 1/3 'nde atipik radyolojik görünüm olduğu bildirilmektedir. Bu oranın bu kadar yüksek olmasının nedeni tüberkülozun görülme sıklığının Batı toplumlarında ileri yaşa kayması olabilir. Ülkemizde ise bu oranın % 15-16 olduğu bildirilmiştir (Solunum Hastalıkları 1991; 2: 119-127). Hava-sıvı seviyesi tüberkülozda atipik radyolojik görünüm olup nedeni kavite içi kanama olabilir. Tüberkülozlu olgular bazan diffüz mikronodüler bir görünüm ile gelmektedir. Bu durum yanlışlıkla meslek hastalığı izlenimi yaratabilmektedir.

*** TÜBERKÜLOZ & AKCİĞER & REAKTİVASYON & TİP:**

A) PROLİFERATİF TİP: Tüberküloza karşı direnci yüksek olan bir kişide az miktarda basil varsa "katı tüberkül" adı verilen proliferatif lezyonlar meydana gelir. Hastalık odağında makrofaj, lenfosit, epiteloid hücreler ve lezyonun yapısını pekiştirmek için kollajen bulunur. Kişinin savunması iyi olduğu için basil çoğalması çok düşüktür.

B) EKSUDATİF TİP: Tüberküloza karşı direnci düşük olan bir kişide çok miktarda basil ve bu basillerin tüberküline benzeyen ürünlerinin bulunduğu zamanki lezyonlardır. Direnç olmadığı için lezyonlar yumuşak ve yaygındır. Tipik örneği tüberküloz pnömonisidir. Kazeifikasyon nekrozu her zaman görülür. Daha sonra bu kazeöz materyal eriyerek ve bronşu eriterek havayollarına boşalır ve böylece kavite oluşmuş olur. Likefaksiyonda (erime) hücresel aşırı duyarlılığın rolü olduğu kabul edilmektedir. Kavite etrafındaki damarlar genelde trombozedir. Ancak kavite duvarında lokalize olan yada bir duvardan

diğerine atlayan anevrizmatik damarlar öldürücü kanamalara neden olabilir. Kavite içinde bol basil bulunduğundan bulaşıcılık fazladır.

C) FİBROKAZEÖZ TİP: Progressif tüberkülozun en sık görülen tipidir. Progresyon kesintilidir. İlerleme gösteren dönemlerde taze tüberküller gözlenir. Kapsülle çevrilmiş kazeöz odaklar fibröz doku içine gömülmüştür. Konak direnci düşükse az miktarda fibrozis, çabuk ilerleyen kazeöz odaklar vardır. Erişkini ölüme kadar götürür. Hiler lenf bezi büyümesi yoktur.

D) TÜBERKÜLOM: Etrafı fibröz kapsülle çevrili, ortası kazeifiye tüberküloz lezyonudur. Genelde primer odağın fibröz dokuyla çevrilmesiyle oluşur. Kalsifikasyon görülebilir. İnaktif kaldıkları sürece tedavi gerekmez.

* TÜBERKÜLOZ & ARTRİT:

Diğer enfeksiyöz artritler gibi monoartrit şeklindedir. Tüberküloz artriti % 50 oranında akciğer tüberkülozuyla beraberdir. Eklemle birlikte synovia 'da da Tüberküloz basili saptanabilir.

* TÜBERKÜLOZ & ARTRİT & DİZ:

İskelet sistemi tüberkülozunda vertebra % 50 ve kalça eklemi tüberkülozundan sonra en sık görülen diz eklemi tüberkülozudur: Gonartroz.

* TÜBERKÜLOZ & ARTRİT & RADYOLOJİ:

Nonspesifik artritlerde dekalsifikasyona bağlı eklem yüzlerinde sklerozun görülmesi radyolojik olarak karakteristiktir. Oysa tüberküloz artritinde yeni kemik oluşumu olmaksızın ileri derecede destrüksiyon varken skleroz saptanmaz.

* TÜBERKÜLOZ & BARSAK:

Erişkin tipi tüberkülozun özellikle ileri dönemlerinde görülür. Balgamin yutulmasıyla gelen basiller barsak mukozasına emplantel olurlar. Özellikle terminal ileum ve caecum 'da tüberküloz ortaya çıkmaktadır. Mukoza ve Peyer plaklarında infiltrasyon, nekroz ve ülserler oluşur. Stenoz gelişebilir. Ülserler iskiorektal veya perineal apseler ile komplike olurlarsa anal fistüller gelişebilir. Tüberküloz ileitis, kronik ishal ve fistül oluşumuyla karakterize olduğu için Crohn hastalığından ayırt edilmesi oldukça zordur.

* TÜBERKÜLOZ & BEYİN:

Ekstrapulmoner tüberkülozların % 5-6 'sını santral sinir sistemi tüberkülozları oluşturur (Güler ZM ve ark. Solunum Hastalıkları 2004; 15: 144-8). Tedavi en az 9 ay (3 ay dördü, 6 ay ikili) olmalıdır.

* TÜBERKÜLOZ & BÖBREK:

Başlangıçta mikroskopik olarak piyüri ve hematüri saptanır. Hastalık ilerledikçe böbrek parankiminde kavitasyon gelişir. Tübüler yayılım nedeniyle üreter ve mesanede de tüberküloz gelişir. Üriner tüberkülozda darlık gelişme olasılığı çok fazladır. Hastalık % 75 korteksde lokalize olmuştur. Yavaş progresyon gösterir. En fazla infundibulumda harabiyet yapar. Tedavi kemoterapidir.

* TÜBERKÜLOZ & BULAŞMA:

Her yıl yaklaşık 2 milyon insan tüberküloz hastalığına yakalanmaktadır. Tüberkülozun ana kaynağı tedavi altında bulunmayan, asidorezistan bakteri (+) tüberkülozlu hastalardır. Bulaşma esas olarak solunum yolu ile olmaktadır. Konuşma ile 100-200, basit bir öksürükle 3500 flugge habbeciği ortama bırakılır. Bu miktar 5 dakikalık normal tonda konuşmayla ortama geçen miktara yaklaşık eşittir. Flugge habbecikleri 1-5 mikron büyüklüğündedir ve herbiri 1-2 basil taşımaktadır. Sadece bir hapsirme ile 20.000-40.000 damlacık ortama yayılmaktadır. Bu taneciklerin hapsirme sırasındaki hızları ses hızına yakındır. Menzilleri 4-5 metre olup havada 2-3 saat kalırlar. Bu damlacıkların korunma için takılan maskelerin gözeneklerinden geçebildiği ve dolayısıyla koruyucu olmadıkları bildirilmiştir.

Tüberkülozlu hasta balgamıyla günde 1 milyon veya daha fazla basil çıkarabilir. Tedavi görmeyen asidorezistan bakteri ve kültür pozitif olan kaviteli hastalar yılda ortalama 10 kişiyi enfekte ederler. Ortalama olarak 2.5 cm. çaplı bir kavitede 100 milyon kadar basil bulunur. Balgam homojenizasyonunda asidorezistan bakteri bulunanların bulaştırma oranı % 12 iken kültür pozitif olanların bulaştırma oranı % 1-2 gibidir. Bulaşma ev içinde bulunanlarda % 20, yakın arkadaşlıkta % 3,

iş arkadaşlığında ise % 1 'in altındadır. ARB(+) olanlarla temas eden çocukların % 65 'nde, kültür(+) olanlarla temas edenlerin % 28 'nde tüberkülin testi pozitifleşir.

Hasta öksürdüğü zaman enfeksiyon tehlikesi çok büyük olduğundan tanı esnasında balgam numunelerinin alınması için özel bir yer ayarlanmalıdır. Öncelikle üst oda havasına ultraviyole uygulanan özel bir mekanda hastanın balgam çıkarması istenir.

İneklerde tüberküloz daha çok Mycobacterium bovis ile meydana gelir ve en sık olarak meme guddelerinde yerleşir. İnek sütüne bol miktarda geçen basiller çiğ olarak içilen veya tereyağı yapılan sütle sindirim sistemine girerler ve en sık olarak ileocaecal bölgede yerleşirler.

Tüberküloz basilleri ultraviolet radyasyonuna karşı çok hassas olduklarından güneş ışığı olan ortamlarda bulaşma olasılığı azalmaktadır. Uygun anti-tüberküloz tedavi başlandıktan 2 hafta sonra basil miktarının azalmasına bağlı olarak bulaşma ihtimali ortadan kalkmaktadır. Enfeksiyonun oluşması için basilin alveollere ulaşması yeterlidir.

*** TÜBERKÜLOZ & CERRAHİ:**

Günümüzde tıbbi tedavinin etkinliği nedeniyle tüberkülozda cerrahi endikasyonları sınırlı kalmaktadır. Başlıca endikasyonlar:

- a. Tanı endikasyonları: Diğer yöntemlerle tanı konulamamış tek nodül, mediastinal lenfadenopati
- b. Çok ilaca dirençli tüberkülozun tedavisinde: Rezeksiyon için kaviteli kısımların büyük kısmının bir lob yada akciğerde olması gerekir.
- c. Tüberkülozun komplikasyonlarında: ampiyem, plevral kalınlaşma, masif hemoptizi, bronşektazi, bronş stenozu ve destroyed lung oluşmuş bazı hastalarda
- d. Konstriktif perikardit ile Pott hastalığında spinal kord basısı olmuşsa

*** TÜBERKÜLOZ & DERİ:**

En sık görülen deri tüberkülozu Lupus vulgaris ve scrofuloderma 'dır. Diğer formlar:

- 1) Tuberculosis verrucosa cutis
- 2) Liken scrofulosum → Hipersensitibilenin çok yüksek olduğu çocuk ve gençlerde görülür. En sık olarak gövdenin ön ve yan yüzlerinde 1-2 mm. çaplı ufak, ağrısız, çok sayıda papül vardır. Birkaç ayda spontan kaybolurlar.
- 3) Tuberculosis papulonecrotica → Hematojen yayımlarda ortaya çıkar. Makroskopik görünümü su çiçeği döküntüsüne benzer. En sık bacak ve kolların arka yüzündedir.
- 4) Eritema endüratum (Basin hastalığı) → Bacakların alt kısımlarında endürasyon ile çevrili 2-3 cm. çaplı derin ülserlerdir.
- 5) Tuberculosis cutis miliaris acut generalisata → Çok ağır tüberkülozlu hastalarda ölümden evvelki dönemlerde görülür. Gövde ve ekstremitelerde simetrik papüller vardır.

*** TÜBERKÜLOZ & DİRENÇ:**

Kobay ve maymunlar her çeşit tüberküloz basiline karşı duyarlı iken köpek, at ve sıçan rezistan hayvanlardır. Tavşanlar insan tipi basillere dirençli, sığır tipine karşı duyarlıdır. Domuzlar için Mycobacterium avium ve Mycobacterium bovis patojendir. Tavuklar ise sadece Mycobacterium avium ile hastalanırlar. Tavuklar insan tipi basillere karşı normal vücut ısılarının 40 derece olmasıyla direnç gösterirler. Tavşanların böbrekleri, tüberküloz enfeksiyonlarına karşı çok hassas iken karaciğer ve dalakları dirençlidir. İnsanlarda ise kas dokusu ve myokard oldukça dirençlidir. Hipertiroidinin tüberküloza karşı direnci arttırdığı hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. İnsanda karaciğer ve dalak tüberküloz enfeksiyonuna dirençlidir. Sepsis tüberküloza gravissima durumu hariç, karaciğer-dalakta tüberküloz enfeksiyonu ancak çok ender olarak gelişip kazeöz lezyonlar meydana getirebilir.

*** TÜBERKÜLOZ & DİYABET:**

Antitüberkülo ilaçlar ve insülinin keşfinden önce, tüberkülozlu hastaların yaklaşık yarısında diyabetes mellitus vardı. Bu oran insülinin keşfinden sonra %10 'a, antitüberkülo ilaçların keşfinden sonra daha da azalarak % 5 düzeylerine düşmüştür. Diyabetlilerde % 6.5-8.5 oranında akciğer tüberkülozu vardır (Kaçar N ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1998; 12: 16-22). Ketozis, tüberküloz basillerinin üremesini kamçılamaktadır. Tüberkülin testi (+) diyabetlilere 1 yıl süreyle günde 300 mg. INH verilmeli, tüberkülin (-) diyabetlilere ise BCG yapılmalıdır.

* TÜBERKÜLOZ & EKSTRAPULMONER:

Bu tüberküloz formu % 8-37 oranında görülür. Ekstrapulmoner tutuluş gözlenen olguların ancak % 25 'nde geçirilmiş tüberküloz anamnezi vardır. Bu hastaların yaklaşık yarısında akciğer grafisi normaldir. Ancak bazı yayınlarda ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların 1/3 'nde akciğer grafisi normal, 1/3 'nde sekel lezyonlar, kalan 1/3 'nde ise aktif akciğer tüberkülozu olduğu ifade edilmektedir. Ekstrapulmoner tüberkülozlularda basil sayısı çok düşüktür. Ekstrapulmoner tüberkülozun daha çok tonsilde gözlenmesinin nedeni süt içimi olabilir. Yüzde olarak:

1- Lenf bezi tüberkülozu	% 27.5
2- Plevra tüberkülozu	% 23.4
3- Genitoüriner tüberküloz	% 12.7
4- Miliyer tüberküloz	% 9.5
5- Kemik ve eklem Tbc.	% 9.3
6- Tüberküloz menenjit	% 0.5
7- Periton tüberkülozu	% 3.7

* TÜBERKÜLOZ & ENDOBRONŞİYAL & EPİDEMİYOLOJİ:

İlk kez 1689 'da Richard Morton tarafından tüberkülozlu bir hastanın otopsisinde trakea ve ana bronşların tutulumuyla tanımlanmıştır. Akciğer tüberkülozu olanların % 10-35 'nde görülmektedir. Bununla beraber otopsi çalışmalarında % 42-60 gibi değerler de biçilmektedir. Etkili tüberküloz kontrolü ile Batı toplumlarında tüberkülin-negatif popülasyonun artması ve primer tüberküloz yaşının ileri yaşlara kayması ile yaşlı endobronşiyal tüberküloz olgularının sayısı artmaktadır. Bu olgularda alt lob tutulumları daha sıktır (Mary SM et al. Chest 1986; 89: 727-30).

* TÜBERKÜLOZ & ENDOBRONŞİYAL & KLİNİK:

Semptomlar nonspesifik olmakla beraber en sık gözlenen semptom öksürüktür. Olguların % 15-20 'sinde lokalize ronküs saptanabilir, % 20-25 olgu asemptomatiktir.

Olguların % 10 'nda akciğer grafisi normal olabilir (Chest 1990; 102: 990-4). İnfiltrasyon, konsolidasyon, kollaps, obstrüktif amfizem, tansiyon kavitesi ve hiler lenfadenopati diğer radyolojik görünümüdür. Endobronşiyal tüberkülozda bakteriyolojik tanı beklenenin aksine sınırlıdır. Balgam direkt bakışı ile % 15-30 ve kültür ile % 60 'a yakın oranlar bildirilmiştir. Mukozal ülserasyon varlığında basil pozitifliği artmaktadır (Kömürcüoğlu B ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2001; 15: 47-53).

Endobronşiyal tüberküloz sağ üst lob ve ana bronşu daha çok tutmaktadır. Bronkoskopik olarak genellikle beyaz, jelatinöz granülasyon dokusu şeklinde gözükür. Erken dönemde eritem, submukozal tüberkül, pseudomembranlar, granülasyon dokusu veya polipoid kitlelere rastlanılabilir. Fibrostenoz, mukozal infiltrasyon, hiperemi ve ödem görünümü olabileceği gibi yüzeyel ve derin mukozal ülserasyon da görülebilir. En sık görülen komplikasyon stenozdur. Stenoz, antitüberkülo tedaviye eklenen steroidlerle düzelmemiştir. Bazı araştırmacılar inhale izoniazid kullanmışlardır (Yokota S, Mik K. Kekkaku 1999; 74: 873-7). Stenoz tanısında bronkoskopi seçilmesi gereken yöntemdir. Ancak invazif olduğu için toraks BT 'nin de yardımcı olabileceği söylenmektedir.

Bronkoskopik görünümüne göre endobronşiyal tüberküloz 7 tipe ayrılır: aktive kazeöz, hiperemik ödematöz, fibrostenotik, tümöral, ülseratif ve nonspesifik bronşitik lezyon (Chung HS ve Lee JH. Chest 2000; 117: 385-92)

Endobronşiyal tüberküloz öncelikle akciğer kanseri olmak üzere bakteriyel ve mantar pnömonileri, yabancı cisim aspirasyonu, astım, kist hidatik ve diğer granümatöz hastalıkları taklit edebilir.

* TÜBERKÜLOZ & ENDOBRONŞİYAL & PATOGENEZ:

Bronkojen yayım için bir bronş duvarının nekrozu ve kazeöz materyalin likefaksiyonu gerekmektedir. Patogeneizde başlıca 2 yol vardır:

1-Primer enfeksiyon sırasında lenf bezi enflamasyonunun bir sonucu olarak: Lenf bezindeki enflamasyon kapsüle eriştiği zaman bez yakınındaki bronşa yapışıklık gösterir. Olay ilerledikçe bronş duvarı harap olmakta ve lümen ödem, infiltrasyona maruz kalmaktadır. Daha sonra bu sahada gelişen granülasyon dokusu bronşu tıkayabilmektedir.

2-Reenfeksiyon tüberküloz sırasında oluşan örnek kaviteden bronş yoluyla atılan bol miktarda basil bronшта yüzeyel ülserasyon ve bir emplantasyon tüberkülozu oluşturur.

*** TÜBERKÜLOZ & ENDOKRİNOLOJİ:**

Tüberkülozda adrenal fonksiyonlar etkilenmektedir. Tüberküloz enfeksiyonu sırasında erken dönemde insan adrenal bezlerinin büyüdüğü, daha sonra küçüldüğü saptanmıştır. Aynı durum farelerde de gösterilmiştir. Adrenal bezler tüberküloz basili ile enfekte değildir. Tüberküloz tedavisi sırasında ani ölüm insidansının % 1.6 olduğu bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda adrenal metabolitlerinin, özellikle dehidroepiandrostenedion 'un serumda ve idrarda azaldığı, idrarda atılan total adrenal androjenlerin ve kortizol metabolitlerinin % 50 azaldığı saptanmıştır.

Dehidroepiandrostenedion metabolitlerinin anti-glukokortikoid etkinliği olduğundan bu maddenin azalması kortizolün etkinliğinin artışıyla sonuçlanır. Yaşla birlikte dehidroepiandrostenedion aktivitesi de azalır. Hayvanlarda yaşlılık ile oluşan immünite zayıflamasından bu değişiklik sorumlu tutulmuştur.

*** TÜBERKÜLOZ & ENFEKSİYON:**

Tüberküloz basiliyle enfekte olanların % 5 'nde pulmoner lezyonlar oluşmaktadır. Mycobacterium tuberculosis ile enfekte kişilerde yaşamları boyunca klinik belirti veren tüberküloz hastalığının gelişme riski % 10 'dur. Enfeksiyonu takiben ilk 5 yıllık dönem en riskli dönem olup hastaların en az yarısı bu dönemde ortaya çıkmakta, geriye kalanları ise 5-50 yıllık bir döneme serpiştirilmiş olgular olarak hastalanmaktadırlar (Arda H ve ark. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 374-80). Tüberküloz enfeksiyonundan sonraki 4-8 haftalık süre hastalığın kuluçka devresidir ki buna anteallerjik dönem denir.

*** TÜBERKÜLOZ & ENFEKSİYON & PREVALANS:**

Enfeksiyon prevalansı belirli bir tarihte belirlenen enfekte kişi sayısının genel nüfusa oranıdır. Yüzde olarak ifade edilir. Randomize çalışmalarla ve tüberkülin testi kullanılarak bulunur. Enfekte kişilerin oluşturduğu gruba, tüberküloz enfeksiyon havuzu denir. Tüberküloz savaşında son hedef enfeksiyon havuzunun ortadan kaldırılmasıdır. Ancak bu hedefe dünyada hiçbir ülke ulaşamamıştır 2050 yılından önce de mümkün gibi görünmemektedir. HIV enfeksiyonu ve göçmenler burada önemli bir rol oynamaktadır. Her yıl dünya nüfusunun yüzde biri tüberküloz basili ile enfekte olmaktadır.

Tüberküloz enfeksiyon prevalansı yaşla birlikte artar. Gelişmiş ülkelerde hastalığın bulaşıcılığı azaldığından çocuk ve gençlerde yüzde düşük ancak yaşlılarda yüksektir. Örneğin 1980 yılında tüberküloz enfeksiyon prevalansı 0-14 yaş grubunda % 0.14, 15-24 yaş grubunda % 1 iken 45-54 yaş grubunda % 38 ve 65 yaş üstü grupta % 90 idi. Yaşlı nüfusun doğal seleksiyonu tüberküloz eradikasyonuna doğru gidişi hızlandıracaktır. 1953 yılında % 13 olan 0-6 yaş grubu enfeksiyon prevalans değeri, 1977 'de % 1.2 'ye düşürülmüş ve bu yıllar arasında en az % 10 'luk yıllık enfeksiyon risk oranı azalması sağlanmıştır. Bununla beraber 1985 'te tüberküloz enfeksiyon prevalansı % 2'ye yükselmiştir.

BCG aşılı kişilerde tüberkülin pozitifliğinin aşıya mı yoksa enfeksiyona mı bağlı olduğunu belirlemek olanaksız görüldüğünden BCG aşılı popülasyonda enfeksiyon prevalansı çalışması yapılmaz.

*** TÜBERKÜLOZ & ENFEKSİYON & RİSK:**

Bazı kişiler tüberküloz enfeksiyonu açısından risk altındadır. Bunlardan en önemlisi tüberkülozlu hastayla yakın temasta olanlardır. Yakın temaslıların % 65 'inde enfeksiyon saptanmakta ve bunların da % 12 'sinde hastalık gelişmektedir. Bir araştırmada ev içi temasların % 20 'sinde, yakın arkadaşlık temaslarının % 3.7 'sinde ve iş arkadaşlığının % 0.3 'ünde enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (Çırak K ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1999; 13: 31-6). Tüberküloz enfeksiyonu açısından risk altında olan diğer gruplar ise HIV ile enfekte olanlar, madde kullanım bağımlıları, kemik iliği veya organ transplantasyonu, uzun süreli kortikosteroid veya immünosupresif kullanımı, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, lösemi, lenfoma, kanserler, malnütrisyon, silikozis, gastrektomi veya jejunal by-pass, yukarıda yazılı olgulara hizmet veren sağlık personeli

*** TÜBERKÜLOZ & ENFEKSİYON & RİSK ORANI:**

Tüberküloz yıllık enfeksiyon risk oranı bir toplumda bir yıl içinde kaç kişinin enfekte olacağını yüzde veya hız olarak ifadesidir. Tüberküloz yıllık enfeksiyon risk oranı; bir toplumda bilimsel esaslara uygun çalışmalarla saptanabiliyorsa, tüberküloz enfeksiyon ve hastalığının yaygınlığı ve seyri konusunda

en değerli bilgileri veren ölçüttür. Enfeksiyon risk oranı gelişmiş ülkelerde % 0.02-0.06 iken gelişmekte olan ülkelerde % 1-3 gibidir. Enfeksiyon riski düşük toplumlarda, enfeksiyon prevalansında olduğu gibi, enfeksiyon ve hastalık görülme sıklığı ileri yaşlara kayar.

Enfeksiyon riskini etkileyen en önemli faktör enfeksiyon kaynağı ile temasta sıklık, süre ve şiddettir. Enfeksiyon riski, enfeksiyon prevalans değeri bulunduktan sonra logaritmik formülle hesaplanır. Bu ölçüt de BCG aşısız çocuklarda tüberkülin çalışması esası üzerine oturtulmuştur. Dolayısıyla BCG 'nin rutin yapıldığı ülkelerde yapılmaz. Sadece tüberkülin çalışmasına dayalı, ucuz, pratik, fazla eleman gerektirmeyen, kolaylıkla tekrarlanabilen bir çalışmadır. İhbar ve kayıt sistemlerinden etkilenmez. Tüberkülin testi değerlendirmesinde radyolojik okuyucular kadar subjektivite payı yoktur. Enfeksiyon risk oranı, belirli bir yaş grubunda PPD negatif kişiler her yıl izlenerek PPD pozitifliğine dönüşen olgulardan hesaplanır (Coşkun F, Özyardımcı N. Akciğer Arşivi 2003; 4: 60-3).

Yıllık enfeksiyon risk oranı aynı zamanda o toplumdaki basil-pozitif akciğer tüberkülozuların insidansını da vermektedir. Mesela 100.000 kişilik bir toplumda enfeksiyon risk oranı % 1 ise, o toplumda 50 tane basil-pozitif akciğer tüberkülozlu olgu var demektir. Enfeksiyon riskinin % 1 olduğu bu toplumda aynı zamanda 0-4 yaş arası 100.000 çocuktan 5 'nde tüberküloz menenjit beklenmelidir.

Tüberküloz kontrol programlarını iyi uygulayan gelişmiş ülkelerde yıllık risk azalış oranı % 10-15 'dir. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran % 5-10 arasındadır. Eğer bir ülkede enfeksiyon risk azalış oranı % 5 'in altında ise kontrol programları hatalıdır. Çünkü kemoterapi dönemi öncesinde sadece basil-pozitif hastaların izolasyonu ile % 5 'lik düşüş sağlanabiliyordu.

Sağlık Bakanlığının 1977-1984-1985 yıllarında yaptığı çalışmalarda, 0-6 yaş grubunda, 7-8 senelik peryod boyunca enfeksiyon risk oranının azalmadığı; tam tersine her yıl % 12 arttığı saptanmıştır (Tüberküloz ve Toraks 1986; 34: 177). 1973 'de yıllık enfeksiyon risk oranı % 0.50 iken, 1984 'de % 0.80 bulunmuştur. Kendi haline bırakılmış bir tüberküloz kontrol programında bile, yıllık enfeksiyon risk oranı % 3-5 'lik düşüş gösterirken, ülkemizde tam tersine artış saptanması ya seçilen yöntemlerin yanlışlığından yada ülkemizde tüberküloz kontrol programlarının sabote edilmesinden kaynaklanmaktadır.

*** TÜBERKÜLOZ & EPİDEMİYOLOJİ:**

Bugün tüberküloz tüm dünyada bulaşıcı hastalıklar içinde en önemli olanıdır. Tüberküloz günümüzde yeryüzündeki en yaygın ve en çok ölüme yol açan enfeksiyon hastalığıdır. Dünya nüfusunun 1/3 'ü tüberküloz basiliyle enfekte. Her yıl 7-8 milyon kişide akciğer tüberkülozu gelişmektedir ve en az buna eşdeğer bir miktarda kişi de tüberküloz basiliyle enfekte olmaktadır. Olguların % 75 'den fazlası gelişmekte olan ülkelerdedir. Afrika 'da yetişkinlerin % 30-60 'ı Mycobacterium tuberculosis ile enfekte. 2002 yılı itibarıyla dünyadaki tüberküloz hastalarının % 80 'i 22 ülkede barınmaktadır. Bunlardan en çok hastanın bulunduğu 5 ülke Hindistan, Çin, Bangladeş, Filipinler ve Güney Afrika 'dır.

1983 'de Avrupadaki taze vaka oranı yüzbinde 7 ila 32 civarındaydı. Postprimer tüberküloz görülme sıklığı erkekte 2 kat daha fazladır. Erkek/kadın oranı 1.5/1 (Özdemir N ve ark. Anadolu Tıp Dergisi 1988; 10: 95-102), 3/1 (Tufan M ve ark. Solunum 1990; 15: 523-9) gibi bildirilmiştir. Kanada yerlileri, eskimolar, kızılderililer tüberküloza duyarlıdır.

Hastalık durumunu belirleyen ölçütler: Tüberküloz mortalitesi, tüberküloz prevalansı ve tüberküloz insidansıdır. Enfeksiyon durumunu belirleyen ölçütler ise tüberküloz enfeksiyon prevalansı ve tüberküloz enfeksiyon risk oranıdır. Bunlardan özellikle tüberküloz insidansı ve tüberküloz enfeksiyon risk oranı tüberkülozun yaygınlığını göstermede en hassas ölçütlerdir (Arda H ve ark. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 374-80).

Tüberkülozun epidemik olduğunu söyleyebilmek için kriterler:

- 1) Yıllık mortalitenin % 1 olması
- 2) Tüberküloz insidansının % 1-2 olması ve enfeksiyon riskinin % 15-25 arasında olması
- 3) Riski olmayan genç adultlerin çoğunun hastalığa tutulmaları
- 4) Hastalıkların çoğunun yeni enfeksiyona bağlı olması

*** TÜBERKÜLOZ & EPİDEMİYOLOJİ & PROGRESYON:**

Tüberküloz hasta sayılarındaki artışlar ve tüberküloz kontrol çabalarının yeterince başarı sağlayamaması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü 1993 yılında tüberküloz için acil durum ilan etmiştir.

Dünyada bir hastalık için ilk kez acil durum ilan edildiği bilinmektedir. Dünyada tüberküloz artışında dört önemli unsur sıralanmıştır:

- 1- Hükümetlerin hastalığı ihmal etmeleri sonucunda tüberküloz kontrol sistemleri kötüleşmiş ve hatta birçok yerde kaybolmuştur.
- 2- Kötü yönetilen yada doğru yaklaşımların uygulanmadığı tüberküloz kontrol programları hastalığın artışı yanında ilaca dirençli tüberkülozun artışına yol açmıştır.
- 3- HIV immünosupresyon yaratarak tüberküloz hastalığında patlamaya neden olmuştur.
- 4- Nüfus artışı tüberküloz olgularının sayılarında artışa yol açmıştır. Sanayileşmiş ülkelerde ise göçlerle gelen tüberküloz olguları, o ülkelerde artış nedenlerinden birisini oluşturmıştır.

*** TÜBERKÜLOZ & EPİDEMİYOLOJİ & TÜRKİYE:**

Türkiye 'de bu yüzyılın başında ciddi bir epidemi yaşanıyordu. Tüberküloz ölümleri, bütün ölüm nedenleri içinde birinci sırada yer alıyordu. Bu durum 1950 'li yıllara kadar devam etti. 1945 yılında tüberküloz mortalitesi yüzbinde 262 iken 1996 'da yüzbinde 2 olarak rapor edildi.

Tüberküloz insidansı 1950 yılında yüzbinde 204, 1970 'de yüzbinde 126, 1980 'de yüzbinde 52, 1990 'da yüzbinde 44, 1997 'de yüzbinde 32 idi. Hastalık insidansı Avrupa ülkelerinin çoğunda yüzbinde 20 'den az iken Hindistan, Bangladeş, Çin gibi ülkelerde yüzbinde 100 hatta 200 'ün üstündedir. Ülkemizde tüberküloz hastalık insidansı 2000 yılında Verem Savaş Dispanserlerine kayıtlı hastalara göre hesaplandığında yüzbinde 27 'dir.

Ülkemizde tüberküloz ile enfekte nüfusun oranı yüksektir, yani enfeksiyon havuzu (12-15 milyon kişi) hala büyüktür. Bu havuzdaki insanların % 0.1-3 'nde tüberküloz hastalığı gelişmektedir. Acı bir gerçek te ülkemizde hala tüberküloz menenjit görülmesidir. BCG aşısını rutin uyguladığımız için de enfeksiyon riski hesaplamalarını yapamamaktayız. Diğer yandan çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarının sayısı yüksektir.

Türkiye 'nin bakteriyolojik tanı koymak konusunda ciddi eksikleri vardır. Dispanserlerin Verem Savaş Daire Başkanlığına gönderdiği sonuçlar incelendiğinde hastaların % 24 'ü yayma-pozitifdir. Kaldı ki bu oran da yanıltıcıdır. Çünkü verem savaş dispanseri sadece kendi saptadığı pozitiflikleri bildirmekte, hastanede saptanan pozitiflikleri bildirememektedir. Oysa ülkemizde tüberküloz hastalarının % 60-75 'ni tedavisine hastanelerde başlanmaktadır. 1999 yılındaki bir yayında yeni akciğer tüberkülozlu hastaların % 26 'sında tanı için mikroskobinin yapılmadığı, % 52 'sinde yayma pozitifliği saptandığı ifade edilmiştir.

1982 yılı verilerine göre ülkemizde 180.000 akciğer tüberkülozu olgusu ve 15 milyon enfekte kişi vardır. Her yıl bu enfekte popülasyonun % 1 'i hastalansa her yıl için 15.000 yeni olgu ortaya çıkacaktır (Utkaner G ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1992; 6: 44: 8). Ülkemizde 1982 yılından sonra prevalans çalışması yapılmamıştır. Ancak hastalığın yaygınlığında bölgeler arası ciddi farklar mevcuttur. Bütün bunlara ek olarak ülkemizde ilaç direncini ortaya çıkaracak merkezi bir çalışma da yoktur. Bununla beraber değişik hastane ve merkezlerin çalışmalarına göz atınca ilaç direncinin ülkemizde yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Tedavi almayan veya yetersiz tedavi almış pek çok olgu toplumda serbestçe dolaşmaktadır. Tabii bu durum yakın gelecekte daha çok sayıda primer ilaç direnci olan hastayı karşımıza getirecektir.

*** TÜBERKÜLOZ & EPİDEMİYOLOJİ & PREVALANS:**

Belirli bir tarihte belirlenen eski ve yeni tüm tüberküloz olgu sayısının genel nüfusa oranıdır. Binde veya yüzbinde olarak ifade edilir. Tüberküloz prevalansı ABD 'de yüzbinde 14, İtalya 'da yüzbinde 61, Filipinler 'de yüzbinde 328 ve Bolivya 'da yüzbinde 414 olarak bildirilmiştir. Türkiye 'de 1950 'lerde binde 25 olan hastalık prevalansı 1975 'de binde 1 'e düşürülmüştür. Yalnız 1981-1982 yıllarında tüberküloz prevalansı değeri binde 3.6 'ya çıkmıştır.

Kayıt sisteminin güvenilir olduğu ülkelerde, kayıtlara giren ve kayıtlardan çıkan hastaların hesaplanmasıyla prevalans bulunur. Ancak gelişmekte olan ülkelere güvenilir bir kayıt sistemi olmadığından belirli aralıklarla yapılacak randomize saha çalışmalarına gereksinim vardır. Mikrofilm, PPD ve balgam muayene ekiplerinin beraberce çalışmaları lazımdır. Pahalı ve yorucu bir yöntem olduğundan az sayıda saha çalışması yapılmıştır. Olgu saptanmasındaki standardizasyon eksikliği, maliyet yüksekliği gibi nedenlere ek olarak daha ucuz ve güvenilir ölçütlerin (enfeksiyon risk oranı gibi) bulunması, hastalık prevalansının değerini azaltmıştır. WHO ve UNYON hastalık prevalansının epidemiyolojik bir ölçüt olarak fazla bir değeri olmadığını kabul etmiştir.

* TÜBERKÜLOZ & EPİDEMİYOLOJİ & YAŞ:

Dünyada tüberküloz hastalarının % 80 'i 15-49 yaşları arasındadır. 0-5 yaşta enfekte olanların % 91 'i ilk 15 yıl içinde hastalanır. Hastaların yarısı 20-44 yaş arasındadır.

Tüberküloz hastalığı bir toplumda en fazla genç yaş gruplarını tutuyorsa o toplumda hastalık bulaşıcılığını sürdürmektedir ve kontrol sağlanamamış demektir. Enfekte olan çocuk ve gençler için hastalık gelişme riskinin ilk 5 yıl içinde en yüksek olduğu hatırlanırsa gelişmekte olan bir toplumda hastalık en fazla 10-25 yaş gruplarını tutacaktır. Bir toplumda tüberküloz bulaşıcılığının azaltılıp kontrol altına alınması halinde, hastalığın görülme yaşı önce orta yaş gruplarına, sonra da yaşlı gruba doğru kayacaktır. Ülkemizde tüberküloz hastalarının çoğunluğu genç yaştadır.

* TÜBERKÜLOZ & ERADİKASYON:

Tüberküloz eradikasyon kriteri 14 yaşındaki çocuklarda doğal tüberkülin deri testi pozitifliğinin % 1'in altına düşmesidir.

* TÜBERKÜLOZ & ERİTEMA NODOSUM:

Primer tüberküloz enfeksiyonunda % 1-15 oranında eritema nodosum görülür. 7 yaşın altında nadir görülürken pubertenin üzerinde sıklığı artar. Kadında daha sıktır. Puberteden sonraki olguların % 80-90 'ını kadındır. Olguların pek çoğunda tüberkülin konversiyonunu takiben birkaç gün veya hafta içinde döküntüler oluşur. Bunlar büyük bir ihtimal lokal imünoglobulin, kompleman ve solübl mikobakteriyel antijenlerin depozisyonuna bağlı oluşmuş bir Arthus reaksiyonudur.

* TÜBERKÜLOZ & EKSTRAPULMONER:

Tüberkülozda ekstrapulmoner tutuluş % 8-37 oranında görülür. Sıklığı lenfatik, kemik ve eklem tüberkülozu şeklindedir. Yüzde olarak:

1- Lenf bezi tüberkülozu	% 27.5
2- Plevra tüberkülozu	% 23.4
3- Genitoüriner tüberküloz	% 12.7
4- Miliyer tüberküloz	% 9.5
5- Kemik-eklem Tüberkülozu	% 9.3
6- Tüberküloz menenjit	% 0.5
7- Periton tüberkülozu	% 3.7

* TÜBERKÜLOZ & FOKÜS:

► ASSMAN ODAĞI: Diğer adı erken infiltrasyondur. Bronkojen tüberkülozun başlangıç lezyonlarından biridir. Çoğunlukla subklavikular yerleşimli, sınırları belli olmayan bir kazeöz infiltrasyondur.

► ROUND FOKÜS: Bronkojen tüberkülozun başlangıç lezyonlarından birisidir. 0.3-2 cm. çapında ve genellikle apekte yerleşmiş bir odaktır. Uzun seneler inaktif kalmaya eğilimlidir. Aktif hale geçtiğinde yavaş bir büyüme sonucunda eriyerek kaviteleşir ve bronkojen yayılım başlar.

► WEİGERT FOKÜSÜ: Damarların intima tabakasında likefaksiyona eğilimli ve çok miktarda Tüberküloz basili ihtiva eden kazeöz alanlardır. Tüberküloz enfeksiyonu takiben dormant halde uzun yıllar varlığını korur. Çoğunlukla büyük venlerde ve duktus torasikusta lokalizedirler.

► RİCH FOKÜSÜ: Beyin korteksinde yerleşmiş tüberküloz foküsüdür. Primer enfeksiyonun ilk devrelerinde kana geçen tüberküloz basillerinin beyin korteksinde yerleşmesiyle oluşur. Bazan böyle bir odak tüberkülomaya dönüşüp beyin tümörünü taklit eder.

► SİMON FOKÜSÜ: Her ne kadar kalsifikasyon içerirse de dormant basiller bulundurulabilir. Yıllar sonra bu basillerin üremeye başlamaları ile erişkin tipi akciğer tüberkülozu meydana gelebilir. Kalsifiye olmuş ufak apikal lezyonlardır.

► GHON FOKÜSÜ: Ghon foküsü küçük bir kazeöz bronkopnömonidir. Büyüklüğü 1.5-2 cm. kadardır. Foküsün etrafındaki jelatinöz ödemli saha " perifokal reaksiyon " olarak adlandırılır. Ghon foküsü + lenfanjit + lenfadenit üçlüsüne primer kompleks denir. Lenf bezi komponenti çok defa akciğer komponentinden daha büyüktür. Ghon foküsü sıklıkla subplevral alanda yerleşir. Ghon foküsünden lenfatik yolla kana geçen basiller diğer akciğer alanlarına ve diğer organlara göç ederler.

* TÜBERKÜLOZ & GEBELİK:

Gebelikte streptomisin kullanılmaz. Tüberküloz hastası annenin bebeğine doğumdan sonra BCG aşısı yapılmalı ve INH profilaksisine alınmalıdır. Anne bebeğine süt verebilir. Rifampisin, oral kontraseptiflerin etkisini azalttığından başka bir aile planlaması yöntemi yada östrojeni yüksek (50 mikrogram) bir oral kontraseptif kullanılması önerilir.

*** TÜBERKÜLOZ & GENİTOÜRİNER & KLİNİK:**

Diyabet, kızamık, silikoz, debilite, malnütrisyon, kronik kortikosteroid kullanımı genitoüriner tüberküloz için predispozan faktörlerdir. Ekstrapulmoner tüberkülozlarda ürogenital tutuluş % 30 civarındadır. Akciğer tüberkülozlarda % 4 oranında üriner sistem tutuluşu olmaktadır. Erkeklerde ve kadınlarda genital tüberküloz seyri sinsidir. En sık bulgular sistizm, bel ağrısı ve hematüridir.

Erkeklerde genital tüberküloz en fazla prostat, vezikula seminalis ve epididimiste lokalize olur. Epididimis ve prostata lokalize olan olgularda genital sistem muayenesi sırasında hassas olmayan nodüller palpe edilebilir. Yaklaşık % 20 olguda duktus deferens tesbih dizisi gibi ele gelir. Epididimis nodüller elastik kıvamda olabilir.

*** TÜBERKÜLOZ & GENİTOÜRİNER & KOMPLİKASYON:**

Testis veya vas deferens 'i tutan tüberküloz % 75 ileri derecede oligospermiye sebep olur ve tedaviye refrakterdir. Bununla birlikte en sık prostat ve epididim tutulur. Kadında ise en sık salpinksler tutulur. Ancak kadınlarda salpinjit sıklıkla sterilite nedenidir.

*** TÜBERKÜLOZ & GENİTOÜRİNER & LABORATUVAR:**

Rutin idrar incelemesinde hematüriye ek olarak piyüri ve albüminüri görülebilir. Üriner sistem tüberkülozunda tanı için idrar tetkik edilir. İdrar örneği için gece mesanede birikmiş sabahın ilk idrarı tercih edilir. Eskiden olduğu gibi 12 yada 24 saatlik idrar biriktirilmez. Çünkü idrarın içeriği mikobakterilerin canlılığını olumsuz yönde etkiler. Bu yüzden idrar örnekleri bekletilmez ve nakledilmez. Laboratuvarın bulunduğu merkezde taze olarak alınır. Üç gün artarda sabah idrarının tamamı alınır. İdrar 10 ml 'nin üzerinde ise santrifüj edilmelidir.

*** TÜBERKÜLOZ & GENİTOÜRİNER & PATOGENEZ:**

Tüberküloz basili hematogen veya lenfojen yolla böbreğe gelir. Böbrekte kortikomedüller bölgede bir primer fokus yapar ve ardından tüberkül gelişir. Lezyon ilerledikçe kazeifikasyon nekrozundaki basiller diğer ürogenital sistem organlarına yayılır.

*** TÜBERKÜLOZ & GENİTOÜRİNER & RADYOLOJİ:**

Radyolojik olarak en erken değişiklikler intravenöz ürografide kaliks tepelerinde meydana gelen minimal erezyonlar olup tedavi edilmezlerse gelişip tavuk tüyü görünümüne veya güve yeniği manzarasına dönüşürler. Kaliksiyel sistemdeki erezyonlar parankimde çeşitli büyüklükte kavemlerin oluşumuna yol açabilir. % 50 olguda radyolojik olarak kalsifikasyon vardır. Üreterde yer yer darlık ve ülserasyonlara bağlı "turbüson ureter" meydana gelebilir.

*** TÜBERKÜLOZ & GÖZ:**

En sık koryoretinit ve üveit yapar. Tüberkülin hipersensitivitesine bağlı fliktenli keratit oluşması tüberküloz olasılığını kuvvetlendirir. Miliyer tüberküloz olgularında ise gözde koroid nodüller saptanabilir. Tedavi kemoterapidir.

*** TÜBERKÜLOZ & HEMOPTİZİ:**

Hemoptizi aktif veya inaktif akciğer tüberkülozunda gözlenebilir. Hemoptizi bir aktivite kriteri değildir. Bununla birlikte aktif olanlar ve radyolojik olarak yaygın hastalığı bulunanlarda hemoptizi daha ciddi olma eğilimindedir. Tüberkülozdaki hemoptizinin nedeni 1- bronşiyal arter erezyonu, 2- fungal (tüberküloz kavitelerinde mycetoma) enfeksiyon süperpozisyonu 3- Rasmussen anevrizması olabilir. Tüberküloz relaps yapabilir veya inaktif sekeller üzerinde sekonder enfeksiyonlar gelişebilir. Hemoptizili tüberkülozluların sıklıkla kaviteleri vardır. Akut tüberküloz pnömonisi distal alveol ve yakınındaki damarlarda nekroza yol açarak bronşiyal ülserasyon ve damar perforasyonuna neden olur.

Tüberkülozdan ölümlerin % 5-7 'si masif hemoptizidendir. Aktif tüberküloz veya primer enfeksiyon sırasında Rasmussen anevrizmalarının rüptürü iyi bilinen bir masif hemoptizi nedenidir. Yine

tüberkülozda pulmoner arterlerin anevrizmal kısımlarında rüptür oluşabilir. Tüberküloz basillerinin tunika media ve tunika adventisyayı tutarak lokal enflamasyonla buralarda destrüksiyon yaratması sonucunda damar duvarı kavite içine doğru herniye olur. Varolan enflamasyon arttıkça veya pulmoner arter basıncı yükseldikçe kavitenin içindeki bu anevrizma (Rasmussen anevrizması) yırtılabilir.

Primer tüberküloz enfeksiyonunun geç komplikasyonu olarak da hemoptizi ortaya çıkabilir. Kalsifiye lenf nodları bronşiyal duvarı aşındırırken bronşiyal arterleri erode edebilirler. Bu kalsifiye lenf nodları bronkolit formasyonuna neden olarak da hemoptiziye yol açabilirler. Bronkoliti olanların 2/3 'nde hemoptizi vardır. Tüberküloz tarafından destrükte edilen normal akciğer parankiminde bronşektaziler meydana gelir. Bu bölgedeki hipervaskülarize, dilate, tortüöz damarların bronşiyal ve pulmoner sirkülasyonla anastomozları vardır.

* TÜBERKÜLOZ & HİSTOLOJİ:

Tüberküloza verilen erken doku reaksiyonları: eksudasyon, proliferasyon, kazeifikasyon iken geç doku reaksiyonları erime, kavite, fibrozis, kalsifikasyon ve ossifikasyondur.

Bir tüberküloz basili ilk kez dokuya girdiğinde nonspesifik bir reaksiyonla karşılaşılır. Organizmaya girişinden 20-25 gün kadar sonra tüberküloz için spesifik olan tüberkül oluşur. Bu esnada lezyondaki basil sayısı azalır ve kazeifikasyon nekrozu oluşur.

* TÜBERKÜLOZ & HOSPİTALİZASYON:

Hastaneye yatırılması gereken tüberküloz hastaları şunlardır:

- 1- Kronik, ilaç direnci olan, tedavi başarısızlığı olan, tedaviye uyumsuz hastalar
- 2- Genel durumu bozuk olanlar
- 3- Hastalığı çok ilerlemiş olanlar
- 4- Masif yada sık hemoptizisi olanlar
- 5- Diyabeti olanlar
- 6- Kronik böbrek yada kronik karaciğer hastalığı olanlar
- 7- İlaç alerjisi, ilaca bağlı hepatit ve diğer hastanede tedavi gerektiren ilaç alerjileri
- 8- Yatış gerektiren ek hastalık varlığı
- 9- Ayaktan tedavide yaşanan bazisörünler
- 10- Tanının kesinleştirilmesi gereken şüpheli olgular
- 11- Evsizler

* TÜBERKÜLOZ & İLAÇ & DİRENÇ:

Primer direnç, henüz ilaçlarını kullanmamış veya 1 aydan daha kısa süre ilaç almış yeni tüberküloz (TB) hastalarında dirençtir. Primer direnç oranının yüksek olması o toplumda uygulanmakta olan TB kontrol ve korunma programlarının yetersizliğini göstermekteyken sekonder direnç oranındaki yükseklik uygunsuz tedavi programını veya hasta uyumsuzluğunu yansıtmaktadır.

Tüberküloz basillerinde direnç, doğal olarak direnç genlerinin varlığına veya spontan mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir. Bakteriler arası gen veya plazmit aktarımı yoluyla direnç tanımlanmamıştır. Doğal direnç olasılığı streptomisin için 10^{-5} , izoniazid ve etambutol için 10^{-6} , rifampisin için 10^{-8} düzeyinde olup mutant basillerin oluşumu tamamen rastlantısal ve irreverzibldir. İzoniazide direnç mikobakterilerde bulunan katalaz-peroksidaz enziminin aktivitesini sağlayan gende (katG) ve ilacın mikolik asit enzim sentezini inhibe eden proteini kodlayan gendeki mutasyonlara bağlı iken streptomisin direnci rpsL ve rrs genlerindeki mutasyonlara bağlıdır. Mikobakteri hücre duvarında bulunan arabinogalakattan sentezinin inhibe olması etambutol direncine neden olmaktadır. Rifampisin direnci ise RNA polimeraz enziminin beta alt birimini kodlayan rpoB genindeki mutasyonlara bağlıdır. Çok ilaca dirençli TB insan yapımı olup direncin adım adım birikmesiyle ortaya çıkmaktadır. Klasik direnç yolu H veya S tekli direnç, H + S ikili direnç, H + S + R üçlü direnç, H + S + R + E şeklinde gelişmekte, tüm dirençli olguların % 85 'inde bu yol gözlenmektedir (Gönlügür U, Bakıcı MZ, Gönlügür TE, Hasbek M. Sivas ilinde Antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. Mikrobiyol Bul 2007; 41: 459-63). Ülkemizde streptomisin direncinin yüksekliği, 1990'lı yılların sonlarına kadar prokain penisilin preparatlarına eklenen 0.25-1 gr streptomisin içeren flakonların yaygın kullanımına bağlı olabilir.

* TÜBERKÜLOZ & İMMÜNİTE & KLİNİK:

Tüm dünya daki tüberküloz insidansı raporları incelendiğinde tüberküloz basiline karşı gelişen insan immün yanıtının çok etkili olduğunun kolayca göz ardı edildiği gözlenmektedir. Primer veya kazanılmış bir immünosupresyonu olmayan enfekte insanların sadece % 5 'nde primer tüberküloz, bunlarında sadece % 5 'nde ileri yaşamlarında postprimer tüberküloz gelişmektedir. Klinik olarak tüberküloz olan hastaların 1/3-1/2 'si spontan iyileşirler. HIV pandemisi bu oranları büyük ölçüde etkilemiştir. HIV ve tüberküloz basili ile enfekte olanlarda tüberküloz gelişim oranı yılda % 10, geri kalan yaşamlarında % 50 'dir.

Tüberküloz basili ile enfekte olanların % 90 'nda neden aktif hastalık gelişmediği belli değildir.

*** TÜBERKÜLOZ & İMMÜNİTE & PATOGENEZ:**

Hastalarda lökosit göçü, tüberküloproteinlerin bulunduğu ortamda belirli bir şekilde inhibe olur. Bir çalışmada akciğer tüberkülozlu hastalarda tedavi öncesi dönemde polimorf nüveli lökositoz varken T lenfositopeni gözlenmiştir. O grubu akciğer veya plevra tüberkülozlu olgularda izoaglutinin A seviyesi düşmektedir. Aktif tüberkülozlu hastaların serum ve plazmalarının lenfosit kültürleri, mikobakteri ve diğer ajanlara karşı cevapları in vitro olarak baskılar. Mikobakteri hücre duvarındaki trehaloz 6-dimemycolate (cord faktör), N-glycolyl muramyldipeptid ve arbinomannan 'ın potent adjuvan etkiye sahip oldukları ve hem supressor adherent hem de supressor B lenfositlerin oluşumunu indükledikleri belirlenmiştir.

*** TÜBERKÜLOZ & İMMÜNOTERAPİ & TARİHÇE:**

İmmünoterapi ve tüberkülozun temeli geçen yüzyıla dayanır. Tüberkülozla ilgili ilk bilimsel tedavi 1891 'de Robert Koch tarafından geliştirilmiştir. Koch tekrarlayan tüberkülin enjeksiyonları uygulamış, klinik tüberküloz sırasında immün mekanizmaları tetikleyerek hastalığı kazeöz nekroz şeklinde sınırlamayı hedeflemiştir. Deneyisel olarak enfekte domuzlarda tüberkülinin etkilerini araştıran Koch daha sonra insanlarda aynı uygulamaları yapmış ve bazı olgularda başarılı sonuçlar almıştır. Ancak yaygın akciğer tüberkülozlu olgularda başarısızlık bildirilmiş, tüberkülin tedavisinin doku destrüksiyon mekanizmasını arttırdığı, TNF stimülasyonu ile toksik etkiler oluşturduğu ve solunum yetmezliğine neden olabileceği gösterilmiştir. 1903 'de Friedman isimli bir araştırmacı Berlin 'de Mycobacterium chelonae olarak bilinen tüberküloz basiliyi kullanarak canlı organizmalardan bir süspansiyon hazırlamış ve tüberkülozda immünoterapötik olarak kullanmıştır. İmmünoterapide ikinci önemli aşama Shaplinger tarafından Cenova 'da hazırlanan serum tedavisidir.

Koch 'un araştırmasındaki başarısız sonucu, koruyucu immünitede büyük oranda patojenin rol aldığına inanmasına bağlı idi. Bu görüşler ile antibakteriyel antikorlar, virus-nötralizan antikorlar doğdu. Fakat bu yöntemlerin tüberküloz tedavisinde yararlı olmadığı görüldü. Aynı mantıkla virülan tüberküloz basiliinin atenüasyonu ile BCG aşısı geliştirildi. Friedmann hastada sınırlı tüberküloz oluşturacağını düşünüp Mycobacterium chelonae 'yi seçerek bir aşı geliştirdi, ancak çok hızlı üreyen virülan bir suş seçmişti. Aşı yerinde sıkça apse oluşumu gözlemlendi.

*** TÜBERKÜLOZ & İNSİDANS:**

1 yılda saptanan taze tüberküloz olgularının genel nüfusa oranıdır. Yüzbinde olarak ifade edilir. Hastalığın yaygınlığını belirlemede kullanılabilecek en iyi ölçüttür. Tüberküloz insidansı, ülkelerin tüberküloz kontrolündeki aşamaları hakkında bilgi verir. Tüberküloz insidansı yüzbinde 1000 'nin üstünde ise o toplumda "tüberküloz epidemisi" vardır. İnsidans 100 civarında ise o toplumda tüberküloz için "yüksek risk" var demektir. İnsidans 10 civarında ise tüberküloz riski düşüktür. İnsidans yüzbinde 0.1 olduğunda tüberküloz elimine edilmiş demektir. Dünyada tüberküloz insidansı 1998 yılında yüzbinde 144 iken yayma pozitif tüberküloz insidansı yüzbinde 63 idi.

Tüberküloz insidansı İsveç 'de yüzbinde 5 iken Afrika 'da yüzbinde 270 gibidir. Kayıt sistemlerinin eksik olması nedeniyle gelişmekte olan ülkelerin tüberküloz insidans değerlerine şüpheyle bakılmaktadır. Bir örnek vermek gerekirse 1970-1972 yıllarında İngiltere'de tüberküloz insidansı yüzbinde 21 iken Tunus 'ta bildirilen oran yüzbinde 38 idi. Oysa aynı yıllarda enfeksiyon risk oranı İngiltere'de onbinde 5, Tunus 'ta ise % 3 çıkmıştır. Bu da Tunus 'da tüberküloz yaygınlık durumunun İngiltere 'den 60 kez daha kötü durumda olduğunu göstermektedir.

1990 yılı verilerine göre tüberküloz insidansı Türkiye 'de yüzbinde 45, Batı Avrupa ülkelerinde yüzbinde 24, Avustralya 'da yüzbinde 12, ABD 'de yüzbinde 7 'dir. Ülkemizde 1965 'de insidans yüzbinde 172 iken şu anda insidans herhalde yüzbinde 30-40 olmalıdır.

*** TÜBERKÜLOZ & KALSİFİKASYON:**

Kalsiyum tuzlarının çökmesi ancak kazeöz kısımların petrifikasyonu sonucunda ortaya çıkar. Kalsifikasyon yer yer küçük foküsler şeklinde başlar, sonradan birleşerek ya homojen hal alır yada konsantrik lameller şeklinde dizilim gösterir. Kalsifikasyon, bir foküsün stabil hale geldiğinin iyi bir işaretidir. Bununla beraber kalsifiye lezyonlarda canlı halde tüberküloz basili bulunabilir ve bu lezyonlar sonradan reaktivasyon gösterebilirler. Mikroskopla kalsifikasyon, kazeifikasyon başladıktan 2 ay sonra bile tespit edilebilir. Fakat radyolojik olarak görülebilmesi için en az 6 ay gerekir. Kalsifikasyon genellikle 1-2 yıl içinde oluşur. Bazı kalsifiye lezyonlar 10-15 yıl sonra kemikleşir.

*** TÜBERKÜLOZ & KARACİĞER:**

Karaciğer tüberkülozu sıklıkla miliyer tüberküloz esnasında saptanmaktadır.

*** TÜBERKÜLOZ & KEMİK:**

Genelde primer enfeksiyondan 6-12 ay sonra ortaya çıkar. Kemik tüberkülozu, başlangıçtaki basilemi sırasında oluşan enfeksiyon foküslerinin endojen reaktivasyonu ile oluşur. Hastalarda genellikle geçirilmiş yada aktif hastalık öyküsü vardır (Çakan A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1997; 11: 29-36).

Vücut ağırlığını taşıyan eklem ve kemiklerin tutulma şansı daha fazladır. Olguların yarısında vertebra tutulumu görülür. Daha sonra sırasıyla kalça (% 15), diz (% 15), ayak bileği, el bileği, dirsek, sakroiliak eklem tutulur. Kot tutulması nadirdir. Ekstrapulmoner tüberkülozlar içinde oranı % 7 'dir. Kanada 'da kemik tüberkülozu insidansı milyonda 5 'dir. Uzun kemiklerin metafiz bölgesinin kan akımından zengin olması ve bu bölgedeki fagositer hücrelerin azlığı nedeniyle, tüberküloz daha çok bu bölgeden başlar. Enfeksiyon, kemiğin subkondral bölgesinden başladıktan sonra kartilaj, synovium ve eklem aralığına yayılır. Radyolojik olarak kemik dokuda litik alanlar ve bunların çevresinde osteoporoz, kazeifikasyon bölgesinde kalsifikasyon ve sekestr, periost reaksiyonuna bağlı kemik kalınlaşması görülebilir. Soğuk abseler tuttuğu kemiği yıkıma uğrattıktan sonra çevre dokulara yayılıp büyürler (Raymound F et al. Arch Pediatr 1994; 1: 489-92).

Kemik tüberkülozunda tedavi süresinin 12 aya kadar uzatılması tavsiye edilmektedir.

*** TÜBERKÜLOZ & KEMİK & VERTEBRA:**

Kemik tüberkülozunun en sık görülen şekli olup genellikle hematojen yayılım sonucu ortaya çıkar. 5000 yıl önceki Mısır mumyalarında hastalığa ait bulgulara rastlanılmıştır. Klinik özellikleri ise ilk kez Hipokrat tarafından ortaya konmuştur. Sir Percival Pott 1779 yılında hastalığı "paraplejinin eşlik ettiği vertebraların kifotik deformitesi" olarak tanımlamıştır (Ertürer RE ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 37-43).

*** TÜBERKÜLOZ & KEMİK & VERTEBRA & KLİNİK:**

Omurga tüberkülozu pediatrik yaş grubundadaha sık ve daha yaygın seyrederek ve geniş abse formasyonları ile kendini gösterirken parapleji eşlik etme olasılığı daha düşüktür. Yetişkinlerde ise abse oluşumu daha sınırlı iken parapleji riski daha yüksektir. Hemen hemen tüm olgularda paravertebral abse oluşmaktadır. Tüberküloz granülasyon dokusu, kazeöz materyal ve nekrotik kemikten oluşan soğuk apse, kemik korteksini delerek anterior longitudinal ligamentin altına ulaşır. Yerçekimi etkisiyle aşağıya yönelerek orijinal lezyondan daha uzakta açığa çıkabilir. Lomber bölgede psoas kası fasyası boyunca giderek inguinal ligamentin altına, hatta uylukta adduktör bölgeye kadar inebilir. Oysa torasik vertebraları tutan Pott hastalığında soğuk abse pek yer değiştirmez, omurga çevresinde füzeform bir görüntü oluşturur. Yalnız gerilim çok fazla olursa apse mediyasteni delip "kuş yuvası" tipindeki apse oluşumuna neden olabilir (Ertürer RE ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 37-43).

Omurga tüberkülozu en sık alt torasik (T10) vertebraları tutar. Olguların % 70 'inde iki, % 20 'sinde ise en az üç vertebra etkilenir. Alt torasik ve üst lumbal vertebralarda görülen lezyonların, paravertebral lenf nodlarından yayımla oluştuğu kabul edilmektedir. Vertebra tüberkülozu nedeniyle opere edilmiş hastaların ancak % 5'inde diğer organ tüberkülozuna rastlanmaktadır (Çakan A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1997; 11: 29-36).

Nörolojik tutulum hastaların % 40 'ında meydana gelir. Hastalığın erken döneminde apse duvarının gerginliği, ödem, kazeöz ve granümatöz kitlenin ve sekestrasyonların basısı ile vertebra

cismnin arka duvarının kanal içine itilmesi paraplejiye neden olmaktadır. Parapleji oluşumundaki temel mekanizma bu olsa da bazen bölgesel damarların trombozu, omurilik ödemi, araknoidin hastalığa katılımı nedeniyle de parapleji gelişebilmektedir. Parapleji en sık torakal tutulumlarda görülmektedir. En önemli ve ilk bulgu ağrıdır. Hastalığın ilerlemesiyle gelişen kas spazmaları şiddetli ağrılara neden olabilir. Uyku esnasında spazmin çözülmesi nedeniyle uyku esnasında hareketlerle ağrı duyulabilir.

Fizik muayenede bazen ilk bulgu torasik kifozdur. Kifoz çocuklarda daha belirgindir. Kifozun altında ve üstünde kompanzatuvar lordoz oluşur. Torasik kifoz arttıkça sternum ve kotlar öne çıkıntı yaparak fiçı göğüs deformitesine neden olabilirler. Hastalıklı vertebranın spinöz çıkıntısına basmakla ve vurmakla duyarlılık saptanır.

*** TÜBERKÜLOZ & KEMİK & VERTEBRA & RADYOLOJİ:**

Pott hastalığının en erken bulgusu fokal deminerilizasyon olup nonspesifik bir bulgudur. Trabeküler yapıda belirsizleşme ve kaybolma ile birlikte kemik yoğunluğunda azalma gözlenir. Kemikteki harabiyetin ilerlemesi sonucu vertebra cisminde çökme olur. Omurga etrafında soğuk apse görüntüleri vardır. Hastaların yaklaşık yarısında paravertebral abse gelişimi 5. ayda olur. Psoas absesi olan olgularda psoas gölgesi genişler. Yan grafilerde olaya katılan vertebraların sayısı ve kollapsın derecesine göre kifoz göze çarpar (Ertürer RE ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 37-43).

*** TÜBERKÜLOZ & KEMİK & VERTEBRA & TANI:**

Tanı elde edilen materyallerde Mycobacterium tuberculosis 'in saptanmasıyla konulur. Ayırıcı tanıda piyogenik enfeksiyonlar, diğer granümatöz enflamasyonlar (Brucella, Nocardia, Actinomyces), atipik spinal tüberküloz, vertebranın primer veya sekonder tümörleri (Lösemi, Hodgkin hastalığı, eozinofilik granülom, anevrizmal kemik kisti, Ewing sarkomu), sarkoidoz, kist hidatik ve sifiliz düşünülmelidir. Tüberküloz diski pek tutmaz. Diğer yandan masif paraspinal apse çoğunlukla spinal tüberkülozda meydana gelir ve aktivite kriteridir.

*** TÜBERKÜLOZ & KEMİK & VERTEBRA & TEDAVİ:**

Kemik tüberkülozunda ilk 2 ay dörtlü antitüberkülo tedavi başlanıp daha sonra 7-10 ay ikili tedavi yapılır. Harabiyetin ilerlediği veya sınır basısı olan olgularda radikal eksizyon ve anterior füzyon seçkin tedavidir. Erkenden füzyon sağlanarak kifoz veya nörolojik komplikasyonların gelişimi önlenmiş olur. Cerrahi tedavi endikasyonları: nörolojik defisit gelişmesi, spinal instabilite veya deformite olmasıdır. Vertebra korpusunda % 50 'den fazla kollaps veya destrüksiyon, 5 dereceden çok açılanma instabilite olarak kabul edilmektedir (Ertürer RE ve ark. Heybeliada Tıp Bülteni 2003; 9: 37-43). Medical Research Council ise tedavide en iyi sonuçları anterior rezeksiyon, debridman ve otojenöz kemik greftleri ile füzyon operasyonu (Hong Kong prosedürü) ile alındığını bildirmektedir.

*** TÜBERKÜLOZ & KEMOPROFİLAKSİ:**

Hastalık gelişiminden önce ilacın verilmesine kemoprofilaksi denir. Tüberkülin testi negatif olana primer kemoprofilaksi, pozitif olana sekonder kemoprofilaksi yapılmaktadır. Kemoprofilaksi süresi en az 6 aydır. Bununla beraber 1 yıllık sürenin ideal olduğu belirtilmektedir. Kemoprofilaksiye en uygun ilaç, bakterisit etkisi, ağızdan alınabilmesi ve ucuz oluşu nedeniyle izoniaziddir. Alaska çalışmasında kemoprofilaksi ile 5 yıl boyunca oluşabilecek hastalık ihtimalinin % 60 oranında önlendiği bildirilmiştir. Bazı yayınlarda ise izoniazid profilaksisi ile immünitesi normal kişilerde % 90 oranında hastalığın önlenildiği ifade edilmiştir. Koruyucu tedavinin 19 yıla kadar etkili olabildiği gösterilmiştir. Koruyucu tedavinin bitiminde tüberkülin cilt testinin değişime uğraması beklenmez. İzoniazid, etkili olduğu kanıtlanan ve tüberküloz profilaksisinde önerilen tek ilaçtır. Bununla beraber yapılmış olan birçok in vitro ve hayvan deneylerinde rifampisin izoniazide eşit hatta ondan daha etkili olduğu söylenmiştir. Rifampisin yan etkileri ilk 2 ayda en fazladır ve özellikle deri döküntüleri şeklindedir. Kaynak olgu izoniazide dirençli ise rifampisin 10 mg/kg (maksimum 600 mg) kullanılır. Kemoprofilakside rifampisin en az 4 ay, rifampisin ve pirazinamid verilirse 2 ay süreyle verilmelidir.

Diabetes mellitus, üremi, alkolizm, malnütrisyon, gebe, epileptik nöbette izoniazid ile birlikte 10 mg/gün piridoksin kullanılır. İzoniazid allerjisi yada izoniazide bağlı karaciğer hastalığı öyküsü varsa INH kontrendikedir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda ve düzenli alkol kullananlarda INH kullanmamak daha uygundur. Kişi koruyucu ilaç tedavisini reddederse 3-6-12-24 aylarda akciğer grafisi çekilir.

*** TÜBERKÜLOZ & KEMOPROFİLAKSİ & AIDS:**

HIV enfeksiyonu saptanan hastalara tüberkülin deri testi yapılmalı, 5 mm. ve üzerinde bulunursa akciğer grafisi, klinik ve balgam mikrobiyolojisi sonuçlarıyla tüberküloz ekarte edildikten sonra her hastaya profilaksi verilmelidir. Tüberkülin testi en az 5 mm. olan hiç profilaksi almamış kişilere profilaksi yapılması gerekir. Profilakside 1 yıl izoniazid kullanılır. Başlıca gruplar şunlardır:

- 1) Tüberküloz açısından yüksek risk grubunda bulunan bazı anerjik HIV(+)'ler:
 - a) Önceden tüberkülin testi (+) olup antitüberküloz sağaltım görmemiş olanlar
 - b) Aktif tüberkülozluyla yakın ilişkide bulunanlar
 - c) Akciğer grafisinde inaktif tüberküloz sekelleri bulunan fakat sağaltım görmemiş olgular
- 2) Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu toplumlardan gelen HIV(+) olgular
- 3) Tüberkülin testi 5 mm. ve üzerinde olup, HIV serolojik testlerini yaptırmak istemeyen fakat HIV enfeksiyonu olma ihtimali kuvvetli olanlar
- 4) İntravenöz ilaç bağımlılığı anamnezi veren HIV(+) olgular

Yalnız zenci kadın hastalara mutlaka tüberkülin testi yapılmalı ve negatif ise izoniazid verilmemelidir. Çünkü bunlarda izoniazide bağlı mortalite riski yüksektir. Profilaksi süresi intravenöz ilaç bağımlılarında 6 ay, HIV(+) 'lerde 12 aydır. İzoniazid profilaksisi immünitesi normal kişilerde % 90 oranında hastalığı önleyebildiği halde HIV(+)'lerde etkinliği tam bilinmemektedir.

*** TÜBERKÜLOZ & KEMOPROFİLAKSİ & ENDİKASYON:**

- 1) 15 yaştan küçük çocukta tüberkülin testi pozitif ise kemoprofilaksi önerilir. 6 yaşından küçük çocuklara kemoprofilaksi sonrası tüberkülin testi yapılır.
- 2) Hastayla aynı odayı kullananlar, basil(+) anneye temas eden bebek, basil(+) hastayla temas eden PPD(-) 'lilere, aktif akciğer tüberkülozluyla yakın temasta bulunan erişkinlere
- 3) HIV(+) 'lilere kemoprofilaksi önerilir. Çünkü HIV(+) 'lilerin % 8-10 'nda tüberküloz gelişmektedir. Bu olgulara 12 ay izoniazid verilmelidir. Bu tedavi tüberküloz gelişimini % 50-70 azaltır.
- 4) Radyolojik sekel lezyonu olan 35 yaşından gençlere, yakın temasta olup BCG(-) ve PPD(-) olanlara ve BCG(+), PPD 10 mm 'nin üzerinde olanlara kemoprofilaksi yapılır. Grafide sekel varsa 6 ay yoksa 12 ay süreyle yapılır.
- 5) Gastrektomi, kronik böbrek yetmezliği, kanser, silikozis, alkol, diyabetes mellitus, steroid tedavisinde kemoprofilaksi tartışmalıdır. Parsiyel gastrektomi geçirenlerde tüberküloz insidansı 10 kat artar. Alkoliklerde tüberküloz oranı, alkol almayanlara göre 55 kat fazladır. Tüberkülin testi (+) olan silikozislilere 9 ay süreyle 300 mg. izoniazid verilmelidir. Tüberkülin (+) diyabetlilere 1 yıl süreyle günde 300 mg. izoniazid verilmeli, tüberkülin (-) diyabetlilere ise BCG yapılmalıdır.
- 6) Karaciğer hastalığı, gebelikte kemoprofilaksi kontrendikedir.
- 7) Son 2 yıl içinde tüberkülin testleri arasında 15 mm 'nin üzerinde artış saptananlar
- 8) Tüberkülin testi 15 mm 'nin üzerinde olan 35 yaşın altındakiler
- 9) Yeni enfekte kişilere

*** TÜBERKÜLOZ & KOMPLİKASYON:**

- 1-Olguların % 10 'nda hemoptizi olur.
- 2-Normal popülasyonda epileptiform anomali % 5 iken, akciğer tüberkülozlualarda % 20-25 gibidir. Yani tüberkülozlualarda artmış nöbet eğilimi vardır.
- 3-Tüberküloz enfeksiyonundan 6-12 ay sonra görülen miliyer, menenjiyal ve plevral tüberküloz formları erken görülen komplikasyonlardır. Beş yaşın altındaki çocuklarda miliyer ve menenjiyal tüberküloz daha sık iken plevral efüzyon nadirdir.
- 4-Kemik tüberkülozu 1-5 yıl, genitoüriner ve deri tüberkülozu ise 5-15 yıl sonra ortaya çıkar.
- 5-Hematolojik komplikasyonlardan en sık görüleni anemidir.

*** TÜBERKÜLOZ & KONJENİTAL:**

Prematürelerde sık görülen bu tüberküloz formu genellikle multiorgan tutulumu ile sistemik bir patern sergiler. Tüberküloz basilleri; umbilikal ven aracılığıyla hematojen yolla, enfekte amniyonik sıvının aspirasyonu veya doğum esnasında amniyotik sıvının inhalasyonu ile gelmiş olabilir. Doğumdan birkaç gün sonra ekstensif bronkopnömoni veya miliyer hastalığa bağlı olarak solunum

zorluğu ortaya çıkar. Ateş, hepatosplenomegali ve lenfadenopati sıklıkla Dissemine hastalık vardır. Mide yıkama sıvısı, karaciğer, akciğer veya lenf bezi biyopsisinde basil saptanabilir. Tüberkülin testi negatiftir. Porta hepatis ‘teki lenfadenomegalilere bağlı obstrüktif sarılık ortaya çıkabilir. Hastalığın kanıtı fetüs karaciğerinden bir primer kompleks olmasıdır.

Tüberkülozlu anneden doğan bebeklerde konjenital tüberküloz hastalığı araştırılır. Bu amaçla tüberkülin testi, akciğer grafisi, kültürler, lumbal ponksiyon, plasenta incelenmesi yapılabilir. Bebek hasta ise tedavi verilir, değilse koruyucu tedavi verilir. Üç ay sonra bebek yeniden tüberküloz yönünden araştırılır, hasta ise tedavi verilir, değilse 6 ay kemoprofilaksi uygulanır. 6 ay sonra tüberkülin testi yapılır. Test negatif ise BCG yapılır, test pozitifleşmişse hiçbir şey yapılmaz.

*** TÜBERKÜLOZ & KÜLTÜR: BAKINIZ TÜBERKÜLOZ & TANI & KÜLTÜR**

*** TÜBERKÜLOZ & LABORATUVAR:**

Monositoz hastaların ancak % 10 ‘ndan azında vardır. Hiponatremi, uygunsuz ADH sendromu veya adrenal yetmezliğe bağlı olabilir. Tüberküloz tedavisinin 3-5. haftaları arasında olguların % 20 ‘sinde geçici bir hiperkalsemi olur. Bunun nedeni herhalde akut faz reaksiyonu sonucu osteoklast aktive edici sitokinlerin salınımıdır.

Direkt mikroskopik incelemede tüberküloz basillerinin görülebilmesi için balgamın santimetre kübündeki basil sayısı yüzbinden az olmamalıdır (Tellioglu E ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2000; 14: 12-8).

*** TÜBERKÜLOZ & LARİNK:**

Akciğer tüberkülozlarının % 1.5 ‘nda larinks tutulur. Tüberküloz larynjit genellikle (% 85) ileri dönem akciğer tüberkülozlarında görülür. Basillerin bronkojen yolla implantasyonu sonucunda oluşur. Larinkste ülserasyon ve granülom oluşur. Epiglot ve hipofarinks sıklıkla tutulur. Larinks tüberkülozunun en dikkati çeken belirtisi ses kısıklığıdır. Öksürük ve hemoptizi saptanabilir.

*** TÜBERKÜLOZ & LENFADENİT & İMMÜNOLOJİ:**

Bu olguların enfekte lenf bezlerinde reaktif lenfositler tutulduğu için dolaşan immün duyarlı hücrelerde azalma olmakta ve sonuçta anergi meydana gelmektedir.

*** TÜBERKÜLOZ & LENFADENİT & KLİNİK:**

Yüzeyel lenf bezleri içinde en sık anterior servikal zincir tutulur. Bunu posterior servikal ve aksiller lenf bezleri izler. Supraklavikular lenf bezi tutulumu % 20 gibidir. İnguinal lenfadenopati daha çok abdominal primer komplekslerden sonra gelişir. Submandibular lenf bezleri ise daha çok atipik mikobakterilerin tuttuğu bir yerdir. Boyun lenf bezi tüberkülozuna Skrofulosis denir. Aslında her tüberküloz olgusunda bölgesel lenf bezleri süreçte az veya çok iştirak eder. Fakat primer tüberküloz ayrı tutulursa, lenf bezi hastalığı ancak vakaların % 2-3 ‘nde klinik belirtiyi teşkil eder. Lenfadenit çoğunlukla primer enfeksiyonun ilk 6 ayı içinde görülen erken bir komplikasyondur.

Primer tüberküloz her zaman bölgesel lenf bezlerinde yerleşir. Servikal bezler primer tüberküloz seyrinde çoğunlukla hiler bezlerden zincirleme olarak iltihaplanır. Tutulan lenf nodları lastik kıvamındadır ve hassasiyet yoktur. Ancak hastalık ilerledikçe daha sert kıvam kazanır ve fistül gelişebilir. Bezler birbirine veya deriye yapışır ve renkleri koyulaşır. İncelen deride erime sonucunda fistüller ve ülserler meydana gelir. Lokal sıcaklık yoktur veya pek azdır. Palpasyonla flüktüasyon veren kitleler hissedilebilir. Kazeifikasyon ortaya çıktıktan sonra şifa bulan bir bezde kalsifikasyon sıklıkla. Kalsifiye servikal lenf bezleri öncelikle tüberkülozu akla getirmelidir.

*** TÜBERKÜLOZ & LENFADENİT & TANI:**

Tanı cerrahi biyopsiyle konur. Tüberküloz lenfadenit şüphesi olan hastalarda cerrahi biyopsiye karar verildiği zaman postoperatuvar fistül gelişimini önlemek için preoperatuvar tüberküloz tedavisine başlamak gerekir.

*** TÜBERKÜLOZ & LENFADENİT & TEDAVİ:**

Lenfadenit tüberküloz genellikle tedaviye yavaş cevap verirse de prognozu iyidir. Spontan remisyon sıklıkla. Çocuklarda ortaya çıkan scrofula olgularında Mycobacterium scrofulaceum ve

Mycobacterium intrasellulare en sık saptanan etkenlerdir. Bu etkenler kemoterapiye dirençli olduğu için önerilen tedavi şekli cerrahi egstiyondur. Tedavi edilmeyen olguların ise genellikle puberteden sonra kendiliğinden iyileştiği bildirilmektedir.

*** TÜBERKÜLOZ & MENENJİT & BEYİN-OMURİLİK SIVISI:**

Beyin-omurilik sıvısı, berrak ve hafifçe ksantokromiktir. Basınç 800 mm.H₂O ‘nun üstündedir. Sıvı 15-500/mm³ lökosit içerir. Hücrelerin büyük kısmı lenfositlerdir. Vakaların % 75 kadarında beyin-omurilik sıvısında glukoz ve NaCl düşüktür. Protein içeriği % 50-1000 mg ‘dır. Şeker % 40 mg, NaCl 120 mEq/L ‘nin altındadır. Beyin-omurilik sıvısı, fibrin liflerinden dolayı örümcek ağı görünümünü alır. Obliterasyon nedeniyle beyin-omurilik sıvı akımında blok oluşunca albüminositolojik dissosiyasyon ortaya çıkar. Beyin-omurilik sıvı akımındaki bloğu göstermeye yarayan bir test de Queckenstedt testidir. Lomber ponksiyon esnasında juguler venlere basmakla beyin-omurilik sıvı basıncı artmaz. Beyin-omurilik sıvısının tüberküloz kültürü olguların yarısında pozitif sonuç verir.

*** TÜBERKÜLOZ & MENENJİT & GÖZ:**

Vakaların % 15 ‘nde retinada tüberküller, % 30 ‘nda papilla atrofi saptanır. Fundus bakışında papil ödemi görülebilir. Nistagmus, oftalmopleji, bilateral 6. sinir paralizisi görülebilir.

*** TÜBERKÜLOZ & MENENJİT & KLİNİK:**

Tüberküloz enfeksiyonunun en ağır klinik formudur. Primer tüberkülozun ilk 6 ayı içinde ortaya çıkan erken bir komplikasyondur. Primer enfeksiyon sırasında hematogen yayılım ile basiller leptomeninkse ulaşırlar. 6 ay-2 yaş arasında sıktır.

Klinik tablo önceleri belli belirsizdir. Hastalık genellikle kronik bir seyir gösterir. Subfebril ateş, kusma, iştahsızlık, uyku hali, apati, huysuzluk, irritabilite vardır. Baş ağrısı çok defa intermittandır. Nadiren hastalık karın ağrısı, diyare, kabızlık şeklinde başlar. Ardından nörolojik bulgular ortaya çıkar. Ense sertliği, strabismus, pitozis, derin tendon reflekslerinde şiddetlenme, abdominal deri reflekslerinde azalma sık görülen bulgulardır. Ense sertliği, menenjlerin irritasyonu sonucunda kolumna vertebralis çevresindeki kasların refleks spazmına bağlıdır. Ateş 39-41 derece, kusma projektildir. Fotofobi, konvülsiyonlar, Babinski ve klonus pozitifliği gelişir. Kraniyal sinirler de tutulur. Ardından koma gelişir, Biot solunumu oturur.

*** TÜBERKÜLOZ & MENENJİT & KOMPLİKASYON:**

Eksudatif süreç sonucunda hidrosefali, kraniyal nöropatiler, optik sinir atrofi meydana gelebilir. Kafa içi basınç artışı serebellar herniasyona yol açabilir. Epilepsi, mental retardasyon, karakter bozuklukları gibi sekeller kalabilir.

*** TÜBERKÜLOZ & MENENJİT & LABORATUVAR:**

% 5-10 olguda tüberkülin testi negatiftir. Tüberküloz menenjitinden iyileşenlerin % 25 ‘nde kafa filmlerinde intrakraniyal kalsifikasyon görülür. Kalsifikasyonlar daha çok bazal menenjlerde yerleşmiştir.

*** TÜBERKÜLOZ & MENENJİT & PATOLOJİ:**

Beyin korteksindeki bir fokus (Rich foküsü) menenjlere ulaşır subaraknoid mesafeyi enfekte eder. Tüberküloz menenjit en çok bazal bölgeleri tutan bir meningoensefalittir. En sık Willis poligonu çevresi, interpedinküler aralık, Sylvius yarığı ve Chiasma opticum civarını tutar. Bazal meninksler sıklıkla lenfosit, fibrin ve kazeifiye granülomlardan ibaret olan jelatinöz bir eksuda ile kaplıdır. Bu eksuda ve enflamasyon bazal sisternaları tıkararak hidrosefali meydana getirebilir.

Vasküler tutulum sıktır. Akut tüberküloz arteriti nedeniyle iskemik beyin dokusu yumuşaktır. Arterit en sık terminal karotid arter ve arteria cerebri media ‘nın dallarını tutar. Bu arteritin sonucunda beyin ve beyinsapında enfarktüs oluşabilir. Beyin dokusunda ödem, ansefalit ve gliyozis meydana gelir.

*** TÜBERKÜLOZ & MENENJİT & PROGNOZ:**

Hidrosefali oluşmuşsa diüretik tedavi ve tekrarlanan lomber ponksiyonlar yapılabilir. Obstrüktif hidrosefali durumunda ventriküloatriyal şant açılabilir. Tüberküloz menenjitte kortikoterapi mortaliteyi azaltır ancak bu olgularda uygun tedaviye rağmen mortalite % 20-25 gibidir.

*** TÜBERKÜLOZ & MENENJİT & TEDAVİ:**

Tüberküloz menenjitde izoniazid başlangıç dozu erişkinde 5-10 mg/kg, çocukta 10-20 mg/kg 'dır. Gerekirse 2 hafta müddetle her gün 25 mg. izoniazid intratekal verilebilir. Streptomisin 'in başlangıç dozu çocuk ve bebeklerde 1 gr/gün, erişkinlerde 2 gr/gün 'dür. 40 yaşın üstünde tedaviyi 1 hafta sonra günde 1 grama düşmek gerekir. Beyin-omurilik sıvısı blok belirtileri steroid kullanımı için kesin endikasyon teşkil eder. Steroid tedavisi 1-3 ay devam etmelidir. Tedaviyle olguların % 90 'ı ölümden kurtulur. Tedavi en az 9 ay (3 ay dördü, 6 ay ikili) olmalıdır.

*** TÜBERKÜLOZ & MİDE:**

Mide, tüberküloza karşı oldukça dirençlidir.

*** TÜBERKÜLOZ & MİLİYER & AKUT & ETİYOLOJİ:**

Çoğunlukla çocukluk çağında primer tüberküloz enfeksiyonunu takiben hematojen yayılım sonucu gelişir. Tüberküloz basilleri dolaşıma başlıca 2 yoldan girerler. Erişkinlerde miliyer tüberküloz, genellikle büyük damarların cidarındaki Weigert foküslerinden veya özellikle epididim, overler olmak üzere diğer organlara lokalize dormant tüberküloz basillerinin reaktivasyon yoluyla kan dolaşımına karışmasıyla, daha seyrek olarak da akciğerdeki postprimer lezyonun direkt olarak damar duvarını tutması ve dolaşıma açılması yoluyla gelişebilir.

*** TÜBERKÜLOZ & MİLİYER & AKUT & YRBT:**

YRBT sekonder lobül anatomisine göre nodül lokalizasyonunun yapılabilmesini sağlar. Buna göre nodüller en sık olarak peribronkovasküler ve subplevral alanlarda izlenmiştir. Miliyer tüberküloz hematojen yayılımdan kaynaklandığı için sentrilobüler alan, interlobüler septa ve subplevral alanlarda diffüz bir şekilde görülebilmektedir. Bir başka deyişle nodüller akciğerin her yerinde ortaya çıkabileceği gibi sekonder lobül anatomisi içerisinde herhangi bir yerde de görülebilir.

Basiller pulmoner arterler aracılığıyla kapiller sisteme ve daha sonra lenfatik damarlara ulaşırlar. Interlobüler septalarda, sentrilobüler, peribronkovasküler ve subplevral intersisyumda yer alan bu pulmoner kapiller sistem ve lenfatik damarlar lezyonların anatomik dağılımından önemli ölçüde sorumludurlar. Peribronkovasküler nodüller ile interlobüler septa ve subplevral alanlardaki nodüller hematojen yayılımdan; akciğer intersisyumundakiler ise daha az derecede lenfatik dağılımdan kaynaklanmaktadır.

*** TÜBERKÜLOZ & MİLİYER & AKUT & KLİNİK:**

Akut miliyer tüberküloz primer enfeksiyonun erken bir komplikasyonudur. Çoğunlukla primer tüberkülozu takip eden 6 ay içinde ortaya çıkar. Subfebril ateş, iştahsızlık, kilo kaybı gibi semptomları gösteren bir hastada ateş aniden 39-40 dereceye çıkar. Bu ateş çok defa remittandır. Olguların yarısında karaciğer, dalak ve yüzeyel lenf bezlerinde büyüme vardır. Gözdibi bakısında tüberküller görülebilir. Lezyonların vücuttaki dağılımı değişken olmakla beraber akciğerler sıklıkla tutulur. Çocuklarda erişkinlere göre daha fulminan bir seyir gösterir. Lezyonlar genellikle tüm organlarda aynı anda çıkar.

Öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, gece terlemeleri en bilinen akciğer semptomlarındandır. Ense sertliği, lenfadenopatiler gelişebilir. Miliyer tüberkülozlu çocukların % 90 'ndan fazlasında koroid tüberkülleri görülür. Bu oran adultlerde çok daha azdır. Gözdebinde optik diskin çapının ¼ 'nden daha küçük lezyonlar saptanabilir. Bu lezyonlar önceleri sarıdır. Zamanla merkezi beyazlaşır ve pigmente olabilir. Lezyonların sayısı 1-2 taneden onlarcaya kadar çıkabilir. Yine deride miliyer (makül, papül, vezikül veya purpurik) lezyonlar saptanabilir.

Miliyer tüberkülozun kriptik formunda akciğer grafisi normaldir ve koroid tüberküller görülmez. Anemi, ateş, kilo kaybı, sedimantasyon artışı, lökopeni, pansitopeni, aplastik anemi, lökomoid reaksiyon, polisitemi, karaciğer fonksiyon testleri ve alkalen fosfataz aktivitesinde artış, sodyum ve potasyum düzeylerinde düşme saptanabilir.

Miliyer tüberkülozda basiller karaciğer, dalak, kemik iliği, lenf bezi, üriner sistem, meninks ve adrenal bezlere sıklıkla yayılır (Ertürk A ve ark. Solunum Hastalıkları 1998; 9: 511-7). Nadiren bronşiyal arterler dolayısıyla havayolları da miliyer tüberkülozun bir parçası olarak tutulabilmektedir(Horshburgh CR et al. Medicine 1985; 64: 36-48).

*** TÜBERKÜLOZ & MİLİYER & AKUT & KOMPLİKASYON:**

ARDS, immün kompleks nefriti ve tüberküloz menenjit en bilinen komplikasyonlardır. Miliyer tüberküloz erkenden tedaviye alınmazsa vakaların çoğunda tüberküloz menenjit gelişir.

*** TÜBERKÜLOZ & MİLİYER & AKUT & LABORATUVAR:**

Akut miliyer tüberküloz seyrinde hiponatremi görülebilir. Olguların % 10 'nda başlangıçta tüberkülin testi negatiftir. Fakat birkaç ay sonra pozitifleşir. Anemi, lökopeni, trombositopeni, trombositoz, monositoz, lenfositoz ve lökomoid reaksiyonlar görülebilir. En önemli hematolojik komplikasyon dissemine intravasküler koagülasyondur. Retinada tüberkül görülme sıklığı % 5-15 arasında değişmektedir. Hipoalbüminemi, alkalen fosfataz, SGOT, SGPT ve bilirubin düzeylerinde artma saptanabilir.

*** TÜBERKÜLOZ & MİLİYER & AKUT & PATOGENEZ:**

Aktif tüberkülozlu hastaların serum ve plazmalarının lenfosit kültürleri, mikobakteri ve diğer ajanlara karşı cevapları in vitro olarak baskırlar. Mycobakteri hücre duvarındaki trehaloz 6-dimemycolote (cord factor), N-glycolyl muramyldipeptid ve arbinomannan 'ın potent adjuvan etkiye sahip oldukları ve hem supressor adherent hem de supressor B lenfositlerin oluşumunu indükledikleri belirlenmiştir. Olgularda aktif + inaktif akciğer tüberkülozlulara göre daha düşük T lenfosit değerleri vardır.

*** TÜBERKÜLOZ & MİLİYER & AKUT & PATOLOJİ:**

Basilerin damar duvarına dökülmesi intimada kazeöz vaskülite neden olur. Ardından basiller kana saçılırlar. Bu tür lezyonlar özellikle büyük venlerde ve duktus torasikustadır. Daha az olarak arteriyel sistem, aorta ve endokarda bulunurlar.

Akut miliyer tüberkülozda genellikle 1-2 mm. çapında darı tanesine benzeyen foküsler akciğeri işgal etmişlerdir. Miliyer lezyonlar önceleri alveol içine lökosit ve fibrin eksudasyonundan ibaret bir pnömoni foküsüdür. 4-6 hafta sonra epiteloid hücreler ve Langhans dev hücrelerinin yaptığı tipik tüberküller ortaya çıkar. Bu lezyonların ortasında kazeifikasyon nekrozu ve asidorezistan basiller gözlenebilir.

*** TÜBERKÜLOZ & MİLİYER & AKUT & RADYOLOJİ:**

Klinik belirtilerin ortaya çıkışından 1-6 hafta sonra akciğer grafisinde 1-2 mm. çapında bütün sahalarla üniform olarak serpilmiş benek tarzında gölgeler belirir (Kim JH et al. Rev Infect Dis 1990; 12: 583-90). Zamanla perifokal reaksiyon sebebiyle benekler 5-10 mm 'ye kadar büyüyebilir. Bilateral plevral efüzyon, kavite, hiler veya mediastinal lenfadenopati görülebilir. Lenfatik tutuluşa bağlı olarak retiküler patern oluşabilir. Bu durumda "lenfanjitis retikularis tüberküloza" dan söz edilir. Tedavinin başlamasından 3-4 ay sonra radyolojik düzelme genellikle gerçekleşir. Bazan bu süre 44 hafta kadar uzun sürebilir. Nadiren rezidüel miliyer kalsifikasyon kalabilir (Maartens G et al. Am J Med 1990; 89: 291-6).

*** TÜBERKÜLOZ & MİLİYER & AKUT & TANI:**

Hastalığın erken dönemlerinde balgamda basil saptama olasılığı düşüktür. Olguların ancak % 20-25 'nde asidorezistan bakteri pozitif bulunur. Kültür pozitifliği ise % 30-65 arasında değişmektedir. Miliyer tüberkülozda tipik radyolojik görünüm, transbronşiyal akciğer biyopsisi, karaciğer veya kemik iliği biyopsileri tanı koydurucudur. Mortalitesi ve morbiditesi düşük olduğundan kemik iliği biyopsisi tercih edilmelidir (Çelikten E ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1994; 8: 13-6). Kemik iliği biyopsisinin başlangıç dönemindeki hastaların 2/3 kadarında pozitif netice verebileceği bildirilmektedir. Miliyer tüberkülozda geç tip aşırı deri duyarlılığı % 30-60 negatiftir. Tedavi sonunda hücrel immün yanıtın normale dönmesi bozukluğun reversibl olduğunu kanıtlar. Tümörlerin intravenöz BCG ile tedavisi miliyer tüberkülozu taklit eder (Maartens G et al. Am J Med 1990; 89: 91-6).

*** TÜBERKÜLOZ & MİLİYER & AKUT & TEDAVİ:**

Miliyer tüberküloz tedavisi 18 ay sürmelidir. Uygun kemoterapi alan olguların nerdeyse hepsinde iyileşme kuraldır. Miliyer tüberküloz tedavisinde 4-6 hafta 40 mg/gün prednisolon genel durum bozuksa veya meninks irritasyonu varsa kullanılabilir. Her 5-7 günde bir 5 mg düşülür.

Anti-tüberküloz tedaviyle miliyer tüberkülozda birkaç günde ateşin düşmesi beklenir. İki haftalık anti-tüberküloz tedaviye rağmen ateş düşmezse tüberküloz olasılığı çok azalır ancak imkansız değildir.

*** TÜBERKÜLOZ & MİLİYER & KRONİK:**

Kronik miliyer tüberküloz ya basil adedinin çok fazla olmadığı bir dönemde yada vücut direncinin kırıldığı bir dönemde (diyabet, steroid kullanımı, malignite,alkolizm) hematojen yayım sonucu oluşur (Çelikte N ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1994; 8: 13-16). Yayılım akut miliyer tüberkülozdaki gibi şifa bulmamış odaklardan değil, eski tüberküloz sekellerinden hematojen geç yayımlarla oluşur. Kronik miliyer tüberküloz orta yaşta sıktır. Ateş olmayabilir veya subfebrildir. Ekstrapulmoner tüberküloz ve hemoptizi genellikle vardır. Ekstrapulmoner tüberküloz bulunmayan kronik miliyer tüberküloz vakalarına "soğuk granül" ismi verilir. Daha çok apekslerde ve subplevral yerleşme eğilimindedir. Kronik formda fibröz komponent hakimdir. Fibrotik bir nedbe dokusuyla sarılır.

Her iki akciğerde uniform mikronodüller vardır. Foküslerin çapı uniformdur. Miliyer foküslerin etrafı ufak bir amfizem halesi ile çevrilidir. Zimba ile delinmiş gibi yuvarlak, ince ve keskin kenarlı kaviteler vardır. Bunlar 1-2 cm. çaplı tansiyon kaviteleridir. Lezyonların fibrozise olduğu kadar kalsifikasyona da eğilimleri vardır. Yayılım tek taraflı olabilir. Tek veya iki taraflı plevral efüzyon saptanabilir. Akciğer radyografilerinde saptanan miliyer görünüm ile hastanın kliniği arasında korelasyon yoktur.

*** TÜBERKÜLOZ & MORTALİTE:**

Bir yıl içinde tüberkülozdan ölüm sayısının genel nüfusa oranı olup yüzbinde ile ifade edilir. 1950 öncesinde güvenilir bir ölçüt olarak değeri vardı. Ancak kemoterapi dönemi sonrasında, yapılan düzensiz tedavilerle birçok ilaca dirençli hale gelerek kronikleşen, tedavisi olanaksız olmasına rağmen gördüğü kısmi tedavilerle yaşamını yıllarca sürdürebilen bir hasta grubu ortaya çıktı. Epidemiyolojik data olarak tüberküloz mortalitesinin düşük bir değeri vardır. Bazı olgulara tanı konamamakta, tanı otopsi ile anlaşılmaktadır. Bazan de ölüme götüren hastalık tüberküloz olmasına rağmen ölüm ihbarında KOAH, solunum yetmezliği, bronşektazi gibi sekonder hastalıklar yazılmaktadır.

Gelişmiş ülkelerdeki tüm ölümlerin % 6-7 'sinden, 15-59 yaşları arasındaki erişkinlerdeki tüm ölümlerin ise % 18.5 'ndan sorumludur. Diğer yandan tüberküloz erişkinlerde önlenebilen ölümlerin % 26 'sından sorumludur. Tüberküloz ölümleri genellikle genç ve erişkinlerde olmaktadır. Çok ilaca dirençli tüberkülozlularda mortalite tedavi görmeyen tüberkülozlulara eşittir ve bu rakam% 40-60 'dır.

1950 'den önce verem ölüm hızı yüzbinde 300-500 iken artık yüzbinde 1 'e düşmüştür. Bugün verem ölüm hızı ülkemizde yüzbinde 8 kadardır. Ülkemizde 1945 'deki mortalite yüzbinde 262 iken 1976 'da yüzbinde 9 'a düşmüştür. 1959 'da ülkemizde birinci ölüm nedeni tüberküloz iken şimdi 11. sıraya inmiştir. 1986 'da tüberküloz mortalitesi 5/100.000 ve 1987 'de tüberküloz insidansı 59/100.000 olarak bildirilmiştir.

*** TÜBERKÜLOZ & MYELITİS:**

Tüberküloz myeliti, genellikle tüberküloz menenjitin komplikasyonu sonucu oluşan, spinal kord enflamasyonu ile karakterize nadir görülen bir ekstrapulmoner tüberküloz formudur. Halsizlik, iştahsızlık, ateş, sırt ağrısı, flask paralizi, duyu kaybı, bölgesel hiperaleji, sfinkter kontrolünde bozulma, mesane ve rektumda komplet paralizi en sık belirti ve bulgulardır. Tedavide antitüberküloz ilaçlara kortikosteroidler eklenir.

*** TÜBERKÜLOZ & OLGU TANIMI:**

Olgular akciğer tüberkülozu, akciğer-dışı tüberküloz, hem akciğer hem de akciğer-dışı tüberküloz diye tanımlanabilir. Lokalizasyona göre olduğu gibi bakteriyolojiye göre de (yayma-pozitif, yayma-negatif) olgu tanımı yapılabilir. Yayma-pozitif akciğer tüberkülozu:

- a) en az iki materyalde (balgam, bronş lavajı, açlık mide suyu) asidorezistan basil gözlenen olgular,
- b) balgam yaymasında 1 kez ARB-pozitif bulunan ancak radyolojik bulguları akciğer tüberkülozu ile uyumlu çıkan ve bir hekim tarafından tüberküloz tedavisine karar verilen olgular,
- c) balgam yaymasında 1 kez ARB pozitif bulunan fakat kültüründe üreme olanlar

Yayma-negatif akciğer tüberkülozu:

- a) balgam yaymaları negatif olan fakat kültürlerinde üreme olan hastalar

b) İki hafta ara ile alınan balgam örnekleri her seferinde negatif çıkan, fakat radyolojik bulguları tüberküloz ile uyumlu olan ve en az 1 hafta süreyle geniş spektrumlu antibiyotik kullanmasına rağmen klinik yanıt alınamayan ve ayırıcı tanı olanakları olan bir hastanede tüberküloz tedavisine karar verilenler

Tüberküloz olguları önceki tedavi öykülerine göre de sınıflandırılabilir. Yeni olgu daha önceden tüberküloz tedavisi görmemiş yada 1 aydan daha az süre tedavi almış hastalardır. Eski olgu ise daha önceden en az 1 ay tedavi görmüş tüberküloz hastasıdır. Bu tanım nüks, tedavi başarısızlığından dönen, tedaviyi terkten dönen ve kronik olguları da kapsamaktadır.

Nüks olgu, daha önceden tüberküloz tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden tüberküloz tanısı konulursa, yani balgamda basil pozitifliği saptanırsa nüks kabul edilir. Bu guruba yayma-negatif olup radyoloji ve klinik bulguları ile tüberküloz tanısı konanlar da dahildir.

Tedavi başarısızlığından dönen olgu, yeni tanı konulup tedavi başlanmış olguda tedavinin 5. ay yada daha sonrasında balgam asidorezistan boyamasında veya kültüründe basil gösterilen olgulardır (American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-74).

Tedaviyi terkten dönen olgu, tedaviye 2 ay yada daha uzun süre ara verdikten yeniden yayma-pozitif, kültür-pozitif veya radyolojik-pozitif olarak dönenlerdir. Bu grup hasta için eskiden “ara verip dönen hasta” deyimi kullanılıyordu.

Kronik olgu ise nüks, ara verme yada tedavi başarısızlığı nedeniyle uygulanan yeni tedavi rejiminin sonunda hala basil-pozitif kalan hastalardır.

*** TÜBERKÜLOZ & PATOLOJİ:**

Tüberküloz basillerinin alveolün içinde depozisyonu vazodilatasyona ve nötrofil-makrofajların kemotaksisine yol açar. Birkaç hafta sonra nötrofiller azalır ve makrofajlar dominant hale geçer. Makrofajların sitoplazması lipidden zengindir, soluk ve köpükümsü bir hal alır. Birbirleriyle kümeleşerek epitelioid hücreleri oluştururlar. Bazı mononükleer hücreler ise birbirleriyle birleşerek multinükleer Langhans dev hücrelerini oluştururlar. Tüberkülün çevresindeki zon lenfositlerle çevrelenmiştir. Lezyonun ortasındaki kazeöz nekroz daha sonra kalsifiye olabilir. Kazeöz doku içinde 1000/gr basil vardır.

*** TÜBERKÜLOZ & PEDIYATRİ:**

En çok ilk bir yılda olmak üzere 5 yaşa kadar çocuklarda hematojen yayılım olasılığı yüksektir. Bu nedenle çocuklarda akciğer-dışı tüberküloz görülmesi erişkinlere göre daha sıktır. Çocukların balgamında, açlık mide suyunda basil sayısı az olduğu için, erişkinden farklı olarak bakteriyolojik tanı oranı % 30-50 ‘dir.

*** TÜBERKÜLOZ & PERİKARDİT:**

Genellikle enfekte lenf nodlarından perikarda yayılım sonucunda ortaya çıkmaktadırlar. Kendi haline bırakılırsa kronikleşip konstriktif perikardit oluşumuna neden olur. Bu nedenle rutin olarak 40 mg/gün ‘den başlayan dozlarda kortikosteroid 1-3 ay kullanılır.

*** TÜBERKÜLOZ & PERİTONİT:**

Hastalık oluşumunda 3 temel mekanizma vardır:

- 1) Hematojen yol
- 2) Karındaki lenf nodlarından lenfojen yolla
- 3) Genitoüriner sistem tüberkülozundan kaynaklanabilir.

Hastalık başlangıcı ve seyri sinsidir. Tüberküloz peritonitte iltihabın fibröz komponenti hakimdir. Yapışıklıklar yüzünden barsaklar kitle imajı verebilirler. Proçe ilerlerse omentum kendi üzerine toplanıp epigastrik kitle oluşturur. Lenf bezleri ve bunları saran fibrinöz eksuda nedeniyle katı hamur kıvamındadır. Kuru (plastik) peritonitte teşhis amacıyla ponksiyon yapılması doğru değildir. Yapışıklıklarla dolu barsaklar kolayca zedelenir. Yaş peritonitte karın bombedir, göbek dışarı fırlamıştır. Perküsyonla yer değiştiren matite alınır. Assit sıvısından tüberküloz basilinin elde edilme olasılığı çok düşüktür. Bu yüzden tanı için sıklıkla cerrahi biyopsi gerekir. Yaş peritonit kemoterapiye çok iyi yanıt verir.

*** TÜBERKÜLOZ & PLÖRİT & EPİDEMİYOLOJİ:**

Ülkemizdeki tüberkülozluların % 9 'u tüberküloz plörittir. Tüberküloz plörit gençte sıktır.

*** TÜBERKÜLOZ & PLÖRİT & KLİNİK:**

Tüberküloz plörezisi aktif enfeksiyonun herhangi bir döneminde oluşabileceği gibi, çoğu zaman primer enfeksiyonu takiben gelişir. 15-30 yaşta sık görülmesi ise geç primer enfeksiyona bağlı olduğunu düşündürür. Kuru plörezi çoğunlukla bronkojen tüberküloz esnasında subplevral bir lezyon varlığında ortaya çıkar ve plevral kalınlaşmaya neden olur. Yaş plörezi ancak allerjik hipersansibilitenin yüksek olduğu dönemlerde görülür. Akciğer lezyonlarından direkt yayım en sık görülen yoldur. Yaş plörezi sıklıkla primer enfeksiyondan 6-24 ay sonra ortaya çıkar.

Tüberküloz plörezilerinin 1/3 'nde akciğer parankiminde de tutuluş vardır ve hemen hemen aynı taraftır. Hilus lenf bezi, mediasten ve interlober fissür plevralarıyla komşulukları nedeniyle plörezi meydana getirebilirler. Akut miliyer tüberküloz esnasında hematojen plöreziler görülebilir. Hematojen plöreziler genellikle bilateraldir. Mediasten soğuk apseleri, omurga ve kosta tüberkülozu direkt olarak plevraya yayılabilir.

Genel olarak tüberküloz plörezisi yüksek ateş, halsizlik, iştahsızlık, miyalji, nonprodüktif öksürük ve yan ağrısıyla akut olarak ortaya çıkar. Tüberküloz plöritte ateş 2 hafta kadar devam eder ve ekseriya 1-2 ay içinde tamamen kaybolur. Prodrom dönemi 1 hafta kadar sürer. Plevral efüzyon genellikle tek taraftır. Hasta rahatlamak için sıvının toplandığı tarafa eğilip bu tarafı fikse eder. % 10 'dan az olguda plevra sıvısı serösanginödür. Tüberküloz plörezilerinde % 4-5 oranında masif efüzyon ortaya çıkmaktadır.

*** TÜBERKÜLOZ & PLÖRİT & LABORATUVAR:**

Tüberküloz eksudası bir kap içinde bırakıldığı takdirde yüksek fibrinojen içeriği nedeniyle pıhtılaşır. Hastalık ne kadar akutsa plevral sıvının protein içeriği o kadar fazladır. Plevral sıvıda glukoz % 50 mg 'ın altındadır.

Tüberküloz plörezisinde % 30 oranında tüberkülin testi negatif çıkabilir. Plevra sıvısında asidorezistan bakteri gözlenme oranı % 10 'nın altındadır.

Plevral sıvıda lizozim, beta-2 mikroglobulin ve adenzin deaminaz artmıştır. Adenzin deaminazın 40 veya 50 Ü/L 'nin üzerinde bulunması tüberküloz için oldukça kuvvetli bir delildir, hatta bu durumda tüberküloz tanısı için plevra biyopsisine gerek olmayabilir. Tüberküloz plöritte plevral sıvıdaki adenzin deaminaz düzeyi kandakinin yaklaşık 7 katıdır. 25 tüberküloz hastasını 6 ay boyunca takip eden bir çalışmada serum adenzin deaminaz düzeylerinin tedavinin ilk 9 haftasında düştüğü ancak sonradan stabilize olduğu gözlenmiştir (Callazos J et al. Chest 1998; 114: 432-5). Adenzin deaminaz enzimi adenzini inozine katalizler. Araştırmacılar, plevra sıvısındaki lizozim ile adenzin deaminaz arasında korelasyon bildirmişler ve adenzin deaminaz yüksekliğinin aktif lenfositlerin plevral boşluktaki sekestrasyonu veya monositlerin makrofajlara matürasyonu ile ilişkili olabileceği söylenmiştir. Plevra sıvısında hakim olan T4 lenfositler olduğu için adenzin deaminaz enziminin bu hücrelerde daha fazla olduğu düşünülmektedir. Halbuki maliyn plörezilerde hakim olan hücre tipi daha çok T8 lenfositlerdir. T8 lenfositlerde adenzin deaminaz aktivitesi daha düşüktür. Tüberküloz dışında, romatoid plöreziler ve ampiyemde de adenzin deaminaz düzeyinin artmaktadır.

Deneyisel gözlemler tüberküloz plöritte plevra sıvısında IL-12 ve alfa-1 antitripsin düzeyinin kana göre yükseldiğini ortaya koymuştur.

*** TÜBERKÜLOZ & PLÖRİT & PATOGENEZ:**

Subplevral kazeöz bir foküsün rüptürü, hematojen yayım, enfekte lenf nodundan kontaminasyon nedeniyle oluşabilir. Tüberküloz plörit fizyopatolojisinde gecikmiş tipte hipersensitivite önemli bir rol oynar. Sıvıda ilk 1-2 gün nötrofiller, 2-5. gün makrofajlar dominant iken 5. günden sonra lenfositler artmaya başlar.

*** TÜBERKÜLOZ & PLÖRİT & PATOLOJİ:**

Kazeifikasyon nekrozu içeren granülomlar veya kronik fibrinöz plörit görünümü izlenebilir.

*** TÜBERKÜLOZ & PLÖRİT & TANI:**

Tüberküloz plörezi plevra sıvısı çok az basil içeren hatta hiç basil içermeyen seröz bir eksuda olarak ortaya çıkabileceğinden, çeşitli kültür metotları kullanılsa bile Mycobacterium tuberculosis 'in üretilmesi hiçbir zaman % 100 'e ulaşamayabilir. Genellikle plevral sıvıdan mikobakteri üretilmesi oranı % 20 'nin altında verilmektedir. Tüberküloz plörit tanısında nükleik asid teknikleri, kromatografik yöntemler, adenoazin deaminaz gibi bileşikler tanı değeri taşımakla birlikte bugün için en önemli tanı aracı plevra biyopsisidir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile olguların ancak % 60-80 kadarına tanı konabilmektedir. Plevra biyopsisinde çıkan "kronik nonspesifik plörit" nedeniyle olgulara birkaç kez biyopsi işlemi yapılmakta; buna rağmen tanı olasılığı ancak % 70 'lere ulaşmaktadır. Alınan plevral biyopsi fizyolojik tuzlu suda ezilerek süspansiyon haline getirilir ve Löwenstein besiyerine ekilirse üreme oranında artış elde edilebilir. Plevra biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi tüberküloz plörezi olgularında % 50-85 tanı koydurucudur (Ulubaş BB ve ark. Solunum Hastalıkları 2000; 11: 401-5).

*** TÜBERKÜLOZ & PLÖRİT & TEDAVİ:**

Akciğerlerde hiçbir lezyon görülmesi bile aktif bir enfeksiyon gibi kabul edilip 6-9 ay kombine kemoterapi uygulanır. Çünkü tüberküloz plörit, birçok olguda erişkin tipi tüberkülozun habercisidir. 20-30 yaşlarındaki erişkinlerin % 25 kadarı tedavi edilmediği takdirde bronkojen tüberküloza yakalanmaktadır. Bazı araştırmalarda tedavi edilmeyen olguların 2/3 'ünde 5 sene içinde aktif akciğer tüberkülozu ortaya çıktığı ifade edilmiştir. Uygun bir kemoterapi ile sıvı genellikle 1 ay içinde kaybolur.

Tüberküloz plöritde tedavinin başlangıcından 3-6 ay sonra dekortikasyon yapılabilir. Plevral dekortikasyon daha çok 30-35 yaşın altındaki hastalarda uygulanmaktadır.

Tüberküloz plöritte intraplevral steroid verilmesi semptomların hızla kaybolmasına ve sıvının kısa zamanda absorpsiyonuna yol açmakla birlikte plevral kalınlaşmayı engelleyemez. Tüberküloz plörezisinde sekel gelişme oranı % 10-60 'dır ve tedavisiz % 75-90 iyileşir. Ancak spontan remisyona uğrasa bile tedavi almayan tüberküloz plörezi olgularında % 25-60 oranında akciğer tüberkülozu gelişme riski vardır (Özsöz A ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2002; 16: 19-26).

*** TÜBERKÜLOZ & PREDİSPOZİSYON:**

Genel popülasyona göre tıbbi laboratuvarında çalışanlarda tüberküloz insidansı 5 kez fazladır. Aynı evde aktif akciğer tüberkülozlu biriyle yakın temasta bulunanların % 10-14 'ünde tüberküloz hastalığı gelişmektedir. Malnütrisyon, alkol, düşük sosyoekonomik düzey, diyabet, gastrektomi, lösemi, Hodgkin lenfoma, kortikosteroid veya immünosupresif kullananlar, AIDS en sık predispozan nedenlerdir. Silikanın tüberküloza direnci düşürücü spesifik bir etkisi vardır. Taşçı, taş ocağında çalışanlar, bıçak bileycileri, maden kömürü işçileri hem silikozis hem tüberküloz açısından risk grubundadır. ATS 'nin 1994 kılavuzu tüberküloz riskinin artması için 2-3 hafta süreyle 15 mg/gün 'ün üzerinde prednizolon kullanımının sınır değeri olduğunu ifade etmiştir (Coşkun F, Özyardımcı N. Akciğer Arşivi 2003; 4: 60-3).

Günümüzde yüksek riskli gruplarda aktif tarama önerilmektedir. Yüksek riskli gruplar, yüksek tüberküloz insidansı (yüzbinde 100 ve üzeri) olan topluluklar olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde yüksek insidanslı topluluklar, tüberküloz hastalarının temaslıları, cezaevlerinde kalanlar ve sağlık çalışanlarıdır. Yaşlılar evi (darülaceze), akıl hastanelerinde uzun süre kalanlar, göçmenler, kaçak işçiler, sığınmacılar, evsizler, alkolikler, ilaç bağımlıları konusunda ülkemizde yeterli veri yoktur. Fakat dünyada yapılan çalışmalara göre bunların da risk grubu olarak alınması uygundur. Kronik hastaların bakım gördüğü akıl hastaneleri ve düşkün evlerinde tüberküloz insidansının genel nüfusun 10 katı olduğu belirtilmektedir (Tuğ T ve ark. Solunum Hastalıkları 1999; 10: 367-73).

*** TÜBERKÜLOZ & PROFİLAKSİ:**

En etkili işlem aktif akciğer tüberkülozluların tedavi edilmesidir. BCG aşılması, Mycobacterium bovis açısından sütlerin pastörizasyonu, bulaşıcılığın önlenmesi ve kemoprofilaksi yapılacak diğer yöntemlerdir.

Akciğer tüberkülozlu ile yakın temas gibi bir risk faktörü olan olgulara akciğer grafisi çekilir ve 3 kez balgam ARB incelemesi yapılır. Tüberküloz saptananlara tedavi başlanır. Tüberküloz saptanmayan, önceden tüberküloz tedavisi almamış ve akciğer filminde üst zonlarda sekel lezyonu olan hastalarda balgam teksif ve kültürleri istenir. Sekel lezyon başka bir hastalığa bağlı değilse, kültür sonuçları negatif gelen 35 yaşın altındakilere 9 ay INH ile kemoprofilaksi yapılır. 35 yaş ve üstündekilere ise en az 2 yıl süreyle balgam ve grafilerle periyodik takip yapılır.

*** TÜBERKÜLOZ & PROFİLAKSİ & GEBELİK:**

Aktif akciğer tüberkülozlu annelerin çocukları, doğumdan sonra derhal anneden ayrılmalıdır. Ardından çocuğa BCG yapılır. Aşıdan 6 hafta sonra tüberkülin testi uygulanır. Negatif çıkarsa 2-4 hafta sonra test tekrarlanır. Bu arada çocuğu korumak için izoniazid profilaksisi yapılır. Hastalık gebelikte teşhis edilenlerde emzirmeye izin verilmez.

*** TÜBERKÜLOZ & PROGNOZ:**

Kısa süreli tedavi rejimleri başlanan yeni tüberkülozlu olgularda gelişmiş ülkelerde % 20 'sinin, gelişmekte olan ülkelerde ise % 50 'den fazlasının tedavilerini başarılı bir şekilde tamamlayamadığı görülmektedir. Bu sonuçtan sorumlu başlıca faktörler: Tedaviye uyumsuzluk, ilaç toksisitesi, ilaç direnci, nüks, tedavi yetersizliği, komplikasyonlar, eğitilmiş sağlık personelinin yetersizliği veya dağılımındaki dengesizlik, sağlık kurumlarının sınırlı olanakları ve kurumlar arası koordinasyon bozukluklarıdır.

*** TÜBERKÜLOZ & REAKTİVASYON:**

Dünya Sağlık Örgütüne (Genova 1993, Genova 1997) göre daha önce tüberküloz tanısıyla tedavi edilmiş ve menfilik sağlanmış bir hastada yeniden tüberküloz gelişirse vaka relaps olarak kabul edilir. Bir kısım araştırmacılar ise iyileştiği düşünülen bir hastada hastalık belirtilerinin yeniden ortaya çıkışına reaktivasyon adını vermişlerdir (Arıkan S ve ark. İzmirGöğüs Hastanesi Dergisi 2000; 14: 5-11). Kemoterapi öncesi dönemlerde reaktivasyon riski ilk 5 yılda % 4.4, ikinci 5 yılda ise yıllık % 1.6 olarak hesaplanmıştır. Bu kemoterapi yapılmaksızın iyileşen hastaların % 30 'unun ilk 10 yıl içinde yeniden hastalandıkları anlamına gelmektedir. Yetersiz kemoterapi ile reaktivasyon hızı yıllık % 1 'e yakın olup yeterli tedavide bu oran düşmektedir. 1972 sonrası Çekoslovakya 'da reaktivasyon oranı % 0.25 olarak bulunmuştur.

Polisakkarit antikorlarıyla sıvanarak immobil hale gelmiş basiller, fazla antijen açığa çıktığı takdirde antijen-antikor kompleksi eriyik hale geçeceğinden, tekrar üremeye başlayabilirler.

Relaps olan olguların mutlaka yataklı tedavi merkezlerince takip edilmesi, hastanede gözetimli tedavi süresinin uzun tutulması (en az 2 ay) şifa oranını arttıracaktır (American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-74). Bir relaps olgusu daha önceki tedavisinde en az 6 ay ve düzenli ilaç kullanmışsa ve kuşkuya yer bırakmayacak şekilde bu ilaçlar biliniyorsa aynı ilaçlarla tedaviye başlanır. İlaçlardan emin olunamıyorsa 2 ay HRZES + 1 ay HRZE + 5 ay HRE tedavisi verilir.

*** TÜBERKÜLOZ & SEPTİSEMİ:**

Bir foküsün damara açılması sonucunda oluşur. Yüksek ateş, lökopeni vardır. Akciğer ve retiküloendotelyal sistemde çok sayıda tüberküloz basili ve pek az doku reaksiyonu vardır. Tüberkülin testi negatiftir. Damar çeperinde üreyen basiller tromboza neden olurlar.

*** TÜBERKÜLOZ & TAKİP:**

Aktif akciğer tüberkülozlulara ikinci, dördüncü ayın sonunda ve tedaviyi kesmeden önce balgam tetkiki yapılır. İkinci ayın sonunda balgam ARB pozitif ise yoğun tedavi süresi 3 aya çıkartılır.

*** TÜBERKÜLOZ & TANI:**

Başlıca tanı yöntemleri:

- 1) Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)
- 2) DNA hibridizasyonu
- 3) Bactec sistemi
- 4) Lizis santrifüstasyon yöntemiyle kandan % 20-40 oranında tanı konulabilir.
- 5) ELİSA (Enzyme linked immunoabsorbent assay)
- 6) DNA fingerprinting yöntemi (Mycobacterium tuberculosis genomunda bulunan IS6110 sekansının lokalizasyonunu saptamaya yöneliktir.)

Basil saçan vakaların ortaya çıkış hızını etkileyemediği için tanı amacıyla kitlesel mikrofilm taramaları terkedilmiştir. Balgamın tüberküloz açısından incelenmesinin sensitivitesi % 50-80, spesifitesi % 99 'dır. Üç balgam örneği incelendiğinde hem yayma hem de kültürün % 95-98 (+) sonuç verdiği bulunmuştur.

*** TÜBERKÜLOZ & TANI & ASİDOREZİSTAN BOYAMA:**

Basil saptama olasılığı en fazla olan örnek sabah aç karna çıkartılan balgamdır. Tüberküloz basili balgamın cerahatlı kısmında bulunur. Tükürükte basil görmek pek olası olmadığından gönderilen örnek tükürük ise reddedilmelidir. Yayma yapılacağı zaman balgamın özellikle sarı-gri yada yeşil renkli koyu kısımları kullanılmalıdır. Balgam lama yayıldıktan ve kuruduktan sonra derhal alkol ile fikse edilmelidir. Yoksa kurumuş balgamdaki basiller hava akımı ile atmosfere karışabilir. Zaman çok kısıtlı ise fiksasyon için ateş kullanılabilir. Ancak bu yapılacak olursa ateş ile preparat arasında en az 5-6 parmak aralık bırakmak gerekir. Çok yüksek ısıya maruz kalan basillerde mukolik asid gibi asidorezistans özellikten sorumlu olan membran yapılarının zarar göreceği bu nedenle aside dirençli boyanma özelliklerinin ortadan kalkabileceği bildirilmektedir.

Geleneksel boyama prosedürü olan karbol füksin ile boyamada iki yöntem kullanılmaktadır. Ziehl-Neelson (sıcak) ve Kinyoun (soğuk) yöntem. İki yöntemde de ışık mikroskobu kullanılmaktadır ve 100 'lük büyütmede inceleme yapılmaktadır. Sonradan geliştirilen fluorokrom yönteminde Auramine O veya Auramine-Rhodamine boyası kullanılır. Preparat fluoresan mikroskobuyla incelenir. Mikroskop 25 büyütme alınır. Fluokrom yöntemi daha sensitiftir. Küçük büyütme kullanıldığı için daha hızlı tarama yapılabilir. Karbol-füksin sadece canlı basilleri gösterebilirken fluorokrom boyama ölü basilleri de gösterir. Karbol füksin boyamada basiller mavi zeminde parlak kırmızı olarak görülürlerken florokrom boyamada koyu zeminde sarı veya turuncu renkte görülürler.

Balgamın mikroskopik incelemesinde 1 lamda 3-9 basil varsa (+), 1 lamda 10 'un üstünde basil varsa (++) , bir mikroskop alanında 10-20 basil varsa (+++), bir mikroskop alanında 20 'nin üzerinde basil varsa o zaman da (++++) denir. Direkt bakıda Tüberküloz basillerinin görülebilmesi için balgamın santimetre kübündeki basil sayısı 10.000 'in üzerinde olmalıdır. Bir yaymaya negatif diyebilmek için en az 300 saha taranmış olmalıdır. Diğer yandan bir preparata müspet diyebilmek için 300 sahada en az 3 basil görmek gerekir.

Karbol füksin boyamada Rhodococcus türleri, Nocardia türleri, Legionella micdadei, Cryptosporidium, Isospora, Cyclospora, microsporidia kistleri ile bazı fungal ve bakteriyel sporlar farklı derecelerde asidorezistan boyama gösterirler.

Asidorezistan boyama için idrar kullanılacaksa sabah ilk idrar kullanılmalıdır. Yalnız kültür için en az 40 ml idrar toplanmalıdır. Mide içeriği asidorezistan boyama için kullanılacaksa sabah hiç bir şey yemeden yatar pozisyonda materyal alınmalıdır. Gastrik aspirat alındıktan hemen sonra sodyum karbonat eklenerek nötralize edilmelidir. Yalnız mide içeriğinin karbol füksinle boyanmasında asidorezistan basil saptanması yanlış yorumlara neden olabilir. Çünkü mide suyunda tüberküloz basillerine benzeyen, apatojen, aside dirençli basiller oldukça sıktır. Bu nedenle mide sıvısı yalnız kültür incelemesi için alınmalıdır. Kültür için 50 ml örnek almak yeterlidir. Belirgin akciğer tüberkülozu olan çocukların % 40 kadarından mide içeriğinden M. tuberculosis üretilebilmektedir.

*** TÜBERKÜLOZ & TANI & KÜLTÜR:**

Tüberküloz tanısında altın standart Mycobacterium tuberculosis basilinin kültürde üretilmesidir. Üreme % 5-10 'luk CO₂, 1 atm. basınç, 33-39 °C ve pH 6.5-6.9 iken optimaldir. Mikroorganizma solid veya likid kültür ortamında paralel veya zincirler şeklinde olma eğilimindedir. Kültürde basilin üretilmesi, BACTEC radyometrik sıvı kültür sisteminde 2-3 hafta, Lowenstein-Jensen besiyerinde ise 4-6 hafta almaktadır. Kültür mikroskobiden daha duyarlıdır. Kültürde 10/ml kadar az miktarlardaki bakteriler bile saptanabilmektedir. Kesin tür tanımlanması, ilaç duyarlılık testleri için kültür gereklidir. Diğer yandan kültürü yapılmış organizmaların genotiplendirilmesiyle laboratuvar içi çapraz kontaminasyonlar veya hastalar arasındaki epidemiyolojikbağlantılar saptanabilmektedir. Kültürün duyarlılığı % 80-85 özgüllüğü ise yaklaşık % 98 'dir.

Mikobakterilerin klinik örneklerden üretilmesi için temel olarak 3 farklı tipte kültür ortamı kullanılmaktadır: Yumurta bazlı (Lowenstein-Jensen), agar bazlı (Middlebrook 7H10 yada 7H11 agar), sıvı (Middlebrook 7H9 yada 7H12 broth) besiyerleri. Yumurta bazlı besiyerleri pişirilerek katılaştırılmakta ve buzdolabında çok uzun süre etkinliklerini kaybetmeden saklanabilmektedir. Yalnız üreyen bakterilerin oluşturdukları kolonilerin kolay saptanamaması ve ilaç duyarlılık testlerinde geçerli ilaç konsantrasyonlarının ayarlanmasında karşılaşılan güçlükler yumurta bazlı besiyerlerinin en önemli dezavantajıdır. Yumurta bazlı besiyerlerinde mikobakterilerin üremesi agar bazlı besiyerlerinden daha iyidir. Buna karşın agar bazlı besiyerlerinde üreme daha hızlıdır. Agar bazlı besiyerleri şeffaf oldukları için bakteri kolonilerinin daha kolay saptanmasına izin vermektedirler. Ancak agar bazlı besiyerleri fazla

ısı ve ışık aldıklarında mikobakterilere toksik olan formaldehit salgılamaktadır. Mikobakteriyel üremenin monitorize edilerek saptandığı sıvı kültür sistemlerinin geliştirilmesi önemli bir gelişmedir. Çünkü sıvı kültür ortamlarında üreme katı besiyerlerinden her zaman daha iyidir.

M. tuberculosis izolatları klasik olarak R tipi, pigmentsiz kolonileri ve sıvı kültür ortamında üretildiklerinde kord faktör oluşturmaları ile tanımlanabilmektedir. Niasin ve nitrat indirgeme testleri M. tuberculosis 'de pozitifdir. Ajan 68 °C 'ye kadar ısıtıldığında tamamen inaktive olan zayıf bir katalaz aktivitesi gösterir. BACTEC sistemi kullanılan laboratuvarlarda p-nitro-alfa-asetilamino-beta-hidroksipropiofenon ile M. tuberculosis kompleks üyeleri (M. tuberculosis, M. bovis, M. bovis BCG, M. africanum, M. microtii) inhibe olmaktadır.

Asidorezistan bakteri bakısı pozitif olmasına rağmen % 3-5 olasılıkla kültürde tüberküloz basili üremeyebilir. Bunun nedenleri: örnek kültüre hazırlanırken basillerin ölebilmemesidir. % 4'lük NaOH veya yüksek frekanstaki santrifüj basillere zarar verebilir. Yine direkt bakıda gözlenmiş olan basiller ölü olabilir. Diyabetli hastalarda Löwenstein-Jensen besiyerindeki üreme daha geç dönemlerde meydana gelebilmektedir.

Dışkı kültürleri gastrointestinal sistemin M. avium intracellulare ile invaze olup olmadığını anlamak için yapılmaktadır. Dışkı örneği 1 gramdan az olmayacak şekilde steril, yağsız, temiz petlere konulmalıdır.

Kültürde doku örnekleri kullanılacaksa 1 gramdan daha fazla olan örnekler aseptik koşullarda fiksatif ve koruyucu içermeyen tüplere yerleştirilmelidir. Örnekler tuzlu su veya herhangi bir sıvının içine alınmamalı, gazlı beze sarılmamalıdır.

*** TÜBERKÜLOZ & TARİHÇE:**

Tüberküloz, neolitik dönemden beri klinik bir antite olarak tanınmakta ve insan sağlığını yüzyıllardır etkilemektedir. MÖ. 3700 yıllarından kalma Mısır mumyalarında ve neolitik adamın vertebralarında bile tüberküloz lezyonları saptanmıştır. Tüberkülozun bugünkü anlamda klinik ve patolojik tanımlamasını ilk yapan Hipokrat bu hastalığa "phytisis" ismini vermiştir.

Robert Koch 1882 yılında tüberküloz basili bulduğu zaman, Avrupa 'da her 7 ölümden birinin sebebi tüberküloz idi ve 15-45 yaş grubu ölümlerinin üçte birinin nedeni bu hastalıktı.

1923 'de Behçet Uz İzmir 'de, Tevfik Sağlam İstanbul 'da Verem Savaş Dispanserini kurdu.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & BAŞARI:**

Tanı konulan her 4 hastadan birisinin ölüyor olması, dünyada tüberküloz hastalarının yeterince tedavi edilemediklerini berrak bir şekilde göstermektedir. Tedavi başarısı için en önemli faktör DOTS ile ilaçların yeterli doz ve sürede kullanılmasıdır.

Başlangıçta yayma-pozitif olan bir hastada, biri idame döneminde diğeri tedavinin tamamlandığı sırada olmak üzere en az 2 kez balgam mikroskopisiyle negatifliğin gösterilmesine "kür" denilir.

Başlangıçta yayma-pozitif yada yayma-negatif olsun, tüberküloz tedavisi sonunda balgam incelemesi yapılmadığı halde, klinik ve radyolojik bulgular ile başarılı kabul edilerek tedavinin sonlandırılmasına "tedaviyi tamamlama" denir.

Tedavinin 5 yada 6. ayında hastanın halen yayma-pozitif olmasına "tedavi başarısızlığı" denir. Başarısızlık oranı gelişmiş ülkelerde % 3-5 iken gelişmemiş ülkelerde % 25-35 arasındadır. Tedavi başarısızlığı olan akciğer tüberkülozuna Dünya Sağlık Örgütü, 5 major ilaçla yeniden tedavi önermektedir. Yalnız bu tür hastaların yetersiz ve düzensiz tedavi olmadığından emin olunmalıdır.

Hastanın kliniği ve radyolojisi düzeliyorsa, tedavi başarısızlığı tanısının kültür ile kesinleştirilmesi gerekir. Mikroskopi pozitifliği sürdüğü halde kültürler negatifleşebilir. Başarılı tedaviye ve kültürlerin negatifleşmesine karşın bazı hastalarda, özellikle yaygın ve kaviteli hastalarda 5. ayda hala yayma pozitifliği sürebilmektedir.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & DOTS:**

Doğrudan gözetimli tedavi, eğitilmiş ve denetim yapan bir kişinin hastanın ilaçlarını yuttuğunu gözlemesidir. DOTS yani Türkçeye çevrilmiş haliyle direkt gözetimli tedavi stratejisi aşağıdaki 5 maddeyi kapsamaktadır:

- 1- Tüberküloz kontrolü ile ilgili uygulamalar için politik iradenin ortaya konulması
- 2- Semptomatik hastalarda pasif yöntemle bakteriyolojik tanı
- 3- Gözetimli kısa süreli tedavi

- 4- Ücretsiz ve sürekli ilaç sağlanması
- 5- Kayıt-raporlama-analiz sistematığının kurulması

DOTS 2000 yılında kayıtlı tüberküloz hastalarının % 19 'nda uygulanmakta ve giderek kullanımı yaygınlaşmaktadır. Türkiye, DOTS uygulanmayan bir ülke olarak listelenmekte ve dolayısıyla Türkiye tedavi sonucu veremeyen, yani değerlendirilemeyen bir ülke olarak kayıtlara geçmektedir.

İnsanın uzun süre çok sayıda ilacı içmesi zordur. Hakikaten de yapılan çalışmalar gözetimsiz tedavidekilerin üçte birinin tedaviyi terk ettiklerini göstermektedir. DOTS ile tedavi başarısı ve kür oranları artarken hastalık insidansı hızla düşmektedir. Bunun yanında nüks oranları, ilaç direnci oranlarının da düştüğü gösterilmiştir. Yayma pozitif hastalarda 1999 yılında saptanan tedavi başarısı, DOTS uygulanan bölgelerde % 80.2 iken uygulanmayan bölgelerde % 27.6 bulunmuştur.

DOTS stratejisinin, ilaç direnci olan ülkelerdeki uygulaması DOTS-artı (İngilizce DOTS-plus) diye adlandırılmaktadır. DOTS-artı, DOTS stratejisine ek olarak ilaç duyarlılık paternlerini, ikinci grup tüberküloz ilaçlarının düzenli temini ve dağıtımını, ilaç direnci olan hastaların program çerçevesinde tedavisini, kayıt ve değerlendirmesini içermektedir.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & DOTS & TARİHÇE:**

Doğrudan gözetimli tedavi uygulaması Dr. Styblo 'nun önerisi ile Afrika 'da başlatılmıştır. İlk uygulama örneği Tanzania olup, burada sağlanan başarı, iyi bir uygulama ile çok fakir bölgelerde ve ülkelerde bile tüberkülozun kontrol edilebileceğini kanıtlamıştır. Bu başarı sağlık alt yapısı ve ekonomik gelişmişlik iyi olmadan tüberküloz ile yeterince mücadele edilemeyeceği şeklindeki yaygın kanaati yıkarak Çin, Peru, Hindistan gibi ülkelerde de uygulamaya geçilmesini sağlamıştır. Ancak DOTS uzun süre sadece fakir ülkeler için geçerli bir strateji olarak kabul edilmiş ve diğer ülkelerin ilgi alanına girmemiştir. Ancak ABD 'de bu stratejinin başarı ile uygulanması, gelişmişlik seviyesi yüksek ülkelerde de yayılmasını hızlandırmıştır.

Ülkemizde verem savaş dispanserlerinde DOTS yapılmaktadır. Bu konuda öncülüğü Nazilli Verem Savaş Dispanseri yapmış, Denizli ve Aydın dispanserleri bunu izlemiştir. Denizli dispanseri, bütün sağlık ocaklarından hekim vehemşirelere eğitim vererek, hastaların yaklaşık % 44 'ünü sağlık ocaklarında tedavi etmektedir.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & GEBELİK:**

İzoniazid plasentayı geçer ancak teratojen olduğu konusunda kesin bir bilgi yoktur. Bu yüzden gebelikte kullanılabilir. Rifampisin potansiyel teratojen olabileceği iddia edilmekte ve bu yüzden de 3. trimestrden sonra kullanılması önerilmektedir. Streptomisin kullanan bazı gebe kadınların sağır çocuklar doğurduğu bildirilmiştir. Bu nedenle streptomisin gebelikte kullanılması doğru değildir. Streptomisin kullananlarda en azından yüksek frekanslı seslerde bir kayıp meydana geldiği odimetrik çalışmalarda gösterilmiştir. Etambutolün teratojen olduğu konusunda kesin bir kanıt yoktur. Etiyamid ise son derece teratojendir. Pirazinamid ve sikloserin gebelikte güvenle kullanılabilir. Pirazinamidin bebeğe etkilerinin tam bilinmediği belirtiliyorsa da Dünya Sağlık Örgütü tedavide pirazinamidi de güvenli ilaç olarak önermektedir. Ülkemizde ilaç direnci olasılığının yüksek oluşu nedeniyle INH, RMP, PZA ve EMB içeren rejimle 6 aylık tedavi yeterlidir. Eğer PZA kullanılmazsa INH, RMP ve EMB ile 9 ay tedavi yapılır. İzonyazid alan gebelerin günde 10 mg piridoksin kullanmaları önerilir.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & HEPATOTOKSİSİTE:**

Antitüberküloz ilaçların insanda kullanımını sınırlayan temel engel hepatotoksisitedir. Diğer yandan (belki streptomisin hariç) hemen tüm antitüberküloz ilaçlar hepatite neden olabilmektedir. Antitüberküloz tedavinin ilk haftalarında karaciğer fonksiyon testlerinde geçici anomaliler meydana gelebilmektedir. Bununla beraber tüberküloz tedavisi esnasında ortaya çıkan her enzim yükselmeleri ilaçlara bağlı olmayabilir. Viral hepatit, siroz, alkolizm hatta tüberkülozun kendi bile karaciğerkökenli enzimlerde yüksekliğe neden olabilir. Karaciğer hastalığı olanlar bile (bugün kabul edilmiş dozlarda) izoniazid+rifampisin kombinasyonunu güvenle kullanabilirler. Yalnız karaciğer fonksiyon testleri tedavinin ilk haftaları düzenli aralarla kontrol edilmelidir.

Hepatotoksiste diyebilmek için transaminazlarda 3-5 katlık artışa ek olarak bulantı, kusma, halsizlik, sarılık gibi klinik bulguların saptanması gerekir. Tek başına total bilirubin düzeyinin 1.5 mg/dl üzerinde olması da hepatotoksiste tanısı için yeterlidir.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & İLAÇ:**

Başlıca antitüberkülo ilaçlar: INH, rifampisin, streptomisin, kanamisin, kapreomisin, viomisin, PAS, tiyosetazon, etambutol, pirazinamid, etiyonamid, protiyonamid, sikloserin, amikasin, klofazimin, augmentin, rifabutin, paromomisin, makrolid grubu antibiyotikler, kinolonlar ve nitroimidazol grubu antibiyotikler

Rifampisin, kavite içinde hızla çoğalan, makrofajların içinde asit pH 'da yavaş çoğalan ve kazeöz lezyonların içinde nötr pH 'da çoğalan tüberküloz basillerine etkilidir. İzoniazid, kavite içinde hızla çoğalan, makrofajların içinde asit pH 'da yavaş çoğalan basillere etkilidir. Streptomisin sadece kavite içindeki basillere, pirazinamid ise kazeöz lezyonların içinde nötr pH 'da çoğalan tüberküloz basillerine etkilidir.

Ofloksasin 'in etkinliği rifampisinden daha az ancak kanamisin, etiyonamid ve sikloserinden daha fazladır. Ofloksasin en az etambutol kadar etkilidir. Ofloksasin özellikle basilin çoğalma dönemlerinde etkilidir. Nitroimidazolün in vitro etkisi INH ve rifampisinle aynı bulunmuştur.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & İLAÇ & DİRENÇ:**

İlaç duyarlılık testleri ilk elde edilen tüm izolatlarda 3 aylık tedaviye rağmen hala pozitif olan örneklerde ve negatif kültürden sonra tekrar pozitif olmuş kültürlerde yapılmalıdır.

Primer direnç; daha önce tüberküloz ilacı kullanmamış yada 1 aydan daha kısa süre kullanmış hastalarda görülen ilaç direncidir. Sekonder direnç ise daha önce kullanılmış tüberküloz ilaçlarına bağlı gelişen ilaç direncidir.

İlk tüberküloz ilacı olan streptomisin 1944 yılında kullanılmaya başlanmış ve tek başına kullanıldığı için yaklaşık 1 yıl sonra da direnç gelişimi ile ilgili yayınlar ortaya çıkmıştı. Bir araştırmada 99 günlük kullanım sonrası streptomisine % 50 oranında direnç geliştiği bildirilmiştir. Ardından 1952 'de para-amino salisilik asit ve 1953 yılından itibaren de izoniazid tedaviye girmiş bilahare bu ilaçlara karşı da direnç geliştiği gözlenmiştir.

Düzensiz tedavi alanlar, dirençli tüberküloz olan bir olguyla yakın temas ifade edenler, önceden tedavi görmüş olunması, önceki tedavisinde başarısızlık saptananlar, önceden tedavi görmüş bir hasta ile yakın teması olanlarda ilaç direnci açısından uyanık olunmalıdır.

İzoniazid direnci 1953-1969 yılları arasında % 42 'den % 28 'e düşmüştür. Toplam direnç 1980-1994 yıllarında % 28 civarında seyretmiştir. Rifampisin direnci 1980-1989 yıllarında % 19 iken 1990-1994 yıllarında % 26 'ya çıkmıştır. Aynı dönemde primer ilaç direnci % 8'den % 14 'e yükselmiştir. Bugün için izoniazide karşı primer direnç: % 10-12, sekonder direnç % 25-35, toplam direnç: % 31; rifampisine karşı primer direnç: % 12-13, sekonder direnç % 25, toplam direnç: % 22; streptomisine karşı primer direnç: % 8-16, sekonder direnç ise % 12-30; etambutole karşı primer direnç % 3, sekonder direnç % 10, toplam direnç % 7 'dir.

Hastadaki suşun antitüberkülo ilaçlara dirençli olup olmadığının anlaşılması için Sequencing analysis (altın standarttır), PCR-SSCP (single strand confirmation polymorphism) gibi yöntemler kullanılabilir.

Direnç olan olgularda bir enjektabl (viomisin, kanamisin, kapreomisin) antitüberkülo ile en az 2-3 oral ilaç (sikloserin, etiyonamid, ofloksasin) kullanılmalıdır. Balgam kültürleri negatifleşinceye kadar dörtlü antitüberkülo ile gidip tedavi 18-24 aya tamamlanır. Takip mutlaka bakteriyolojik tetkiklerle olmalıdır.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & İLAÇ & DİRENÇ & ETAMBTOL:**

Etambutol direnci seyrek görülen bir olaydır. Gerek etambutol direnci gerek streptomisin direnci gerekse etambutol + streptomisin direnci olan durumlarda başlangıçta INH,RMP,PZA kullanıldığından standart tedavi rejimiyle bu olgularda kür mümkündür. Yalnız etambutol ve izoniazid direnci beraberse idame döneminde RMP,PZA gibi iki etkili ilacın kullanılması önerilmektedir. Yeni olgularda tedavi süresi 6 ay iken nüks ve tedaviyi terkten dönenlerde 8 aydır.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & İLAÇ & DİRENÇ & İZONİAZİD:**

British Medical Research Council tarafından 1970-1980 'li yıllarda yapılan çalışmalara dayanarak INH direncinde standart tedavinin yeterli olduğu belirtilmiştir. Sadece INH direnci olan olgularda 6 aylık INH,RMP,PZA,EMB/SM içeren rejimin etkili olduğu gösterilmiştir. Amerikan Toraks

Derneği dört ilaçla tedavi esnasında INH direnci öğrenilecek olursa INH ‘ın tedaviden çıkarılarak kalan 3 ilaçla 6 ay tedavi yapılmasının da yeterli olacağını bildirmiştir. Sadece INH direnci olan akciğer tüberkülozunda 12 ay RMP+EMB de kullanılabilir. British Thoracic Society, önceden INH direnci biliniyorsa tedavide 2 ay RMP,PZA,EMB,SM ve ardından 7 ay RMP+EMB, INH direnci sonradan öğrenilmiş ise 2 ay RMP,PZA,EMB ve 10 ay RMP,EMB önermektedir. Ülkemizde INH direnci varlığında en az 6 ay ideali 9 ay olmak üzere RMP,PZA,EMB tedavisi önerilmektedir. INH direnci olan olguların idame döneminde PZA kullanılması daha başarılı sonuçlar vermektedir.

Nüks ve tedaviyi terkten dönen olgularda ilaç duyarlılık testi 1 aydan sonra gelirse 12 ay tedavi yapılır. Sadece izoniazid direnci varsa idame tedavide INH,RMP,EMB kullanılır; izoniazid ile beraber etambutol direnci de varsa idame tedavi INH,RMP,PZA,EMB şeklinde olmalıdır.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & İLAÇ & DİRENÇ & MEKANİZMA:**

Her tüberküloz hastasında tüberküloz ilaçlarına dirençli basiller bulunur. Mycobacterium tuberculosis ‘de ilaçlara karşı gelişen direncin mutasyon sonucu olduğu kabul edilmektedir. Çoğu ilaç ve çoğu bakteri için tek bir mutasyon, direnç derecesini 2-3 kat kadar artırır. Ancak bazı ilaçlar tek basamaklı bir mutasyon ile 1000 kata varan bir direnç derecesi meydana getirebilirler. Bu yüksek kromozom mutasyonuna neden olan ilaçların başında streptomisin gelir. Doğal mutasyon oranları: izoniazid için milyonda bir, etambutol için milyonda bir, rifampisin için 100 milyonda bir, streptomisin için yüzbinde birdir.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & İLAÇ & DİRENÇ & MULTİDRUG:**

Tüberküloz tedavisinin en önemli iki ilacı olan izoniazid ve rifampisine birlikte direnç olmasıdır. Dünyada antitüberküloz direncin pik yaptığı ülke Litvanya’dır. 1997’de bu ülkede primer izoniazid direnci % 32, sekonder çok ilaca dirençli tüberküloz ise % 54 oranındadır. Sekonder multidrug dirençli tüberküloz oranları Güney Kore’de % 28, Rusya’da % 27 ‘dir.

Türkiye’de primer çok ilaca dirençli tüberküloz % 3-5 arasında iken sekonder çok ilaca dirençli tüberküloz ise % 7.6-45.4 civarındadır. İlaç direnci olan hasta ile yakın temasta olmak, ilaç direncinin yüksek oranda olduğu coğrafyada yaşamak, toplumda primer izoniazid direnci % 4 ‘den fazla olması multidrug rezistans açısından risk faktörleridir. Tedavi programlarının yetersizliği ve hastanın tedaviye uyumsuzluğu ise sekonder direnç gelişimindeki risk faktörleridir.

Çok ilaca dirençli tüberkülozda ofloksasin dozu 2x400 mg, siprofloksasin dozu 2x500 mg veya 2x750 mg’dır. Sparfloksasin basile karşı in vitro en aktif kinolondur ancak 2001 yılı sonu itibariyle Türkiye’de yoktur. Sparfloksasin ‘in en sık rastlanan yan etkisi fototoksitesidir. Çok ilaca dirençli tüberküloz olgularında tedavinin 1.5-2 yıl olması önerilmektedir. Bu hastalarda mortalite % 40-60 ‘dır.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & İLAÇ & DİRENÇ & PİRAZİNAMİD:**

Duyarlılık testlerinde özellikle tek başına pirazinamid direnci saptanırsa kökenin M. bovis yada M. bovis BCG olduğundan kuşkulandırılabilir. Çünkü M. bovis pirazinamide dirençli iken M. tuberculosis suşlarının önemli bir bölümü bu ilaca duyarlıdır.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & İLAÇ & DİRENÇ & RİFAMPİSİN:**

Rifampisin direncinin tamamına yakın bölümünden rpoB geninin 81 bp ‘lik bölgesindeki mutasyonlar sorumludur. Rifampisin direnci varlığında kısa süreli tedavi rejimi ile başarı riske girmektedir. Bu hastalarda tedaviye başlamadan önce RMP direncini biliyorsak beşli anti-tüberküloz (INH,RMP,PZA,EMB,SM) ile tedaviye başlamak ve idame döneminde INH,RMP,PZA,EMB ile sürdürmek önerilir. Biz ülkemizde RMP direnci varlığında 6 ay INH,RMP,PZA,EMB (belki ilk 2 ay SM ile) ve ardından 6-12 ay süreyle INH,PZA,EMB tedavisi uygulamaktayız. İngiliz Toraks Cemiyeti, rifampisin direnci varlığında 2 ay INH,PZA,EMB ve ardından 16 ay INH,EMB tedavisini önermektedir.

Rifampisine dirençli izolatların % 90 ‘ından fazlasında INH direnci de bulunmaktadır. Dolayısıyla rifampisin direnci aynı zamanda INH direncinin de bir göstergesidir.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & İLAÇ & DİRENÇ & YAKLAŞIM:**

Herhangi bir tüberküloz hastasında kür sağlayacak rejim konusunda şüphe varsa, hastaya zarar vermemek için uzmanlaşmış bir merkeze sevk etmek en uygun davranış olacaktır. İkinci grup ilaçlarla

tedavi, hastanın iyileşmesi, kür sağlanması için SON şansıdır. Bu nedenle yanlış tedaviler ölüme neden olabilir. Dirençli tüberküloz hastalarının tedavilerinin gözetimli olarak yürütülmesi gerekir.

Türkiye için yapılan önerilerde laboratuvarların ilaç duyarlılık test sonuçlarının güvenilirliği konusundaki bilgiler nedeniyle dirençli olduğu saptanan ilacın kesilmemesi önerilmiştir.

Tedaviye yanıt vermeyen bir olguda veya bir major ilaca toksisite gelişmişse bu durumda tek ilacı çıkarıp tek ilacı eklemek ise ciddi bir hekim hatasıdır. Kullanmış olduğu ilaçlara direnç gelişmişse eklenecek bu ilaçlara da direnç gelişecektir.

Ülkemizde tedavi başarısızlığı olmuş veya kronik olguların sevk edileceği 6 merkez vardır. Bunlar Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, İstanbul SSK Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İstanbul Heybeliada Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi 'dir. Bu merkezlerde hastaya yeni bir tedavi başlanır. Bu merkezlerin hastaları uzun süre yatırmak (ort. 4-7 ay) ve rezektif cerrahi uygulamak olanakları vardır.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & İLAÇ & MEKANİZMA:**

Devamlı üreyen basillere en etkili ilaç izoniazid iken rifampisin ve streptomisin bunu izler. Pirazinamidin ise pek etkisi yoktur. Solid kazeöz alanlardaki basillere en etkili ilaç rifampisindir. Çünkü rifampisin ile karşılaşan bakteri 15-20 dakikada ölmektedir. Oysa izoniazid 'in bakteriyi öldürebilmesi için en az 1 gün gereklidir. Makrofaj içindeki basiller çok düşük bir metabolik aktivite ve çok yavaş bir üreme gösterirler. Bu basil grubunu sadece pirazinamid etkiler. Çünkü pirazinamid sadece asit ortamda etkindir ve basillerin üreme hızı düştükçe etkinliği artar. Rifampisin ve pirazinamid dormant basillere karşı yüksek derecede etkilidir. İzoniazid, rifampisin ve pirazinamid intrasellüler basiller üzerine daha fazla etki ederler ve her üçü de plevra, meninks gibi zarları kolayca geçebilir. Streptomisin hafif alkali ortamda maksimum etkiyi gösterirken pirazinamid ise asid ortamda etkilidir.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & İLKE:**

Tüberküloz tedavisinde en önemli faktör ilaçlardır. Dinlenme, beslenme ve iklim gibi faktörlerin etkileri önemsizdir. Tüberküloz tedavisinin ilkeleri:

- 1- En etkili, en güvenli ve en kısa süreli tedavi seçilmelidir.
- 2- Kombine ilaç kullanılmalıdır.
- 3- İlaçlar düzenli kullanılmalıdır.
- 4- İlaçlar yeterli süre kullanılmalıdır.

Toksisite nedeniyle pirazinamid kullanılmadığı durumlarda tedavi süresi 9 aya, rifampisin kullanılmazsa 12 aya uzatılmalıdır.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & KORTİKOSTEROİD:**

Kortikosteroidler, tüberküloz tedavisinde genellikle akciğer dışı tüberkülozda gerekli olmaktadır. Günlük 0.5-2 mg/kg prednizolon eşdeğeri dozu 4-6 hafta verilebilir. Sonra doz basamaklı azaltılarak kesilir. Genel durumu bozuk tüberkülozlulara, ağır miliyer tüberkülozda, adrenal yetmezlik, anti-tüberküloz ilaçlara aşırı duyarlılık varsa, çocuk tüberkülozunda bronşa bası varsa kortikosteroid kullanılabilir. Tüberküloz menenjitin 3 döneminde de kortikosteroidler nörolojik sekelleri azaltmaktadır.

Akciğer tüberkülozunda kortikosteroid kullanımı konusunda 12 prospektif randomize çalışmanın sonuçlarına göre, daha hızlı iyileşme, kilo alma ve radyolojik temizlenme olmakla birlikte, akciğer fonksiyonlarını korumada ve kür oranlarında bir farklılık yaratmadığı görülmüştür.

Plevra tüberkülozunda kortikosteroidler semptom ve bulguların hızla düzelmesine yardımcı olmakla birlikte plevra kalınlaşmasını önlemede etkisiz kalmaktadır.

Tüberküloz perikarditte kortikosteroidlerin konstriktif perikardit gelişimine engel olduğu, yaşam süresini ve perikardiyektomi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & LAKTASYON:**

Bütün tüberküloz ilaçları emziren kadınlarda emniyetli bir şekilde kullanılabilir. Tüberküloz ilaçları anne sütünde düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bebeğe toksik etkisi bulunmadığı gibi koruyucu etkisi de bulunmamaktadır. Annenin maske takarak bebeğini emzirmeyi sürdürmesi önerilir.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & PARADOKSAL YANIT:**

Pulmoner yada ekstrapulmoner tüberküloz tanısı konulup tedaviye başlanan hastalarda birkaç hafta veya birkaç ay sonra tedaviye başarılı yanıt alındığı halde pulmoner yada ekstrapulmoner yeni tüberküloz odakları ortaya çıkabilmektedir. Genellikle hastanın kliniğini bozmayan ve radyoloji ile saptanabilen bu lezyonlar tüberküloz tedavisine paradoksal yanıt olarak nitelendirilmektedir. Etiyolojisi halen aydınlatılmamış olmakla beraber, gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonu sonucu olduğu sanılmaktadır.

Genellikle intrakraniyal tüberküloz, plörezi, perikardit, karşı akciğerde yeni lezyon, mevcut lezyonlarda progresyon, lenfadenopati gibi ekstrapulmoner yeni lezyonlar yada ARDS şeklinde karşımıza çıkabilir. Yeni oluşan lezyonların patolojilerinde nekrotizan granümatöz enflamasyon görülebilir fakat basil genelde üretilmez. Saptandığında tedavi planı değiştirilmemelidir, herhangi bir tüberküloz ilacı eklenmemelidir. Lezyonlar spontan remisyona uğrayacaktır.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & PROTOKOL:**

Tüberküloz tedavisinde ilaçlar tek dozda kullanılmalıdır. Tüberküloz basilleri en elverişli koşullarda bile 16-20 saatte bir bölünmektedir. Bu nedenle ilaçların sürekli ve daha düşük düzeydeki kan konsantrasyonlarından çok, yüksek bir pik konsantrasyonunun çok daha etkili olduğu gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü bir toplumda primer izoniazid direnci % 4'den fazla ise yeni hastalara tedavinin başlangıç fazında dörtlü tedavi önermektedir. Tedavinin başında basil sayısı en yüksek düzeyde olduğundan dirençli mutant suşların ortaya çıkma olasılığı en yüksektir.

Antitüberkülo tedavinin hücum döneminin 2-3 ay olması yeterlidir. Hücum dönemi hızlı çoğalan basillerin temizlendiği dönemdir. Tedaviye devam (idame) döneminde ise sterilizasyon gerçekleştirilir. Yani, zaman zaman aktivasyon gösteren, aralıklı çoğalan basiller temizlenir. Tedaviye devam dönemi rifampisinli rejimlerde 4 ay, rifampisinsiz içermeyen bir kemoterapi programı ise 9 aydan az olmamalıdır. Klasik tedavi protokolü 2 ay dörtlü (INH,RMP,PZA,EMB veya INH,RMP,PZA,SM), sonraki 4 ay ikili (INH+RMP) antitüberkülo ilaçların verilmesidir. Tüberküloz tedavisinde ilk 2-3 ay dörtlü tedavi verilmesiyle hızlı üreyen basil topluluğu kısa sürede yok edilerek hastanın genel durumu iyileşmekte, bulaşıcılık ve direnç gelişme riski ortadan kaldırılmaktadır. Bu dönemden sonra geriye kalan basil sayısı ise oldukça azalmıştır. Bu nedenle idame tedavide ikili kombinasyon yeterli olacaktır. İlk 2-3 aylık dönemde mümkünse bakterisit ilaçlar kullanılmalıdır. Yukarıda ifade edilen standart tedavi protokolü çocuk hastalar için de geçerlidir. Ancak görme bozukluğunu ifade edemeyecek yaştaki çocuklara etambutol verilmemesi daha uygundur.

Menenjit, miliyer tüberküloz, kemik-eklem tüberkülozunda hücum dönemindeki tedavi aynen yapılır. Ancak idame dönemi 4 ay değil de 7-10 ay sürer.

Tedaviyi terkten dönenler (yani tedaviye 2 ay yada daha uzun süre ara verdikten yeniden yayma-pozitif, kültür-pozitif veya radyolojik-pozitif olarak dönenler) ile nöks olgular (daha önceden tüberküloz tanısı konup tedavisini başarıyla tamamlamış olan hastada yeniden tüberküloz tanısı konulmuş olgular) söz konusu ise 2 ay beşli ilaç (INH,RMP,SM,PZA,EM) kullandıktan sonra 1 ay dörtlü (INH, RMP, PZA, EMB) tedavi verilir ama daha sonra 5 ay boyunca üçlü antitüberkülo (INH,RMP,EMB) ile devam edilir.

Yeni olgularda hücum döneminin sonunda yayma-pozitifliği devam ediyorsa aynı tedavi 1 ay daha devam edilir. Üçüncü ay sonunda da yayma pozitifliği sürüyorsa hastanın balgama direnç testleri için laboratuara gönderilir. İlaçlar kesilmez, ilaçların sayısı azaltılmaz ama aynı ilaçlar gözetimli tedavi ile verilir. Hasta uzmanlaşmış merkezlere danışılır.

Tedavide ilaçların günlük kullanılmasıyla, haftada 2-3 gün kullanılması arasında tedavinin etkinliği yönünden bir fark yoktur. Yapılan deneysel çalışmalarda, bazı tüberküloz ilaçlarıyla 6-24 saat karşılaşan Mycobacterium tuberculosis kültürlerinin, ilaçsız bir ortama alındıktan sonra 2-40 gün arası değişen bir dönemde üreme göstermedikleri, daha sonra tekrar üremeye başladıkları gözlenmiştir. Bazı ilaçlarda ise (tiyosetazon) bu gecikme dönemi izlenmemiştir.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & SÜRE:**

Tedavi süresi INH 'ın olmadığı rejimde 9 ay, pirazinamidin olmadığı rejimde en az 9 ay, rifampisinin olmadığı rejimde en az 12 hatta 18 ay olması gerektiği bildirilmektedir. Rejimde hem rifampisin hem de pirazinamid yoksa sterilizan aktivitenin yokluğu nedeniyle rejim süresi en az 18 ay olmalıdır.

Amerikan Toraks Derneği ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, kaviteli ve tedavinin ikinci ayında kültür pozitif olan olgular için idame dönemindeki INH ve RMP kullanım süresini uzatarak toplam 9 ay tedavi süresi önermiştir.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & TAKİP:**

Tüberküloz hastaları tedavileri süresince her ay kontrol edilirler. Bu kontrollerde mutlaka klinik değerlendirme ve bakteriyolojik inceleme yapılır, kaydedilir. Olanak varsa akciğer filmi de çekilir. Yalnız sadece akciğer filmleriyle tedavinin izlenmesi yanlıştır. Çünkü iyileşen bir hastada radyolojide paradoks progresyon gözlemlenebilir. Balgamın mikrobiyolojik incelemesi her ay yapılamıyorsa, en azından yeni olgularda başlangıçta, ikinci ay bitiminde, beşinci ayda ve tedavinin bitiminde mutlaka yapılmalıdır. Diğer yandan Masjedi MR ve arkadaşları (Monaldi Arch Chest Dis 2000; 55: 212-5) balgam ARB menfiliği saptanan hastaların bronkoalveoler lavajlarının birinci ayda % 17.5, ikinci ayda ise % 10 oranında ARB-pozitif gelebileceğini göstermişlerdir.

Hastanın ilaç duyarlılık testi bekleniyorsa, sonuç gelene kadar (en fazla 3 ay) başlangıç dönemi tedavisi sürdürülür. Yayma-pozitif bir hastada idame dönemindeki bir negatiflik ile birlikte tedavi bitiminde negatifliğin saptanması kür olarak kabul edilir. İyileşerek tedavisi tamamlanan hastaların 3-6-12-24. aylarda kontrole gelmeleri önerilir.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & TARİHÇE:**

Streptomisin'in klinikte kullanılmaya başlanmasından önceki yıllarda tüberküloz için temel tedavi yaklaşımı; yatak istirahati, güneş kürleri ve bazı cerrahi yaklaşımlarla sınırlıydı. Tüberküloz tedavisinde kullanılan streptomisin 1944 yılında, para-amino salisilik asid 1952 'de, izoniazid ise 1953 yılında kullanıma girmiştir. Bununla beraber 1967 yılında Fransa'da rifampisin'in keşfi tüberküloz tedavisinde mihenk taşı kadar önemlidir. Çünkü bu ilaçla hem tedavi süresi kısalmış hem de tama yakın oranlarda tedavisi mümkün hal almıştır.

1970'lerden önce izoniazid, streptomisin, etambutol ve para-amino salisilik asid ile 18-24 aylık tedavi yapılıyordu. Bu da hastanın tedaviye uyumunu zorlaştırıyordu.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & UYUMSUZLUK:**

Tedavisini aksatan tüberkülozlu hastalarda yaklaşım şöyledir. Hasta 2 haftadan az süreyle tedavisini aksatmışsa bu önemli değildir, tedaviye aynen devam edilir. Ama kullanmadığı süre kadar tedavisi uzatılır. Ancak 2 ay yada daha fazla süre tedaviye ara veren yeni hastaların tedavisi sonlandırılır. Bunlar "tedaviyi terk" olarak kaydedilir ve hasta bulununca "tedaviyi terkten dönen" hasta olarak yeni bir tedavi grubuna alınır.

Tedavisini 2 hafta ile 2 ay arasında aksatanlarda ise önceden kaç ay tedavi aldığına bakılır. Eğer hasta 2 aydan az bir tedavi almışsa tedaviye yeniden başlanır, 2 aydan uzun süre almışsa balgam ARB bakısına bakılır. Yayma negatif ise tedaviye devam edilir ama ara verme süresi kadar tedavi uzatılır. Yayma pozitif ise aynı tedavi yeniden başlatılır.

*** TÜBERKÜLOZ & TEDAVİ & YAN ETKİ:**

- 1- İzoniazid, rifampisin yada pirazinamid alan hastalardan hepatiti düşündüren yakınmaları olunca hemen haber vermeleri istenmelidir. Hepatit düşündüren semptomlar: sarılık, bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık, koyu renkli idrar, karında duyarlılık, ateş
- 2- İzoniazid ve rifampisine bağlı eksfoliyatif dermatit dışında kalan cilt reaksiyonları genellikle antihistaminik ile geçer.
- 3- Periferik nöropati en çok ayaklarda yanma hissi şeklinde görülür ve genellikle izoniazide bağlıdır. Bu tür durumlarda tedaviye 10 mg piridoksin eklenmelidir. Diyabet, gebe ve malnütrisiyonu olan olgularda piridoksin rutin kullanılmalıdır.
- 4- Pirazinamidin neden olduğu hiperürisemiye bağlı eklem ağrılarında semptomatik tedavi verilir.
- 5- Rifampisine bağlı grip-benzeri tabloda ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi ve vücut ağrıları vardır. Rifampisin alınışından 1-2 saat sonra başlayıp 8. saate kadar sürebilir.
- 6- Görme bozukluğu ortaya çıkmış ve sorumlusu etambutol ise bir daha kullanılmamalıdır.
- 7- Baş dönmesi ve işitme kaybı streptomisin'in vestibülotoksik etkisine bağlı olabilir. Bu durumda ilaç kesilip bir kulak-burun-boğaz uzmanına danışılır.

- 8- Hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok, trombositopenik purpura gibi tablolar rifampisine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu ciddi reaksiyonların gözlenmesi durumunda rifampisin kesilir ve hastaya bir daha verilmez.
- 9- Yan etkilere ait semptom ve bulgusu olmayan hastalarda yan etki araştırması için rutin laboratuvar tetkikleri gereksizdir. Ancak ilaç toksisitesini düşündüren semptomlar varsa uygun laboratuvar testleri istenir.

*** TÜBERKÜLOZ & TRANSPLANTASYON:**

Bu grupta insidans normal insanların 100 katıdır. Literatürde % 5 'e varan oranlar bildirilmektedir. Hem izoniazid hem de rifampisin siklosporin A düzeyini düşürdüğü için bu olgulara rutin olarak kemoprofilaksi yapılması pek önerilmemektedir.

*** TÜBERÖZ SKLEROZ:**

Otozomal dominant kalıtılır. Deri, santral sinir sistemi, retina ve böbrekte hamartomlarla karakterizedir. En sık semptom konvulsiyondur. Erken yaşlarda kendini infantil spazm şeklinde gösterebilir. Multipl unguval fibromlar, fasiyal anjiyofibromlar ve Shagreen lekeleri tipiktir.

*** TÜBÜLER ASİDOZ:**

İdrar pH 'ı 6 'nın altındadır. Proksimal tüpte pH 7 'nin üzerindedir. Poliüri, polidipsi, kusma, iştahsızlık olur.

*** TÜBÜLER NEFROPATİ:**

Penisilin ve metisilin tübüler nefropati yapabilir.

*** TÜMÖR LİZİS SENDROMU:**

kemosensitif ve radyosensitif lenfoma ve lösemi gibi hematolojik malinyiteler ile küçük hücreli akciğer kanseri gibi solid tümörlerde, tümör hücrelerinin intrasellüler kapsamının intravasküler alana kayması sonucunda ortaya çıkar. Hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi gibi metabolik bulgular ile tanı konulur. Hiperkalemiye bağlı ölümcül kardiyak aritmiler, hiperfosfatemiye bağlı böbrek yetmezliği, hipokalsemiye bağlı kas krampları sık görülen bulgulardır.

*** TÜMÖR & MARKIR:**

Maliy neoplastik hücreler genel kan dolaşımı içine bazı maddeler salgırlar. Bunlara tümör belirleyicileri denir. Antijen, antikor, enzim, protein, hormon yapısında olabilirler. Sağlıklı kişilerin taranmasında, malign-benign ayrımında, kanser sınıflaması, evrelemesi, nüksü, metastazı gösterebilirler. Tedavinin izleminde kullanılabilirler.

*** TÜMÖR SUPRESSÖR GEN:**

P53 geni ve retinoblastom geni tümör supressör genlerdir.

*** TÜP TORAKOSTOMİ:**

Parapnömonik bir plevral efüzyonda ph < 7.20 ise tüp torakostomi endikasyonu vardır.

*** TÜRBÜLAN AKIM:**

Türbülans akımların meydana getirdiği direnç gazın dansitesi ile ilişkilidir. Gazın dansitesinin düşmesi halinde türbülans akımların meydana getirdiği direnç de azalmaktadır. Bunun sonucu olarak da akım hızları artmaktadır. Ekspiryumun ilk bölümlerinde eşit basınç noktası santral havayollarındadır.

*** TWAR: BAKINIZ CHLAMYDIA PNEUMONIAE**

*** ULCUS RODENS:**

Bazal hücreli karsinomun bir tipidir. Cerrahide 1.5 cm öteden eksizyon yapılmalıdır.

*** ULNAR SİNİR:**

Paralizisinde parmaklar arasındaki yelpazelenme hareketi ortadan kaybolur.

*** ULTRAFİLTRASYON:**

Hipervolemi durumunda vücuttaki sıvının çekilmesi işlemidir. Bu işlemde % 2.27 ve % 3.86 'lık hipertonic glukoz içeren periton diyaliz solüsyonları kullanılmaktadır.

*** ULTRASOUND:**

Ultrasound ile 6 haftalık gebelik tespit edilebilir. Ultrasound probunun frekansı arttıkça giriciliği azalır ama netliği artar. Abdominal ultrasound, karaciğerin üst bölgelerini çok iyi göstermez.

*** UMBLİKAL HERNİ:**

Çok doğum yapmış, şişman kadınlarda paraumbilikal herni sıktır.

*** UNUTMA:**

En çok unutma sözel öğrenmede olmaktadır.

*** UTERUS & ANATOMİ:**

Uterusun uzunluğu 6-8 cm 'dır. Ağırlığı 40-60 gram kadardır. İsthmus uteri 4-5 mm. kadardır. Gebelikte isthmus, korpuse ilave olur. Bu yüzden isthmusa segment inferior da denir. Duvarı zayıf olduğu için doğumda yırtılabilir. Multiparda korpus uteri daha bombedir. Primiparda uterus büyüyünce oval, multiparda yuvarlak şekil alır. Gebelikte 1-1.5 kilo ağırlığa ulaşabilir. Çocuklukta corpus/serviks oranı 1/2 iken pubertede 1, ilk doğumdan sonra 2/1 oranına ulaşır. Klimakteriumda uterus küçülür, portio atrofik olur. Uterusu yerinde tutan pekçok bağ vardır. Endopelvik fasya sıklaşarak kardinal ligamanı (Ligamentum colli Mackenrodt) oluşturur. Ligamentum rotundum düzkastan oluşur ve gebelikte hipertrofiye uğrar. Korpus uteriye periton çevrelerken serviksi çevrelemez.

Arteria iliaca 'nın dalı olan arteria uterina, abdominal aortanın dalı olan arteria ovarica ile anastomoz yapar. Uterin venler vena iliaca interna 'lara açılırken vena ovarica 'lar plexus pampiniformisi oluştururlar. Vena ovarica sağda vena kava 'ya, solda vena renalis 'e açılır.

Plexus hipogastrikustan gelen otonom lifler nervus presacralisi verir. Bu da ligamentum sacrouteri 'nin yakınında Frankenhauser ganglionunu (plexus uterovaginalis) oluşturur. Spinal bir sinir olan nervus pudendalis, aşağı genital kanalın motor ve duysal aktivasyonunun primer kaynağıdır.

Uterus mukozası titrek tüylü silindirik epitel içerir. Akıntı vajinaya doğrudur Spermler özellikleri gereği akıntıya karşı hareket ederler. Servikal kanalda KRİSTELLER mukus tıkaçı vardır.

*** UTERUS & KANSER:**

Genital kanserlerin % 60 'ı corpus karsinomudur. Bowen hastalığı da denir. Bowen hastalığı 30-45 yaşta sıktır.

*** UTERUS & KÜRETAJ:**

Küretaj öncesi vajinal tuşe yapıp uterus büyüklüğü ve pozisyonu incelenmelidir. Litotomi anterior pozisyonunda perine temizliği yapıp tenekulum yerleştirilir. Hegar bujileriyle servikal dilatasyon yapıp işleme geçilir. Hegar bujileri 1-26 arasındadır. Servikal dilatasyon için gerekirse deniz yosunlarından elde edilen (Thalus laminaria digitata) kullanılabilir. Laminaria doku mayiini emer ve 8-12 saatte kalınlığı bir kaç kat olur. Tek yerine bir kaç laminarya kullanılmalıdır. Laminaryanın düşmemesi için iyodoform tamponu konur. Laminaryalı hasta yatakta kalmalıdır. Laminaryanın 12-24 saat kalması yeterlidir. Ateş olursa laminarya hemen çıkartılmalıdır. Kavum uterinin parmakla palpasyonu için en az 18 no 'lu hegar bujisine kadar servikal kanal dilate edilmeli. 10 nolu hegar bujisiyle dilatasyonda 1 ve 2 nolu küretler kolayca geçer.

Şiddetli kanamalarda probe kürtaj tedavi edici olabilir. Probe kürtajdan sonra portio önüne, ucu vulvadan sarkan iyodoformlu tampon gevşek olarak konur ve 6-12 saat sonra alınır. Küretaj yaparken hissedilen sese "crie uterine" denir. Spekulum muvayyenesinde hasta ıkındırılırsa hiatus genitalis genişler. En çok kullanılan spekulumlar trelat ve cusco-trelat spekulumlarıdır. Spekulum ucuna gliserin sürülebilir.

Abortusa yol açmış puerperal enfeksiyon, korpus kanseri, dejenere olmuş myom, uterus atrofisinde küretajda perforasyon riski yüksektir. Perforasyonda sanki tereyağından geçmişiz gibi bir his

alınır. Perforasyon açısından ufak küretler daha tehlikelidir. Perforasyonu önlemek için küretaj öncesi metergin, hypofisin verilirse uterus tonusu artar.

*** UVEOPAROTİD HUMMA: HEERFORDTS SENDROMU**

Sarkoidozda görülen özel bir klinik tablodur. Bilateral parotit, uveit, ateş, fasiyal sinir paralizisiyle karakterizedir. Akut başlar. Birkaç hafta devam edip spontan iyileşir. Sarkoidozlu olguların % 5 'nde tükürük ve gözyaşı bezleri tutulumu olur. Uveoparotid ateşi olan olguların akciğer grafisinde genellikle bilateral hiler lenfadenopati vardır.

*** UYANIKLIK:**

Uyanıklık durumunun beyin sapı ve orta beyinde yerleşmiş olan ARAS (Ascendent Reticular Activating System) 'ın tonik salınımlarıyla oluştuğu sanılmaktadır.

*** UYGUNSUZ ADH SENDROMU:**

Akciğer kanserli hastaların yarısından fazlasında ADH sentezi artmış olmakla beraber uygunsuz ADH sendromu kliniği nadiren ortaya çıkar. Akciğer kanserleri içinde uygunsuz ADH sendromu en sık küçük hücreli akciğer kanserinde görülür. Bununla beraber pnömoni, tüberküloz, sarkoidozis, pulmoner embolide de uygunsuz ADH sendromu oluşabilir. Gastrointestinal sistem kanserleri, baş-boyun ve prostat kanserleri, lenfoma, prostat ve timus tümörlerinde de uygunsuz ADH salınımı gelişebilir. Santral sinir sistemi hastalıkları ve sistemik lupus eritematozus da da uygunsuz ADH salınımı görülebilir. Karbamazepin, klorpropamid, klofibrat, nikotin, narkotikler, antidepresanlar, nonsteroid antienflamatuarlar ve oksitosin uygunsuz ADH salınımına yol açabilir. Yine siklofosfamid ve vidarabin uygunsuz ADH salınımına neden olabilir. Vinkristine bağlı uygunsuz ADH salınımı ilacın kullanımından 10 gün sonra belirir ve 1-2 haftada düzelir. Hipofiz bölgesi kan-beyin bariyerinin dışında kaldığından bu ilaçlar buraya yüksek dozda ulaşabilmektedir (Çavdar C ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1994; 8: 71-5).

Hastalar asemptomatik olabilecekleri gibi bulantı, kusma, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlarla da gelebilirler. Serumda $[Na^+] < 120$ mEq/L ise bilinç ve dezorientasyon, $[Na^+] < 115$ mEq/L ise konvülsiyonlar, ekstrapiramidal bulgular ve koma gelişebilir. Tanı serumda hiponatremi, idrarda hipernatriüri, serum ozmolaritesinin 280 mOsm/kg 'dan az ve idrar ozmolaritesinin 500 mOsm/l 'den fazla olmasıyla konulur. Hemodilüsyon nedeniyle serum kreatinin, üre ve protein düzeyleri düşük bulunabilir.

Uygunsuz ADH sendromunda temel tedavi günlük sıvı alımını 800-1000 ml gibi kısıtlamaktır. Su kısıtlamasıyla beraber 40 mg furosemid yapılabilir. Demetil klortetrasiklin, renal tübüllerin ADH 'a yanıtını bloke eden yani nefrojenik diyabetes insipitus yapabildiği için uygunsuz ADH sendromunda kullanılabilir. Günlük doz 600-1200 mg 'dır. Çok dikkatli kullanmak kaydıyla hipertonik sodyum klorür solüsyonları denenebilir. Serum sodyum düzeyindeki ani yükselmeler santral pontin demyelinizasyona yol açabilir.

*** UYKU-APNE SENDROMU & ARİTMİ:**

Üst solunum yolu obstrüksiyonları esnasında inspiratuvar efor artmasına bağlı intraplevral basınç dalgalanmaları kardiyak ritim düzensizliklerinin nedenidir. Miller 23 uyku-apne sendromunun 18 'nde sinus aritmisi bulmuş ancak bunların sadece 2'si ciddi sinuzal bradikardi olarak bildirilmiştir (Am J Med 1982; 73: 317-22). 1983 'de Guilleminault 'un yaptığı çalışmada 400 hastanın % 48 'nde kardiyak aritmiler saptanmıştır (Am J Cardiol 1983; 52: 490-4). Bütün aritmiler apne anında görülmüş, hiçbirinde uyanıklık anında aritmi olmamıştır. Aritmi olanlarda trakeostomi ile apneler ortadan kaldırılınca aritmiler düzelmiştir. SAO_2 % 60 'ın altına düşmedikçe obstrüktif uyku-apne sendromu ile ventriküler taşiaritmi arasında ilişki olmadığı ifade edilmiştir (Chest 1985; 88: 335-40).

*** UYKU-APNE SENDROMU & EPİDEMİYOLOJİ:**

Toplumdaki sıklığı % 1-4 arasındadır. Erkeklerde ve 40-60 yaşta sıktır. (30-65) yaşta erkeklerin % 25 'i, kadınların % 10 'nda anlamlı obstrüktif uyku-apne sendromu vardır. Literatürde uyku-apne sendromunun kadında 6-10 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Olguların çoğu üst havayolu obstrüksiyonu tipi apne ile karakterizedir. Obezite, aşırı sigara tüketimi, birtakım kimyasal gazlara

maruziyet yada hipotiroidi gibi predispoze nedenlerin olduğu durumlarda uyku-apne sendromu daha sık görülmektedir.

*** UYKU-APNE SENDROMU & FİZYOLOJİ:**

İnspirasyonda lümen içinde oluşan negatif basınç, yüksek farinks kompliyansı ile lümeni kapatmaya çalışır. Buna karşılık lümeni açık tutan kuvvet farinks duvarını dışa doğru çeken dilatör kaslardır. İnspirasyonun başında, diyafragma hareketiyle bu kaslar senkron olarak aktive olurlar ve inspirasyonun yaratacağı kapanma olayına karşı gelirler.

*** UYKU-APNE SENDROMU & KALP:**

Otonom nöropatili hastalar dışında kalp hızı apne fazında düşer, ventilasyon ve arousal fazlarında yükselir. Bunun nedeni sempatik-parasempatik tonusdaki değişikliklerdir. Arousal anlarında sempatik aktivite artmaktadır.

Akciğerlerde genişleme olmadığı zaman hipoksemi, trigeminus sinir uyarımı ile bradikardi ve vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Bu olay periferik kemoreseptörler ve gerilme refleksi yoluyla gerçekleşir. Suyu dalan memeliler, suyun altında nefeslerini tutarlar ve istemli hipoksemi meydana gelir. Oluşan vazokonstriksiyon kan akımının çoğunun beyne gitmesini sağlarken bradikardi de kan basıncının yükselmesini önler.

*** UYKU-APNE SENDROMU & KLİNİK:**

Apne süreleri kısa, saatlik apne sayıları az olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Uyku-apne sendromlu hastaların çoğu orta yaşlı erkeklerdir. Gürültülü horlama aniden kesilir ve hemen arkasından horultulu bir nefes alışla solunum yeniden başlar ve bu olay bütün gece boyunca tekrarlar. En sık görülen semptomlar sabahları baş ağrısı, gün boyu somnolans, yorgunluk, letarji, irritabilite, uyku bozukluğudur. Uyku sırasında huzursuzluk, kol ve bacaklarda anormal motor aktivite vardır. Alkol ve uyku ilacı alınması sabahki yorgunluk hissi ve baş ağrısını artırır. Hastaların çoğunda hipertansiyon vardır.

Uyku-apne sendromuyla beraber olabilen durumlar: Mandibular malformasyon, larynjal stenoz, miksödem, obezite, tonsil ve adenoid hipertrofisi, nazal obstrüksiyon, allerjik rinit, polio, santral sinir sistemi neoplazileri

*** UYKU-APNE SENDROMU & KOMPLİKASYON:**

- 1) Nokturnal hipoksemi: Anjina ve konjestif kalp yetmezliğini agrave edebilir. Ayrıca tıkanan havayoluna karşı yapılan inspiratuvar efor pulmoner ödeme yol açabilir. Nokturnal hipovekilasyon kemosenzitivitenin azalmasına neden olarak kısır döngüye yol açar. Nokturnal iskemi kardiyak aritmi ve ölüm ile sonuçlanabilir. Nokturnal hipokseminin polisitemiyi tetikleyebileceği gösterilememiştir.
- 2) Hipertansiyon: Uyku-apne sendromluların % 48-96 'sında vardır. Normal popülasyonda uyku-apne sendromu % 1-4 arasında görülürken hipertansiyonlularda, % 30-40 gibidir.
- 3) Nörofizyolojik komplikasyonlar: Serebral kan akım hızı PaCO₂ yükselmesiyle orantılı olarak artar. Apne olayı esnasında en yüksek derecede vasküler stres görülür. Dolayısıyla papil ödeme bağlı görme bozuklukları oluşabilir. Felç riski artar.
- 4) Biliş fonksiyon bozuklukları: Nokturnal hipoksemi hafıza fonksiyonlarını kötü etkilemektedir.
- 5) Akut dönemde metabolik değişiklikler, kısa vadede kişilik değişiklikleri, lipido kaybı, iş ve trafik kazaları, uzun dönemde kor pulmonale gelişebilir.
- 6) Uyku kalitesinin bozulması nedeniyle trafik kazalarının 7 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.

*** UYKU-APNE SENDROMU & METABOLİZMA:**

Obstrüktif apnelilerde SaO₂ değerleri % 60 'ların altında bulunmasına rağmen eritropoetin sekresyonunda artma görülmez ve sağ ventriküler hipertrofi, gündüz hipoksemisi olmadıkça nadiren görülür. Kalp hızı ve kan basıncı uyku anında ve apnenin başında düşmeye başlar, apnenin bitiminde ve uyanıklık (arousal) dönemlerinde yükselir.

*** UYKU-APNE SENDROMU & PATOGENEZ:**

Santral uyku-apne 'nin mekanizması tam bilinmese de kimyasal kontrol mekanizmasında defekt, respiratuvar nöronlarda veya ileti yollarında hasarlanma olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yine obstrüktif uyku-apne sendromlu olgularda BT ve fluoroskopiyle üst havayollarında daralma olduğu

gösterilmiştir. Bunun nedeni sadece anatomik daralma değildir. Bu hastalarda aynı zamanda uyku sırasında üst havayollarındaki kasların tonik ve fazik aktivitesinin azaldığı da saptanmıştır.

Uyku-apne sendromunda farinksteki obstrüksiyonun nedeni büyük ihtimalle farinjeal kasların tonik kontraksiyonunun olmaması yüzünden posterolateral duvarların lümene invajinasyonudur.

Guilleminaoult ve ekibi, uykunun % 78 'ni kapsayan non-REM safhasında vagal aktivitenin yükseldiğini, sempatik aktivitenin azaldığını, REM uykusunda ise bunun tersinin gerçekleştiğini ve bunun sonunda önce geçici sonradan da kalıcı hipertansiyon geliştiğini gösterdiler. Yeni doğan maymunların burun delikleri tıkanığında büyüme hormonu azalmasına bağlı olarak mandibula gelişiminin durakladığı ve böylece mikrognatı oluştuğunu gösterdiler. Aynı ekip gündüz aşırı uyuklama ve aşırı horlama şikayetiyle başvuran ancak apne, hipopne, hipoksemi olmadığı halde üst solunum yollarında direnç artışının delili olan özefagus basıncının eksi 15 cm. su düzeyine kadar indiğini bularak uykuda solunum bozukluğunun bir çeşidi olan üst havayolu direnç sendromunu tarif etmişlerdir (Barış Yİ. Toraks Dergisi 2003; 4: 208-10).

*** UYKU-APNE SENDROMU & PREDİSPOZİSYON:**

Toraks duvarı deformitesi, nöromüsküler hastalık, kistik fibrozis, KOAH, obezite durumlarında nokturnal hipoventilasyon riski artar. Ani çocuk ölüm sendromu da uyku-apne sendromuyla ilişkilidir. Vücut-kitle indeksinin 27 'nin üzerinde olması uyku-apne sendromu riskini artırır.

*** UYKU-APNE SENDROMU & SEMPTOM:**

Horlama, gün boyu uyku hali, uykuda boğulma hissi, atipik göğüs ağrısı, nokturnal aritmiler, baş ağrısı, ağız kuruluğu, gece terlemesi, gastroözefajiyal reflü, libido azalması, konuşma bozukluğu, unutkanlık, kişilik değişiklikleri, anksiyete, depresyon, uykuda anormal motor aktivite göze çarpabilir.

*** UYKU-APNE SENDROMU & TANI:**

Polisomnografi tanıda altın standarttır. İlk kez 1965 yılında Gastaut tarafından uygulanmıştır. Obstrüktif uyku-apne sendromu diyebilmek için klinik semptomlara ek olarak apne-hipopne indeksinin (uyku sırasında saatteki ortalama apne + hipopne sayısı) 5 veya üzerinde olması gerekir. Başlıca tanısıl kriterler:

- 1) Gün boyunca aşırı bir uyuklama hali
- 2) Horlama
- 3) Aşırı yorgunluk
- 4) Sabahları konsantrasyon güçlüğü ve sersemlik
- 5) Uyku sırasında anormal hareketler veya duraklamalar
- 6) İrritabilite, depresyon veya saldırganlık
- 7) Gece işemeleri
- 8) Anksiyete atakları
- 9) Tekrarlayıcı baş ağrıları
- 10) Entellektüel zayıflama

Fiberoptik endoskopi Müller manevrasının da yardımıyla üst havayolu obstrüksiyonunun hangi seviyede olduğu hakkında fikir verebilir.

*** UYKU-APNE SENDROMU & TANIM:**

Uyku sırasında üst havayollarının tekrarlayan epizodlarla tıkanmasıyla karakterize bir bozukluktur. Bu durum uykuda bölünmelere, geçici hipoksemi ve hiperkarbiye neden olur. Hastalık uykuda 10 'nun üstünde apne atakları, horlama, sabah yorgunluğu, halsizlik, baş ağrısı, gün içi uyuklama tablosuyla karakterizedir.

*** UYKU-APNE SENDROMU & TARİHÇE:**

Yunan mitolojisine göre, nehir tanrıçasının kızı olan "Ondine", sevgilisinin kendisini terk etmesine kızarak onu ölümün en kolayı olan "inşallah uykuda ölesin" diye bedduada bulunmuştur. Bu nedenle uyku-apne sendromu tıp literatüründe "Ondine Course" olarak da bilinmektedir. M.Ö. 360 'da Karadeniz Ereğli 'sinde yaşayan zalim Dionysius 'un uyku-apne sendromunun tüm belirtilerine sahip

olduğu tıp kitaplarında geçer. William Shakespeare 'ın IV. Henry adlı eserinin temsilinde rol alan John Falstaff 'ın da uyku-apne sendromlu olduğu anlaşılmaktadır.

On dokuzuncu yüzyıl başlarında Samuel Pickwick isimli zengin bir İngiliz Londra 'da "Pickwick" adlı bir klüp açar. Burada çalışan kırmızı yanaklı Joe ise uyku-apne sendromunun tüm bulgularını taşımaktadır. Charles Dickens bu kişileri "Pickwick Paper" adlı yazısıyla kaleme almıştır. İngilizlerin Hipokratı olarak bilinen William Osler 1906 'da yazdığı "Principles and Practice of Medicine" adlı kitabında uyku-apne sendromundan bahsetmiştir. Burwell ve arkadaşları 1956 yılında şişmanlıkla birlikte olan hipoventilasyonu "Pickwickian Syndrome" diye adlandırdı. İlk kez 1966 'da Gastaut ve arkadaşları uyku-apne-hipopne sendromunun tarifini yapmışlar ardından 1970 'li yılların başında polisomnografi geliştirilmiştir. Stanford üniversitesinden Guilleminaoult ve ekibi hastalığın patogeneze yönelik çalışmalar ve üst havayolu rezistans sendromunu tanımlamışlardır. Mata ve arkadaşları 1978 yılında uyku-apne sendromunda trakeostominin yararını göstermişlerdir. 1981 yılında Fujita ve arkadaşları uvulopalatofaringoplasti yaptılar. Avustralyalı Sullivan ve arkadaşları CPAP tedavisini buldular (Barış Yİ. Toraks Dergisi 2003; 4: 208-10).

*** UYKU-APNE SENDROMU & TEDAVİ:**

Nazal yolla sürekli pozitif havayolu pozitif basınç uygulanması uyku-apne sendromunun en etkili tedavisidir. Obezitesi olan uyku-apne sendromlularda kilo verilmesi patolojiyi ortadan kaldırabilir. Bunun nedeni üst havayolu kesit alanının artması olabilir. Yine solunum stimulanı olan progesteron ile REM uykusunu baskıladığı düşünülen protriptilin de tedavide kullanılabilir. Solunum merkezini uyaran ilaçlardan sadece teofilin kısmen yarar sağlamaktadır. Alkolden kaçınma denenebilir. Tercih edilen tedavi sürekli pozitif nazal havayolu basıncıdır. Ama bir gece uygulanmaması bir aylık tedavinin yararlı etkilerini tersine çevirir.

*** UYKU-APNE SENDROMU & TEDAVİ & AĞIZ İÇİ AYGIT:**

Günümüzde çok sayıda ağız içi aygıt vardır. Bunların bir bölümü yalnızca dili önde konumlandırarak, dolayısıyla da bu organın geriye kaçıp havayolunu kapatmasını engelleyerek etkili olmaktadır. Diğer bir grup ise mandibula 'yı önde konumlandırarak etki gösterirler. Mandibula 'nın öne transferi hyoid kemik, dil ve muhtemelen yumuşak damağın da öne kaymasına yol açarak üst havayolu çapının artmasına neden olmaktadır. Hyoid kemik-mandibula mesafesinin azalması genioid kas açısını değiştirerek bu kasa hyoid kemiği ve dolayısıyla dili öne çekmesinde mekanik avantaj sağlar. Dilin öne çekilmesini kolaylaştırmak için genioglossus kasının aktivitesi artırılabilir.

Ağız içi aygıtlar uyku sırasında ağzın aşırı açılmasını dolayısıyla hipofarinjeal kollapsı önleyebilmelidir. Bu amaçla yeterli tutuculuk özelliği olmalıdır. Temporomandibüler eklemlerde ve çene kaslarında en az rahatsızlık hissi vermelidir. İki taraflı dişlerin birbiriyle ilişkilerinin korunabilmesi için tüm dişlerin aygıtça iyi bir şekilde kavranması gerekir. Ağız içi aygıt minör çene hareketlerine izin vermelidir.

Aslında CPAP tedavisi apne-hipopne indeksini daha etkili bir şekilde azaltsa da hastalar ağız içi araçları daha çok tercih ederler. Ağız içi araçlar apne-hipopne indeksinin 5-20 arasında olduğu hafif olgularda tercih edilir (Goldberg R. Curr Opin Pulm Med 2000; 6: 496-500).

*** UYKU-APNE SENDROMU & TEDAVİ & CERRAHİ:**

Tıbbi tedaviye yanıt alınamayan olgularda cerrahi yöntemler denenir. Cerrahi tedavi hastaların ancak % 40-60 'ında faydalıdır. Başlıca cerrahik prosedürler: Uvulopalatofaringoplasti, laser assisted uvuloplasti, mandibular osteotomi, hyoid kemik elevasyonu, trakeostomi ve adenotonsillektomi 'dir. Uvuloplasti ciddi yan etkilere yol açabilir ve semptomların giderilmesinde her zaman başarılı sonuçlar vermediği için CPAP 'ın etkisiz kaldığı olgulara önerilmelidir. Maksillofasyal operasyonlar ise anatomisinin normalden saptığı, yada planlanan cerrahi müdahale sonucu fasyal estetiğin bozulmayacağı bireyler ile sınırlıdır. Uykuda ciddi hipoksemi gelişen veya ciddi kardiyak aritmileri olan, sağ kalp yetmezliği, konservatif tedaviye rağmen gün boyu sersemlik olanlara trakeostomi açılabilir. En çabuk ve kalıcı sonuçlar trakeostomiyle alınır. Ama bu işlemin pekçok komplikasyonu vardır. Kemik cerrahileri genellikle retrognati veya mikrognatisi olan hastalara önerilir (Goldberg R. Curr Opin Pulm Med 2000; 6: 496-500).

*** UYKU-APNE SENDROMU & TEDAVİ & CPAP:**

Nazal CPAP tedavisi esas olarak obstrüktif veya mikst tip uyku-apne sendromunda etkilidir. Santral apnelilere esas olarak nazal pozitif basınçlı ventilasyon önerilmektedir. Buna karşın hastaların % 25-50 'si CPAP tedavisine uyum göstermez. Kadınlarda ve sigara içenlerde ve klostrofobi olanlarda bu uyum daha azdır. CPAP 'ın yeterli olmadığı ilave solunum yetmezliği olan olgularda BİPAP etkili bir ventilasyonu sağlayabilir. Nazal CPAP kapsamına alınmayan hastalara kilo vermesi, alkol ve sedatiflerden uzak durması, supin pozisyonda uyumaması önerilmektedir. CPAP 'ta genellikle 5-10 cm.H₂O basınçları havayolunu açık tutmaya yetmektedir. İlk gözlenen etki apne, hipopne ve horlamanın ortadan kalkmasıdır. Hatta yıllardır çekilen gün içi uyuklama semptomları 1-2 günlük tedaviyle yok olabilir. Apneyle ilişkili kardiyak aritmiler ortadan kalkar. Ancak bazı olgularda panik atakları, ağız kuruluğu, konjunktivit, kronik sinüzit veya rinit gibi komplikasyonlara sebebiyet verebilir. Hastaların yarısına yakını CPAP tedavisine uyum gösterememektedirler (Bennett L et al. Thorax 1998; 53: S58-S64).

*** UYKU-APNE SENDROMU & TİP:**

Üç tip apne tanımlanmıştır: santral, obstrüktif ve mikst.

1-Santral apne: Hava akımının kesilmesi ile beraber herhangi bir solunum çabasının olmamasıdır.

2-Obstrüktif apne: Göğüs ve abdominal solunum çabasının devam etmesine rağmen hava akımının kesilmesidir.

3-Mikst tip apne: Başlangıçta solunum çabası yoktur ancak sonra hava akımı olmadan üst solunum yolu obstrüksiyonu nedeniyle solunum çabası başlar.

Hastaların çoğunda mikst apne görülmektedir. Bu durum uyku sırasında santral solunum merkezindeki fonksiyonel bir defektin üst solunum yolu ve inspiratuvar kas aktivitesini etkilediğini düşündürmektedir. Obstrüktif komponenti olmayan santral apne çok nadirdir. Ancak solunum kontrol merkezini tutan bazı santral sinir sistemi patolojilerinde görülür. Santral apnede inspiratuvar dürtü olmadığından diyafragmatik ve interkostal kas aktivitesi gözlenmez. Obstrüktif apnede ise orofarinks seviyesinde üst havayollarının aralıklı kapanması, inspiratuvar kasların kontraksiyonuna rağmen hava akımını keser.

Obstrüktif apneyi predispoze eden birkaç anatomik defekt tanımlanmıştır. Bunlar: tonsil veya adenoid hipertrofisi, büyük dil, çene anomalisi. Obstrüktif uyku-apneli hastaların çoğunun aşırı kilolu olması nedeniyle, obezitenin uyku sırasında farinjeal obstrüksiyonu arttırdığı düşünülmektedir. Bilgisayarlı tomografi çalışmalarında bu kişilerin bazılarında orofarinks düzeyinin diğer kişilere göre daha küçük olduğu ve çabuk kollabe olduğu gösterilmiştir.

*** UYKU & DUYU:**

Algısal düzeneklerin genel olarak baskılanmış olduğu değişik bir bilinç halidir. Tüm organizmalar sürekli bir uyarın bombardımanı altındadır. Uyarınların acı veren yönleri ilk başta çok daha yoğun algılandığı için uyku haz veren bir işlemdir.

*** UYKU & EVRE:**

Uykunun REM ve non-REM olmak üzere iki evresi vardır. Bu iki evre tipik olarak 90 dakikada bir tekrarlar.

REM uykusu sırasında nöronal aktivite ve göz hareketlerinde artış vardır. REM uykusu rüyaların görüldüğü evredir ve kişi bu evrede uyandırılırsa rüyasını açıkça hatırlar. Otonomik sinir sistemindeki flugtiyasyonlar kalp ve solunum hızına aynen yansır. REM uykusunda iskelet kasları tonüsü belirgin derecede düşer. İnterkostal kaslardaki aktivite azalması göğüs kafesi hareketlerinde paradoks hareketlerin ortaya çıkmasına neden olur. REM uykusu sırasında solunum karakteristik olarak düzensiz olup apne peryodlarıyla kesilebilir. Kişinin 7 saatlik uykusu sırasında 30 apne peryodu normal kabul edilir. Solunum hızında, ritminde ve derinliğindeki değişiklik alveoler ventilasyona yansır.

Uykunun solunum üzerindeki bu etkisi solunum kontrol mekanizmalarını ve savunma mekanizmalarını da değiştirir. REM uykusu sırasında ve non-REM uykusunun geç evrelerinde mukosiliyer klirens ve havayollarının koruyucu refleksleri azalır. Bunun sonucunda uyku sırasında üst solunum yolu sekresyonlarının bir kısmı aspire edilir. Uykunun dönemine bağlı olarak değişik derecelerde olmak üzere hiperkapni ve hipoksiye ventilatuvar yanıt azalır.

*** UYKU & EVRE & NON-REM:**

Non-REM uykusu 4 evreden oluşur ve evreler ilerledikçe uyku da derinleşir, EEG 'de beyin dalgaları yavaşlar. Uykunun başlaması ile non-REM uykusu boyunca giderek sempatik aktivite azalır, parasempatik aktivitenin devreye girmesi ile kalp hızı yavaşlar. Non-REM uykusu boyunca sistemik kan basıncı azalır, solunum sayısı ve derinliğinde sıklık artma-azalmalar ile periyodik solunum örneği ortaya çıkar. Yaşlılarda ise gerçek Cheyne-Stokes örneği vardır. Non-REM uykusunun derin döneminde solunum düzenli hale gelir, sağlıklı kişilerde non-REM uykusunun sonlarına doğru PaO₂ 'de azalma ve PCO₂ 'de artma görülür.

Non-REM uykusunun başında ARAS deşarjları azalırken, önbeyin bazalinde yerleşmiş olan "Arousal sistem" de aktif bir inhibisyon meydana gelir. Non-REM uykusunda ventilasyon ve torakoabdominal hareketler azalır. Ilımlı hipoksemi ve hiperkapni vardır. Tidal volüm düşer. Evre 1 ve 2 non-REM uykusunda periyodik solunum vardır. Yaşla birlikte bu solunum frekansı artar.

*** UYKU & EVRE & REM:**

Binoküler, senkron hızlı göz hareketleriyle karakterize olduğu için bu isim verilmiştir. REM uykusunda otonomik aktivite artmaktadır. Postural kas tonusu tipik olarak baskılanır. REM uykusunda rüya görülür. REM uykusu alt beyin sapındaki pontin retiküler formasyonca kontrol ediliyor gibi görünmektedir. REM uykusunda en dikkati çeken bulgulardan birisi ventilasyondaki varyabilitedir. Non-REM uykusuna göre solunum frekansı % 10-150 artarken tidal volüm % 0-44 oranında azalır. Bu irregüler solunum paterni 20 saniye süren apne dönemleriyle kesilmektedir.

*** UYKU & EVRE & REM & DAVRANIŞ BOZUKLUĞU:**

Normalde REM uykusu sırasında kaslarda atoni vardır. Atoni sürecinden beyin sapı sorumludur. Ancak REM uyku davranışı bozukluğunda atoni 'nin olmadığı dönemler görülür. Dorsal pontin alanda bilateral perilokus seruleus lezyonları olan kedilerde hastalık oluşmaktadır. REM uyku davranış bozukluğu genelde erkeklerde ve 60 yaşın üstünde görülür. Genellikle şiddet içeren, hastaya ve yakınlarına zarar verebilecek nitelikte motor davranış ile karakterizedir. Bazen şiddet içeren rüyalar nedeniyle hasta uyanmak zorunda kalır. Rüyalar genelde 2-10 dakika sürer. Trisiklik antidepresanlar, Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörleri de bu tabloya neden olabilir (Lee MK, Guilleminault C. Curr Treat Options Neurol 2002; 4: 113-20).

*** UYKU & SOLUNUM:**

Uykuda solunum kontrolü başlıca asid-baz ve oksijen kontrol sistemlerince regüle edilir. Uykuda dakika ventilasyonu % 10-15 azalır. PaCO₂ 3-8 mm.Hg artarken PaO₂ 20 mm.Hg azalır. Uykuda ventilasyonun azalmasından genel postural kas tonusundaki azalma sorumlu olabilir. Uyku sırasındaki transiyen hipoksemi epizodları sleep-apne 'ye bağlı değildir. Daha çok hipopne ile ilişkilidir ve sıklıkla REM uykusu sırasında görülür.

*** UYUM:**

İnsan çevreye uymaktansa çevreyi kendine uydurur.

*** UZAY:**

Yeryüzünden itibaren 190-220 km. yükseklikte başlar. Bu seviyede atmosferin sürtünme özellikleri hemen hemen kaybolmuştur. 2000 km. üzerindeki bölgeye egzozfer denir ki burası adeta bir vakum gibidir. 1 ml 'de 1 gaz molekülü bulunur. Atmosferi geçmek için 40.000 km/sa. ve uzayda yörüngeye oturmak için 30.000 km/sa. hız gerekir.

*** UZAY & BİYOLOJİ:**

Kan, beyin ve elastik dokular yüksek hızdan aşırı derecede etkilenir. Uzayda kalp atımı artar ve arteriyel tansiyon düşer. Kas azotunda % 5-10 'luk azalma, kemiklerde demineralizasyon meydana gelir. Aynı işi yapabilmek için kalp gücünde % 20-70 oranında azalma ortaya çıkar. Yerçekiminin ortadan kalkmasıyla baş ağrısı, dalgınlık, sersemlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, uykusuzluk, dezorientasyon görülür. Eritrosit volümü uzayda kalma süresi uzadıkça azalır. Örneğin 8 günlük uçuşta % 20, 14 günlük uçuşta % 40 düşer.

*** ÜLSER:**

Dekubitus ülserleri ağrısızdır. Oysa tüberküloz ülserinin kenarları mor, altı oyuk (dekolle) ve ağrılıdır. Ülserin tabanı mavimsi ve sıhhsiz görünüyorsa tüberküloz ülseri olabilir. Nekroz hızlı ve iyileşme yoksa ülser zımbayla delinmiş gibi bir görünüm alır. Peptik ülser zımbayla delinmiş gibi başlar. Kronikleşince kenarları yuvarlak ve kalkık olur. Akut stres ülseri, iri, zımbayla delinmiş gibidir. Varis ülseri bacağın 1/3 altında iç malleol civarındadır.

Yuvarlak ve kalkık kenarlı duodenum ülseri radyogramda "Hampton belirtisi" olarak kendini gösterir. Ülserin kenarları yuvarlak ve kalkıksa devamlı iyileşme olduğunu gösterir.

Ülserin tabanı kahverengi-gri ise ölü dokunun varlığını gösterir. Derinin tüm katları nekroze olmuştur. Ülser tabanı genellikle kirli kırmızı renkte granülasyon dokusuyla kaplıdır. Ülserin tabanında granülasyon dokusu yoksa "iskemik ülser" olabilir. İskemik ülserler, enfeksiyon yoksa soğuktur. Ülserin dibi oyuksa ülserde enfeksiyon başladığını gösterir.

*** ÜLSER & NÖROPATİK:**

Ağrısız bir ülserdir. Ülser çevresinin rengi ve kanlanması normaldir. Nöron yaralanması, sryngomyeli, lepra, tabes dorsalis, diyabette nöropatik ülser görülebilir.

*** ÜRE:**

% 75 'i idrarla, % 25 'i feçesle atılır.

*** ÜREMİ:**

Cilt kuru, hemoraji odakları var olabilir. Cilt saman sarısı renkte veya üre kristallerinin olduğu yerlerde beyaz renktedir. Üremide steril perikardit olabilir. Yaşlılarda üremi barsak tıkanmasına benzer belirti verir. Üreminin ileri evrelerinde, üre peritonla atıldığı için peritonu tahriş ederek ağrı, bulantı ve kusmaya yol açabilir. Üremide trombosit fonksiyon bozukluğu olduğu için hemorajik diyet vardır ve bu yüzden bu olgulara ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmamalıdır.

*** ÜRETER:**

Sağda uterusu daha yakındır. Üreter, isthmusun 1-1.5 cm. yakınında arteria uterina ile çaprazlaşır.

*** ÜRETRA:**

Paraüretral bezlere gonokoklar yerleşirse tek tedavi kanalların egsizyonudur. Bu bezlerin enfeksiyonuna bağlı subüretral divertiküller oluşabilir.

*** ÜRETRAL AKINTI:**

Üretral akıntı gonorede bol miktarda ve pürülan niteliktedir. Nongonokoksik üretritlerde ise berrak olmakla birlikte kesin tanı mikrobiyolojik incelemeyle konulur. Diğer yandan % 15-58 olguda Neisseria gonorrhoeae ile Chlamydia trachomatis beraberdir. Gonorede semptomatik erkeklerin üretral akıntı örneğinin Gram boyalı preparatlarında polimorfnüveli lökositler içinde ve çevresinde Gram-negatif kahve çekirdeği şeklinde diplokokların görülmesi % 90 oranında tanı koydurtucudur. Akıntı materyali Neisseria gonorrhoeae için selektif besiyerine (çikolata agar, Thayer Martin agar) ekilmelidir.

Chlamydia enfeksiyonlarının tanısında ajanın hücre kültürlerinde üretilmesi altın standarttır. Hücre içinde yerleşen mikroorganizmalar olmaları nedeniyle kültür için akıntı değil, epitel kazıntı materyali kullanılmalıdır. Bununla beraber kültür yöntemi zaman alıcı, zahmetli ve pahalı olduğundan pratikte en çok antijeni saptamaya yönelik direkt immünofluoresan veya ELISA gibi yöntemler kullanılmaktadır.

*** ÜRETRİT:**

Nongonokoksik üretritte % 10 pürülan akıntı olurken gonokoksik üretritte bu oran % 75 'dir. Gonore % 23, nongonokoksik üretrit % 42, postgonokoksik üretrit % 58 Chlamidia trachomatis ile beraberdir. Gonokoksik üretrit 2-8 günde, nongonokoksik üretrit 10-20 günde oluşur. Nongonokoksik üretritte doxycyclin, kinolonlardan daha etkilidir. Gonokoklarda ise tek doz kinolonun bile yeterli olacağı söylenmektedir.

* ÜRİNER ENFEKSİYON:

Cinsel aktivitesi olan kadınlarda idrar yolu enfeksiyonları daha sıktır. Çünkü cinsel ilişki sırasında bakteriler üretraya doğru itilir.

* ÜROKİNAZ:

Tripsin benzeri proteaz gibi davranan çift zincirli bir glikoproteindir. S1 (32.000) ve S2 (54.000) şeklinde 2 moleküler formda bulunur. S2 'nin proteolitik degradasyonu S1 oluşur. İnsan idrarı ve embriyon böbrek hücre kültürlerinden elde edilen ürokinaz nonantijeniktir. Ürokinaz plazminojenin direkt aktivatörüdür. Plazminojendeki 560 arjinin-561 valin bağına parçalayarak plazmin oluşturur. Ürokinaz fibrin spesifik değildir. Fibrine bağlı olduğu gibi dolaşımdaki plazminojeni de aktive eder. Bu nedenle alfa-2 antiplazmin düzeyi düşerse fibrinolitik sistemin sistemik aktivasyonunu da indükler. İntravenöz infüzyon şeklinde verildiğinde hızla karaciğer tarafından inaktive edilir. İnsanda serum yarılanma ömrü 20 dakikadır. Uygulama sonrası plazminojen düzeyindeki düşüklük 12-24 saat boyunca devam edebilir. Ürokinaz alan olgularda arter ponsiyonu yapılmışsa 30 dakika kompres yapılmalıdır. Olguların % 2-3 'nde ateş görülür.

* ÜROKİNAZ & DOZ:

- A) DÜŞÜK DOZAJ: Tek bolus olarak 15.000-20.000 Ü/kg. kullanılır.
- B) ORTA DOZAJ: 12-24 saat boyunca 1600-2700 Ü/kg/saat infüzyon yapılır. Total ürokinaz dozu 35.000-48.000 Ü/kg 'dır.
- C) YÜKSEK DOZAJ: 12-24 saat boyunca 4400 Ü/kg 'lık infüzyon yapılır. Bazı ekollerde 4400 Ü/kg 'lık yükleme dozu da vardır. Total ürokinaz dozu 50.000 Ü/kg 'ın üzerindedir.

* ÜRTİKER:

Sert, eritematöz, sınırları belirli ve epidermisten kabarık, kaşıntılı lezyonlardır. Toplumun yaklaşık % 15-20 'sinin hayatlarının bir döneminde ürtiker ortaya çıkmaktadır. 6 haftadan kısa bir dönemde iyileşen ürtiker "akut", 6 haftadan uzun süren ise "kronik" olarak adlandırılır.

En sık ürtikere yol açan ilaçlar penisilin ve nonsteroid anti-enflamatuvarlardır. Ürtikerler genellikle 24 saatten fazla kalmazlar ve lezyonlar gezicidir. Vücudun değişik bölgelerinde 2 hafta süreyle görülebilirler. Her bir lezyonun 24 saatten fazla sürmesi veya lezyonların 2 haftanın üzerinde devamlılık göstermesi halinde vaskülit, serum hastalığı, eritema multiforme gibi bir başka tanı düşünülmelidir. Ürtiker serum hastalığının bir belirtisi ise, ilaca maruz kalıktan 1-3 hafta sonra ortaya çıkar.

* ÜST HAVAYOLU DİRENCİ ARTIŞI SENDROMU:

Apne veya hipopneye yol açmadan, üst solunum yolunda direnç artışı sonucu intratorasik basınçta belirgin artış ile seyreden ve kısa süreli arousal 'lar ile sonlanan, gündüz aşırı uyku eğilimiyle karakterize klinik durumdur.

* VAGOTOMİ & KOMPLİKASYON:

Supraselektif vagatomide özefagus dalları da kesildiği için özefajeal reflü, özefajit, postoperatuvar spastik disfaji ve hiss açısında bozulma oluşabilir. Supraselektif gastrik vagatomide pylorik spazm ve antral spazm olmaz.

Selektif gastrik vagatomide coeliak ve hepatik plexuslar korunur. Standart vagotomi sonrası antral motilite bozulur, pylorik spazm meydana gelir. Vagotomi diyareye yol açar. Vagotomiden sonra safra dökülmesinde anomali oluşur ve kolelitiazis riski 2-3 kat artar. Vagotomi, anormal bir alveolar yüzey gerilimine yol açar.

Bilateral vagotomi, pnömotoraks, masif plevral efüzyon gibi ileri derecede akciğerin sönmesi durumlarında ortaya çıkan hiperventilasyonu önler.

* VAJİNA & AGENEZİS:

1/5000 görülür.

* VAJİNA & AKINTI:

Kadınlarda menstrüel siklus, gebelik, ovulasyon öncesi dönemde ve oral kontraseptif kullanımı gibi nedenlerle fizyolojik olarak, vajinal epitelin dökülmesinden kaynaklanan fizyolojik, berrak, kokosuz, homojen bir akıntı olabilir.

Trikomonal vajinitte akıntı % 20 köpüklü, % 25 sarı-yeşil renklidir, koku olmayabilir. Olguların % 20 'sinde dizüri vardır. Fizik muayenede labiyal eritemler görülebilir. Candidal vaginitte akıntı beyaz, peynirimsi gibidir. Bakteriyel vulvovajinitte ise gri-beyaz renkli homojen bir görünüm saptanabilir. Vajina sekretinin pH 'ını ölçmek için turnusol kağıdı kullanılabilir.

*** VAJİNA & ANATOMİ:**

Vajina 7-8 cm. uzunluğunda, 2-3 cm. genişliğindedir. Vajinanın en derin olduğu yer arka fornix'tir. Nulliparda vajina ön duvarı mukozası "arbor vitae" görünümündedir. Vajina aşağı tarafta kırmızı iken portio 'ya doğru solar. Vajina önden arkaya, aşağıdan yukarıya doğru uzanır.

İntraoitus vajin, vajinanın en dar yeridir. İntraoitus vajin muskulus bulbokavernozus tarafından iki yandan halka şeklinde sarılmıştır. Üstelik çevresi bağ dokusu ve diyafragma ürogenitale ile çevrili olduğu için esneyemez. Buraya "constrictor cunni" denir.

Vajin üst kısmı daha hareketlidir. Önde üretra ve mesane fundusu ile arkada rektum ile sıkı komşuluktur. Rektumdaki feçes kitleleri vajina arka duvarını itip tümör imajı verebilirler.

*** VAJİNA & CANDİDA:**

Ovaryal siklusları normal olarak devam eden farelerde Candida albicans kolonizasyonu meydana gelmezken ooforektomi yapılmış ve sürekli olarak östrojen desteğinde olanlarda bu mantar ile enfeksiyon oluşmaktadır. Candida albicans 'ın bulunduğu hastaların vajinal kültürlerinde Neisseria gonorrhoeae 'nin üretilmemesi nedeniyle bir anti-Neisseria faktörü aranmaktadır.

*** VAJİNA & FİZYOLOJİ:**

Doğumdan sonra rugalar yassılaşır. Doğumda rugalar vajinanın uzamasını ve genişlemesini temin ederler. Rugalar kavernoöz doku içermez.

Vajinanın kornifikasyonu östrojen etkinliğinin bir göstergesidir. Vajinada % 30-40 streptokok agalaktia taşıyıcılığı vardır. Gebelikte venöz hiperemi yüzünden vajina livid bir renk alır.

*** VAJİNA & FLORA:**

Vajinal floradaki aerobik ve anaerobik mikroorganizmaları komensal ve patojen olarak ikiye ayırmak mümkündür. Komensal mikroorganizmalardan Lactobacillus acidophilus dominant konumdur. Bu bakteri laktik asit üreterek vajinal pH 'ın 3.8-4.2 arasında tutulmasını sağlamakta, laktobasillerin aerobik türleri tarafından üretilen hidrojen peroksit ise diğer mikroorganizmalar için toksik bir ortam yaratmaktadır. Östrojenin etkisiyle epiteldeki glikojen miktarı artmakta ve böylece laktobasiller için gereken substrat miktarı çoğalmaktadır. Vajinal mikro-ortamın bir özelliği de düşük oksidoredüksiyon potansiyaline sahip olmasıdır.

*** VAJİNA & HİSTOLOJİ:**

Vajinada bez yoktur. Bununla beraber vajenin tunika mukoza hücreleri ölünce kendilerini beyaz süt kıvamında bir salgı ile belli ederler. Salgı, epitel transüstasyonuna bağlıdır. Vajin stroması bol lenfoid hücre içerir. Elastik lifler de bol olduğundan vajina esnektir. Vajina yanlarında zengin sinir pleksusları vardır. Vajin ön duvarı fundus vesicae ile çok gevşek bir bağ dokusuyla bağlanmıştır. İntraoitus vajinde çizgili kas lifleri vardır: Sfincter vajina.

*** VAJİNA & KANAMA:**

Cinsi olgunluk çağı kanamaları:

- 1) Bozulmuş gebelik
- 2) Kanseri, polip, erezyon
- 3) Tüberküloz, sifilis ülseri, tifus, grip, kolera, kızıl
- 4) Condylom
- 5) Vulva egzeması
- 6) Myom: özellikle submüköz myomun kanama eğilimi daha yüksektir.
- 7) Septik süreç, eklem hastalıkları

- 8) Adneksit,endometrit,kolpit
- 9) Kan hastalıkları (lösemi)
- 10) Retrofleksio, uterus damarlarında staz yaparak kanamaya neden olur.
- 11) Mensten sonra 10-12. günde olan ve 1-2 gün süren kanama östrojen düşüklüğüne bağlıdır.

Postmenapozal kanamanın % 60 nedeni malinyitedir ve en sık neden endometriyum karsinomudur. Kan kötü kokuyorsa nekrotik bir olay var, demektir. Postmenapozal bir folikül olgunlaşıp persiste olursa kistik glandüler hiperplaziye yol açar. Bu mukozanın nekrozu vajinal kanamaya neden olur. Diğer postmenapozal kanama nedenleri ağır kaldırma, coitus, peser (halka) kullanımı, colpitis, vajin içini yıkama gibi lokal nedenlerden hipertansiyon gibi sistemik nedenlere kadar gider.

*** VAJİNA & OLGUNLUK:**

Parabazal/intermediyer/süperfisyal hücrelerin oranına göre olgunluk derecelendirmesi yapılır. Yenidoğan ve hamile kadında vajina olgunluğu: 0/95/5 gibidir. Yeni doğmuş bebekte birkaç hafta sonra vajina olgunluğu 100/0/0 veya 70/30/0 'a döner, yani perimenarşiyal peryodun başlangıcına kadar vajinada süperfisyal hücre yoktur. Reprodüktif peryotta vajina olgunluğu 0/70/30 veya 0/40/60 gibidir. Enfeksiyon olursa 33/34/33 bulunabilir. Fetüs ölürse bunun işareti, doğum sonrası örneğine benzer, şiddetli bir sola kaymadır: 100/0/0 . Süperfisyal hücreler östrojenik uyarının kanıtıdır. Adetler kesildikten sonra vajin epitel 0/100/0 'a doğru ilerler. Enfeksiyon veya egzogen östrojen yoksa postmenapozal peryotta anlamlı sayıda süperfisyal hücrelerin varlığı anormaldir. Vajinal dermatoz, kronik enflamatuvar süreç (procidentia), lökoplaki, malinyite aranmalıdır.

*** VAJİNA & SMEAR:**

Çocukta ve yaşlıda smear, yalnızca vajinal kubbeden alınır. Yetişkinlerde vajina dışı duvarı orta kısmından yapılır. Vajin süperfisyal hücreleri hipermatür olabilir. Bu durumda çekirdeklerini kaybederler. İritasyon, neoplazi, yüksek östrojen, ilaca aşırı duyarlılık, testiküler feminizasyon durumlarında vajina epitelinde hipermatürasyon görülebilir.

*** VAKS: (bal mumu)**

Yüksek molekül ağırlıklı bazı alkollerin yağ asitleriyle yaptığı esterlerdir. Mikobakterilerin vaksları ise yüksek molekül ağırlıklı yağ asitleri ve karbonhidratların esterleridir. Bu karbonhidratlar çoğunlukla polisakkarittir ve kuvvetli antijenik etkileri vardır.

*** VALSALVA MANEVRASI:**

Direnç karşı zorlu ekspirasyon yapmaya valsalva manevrası denir.

*** VALSARTAN:**

Anjiyotensin-II reseptör antagonistidir. Uyuşukluk, karın ağrısı, öksürük, ishal ve ödem yapabilir.

*** VALVULOPLASTİ:**

Ancak aktif romatizmal pankardit varsa kontendikedir. Mekanik protezli kişide antikoagülana rağmen trombüs riski ilk yıl % 5-7 'dir. Mitral yetmezliğinde Kay türü valvuloplasti, Carpentiere ve duran halkaları takılabilir. Aort kapak replasmanı için % 2-10, mitral kapak replasmanı için % 3-22 arasında mortalite bildirilmiştir. Başka bir çalışmada romatizmal mitral kapak hastalığında % 12, iskemik valvüler lezyonlarda % 25 mortalite bildirilmiştir. İskemik orjinli mitral kapak yetmezliği enfarktüsü takiben % 1 oranında görülen bir komplikasyondur. Papiller kas rüptürü-disfonksiyonu veya sol ventriküler dilatasyonun kapak ringine kadar ulaşmasına bağlıdır. Papiller kas rüptürü genellikle enfarktüsden sonraki 1. haftada olur. Mitral yetmezliğin geç ortaya çıkması sessiz reinfarkt düşündürür. Anterior papiller kas rüptüründe anterolateral myokard enfarktüsü geçirilmiştir.

*** VAN DER WAALS KATILARI:**

Bu katıların erime ve kaynama noktaları, molekülü oluşturan atomların kütle numaralarıyla orantılı olarak artar. Soygazlar, halojenler, O₂, H₂, CO₂, N₂ bu gruba girerler.

*** VAN DER WAALS KUVVETİ:**

Moleküllerin kinetik aktivitesine karşı gelen bir kuvvettir. Bu kuvvet moleküllerin birbirlerini karşılıklı olarak çekmeleri ve bu nedenle birbirlerine yaklaşmaya çalışmalarını gerektiren kuvvettir. Bu kuvvet ısıdan etkilenmez.

*** VANKOMİSİN:**

Streptomyces 'lerden elde edilen yüksek molekül ağırlıklı bir glikopeptid antibiyotiktir.

*** VANKOMİSİN & FARMAKOKİNETİK:**

Gastrointestinal sistemden anlamlı bir emilimi yoktur. İntramusküler enjeksiyonu ağırlıdır. Yarılanma ömrü 6 saattir. Vankomisin başlıca glomerüler filtrasyonla atılır. Böbrek yetmezliği olanlarda kısmen karaciğerde metabolize olur.

*** VANKOMİSİN & MEKANİZMA:**

3 farklı etki mekanizması vardır:

- 1) Bölünmekte olan bakterilerde hücre duvarı sentezini inhibe eder.
- 2) Sitoplazmik membranın yapısını bozar.
- 3) RNA sentezini durdurur.

Multipl etki mekanizması olduğu için rezistans oluşumu düşük derecededir. Stafilococcus aureus ve epidermidise karşı kullanılır. Stafilococcus aureus 'a karşı aminoglikozidlerle sinerjistik, Stafilococcus epidermidise karşı sefazolin ve rifampisin ile sinerjistikdir. Tartışmalı olmakla beraber vankomisin + rifampisin kombinasyonu Stafilococcus aureus 'a karşı antagonistik etkili olduğu söylenmektedir.

*** VANKOMİSİN & SPEKTRUM:**

Gram(+) 'lere etkili dar spektrumu vardır. 1950 'lerden beri kullanılmaktadır. Vankomisin asidik bir madde olup bakterisit etkilidir. Clostridium difficile 'yi de içeren pek çok anaeroba etkilidir. Bununla birlikte Gram-negatif 'lere pek etkili değildir. Streptococcus pyogenes ve pneumonia, B grubu streptokoklara, Corynebacterium JK 'ye oldukça etkilidir. Pseudomembranöz enterokolitte oral yoldan kullanılır.

*** VANKOMİSİN & YAN ETKİ:**

Vankomisin 100-250 cc. serum içinde eritildikten sonra 30-60 dakikada verilmelidir. Hızlı verilirse bazofil lökosit ve mastositlerden histamin liberasyonuna yol açar. Buna bağlı olarak ateş basması, yüz ve boyunda kızarıklık (red neck sendromu) meydana gelir. Tedavide önce 750-1 gram ile bir yükleme dozu yapıp 500 mg. flk (4x1) ile devam edilir. Clostridium difficile 'ye bağlı kolitte doz per oral 4 x 125 mg 'dır.

Yan etkiler: ototoksisite, nefrotoksisite, nötropeni, ilaç erüpsiyonu, ateş, flebittir. En önemli yan etkisi 8. sinir hasarına bağlı sağırliktır. Öncesinde tinnitus oluşabilir. Reversibl nötropeni yapabilir. İlacın ekstrasvazasyonu lokal doku nekrozuna yol açar.

*** VARİCELLA & KLİNİK:**

Enfeksiyon ortalama 2 haftalık enkübasyon peryodundan sonra ortaya çıkmakta ve lezyonlar tipik olarak epidermisi bazan da dermisi tutmaktadır.

Lezyonlar polimorfiktir. Santralden perifer giden pleomorfik döküntü, kaşıntı vardır. Oysa çiçek hastalığı periferden santrale doğru ilerler. Makül → Papül → Vezikül → Bül işlemi 8 saatte tamamlanır. 10 gün içinde döküntüler kaybolur. Deskuvamasyon ve döküntülerin beraber olduğu dönem en bulaşıcı dönemdir. Sadece deskuvamasyon varsa hastalık geçmiştir.

Herpes zooster dermatom plaklarında yerleşip şiddetli ağrılara yol açar. Zona hastalığında deride yanma olur. Ardından şiddetli ağrı gelir. Bunu kızarıklık ve daha sonra da döküntü izler. Tedavide zoovirax (acyclovir) kullanılır.

*** VARİCELLA & KOMPLİKASYON:**

Çocuklarda hastalık şifa ile sonuçlanırken erişkinlerde genellikle sistemik tutulum gözlenmekte ve tabloya pnömoni, hepatit ve meningoensefalit gibi komplikasyonlar eşlik etmektedir. Postnatal ilk 5 gün içinde alınırsa hastalık progressif seyrederek, özellikle akciğeri tutar ve % 30 lethaldir. Guillant-Barré

sendromu, intersisyal pnömoni, menenjit başlıca komplikasyonlardır. Aspirin verilirse Reye sendromu oluşabilir.

*** VARİCELLA & PNÖMONİ:**

Erişkinlerde % 15-30 oranında görülür ve % 15 oranında ölümle sonuçlanır. Çocuklarda varicella 'nın akciğer tutulması % 4-14 iken erişkinlerde % 15-50 'dir. Erişkin çağında görülen varicella pnömonilerinin % 90 'ı 19 yaşın üstündedir. Olguların % 75 'i 30-50 yaş arasındadır.

Akciğer belirtileri genellikle döküntülerden 2-5 gün sonra başlar. Balgam pürülan değildir. İyileşme deri lezyonlarıyla aynı anda başlar. Histopatolojik olarak multifokal hemorajik koagülasyon nekrozu, tipik cowdry A ve full tip intranükleer inklüzyon cisimcikleri izlenir. Tedavide asiklovir kullanılır. Varicella pnömonisi gebelerde ağır seyreder.

Radyolojik olarak 1-10 mm. arasında değişen diffüz nodüler patern vakaların hemen hepsinde görülür. Yayılım daha ziyade periferdedir. Varicella pnömonisi, birleşme eğilimi gösteren yaygın parankimal konsolidasyonlarla karakterize fulminan pnömoni yapmaktadır. Akut evredeki varicella pnömonisi tüylü infiltrasyon gösterirken rezidüel lezyonlar sıklıkla ayrı ve içinde kalsiyum zerrecikleri içeren nodüllerdir. Radyografik iyileşme 9. günden birkaç aya kadar uzanır. İyileşmeden sonra akciğer alanlarında yaygın miliyer kalsifikasyonlar kalabilir. Varicella pnömonisi hiler lenf bezlerinde sekel kalsifikasyon bırakmaz. Yalnız aktif hastalık döneminde hiler lenfadenopati, plevral efüzyon ve peribronşiyal infiltrasyon görülebilir.

Tedavide asiklovir (14 gün süreyle 10 mg/kg, 3x1), vidarabin 'den daha etkilidir. Ancak asiklovir 'in oral yolla kullanımı etkili olmamaktadır, mutlaka parenteral kullanılmalıdır. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda hem adenozin hem de asiklovir etkilidir (Karasu I ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1999; 13: 44-50). Varicella pnömonisinde mortalite % 15 gibidir. Varicella pnömonisi saptanan kanserli çocukların % 48 'inde mm³ 'de 500 'ün altında, yaygın akciğer tutulumu olanlarda 100/mm³ 'ün altında lenfosit saptanmıştır (Feldman S. Chest 1994; 106: 22-7).

*** VARİCELLA ZOOSTER:**

Özellikle çocukluk çağında, kış sonu ve ilkbahar başlangıcında epidemiler yapan çok bulaşıcı bir Herpes virusudur. Primer olarak bu virusla ortaya çıkan ve yaygın cilt bulgularının hemen her zaman ön planda olduğu klinik tabloya VARİCELLA, latent varicella enfeksiyonunun reaktivasyonu sonucu genellikle unilateral, ağrılı cilt lezyonlarıyla karakterize tabloya ise HERPES ZOOSTER enfeksiyonu denilmektedir.

*** VARİKOSEL:**

Skrotum içindeki pleksus pampiniformis 'teki venlerin varisleşmesidir. Varikosel infantil erkeklerde en yaygın bulgudur. Spermatik venlerdeki kapakçıkların yetersizliği veya yokluğu nedeniyle kanın geriye kaçışından kaynaklanır. Sol tarafta internal spermatik venin uzun vertikal yönü varikoselin solda daha fazla görülmesine neden olur: (% 90). Sol varikosel, erkekte en sık görülen infertilite nedeni olup cerrahik olarak düzeltilmesi mümkündür.

Önceden bilateral varikoselin nadir olduğu düşünülmesine rağmen, yeni tanısal girişimler bilateral varikoselin % 40 'dan fazla olabileceğini göstermiştir.

*** VARİKOSEL & FREKANS:**

Adült popülasyonda varikosel insidansı % 10-15, infertil olanlarda % 21-41 civarındadır.

*** VARİKOSEL & KOMPLİKASYON:**

Sol varikosel erkeklerde bilateral testiküler hasar oluşturabilir. Varikosel leydig hücre fonksiyonunu bozar ve 30 yaş üzerindeki erkeklerde testosteron konsantrasyonunu azaltır.

*** VARİKOSELEKTOMİ:**

Günümüzde erkek infertilitesi için uygulanan en yaygın cerrahi işlem varikoselektomidir. Varikoselektomiden sonra semen kalitesinde % 60-70 'lik düzelme olur ve gebelik % 20-40 olguda elde edilir.

*** VARİS & KLİNİK:**

Varis, venlerin genişlemesi, kıvrılması, uzamasıdır. Derin ven trombozu ve arteriyovenöz fistül sekonder varis oluşumuna yol açar. Şişman, oral kontraseptif kullanan kadınlarda varis sıktır. Bacakta varis en çok vena saphena magna 'da görülür. Variste venler önce yumuşaktır. Daha sonra yer yer sertleşir. Hatta taş gibi sertlikler (flebolit) ele gelebilir. Varis şişlikleri redüktibldir. Deriye yapışık olabilir veya olmayabilir. Kronik variste deride hemosiderin oturmasına bağlı pigmentasyon artışı görülebilir. Varisli ayakta durursa parmak uçları kızarır.

*** VARİS & KOMPLİKASYON:**

Alt ekstremitedeki venöz kan % 85-90 derin venlerle (vena femoralis, vena poplitea) gider. Valvül kompetansı ve adale kontraksiyonu venöz kan akımına yardımcıdır. Ayak venlerinin hidrostatik basıncı ayakta 130 cm.H₂O iken yürürken 75 cm.H₂O 'ya kadar düşer. Varisde bu 100 cm.H₂O, posttromboflebitik sendromda 120 cm.H₂O olmaktadır.

Varis komplikasyonları: Kanama, staz, enfeksiyon, sellülitir. Varis operasyonundan sonra % 10 nüks olur.

*** VARİS & ÖZEFAGUS & SKLEROTERAPİ:**

Özefagus varis kanamalarında sodium morrhuate, sodium tetradecyl sulfate ve etanolamin oleate ile skleroterapi yapılmaktadır. Bu preparatlardan birinden 1 cc tek uygulamada 15-20 enjeksiyonla varis içine yada çevresine verilir.

Mayo klinikte yapılan bir çalışmada skleroterapi yapılan hastaların % 85 kadarında ilk 24 saatte akciğer grafisinde patolojik bulgular görüldüğü, bunların % 25 'inin plörezi, % 33 'ünün mediastinal genişleme, % 12 'sinin atelektazi, % 9 'unun parankimal infiltrasyon olduğu bildirilmiştir. Edling ve Bacon çeşitli serilerde plörezi gelişiminin % 0-50 arasında olduğunu ve bunların sadece % 3 'ünün masif olduğunu bildirmişlerdir. Cannors ve arkadaşları hastaların % 23 'ünde plöritik göğüs ağrısı, % 40 'ında ateş ve yaklaşık yarısında plörezi bildirmiştir. Enjeksiyonda kullanılan etken madde miktarı arttıkça plörezi olasılığı artar.

Skleroterapiye bağlı mediastinitis ve mediastende genişleme görülebilir. Ateş ve göğüs ağrısı 24 saatten uzun sürenlerde mediastinitis akla gelmelidir. Mediastinit tanısında azygoesophageal refleksiyon 'un sağ hemitoraksa deviasyonu, periaortik çizginin silinmesi, superior özofajeal recessus 'un yer değiştirmesi önemlidir.

*** VARİS & TEDAVİ:**

Küçük varislere % 3 'lük sodyum tetradesil sülfat sklerozan madde olarak verilebilir. Ama nüks sıktır. Varis operasyonunda yüzeyel venlerin tümü çıkartılıp 6 ay elevasyon uygulanır.

*** VARİS & ÜLSER:**

Yüzeyel ven varisleri ülserleşebilir veya derin ven trombozu nedeniyle obstrüksiyon oluşunca ülser meydana gelebilir. Varis ülserleri, bacağın iç yüzü alt yarısında, malleollerini birleştiren çizginin yukarısındadır. Önce sıyrık şeklindeyken yavaş yavaş yayılır. Kenarları belirgin, düzgün, dikine oyulmuş tarzda bir ülserdir. Varis ülseri, fascia 'yı geçmez. Bulanık bir serozite gelebilir. Dibi, az çok girintili-çukurlu, cansız, sincabi renktedir. Ülser etrafındaki deri sert, egzamalaşmış, koyu esmer veya mor renkte ise bu durumda LİPODERMOSKLEROZ 'dan bahsedilir. Varis ülseri üzerinde genelde Candida gelişir. Kronik varis ülserinin kenarı kabarıp kalınlaşırsa MARJOLİN ÜLSER gelişiyor olabilir. Varis ülseri bacağın 1/3 altında iç malleol civarındadır.

*** VARYANT ANJİNA:**

Prinzmetal 1956 'da varyant anjinayı tanımladı.

*** VAQUEZ 'İN ŞOSE BELİRTİSİ:**

Hasta bacağına aşağı sarkıtınca ayak, bileğe kadar kızarır. Bu kızarıklık ne kadar geç olursa ve ne kadar şiddetliyse arter o kadar yetersizdir. Hasta ayaklarını düz olarak uzatırsa kızarıklık 10 saniyeden önce geçmelidir. Geçmiyorsa arter iyi çalışmıyor, demektir.

*** VASKÜLER & ADDRESSİN:**

Lenfositleri ektranodal dokuya veya organ spesifik lenf düğümlerine yönlendiren endotel hücrelerinin üzerinde bulunan glikoproteinlerdir.

*** VASKÜLER & DÜZ KAS & HETEROJENİTE:**

Vasküler düz kasların morfolojik ve fizyolojik olarak heterojen oldukları bilinmektedir. Uzun-ışığı olanların epitelooid olanlara göre membran potansiyelinin daha az negatif olduğu; vazokonstriktör ajanlara maruz kaldıklarında her ikisinde de intrasellüler kalsiyumun arttığı ama ışığı olanların bu esnada depolarize, epitelooid olanların ise hiperpolarize olduğu gösterilmiştir (Neylon C, Circ Res 1994; 75: 733-41). Tıpkı bunun gibi kronik hipoksida de tek bir (metavinculin-negatif) vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon olduğu öne sürülmüştür (Wohrley J, J Clin Invest 1995; 96: 273-81).

*** VASKÜLER RİNG:**

Yenidoğan bebekte disfaji, dispne, boğulma, sürekli stridor, siyanoz nöbetleri olur. Fötal hayatta 6. branşiyal arkusun körelmemesi nedeniyle oluşan vasküler ringler trakea ve özefagusu sıkıştırır. Altıncı branşiyal arkus krikoid kıkırdağı oluşturmaktadır.

*** VASKÜLİT:**

Sistemik vaskülitlerin çoğu immün kompleksler aracılığıyla ortaya çıkar. Kanda serbestçe dolaşan immün kompleksler antijen fazlalığında damar duvarına çökerek kompleman aktivasyonuna neden olurlar. Kompleman aktivasyonu nötrofilleri çeker ve nötrofillerden açığa çıkan lizozomal enzimler damar duvarında hasara yol açarlar. Penisilin, sülfonamid, tiyourasil, hidantoin, iyodürler, allopürinol vaskülite yol açabilir. Vaskülitte ateş, halsizlik, myalji, anoreksi gibi sistemik bulguların yanında glomerülo nefrit, artrit, gastrointestinal kanama, pulmoner infiltrasyon, periferik nöropati gibi tablolar gelişebilir. Vaskülitik sendromda deri sıklıkla tutulur. Yalnız poliarteritis nodoza, Churg-Strauss allerjik granülomatozisi, Wegener granülomatozisi, lenfomatoid granülomatozis gibi sistemik nekrotizan vaskülitlerde cilt tutulması yaygın değildir.

Ciltte klasik vaskülitik lezyon, keskin sınırlı, parlak kırmızı, çeşitli boyutlarda ve özellikle bacağın alt kısımları ile ayak bileğinde ve kalçada simetrik yerleşen purpurik döküntülerdir.

*** VASKÜLİT & NEFRİT:**

Vaskülitler (poliarteritis nodoza, Wegener Granülomatozusu gibi) normal kompleman düzeyli sekonder nefritik sendrom yaparlar. Sistemik vaskülitlerin seyrinde görülen akut nefritik sendromda sitotoksik ilaçlar kullanılır. Biyopsilerde polimorf nüveli lökositlere sıkça rastlanır ve hepsinde kresent oluşumu görülebilir.

*** VAZODİLATASYON:**

Sonucunda kapiller hidrostatik basınç artar.

*** VAZODİLATATÖR:**

Vazodilatatör bileşikler aort gibi büyük arterlerin kompliyansını arttırarak yetmezlikteki ventrikülün daha iyi boşalmasını sağlarlar. Periferik dirençteki düşüşü kompanse etmek için kalp, refleks taşikardi oluşturarak debiyi arttırır. Nitratlar arteriyoller ve özellikle venöz vasküler düz kaslara etkilidir. Fentolamin 'in esas etkisi arteriyel yatağa iken hidralazin direkt olarak arteriyoller düz kasları gevşetir. Minoksidil ise özellikle arteriyel yatağa etkilidir. Anjiyotensin-konverting enzim inhibitörlerinden kaptopril esas olarak arteriyel dilatasyon yapmaktadır. Aynı zamanda potent bir venodilatatör olan bradikinin 'i arttırır.

*** VC: VOLUME CONTROL**

Bir mekanik ventilasyon modudur.

*** VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1**

Sadece lenfosit, eozinofil ve bazofil lökositlere bağlanma özelliğine sahiptir.

*** VDRL: Venereal Disease Research Laboratory**

*** VEBA:**

14. yüzyılda Avrupa 'da yüzlerce insanın ölümüne neden olan ve "kara ölüm" adıyla anılan bir hastalıktır. Hastalıktan sorumlu ajan Yersinia pestis 'dir. Organizmanın insana geçmesi bakteriyemik bir hayvandaki pirenin insanı rastlantısal olarak ısırmasıyla gerçekleşir. Pirenin ısırıldığı yeri drene eden lenf bezlerinde ağırlı lenfadenit ve ateş ortaya çıkar. Bu lenf nodları "Bubo" olarak adlandırılır.

Kuluçka devri 1-7 gündür. Üşüme, ateş, baş ağrısı, myalji, bulantı, düşkünlük hali olabilir. Hıyarcık vebası inguinal, aksiller veya servikal ağırlı lenfadenopatiyle nitelenir. Akciğer vebasında öksürük ve dispne görülür. Olguların % 10-15 'nde bakteriyemi gelişir. Veba profilaksisi için çocuklarda sulfonamid, yetişkinlerde tetrasiklin kullanılır. Veba tedavisinde tercih edilen ilaç (30 mg/kg) streptomisindir. Eğer streptomisin yoksa (30-50 mg/kg) 'dan tetrasiklin de kullanılabilir. Tedavi en az 10 gün sürmelidir. Yersinia pestis kloramfenikol ve kotrimoksazol 'e de duyarlıdır. Tedavi almayanların yarısı ölmektedir.

*** VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor**

VEGF vasküler düzkas hücrelerinde DNA sentezini stimüle eder. VEGF ile kronik stimülasyon anjiyojenize neden olur.

*** VENA KAVA İNFERİÖR SENDROMU:**

En sık nedeni vena kava inferior 'un intraperikardik bölgesini tutan kronik konstriktif perikardittir. Tıkanma vena renalis ile vena iliaca communis 'lerin arasındaysa alt ekstremitelerde ödem, karın ve sırt ağrısı olur. Vena renalis ile vena hepatica arası da tutulmuşsa böbreklerle ilgili bulgular eklenir. Vena hepatica 'nın üzeri de tıkanmışsa hepatomegali ve assit vardır.

*** VENA KAVA SÜPERİÖR:**

Vena kava süperior, 6-8 cm. uzunluğunda, 20-22 mm. Çapında, düşük basınçlı, ince duvarlı, valvül içermeyen, sağ ve sol brakioyosefalik venlerin birleşmesiyle oluşan, ön mediasteninin sağ üst bölümündeyleşmiş bir ven sistemidir. Azigos veni, vena kava süperiora, hemiazigos veni ise sol innominat vene açılır. Bu iki ven arasında pek çok anastomoz olduğu gibi, başlangıçlarını oluşturan vena lumbalis assendens 'lerin de vena kava inferior ile bağlantıları vardır.

*** VENA KAVA SÜPERİÖR SENDROMU:**

İlk kez 1757 'de William Hunter, sifilitik aort anevrizmasına bağlı bir olguda vena kava süperior sendromunu tanımlamıştır. Sendrom vena kavanın kompresyon, obstrüksiyon veya trombozuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Vena kava süperior kanı bu durumda omurilik pleksusları, internal mammarian, interkostal, derin torakoabdominal ve ciltaltı venleri ile kalbe dönmeye çalışır.

*** VENA KAVA SÜPERİÖR SENDROMU & ETİYOLOJİ & BENİYN:**

Vena kava sendromu % 3-20 'si beniyn nedenlidir.

- 1- Mediyastinitler (tüberküloz, histoplazmozis, aktinomikozis, radyoterapi sonrası, piyojenik, idiyopatik). Olguların % 15 'nde etiyolojik neden kronik mediyastinittir.
- 2- Mediyasten tümörleri (timoma, teratom, intratorasik guatr, kistik higroma, bronkojenik kist)
- 3- Mediyasten hastalıkları (mediyastinal fibrozis, mediyasten amfizemi)
- 4- Vasküler (aort anevrizması, vaskülit, Behçet hastalığı, poliarteritis nodoza, arteriyovenöz fistül veya vena kava süperior anevrizması, trombozisli idiyopatik tromboflebit, trombozisle birlikte polisitemi). Olguların % 30 'nda etiyolojik neden aort anevrizmasıdır.
- 5- Kardiyak (atriyal miksoma, intraperikardiyal bant, mitral stenozu, konjenital kalp hastalığı, by-pass operasyonu, ventrikülo-atriyal şant komplikasyonu, kardiyak pacemaker komplikasyonu, Swan-Ganz kateteri uygulaması)
- 6- Pulmoner (pnömotoraks)
- 7- Travmatik (mediyasten hematomu)
- 8- Diğer (bilateral klavikular osteomyelit, sepsis, silikozis, sarkoidoz)

*** VENA KAVA SÜPERİÖR SENDROMU & ETİYOLOJİ & MALİYN:**

Tüm vakaların % 45-75 'inde bronş karsinomu vardır. Bronş karsinomluların % 3-15 kadarında vena kava süperior sendromu gelişmektedir. Histolojik tip genellikle küçük hücreli akciğer

karsinomudur. Mediastinal tutulum lenfoma için % 17 olarak rapor edilmektedir. Mezotelyoma ve timoma da vena kava süperior sendromuna neden olabilir.

*** VENA KAVA SÜPERİOR SENDROMU & KLİNİK:**

Vena kava süperiorda gelişen obstrüksiyon venöz basınçta artışa neden olur. Bu artış yüz, üst ekstremitelerde ve trakeada ödeme, plevral (% 25) veya perikardiyal efüzyona neden olur. Ödem özellikle sabahları artan, yüz, boyun, her iki kol ve toraksın üst bölümünde lokalizedir. Supraklavikular fossalar dolgundur. Kemozis, epistaksis görülebilir. El, kol, boyun venleri dolgundur. Vena kava süperior sendromlu olgularda en sık saptanan fizik muayene bulgusu (% 80) boyun venlerindeki dilatasyondur. Bunu göğsün ön yüzünde venöz dolaşımın belirginleşmesi (% 75) ve üst ekstremitelerde ödem (% 75) izler. Torakstaki kollateral venöz akım yukarıdan aşağıya doğrudur. Baş ağrısı ve tinnitus olabilir. Siyanoz (% 45), pletore (% 15) ve nadiren kalpte üfürüm (% 1) saptanabilir. Hasta öne eğildiğinde yada yattığında semptom ve bulguların şiddeti artar. Olguların % 2-22 'sinde nörolojik semptom ve bulgular vardır. Vena kava süperior ile sağ kalbe dönemeyen kan hipogastrik venlerden iliak venlere ve vena kava inferiora akar. Sendromda toraksın her iki tarafında yanlarda, yüzeyel, ince telenjektaziler görülebilir. Frenik sinir tutuluşu nedeniyle hemidiyafragma paralizi, atriyal fibrilasyon, kronik olgularda parmakta çomaklaşma, özefagus varislerine bağlı kanama görülebilir (Çağırıcı U ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1992; 6: 94-6).

Vena kava süperiorlu olgularda en sık saptanan radyolojik bulgu üst mediasten genişlemesidir (% 65). Radyolojik olarak hiler, mediastinal veya akciğerde kitle lezyonu, atelektazi, kardiyomegali, kalsifiye paratrakeal lenf nodları, akciğer infiltrasyonları saptanabilir.

Venografi ve radyonüklid çalışmalar obstrüksiyonun yerini, kollaterallerini ve büyük damarların durumunu değerlendirmede faydalı olabilir. Artmış venöz basınç nedeniyle süperior venografiyi kontrendike kabul edenler de vardır.

*** VENA KAVA SÜPERİOR SENDROMU & TEDAVİ:**

Tedavi yaklaşımında hem acil palyasyon hem de etiyolojik tanıya yönelik tedavi uygulanır. Palyasyon için diüretik ve kortikosteroidler kullanılır. Primer neden küçük hücreli dışı bir akciğer kanseri veya metastatik bir tümör ise öncelikli tedavi yöntemi radyoterapidir. Küçük hücreli akciğer kanseri veya lenfomalarda kombine radyoterapi ve kemoterapi kullanılır. Küçük hücreli akciğer karsinomu ve diffüz histiyositik lenfomalarda bazen tek başına kemoterapi de yeterli olabilmektedir (Çağırıcı U ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 1992; 6: 94-6). Eğer benign bir etiyoloji söz konusu ise cerrahiye başvurulmalıdır. Cerrahi tedavi benign lezyonlar dışında, tromboz varlığında, perivenöz fibrozis varsa ve radyoterapi veya kemoterapiye rağmen nüks olan olgularda da önerilmektedir. Maliyn olguların % 10-30 'nda nüks gelişmektedir. Bu durumlarda cerrahi dışında balon anjiyoplasti, metalik vasküler endoprotezlerin yerleştirilmesi öngörülmektedir. Spiral safen ven veya femoral ven greftleri kullanılarak innominat ven ile sağ atriyum arasına bypass yapılabilir.

Maliyn olgularda kemoterapi + radyoterapi ile % 90 başarı sağlanabilir. Maliyn etiyolojili vena kava süperior sendromlularda en seçkin tedavi yöntemi radyoterapidir. En yaygın kullanılan doz şeması ilk 3 gün için 300-400 cGy günlük dozu takiben 150-200 cGy/gün ile total doza ulaşmaktır. Önerilen total doz lenfomalar için 2000-4000 cGy, küçük hücreli akciğer karsinomu için 3000-4000 cGy, küçük hücreli dışı akciğer karsinomları ve metastatik karsinomlar için 5000-7000 cGy 'dir. Acil durumlarda doku tanısı olmaksızın 3 gün 300 cGy radyoterapi uygulaması ve bu esnada tanısal girişimlerin sürdürülmesi 180-200 cGy/gün dozlarla total 3000 cGy dozuna ulaşılmasını da önerenler vardır. Radyoterapi alanının bronş karsinomlarında mediasten, hilus ve supraklavikular bölgeleri kapsaması; lenfomada ise mediasten ile birlikte drene olan lenf bezlerini de içermesi önerilmektedir. Davenport ve arkadaşları 35 olguluk serilerinde radyoterapi ile olguların % 91 'nde 7 gün içinde subjektif, % 89 'nda ise 14 gün içinde objektif düzelme saptamışlardır. Radyoterapiye cevap lenfomalarda % 95, bronş karsinomlarında ise % 70 civarındadır.

Vena kava süperior sendromunun prognozu kötüdür. Parish ve arkadaşları takip ettikleri 86 olgudan 55 'inin öldüğünü, maliyn etiyolojiye sahip olanlarda ortalama yaşam süresinin 6-8 ay olduğunu bildirmişlerdir.

*** VENERAL ENFEKSİYON & ETİYOLOJİ:**

- A) Bakteriler: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponem pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycoplasma* türleri, *Shigella* türleri, B grubu Streptokoklar, *Calymmato bacterium granulomatis*
- B) Viruslar: HBV, HCV, HIV, CMV, Herpes simpleks, *Molluscum contagiosum*, genital wart virusu
- C) Protozoonlar: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*
- D) Ektoparazitler: *Pthirus pubis*, *Sarcoptes scabiei*
- E) Mantarlar: *Candida*

Cinsel yoldan aktif erişkinde en sık *Candida*, *Trichomonas*, *Gardnerella vaginalis* gözlenir.

* VENERAL ENFEKSİYON & TANI:

Direkt mikroskopik inceleme için ülserde lezyon kenarından alınan sürüntü materyali, veziküler ve büllöz lezyonlarda içlerindeki seröz sıvı, papül gibi diğer lezyonlarda kazıntı materyali kullanılabilir. Karanlık alan mikroskopisinde hareketli Gram-negatif basillerin gözlenmesi şankroidi düşündürmelidir. Herpetik enfeksiyonda Wright ve Giemsa boyamada (Tzanck testi) çok çekirdekli dev hücreler görülebilir. Her üç enfeksiyon için de direkt immünofluoresan boyama yöntemi tanıya yardımcıdır. Donovanoziste Wright ve Giemsa boyamada intrasitoplazmik inklüzyonlar görülür. Kazıntı materyalinin % 10 'luk potasyum hidroksit ile hazırlanan preparatları ısıyla muavamele edilerek incelendiğinde tinea, *Candida* ve *Scabies* tanısı konulabilir.

Serolojik testler özellikle sifilis tanısında faydalıdır. Treponemal (TPHA, FTA-ABS) ve non-treponemal (VDRL, RPR) testler bu amaçla kullanılabilir.

* VENERAL ENFEKSİYON & ÜLSER:

Şankroid (yumuşak şankr) ülserleri ağrılı, zemin nekrotik, çevresi eritemli, kenarları yumuşak ve düzensizdir. Sifilis ülseri ağrısız, zemini temiz, kenarları serttir. Donovanozis ülserleri ise ağrısız, deriden kabarık, iri, kırmızı ve yuvarlak kenarlıdır.

* VENÖZ DOLGUNLUK:

Ven basıncı normalse hasta yatarken Vena jugularis externa gözükmeyebilir veya klavikula üstünde biraz kabarık olarak gözüktür. 45 derecelik bir açıyla sırtüstü yatan hastada venalar, sağ atriya göre daha yüksek bir düzeydedir. Bu pozisyonda boyun venlerinde dolgunluk yada pulsasyon görülmesi, artmış ven basıncını gösteren anormal bir bulgudur.

Sağ kalp yetmezliği, konstriktif perikardit, mediasten tümörü, vena kava superior sendromu ve intravenöz volüm yüklenmesi venöz dolgunluğa yol açabilir. Trikuspid yetmezliğinde juguler venlerde nabız atışları görülebilir. Tek taraflı vena jugularis externa dolgun ise supraklavikular lenf bezleri çok büyümüş olabilir. İkinci olasılık tümör, üçüncü olasılık arteria subklavya anevrizmasıdır. İnterkostal ven dolgunluğu azygos tıkanıklığını düşündürür. Göbek etrafındaki venlerin genişlemesi vena porta tıkanıklığını gösterir.

* VENÖZ HASTALIK:

Kadında 2-3 kat daha sıktır. Bu farkı yaratan gebeliktir. Çünkü variköz venlerin % 20 'si ilk gebelikte, % 40 'ı ikinci gebelikte, % 70 'i üçüncü gebelikte oluşur.

* VENÖZ TROMBÜS & KOMPLİKASYON:

Derin ven trombüsleri, valvüler sinus içinde oluştukları noktada bağlı kalma eğilimindedirler. Fakat bu trombüsün, fibrin ağıyla kaplı eritrosit ve trombositlerden ibaret olan gevrekimsi bir segmenti ana trombüsden ayrılıp bir embolus haline gelebilir. Böyle bir embolusun uzunluğu birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilir. Birçok cerrahik olguda venöz trombüs, operasyon esnasında meydana gelir. Embolik risk, venöz trombozdan sonraki ilk 72 saatte en fazladır. Trombotik süreç emboli dışında varis veya postflebitik sendrom ile komplike olabilir.

* VENÖZ TROMBÜS & PATOGENEZİS:

Daha çok soleus kası içinde bulunan ven sinuslarını ve bütün bacak venlerini dolduran kan, yürüme esnasında kasların hareketleriyle sağ kalbe doğru itilir. Trombüs oluşumu, aktive olmuş pıhtılaşma faktörlerinin lokal varlığını gerektirir. Normal venöz sirkülasyonda pıhtı oluşumunu

başlatmaya yetecek miktarlara bu faktörler ulaşamaz. Bu faktörler karaciğer tarafından temizlenip aktiviteleri fibrinolitik sistemce dengelenir. Baldırdaki geniş venöz sinuslar ve derin ven kapakçıklarının kalbe bakan yüzlerinde türbülant akım daha fazladır. Öyle görünüyor ki venöz trombüsler, venöz valvüllerin boşluklarında oluşuyorlar. Valvül boşluğundaki girdaplar intimal mikroişinjury 'e bu da trombosit agregasyonuna neden oluyor. Açığa çıkan mediyatörler staz varsa trombüs oluşumuna neden olur. Staz yoksa mediyatörler uzaklaştırılır. Görüldüğü gibi oluşmuş bir trombüsün büyümesinde staz çok önemli bir faktördür.

* VENÖZ TROMBÜS & PATOLOJİ:

Tıkanma derin venöz sistemde olmuşsa parsiyel venöz obstrüksiyon meydana gelir. Trombüs yüzeyinden kan akımı geçmeye devam eder ve pıhtı üzerinde tabakalanan fibrin ve trombositler Zahn çizgilerini oluşturur.

* VENÖZ TROMBÜS & PREDİSPOZİSYON:

1857 'de Virchow predispozan nedenleri 3 ana başlık altında toplamıştı:

1-Venöz staz 2-Ven duvarı hasarı 3-Hiperkoagülabilité

A) İmmobilizasyon → Venöz pompanın çalışmaması staza yol açar. Vendeki kan miktarı artar. Oluşan venöz göllenme endotelde mekanik hasar yaparken staz nedeniyle endotel hücresinde oluşacak relatif hipoksi fonksiyonel hasarlanmaya neden olacaktır. İmmobilizasyon süresiyle orantılı olarak tromboemboli riski artar.

B) Sağ/sol kalp yetmezliği → Venöz staz yaparak etki gösterir.

C) Valvüler endokardit → Endokard bütünlüğünün bozulması trombosit agregasyonuna neden olur.

D) Atriyal fibrilasyon → Akımın dalgalanmasına yol açarak trombositlerin aktivasyonuna neden olur.

E) Myokard enfarktüsü → Myokard enfarktüslü olgularda derin ven trombozu gelişme riski % 15-20 'dir. Hipokinetik alan oluşturarak etki eder.

F) Travma, büyük kemik kırıkları → Vasküler travma esnasında endotelde bol miktarda bulunan tromboplastin intravasküler alana kayıp koagülasyonun ekstrensek yolunu aktiflerken endotel tabakasının yoğun negatif yükleriyle itilen trombositler bu tabakanın hasar görmesi nedeniyle lamina elastica interna 'daki kollajen vb 'ye kuvvetle bağlanıp beyaz trombüs oluşumunu tetiklerler

G) Yanık → Doku nekrozu nedeniyle hiperkoagülabilité vardır.

H) Operasyon → 30 dakikanın üzerinde genel anestezi gerektiren tüm cerrahik girişimler tromboemboli için risk faktörüdür. Anestezikler müsküler paralizi ve venodilatasyon yoluyla venöz göllenmeye yol açarlar. Operasyonun kendisi zaten bir travmadır. Açığa çıkan doku faktörleri (tromboplastin) ve vasküler işinjury koagülasyonu aktifler. Karın operasyonlarından sonra diyafragma hareketleri azalmakta; bu da toraksa kan dönüşünü azaltmaktadır. Büyük genel cerrahik operasyon geçirenlerin % 25 'nde, büyük ortopedik operasyon geçirenlerin % 40-50 'sinde, kalça replasmanı veya travmasında % 60-70 oranında derin ven trombozu oluşur.

I) Obezite

J) İnvasküler kateterler → Kan akımının normal olduğu olgularda endotel harabiyeti trombüse neden olmak için yeterlidir. Endotel hücresi, PGI₂ ve doku plazminojen aktivatörü salgıladığından, normalde antikoagülan etkisi ön plandadır.

K) Polisitemi → Kan viskozitesini arttırarak hiperkoagülabilitéye neden olabileceği söylenmiştir.

L) Oral kontraseptifler → Kullananlarda derin ven trombozu insidansı % 2-10 'dur. Oral kontraseptifler pekçok pıhtılaşma faktörünün karaciğerdeki sentezini indükler.

M) Gebelik, postpartum dönem → Postpartum dönemde amniyotik sıvı ve plasental trofoblastik dokunun tromboplastinden zengin içerikleri annede trombojenézi indükleyebilir.

N) Varisler, derin vena yetmezliği

O) Geçirilmiş derin ven trombozuna bağlı parsiyel venöz obstrüksiyon

P) Protein C, S eksikliği → Derin ven trombozu veya pulmoner emboli olanların ancak % 10 'nundan azında sorumludur. Yani trombojenéizde fibrinolitik sistem anomalileri pek önemli rol oynamaz. Bu olgulara ömür boyu antikoagülasyon yapmak gerekir.

R) Neoplazmlar → Tümör hücrelerinden kaynaklanan ürünler faktör 10 'u aktive ederler. Bu özellikle gastrointestinal sistem kanserleri ve adenokanserler için geçerlidir. Pankreas kanseri, tromboplastin salgısı yaparak tromboz olasılığını 2.5 kat arttırır. Literatürde pankreas kanserinin tromboflebitis migrans

ile beraberliği bilinen bir antitedir. Tümör embolileri çoğunlukla mikroskopik düzeydedir ve antikoagülan tedaviye pek yanıt vermezler. Meme, mide, kolon, bronş, genitoüriner, serviks karsinomu, koryokarsinom ve hepatom tromboemboli ile beraberdir. Burada Trousseau adlı araştırmacının şu sözünü hatırlatmak gerekir: Tromboemboli, bazan okkült bir kanserin erken bir belirtisidir.

S) Yaşlılık

T) A kan grubu ve erkek cinsiyette riskin daha fazla olduğu öne sürülmüştür.

U) Antitrombin III eksikliği

* VENTİLASYON:

Ventilasyon bir tanıma göre havanın dış ortamdan alınıp alveollere kadar ulaştırılması işlemi; diğer tanıma göre havanın akciğerlere siklik bir şekilde mekanik giriş-çıkış hareketidir. Ventilasyonun normal düzeyde devamı hem santral sinir sistemine hem de solunum kaslarının sağlıklı olmasına bağlıdır. Total ventilasyon ikiye ayrılır: 1) Ölü boşluk ventilasyonu 2) Alveol ventilasyonu

Tidal solunumla gelen hava tüm alveollere eşit olarak dağılmaz. Ventilasyonun eşit olmamasının nedeni plevral basıncın her yerde aynı olmamasındandır. Fonksiyonel rezidüel kapasite seviyesinde apekte plevra basıncı (-10) cm.su, orta zonlarda (-5) cm.su, bazallerde ise (-2) cm.su civarındadır.

Yüksek alveoler ventilasyona bağlı olarak intrakraniyal basınç artabilir. Periferik kemoreseptörlerin sinirleri kesilince akut hipoksiye verilen ventilasyon cevabı yavaşlar. Solunum merkezlerinin hassasiyeti azaldığı zaman periferik kemoreseptörler solunumun ana düzenleyicisi haline gelirler ve bu durumda primer uyaran artık hipoksidir. Vücut ısısının yükselmesi hiperventilasyona yol açar.

* VENTİLASYON & BOZUKLUK:

- 1) Havayolu obstrüksiyonu
- 2) Akciğer ekspansiyonunda azalma (fibrozis, epanşman)
- 3) Toraks ekspansiyonunda azalma (kot kırığı, toraks operasyonu)
- 4) Diyafragma hareketlerinde azalma (peritonit, abdomen operasyonu)
- 5) Nöromüsküler hastalıklar (Guillan-Barré sendromu, multipl skleroz, myastenia gravis, botulizm, tetanos, polio, kürarizan ilaçlar)
- 6) Beyin ve meninks hastalıkları (Ansefalit, menenjit, beyin tümörü, subaraknoid kanama, geçici iskemik atak, koma)
- 7) Meduller hastalıklar (myelit, tümör, travma)
- 8) Metabolik bozukluklar (hiper-hipokalemi, porfiri)
- 9) Difüzyon bozukluğu (akciğer fibrozisi ve ödemi)
- 10) Ventilasyon/perfüzyon anomalileri (KOA, ateletazi, pnömoni, tromboemboli)

* VENTİLASYON & BOZUKLUK & OBSTRÜKTİF:

FVC, FEV1, PEF, MVV, FEV1/FVC düşerken RV artar. Bu hastalık grubunda genel olarak PO₂ düşmüş ve non-elastik iş artmıştır. İnspire edilen gaz düzensiz dağılır. TLC, restriktif tip bozukluklarda azalırken obstrüktif bozuklukların başlangıcında normal daha ileri dönemlerde artar.

* VENTİLASYON & BOZUKLUK & RESTRIKTİF:

Restriktif ventilasyon bozuklukları 5 temel grupta toplanırlar:

- 1) İskelet hastalıkları (kifoskolyoz)
- 2) Nöromüsküler hastalıklar (poliomyelitis, myastenia)
- 3) Plevral hastalıklar (pnömotoraks, hidrotoraks)
- 4) İntersiyel akciğer hastalıkları (fibrozis, pnömokonyoz)
- 5) Alveolar hastalıklar (akciğer ödemi)

En göze çarpan mekanik değişiklik akciğer kompliyansının azalmasıdır. Akciğer kompliyansı, FRC ve FVC 'de azalmayla birlikte havayolu direncinin normal bulunması restriktif bir akciğer hastalığını düşündürmelidir. Restriktif patolojiler alveol hipoventilasyonu yaptıkları için bu hastalarda hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu bile ağır hipoksemi ve hiperkapniye yol açacaktır. Kifoskolyoz, fibrotoraks ve obezitede toraks duvarı kompliyansı düşer.

Restriktif ventilasyon bozukluğunda akciğer volümlerinde azalma vardır: Total akciğer kapasitesi, rezidüel volüm, vital kapasite azalmıştır, FEV1/FVC normal veya artmıştır. TLC, restriktif tip bozukluklarda azalırken obstrüktif bozuklukların başlangıcında normal daha ileri dönemlerde artar. Ekspirasyon akım hızları primer hastalığa bağlı olarak azalır veya normal de olabilir. Parankimal patolojilere bağlı olarak pulmoner hemoraji sendromları hariç olmak üzere akciğer diffüzyon kapasitesi azalmıştır.

*** VENTİLASYON & FİZYOLOJİ:**

Ventilasyon hızı 30 ml/dk 'yı geçtiğinde solunum burundan ağız yoluna geçer. İnsanlarda vagal blokajın istirahat ventilasyonuna etkisi yoktur.

Kalori replasmanı hipoksiye verilen ventilatuar dürtüyü artırırken protein veya aminoasid replasmanının hiperkapniye verilen ventilatuar cevabı arttırdığı ifade edilmiştir (Weissman C, Ann Intern Med 1983; 98: 41-4).

*** VENTİLASYON & LİKİD:**

İnsanlar her ne kadar gaz solunumuna adapte olmuş canlılar olsalar da tıpkı balıklar gibi sıvı solunumu yapabilirler. Likid ventilasyon sıvı fazdaki akışkanla yapılan ventilasyon sürecidir.

*** VENTİLASYON & LİKİD & KLİNİK:**

Deneyisel akciğer hasarı modellerinde (hidrojen klorür veya oleik asid) parsiyel likid ventilasyon ile intrapulmoner şant fraksiyonu azaltılmış, akciğer kompliyansı artırılmış, injury 'e verilen enflamatuvar yanıt azaltılabilmektedir. Likid ventilasyonda kullanılan perfluorokarbon dozu artırıldıkça oksijenasyonun daha da iyileştiği gözlenmiştir. Mekanik ventilatör altında likid ventilasyon yaptırılan olgularda gaz ventilasyonu yapan gruba göre barotravma ve volotravma riski daha az olmuştur. Bu deneyisel modellerde likid ventilasyonu yapılan grubun 3-8 saat daha fazla yaşadığı bildirilmiştir.

Yukarıdaki olumlu sonuçlara rağmen deneyisel akciğer hasarı oluşturulmuş bazı araştırmalarda likid ventilasyonun ne akciğer sıvı içeriğini azaltabildiğini ne de pulmoner vasküler sızıntıyı engelleyemediği gözlenmiştir. Bir başka çalışmada akut akciğer hasarına uğratılmış deney hayvanlarında PEEP + gaz ventilasyonunun PEEP + likid ventilasyona göre daha üstün olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak perfluorokarbonların gaza göre % 50 daha az oksijen taşımaları gösterilmiştir.

2001 yılı itibarıyla likid ventilasyonun özellikle surfaktant disfonksiyonu ile seyreden akut akciğer injury 'si durumlarında (mekonyum aspirasyon sendromu, infant respiratuvar distress sendromu) faydalı olabileceği düşünülmektedir.

*** VENTİLASYON & LİKİD & KOMPLİKASYON:**

1. PFK sıvı miktarının artırılması CO₂ difüzyonunu sınırlamaktadır. Bununla beraber bazı araştırmacılar gaz ventilasyonuna göre parsiyel likid ventilasyonun CO₂ eliminasyonu açısından daha üstün bir sistem olduğunu iddia etmektedirler.
2. PFK sıvısı oda sıcaklığında buharlaşan bir kimyasaldır. Diğer yandan parsiyel likid ventilasyonda maksimum etki için akciğerlerin fonksiyonel rezidüel kapasite seviyesinde dolu kalması lazımdır. Bugün için buharlaşarak uçan PFK sıvı kaybını kompanze edecek standart bir yöntem yoktur. Bazı araştırmacılar saatte 1 ml/kg ek doz yapmaktadırlar. PFK sıvısının buharlaşma hızı kimyasal yapısına, akciğer fonksiyonlarına, akciğerdeki PFK miktarına ve ventilasyon stratejisine göre değişmektedir. Sıvının akciğerde inhomojen dağılımı daha fazla bir buharlaşmaya neden olmaktadır. PFK sıvısındaki buharlaşma sonucu oluşan kayıp tidal volüm değişiklikleri, solunum frekansı ve akciğer fonksiyonlarındaki değişiklikler ile korelasyon göstermektedir. Buharlaşan PFK miktarını ölçmek için olgunun ekspiryum havası termal dedektörün olduğu küçük bir odacıktan geçirilir ve kızıl ötesi ışınlarla taranır.
3. Bir grup araştırmacı gaz ventilasyonu yapılan olgularda perflubron doldurma işlemine başladığında ilk 24-48 saat içinde oksijenasyonda bozulmalar meydana geldiğini gözlemişlerdir. Doldurma işlemine devam edildikçe akciğerler daha homojen olarak dolmakta ve oksijenasyon iyileşmektedir.
4. PFK sıvısı havayollarında barotravma yaratıcı bir faktör olabilir. Dik pozisyonda havayollarına bu sıvıdan doldurduğumuzu ve bazallerin 6 cm yukarısına kadarlık bir seviyeye ulaştığımızı düşünelim. PFC sıvısının yoğunluğu suyun 1.92 katı olduğundan bu durumda ekspiryum sonu basınç farkı $6 \times 1.92 = 11 \text{ cm.H}_2\text{O}$ olacaktır.

5. Akciğerlerde havanın olması gereken yerde suyun 2 katı daha yoğun bir sıvının olması nedeniyle pulmoner vasküler direnç artacaktır. Bu da sağ ventrikülün iş yükünün artması demektir. Bununla beraber deneysel çalışmalar infantların respiratuvar distres sendromunda parsiyel likid ventilasyon yapıldığında pulmoner arter basıncındaki artışa rağmen sağ ventrikülün yeterli debide kanı pompalayabildiğini göstermiştir. Pekçok araştırma parsiyel likid ventilasyon esnasında oluşan hemodinamik değişikliklerin minimal düzeyde olduğunu ifade etmektedir.
6. Parsiyel likid ventilasyon işleminde PFK sıvısının akciğerde inhomojen dağılımı, bu sıvı içinde PCO₂, PO₂ değerlerinin sürekli değişimi, gaz ve sıvıya ait fonksiyonel rezidüel kapasite oranlarının sabit olmaması işlemin diğer defektleridir.
7. Perfluorokarbonlar mukus bezi sekresyonunu stimüle edebilmektedir.

Likid ventilasyon prosedürü zaman içinde gerçek yerini bulabilecek bir prosedür olup bugün için özellikle surfaktant disfonksiyonu ile seyreden akut akciğer hasarı sürecinde gaz ventilasyonunun önünde yer alabilir. Bunun nedeni perfluorokarbonların yüksek gaz çözme kapasitesine sahip olmalarına rağmen havanın ancak % 50 'si düzeyinde gaz taşıyabilmeleridir. Gelecekte solunum için kullanılan gaz karışımlarının sıvılaşabileceği yüksek basınçların söz konusu olduğu denizaltı çalışmalarında veya uzak çalışmalarında likid ventilasyona ihtiyaç duyulabilir.

*** VENTİLASYON & LİKİD & MEKANİZMA:**

- 1- Bilindiği üzere fetal akciğer doğumdan önce 25-30 ml/kg sıvı ile doludur. Bu sıvı 250-300 ml/gün üretilmekte ve gestasyonel hayatın son 1/3 kısmında epizodik olarak solunmaktadır. Normal akciğer gelişimi, akciğer sıvısının yapımı ve ekshale edilmesi arasındaki dengeye bağlıdır. Ekstrauterin hayata uyum sağlayabilmek için fetal akciğerde yeterli düzeyde surfaktantın varlığı gerekmektedir. Doğumdan sonra fetal akciğer yeterli olgunluk düzeyinde değilse tekrar onu orijinal sıvı dolu ortama sokarak daha iyi büyüme ve gelişmeye sevk etmek mümkün olabilir. Konjenital diyafragmatik herniye bağlı akciğer hipoplazisi olanlar postnatal likid ventilasyona alınınca gaz ventilasyonuna göre daha iyi bir akciğer histolojisi sergilemişlerdir.
- 2- Perfluorokarbonlar suyun yaklaşık 2 katı daha yoğun olduklarından PEEP (positive end-expiratory pressure) benzeri bir etki meydana getirirler. Bu sayede atelektatik alveolleri açtığı gibi sahip olduğu yükseklik kadar ek bir hidrostatik basınç oluşturur. Bu da gaz ventilasyonuna göre daha düşük itici basınçlarla gerekli gaz değişimi sağlanabilmektedir.
- 3- Sıvı dolu bir akciğerde hava-sıvı yüzeyi olmayacağından terminal havayollarında yüzey gerilimi problemi olmayacak bu da akciğer kompliyansının artmasına ve daha az bir basınçla akciğerlerin şişirilmesine zemin hazırlarlarken küçük havayollarının kapanma eğilimine engel olurlar. Gazla ventile olan prematüre hayvanlarda yüzey gerilimi 15 dyne/cm iken PFK ile ventile edilenlerde 2 dyne/cm bulunmuştur.
- 4- Bilindiği üzere gaz ventilasyonu esnasında negatif intraluminal basınç havayollarını kollabe etme eğilimindedir. Oysa deneysel gözlemler likid ventilasyonda bu etkinin minimal ve üst havayollarına lokalize olduğunu göstermektedir.
- 5- Perfluorokarbonlar konsolide alveolleri çalıştırabilir. Gaz ventilasyonda alveol içinde toplanan eksuda gaz difüzyonunu engelleyen bir bariyer gibi görev görürken likid ventilasyonda perfluorokarbonlar eksudadan daha yoğun olduklarından eksudanın yerini alarak bu alveolü fonksiyonel bir ünite haline getirirler.
- 6- Perfluorokarbonlar ventilasyon/perfüzyon dengesini düzeltebilirler. Pulmoner kan akımını nondepandan bölgelere kaydırırlar. Likid ventilasyon yaptırılan deneklerde perfluorokarbon verilmeyen akciğer alanlarında da myeloperoksidaz aktivitesinin azaldığı tesbit edilmiştir. Bu da perfluorokarbonların indirekt bir antienflamatuvar aktivite sergilediklerini göstermektedir. Diğer yandan bu bileşiklerin makrofajlarda TNF-alfa sentezini baskıladıkları ve enflamatuvar vazodilatatör süreçleri bozarak hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu restore ettikleri düşünülmektedir.
- 7- Bazı perfluorokarbonların (FO6167) bakteriyotoksik etkisi vardır. Ancak bu etki in vivo ortamda ortadan kalkmaktadır.
- 8- Likid ventilasyon ile yenidoğan akciğeri içindeki debrisler temizlenebilir. Bu özellikle mekonyum veya amniyotik sıvı aspirasyonunda önemlidir.

*** VENTİLASYON & LİKİD & PERFLUOROKARBON:**

Perfluorokarbon (PFK) bileşikleresi esasında 2.Dünya Savaşı sırasında Manhattan projesinin bir kısmı olarak elde edilmiştir. PFK'lar bilinen organik bileşiklerde karbona bağı tüm hidrojen atomlarının yerinin fluor atomlarıyla değiştirilmesiyle oluşturulur. PFK'lar sentetik materyeller olup vücutta metabolize olmazlar. Renksiz, kokusuz ve yüzey gerilimini düşüren maddelerdir. Oksijen çözünürlükleri 49-53 ml/100 ml ve CO₂ çözünürlükleri 140-210 ml/100 ml arasında değişmektedir. Bu grup bileşikler pratik olarak suda çözünmezler, yağda ise bir miktar çözünebilirler. Likid ventilasyon esnasında az miktarda PFK akciğerden kana difüze olup kan lipidleri içinde çözünür. İntratrakeal PFK verilmesinden sonra kanda 0.25-10 mcg/ml gibi düşük konsantrasyonlarda aktif bileşiğe rastlanmıştır. Kana geçme oranı pekçok faktöre bağlıdır. Bunlar PFK'nın buhar basıncı, PFK'nın kandaki çözünürlüğü, akciğerin permeabilite koefisyansı, kan lipid içeriği, ventilasyon-perfüzyon dengesidir. Kana geçen PFK bileşikleresi hızla yağdan ve vasküler yatak açısından zengin organlarda konsantre olurlar. Likid ventilasyonla alınan bu bileşikler ekspiryumda buharlaşarak diğer gazlarla birlikte akciğerden atılırlar, az bir kısmı ise ter ile atılır.

Perflubron 8 karbonlu bir PFK bileşiğı olup tüm karbon atomları fluor atomlarıyla doyurulmuştur. Bunun tek istisnası terminal brom atomudur. Bu brom atomu perflubron bileşiğine radyopak bir özellik kazandırdığından bazı PFK 'lar radyodiyagnostik kontrast madde amacıyla akciğer ve gastrointestinal sistemde kullanılmıştır. PFK ile doldurulmuş bir akciğerde ister konvansiyonel grafi isterse yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile akciğer anatomisi mükemmele yakın demonstre edilebilir. Konjenital diyafragmatik hernisi olan insanların akciğerleri PFK ile doldurularak akciğer hipoplazisinin derecesi hakkında kalitatif yorum yapılabilir. Radyolojik yöntemler diğer yandan PFK sıvısının hem dağılımı hem de eliminasyonu hakkında bilgi vermektedir. Perfluorokarbonlar hidrojen atomu taşımadıklarından aynı zamanda nükleer manyetik rezonans görüntülemeye de kullanılmaktadır. Hidrojen atomu içermediklerinden manyetik rezonans imaj sinyali oluşturmazlar ve dolayısıyla PFK ile dolu vücut başlıkları karanlık olarak gözükür. PFK sıvısı içinde çözünen oksijen ise manyetik rezonans sinyalini etkilediğinden oksijen basıncındaki bölgesel farklılıklar bu yöntemle değerlendirilebilir.

Antienflamatuvar etkinlik taşıyan PFK 'lar yapay kan olarak veya yapay gözyaşı amacıyla kullanılabilir. PFK sıvısı inert özelliğıyle bir takım ilaçların vücuda verilmesi için de uygun bir ortam oluşturur. Bu, akciğere öncelikle ulaşması istenen ilaçlar için önemlidir. İlgili kemoterapötik, anestezik vb. ajanlar bu sayede doğrudan tutulan akciğer segmentine ulaştırılabilir.

PFK bileşikleresi sıvı fazda olduğu gibi gaz fazda da kullanılabilir. Bleyl ve arkadaşları gaz fazdaki PFK 'ları oleik asidin indüklediğı akciğer hasarında kullanılmışlar ve 2 saat sonra arteriyel PO₂ 'da artışlar kaydetmişlerdir. Doğaldır ki PFK 'ların gaz fazda kullanılması akciğerlerde daha homojen bir dağılım gösterecektir.

*** VENTİLASYON & LİKİD & TARİHÇE:**

Likid ventilasyonu ilk başlarda dekompresyon sendromundan korunmak için düşünölüp geliştirilmiştir. Likid ventilasyon ile ilgili ilk çalışmalar denizaltı acil kurtarma ekipmanı içinde oksijene doyurulmuş ve nitrojeni minimum hale getirilmiş tuzlu su ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda en önemli sınırlayıcı faktör hiperkapni olmuştur. Bunun nedeni ise tuzlu suyun son derece düşük CO₂ çözünürlüğüdür. Diğer yandan 1 atmosfer basınçta 100 ml tuzlu suda 3 ml oksijen çözünebilir. Havayla kıyaslandığında yüksek bir viskozite ve dansiteye sahip olan tuzlu su solunum işinin artmasına ve spontan solunum süresinin kısıtlanmasına neden olur. Serum fizyolojik ile yapılan lavaj endojen surfaktanı uzaklaştırdığından bu madde ile yapılan likid ventilasyon sonrası gaz solunumuna dönülemez. Dekompresyon sendromundan korunmak amacıyla likid ventilasyon kullanılacaksa solunan sıvının oksijenlendirilmesi, çok derin sularda dalgıcın ventilasyonunun asiste edilmesi, kulak, sinus ve diğer vücut kavitelerinde sıvı varken iş performansı gibi problemlerin halledilmesi gerekir. Daha sonra tuzlu suya alternatif olacak gaz çözme kapasitesi yüksek nontoksik kimyasal bileşikler aranmıştır. Bu durumda dikkatler perfluorokarbon bileşiklerine çevrilmiştir.

1966 yılında Clark ve Gollan küçük hayvanların normobarik şartlarda perfluorokarbon sıvısıyla nefes alabileceklerini göstermiştir. Yalnız bu deneyde de spontan ventilasyon süresi uzadıkça hayvanlarda respiratuvar kas yorgunluğu ve asidoz ortaya çıkmıştır. Yüksek basınçta oksijenle dengelenmiş tuzlu suya daldırılan fareler 4 saat yaşamlarını sürdürebilmişlerdir. Hayvanlar sıvıyı inhale ve ekshale etmişler, sıvı ortamdan yeterli miktarda oksijen alabilmişlerdir. Trihidroksi metil aminometan gibi CO₂ tamponu eklenmiş sıvılarda hayvanların daha uzun yaşadıkları gösterilmiştir. Yani likid

solunumunda CO₂ eliminasyonu zordur. Bu hayvanların 160 atmosferik basınca kadar solunum hareketlerini sürdürdükleri ve günlerce yaşadıkları bildirilmiştir. 1970 'li yıllarda sıvı solunumunun akut solunum yetmezliği ile gelen çocuklara uygulanabileceği tezleri ortaya atılmıştır. Bu yıllarda respiratuvar kas yorgunluğunu gidermek için mekanik likid ventilatörler kullanılmıştır. 1976 'da prematüre doğan kuzularda gaz ile sıvı ventilasyonunu karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Deneyler sırasında asid-baz dengesi, gaz değişimi ve kardiyovasküler stabilitenin korunduğu, gazla ventile olanlara göre daha az hyalin membran, daha az terminal havayolu hasarı bulgularının olduğu gözlenmiştir. Yenidoğan insanlarda ilk klinik çalışma 1989 yılında yapılmış ve bunu çocuklar, erişkin ve yetişkinlerdeki çalışmalar izlemiştir. Tüm bu araştırmalardan sonra likid ventilasyonun güvenilir olduğu ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği anlaşılmıştır. Likid ventilasyon ile ilgili klinik çalışmalar 1989 'dan beri devam etmekte olup 2000 yılı sonu itibariyle 700 'den fazla insan olguya bu işlem denenmiştir. Yetişkinlerde işlemin etkinliği ve güvenilirliği ispatlanmakla beraber pediatrik olgularda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

*** VENTİLASYON & LİKİD & TEKNİK:**

Likid ventilasyon işlemi total ve parsiyel olmak üzere 2 teknik ile uygulanmaktadır. Total likid ventilasyonda oksijene doyurulmuş steril Perfluorokarbon (PFK) sıvısı akciğerlerin içine sokup çıkartılır. Bu esnada PFK sıvısı ventilatör içinde resirküle olmakta içindeki debrisler temizlenirken O₂ eklenmekte, CO₂ tutulmakta ve sıvı ısıtılmaktadır. Sistem kapalı bir nefes alıp verme tekniği üzerine kurulmuş ise buharlaşma ile anlamlı bir PFK sıvısı kaybolmaz. Total likid ventilasyonda olgu iyileştikçe likid ventilatör olgudan ayrılır ve santral havayollarındaki sıvı aspire edilir. Kalan PFK ise buharlaşarak uçar. Gerekirse olgu ardından klasik ventilasyona alınabilir.

Total likid ventilasyonundan sonra araştırmacılar kolay, güvenilir ve etkili olan gaz ventilasyonunu likid ventilasyon ile kombine etmeyi düşündüler ve ortaya parsiyel likid ventilasyon çıktı. Bu sistem total likid ventilasyona göre klinik ve mekanik olarak daha basit bir sistem olup olgunun akciğerleri fonksiyonel rezidüel kapasite seviyesine kadar PFK sıvısıyla doldurulmaktadır. Klasik ventilatör ile uygulanan bu prosedürde gaz kullanılmasının nedeni hiperkapni oluşmasının engellenmesidir. Bu teknikte gaz ventilasyonu yapılırken kısa bir zaman (3-5 dakika) içinde 20-30 ml/kg PFK sıvısı dekonnekte olguya verilmektedir. Bu doz genellikle fonksiyonel rezidüel kapasitenin doldurulması için yeterlidir. Ancak optimum doldurma işlemi, optimal ventilatör strateji ve işlem süresinin ne olması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Araştırmacılar muhtemelen zemindeki akciğer patolojisine göre yollarını çizmektedirler. Yalnız PFK sıvısının daha visköz ve daha yoğun bir sıvı olması nedeniyle daha uzun inspiryum zamanı kullanılması önerilmektedir. Parsiyel likid ventilasyon yapılan olguda "weaning" düşünülüyorsa buharlaşan PFK sıvısının yerine yenisi konmaz. Ancak PFK sıvısı buharlaştıkça açık alveollerin düzeyini korumak için PEEP düzeyleri kademeli olarak arttırılmalıdır.

Gaz ventilasyonu yapılan mekanik ventilatördeki birine PFK sıvısı intratrakeal verilmeye başlanınca sıvı yoğunluğu nedeniyle derhal depandan akciğer bölgelerine gider. İntraalveoler sıvı depandan bölgelerdeki alveoler basıncı arttırınca kan akımı nondepandan bölgelere yönelir. Depandan alanların sıvı ile dolması gazın da nondepandan alanlara gitmesine yol açar. Böylece nondepandan bölgelerin ventilasyon/perfüzyon oranı iyileşir. Bu esnada depandan bölgeler PFK nedeniyle tamamen açık vaziyette olup ekspiryumda bile kapanmazlar. Bunlara paralel olarak depandan plevral alanlarda basınç artmaktadır. Parsiyel likid ventilasyon esnasında göğüs duvarı kompliyansının değişmediği ve plevranın kapalı bir boşluk olduğu hatırlanırsa intraplevral basıncın sabit kalabilmesi için nondepandan plevra alanlarında basıncın düşmesi gerektiği anlaşılabacaktır. Bu da nondepandan alanların ventilasyonunu arttıran diğer bir faktördür.

*** VENTİLASYON & MALNÜTRİSYON:**

Genel olarak metabolik hızın azalmasına yol açan durumlar ventilatuvar dürtüyü de azaltmaktadır. Bunun tersine metabolik hızı arttıranlar ise ventilatuvar dürtüyü de hızlandırmaktadır. Mesela kas egzersizleri metabolik hızı arttırırlar ve hipoksik ventilatuvar cevapta büyük bir artışa neden olurlar. Sağlıklı kişilerde 10 günlük yarı açlıkta azalan metabolik hızın hipoksi ve hiperkapniye olan ventilasyon yanıtını % 42 azalttığı gösterilmiştir. Malnütrisyonunda metabolik hız azalmasına paralel solunum dakika volümü de azalmaktadır.

*** VENTİLASYON & NEGATİF BASINÇLI:**

Hastanın boynundan aşağı kalan tüm vücudu yada sadece göğsü kaplayan bir cihaz içinde negatif basınç yaratılarak solunum desteği sağlanmasıdır. Bu tip ventilatörlerin ilk örneği "çelik akciğer" adı verilen gövde tankıdır. Üç tip negatif basınçlı ventilasyon vardır:

- 1) Tank tipi (Shell)
- 2) Göğüs yeleği (Pancho)
- 3) Yağmurluk tipi

Nöromusküler hastalık ve polio 'da negatif basınçlı ventilasyonun kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte tekniğin diyafragmayı dinlendirici etkisi "pressure support" modundan daha azdır. Ventilatörün etkinliği, kontainer ile kaplı vücut yüzeyinin büyüklüğü, uygulanan negatif basınçla ve hastanın uyumuyla doğru orantılıdır. İşlem aslında hastaya rahatsızlık veren bir işlemdir. Sırt ve omuz ağrısı duyulabilir. Tedavi boyunca olguların supin pozisyonunda immobilize olarak kalmaları gerekir. Kullanım sırasında bir yada iki uzman yardımcıya ihtiyaç vardır. Ventilatörün vücuda bağlandığı yerlerde dermal irritasyon oluşabilir. Yine ventilasyonun kenarından sızıntılar meydana gelebilir. Negatif basınçlı ventilasyon toraksa venöz dönüşü arttırmaktadır.

Negatif basınçlı ventilasyonda üst solunum yolu obstrüksiyonu ve oksijen desatürasyonu meydana gelmesi nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır. KOAH 'lılarda negatif basınçlı ventilasyon pek etkili değildir. KOAH 'lı hastalara negatif basınçlı ventilasyon uygulaması uyku sırasında apne ve hipopne periyodlarına yol açmıştır. Mekanizmanın üst havayolu kollapsı olduğu sanılmaktadır. Negatif basınçlı ventilasyonun alt özefagus sfinkterinin tonüsünü düşürdüğü ve kardiyö-özefajeal disfonksiyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Tüm vücudu kaplayan negatif basınçlı ventilatör kullanıldığında kanın kalbe dönüşü zorlaşır ve karında mayi birikimine bağlı TANK ŞOK gelişebilir.

*** VENTİLASYON & NEGATİF BASINÇLI & TARİHÇE:**

Bu tip yapay ventilasyon özellikle kronik nöromusküler hastalığı olanlarda kullanılmakla beraber esasında akut solunum yetmezliği ile gelenlere resusitasyon için icat edilmişti. İskoçyalı kaşif Alexander Graham Bell kendi oğlunun 1881 'de postnatal ölümünden sonra negatif basınçlı bir ceket yapmıştı. Orijinal demir akciğer veya tank ventilatör Drinker adlı araştırmacı tarafından düşünülmüş ve ilk kez 1934 'de İngiltere 'de üretilmiştir.

Demir akciğer gerek 1938 gerekse 1940 ve 1950 'li yıllardaki akut poliomyelitis epidemilerinde kullanılmıştır. 1951 yılında Bourteline-Young ve Whittenberger amfizem ve tip 2 solunum yetmezliği olan birini uzun süre yaşatabildiklerini bildirmişlerdir. 1950 'li yıllardan sonra akut solunum yetmezliğinde ilk tercih endotrakeal entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon olmaya başladı. 1977 yılında Rochester ve Braun gibi araştırmacılar negatif basınçlı ventilasyonun özellikle uyku esnasında kullanılabileceğini öne sürdüler.

*** VENTİLASYON-PERFÜZYON ORANI:**

Akciğere dakikada 4 litre kadar oksijen girerken 5 litre kanla perfüze olduğundan ventilasyon/perfüzyon oranı 0.8 gibidir. Akciğerin apikal bölümündeki alveollerin ortalama çapı, bazal bölümündeki alveollerin ortalama çapından daha büyüktür. Apikal bölge alveolleri daha gergin durmaktadır. Solunum hareketleriyle akciğerin üst bölümündeki alveoller daha az genişler. Akciğerde ventilasyon/perfüzyon oranı apikalden bazallere gidildikçe küçülür. Apikalde 3.3 iken basiste 0.6 'ya kadar düşer. Bu nedenden dolayı apekteki alveollerde PO₂ daha fazla ancak PCO₂ daha düşüktür. Apekte gerek alveoler gerek arteriyel PO₂, tabandakinden 40 mm.Hg daha yüksektir. Ancak kan akımının çoğu PO₂ 'nin daha düşük olduğu taban bölgelerinden geçer. Solunum yetmezliğinin ortaya çıkışında ventilasyon/perfüzyon dengesizliği ön planda rol oynar. Normalde akciğerlerden arteriyelize olmadan geçen kan kalp debisinin en fazla % 6 'sıdır. Buna "fizyolojik şant" denir.

*** VENTİLASYON & STİMÜLASYON:**

Başlıca solunum stimülanları analeptikler, progesteron, almitrin, teofilin ve asetazolamid 'dir.

*** VENTİLATÖR: BAKINIZ MEKANİK VENTİLATÖR**

*** VENTRİKÜLER AKTİVASYON ZAMANI:**

q dalgasının başlangıcından R dalgasının tepesine kadar olan süredir. Depolarizasyonun endokarddan epikarda ulaşma süresini yansıtır. Ventriküler aktivasyon zamanı V1 ve V6 'dan ölçülür. V1 'de sağ ventrikül duvarı ince olduğu için ventriküler aktivasyon zamanı 0.01-0.03 saniye çıkarken V6 'da 0.03-0.05 saniye bulunur.

*** VENTRİKÜLER ARİTMİ & ARİTMİ:**

Spontan ventriküler aritmide 10-20 cc. % 10 'luk MgSO₄ kullanılmıştır. Dijital entoksikasyonuna bağlı ventriküler aritmiler magnezyum tedavisine çok duyarlıdır.

*** VENTRİKÜLER ERKEN VURU:**

Ventriküler erken vurular T dalgasının sonuna doğru gelirse ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyona sebebiyet verebilir. Bu nedenle T dalgasının son kısmına "Vulnerabl (yaralanabilir, kusurlu) Peryod" adı verilir. Ventriküler erken vurularda repolarizasyon kusuru olarak ST çökmesi ve T dalgası inversiyonu görülmesi mutadır.

İkili, üçlü, dörtlü salvo tarzında ventriküler erken vuruların grup Ia antiaritmik olan prokainamid 'den 6 cc verilerek tedavisi mümkündür.

*** VENTRİKÜLER FİBRİLASYON:**

QRS komplekslerinin düzensiz amplitüd ve hız değişikliği göstermesi durumudur.

*** VENTRİKÜLER FLATTER:**

Ventriküler taşikardiden daha hızlı, QRS-T dalgaları belli olmayan, devamlı voltaj değişimleriyle karakterizedir.

*** VENTRİKÜLER HİPERTROFİ & SOL:**

Myokard kütlelerinin artması ve ventrikül duvarının konsantrik şekilde kalınlaşmasıyla beraberdir. Bu kalınlaşma afterload artışına tepki olarak ortaya çıkar ve ventrikül hacmi aleyhine bir gelişmedir. Sol ventrikül hipertrofisinin teşhis edilmesinde en duyarlı yöntem EKO 'dur. Sol ventrikül hipertrofisini en fazla gerileyen antihipertansifler anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleridir. Bunu dihidropiridin sınıfı kalsiyum kanal blokerleri izler. Sıçanlarda kan basıncı üzerinde etkisi olmayan dozlardaki anjiyotensin-konverting enzim inhibisyonu sol ventrikül hipertrofisini hem önlemekte hem de geriye döndürmektedir.

*** VENTRİKÜLER TAŞİKARDİ & EKG:**

Ventriküler taşikardiyi destekleyen EKG bulguları şunlardır:

- 1) QRS > 0.14 saniye
- 2) Sol aks sapması
- 3) Atriyoventriküler dissosiyasyon vardır.
- 4) Monofazik veya bifazik sağ dal bloğu kompleksleri olabilir.
- 5) V6 'da R/S < 1

*** VENTRİKÜLER TAŞİKARDİ & ETİYOLOJİ:**

- 1) İskemik kalp hastalığı
- 2) Kardiyomyopati
- 3) Uzamış QT sendromu
- 4) Mitral valv prolapsusu
- 5) İlaç toksisitesi
- 6) Metabolik hastalıklar

*** VENTRİKÜLER TAŞİKARDİ & SINIFLAMA:**

- 1) Ekstrasistolik ventriküler taşikardi
- 2) Parasistolik ventriküler taşikardi
- 3) Paroksizmal ventriküler taşikardi
- 4) İdiyoventriküler taşikardi

*** VENTRİKÜLER TAŞİKARDİ & TANIM:**

Üç veya daha fazla ventriküler erken vurunun peşpeşe gelmesine ventriküler taşikardi denir. Anglo-Amerikan literatüründe kısa süreli ventriküler taşikardi nöbetlerine "RUN" denilmektedir.

*** VEPESİD: VP-16 ‘YA BAKINIZ**

*** VERAPAMİL:**

Atrial fibrilasyonda ventrikül yanıtını düşürmek, supraventriküler taşikardilerde kullanılır. Başlıca yan etkileri: Ortostatik hipotansiyon, bradikardi ve kabızlıktır.

*** VERDOPEROKSİDAZ: MYELOPEROKSİDAZ**

*** VERNAL KONJUKTİVİT: ALLERJİK KONJUKTİVİT**

*** VERTEBRA & ENFEKSİYON:**

Tüberküloz, sifilis, aktinomikoz, toxoplasma ve tifo vertebraları tutabilir.

*** VERTEBRA & METASTAZ:**

En sık meme, prostat, tiroid, böbrek ve akciğer kanaseri vertebraya metastaz yapmaktadır. Meme ve prostat kanserinin metastazları genellikle osteoblastik, tiroid ve böbrek tümörlerinin metastazları çoğunlukla osteolitikdir. Kombinasyon olabilir.

*** VERTİGO & ETİYOLOJİ:**

Ortostatik hipotansiyonun yarattığı serebral hipoperfüzyon vertigo hissine neden olur. Vertigonun en sık rastlanan nedeni: selim paroksizmal pozisyonel vertigo (labirentit, vestibüler nörit de denir).

Periferik vertigo nedenleri → Selim paroksizmal pozisyonel vertigo, vestibüler nörit, rekürren vestibülopati, aminoglikozid toksisitesi, Menetriere hastalığı, labirent kontüzyonu (travma), akustik nörinom, otoskleroz, Herpes Zooster oticus, perilenfatik fistül, kolesteatoma

Santral vertigo nedenleri → Vertebro baziller geçici iskemik atak, serebellar enfarkt, vertebro baziller migren, beyin tümörü, multipl skleroz

*** VERTİGO & MEKANİZMA:**

Uzaysal oryantasyon ve denge duyusunun korunabilmesi vestibüler labirent, görme sistemi, proprioseptif sinirlerin tendonlar, kaslar ve eklemlerden gelen uyarılarına bağlıdır. Medulla ve pons altındaki vestibüler çekirdekler serebellumdan ve 8. sinir yoluyla labirentten impulslar gelir. Vestibüler çekirdekler ise serebellum, mediyal longitudinal fasikül ve vestibülospinal traktüse efferent lifler gönderir. Vertigonun visseral belirtileri (bulantı, kusma) vestibüler çekirdeklerden nervus vagusun dorsal çekirdeğine gelen uyarıların değişmesine bağlıdır. Vertigonun bilincine varılması üst temporal gyrusta gerçekleşir ve görsel, proprioseptif ve vestibüler sistemlerden serebral kortekse gelen uyarıların uyumsuzluğunu kapsar. Sabah kalkar kalkmaz ortaya çıkan vertigo, genellikle periferik vestibüler bozukluğa bağlıdır.

*** VESNARİNON:**

Kardiyak potasyum ve sodyum kanallarını modüle ederek güçlü pozitif inotropik etki gösteren bir ajandır.

*** VESTİBÜLER ORGAN:**

Vestibüler organ iki taraflı temporal kemikte kohlea ‘ya yakın olarak bulunur. Birbirine dik olarak duran yarımdaire kanalları, ampulla bölgelerinde duyu hücrelerinin oluşturduğu bir krista içerirler. Bu duyu hücrelerinin tüyleri kupula ‘da yerleşmiştir. Baş hareket edince buna bağlı olarak kanallar da hareket eder. Kanalların içinde bulunan endolenfa ataleti dolayısıyla bu hareketi takip edemez. Sonuçta kanalda kupula ve onunla birlikte titretilen tüylerin bükülmesine sebep olan bir sıvı akımı oluşur. Bu da iletilen sinir uçlarını uyarır. Bütün uzay eksenlerindeki dönme hareketlerinin kaydedilebilmesi için 3 yarımdaire kanalı gereklidir.

Vestibüler organ ayrıca 2 duyu epiteli daha içerir: Macula sacculi, macula utriculi. Bunlar kalsit kristalleriyle zenginleştirilmiş bir membran içerisine gömülmüş olan titreşim tüylü duyu epiteli içerirler. Statolit denilen bu taşcıklar tüylü statolit membranını saptırırlar. Bunların ataleti sonucu farklı baş hareketleri, yerçekimi yönünün değişmesiyle de başın mekandaki yer değişimleri farkedilir. Makula epitelindeki duyu hücrelerinin yön değiştirmesi birçok farklı yönlerin saptanmasına sebep olur. Makulaların görevi doğrusal hareketleri kaydetmek ve başın dikey sapmalarını bildirmek iken yarım daire kanallarının görevi sapma hızlanmasının ölçümüdür. Bununla beraber vestibüler organ vücudun mu yoksa başın mı hareket ettiğini ayırtedemez.

Gangliyon vestibulare 'nin bipolar nöronları, uyarıları vestibüler çekirdeklere iletir. Bu yollardan göz kaslarının nükleusları, serebellum ve iskelet kası motor nöronları ve gyrus postcentralis 'e gönderilen yollar önemlidir.

*** VESTİBÜLER NÖRİT: BAKINIZ LABİRENTİT**

Diğer isimleri beniyin paroksizmal pozisyonel vertigo ve rekürren vestibülopatidir.

*** VICRYL: Polyglactin 910.**

Absorban sütür materyalidir.

*** VIP: Vazoactive Intestinal Polipeptid**

İnsan akciğerindeki en yoğun nöropeptiddir. İnsan kanında 1 dakikadan kısa sürede inaktive olur. 28 aminoasitten ibarettir. Nazal mukozayla üst solunum yolları zengin bir innervasyona sahiptir. Hayvanlarda gastrointestinal ve havayolları vagal sinirleri uyarıldığında VIP salgırlar.

VIP reseptörleri, akciğerde; damar ve havayolu düz kaslarında, submukozal bezlerde, havayolu epiteli, alveolar duvarlarda tesbit edilmiştir. Bunların içinde vasküler düz kaslar VIP reseptör yoğunluğunun en fazla olduğu yerlerdir. Vasküler düz kasların vaperjik innervasyonunun zengin olması yüzünden VIP 'in vazodilatatör etkisi bronkodilasyondan 10 kat fazladır. Proksimal havayolu düz kaslarında VIP reseptörleri varken bronşiyoler düzeyde hemen hiç yoktur.

VIP adenil siklazı aktive ederek cAMP 'yi artırır. Düz kas relaksasyonu, vazodilatasyon, egzokrin bez sekresyonunun stimülasyonu, bronkodilasyona yol açar. İnhalasyonla kullanılan VIP, yüksek molekül ağırlığı nedeniyle epitel dokusunu geçip düz kas reseptörlerine bağlanamaz. Üstelik enzimatik parçalanması çok hızlı olmaktadır.

*** VİDARABİN: ADENİN ARABİNOZİD**

Herpes simplex ve Varicella zooster tedavisinde asiklovirden sonra ikinci seçenektir. Etki mekanizması asiklovire benzer. CMV ve EBV 'ye etkinliği asiklovirden fazladır. Sadece intravenöz kullanılır. Beyin-omurilik sıvısına geçer. Yarılanma ömrü 3-4 saattir. Hızla deamine edilir. Metaboliti olan arabinozil hipoksantin % 60 böbrekle atılır. Allopürinol, arabinozil hipoksantin 'in kan düzeyini artırır. Doz: 5-15 mg/kg olup günlük doz 2 defada verilir.

*** VİDARABİN & YAN ETKİ:**

Bulantı, kusma, diyare, tremor, ataksi, parestezi, megaloblastik anemi, lökopeni, trombositopeni, uygunsuz ADH salınımına neden olabilir.

*** VİDEOTORAKOSKOPİ:**

İlk torakoskopik uygulama 1910 yılında Hans Christian Jacobaeus tarafından modifiye bir sistoskopa gerçekleştirilmiştir. Jacobaeus sistoskopi tüberküloz kollaps tedavisinde plevral yapışıklıkları mekanik olarak temizlemek istemiştir. Hasta çift lümenli endotrakeal tüple entübe edilir. Lateral dekubitus pozisyonunda tek akciğer solutulurken 3 adet 5 ve 10 mm. çaplı trokarlar toraksa yerleştirilir. Bu trokarlardan teleskopik kamera, ışık kaynağı ve enstrümanlar iletilecektir. Videotorakoskopinin en önemli avantajı düşük morbidite ve daha az ağrıdır. Yalnız olgular tek akciğer ventilasyonunu tolere edebilmeli ve kanama profilleri normal olmalıdır.

*** VİDEOTORAKOSKOPİ & ENDİKASYON:**

- 1-Pulmoner infiltrasyonlarda wedge biyopsi almak, lobektomi ve pnömonektomi yapmak için
- 2-Etiyolojisi bilinmeyen plevral efüzyonlarda plevra biyopsisi almak için

- 3-Loküle plevral efüzyonlarda drenajın sağlanması ve yapışıklıkların açılması
- 4-Maliyn plevral efüzyonlarda biyopsi, drenaj, talk ile plörodez yapmak
- 5-Pnömotoraksta büllektomi, blebektomi, plevrektomi ve plörodez yapmak
- 6-Perikardiyal efüzyonda drenajı sağlamak (perikardiyektomi, pace-maker implantasyonu)
- 7-Pulmoner nodüllerin tanı ve tedavisi
- 8-Mediyastinal lenf bezi biyopsisi
- 9-Diyafragmatik rüptür
- 10-Torakal sempatektomi (hiperhidrozis, Reynaud hastalığı ve sendromu, refleks sempatik distrofi, üst ekstremitenin vasküler yetmezlikleri)
- 11-Patent duktus arteriozus ligasyonu
- 12-Torasik vertebra hastalıkları (vertebra apselerinin drenajı, disk hernilerinde dissektomi)

Videotoraskoskopianın en geniş endikasyon grubunu tanı konulamayan, tekrarlayıcı plevral efüzyonlu hastalar oluşturur. Yöntemin konvansiyonel torakoskopiye en önemli üstünlüğü daha geniş alanın eksplorasyonuna olanak tanınmasıdır. Aynı hasta grubunda plevral yapışıklıkların ayrılması ve ankiste poşların birleştirilmesi drenajı kolaylaştırır . Diğer yandan videotorakoskopi ile nükslerin önlenmesi amacıyla plörektomi, mekanik plevral abrazyon ve talk pudraj uygulanabilmektedir.

Diffüz akciğer hastalıklarında kesin tanı için gerekli akciğer biyopsisi kısa sürede güvenli bir şekilde alınabilir. Bilateral akciğer tutulumunun söz konusu olduğu hastalarda, fissür fazlalığının verdiği teknik avantaj nedeniyle sağ akciğer tercih edilir. Postoperatuvar dönemde hasta konforu açık akciğer biyopsisinden daha iyidir.

Mediyasten yerleşimli kitlelerde tanı amaçlı videotorakoskopi uygulanması ancak toraks BT eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi, mediyastinoskopi ve mediyastinotomi gibi daha az invazif olan yöntemlerin yetersiz kalması durumunda tercih edilir. Arka mediyastendeki kitlelerin eksizyonunda videotorakoskopianın % 100 'e yakın başarısı olduğu öne sürülmüştür.

Toraks travmalarında hemotoraksa neden olan kanama odağının saptanması ve endoklip laser yada endostappler ile kanama kontrolü videotorakoskopianın acil uygulama endikasyonunu oluşturur. Yine travmatik pnömotorakslarda, uzun süreli hava kaçaklarında eksplorasyon amaçlı, posttravmatik hemotoraksın boşaltılarak hastanın fibrotorakstan korunması için de kullanılabilir. Büllöz akciğerli hastalarda videotorakoskopik yaklaşımla bül ligasyonu, stappler yada laser ile bül egsizyonunun yanı sıra plörektomi de yapılabilmektedir.

Özefagusun özellikle beniyen lezyonlarında (divertikül, akalazya, özefagus leiomyomu), antireflü operasyonlarda videotorakoskopi kullanılabilir. Ancak ileri evre özefagus karsinomlarında güvenilirliği ispatlanmamıştır.

*** VIDEOTORAKOSKOPI & KOMPLİKASYON:**

Parankimal akciğer hastalıklarında kontrendikedir. Pnömotoraks, plevral ve perikardiyal efüzyon başlıca komplikasyonlardır. Aşırı plevral yapışıklıklar, şiddetli amfizem, küçük ve derinde yer alan parankimal lezyonlar, posteromediyal akciğer lezyonları videotorakoskopi uygulamasını sınırlayabilirler.

*** VİLLÖZ ADENOM:**

En sık rektosigmoiddedir. Yumuşak, kadifemsi, geniş tabanlı, iyi sınırlanamayan poliplerdir.

*** VİMENTİN:**

Mezenşimal doku antijenidir.

*** VİNBlastin:**

Velban, Velbe adında preparatları vardır. Mitostatiktir olup M fazına spesifiktir. İntravenöz kullanılır. Doz: 0.1-0.2 mg/kg/hf veya 2 haftada, 0.3-0.4 mg/kg/3 haftada (testis kanseri)
Endikasyonları: Hodgkin hastalığı, koryokarsinom, testis kanseri (özellikle embryonal tip), Non-Hodgkin lenfoma, meme kanseridir.

Yan etkisi: Bulantı, kusma, myelosupresyon, periferik polinöropati, alopesi, lokal tahriştir. İlaç özellikle nötrofilleri supresse eder. Bu etkisi 10. günde maksimuma ulaşır 3. haftada düzelir. Vinblastin özellikle mitomisin-C ile kombine kullanıldığı zaman % 5-6 oranında interstisyel pnömonitis, nonkardiyojenik akciğer ödemi ve bronkospazma neden olabilir.

*** VİNCENT ANJİNİ: Ülseromembranöz anjin**

Anaerop bir mikroorganizma olan *Fusobacterium nucleatum* tipik olarak, özellikle ağız hijyeni kötü olan genç erkekleri etkileyen nekrotik jinvostomatit ile ilişkili bir ülseratif farinjit olan Vincent anjinine yol açar. Pürülan bir eksuda farinks membranını kaplar ve halitozis meydana gelir. Hasta immüno-supressif ise hastalık yavaş büyüyen iri, yüzeysel, ağrılı ülserlerin eşlik ettiği kronik bir herpetik farinjit şeklinde ilerleyebilir. Boyunda lenfadenomegali saptanabilir. Tedavide klindamisin veya penisilin ve metronidazol kombinasyonu kullanılır.

*** VİNCULİN:**

Sarkolemma altında, integrinler aracılığıyla ekstrasellüler ortamı, intrasellüler ortama bağlayan bir proteindir.

*** VİNKİ ALKOLOİDLERİ:**

Vinkristin 'in başlıca yan etkisi periferik nöropati iken vinblastin 'inki myelosupresyondur. Vinca alkaloidleri mikrotübül formasyonunu mitozla ilişkili intrasellüler proteinlere bağlanarak engellerler. Metabolizmaları başlıca karaciğerdir. Dozun % 90 'ı safrayla atılır. Vinca alkaloidleri bulantı, kusma, yanak mukozasında ülserasyonlar, alopesi, döküntü, kardiyotoksisite, akciğer fibrozisi, uygunsuz ADH salgımasına neden olabilirler.

*** VİNKİSTİN & NÖROTOKSİSİTE:**

Vinkristin tedavisinden sonra paralitik ileus, periferik nöropati, parestezi, tendon refleksi kaybı, yalancı ADH sendromu yapabilir. Demyelinizasyon ve aksonal dejenerasyona neden olur. Erken semptomlar parestezidir. Daha sonra tendon reflekslerinde kayıp, düşük ayak ve düşük el meydana gelir. Vinkristin 'e bağlı otonom nöropatide konstipasyon, ileus, üriner retansiyon ve kraniyal sinir paralizileri ortaya çıkabilir. Tüm bu nörolojik anomalilerin reversibilitesi sınırlıdır.

*** VİNORELİN:**

Pierre Fabre Onkoloji 'nin Madagascan Periwinkle adlı bitkinin yapraklarından ürettiği ilk semi-sentetik 5-nor-vinka alkaloididir. Navelbine katarantin yapısındaki N-oksitlerin vindolin ile eşleşmesi ve katarantin halkasının yapısal değişimini içeren yarı sentetik bir işlemle üretilmiştir. Molekül ağırlığı 1079 Dalton'dur. Suda ve alkolde çözünebilen, parlak, sarı toz halindedir.

Navelbin 'in ana hedefi normal hücresel fonksiyonlar için gerekli olan mikrotübüllerdir. Mikrotübüller bilindiği üzere hücre şeklinin, hareketliliğinin, adezyonun ve intrasellüler bütünlüğün korunmasında, ayrıca proliferasyon sırasında mitotik iğciğin oluşumunda rol alır. Navelbinin mitotik mikrotübüllere bağlanma kapasitesi aksonal mikrotübüllere oranla daha fazladır. Dolayısıyla nörotoksitesisi diğer vinka alkaloidlerine göre daha azdır. Mitotik iğciklerin üzerine olan etki (aktivite) ile aksonal mikrotübüller üzerine olan etki (nörotoksitesite) ilacın minimum etkin konsantrasyonu değerlendirildiğinde Navelbin 20/1 gibi bir oran göstermektedir.

En önemli yan etkisi lökopeni ve periferik nöropatidir. Myelosupresyon doz sınırlayıcı etkisidir.

*** VİNORELİN & YANIT ORANI:**

Depierre ve arkadaşları evre III ve evre IV küçük hücreli-dışı kanser olgularında (62 olgu) tek ajan olarak vinorelbin için % 29 'luk yanıt oranı saptamışlardır (Am J Clin Oncol 1991; 14: 115-9). Vinorelbinin faz II çalışmalarında % 33 'e ulaşan yanıt oranı geniş, multisentr, randomize bir çalışmada % 14 'e düşmüştür (J Clin Oncol 1994; 12: 360-4).

*** VİROİD :**

Kısa bir RNA içerirler. Protein kılıfları yoktur. Bazı bitki hastalıklarında görülür.

*** VİRULANS:**

Patojenlerin aynı tür konak popülasyonunda hastalığa yol açabilme olasılıklarıdır.

*** VİRUS & İNKLÜZYON:**

Virus tarafından enfekte edilen hücrelerde bazen inklüzyon cisimcikleri görülür. Bunlar ya virusun gelişme ögeleridir ya virus kitleleridir yada virusun üremesi sonucu geride kalan artık maddelerdir. Inklüzyon cisimcikleri asit boyalarla ışık mikroskopunda kolayca saptanırlar. Kuduz hastalığındaki Negri cisimcikleri, Çiçek hastalığındaki Guarneri cisimcikleri bu inklüzyonlara örnektir.

*** VIRUS & MORFOLOJİ :**

Viruslar kabaca 3 kısımdan (nükleik asid, kapsid,zarf) oluşurlar. Nükleik asid ya DNA ya RNA 'dır. Kapsid ise kapsomerden oluşur. Kapsid virüsü nükleazın etkisinden korur, konak organizmaya yapışmasını sağlar ve virusa antijenik özelliğini verir. Kübik, sarmal (spiral) veya karışık formda kapsidler vardır. Kübik simetrik kapsid taşıyan viruslarda ikoza-hedron bir uzaysal konfigürasyon vardır. Bir eşkenar üçgenden oluşan yüzeylerden 20 tane vardır. Sarmal veya spiral kapsidde kapsidler nükleik asidin etrafını çevirerek onunla birlikte merdivensiy yapı oluştururlar. Bunlar genellikle hayvan RNA virusları olup genelde zarf içerirler. Zarf her virusta yoktur ve fosfolipid yapıda olduğundan zarflı viruslar etere duyarlılık gösterirler. Bu viruslar zarf yüzünden tostoparlak görünürler ve kapsid simetrikleri bilinemez. Virus hücre dışına çıkarken gerekli maddeleri sürükleyerek kendi zarfını yapar.

*** VISSERAL LARVA MİGRANS:**

1952 yılında Beaver ve arkadaşlarının tanımladığı Visceral Larva Migrans tablosunda, insan bu nematodlar için rastlantısal konak olduğundan, çeşitli organlara dağılan larvalar uzun süre canlı kalabildikleri halde erişkin hale geçemezler. Hastalık ateş, lökositoz, hepatomegali, hipergammaglobulinemi ve persistan periferik kan eozinofilisi ile karakterize bir klinik tablo oluşturmaktadır. Bu hastalıkta akciğer grafisinde nodüler infiltratlar gözlenebilmektedir. Toxocara canis enfeksiyonunda IL-5, IL-8 ve TNF-alfa 'nın eşzamanlı olarak salgılandığı gösterilmiştir.

Tedavide, 7-10 gün süreyle dietilkarbamazin (6 mg/kg) veya tiabendazol (25-50 mg/kg) kullanılabileceği gibi 3-5 gün süreyle 100-200 mg mebendazol veya 400 mg albendazol de kullanılabilir.

*** VİSKOZİTE:**

Bir sıvı tabakasının akışına bir diğer sıvı tabakasının göstermiş olduğu dirençtir. Nedeni sıvı molekülleri arasındaki çekim kuvvetidir. Sıcaklığın yükselmesi viskoziteyi artırır.

*** VİTAL KAPASİTE:**

Maksimum inspirasyondan sonra maksimum ekspirasyonla dışarı atılan total hava volümüdür. Vital kapasite total akciğer kapasitesinin % 70-75 kadardır. Vital kapasite manevrasına diyafragma hareketlerinin etkisi % 60 'dır. Geri kalan kısımdan ise göğüs duvarı sorumludur. Vital kapasite boyla doğru, yaşla ters orantılı olarak değişir. Kadınlarda daha düşüktür.

Atelektazi, pnömoni, akciğer ödemi, kifoskolyoz, hiatus hernisi, intersisyel akciğer fibrozisi, frenik sinir paralizisinde, toraks boşluğunun azalmasında, diyafragma veya toraks duvarı hareketlerinin sınırlandırılmasında, nöromusküler hastalıklarda, plevrada veya karında yer kaplayan patolojilerde vital kapasite düşer.

*** VİTAMİN & A:**

Retinoidler (A vitamini) nükleer retinoik asid reseptörleri aracılığıyla özgül genlerin ekspresyonunu değiştirerek karsinogenezi önleyebilirler. AML-M3 (promyelositik lösemi) tedavisinde kullanılan all-trans retinoik asid buna örnek olarak verilebilir. A vitamini normal epitelyal hücre diferansiyasyonu için gereklidir. Sellüler immüniteyi artırır.

*** VİTRONEKTİN:**

Vitronektin reseptörü nötrofillerin endotel hücresine yapışmasını sağlar.

*** VLA-1: Çok geç aktivasyon antijeni-1**

*** VLA-4: Çok geç aktivasyon antijeni-4**

VCAM-1 'in ligandıdır. Nötrofiller tarafından değil fakat eozinofillerce ekspresse edilmektedir. Dolayısıyla eozinofil-selektif kemotaksisten sorumlu olabilir.

*** VOLATİL ANESTEZİKLER: İNHALASYON ANESTEZİKLERİ ‘NE BAKINIZ**

*** VOLVULUS:**

Kolon volvulusunda kolon kendi mezosu etrafında dönüp boğulur. Yüksek lifin alındığı Afrika, İran, Hindistan ‘da volvulus riski % 2 ‘den % 50 ‘ye çıkmaktadır. Kronik konstipasyon, uzun ve mobil mezokolon, uzun sigmoid risk faktörleridir. Sigmoidde sıkıdır. Sigmoid volvulusta ters "U" şeklinde sigmoid görülür. Klinik olarak % 100 distansiyon, % 74 kabızlık, % 61 karın ağrısı, % 40 bulantı – kusma, % 20 diyare vardır. Volvulusta kusma, diğer kolon tıkanmalarına göre erkendir. Gaz-feçes çıkmaz. Başlangıçta karın asimetriktir. Sol alt kadran hassastır. Volvulus nedeniyle sigmoidde obstrüksiyon meydana geldiğinde intraluminal basınç artar. Arter ve venlerde bası oluşunca nekroz gelişir. Rüptüre olup peritonite yol açabilir. Gangrenleşebilir, gangrenli barsak % 60 ölür.

*** VON RECKLINGHAUSEN HASTALIĞI: BAKINIZ NÖROFİBROMATOZİS**

*** VON WILLEBRAND FAKTÖRÜ:**

Büyük moleküllü oligomerik bir glikoproteindir. Trombositlerin damar yüzeyine adezyonunu artırır.

*** VON WILLEBRAND HASTALIĞI:**

Otozomal dominant geçişlidir. Adezyonda görevli faktör 8 ‘in antijenik kısmı eksiktir. Diğer adı vasküler hemofilidir.

*** VP-16:**

Sentetik bir podofilotoksin derivesidir. Uzun süre siğilin tedavisinde kullanılmıştır. Adamotu bitkisinin kökünden elde edilir. Lipofiliktir, ancak gastrointestinal sistemden % 50 oranında emilir. Premitotik devrede DNA sentezini inhibe eder. Yani mitostatiktir. Küçük hücreli akciğer kanseri, akut granülositik lösemi, lenfoma ve testis kanserinde endikedir. İntravenöz veya per oral kullanılabilir. Doz: 50 mg/m² intravenöz 5 gün, 100 mg/m² Per oral 5 gün kullanılabilir. Per oral 21 gün süre ile 50 mg/m² dozda kullanıldığında küçük hücreli akciğer karsinomunda % 23-45 arasında değişen objektif yanıt oranları bildirilmiştir.

Vepesid, etoposide adında preparatları vardır. İnfüzyonu en az 30 dakika sürmelidir. Hızlı verildiğinde ortostatik hipotansiyona neden olabilir. Metabolizması hem karaciğer hem de böbrekle olmaktadır. Tedavi alan olguların yarısında bulantı, kusma oluşur. Başlıca yan etkisi myelosupresyondur. Kemik iliği supresyonu tedaviyi sınırlayıcı bir faktördür. Diyare, alopesi, bukkal ülserasyon, wheesing, anafilaksiye neden olabilir. Alopesi reversibldir. Ateş, flebit, periferik nöropati ve kardiyotoksisite yapabilir.

*** VULVA & KANSER:**

Evre 1 ‘de lenfnodları salim ve tümör 2 cm ‘den küçüktür. Eğer 2 cm ‘in üzerindeyse evre 2 ‘ye girmiş demektir. Lenfnodları tutulduysa evre 3 ‘dür. Mesane ve rektum tutulumu evre 4 ‘ü göstermektedir. En sık yerleştiği yerler: Labium majus, Clitoris, Comissura posterior, Labium minus

*** VÜCUT ISISI:**

Vücut iç ısılarını dış koşullara bağlı kalmaksızın sabit tutan canlılara homeotermik canlılar adı verilir. Buna karşın sürüngenler ve amfibyenlerin iç ısıları çevrenin ısı değişikliklerine hızlı bir uyum gösterir. Isı değişikliklerine bağlı olarak kimyasal reaksiyonlarda ve fiziksel aktivitelerinde azalma ve çoğalmalar da gösteren bu canlılara poikülotermik canlılar adı verilir. Sağlıklı bir insan vücudu 24 saatte 1-1.5 santigrat derece arasında değişebilen bir oranda kendi ısını sabit tutmaktadır.

İnsanda vücut ısıları farklılıklar göstermekle beraber 36-37.5 santigrat derece arasında değişir. En düşük ısı sabah 06.00 civarında ve 36 santigrat derecedir. En yüksek ısı 18-22 arasındadır. Vücut ısıları aşırı heyecanlanma ve ağır kas çalışmaları sonucunda 38 santigrat dereceye yükselebilir. Maraton koşularından sonra 39-41 santigrat dereceler ölçülmüştür.

*** VÜCUT ISISI & ÖLÇÜM:**

Ölçümde ideal olan aortadaki ısının ölçülmesidir. Bu ısı özefagus yoluyla ölçülebilir. Bazı

çalışmalarda timpan zarının ısısı ölçülmüştür. Pratikte ağız, rektal ve aksiller ısı ölçülmektedir. Oral sıcaklık, aortadan 0.4 santigrat, aksiller sıcaklık ise 1 santigrat derece daha düşüktür. Rektal ısı, oral ısıdan 0.6 santigrat derece daha yüksektir.

* VÜCUT ISISI & REGÜLASYON:

Kitlelerine oranla beyin, kalp, karaciğer ve endokrin bezler en fazla ısı oluşturan organlardır. Kaslar vücudun tüm ağırlığının yarısını oluşturlar. Dinlenme halinde vücut ısısının % 30 'u kaslardan sağlanır. Karaciğer de tüm ısısının % 30 'nu sağlar.

Derinin subpapiller bölgesinde bol kan damarları, venöz pleksuslar vardır. Bu bölgede ayrıca arteriyovenöz şantlar da bulunmaktadır. Ortam ısısı artınca vazodilatatör süreçlerle ısı kaybı arttırılır. Soğuktaki vazokonstriktör süreç derideki damarları büzerek kan akımını derin organlara doğru aktarır. Subkutan yağ dokusu, deri üzerindeki hava tabakası ısı yalıtımında rol oynar. Soğuğa karşı organizma ısı oluşumunu arttırır. Soğukta kas tonüsü artar. T3, T4 salınımı artar ve metabolizma hızlanır. Kaslar medulla spinalisin kaudasından çıkan sinirlerle, damarlarda ortosempatik sistemden gelen sinirlerle innerve edilir. Vertebral kolonun iki yanında zincir halinde sıralanmış gangliyonlardan oluşan ortosempatik sistem soğuğa karşı refleks olarak yanıt oluşturur. Bu sistem iç organların aktivitesini sağlar. Bunların uyarılması adrenal ve noradrenalin salgısına neden olur. Üçüncü ventrikül duvarına yakın bölgede motor titreme merkezi vardır. Hipotalamusun değişik kısımlarında, mezensefalonun substantia retikularis 'inde soğuğa duyarlı nöronlar vardır.

Isı kaybı başlıca 4 yolla gerçekleşmektedir: Radyasyon, kondüksiyon, konveksiyon, buharlaşma.

A) Radyasyon: Vücuttan infraruj veya ultraviole ışınlarla ısı kaybı meydana gelmektedir. Normal oda ısısında çıplak bir vücutta total ısı kaybının % 60 'ı bu yolla gerçekleşmektedir. Vücuttan çıkan bu ışınlar 5-20 mikron dalga boyundadır. Bu yolla ısı kaybı vücut yüzey ısısı ile çevre ısısı arasındaki farkın dördüncü kuvvetiyle doğru orantılıdır.

B) Kondüksiyon: Çevredeki diğer cisimlere iletim yoluyla geçen ısıdır. Bu tür kayıplar normalde % 3 kadardır.

C) Konveksiyon: Hava hareketleriyle kaybedilen ısıdır. (% 2) 'yi geçmez.

* WALDEYER HALKASI:

Önde linguval tonsillalardan, yanlarda palatin tonsillalardan ve arkada adenoid yastıktan oluşur.

* WANDERING PACEMAKER:

Aynı EKG trasesinde P dalgalarının negatifleşip pozitifleşmesine denilir.

* WARFARİN:

Oral antikoagülandır. Faktör 2, 7, 9, 10 gibi pıhtılaşma faktörlerinin K1 vitaminine bağımlı gamma karboksilasyonunu engeller. K vitamini epoksitini pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde yeniden kullanılmak üzere K1 vitaminine dönüştüren "epoksit redüktaz" enzimini inhibe eder. Kolestiramin, warfarin emilimini azaltır. Kotrimoksazol, eritromisin, omeprazol, ketokonazol, isoniazid, piroksikam, tamoksifen, kinidin, E vitamini, tiroksin, simetidin oral antikoagülan etkiyi arttırırlar. Warfarin kullanımında kanama riski % 27 'dir.

* WEGENER GRANÜLOMATOZU:

Üst ve alt solunum yollarının nekrotizan granülatöz vaskülit ve glomerülonefrit ile karakterize bir hastalıktır. İlk kez 1936 'da Wegener tarafından tanımlanan bu hastalık 30-40 yaşları arasında ve erkeklerde daha fazla görülmektedir. Prevalansı yüzbinde 3 gibidir (Yapıcıoğlu S ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 33-40).

* WEGENER GRANÜLOMATOZU & CİLT:

Cilt tutuluşu olguların % 14 'ünde görülür. Klinik olarak en sık alt ekstremitelerde purpuralar saptanır. Nekrotizan ülserler, papül, nodül, peteşi, yüzeysel erozyon, bül ve eritemlere rastlanılabilir. Patolojik olarak lökositoklastik vaskülit, ekstrasvasküler granülom, piyoderma gangrenozum gözlenir (Daoud MS et al. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 605-12).

* WEGENER GRANÜLOMATOZU & GÖZ:

Vakaların % 40 'nda göz lezyonları olabilir. Bunlar kornea ve sklera ülserasyonu, granümatöz keratit, üveit, konjuktivit, egzoftalmi, optik nöropati, orbitada pseudotümör veya retinal arter trombozu şeklindedir. Kırmızı göz sendromu göz bulguları içinde en sık görülendir. Konjuktivit, episklerit veya korneal ülserasyona bağlı gelişir (Bullen CL, et al. Ophthalmology 1983; 90: 279-90).

*** WEGENER GRANÜLOMATOZU & KLİNİK:**

Hoffman ve arkadaşları (Ann Intern Med 1992; 116: 488-98) takip ettikleri 158 Wegener granülomatozis olgusunun % 42 'sinde semptomlar başladıktan sonra 3 ay içinde tanıyı koyduklarını, ancak olguların % 30 kadarında semptomatik pulmoner ve renal bulguların olmaması, hastalığın seyrinin yavaş ve sinsi olması nedeniyle doğru tanının 1 yıldan fazla geciktiğini bildirmişlerdir. Üst solunum yolu tutulduğu başlangıçta % 73 iken hastalık seyrinde % 92 'lere çıkar. Kulaklarda işitme kaybı, seröz veya pürülan otit media, timpanik membran granüloması sık görülen belirtilerdendir. Granümatöz lezyonlar burun ve sinüslardan başlayıp alt solunum yollarına ilerleyerek obstrüksiyona yol açarlar.

Böbrek tutulduğu tanı anında olguların sadece % 20 'sinde varken hastalık seyrinde % 80 'lere çıkar. Böbrek tutulumu genelde asemptomatiktir. İdrar sedimentinde eritrositlerin veya proteinürinin gözlenmesiyle kendini gösterir.

Kas lezyonları sonucu kas zayıflığı ve atrofisi destrüktif anjiitise bağlıdır. Artralji sık ama gerçek artrit nadirdir. Eklem semptomları genellikle geçicidir ve hastalık aktivitesiyle ilgi göstermez. Prostat, üreter, testis ve penis gibi ürogenital organ tutulumları görülebilir (Yılmaz A ve ark. Akciğer Arşivi 2002; 3: 162-5).

Santral ve periferik sinir sisteminde vaskülit ve granümatöz lezyonlar görülebilir. Serebral vasküler trombozis, intraserebral veya subaraknoidal hemoraji oluşabilir. % 25 olguda kalp ve perikardda yerleşme görülür. Mitral kapakta fibrinoid konnektif doku harabiyeti, granümatöz epikardit, fokal perikardit, akut nekrotizan koroner arterit, myokardda granümatöz değişiklikler saptanabilir.

*** WEGENER GRANÜLOMATOZU & LABORATUAR:**

En sık gözlenen laboratuvar bulgular anemi, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızındaki artıştır.

*** WEGENER GRANÜLOMATOZU & PATOGENEZ:**

İnhaler presipitanlara verilen nötrofilik yanıt PR3 ekspresyonunu ve ANCA sentezini tetikler. Her iki faktör T hücre stimülasyonu ve makrofajlarda dev hücre formasyonunu indükler. Bu iki efektör hücre ise granülom oluşumu, vaskülit, renal intersisyal T hücre infiltrasyonu, respiratuvar ve renal T4 hücrelerin belirmesine neden olur. PR3 ile stimülasyondan sonra T hücre proliferasyonu olduğu gösterilmiştir. Zaten akut dönemde T hücre aktivasyonunu gösteren markırlar (IL-6, TNF-alfa) artar.

*** WEGENER GRANÜLOMATOZU & RADYOLOJİ:**

Multipl nodüller sıklıkla üst ve orta zonlarda birbirinden farklı büyüklüktedir ve kaviteleşme gösterir.

*** WEGENER GRANÜLOMATOZU & SEMPTOM:**

Sık görülen semptomlar baş ağrısı, sinüzit, rinore, otit media, ateş, artralji, iştahsızlık, öksürük, hemoptizi ve göğüs ağrısıdır. Kilo kaybı başlangıçta hastaların % 10 'nu tutarken ileri dönemlerde % 35 'e çıkar. Ateş hastalığın başlangıcında % 23 oranında görülürken sonraki dönmlerde olguların yarısını tutar (Yapıcıoğlu S ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 33-40).

*** WEGENER GRANÜLOMATOZU & TANI:**

Akciğeri etkileyen vaskülitler içinde % 10 oranıyla en sık görülen vaskülit olan Wegener granülomatozunda üst solunum yolu, alt solunum yolu veya böbrek dokusunda granümatöz vaskülit gösteren bir pozitif biyopsi ve yüksek c-ANCA düzeyi ile tanı konulabilir. Nötrofillerin sitoplazmik komponentlerine karşı gelişmiş bir IgG antikor olan c-ANCA, Wegener granülomatozusun sensitif (% 91) ve spesifik (% 99) bir markırdır. Wegener erken tanısı, aktivitesinin izlenmesi ve relapsların enfeksiyondan ayrılmasında c-ANCA kullanılabilir (Yapıcıoğlu S ve ark. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2004; 18: 33-40). Wegener granülomatozunda IgG4 tipi ANCA 'lar sıktır. CD25 (+) T hücreleri artar. ANCA titreleri Wegener relapsında ortalama 50 gün önce artar. Remisyona girdiği halde c-ANCA titreleri düşmeyen olgularda relaps riski 20 kat daha yüksektir. Aktif hastalıkta c-ANCA duyarlılığı %

90-95 iken sınırlı hastalıkta % 60, remisyonda % 40 gibidir (Scully RE et al. N Engl J Med 1993; 328: 951-8).

*** WEGENER GRANÜLOMATOZU & TEDAVİ:**

Günümüzde standart tedavi siklofosfamid (2 mg/kg) ve prednizolon (1 mg/kg) 'dır. Buna ek olarak S.aureus kolonizasyonu ve nöksleri önlemek için trimetoprim-sulfametoksazol eklenmektedir. Wegener granülomatozu tedavi edilmezse ölümcüldür ve ortalama yaşam süresi 5 aydır. Tedavi alanlarda 5 yıllık yaşam % 76 'dır (Akkalyoncu B ve ark. Solunum Hastalıkları 2000; 11: 100-3). Ciddi renal tutulumu olan hastalarda plazmaferez yapılabilir. Refrakter hastalıkta IV immünoglobulin ve anti-T hücre tedavileri denenebilir.

*** WEİGERT FOKÜSÜ:**

Damarların intima tabakasında likefaksiyona eğilimli ve çok miktarda Tüberküloz basili ihtiva eden kazeöz alanlardır. Tüberküloz enfeksiyonunu takiben dormant halde uzun yıllar varlığını korur. Çoğunlukla büyük venlerde ve duktus torasikusta lokalizedirler.

*** WEİL-FELİX REAKSİYONU:**

Proteus XK, X2 ve X19 'un kullanıldığı bir aglütinasyon testidir. Q humması hariç riketsiya hastalıklarının çoğunda sıklıkla (+) sonuç verir.

*** WENKEBACH FENOMENİ: Mobitz tip 2.**

*** WHEESİNG:**

İntratorasik havayolları tıkanmasında görülür. KOAH hastalarında nadir olmayarak gözlenir ve hastalığın reversibl komponentinin belirtisidir.

Yaşamın ilk yıllarında wheesing 'i tetikleyen en önemli faktör solunum yolu hastalıklarıdır. Bu hastalıkların çoğu viral enfeksiyonlar sırasında meydana gelir. Çocukların % 20 'si hayatlarının ilk yılında, % 40 'ı ilk 3 yılı içinde en az bir kez wheesing atağı geçirmektedir (Taussig LM et al. Am Rev Respir Dis 1993; 147: A375-8).

*** WILLİAMS-CAMPBELL SENDROMU: BAKINIZ BRONKOMALASI.**

*** WİLMS TÜMÖR GEN ÜRÜNÜ:**

Wilms' tümör gen ürünü (WT1) primer olarak mezenşimal dokularda ekspresse edilmektedir ve mezodermal orjinli tümörlere selektif gibi görünmektedir.

*** WİNSLOW BOŞLUĞU:**

Midenin arka yüzünde, bursa omentalis 'te, karaciğer sol lobunun bulunduğu, duodenuma açılan karaciğer, dalak, pankreasın üstündeki boşluktur. Lesser sac, amiere sac da denir.

*** WİRCHOF NODÜLÜ:**

Sol supraklavikular lenf bezidir. Mide kanserinin çok sık tuttuğu bir organdır.

*** WİSKOTT-ALDRİCH SENDROMU:**

T hücreleri ve özellikle B hücrelerinde immün defekt vardır. IgA ve IgM düşüktür. X 'e bağlı ressesif kalıttır. Kalıtsal trombositopeni, egzema, rekürren enfeksiyonlarla karakterizedir. Trombosit fonksiyonları da bozuktur.

*** WOLF-PARKİNSON-WHITE SENDROMU:**

WPW sendromlularda ikinci sıklıkta görülen taşiaritmi atriyal fibrilasyondur. Bunun nedeni ek yolu kullanan resiprok veya ektopik bir atriyum taşikardisidir.

*** YAĞ:**

Yağlar ışık ve oksijen ile tahrip olurlar.

*** YAĞ ASİDİ:**

Serbest yağ asitleri plazmada kuvvetle iyonize olarak derhal albümine bağlanırlar. Normal koşullarda her bir albümin molekülüne 3 serbest yağ asidi bağlanırken ihtiyaç çoğaldığında 30 yağ asidi de bağlanabilir.

Asetil koenzim A molekülleri asetil koenzim A karboksilaz enzimiyle malonil koenzim A (COOH-CH₂-CO-CoA) 'ya dönüşür. Malonil koenzim A molekülleri kondanse edilerek yağ asitleri oluşturulur. Karbonhidratlar gibi bir çok aminoasidin de asetil koenzim A'ya çevrilebileceği unutulmamalıdır.

Yağ asitlerinin yıkılması ve oksidasyonu sadece mitokondrilerde gerçekleşir. Karnitin yağ asidini mitokondri içine taşır ve mitokondri içinde ondan ayrılır. Yağ asidi molekülü mitokondrinin içinde iki karbonlu segmentlerini asetil koenzim A şeklinde serbestleyip yıkılır. Yağ asidinden her asetil koenzim A molekülü ayrıldıkça toplam 4 hidrojen atomu serbestlenir.

*** YANIK & AKCİĞER:**

1- Akciğer ödemi: En erken görülen komplikasyondur. 6-72 saatte gelişir. Vakaların % 5-30 'nda ortaya çıkar ve mortalitesi % 60-70 civarındadır.

2- Pnömoni: Vakaların % 15-60 'nda görülür. Mortalite % 50-85 'dir. En sık Staphylococcus aureus, Pseudomonas ve Klebsiella tarafından meydana getirilir.

3- Atektazi

4- Pulmoner emboli: Curling ülserleri nedeniyle heparinizasyon tehlikelidir.

5- ARDS: İnhalasyon hasarı olanların % 10 'nda 1-7. günlerde ortaya çıkar.

6- Pnömotoraks

7- Hiperventilasyon

*** YANIK & KOMPLİKASYON:**

Yanık → yapışıklık → kontraktür deformitesi yapabilir. İkinci dereceye kadarki yanıklarda polietilen torbada el hareketine devam ettirmek gerekir. Devam ettirilmezse donuk el gibi kontraktürler gelişebilir.

İkinci dereceden yanık 2-3 haftada reepitelize olur. Üçüncü dereceden büyük yanık ülserleri bir ölçüde kapanır. Ama epitelizeasyon önceki haftaya göre % 50 oranında azaldığından kapanmaz. Kapanmayan yanık ülserlerinin ortasında granülasyon dokusu oluşur. Granülasyon dokusu enfekte olursa "burjonlanma" meydana gelir. İleride bu granülasyon dokusunda marjolin ülserler meydana gelecektir.

Yanıkta damar paralizi olur. Plazma damar dışına çıkar ve olgu şoka gidebilir. Damar permeabilitesi 36-48 saat sonra kendini toplar. Eritrositler fragilite kazanır ve retiküloendotelial sistemde parçalanıp hemoglobini ve subiktere yol açarlar. Hemoglobini nedeniyle aşağı nefron nefrozu (akut böbrek yetmezliği) gelişebilir. Yanıkta oluşan aşağı nefron nefrozu 2 hafta sonra geçer.

Yanıkta pankreasta hemorajik nodüller, gastrointestinal sistemde multipl ülserler (Curling ülserleri) görülebilir. Yanıkta karaciğerde intrasitoplazmik ve intrasinusoidal globül yapıları oluşur. Ekstremiteler, toraks ve boyundaki derin ve yüzeysel yanıklar turnike etkisi meydana getirebilir. Deri yanıkları kompleman sistemini aktifler

*** YANIK & TEDAVİ:**

Yanık yarasında en sık Pyocyanus ürer. Tedavide AgNO₃ veya silverdin (gümüş sulfadiazin) kullanılır. Yarada ikinci en sık görülen mikro-organizma: beta-hemolitik streptokoktur. Beta-hemolitik streptokoklar, grefti kenarından eritir. Yarada nadiren Candida, Proteus ürer.

Yanık yüzdesi hesaplanırken 1. derece yanıklar hesaplanmaz. Çünkü 1. derece yanıklardan sıvı kaybı çok azdır. Sıvı kaybının hesaplanması için **MUIR-BARCLAY FORMÜLÜNE BAKINIZ.**

Süperfisiyel yanıklar 7. günde iyileşirken 2. derecedeki yanıklar 3 haftada iyileşir. Ölü dokular enzimatik debritleme nedeniyle 3. haftada dökülür. Yaranın ilk döneminde antibiyotikli solüsyon kullanılması bakteriyel etkiyi ve dolayısıyla doku dökülmesini geciktirir. % 10-15 'in üstündeki yanıklarda damar yolu açılır. Üçüncü derecedeki bir yanıkta 3-7. günlerde Hambi bıçağıyla erken teğetsel eksizyon yöntemiyle ölü deriler dökülür. Erken teğetsel eksizyonla hasta 2 hafta sonra elini yumruk bile yapar. Üçüncü derecedeki yanıkta ilk 3-4 gün içinde ödemi çözmeliyiz.

*** YARALANMA:**

Derin sıyrık ve 1. derecedeki yanıklarda açık tedavi uygulanır. Bunun amacı epitelizeasyonu

hızlandırmaktır.

*** YARIK DAMAK & TEDAVİ:**

Operasyon amaçları:

- 1) İtmenin korunması
- 2) Estetik diş arki
- 3) Yüz büyümesinin korunması
- 4) Fonksiyonel oklüzyon
- 5) Velofaringeal kompletans: Velofaringeal kompletansın sağlanması için levator kası askısıyla damak kapatılabilir. Damak V-Y advancement ile geriletebilir. Damak ve faringeal fleb eşzamanlı olarak kapatılabilir. Sekonder damak yarıklarında Veau-Wardill-Kilner operasyonu veya Von Langenbeck tekniği uygulanabilir.

*** YAŞAM & KALİTE:**

Yaşam kalitesi konusundaki yaklaşımların hekimleri insanla ilgili yalnızca tıbbi değil, aynı zamanda psikolojik ve sosyal her türlü olumsuzluğu giderebilecek bir konuma taşıdığı düşünülmüş ve tepkilere neden olmuştur. Bunun sonucunda “sağlıkla ilgili yaşam kalitesi” kavramı (HRQL) benimsenmeye başlanmıştır. Bu terim bireyin sağlığının yaşam kalitesine olan etkisinin subjektif bir ifadesidir. Buna göre hasta için gerekli olan tedavi şekli yaşam kalitesine olan etkisine göre seçilmelidir. Bugün bu kavram tıpta şu alanlarda sıkça kullanılmaktadır:

- 1- Hasta bakımı sırasında hastanın psiko-sosyal problemlerinin izlenmesinde
- 2- Sağlık sorunlarına yönelik toplumsal çalışmalarda
- 3- Tıbbi değerlendirmelerde
- 4- Sağlık hizmetlerini değerlendirmelerde ve takibinde
- 5- Kronik hastalıklarda hastalık seyrinin izlenmesi ve tedavi yönteminin belirlenmesinde
- 6- Klinik araştırmalarda
- 7- Maliyet kullanım analizlerinde.

*** YAŞAM & KALİTE & AKCİĞER KANSERİ:**

Akciğer kanserinde yaşam kalitesi ölçümleri, özellikle palyatif amaçla uygulanan bir tedavinin yarar/zarar oranını sağlıklı şekilde oluşturmak için yapılmaktadır. Akciğer kanserinde palyatif tedavide tümör yanıtı, sağkalım, global performans durumu gibi kriterler tedavinin değerlendirilmesinde kullanılmasına rağmen yetersiz kalmaktadır. Özellikle sağkalım süresinde önemli değişiklik oluşturmayan farklı tedavi protokollerinin değerlendirilmesinde HRQL ölçümleri önemlidir. Bu konuda yayınlanmış az sayıda veri olmasına rağmen, bu verilerin ışığında bile agresif palyatif tedavilerin yaşam kalitesini olumsuz etkilediğine dair genel kanı çürütülmeye başlamıştır.

Semptom kontrolü akciğer kanserinin tedavisinin çok önemli bir bölümünü oluşturur. Bu noktada fiziksel sorunların yanında psikososyal disfonksiyonların da çok önemli olduğu ve de ağrı, iştahsızlık, kilo kaybı gibi semptomlar ile hastanın psikososyal durumu arasında çok sıkı bağlantı olduğu unutulmamalıdır. Akciğer kanserinde HRQL ile ilgili önemli bir noktada tedaviyi yürüten ekip ile hasta ilişkisinin kalitesidir. Her aşamada hastalık ve tedavi hakkında yeteri kadar veya hastanın tolere edebileceği kadar bilgilendirilmesi esas alınmalıdır. Psikososyal açıdan yapılan analizlerde hastalığa bağlı disfonksiyonların, tedaviye bağlı komplikasyonlardan daha önemli (hastalar açısından) olduğu gözlenmiştir. Hastalar çok küçük bir düzelme veya semptomatik yarar için tedaviye bağlı toksisiteyi tolere etmeye istekli olabilirler.

Akciğer kanserinde en gelişmiş ve özgül anket: EORTC-QLQ-LC-13 anketidir. Bu anketin sonuçları, akciğer kanserine bağlı semptomlar ile (ağrı dışında) kemoterapi/radyoterapiye bağlı yan etkilerin değerlendirilmesinde, objektif klinik bulgular ile çoğunlukla uyumlu bulunmuştur.

Akciğer kanserinde kullanılan diğer bazı anketler şunlardır: HADS:Hospital Anxiety and Depression Scale; FLIC:Functional Living Index-Cancer; RSCL:Rotterdam Symptom Checklist; FACT-G:Functional Assessment of Cancer Therapy; LCSS:Lung Cancer Symptom Scale; EORTC QLQ-C30:European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Instrument

Tedavi seçimi konusundaki bugünkü uzlaşısı, yaşam kalitesi sorgulanan kişinin subjektif değerlendirmelerinin esas alındığı bir zeminde ve çok boyutlu bir değerlendirmeye palyatif tedavi kararını verme yönündedir.

*** YAŞAM & KALİTE & ASTMA:**

Astıma spesifik 2 ölçüm anketi vardır. Her ikisi de astımlı hastalarda yapılacak klinik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir:

1-Asthma Quvality of Life Questionnaire (AQLQ)

2-Living with Asthma Questionnaire (LWAQ)

AQLQ→ 4 bölümden, toplam 32 maddeden oluşur. Bu bölümler sırasıyla: Semptomlar, emosyonlar, çevresel uyaranlara ilgi, aktivasyon sınırlaması

LWAQ ise 68 maddeyi içerir, bunun 45' i astıma spesifiktir.

Astımlı 97 hastayı içeren bir ön çalışmada her iki ölçüm aynı zamanda uygulanmış ve semptom skorları ile önceki aydaki β_2 agonist kullanımı karşılaştırılmıştır. Sonuçta AQLQ anketinde semptomlar ile β_2 agonist kullanımı arasındaki ilişki, LWAQ anketindekinden daha yüksek oranda ilişkili çıkmıştır. Son yıllarda SF-36 (Short Form 36) anketi yaygın olarak araştırılmakta ve FEV1 ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir.

*** YAŞAM & KALİTE & KOAH:**

KOAH ve astımda en sık kullanılan genel sağlık ölçüm anketleri Quvality of Well –being skalası (QWB) ve Sickness Impact Profile (SIP)'dir. Bu iki anketin dışında Nottingham Health Profile (NHP), Medical Outcomes Study (MOS) gibi başka anketler de vardır.

QWB → 50 sorudan oluşur.

→ Sorular bir gözlemci tarafından sorulur.

→ 3 bölümü vardır: Mobilite, sosyal aktivite ve fiziksel aktivite

→ Güvenilir ve değerlidir.

→ Yanıtlıverebilirliği gösterilememiştir.

SIP → 136 sorudan oluşur.

→ Hasta kendi kendine uygulayabilir.

→ Güvenilir ve değerlidir.

→ Yanıtlıverebilirliği gösterilememiştir.

→ Kişisel bakım, mobilite, emosyonel davranış, sosyal davranış, iş, uyku, ev idaresi, hobiler gibi bölümleri vardır.

KOAH'lı hastalarda ilk geliştirilen özel anket "Chronic Respiratory Disease Questionnaire" (CRDQ)'dir ve yalnızca KOAH'ta kullanılır.

CRDQ→ 4 bölümden ve toplam 20 sorudan oluşur:

1-Dispne

2-Yorgunluk

3-Emosyonel disfonksiyon

4-Mastery:Hastanın hastalığı üzerindeki kontrolü

Güvenilir, değerli ve yanıtlıverebilir olduğu gösterilmiştir. Bu ankette dispne bölümünde 25 aktivite vardır ve her hasta için en önemli 5 aktivitenin seçilmesi istenir. Bu nedenle bu ankette bireyselleşmeye gidildiği, standardizasyonun zor olduğu, farklı çalışmalarla ve de farklı hastalarla kıyaslanmanın zor olduğu düşünülmektedir. Ancak bir hastadaki tedavi etkinliğini değerlendirmede faydalıdır.

St. George Respiratuvar Questionnaire: (SGRQ): En ayrıntılı ve standardizasyonu sağlayan ankettir.

SGRQ→ 3 bölümden ve toplam 76 sorudan oluşur

1-Solunumsal semptomlar(sıklıkları, ağırlıkları)

2-Aktiviteler(nefes darlığı yapan ve bu nedenle kısıtlanan aktiviteler)

3-Günlük yaşam üzerine etkisi (KOAH nedeniyle oluşan sosyal ve psikolojik nedenler)

SGRQ ‘nın güvenilir, değerli ve yanıtverebilir olduğu gösterilmiştir. Bunların dışında kullanılan diğer anketler Oxygen Cost Diagram(OCD), Baseline Dispne İndex(BDI) dir.

KOAH’ta yaşam kalitesi ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Stewart ve arkadaşları , MOS anketi uygulayarak KOAH’lı hastaların hipertansif, artritli, diyabetli hastalara göre daha düşük skorlu olduğu; fiziksel, mesleki, sosyal fonksiyon, akıl sağlığı, ağrı duyumu açısından daha büyük bozukluklar gösterdiğini saptamışlardır. Bir başka çalışmada diyabet, kalp yetmezliği, anjina, myokard enfarktüsü hastalardan KOAH’lı hastaların akıl sağlığı skorlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Mc. Swenny ve arkadaşlarının SIP uyguladığı KOAH’lılarda özellikle emosyonel bozukluklar (primer olarak depresyon) hobiler, ev idaresi, uyku ve istirahat bölümlerinde en kötü skorlar elde edilmiştir. Bütün bu çalışmaların sonucunda ortaya çıkan ilginç bulgu, kullanılan ölçüm ne olursa olsun, KOAH’ta uyku ve istirahat ciddi olarak bozulmaktadır. Yine yapılan çeşitli çalışmalarda pulmener rehabilitasyon programlarından sonra KOAH’lı hastaların yaşam kalitelerinde düzelme saptanmıştır. Ancak yaşam kalitesindeki düzelme ile fizyolojik parametreler arasındaki ilişkinin çok güçlü olmadığı görülmüştür. Fizyolojik parametrelerde değişiklik olmadan, yaşam kalitesinde artışlar olmaktadır. KOAH ve depresyonu olan vakalarda antidepresan kullanımı ile FEV1 de değişiklik olmaksızın yaşam kalitesinde artmalar saptanmıştır.

*** YAŞAM & KALİTE & ÖLÇÜM:**

Genel anlamda; sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçümü (HRQL) bireyin hastalığının günlük yaşam ve iyilik hali üzerine olan etkisinin kurallı ve standardize biçimde ölçülmesidir.

HRQL ölçümünde 3 amaç sıralanabilir:

- 1-Belirli bir zaman diliminde bireyleri birbirinden ayırabilme
- 2-Belirli bir zaman diliminde bireyde oluşan değişiklikleri belirleyebilme
- 3-Prognozu belirleyebilme

Bazen ilaç etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilirler. Maliyet, yan etki veya invazivite açısından farklı olan tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde kullanılırlar. Örneğin son derece pahalı olan pulmoner rehabilitasyonun yaşam kalitesi üzerine etkilerini ölçerek maliyet analizlerinde yararlı olur. Ancak burada şu noktaya dikkat edilmelidir: Bu ölçümler farmakokinetiğin incelendiği, uygun dozun bulunması için araştırmalar yapılan Faz I de uygun değildir. En yararlı dönem klinik denemelerin kopye edildiği faz olan FazIII dür.

Yaşam kalitesi her durumda ölçülmemelidir. Bazı durumlarda sağkalımı belirlemek daha önemlidir; HRQL ölçümleri gereksizdir. Örneğin, KOAH ‘lılarda kortikosteroidlerin akut solunum yetmezliğinde kullanımı ile ilgili bir çalışmada, kısa dönem tedavi sağkalımı artırmak yada akut hastalık süresini kısaltmak için planlanmıştır. HRQL bu noktada çok önemli değildir.

HRQL ölçümünde genel sağlık anketleri veya hastalığa spesifik anketler kullanılabilir. Genel sağlık anketleri ile hastanın sağlığının bozulma derecesi, hastanın bakış açısı ile belirlenir. Hastalığa spesifik anketler ise belli bir hastalığa ve onun tedavisine odaklanmıştır. Genel sağlık anketleri ile çeşitli hastalıklar ve popülasyonlarda tedavi etkinlikleri, yan etkileri konusunda yararlı bilgiler sağlanabilir. Geniş popülasyonlarda farklı tedavilerin yararını kıyaslayabilirler. Ancak bu anketlerin spesifik hastalıklara duyarlılığı azdır. Hastalığa spesifik ölçüm metodları tedavi ile oluşan değişiklikleri saptamaya daha duyarlıdır. Özellikle terapötik etkinliği değerlendirmek amacıyla ortaya çıkmışlardır. Örneğin, dispneyi ölçen anketler, bronkodilatörlerin yararını genel sağlık ölçümlerinden daha sensitif değerlendirirler.

Genel veya hastalığa spesifik tüm anketlerde şu özellikler olmalıdır:

- 1- Sağlığı doğru biçimde ölçmelidir.
- 2- Farklı hastalarda hastalığın değişik seviyelerini birbirinden ayırt edebilmelidir.(reliability=güvenilirlik)
- 3- Bir hastada zamanla oluşabilecek değişiklikleri saptayabilmelidir. (responsiveness=yanıtverebilirlik)
- 4- Tekrarlanabilir olmalıdır (test-retest reliability)
- 5- Mümkün olduğunca kısa ve basit olmalıdır.
- 6- Validiteyi yani geçerlilik özelliği olmalıdır. Bu, test sonucu değerlendirilirken kullanılması uygun sonucuna varılmış çıkarımları ifade eder. Yani testin gerçekten yaşam kalitesini ölçüp ölçmediğini saptar.

Yaşam kalitesi değerlendirilmesi güç bir özelliktir. HRQL ölçümlerinin kıyaslanabileceği referans bir standart yoktur. Bu amaçla hastalığın biyolojik göstergeleri (FEV1, egzersiz toleransı v.b) ve diğer yaşam kalitesi ölçüm anketleri “altın standart” “vekili olarak kullanılırlar. Bu yönetime “construct validation” yani değerlik kazandırma denir.

*** YAŞAM & KALİTE & ÖLÇÜM & ARTEFAKT:**

Bu konuda yapılmış çok sayıda araştırma hakkında çeşitli eleştiriler yapılmıştır. En önemli eleştiri, HRQL ölçümlerinin önemli derecede subjektif olması nedeniyle doğal olarak ölçülemeyeceğidir. HRQL tartışmasız subjektiftir, hastanın kendi hissettiklerini yansıtır. Eğer fizyolojik ölçümler yaşam kalitesini tam olarak yansıtabilselerdi, HRQL ölçümlerine gerek kalmazdı. Ancak akciğer fonksiyon testleri gibi fizyolojik ölçümler ve egzersiz toleransı HRQL ile tam bir korelasyon göstermemektedir.

*** YAŞAM & KALİTE & TARİHÇE:**

İnsanlık tarihi kadar eski olan yaşam kalitesi kavramını “arzu edilen yaşamla varolan yaşam arasındaki fark” olarak tanımlayabiliriz. Önceleri felsefe daha sonra ise sosyoloji bilimince kullanılmıştır. 1950’lerin sonlarından itibaren ekonomik bir kavram olarak devletlerin siyasal hedeflerinin bir göstergesi olarak kullanılan yaşam kalitesi kavramı, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nın 1958’de sağlığın tanımını yapması ile ilk defa tıbbi kullanıma girmiştir. Bu tanım “sağlık sadece hastalık halinin olmaması değil ; ruhen ,bedenen ve sosyal yönden kişinin tam bir iyilik hali içinde olmasıdır.” şeklindedir. Bilimsel literatürde yer edinmesi ise 1970’lerde gerçekleşmiş ve 1977’de Index Medicus’ta bir başlık haline gelmiştir.

*** YAŞLILIK & AKCİĞER:**

Yaşlandıkça kostokondral eklemlerde kalsifikasyonlar, vertebral bileşkelerde artritlik değişiklikler ve torakal kifozda artış meydana gelmektedir.

Akciğerin elastik geriçekilme kuvveti azalır, alveoler duktuslar genişler, büyük havayollarında kartilaj kalsifikasyonları meydana gelir. Küçük havayolu çapı azalır. Mukosiliyer klirens ve öksürük refleksi gücünü kaybeder.

70 yaşın üstünde kas liflerinde azalma meydana gelmekte ve 80 yaşın üstünde vücut kas kitlesi 1/3 azalır. Yaşlanmayla tip II kas liflerinde atrofî, myosin ağır zincir içeriğinde azalma meydana gelir. Bu nedenlerden dolayı solunum kas gücü azalır. 65 yaşın üstünde maksimum inspirasyon ve ekspirasyon basınçları azalır. Solunum kas gücü azaldığı ve kapanma volümü arttığı için FVC düşer fakat RV artar. FEV1 düşmesi 30 yaşlarında başlar. Yılda FEV1 25-30 cc. düşmektedir. Yaşlanma süreciyle mukosiliyer klirens hızı azalır. DLCO ise 10 yılda % 8 azalırken alveol alanları her 10 yılda % 4 azalır.

*** YAŞLILIK & HORMON:**

Yaşlıda ADH artar. Anterior hipofizde düzensiz fibrozis, demir depolanması, fokal nekroz, mikroadenom formasyonu olur. Yaşlı kadınlarda STH (growth hormon) yaşlı erkeklerden daha fazladır. Yaşla birlikte ACTH ‘ın diurnal ritmi kaybolur. Yaşlılıkla beraber gonadotrop hormon salınımı azalır, tiroid volümü azalır. Tiroid foliküllerinde kolloid azalırken kollajen artar. Yaşlıda, belki de ihtiyaç az olduğu için T3 düşüktür. Yaşlıda renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesi düşer. Kalsitriol oluşumu azaldığı gibi kalsitriole karşı intestinal rezistans da meydana gelir. Sonuçta yaşlıda (Ca⁺⁺) düşer, parat hormon artar.

*** YAŞLILIK & İMMÜNİTE:**

Yaşlanmayla makrofaj kemotaksisi, adherans ve fagositozunda önemli bir değişiklik meydana gelmez. 80 yaşın üstünde nötrofil kemotaksisi bir miktar azalsa da diğer fonksiyonları normaldir. Yaşlılarda fagositik fonksiyon genellikle iyi korunmuştur. Yaşlanmayla antijen sunucu hücre disfonksiyonu meydana gelmez. Yalnız IL-1 salınımı yaşla azaldığı için antijen prezentasyonuna sekonder T lenfosit proliferasyonu azalmaktadır.

Yaşla birlikte CD3(+) T lenfositleri azalmaktadır. İmmünoglobulin üretimi azalmakta ve antikorların bağlanma kapasitesi azalmaktadır. Yaşlanma ile otoantikör saptanma ihtimali, beniyen monoklonal antikor sentezlenme ihtimali artmaktadır.

Yaşla birlikte ultraviyole radyasyonuna bağlı oluşan tümörlere direnç azalmaktadır. Natural killer aktivitesi ve tümörlere verilen spesifik immün cevap azalır. Dolayısıyla tümör hücre lizisi yaşlılıkla azalır.

Alveoler makrofaj fonksiyonu kalitatif ve kantitatif olarak yaşla azalır. Yaşlandıkça orofarinkteki Gram-negatif basil kolonizasyonu artar.

*** YAŞLILIK & KANGAZI:**

70 yaşında PO₂ normal 72-73 mm.Hg kadardır. Bunla ilgili olarak şöyle bir formül belirtilmiştir:

$$PO_2 = 109 - (\text{yaş}) \times 0.43$$

Yaşla birlikte metabolizma düştüğü için alveoler ventilasyon azalsa da PCO₂ pek artmamaktadır. 70 yaşın üstünde periferik kemoreseptörlerin PO₂ 'ye duyarlılığı % 50, santral kemoreseptörlerin PCO₂ 'ye duyarlılığı % 40 azalır.

*** YAŞLILIK & METABOLİZMA:**

Yaşlandıkça MAO-B (monoamin oksidaz) düzeyi artar. Deprenil bir MAO-B inhibitörüdür. Yaşlılar oral antidiyabetiklere çok hassastırlar. Yaşla birlikte kemik iliği rezervi progressif olarak azalır. Yaşlanmayla birlikte en sık görülen fizyolojik değişim kreatinin klirensinin düşmesidir.

*** YAŞLILIK & MORFOLOJİ:**

Su kaybı nedeniyle deri buruşur, kurudur. Dişler dökülür, dudaklar ağıza gömülür. Bağdoku atrofisi meydana gelir. Omurlar arasındaki kıkırdak kaybolur. Boy kısalır, tonus azalır. Ektopik kalsifikasyonlar meydana gelir.

Substansiya nigra 'da pars kompakta küçülmesi yaşlılardaki motor zayıflığın bir nedeni olabilir.

*** YAŞLILIK & TÜBERKÜLOZ:**

Yaşlılarda tüberküloz genellikle orta ve alt zonlardadır. Yaşlılardaki tüberküloz olgularının yarısında plevral efüzyon veya kalınlaşma vardır.

*** YELKEN GÖĞÜS:**

Oluşabilmesi için en az iki kostada ve her bir kostanın ayrı ayrı iki yerinde fraktür olmalıdır. Bu durumda toraksın diğer kısımlarından bağımsız hareket eden bir alan oluşur ve toraks duvarının stabilizasyonu bozulur. Solunum sırasında bu bölgenin diğer toraks bölgelerine göre ters yöndeki hareketi paradoksal solunum olarak adlandırılır. İlgili segmentin solunum işini ve ölü boşluk ventilasyonunu arttırması ve mediastinal flatlere yol açması nedeniyle venöz dönüş azalır, hemodinamik instabilite ve hipoksemi ortaya çıkar. Hasta siyanozlu, dispneiktir. Şok halinde ve solunumu yüzeyleşmiş bir olguda paradoks hareket belirgin olmayabilir. Toraks duvarının palpasyonu sırasında bu alanın inkoordine ve asimetrik hareketi ile birlikte kırığa bağlı krepitasyonun duyulması tanıya yardımcıdır.

Tedavide kırık olan kısım flaster v.b. ile sıkıca fıkse edilir. Amaç uygun ventilasyonun ve oksijenasyonun sağlanması ile sıvı replasmanıdır. Hipovolemisi olmayan olgularda kristaloidler verilmemelidir.

*** YELLOW-NAIL SENDROMU: Sarı tırnak sendromu**

Lenfatik defekt ve hipoplazi sonucunda alt ekstremitelerin lenfödem, tekrarlayan pnömoniler, bronşektazi, plevral efüzyon ve tırnaklarda sararma ile karakterizedir.

*** YENİDOĞAN & AKCİĞER:**

Akcğerlerin doğumda açılması için 25 mmHg 'dan daha yüksek bir negatif basınca ihtiyaçları vardır. Neyse ki yenidoğanın ilk solunumunda intraplevral boşlukta 60 mmHg 'lık bir negatif basınç oluşur ve bu esnada akciğere 40 ml hava girer. Bununla beraber solunum doğumdan 40 dakika sonrasına kadar tamamen normal değildir.

Yenidoğanın solunum frekansı 40/dak olup fonksiyonel rezidüel kapasitesi erişkinin yarısı kadardır. Bu, solunum yavaşladığında kan gaz konsantrasyonlarında sıklık değişikliklere neden olur.

*** YENİDOĞAN & BESLENME:**

Fetus yaklaşık tüm enerjisini anne kanındaki glikozdan sağlar. Yenidoğandaki glikojen ancak birkaç saat idare eder.

*** YENİDOĞAN & GASTROİNTESTİNAL:**

Yenidoğanda pankreatik amilaz düşük olup aynı zamanda yağların gastrointestinal traktustan emilimi de daha azdır. Yalnız yenidoğan uygun diyetle alınan aminoasitlerin % 90 'ndan faydalanabilir. Bu erişkinlerden daha yüksek bir orandır.

*** YENİDOĞAN & HORMON:**

Annenin tiroid bezi gebelikten önce çıkarılmışsa gebelik sırasında hipofizden salgılanan bol TRH çocuğun geçici bir hipertiroidi ile doğmasına neden olur.

*** YENİDOĞAN & KARDİYOVASKÜLER:**

Yenidoğanın kan hacmi 300 ml kadar olup kalp debisi 550 ml/dak. Düzeyindedir. Görüldüğü üzere vücut metabolizması gibi kalp debisi de ağırlığa göre erişkinin 2 mislidir.

*** YENİDOĞAN & KONVÜLSİYON:**

Fokal, multifokal, tonik, myoklonik konvülsiyonlar şeklinde olabilir. Myokloni 'nin fokal, multifokal veya generalize tipleri vardır. Geçirilen her konvülsiyon beyinde ödem (hipoksik ödem) yaratır. Bu yüzden hipotonik sıvı verilmez. Anne yüksek doz B6 vitamini alırsa yenidoğanda relatif B6 eksikliği meydana gelir ve konvülsiyon eğilimi artar. Yenidoğanda konvülsiyon diyebilmek için ellerde sallanma, ayakta pedal şeklinde kasılma, gözlerde nistagmus olması yeterlidir.

İlk 3 gündeki konvülsiyon nedenleri: Perinatal asfiksi, hipoglisemi, intrakraniyal kanama, santral sinir sistemi disgenезisi, doğum travması, metabolik defekt, B6 eksikliği, erken neonatal hipokalsemi. Postnatal 4-17. günlerde görülen konvülsiyonun başlıca nedeni geç neonatal hipokalsemi, santral sinir sistemi enfeksiyonlarıdır.

Tedavide:

- 1) 2 mg/kg 'dan % 10 'luk kalsiyum glukonat verilebilir.
- 2) İntramüsküler % 50 MgSO4 'dan 0.6 ml/kg. verilebilir.
- 3) 10-20 mg/kg. Fenobarbital
- 4) Klonazepam (Rivotril) doyumra dozu 0.5-1 mg. İntravenöz olarak yapılır. Ardından 0.1-0.3 mg/kg.ile devam edilir.
- 5) Lidocain 1-2 mg/kg. ile başlanır. Fayda etmezse 3-4 mg/kg. 'a çıkılır.
- 6) Kloral hidrat 50 mg/kg. rektal yoldan verilebilir.
- 7) Bütün bunlara rağmen fayda görmezsek son çare pentobarbitaldir.

*** YENİDOĞAN & METABOLİZMA:**

Yenidoğanın metabolizma hızı yetişkinin 2 misli olduğundan oluşacak organik asid miktarı da 2 misli olacaktır. Yani yenidoğan asidoza eğilimlidir. Diğer yandan yenidoğanın böbreği 1. ayın sonuna doğru gelişimini tamamlayabilir. Dolayısıyla idrarı plazmanın ancak 1.5 katına kadar yoğunlaştırabilir. Bilindiği üzere erişkinler idrarı plazma ozmolalitesinin 3-4 katına kadar yoğunlaştırabilirler.

*** YENİDOĞAN & SEPSİS:**

Yenidoğan ölümlerinin % 10 nedenidir. Yenidoğanda fibronektin seviyesi az, kompleman sistemi oldukça yetersiz, nötrofil fonksiyonları tam değildir. Fetusun kendisi ancak 20. haftadan itibaren antijenik stimulus varsa IgM, IgG sentezleyebilir. Normalde yenidoğanda IgM, IgA yoktur. Yenidoğan sepsisinde B grubu streptokoklar ve kapsüllü E.coli ilk sırayı almaktadır. Bu ajanlara karşı yenidoğanın kendisini savunabilmesi için spesifik opsoninlerin oluşması gerekir. Tedavide sandoglobulin verilebilir. Sandoglobulin içindeki antikorların % 90 'ı IgG 'dir.

*** YENİDOĞAN & SU METABOLİZMASI:**

Yenidoğanda gerek sıvı alımı gerekse sıvı çıkarılması ağırlığına göre erişkinin 7 katıdır. Bu nedenle yenidoğanlar dehidratasyona eğilimlidirler.

*** YERSİNİA ENTEROCOLİTİCA:**

Genç erişkinlerde mezenterik lenfadenit ile karakterize bir tabloya neden olur. Özellikle vücuttaki demir depolarının artmış olduğu hastalarda septisemiye neden olabilir (Hemokromatozis gibi). İn vitro olarak kotrimoksazol, tetrasiklin, kloramfenikol, aminoglikozidler, 3. kuşak sefalosporinler ve fluorokinolonlara karşı duyarlıdır.

*** YERSİNİA PESTİS:**

Başlıca kemirgenlerde hastalık yapan bir Gram-negatif basildir. Doğada başlıca rezervuar da bu hayvanlardır. Organizmanın insana geçmesi bakteriyemik bir hayvandaki pirenin insanı rastlantısal olarak ısırmasıyla gerçekleşir. Yersinia kanlı jelozda 48 saatte ürer. Kusma ve diyare yapabilir. Tedavide ampisilin ve sulfonamidler kullanılır. Ölü bakteri aşısı vardır ve 6 ay korur.

*** YILDIZ & BEYAZ CÜCE:**

"Kırmızı dev" birisi, bu devin çekirdeğini içeren yoğun bir yıldız, diğeri ise yavaş yavaş genişleyerek kendini kuşatan uzay içinde dağılıp kaybolan çevreleyici kabuktan ibaret iki parçaya ayrılmış ve böylece gezegen tipi bulutsu dediğimiz gök cisimcikleri oluşmuştur. Kütlesi fazla olan yıldız daha da büzülür ve nükleer enerji kaynağının tamamen tükenmesi ile ısıma gücü çok düşük, yarıçapı son derece küçük ve ortalama yoğunluğu çok büyük (1 milyon cm^3/gr) olan ve beyaz cüce denilen bir yıldız haline dönüşür.

*** YILDIZ & EVRİM:**

Kütlesi güneşinkinin 4-8 katı olan yıldızlar asal-dizi döneminden çok hızlı bir geçişle kırmızı dev dönemine ulaştıklarından daha az kütleli yıldızlardan en belirgin farklılıkları ani helyum parlamasının olmayışdır. Bunun nedeni yıldız çekirdeğindeki helyumun karbona dönüşümünün, elektron gazının yozlaşmadığı sıcaklık ve basınçlarda olmasıdır. Yani hiç bir ısı kaçağı yoktur ve helyum kararlı bir şekilde yanmaktadır. Bu koşullarda helyum yavaş yavaş tükenir. Bundan sonraki aşama 300 milyon derece sıcaklığında 2 milyar/ gr.cm^3 yoğunluğunda karbon çekirdekleri birbirleriyle tepkimeye girince ^{23}Na , ^{20}Ne ve ^{24}Mg gibi daha ağır çekirdekler oluşur. Karbon çekirdeklerinin bir kısmı helyum çekirdeğinin yakalanması sonucu oksijene dönüşür. İki oksijen çekirdeğinin kaynaşmasıyla ^{28}Si ve daha ağır çekirdekler oluşur. Bu yoğunluk ve sıcaklık değerlerinde elektron gazı çoktan yozlaşmıştır. Bu da ani helyum patlamasından çok daha şiddetli bir ısı kaçağı ve ani karbon parlamasına neden olacaktır. Bu durumda yıldız ya maddenin tüm uzaya dağılması şeklinde patlayacak yada sadece dış kısmı patlayıp kalıntı bir yıldız olarak geriye bir çekirdek kalacaktır. Her iki durumda da bir süpernova patlaması meydana gelecektir.

*** YILDIZ & KIRMIZI DEV:**

Kütlesi güneşinkine eşit bir yıldızda asal-dizi dönemi sona erince, yıldız bir bütün halinde genişleyecektir. Bununla birlikte merkez kısmı büzülecek ve bu bölgede sıcaklık asal-dizi dönemindekinden daha yüksek değerlere erişecektir. Bunun bir sonucu olarak asal-dizi döneminde ve helyum çekirdeğinin dışında oluşan ve hala büyük ölçüde hidrojen barındıran tabakalarda sıcaklık, hidrojenin helyuma dönüşme (Fusion) hızını hissedilir bir düzeyde arttıracaktır. Bu, helyum çekirdeğinin hemen dışındaki hidrojen bakımından zengin olan tabakalarda da bir nükleer enerji üretiminin başlayacağı anlamına gelmektedir. Bu tabakadaki hidrojenin büyük bir kısmı, asal-dizi döneminde çekirdek bölgesinde olduğu gibi, yanmış olacaktır. Bununla birlikte iç yapı merkezden uzak olan ve içinde hidrojen bulunan bölgelerde de yeter düzeyde sıcaklıklar elde edilecek şekilde değişecektir. Böylece enerji üreten tabakalar dışarı doğru önemli ölçüde hareket edecek ve sonunda helyum çekirdeği büyüyecektir. İç bölgelerde yoğunluk sıcaklık ile birlikte arttığından yıldızın ortalama yoğunluğunda bir azalma görülür. Bu temel değişimler, yıldızın kırmızı dev dönemine doğru olan bir evrimini vurgulamaktadır. Merkez bölgesindeki sıcaklık yıldızın yaşıyla birlikte artar ve helyum çekirdeğinde bu sıcaklık 200 milyon dereceye erişince helyum, hissedilebilir bir hızla karbona dönüşmeye başlar.

Sözü edilen bu nükleer tepkimeler 1958 'den önce anlaşılmış olup 1958-78 döneminde bu konuda daha ileri araştırmalar yapılmıştır. İki helyum çekirdeği (yani alfa partikülleri) çarpışarak atom ağırlığı 8 olan kararsız bir çekirdek meydana getirir. Eğer sıcaklık yeteri kadar yüksekse kararsız çekirdeklerin önemli bir kısmı, bölünmeden önce, üçüncü bir helyum çekirdeğini yakalamayı başarır. Üçlü alfa tepkimesi olarak isimlendirilen bu işlem helyum çekirdeğinde çok önemli bir nükleer enerji üretimine yol açar. Diğer bir deyimle bu döneme erişen bir yıldız yeni bir enerji kaynağına sahip olur. Bununla birlikte kütlesi güneşinki kadar olan bir yıldız bu koşullar altında kararsızdır. Çünkü nükleer enerji üretimi, serbest elektronların yozlaşmış bir gaz oluşturduğu, yüksek sıcaklıktaki bir plazmada yer alır. Böyle bir gazda basınç, pratik olarak sıcaklıktan bağımsızdır. Bu hal ortaya çıkınca, asal-dizi döneminde de gözlenen ve nükleer enerji üretimini kararlı bir düzeyde tutan bir sıcaklık kontrol

mekanizması oluşmaz. Bunun sonucu olarak nükleer enerji üretiminde çok hızlı bir artış olur. Ani Helyum patlaması denilen bu olay sonunda hızlı bir ısı kaçağı meydana gelir.

Ani helyum patlaması sonunda yıldızın iç yapısı hızla değişir. Yıldızın yarıçapı çok küçülerek ışıma gücü azalır. Helyum çekirdeğindeki elektron gazının yozlaşması artarak yıldız helyum gazını kararlı koşullar altında karbona dönüştürür. Asal-dizi döneminde geçen bu olaylar farklı koşullar altında tekrarlanır. Çekirdekdeki helyum birikimi zamanla tamamen tükenir ve enerji üretimi çevredeki helyum tabakasına doğru hareket eder. Bu arada yıldız tüm olarak kırmızı dev dönemine yönelir. Yani yıldızın bir bütün olarak ortalama yoğunluğu azalırken merkez bölgelerinin yoğunluğu artar.

*** YODAL KRİTERLERİ:**

CRP, sedimantasyon ve ateştir.

*** YOĞUN BAKIM & MORTALİTE:**

Yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda alttaki hastalığa göre mortalite % 16 ile % 67 arasında değişmektedir. Mesela mekanik ventilatör ihtiyacı duyan toplum kökenli pnömonilerde mortalite % 46-67 'dir. Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliğinin bulunması, böbrek yetmezliği veya sepsis gibi komplikasyonların gelişmesi, yüksek APACHE II skoru gibi pek çok faktörün mortalite üzerine etkisi vardır. Akut solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakımda izlenen KOAH 'lılarda mortalite % 25 civarında iken bu tür hastalarda mekanik ventilatör gereksinimi doğmuş ise mortalite % 50 'lere çıkmaktadır (Uçgun İ ve ark. Toraks Dergisi 2003; 4: 151-160).

*** YORGUNLUK:**

Yorgunlukta oluşan intrasellüler asidoz glikolizi inhibe eder. Kalsiyumun sarkoplazmik retikulumu alınma hızını yavaşlatır. (H⁺) direkt olarak aktin ve myozin arasındaki çapraz köprü formasyonunu bozar. Eksitasyonun zorlaşması kas sarsısında kasılma süresinin uzamasına neden olur.

*** YOUNG SENDROMU:**

Sinopulmoner enfeksiyon ve obstrüktif azospermi ile karakterizedir. Young adlı araştırmacı ilk kez 1970 yılında 52 infertil erkekte azospermi olduğu halde epididimde spermin mevcut olduğunu ve bu olguların yarısında da tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve sinüzit bulunduğunu bildirmiştir. Young sendromu, primer siliyer diskinezinin bir varyantı olarak kabul edilmektedir. Respiratuvar silya ve spermin yapısı primer siliyer diskinezinin tersine normaldir. Bununla beraber mukosiliyer transport bozuktur. Tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar mukosiliyer disfonksiyona bağlanmıştır. Azosperminin nedeni ise vaza deferansia seviyesindeki obstrüksiyondur. Testiküler fonksiyon normaldir. Ancak epididim amorf bir materyalle kaplıdır. İnfertilite için tek alternatif tedavi mikroenjeksiyon yöntemleridir. Olguların % 30-40 'nda bronşektazi vardır. Erken antibiyotik tedavisi, postural drenaj, gereğinde bronkodilatör tedavi, İnfluenza ve Pnömonokok aşılı ile profilaksi önerilebilir.

*** YRBT: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi**

*** YRBT & AKCİĞER & ALVEOLER HASTALIK:**

Asiner nodüller genellikle lobül merkezinde ve peribronşiyal alanda büyüklüğü 1-2 milimetreden 1-2 santimetreye kadar değişen, net ve düzgün kontur vermeyen, birleşmeye eğilimli dansite artışları olarak gözlenirler. Bunların birleşimi hava bronkogramının oluşumuna neden olur. Parankimal yapılarda distorsiyon ve hacim kaybı gözlenmez. Alveoler hastalıklarda gözlenebilen buzlu cam görünümü nonspesifik bir bulgu olup ödem, pnömoni ve akciğer fibrozisinde görülebilmektedir. Patoloji genellikle minimal alveoler septal kalınlaşma veya tam olmayan alveoler eksudasyondur.

*** YRBT & AKCİĞER & AMFİZEM:**

Toraks YRBT sentrilobüler ve panlobüler amfizemin ayırıcı tanısında kullanılabilir. Çeşitli boyutlarda hiperlülen alanlar olarak gözlenen amfizemler hava kistlerinden farklı olarak septalarla veya vasküler yapılarla sınırlandırılmadıkça duvar yapısı göstermezler. Sentrilobüler amfizem pulmoner artere yakın fokal amfizem alanları olarak görülür ve daha çok üst loblardadır. Panlobüler amfizem ise alt lob predominansı ile kendini gösterir. Paraseptal amfizem daha çok subplevral yerleşim göstererek bül ve blebleri oluşturur. İrregüler amfizem ise daha çok fibrozis ile beraberdir. Pulmoner skar bölgelerinde

lokalize bül ve saydam alanlar vardır. Büllerin büyüklük ve sayısı da bilgisayarlı tomografi ile iyi bir şekilde belirlenebilir.

*** YRBT & AKCİĞER & ASBESTOZİS:**

Asbestozisde liflerin inhalasyonu ile başlayan patolojik süreçte ilk parankimal fibrotik değişimler sentrilobüler peribronşiyal alanda gelişir. Septal kalınlaşma, intralobüler küçük, parankimal uzun bantlar, bal peteği manzarası, sikatrissiyel amfizematöz ve bronşektazik değişimler plevral plakların bulunduğu alanlarda sıkça rastlanan bulgulardır. Yine subplevral alanda plevraya paralel yay tarzında çizgisel opasiteler gözlenebilir.

*** YRBT & AKCİĞER & BRONŞEKTAZİ:**

Bronşektaziler bilindiği üzere silendirik, variköz veya kistik nitelikte olabilir. Bronşektazik değişikliklere sıklıkla bronşiyal duvar kalınlaşması da eşlik eder. Bronşun aşağı yukarı eşit çapta olan beraberindeki pulmoner arterden geniş gözlenmesi de önemli bir bulgudur. Bu görünüm kesit düzlemine dik olarak gelirse bronşektazi için patognomonik kabul edilen “taşlı yüzük manzarası” ortaya çıkar. Yalnız karşılaştırılan pulmoner arterde fizyolojik genişleme veya daralma olabileceğinden dikkatle değerlendirilmelidir. Yine plevraya 2.5 cm ‘den daha yakın alanlarda yer alan bronşiyal yapıların duvar ve lümeni ayırt edilemez; ayırt edilebilmesi ilk planda bronşektaziyi düşündürür. Genişlemiş bronş içerisinde sekresyon toplanmasına bağlı artmış yoğunlukta mukus tıkaçları görülebilir.

*** YRBT & AKCİĞER & ÇILGIN KALDIRIM:**

Çılgın kaldırım görüntüsünde YRBT ‘de 3-10 mm çapında poligonal şekiller oluşturan ve buzlu cam opasitesi zemininde gelişen diffüz, ince, lineer bir görüntü vardır. 1989 ‘da ilk kez kullanılan çılgın kaldırım görüntüsü (Crazy paving appearance) her ne kadar ilk kez alveoler proteinozis için söylenmişse de ARDS, BOOP, pnömoni (bakteriyel, Mycoplasma pnömonisi, Pneumocystis jerovici pnömonisi, ilaca bağlı, radyasyona bağlı, obstrüktif pnömoni, egzojen lipoid pnömoni), tüberküloz, kronik eozinofilik pnömoni, intrapulmoner kanama, kardiyojenik akciğer ödemi, bronkoalveoler karsinom ve usual interstisyel pnömoninin akut progresyonunda da görülebilir (Murayama S, et al. J Comput Assist Tomogr 1999; 23: 749-52).

*** YRBT & AKCİĞER & ENDİKASYON:**

Diffüz akciğer tutulumlarında YRBT, solunum fonksiyon testlerinden daha duyarlı olabilmektedir. Örneğin solunum fonksiyon testlerinin normal olduğu orta derecede amfizemde YRBT ile tanı konulabilir.

YRBT diffüz akciğer hastalıklarının aktivitesi konusunda yorum getirebilir. Buzlucam görünümü, intersisyal veya alveoler nodüllerin varlığı hastalığın aktif veya potansiyel olarak tedavi edilebilir olduğunu gösterir.

YRBT, diffüz akciğer hastalığında transbronşiyal biyopsi yapılacak uygun yeri gösterebilir. Sarkoidozis, lenfanjitis karsinomatoza, histiyositozis-X ve lenfanjiyoleiomyomatozis ‘de YRBT nerdeyse tanı koydurucu olabilir.

YRBT, akciğer hastalığının tedaviye verdiği cevabın izlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Bu bağlamda YRBT özellikle; potansiyel olarak reversibl olan ilaç reaksiyonlarının erkenden saptanmasında, radyasyon pnömonisini gelişiminde ve tedaviye cevabın izlenmesinde, yine deskuvamatif intersisyal pnömoni tedavisinin izlenmesinde kullanılabilir.

Düşük kontrasttaki geometrik rezolüsyonu standart BT ‘den yüksek olduğu için diffüz akciğer hastalıklarında sensitivite ve spesifitesi artmaktadır. YRBT ile 0.3 mm boyutundaki lezyonlar demonstre edilebildiğinden diğer yöntemlerle saptanamayacak kadar küçük lezyonlar gösterilebilir.

*** YRBT & AKCİĞER & EOZİNOFİLİK GRANÜLOM:**

İdiyopatik bir hastalık olan eozinofilik granülom akciğerde görülen diffüz infiltratif hastalıkların % 4 ‘nü oluşturmaktadır. Akciğer kistleri, nodüller, peribronşiyal kalınlaşma, buzlu cam manzarası, pnömotoraks ve lenfadenopatiler en sık rastlanan görünümelerdir. Birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilen nodüllere hastalığın erken döneminde daha sık rastlanmaktadır. YRBT ile daha çok sentrilobüler, peribronşiyal alanda yerleşen 1-2 milimetrelilik bu küçük nodüller gösterilebilmektedir. Hastalığın ileri dönemlerinde tabloya farklı büyüklük ve duvar kalınlığına sahip

kistler hakim olur. Genellikle üst loblarda yerleşim gösteren bu kistlerin duvar yapıları tipik olarak düzensiz olup birleşmeye eğilimlidir. İleri evrelerde subplevral intersisyal fibrozise bağlı septal kalınlaşmaya eşlik eden düzensiz fissürel kalınlaşma meydana gelir.

*** YRBT & AKCİĞER & FİBROZAN ALVEOLİT:**

Alveoler duvar enflamasyonu sonucu gelişen aktif alveolite sekonder buzlu cam manzarası ve intersisyal fibrozis tabloyu oluşturur. En sık görülen değişim interlobüler septa ile sentrilobüler alanda kalınlaşma ve lobüler anatomisinin bozulmasıdır. Subplevral alandaki fibrozis visseral plevral yüzey ile fissürlerde düzensiz kalınlaşmaya neden olur. Plevrada sonlanan uzun fibrotik parankimal bandlar, peribronşiyal düzensiz kalınlaşmalar görülebilir. İdiyopatik akciğer fibrozisinin en çarpıcı bulgusu daha ileri aşamalarda akciğerin bazallerinde ve subplevral alanlarda yoğunlaşan bal peteği manzarasıdır. Bu görünümü oluşturan kistler 2-20 mm arasında değişir ve bunlara sıklıkla traksiyon bronşektazileri eşlik eder.

*** YRBT & AKCİĞER & İNTERLOBÜLER SEPTA:**

Plevraya, duvarı ve lümeni ile en yakın gözlenebilen bronş plevradan 2-2.5 cm uzaklıkta olup daha yakında gözlenmesi patolojik olarak kabul edilmektedir. Akciğer santralinde yer alan lobülün sınırlarını septalar gözlenemediğinden belirlemek zordur. Bu durumda en büyük yardımcı septalar içerisinde yer alan pulmoner venöz yapılara ait 0.5 mm düzeyindeki dansite artışlarının gözlenmesidir. Yine santral bölgede büyük bronkovasküler yapıların konturları ve fissürler o bölgedeki lobüllerin konturlarının bir kısmını oluşturur.

YRBT 'nin etkin rezolüsyon gücü genelde 0.5 mm düzeyinde olmakla beraber Murata ve arkadaşları 0.1 mm boyutlarında olan interlobüler septayı görüntüleyebilmişlerdir. Bunun nedenini septa etrafının sadece hava ile çevrili olmasına bağlamışlardır. Lobül sınırlarını oluşturan interlobüler septalar özellikle üst, ön, lateral ve diyafragmatik yüzde subplevral alanlarda belirgin olup genelde 1-2 cm uzunluğunda, 0.1 mm kalınlığında olduğundan bunların gösterilmesi her zaman mümkün değildir. Plevraya incelmeyen ulaşan iki vasküler yapı arasında kalan lineer çizgi interlobüler septadır. Normalde 1.5 mm kalınlığında bir kesitte gözlenen septa sayısı 0 ile 7 arasında değişmektedir.

YRBT 'de gözlenen bir vasküler yapı plevraya kadar uzanıyorsa pulmoner vendir. Hilusa doğru takip edildiğinde bronş eşliği ortaya çıkıyorsa bu yapı arter, yalnız devam ediyorsa vendir. Dallanması dar açılı ise arter, geniş açılı ise daha çok ven lehinedir. Pulmoner arter ve venler peşpeşe sıralanır. Bu nedenle eşit büyüklükte peşpeşe gelen vasküler yapılardan teki belirlenirse her iki tarafından aşağı yukarı eşit uzaklıkta yer alan vasküler oluşumlar da arteriyel veya venöz olarak belirlenebilir. Arter ve venleri takip eden kesitlerde izleyerek ayırma gitmek de bir diğer yoldur.

Lobül merkezindeki bronş-arter paketinde 0.1 mm düzeyindeki bronşiyol duvar kalınlığının YRBT rezolüsyon gücünün dışında kalması nedeniyle bu yapılar beraberce değerlendirilir. Genelde bu paketin genişliği 0.5-0.7 mm arasında değişmesine karşın kesit başına gözlenebilen sentrilobüler opasifikasyon 4 ile 22 arasında değişmektedir.

*** YRBT & AKCİĞER & İNTERSİSYEL HASTALIK:**

► YRBT 'de intersisyal hastalıklarda en sık rastlanan görünüm parankimal hava boşluğu ile bronşlar, vasküler yapılar ve visseral plevra arasında gözlenen düzgün birleşim yüzeyinin normale göre kalın ve düzensiz görünüm almasıdır. Buna "interface" işareti adı verilir.

► İntersisyal akciğer hastalıklarında interlobüler septalarda sıkça kalınlaşma gözlenir. Bu kalınlaşma akciğer ödeminde homojen iken lenfanjitis karsinomatozda nodüller ve/veya homojen lineer vasıf sergileyebilir.

► Sentrilobüler alandaki opasifikasyon peribronkovasküler intersisyal kalınlaşmaya sekonder oluşabileceği gibi sınırlı peribronşiyoler, alveoler konsolidasyon ve diğer bronşiyal patolojilerde de görülebilir.

► Alveolitis, fibrozis, akciğer ödemi ve lenfanjitis karsinomatoza gibi patolojilerde sentrilobüler alan ile septalar arasında kalan bölgede ağ tarzında intralobüler bantlar sıkça gözükür.

► Plevradan 1 cm 'lik alan içerisinde 10 cm uzunluğa varabilen ince yay tarzında subplevral çizgilenme bir diğer intersisyal tutuluş belirtisidir. Asbestozis, skleroderma, idiyopatik akciğer fibrozisi gibi patolojilerde sıkça gözlenir.

- 5-6 cm uzunluğunda incelme ve dallanma göstermeden plevrada sonlanan lineer opasiteler genellikle parankim harabiyetinin fazla olduğu durumlarda gözüktür. Bunlar fibrotik sekel ile uyumlu opasitelerdir.
- Bal peteği akciğeri ve traksiyon bronşektazileri BT 'ye göre YRBT 'de daha belirgindir.
- Pnömonkonyoz, sarkoidoz, tüberküloz gibi granülomatöz hastalıklarda 1-2 mm kadar küçük olabilen intersisyal nodüller YRBT 'de net olarak izlenebilmektedir.

*** YRBT & AKCİĞER & LENFANJİTİS KARSİNOMATOZA:**

Değişimler interlobüler septa ve subplevral bölge gibi perilobüler sahalarda ve sentrilobüler alanlarda daha yoğundur. Alveoler septal tutulum gelişirse lobül içerisinde örümcek ağına benzer nitelikte dansite artışları izlenebilir. Lenfanjitis karsinomatozadaki tüm bu değişimler tek bir alanda olabileceği gibi genelde bazı lobların tutulup bazı lobların tutulmaması şeklinde multifokal de olabilmektedir.

*** YRBT & AKCİĞER & PATTERN:**

YRBT ile beraber patolojilerin lobül düzeyinde lokalizasyonu ve bunun ayırıcı tanıya katkısı gündeme gelmiştir.

- A) Sentrilobüler tutuluş: Bu alanı lobül merkezinde yer alan bronş ve arter paketi, bunu çevreleyen bağ dokusu ve yine bu bölgeye yakın yer alan alveoller oluşturmaktadır. Enflamasyon veya depozisyona bağlı herhangi bir dansite artışı orta kesimdeki opasitenin noktasal veya dallanan tarzda genişlemesine yol açar. Bronkopnömoni, tüberküloz, bronşiyolit gibi havayolu hastalıklarında; sarkoidoz, lenfanjitik karsinomatoza, intersisyal pnömoni gibi intersisyal hastalıklarda gözlenebilir. Sentrilobüler ağırlıklı bir tutuluş havayoluyla gelişen enfeksiyöz bir hastalığı düşündürürken interlobüler septaların ağırlıklı tutulumu intersisyal paterni ön plana çıkarır.
- B) Perilobüler tutuluş: İnterlobüler septa, subplevral intersisyal ve bu bölgeye yakın alanları içerir. Lineer, noktasal veya düzensiz dansite artışları gözlenebilir. Akciğer ödeminde opasiteler düzgün, sarkoidozda daha çok noktasal, lenfanjitis karsinomatozada ise lineer ve/veya noktasaldır.
- C) Panlobüler tutuluş: Patoloji, lobül sınırına dayanıncaya kadar düzensiz konturlu nodül şeklinde gözlenir. Lobül sınırına gelince keskin sınırlı lobüler opasite ortaya çıkar. Klasik olarak alveoler konsolidasyon yapan hastalıklarda görülürse de sarkoidoz ve lenfanjitis karsinomatoza olgularında da rastlanabilmektedir.
- D) Nonlobüler tutuluş: Pneumocystis carinii gibi patolojilerde akciğer parankimi ileri derecede tahrip olunca anatomik lokalizasyon yapılamaz.

*** YRBT & AKCİĞER & SARKOİDOZİS:**

Sarkoidozda YRBT 'ye 1-5 mm boyutlarında net kontur vermeyen nodüller hakimdir. Bu nodüller genellikle lenfatik sistemin yoğun olarak bulunduğu interlobüler septa, peribronkovasküler kılıf ve subplevral alanda yerleşim gösterirler. Bu nodüllere bağlı düzensiz kontur veren bronş ve vasküler yapı görünimleri saptanabilir. Lezyonlar lobülün her tarafını tutabildiğinden sentrilobülerden nonlobülere kadar değişen bir dağılım tablosu gözlenebilmektedir. Bazen aktif alveolite sekonder veya granülomların birleşmesi sırasında yanıtıcı alveoler konsolidasyon görülebilmektedir.

*** YRBT & AKCİĞER & TÜBERKÜLOZ:**

Noninvazif bir teknik olması, tanıya varabilmek için bekleme süresinin olmayışı, smear yada kültür için materyal alınamayan hastalarda kullanılabilirliği, pekçok merkezde uygulanabilmesi başlıca avantajlarıdır. Çeşitli derecelerde konsolidasyon, kavitasyon, endobronşiyal yayılımı yansıtan havayolu nodülleri, miliyer veya hematojen yayımı yansıtan küçük intersisyal nodüller saptanabilir.

Akciğer grafilerinde asiner nodül olarak saptanabilen, iyi sınırlanamayan nodüller, YRBT 'de 2-10 mm. çaplı genellikle sentrilobüler yerleşimli nodüller olarak görülürler. Patolojik olarak bu nodüller intrabronşiyoller ve peribronşiyoller enflamatuvar eksudaya işaret ederler. Daha yaygın hastalık formlarında bu nodüller birleşerek fokal, yama tarzında bronkopnömoni odakları oluştururlar. YRBT 'de sentrilobüler nodül, dallanan lineer yapı ve tomurcuklu ağaç manzarası tüberkülozda aktivitenin en güvenilir radyolojik bulgularındandır. Yaygın bronkojenik yayımın olduğu hastalarda tek bir kökten kaynaklanan eşit çaplı multipl dallanan lineer yapılar "tomurcuklu ağaç manzarası" olarak adlandırılmışlardır. Tomurcuklu ağaç manzarasının distal uçlarının duktus alveolarisler ve bronşiyoller

içerisindeki lezyonları simgelediği, dal kısmının ise sekonder lobül içerisindeki son dizi bronşu etkileyen bir lezyonu yansıttığı gösterilmiştir.

Reaktivasyon akciğer tüberkülozunda genellikle büyüyen nodüllerin birleşmesine bağlı konsolide alanlar ortaya çıkar. Bronş duvar kalınlaşması, interlobüler septa kalınlaşması ve intralobüler bantlar gibi nisbeten düzgün dansite artışları da tüberkülozda izlenebilmektedir.

Hematojen yayılımında ise genellikle 3 mm 'yi geçmeyen miliyer nitelikli nodüller gözlenir. Bu nodüller prevasküler alanda olabileceği gibi septal ve subplevral alanlarda da yerleşebilir.

*** YRBT & TEKNİK:**

Bilgisayarlı tomografi cihazının, verilerden (raw data) görüntü oluşturan (rekonstrüksiyon) software sistemi görüntünün karakteristiklerini belirler. Rekonstrüksiyon algoritmeleri yüksek kontrast rezolüsyonu (standart, yumuşak doku) ve yüksek geometrik rezolüsyon (kemik) algoritmeleri olmak üzere ikiye ayrılırlar. Standart algoritimle görüntü yumuşatılır. Bu tür rekonstrüksiyon algoritmi dokular arası kontrastın fazla olmadığı bölgelerin (karaciğer, beyin gibi) görüntülenmesinde kullanılır. Kemik algoritmi ile görüntü keskinleşir, yapıların kontur keskinliği artar. Bu tür algoritim akciğerler gibi doğal kontrastın yüksek olduğu bölgelerde küçük yapıların görüntülenmesini kolaylaştırır.

Konvansiyonel BT incelemesinde geniş matriks (512x512) ve standart rekonstrüksiyon algoritmi kullanılmaktadır. Kesit kalınlığı rutin toraks BT 'de 10 mm 'dir. Bu yöntemle akciğerin en küçük ünitesi olan sekonder lobülleri görüntülemek mümkün değildir. 1980 'lerden itibaren geliştirilen yüksek rezolüsyon tekniği ince kesit (1.5-3 mm) ve yüksek geometrik rezolüsyonlu rekonstrüksiyon algoritmi parametrelerine dayanır. Bu temel unsurlar yanında uygulayıcının isteğine göre görüntü alanında ve kVP/mA 'da değişiklikler yapılabilir. YRBT 'de kesit alma süresi 2-3 saniye olup kontrast madde kullanılmaz. Akciğer parankimini oluşturan küçük yapıların gösterilebilmesi için geometrik rezolüsyonu arttırmak gerekir. Geometrik rezolüsyon kesit kalınlığı ve matriks sayısı ile ilgilidir. Kesit kalınlığı kolime edilen X-ışını demetinin kalınlığı ile ayarlanır.

BT 'de kesit kalınlıkları 1-10 mm arasında değişmektedir. Görüntünün bir birim alanı (piksel), kesitin bir birim volümü (voksel) içindeki tüm yapıların ortalama X-ışını atenuasyon değeri tarafından oluşturulur. Kesit kalınlığı azaldıkça volüm ortalaması azalır. Dolayısıyla cihazın küçük yapıları çözümleme gücü yani geometrik rezolüsyonu artar. Bu nedenle akciğer parankiminin görüntülenmesinde olabildiğince ince kesit alınmalıdır.

YRBT 'de kesit kalınlığı 1-3 mm arasında değişir. Önerilen kesit kalınlığı ise 1-1.5 mm 'dir. Ancak 1-1.5 mm 'lik kesitlerde bronkovasküler traseleri izlemek zordur. Kesite dik gelen damarlar nodüller ile karışabilmektedir. Diğer yandan 1.5 mm'lik kesitlerde damarlar ve parankim arasındaki kontrast farkı daha belirgin olduğundan fibrozis veya amfizem düşünüldüğünde 1.5 mm 'lik kesitler tercih edilmelidir.

*** YÜKSEKLİK HASTALIĞI:**

Belirtiler 3000 metreden itibaren başlar. Dispne, taşipne, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, fizik ve mental düzensizlik ortaya çıkar. Yükseklerde ekspirasyon dakika hacmi ve tidal volüm artar. Ama solunum frekansı pek değişmez. 3000 metreden sonra görme keskinliği ve görme alanı daralır. 4500 metreden sonra hiperventilasyon ve taşikardi ile beraber kan basıncı artar. Emosyonel labilite, letarji, öfori, kararsızlık, hallüsinasyonlar, fikirlerde fiksasyon, özeleştirici eksikliği görülür. 6000 metrenin üzerinde kritik hipoksi (30 mm.Hg) vardır. Nöromusküler kontrolde bozukluk ve bilinç kaybı ortaya çıkar. Bu düzeyde solunumsal adaptasyon mekanizmaları felce uğrar.

Yükseklik hipoksisinde 1 hafta kalmakla ekstrasellüler sıvı volümünde % 20 'lik azalma olduğu Hamon tarafından rapor edilmiştir. Sorumlu mekanizma herhalde aldosteron sekresyonunun hipoksiyle inhibe edilmesi veya ekstrasellüler sıvının intrasellüler aralığa kaymasıdır. Yükseklerdeki hipoksi → hiperventilasyon → hipokapni yapar ve sonuçta böbreklerle bikarbonat atılımı artar.

*** YÜKSEKLİK & DOLAŞIM:**

Yüksek yerlerde doğanlarda ılımlı bir pulmoner hipertansiyon vardır ve hipoksiden çok egzersizle ani bir artış gösterir. Kısa dönemli oksijen verilmesi pulmoner arter basıncını düşürse de asla deniz seviyesine getiremez. Bunun nedeni de pulmoner arteriyel ağaçta media tabakasındaki düz kaslarda meydana gelen hipertrofidir. Bu yüzden bu insanlarda pulmoner vasküler direnç yüksektir. Deniz seviyesinde doğmuş olan bir bebekte pulmoner trunkus, tıpkı aorta gibi, uzun, paralel, sıkıca paketlenmiş

elastik lifler içerir. Yaş arttıkça bu lifler azalır. Oysa yüksek yerlerde doğmuş olanlarda bu olay meydana gelmez. Hatta bu kişiler birkaç sene deniz seviyesinde yaşasalar bile liflerde azalma olmaz. Devamlı olan solunumsal cevapların aksine oksijen taşıma sisteminin taşıkardi ve kalp debisi artışı gibi dolaşımsal adaptasyonlar geçicidir.

Yükseklere doğru çıkıldıkça koroner kan akımı azalmaktadır. Yükseklerde yaşayanların myokard dokusu daha çok karbonhidrat ve laktat tüketmektedir. Bu yüzden bu olgularda anjina ve myokard enfarktüsü daha sıktır.

*** YÜKSEKLİK & SOLUNUM:**

Yükseklik hipoksisine karşı solunum sisteminin en önde gelen adaptasyonunun ventilasyon artışı olmasına rağmen yükseklerde yaşayan yerlilerde RV, FRC, VC, DLCO artmıştır. Yine bu insanlarda hemoglobinin oksijene afinitesi azalmıştır. Hipoksinin tetiklediği eritropoez yüzünden arter kanı PO₂ değeri düşük olmasına rağmen arter kanı oksijen içeriği deniz seviyesine yakındır.

*** YÜZEY GERİLİMİ:**

Fizyolojik serumun yüzey gerilimi 70 dyn/cm 'dir.

*** ZEKA:**

Yüksek düzeyde zeka başarı gereksinimini etkiler.

*** ZEOLİT:**

Volkanik lavların alkali ortamlarda değişikliğe uğramasıyla oluşan alümino-silikat bileşimindeki zeolitler fiziksel özelliklerine göre 15 çeşide ayrılırlar. Bunlar içinde lifsel yapıda olanlar erionite, modernite, chabazite 'dir. Polatlı, Kütahya, Balıkesir, Nevşehir yörelerinde zeolit yatakları vardır. Erionit 'in ortalama çapı 0.4 mikrondur.

*** ZİNOSTATİN:**

Zinostatin kullanımıyla pulmoner vaskülatürde hipertrofi gelişebilir.

*** ZOLEDRONİK ASİT:**

Beyaz, kristal bir toz olup yan zincirinde imidazol halkasında heterosiklik azot içeren bir bifosfonattır. Molar kütlesi 290.1 g/mol 'dür. Zoledronik asit, 0.1 N sodyum hidroksit solüsyonunda büyük ölçüde çözünür, su ve 0.1 N hidroklorik asitte az çözünür, organik solventlerde çözünmez. Klirens dozdan bağımsız olup beden ağırlığı, beden kütle indeksi veya cinsiyetten etkilenmemiştir. İn vitro çalışmalar zoledronik asidin insan kanındaki sellüler komponente afinitesi olmadığını göstermiştir. İlacın insan plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (% 22). Zoledronik asid insan vücudunda biyotransformasyona uğramaz ve in vitro olarak P450 enzimini inhibe etmez.

Bir sıçan modelinde zoledronik asitin pamidronata göre 850 kat daha güçlü olduğu, fare kalvaryaya testinde, parat hormon ve IL-1 beta ile uyarılan kalsiyum salınımını inhibe etmede pamidronattan 40-100 kat daha güçlü bulunmuştur (Gren JR, Müler K, Jaeggi KA. J Bone Miner Res 1994; 9: 745-51). İn vivo, büyüyen sıçanların zoledronik asit ile kısa dönem tedavisi, pamidronat ile karşılaştırıldığında, kortikal kemiği etkilemeden, trabeküler kemikte kalsiyum ve hidroksiprolin içerik ile radyografik dansiteyi önemli ölçüde arttırmıştır (Pataki et al. Anat Rec 1997; 249: 458-68). Yine overektomili yani östrojen eksikliği olan deney hayvanlarında zoledronik asit ile lomber vertebra dansitesi korunmuştur (Glatt M. Eur Cells Materials 2000; 296: 238-42).

Zoledronik asitin olası kemik koruyucu etki mekanizmaları: osteoklast matürasyonunun inhibisyonu, kemik rezorpsiyon bölgesine osteoklastların toplanmasının inhibisyonu, olgun osteoklast işlevinin baskılanması, tümör hücrelerinin yayılması ve kemik matrikse adezyon ve invazyonunun inhibisyonu, anti-anjiyojenik etki. Zoledronik asit verilen deney hayvanlarında, enjekte edilmiş insan meme kanseri hücrelerine bağlı kemikte osteolitik lezyonların anlamlı derecede daha az görüldüğü bildirilmiştir. İlaç sadece kemik rezorpsiyonunu önlemekle kalmadığı gibi kemik ve visseral metastazları da azaltıyor gibi görünmektedir. Diğer yandan ilacın anti-tümör etkileri de var gibi görünmektedir. Meme kanseri hücreleri zoledronik asit ile enkübe edildiğinde, apoptotik hücre oranında artış gözlenmiştir (Senaratne SG et al. Br J Cancer 2000; 82: 1459-68).

*** ZOLLİNGER-ELLİSON SENDROMU: BAKINIZ GASTRİNOMA**