ABAOĞLU – ALİKSANYAN

SEMPTOMDAN TEŞHİSE

ONUNCU BASKI

II

Editör

Doç. Dr. VAHE ALİKSANYAN

Yazarlar

Prof. Dr. Gülden Varan ACUNAS
Prof. Dr. Kâmil ADALET
Doç. Dr. Vahe ALİKSANYAN
Doç. Dr. Zehra BUĞRA
Prof. Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU
Prof. Dr. Semra ÇALANGU
Prof. Dr. Güngör ERTEM
Prof. Dr. Meral KONİÇE
Prof. Dr. Zeynel MUNGAN
Prof. Dr. Atilla ÖKTEN
Prof. Dr. Ergin SENCER
Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVEN
Prof. Dr. Yücel TANGÜN

FİLİZ KİTABEVİ
İSTANBUL
2000

Tk. No: 975-368-191-7
ISBN: 975-368-194-1

SEMPTOMDAN TEŞHİSE
1. baskı 1952
2. » 1953
3. » 1957
4. » 1968
5. » 1970
6. » 1972
7. » 1974
8. » 1980
9. » 1985
10. » 2000

Editörün Adresi
Doç. Dr. Vahe ALİKSANYAN
Halâskârgazi Cad. 48/3 Harbiye
İstanbul 80220
Tel: 0212-247 70 13
0212-573 78 46
Fax: 0212-247 70 13

Yayınlayan
FİLİZ KİTABEVİ
Cemal Yener Tosyalı Cad. No: 113 Vefa/İST.
Tel: 527 07 18 Fax: 519 20 71

Dizgi Baskı
Fakülteler Matbaası

İÇİNDEKİLER

CİLT I

I – GENEL SEMPTOMLAR 1
Nefes Darlığı 3
Siyanozlar 58
Ödemler 67
Aşırı yorgunluk 80
Baş ağrıları 100
Yüzde ağrı 121
Döküntülü-ateşli hastalıklar 128
Uzun süren ateş 142
Baş dönmeleri 166
Teşhiste yüz 178
Kaşıntılar 193
Erythema nodosum 211
Hıçkırık 215
Esneme 217
Birden ölüm 218
Terleme bozuklukları 227
El ve ayaklarda uyuşma 232
Hippokrat parmağı 252
Komalar 257
Ense sertliği 298
Pupilla anomalileri 310
Kulak çınlaması 317
İstemsiz hareketler 320
Anormal kasılmalar 333
Epilepsi ve konvülsiyonlar . 336
Bunamalar 351

II – SOLUNUM SİSTEMİ SEMPTOMLARI 363
Solukta fena koku 365
Burun kanamaları 368
Boğaz ağrısı 371
Ses kısıklığı 381
Öksürük ve balgam 387
Hemoptiziler 412
Plevra boşluğunda sıvı 421

III – DOLAŞIM SİSTEMİ SEMPTOMLARI 435
Kalp hastalıklarında anamnez 435
Kalp hastalıklarında nefes darlığı 437
Göğüs ağrısı 457
Çarpıntı 532
Kalp hastalıklarında diğer şikâyetler 543
Kalp hastalıklarında fiziki bulgular 557
Hipertansiyon 574
Hipotansiyon ve şok 595
Boyun venlerinin muayenesi 602
Prekardium muayenesi 607
Kalbin oskültasyonu 611
Sol ventrikül hipertrofi ve dilatasyonu 636
Sağ ventrikül hipertrofi ve dilatasyonu 664
Atriyal genişlemeler ve biventriküler hipertrofi 678
Periferik damar hastalıkları 693

IV – TEŞHİSTE ELEKTROKARDİOGRAFİ . 713
Anatomi-elekrofizyoloji 716
Klinik EKG 729
Ritm bozuklukları 777
İleti bozuklukları 816
Hipertrofilerde EKG 853
Koroner hastalığında EKG . 864
Diğer nedenlerle EKG değişiklikleri 889

V – METABOLİZMA HASTALIKLARI 905
Su ve elektrolit bozukluklar 907
Hidrojen ionu değişiklikleri 923
Hiper ve hipokalsemiler 933
Hipo-hiperfosfatemiler 947
Hipo-hipermagnezemiler ... 949
Hipo-hiperlipoproteinemiler 951
Hiper-hipoproteinemiler 961
Hiper-hipoglisemiler, glükozüriler 972

Şişmanlık 991
Zayıflık ve zayıflamalar 1005

CİLT II

VI - ENDOKRİN SİSTEM SEMPTOMLARI 1015
Büyüme bozuklukları 1017
Tiroid büyümeleri 1034
Ekzoftalmi ve enoftalmiler 1062
Hirsutizm 1067
Jinekomasti, galaktore ve diğer meme hastalıkları . 1074
İmpotans ve infertilite 1085
Pigmentasyon bozuklukları 1098
Seksüel prekosite ve hipogonadizm 1108

VII - SİNDİRİM SİSTEMİ SEMPTOMLARI 1123
Teşhiste dudaklar ve ağız boşluğu 1125
Tükürük salgı bozuklukları 1139
Disfajiler 1142
Bulantı ve kusma 1153
Karın ağrıları 1166
Dispepsi 1117
Hematemez, melena, hematokezi 1243
Karında gaz 1267
İshal 1276
Kabızlık 1303
Sarılıklar 1308
Hepatomegaliler 1336
Asit 1360

VIII - ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI 1371
Böbreğin yapısı ve fonksiyonları 1373
Böğür ağrısı ve renal kolik 1406
Büyümüş böbrek 1414
Proteinüriler 1422
Bulanık idrar 1481
Hematüriler ve idrardaki renk değişiklikleri 1492
Poliüriler 1513
Oligüriler, anüriler ve üremik sendrom 1556

IX - HEMOPOETİK SİSTEM SEMPTOMLARI 1567
Adenomegaliler 1569
Splenomegaliler 1611
Anemiler 1637
Pansitopeniler 1685
Polisitemi ve eritrositozlar . 1693
Eritrosit sedimantasyon hızında değişiklikler 1698
Lökositozlar 1711
Lösemiler 1727
Lökopeniler 1741
Kanamaya eğilim 1745
Tromboza eğilim 1790

X - LOKOMOTOR SİSTEM SEMPTOMLARI 1809
Lokomotor sistem semptomları 1811
Monoartritler 1826
Oligo-poliartritler 1833
Kronik poliartritler 1843
Bölgesel ağrılar 1853

XI - GÖRÜNTÜLEME 1883
Görüntüleme fiziği ve biyolojik etkileri 1885
Akciğer hastalıklarında görüntüleme 1888
Ürogenital sistemde görüntüleme 1894
Sürrenallerin görüntülenmesi 1898
Pelvis kitlelerinde görüntüleme 1901
Yüzeysel organlarda görüntüleme 1903
Gastrointestinal sistemde görüntüleme 1905
Dalakta görüntüleme 1917
İskelet sisteminde görüntüleme 1917
Eklem hastalıklarında görüntüleme 1919

EKOKARDİYOGRAFİ 1921

APPENDİX 1937

İNDEKS 1963

BÖLÜM VI
ENDOKRİN SİSTEMİN SEMPTOMLARI

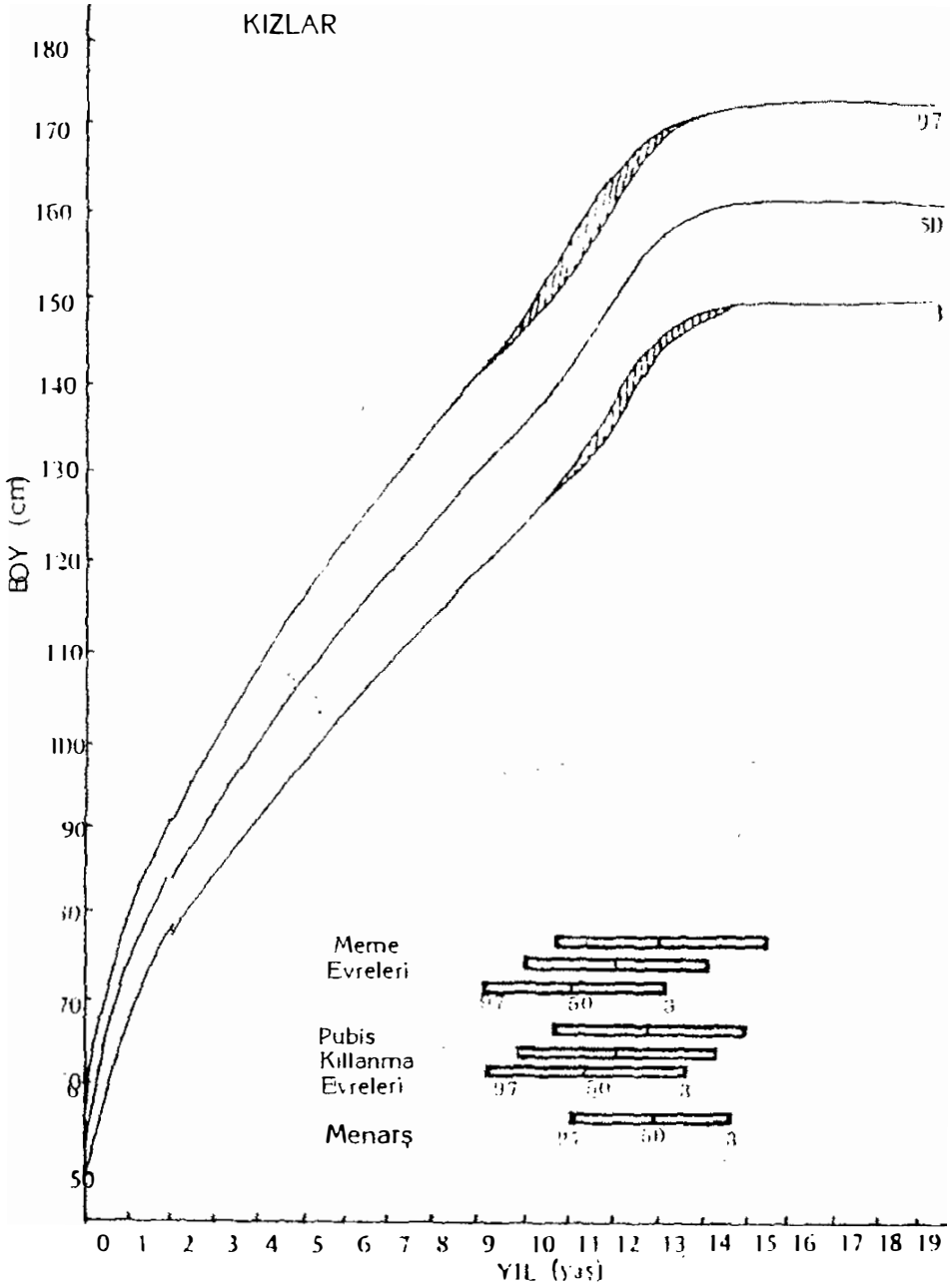
BÜYÜME BOZUKLUKLARI
BÜYÜME GERİLİĞİ VE AŞIRI BÜYÜMELER

Prof. Dr. Ergin SENCER*

BÜYÜME GERİLİKLERİ (KISA BOYLULUK VE CÜCELİK)

Gençler kendilerinin, aileler de çocuklarının "boylu" olmasını oldukça şiddetle istemekte ve bu istek hayal kırıklığına, içe kapanışlara, yararsız hattâ zararlı ilaçlar kullanılmasına yol açabilmektedir. Uzun boylu olmak estetik açıdan, eskiden beri avantaj gibi kabul edilmiştir. "Boylu, poslu", "fidan boylu", "selvi boylu" gibi deyimler, kısa boyluların üzüntülerini artırmaktadır. Uzun boyluların daha akıllı olduklarına dair "bilimsel" çalışmalar da yapılmıştır. A.B.D. de yapılan bir çalışmada büyük üniversitelerin rektörlerinin lise ayarı kolej müdürlerinden ortalama 2.5 cm. daha uzun olduğu, piskoposların köy papazlarından ortalama 4.5 cm daha uzun olduğu, vb. bildirilmiştir. Bu bahsin yazarının da aralarında bulunduğu "kısa boylular" ise Napolyon gibi kısa boylu tarihi kahramanlarla teselli bulabilirler. Ayrıca futbol gibi fizik yapının çok önemli olduğu bir sporda dahi Giresse gibi, İlyas gibi ünlü ve büyük, fakat kısa boylu futbolcuların varlığı onları teselli edebilir. Normal sınırlar içinde kalmakla birlikte kısa boylu ya da uzun boylu olmakla değil, "anormal derece kısa boylu olmak" asıl konumuzdur. Ancak kime anormal derecede kısa boylu demek doğrudur? Bunun yanıtı her zaman kolay değildir. Belirgin cücelikler için karar kolaydır, ancak sınırda vakalarda karar zordur. Ayrıca büyüme çağında olanlarda yaşına göre boy durumunun saptanması ve çocuğun ilerideki nihai boyu hakkında oldukça doğru bir tahminde bulunmak gerekir. Geniş çalışmalara dayanılarak yapılmış büyüme eğrileri varıdr. Bu eğrilerden en çok kulanılanı Şekil 6-1 ve 6-2'de ana çizgileri ile verilmiştir. Bu eğride üçüncü persentil'in altında kalma, genellikle toplumumuz için de, anormal kısa boyluluk olarak kabul edilebilir. Bu eğrilerde, ayrıca pübertenin başlama ve gelişme yaşının ortalamaları da, sapmaları ile birlikte, verilmiştir. Anne ve babanın boylarına bakılarak çocuğun

x) İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı Başkanı, Çapa-İstanbul.



Şekil VI.2. Kızlar için büyüme eğrisi. Yaşla pübertenin evreleri arasındaki ilişki de görülmektedir. Şekil VI.1 deki resim altına bakılması.

bebekler doğar. Uterusun genişleyebilme gücü bunu etkiler. İlk bebek, daha sonraki bebeklere göre biraz küçük olabilir. Çünkü ilk gebelikte uterus biraz daha zor genişler. İkiz, üçüz bebekler daha küçük olma eğilimindedir. Erkek bebeklerin ortalama doğum boyu 50.5 cm, kız bebeklerin ise 49.7 dolayındadır. Ancak bebeğin kaç haftalık bir gebelikten sonra doğduğu önemlidir. Örneğin 37 haftalık bir gebelikten sonra doğmuş bir bebeği 40 haftalık bir gebelik sonrasında doğmuş bir bebekle karşılaştırmamak gerekir. Gününe göre düşük tartılı ve küçük olma, intrauterin gelişme geriliğini göstermek bakımından önemlidir.

Doğumdan sonraki ilk yıl içinde büyüme hızlıdır. Birinci yılın sonunda bebek doğum ağırlığının bir katına ulaşırken boyu da yüzde elli kadar artar. Erken doğan bebekler, gününe göre düşük doğum tartısı ile doğan bebeklerin ancak bir kısmı 12 ile 18 ay arasında açıklarını kapatırlar. İki yaşından sonra boylanma hızı yavaşlar. Püberteye kadar yılda 4-5 cm. lik bir uzama olur (Tablo VI-2).

Tablo VI-2. Kronolojik Yaşa Göre Anormal Büyüme Hızı Kriterleri

— 3 yaşa kadar 7 cm/yıl'ın altı.
— 3 yaş ile püberte başlangıcı arasındaki dönemde 4 cm/yıl'ın altı.
— Püberte yıllarında 5.5 cm/yıl'ın altı.

Tablo VI-3. Kısa Boylu Çocuklarda Ana Sınıflandırma.

- Normal çocuk:
  KY = KeY = BY
  Büyüme hızı normal
- İntrensek kısa boyluluk:
  KY = Key > BY
  Büyüme hızı normal
- Konstitüsyonel büyüme ve gelişme geriliği:
  KY > Key = BY
  (KeY ve BY, KY nin yüzde 75 inden düşük değil)
  Büyüme hızı normal
- Beslenme eksikliği:
  KY > KeY = BY ve VAY < BY
- Hastalığa bağlı boy kısalığı:
  KY > KeY / BY
  (KeY ve BY, KY nin yüzde 75 inden az)
  Büyüme hızı azalmış

KY = kronolojik yaş, KeY = kemik yaşı, BY = boy yaşı, VAY = vücut ağırlığı yaşı. Root AV ve ark.larından alınmıştır, 1987.

Püberte sırasında boy uzamasında ani bir sıçrama olur *("pubertal growth spurt")*. Bu serpilme, pübertenin başlangıcına paralel olarak erkeklerde kızlara göre ortalama 2 yıl daha geç başlar. Bu gecikme erkek çocukların püberteye girerken kızlardan 10 cm kadar daha uzun olmalarını sağlar. Prepübertal boylanmada ekstremite uzaması daha ön planda olduğundan erkeklerin ekstremiteleri, genel olarak, kadınlardan hem mutlak sayı olarak, hem de gövdeye olan oranları bakımından daha uzundur. Pübertal boy serpilmesi 2 yıl kadar sürer. Uzamanın zirvesi erkek çocuklarda 13 veya 14, kız çocuklarda ise 11 veya 12 yaşlarındadır ve hızlanmanın en hızlı olduğu yıl erkek çocuk 10, kız çocuk ise 9 cm kadar boy alır. Kız ve erkek çocukta büyüme hızlanması zirveye ulaştığı sırada pübik kıllanma da aşağı yukarı tamamlanmıştır. Kızlarda ilk adet (menarş) olduğu zaman artık boylanma hızı yavaşlamaya başlamıştır. Pübertede boylanmayı artıran hormonal mekaniz-

ma tam aydınlanmış değildir. Cinsiyet hormonlarının önemli rolü vardır. Hem sürrenalden, hem gonaddan çıkan seks hormonları önemlidir. Bu dönemde büyüme hormonu salgılanması da artmış olabilir. Ancak büyüme hormonu eksikliğinde de bir miktar "pubertal growth spurt" olur. Püberte tamamlandıktan sonra büyüme yavaşlar. Erkeklerde 16 yaşın sonundan 18 yaşın sonuna kadar 3 cm dolayında bir büyüme olur. 18 yaşın sonunda epifizler kapanır. 21 yaşın sonuna kadar ise özellikle vertebraların büyümesi ile 1-2 cmlik bir büyüme daha olabilir. Kız çocuklarda 14 yaşın sonundan 16 yaşın sonuna kadar 2-2.5 cmlik bir büyüme olabilir. Pübertesi erken olan çocukların nihai boyu da geri kalacak demektir. 30-45 yaşından sonra boyda bir miktar küçülme olur. Bu daha çok gövde boyunun azalması ile ilgilidir. Yüz kemiklerinde, metakarplarda, metatarslarda kalınlaşmalar 60 yaşına kadar devam eder. Kulaklar ise 80 yaşına kadar büyümeye devam edebilir.

Boyla İlgili Faktörler

Genetik faktörler ön planda gelir. Genetik geçiş poligenik bir modele uyar. Bu genlerden bazılarının X ve Y kromozomlarında olduğu kesindir. Tek X li kızlarda (45 X0 - Turner sendromu) boy kısa olacağı gibi iki Y li erkeklerde (47 XYY) boy anormal uzundur. ***Irk faktörünün*** de rolü olabilir. Sarı ırkta boyun kısa olduğu bilinir. Ancak A.B.D. ye yerleşen sarı ırklılarda boy gittikçe uzamaktadır. Büyümede ***mevsimsel etki*** de söylenmiştir. Mart-Temmuz arasında boylanma hızı artmaktadır (Kuzey Yarıküre için). ***Beslenmenin*** boy üzerine önemli etkisi vardır. Annenin beslenmesi çok kötü olursa fetal büyüme zayıf olur. Doğumdan sonraki büyümede de beslenmenin rolü belirgindir. Anne sütü ile beslenenlerle inek sütü ile beslenenler arasında büyüme hızı bakımından fark yoktur. Ama kalori ve kalori-protein eksikliklerinde büyüme hızı yavaşlar. Çinko ve demir eksiklikleri de büyümeyi yavaşlatır ***(Reimann sendromu)***. Bebeklik ve çocukluk çağındaki duygusal mahrumiyetler (anne veya anne sevgisinden yoksun kalmak) boylanmayı yavaşlatabilir. Bu eksikliğin giderilmesi halinde, genetik boylanma yazgısının gerektirdiği noktayı tekrar yakalayabilir.

Boylanmada hormonların çok önemli rolü vardır. Bunların başında ***büyüme hormonu*** gelir. Ön hipofizden salınan büyük moleküllü bir peptid hormondur. Salgılanması hipotalamustan salınan uyarıcı ve baskılayıcı faktörlerin etkisi altında düzenlenir. Aynı zamanda bir stress hormonudur ve açlıkta, hipoglisemide, egzersizde salgılanması artar. Normalde salınımı dalgalanmalar (*pulse*lar) halindedir. Bu dalgaların sıklığı ve yüksekliği uykuda, özellikle uykunun REM evresinde artar. Büyüme üzerine etkisini başlıca ***somatomedin C*** *(IGF-I, insulin-like growth factor-I)* sentezini artırarak, dolaylı olarak gösterir. Somatomedin C başlıca karaciğerde olmak üzere pek çok dokularda üretilen bir büyüme faktörüdür ve sentezi büyük ölçüde büyüme hormo-

nunun kontrolundadır. Büyüme hormonu eksikliği, büyüme geriliğinin en önemli nedenlerinden biri olduğu gibi, büyüme hormonu üreten hipofiz adenomları, jigantizm ve akromegali gibi aşırı büyüme tablolarına yol açar. Günümüzde insan büyüme hormonu biosentetik olarak (genetik mühendislik yolu ile) elde edilmekte ve piyasada bulunabilmektedir.

Tiroid hormonlarının da büyüme ve gelişme üzerine önemli etkileri vardır ("Tiroid Büyümeleri" bahsine bakılması). Çocukluktaki tiroid hormonu eksikliğinde somatik gelişme yanında beyin gelişmesi de duraklar. Bu nedenle büyüme geriliği zekâ geriliği ile birliktedir. Tiroid hormonları hem büyüme hormonu salınımını artırır, hem periferik etkisini kolaylaştırır, hem de beyinde ***sinir geliştiri faktörü*** *("nerve growth factor")* uyarır.

İnsülin eksikliğinde ortaya çıkan katabolizma artışı büyümeyi olumsuz etkiler. Fetal hayatta insülin eksikliği ya da direnci (leprekaunizm'de olduğu gibi) fetusun küçük kalmasına, fazlalığı ise (Beckwith –Wiedemann sendromu veya kontrolsuz diabeti olan annelerden doğan bebekler gibi) iri bebeklere yol açar.

Gonadal ve adrenal cinsiyet steroidleri boylanmayı hızlandırır. Ancak bir yandan da kemik yaşını ilerleterek ve epifizlerin kapanmasını sağlayarak sonuçta büyümeyi durdurur. Bu bakımdan gerek tedavi edilmemiş konjenital adrenal hiperplazide, gerek erken pübertede nihai boy kısa kalır. Glükokortikoidler (kortizol) büyümeyi durdurucu yönde etki gösterir. Fazlalığında (endojen veya iatrojenik Cushing sendromu) büyüme hemen durur. Glükokortikoid fazlalığı ortadan kaldırılırsa çocuk büyümesini hızlandırarak büyüme açığını kapayabilir.

Büyüme Geriliğinin Tanısı ve Ayırıcı Tanısı

Büyüme geriliğinin saptanması, yukarıda belirttiğimiz gibi, çocuğun boyunun Şekil VI.1 ve VI.2 de örneklerini verdiğimiz eğrilere uygulanarak yapılır. Boyun kısa olduğuna karar verildikten sonra bunun sınıflandırılmasına geçilir. Tablo VI-1'de boy kısalığının araştırılmasına uygulanacak bir protokol örneği verilmiştir. Bu protokolde belirtilen bütün tetkikleri yapmak her zaman gerekmez. Örneğin çocukta kronik böbrek hastalığı veya kronik kalp-akciğer hastalığı gibi bir durumun varlığı zaten biliniyorsa büyüme geriliğni araştıracak diğer testlerin uygulanması gerekmez. Büyüme geriliği olan bir çocukta, kronolojik yaş (KY), boy yaşı (BY), kemik yaşı (KeY) ve boylanma hızı (6 ay aralarla boy ölçülerek hesaplanan uzama hızı) belirlendikten sonra büyüme geriliğinin sebebinin hangi ana grupta olduğu söylenebilir. Bu ayırım Tablo VI-3 te özetlenmiştir. Boylanma hızı için ise Tablo VI-2'ye bakılabilir. Boy kısalığının nedenlerinin ayrıntılı bir dizilişi ise Tablo VI-4'te verilmiştir. Kronik sistemik hastalıklar ve çocukluk çağı hipotiroidizmi ya da kromozom anomalileri gibi başka bölümlerde bilgi verilmiş olan durumlar dışında sık görülen bazı boy kısalıkları üzerinde durabiliriz.

Büyüme Hormonu Eksikliği (Hipofizer Cücelik)

. Büyüme hormonu eksikliğinin sıklığı 1:4000 dolayındadır. Şu halde seyrek bir durum olarak kabul edilemez. Ayrıca büyüme hormonu eksikliğinin kısmi şekilleri de olabilir ve bunların sıklığı büyük bir olasılıkla çok daha fazladır. Büyüme hormonu gen topluluğu 17 ci kromozomdaki 5 genden oluşan bir topluluktur. Bu genlerdeki değişik mutasyonlar büyüme hormonu eksikliğine yol açabilirler. Büyüme hormonu eksikliğinin akiz ve konjenital şekilleri vardır.

Konjenital büyüme hormonu eksikliği olan çocuklar normal boyda doğar. Genellikle 1-2 yaş arasında boylarının kısa kaldığı fark edilir. Konjenital büyüme hormonu eksikliği makat gelişi ile doğan çocuklarda oldukça daha sıktır. Yarık dudak, yarık damak, görme kusurları gibi orta çizgi kusurları ile birlikte olabilir. Hipoglisemi görülebilir. Erkek çocuklarda gonadotropin eksikliği ve mikrosefali ile birlikte olan şekilleri vardır. Daha büyük çocuklarda derialtı yağ dokusunun fazlalığı, normal vücut oranlarının korunduğu bir boy kısalığı dikkati çeker. Sık ve ağır hipoglisemiler geçirmemişse zihin durumu normaldir. Otosomal resesif geçen konjenital hipofiz yokluğunda hipoglisemiler çok ağırdır ve radyolojik olarak sella turcica'nın ya hiç olmadığı ya da çok sığ olduğu görülür. Kalıtsal büyüme hormonu eksiklikleri de vardır. Bunların bazıları otosomal resesif, bazıları otosomal dominant, bazıları da X e bağlı olarak intikal eder. Kalıtsal büyüme hormonu eksikliğiinn bir grubunda büyüme hormonu geni yoktur. Bunlarda büyüme hormon tedavisi erkenden antikorların gelişmesine ve tedavinin etkisizleşmesine neden olabilir. Sporadik vakalar çok daha sıktır. Boy yaşındaki gerilikle birlikte kemik yaşının da geri kalması ve boylanma hızının düşük olması büyüme hormonu eksikliğini akla getirir. Büyüme hormonu eksikliğini saptamak için plazmada IGF-I (somatomedin C) tayini en kolay yoldur. İnsülin hipoglisemisi, L-dopa ve egzersiz gibi uyarılara plazma büyüme hormonu cevabı aramak da büyüme hormonu eksikliğini göstermek açısından elverişli testlerdir. En az iki uyarı testinde uyarıdan sonra büyüme hormonu düzeyi 10 ng/ml nin altında kalmışsa büyüme hormonu eksikliği tanısı konabilir. Hastada tiroid yetersizliği varsa önce bunun replasmanı yapılmalı, sonra büyüme hormonu düzeyi araştırılmalıdır. Büyüme hormonu eksikliğini belirledikten sonra diğer hipofiz fonksiyonlarının normal olup olmadığı araştırılabilir. BT veya MR gibi görüntüleme yöntemleri ile sella bölgesinin görüntülenmesi organik lezyonları açığa çıkartmak açısından yararlıdır.

Akiz büyüme hormonu eksikliği büyüme hızı normal olan çocuğun büyümesinin duraklaması ile fark edilir. Sebepler arasında sık olanlar boş sella (*"empty sella"* - sella içine araknoid fıtığı), kraniofaringioma, germinoma, histiositosis X olarak sayılabilir. Kraniumun ışınlanması, bölgeye yönelik cerrahi girişimler de nedenler arasındadır. Bu vakalarda büyüme hormonu

eksikliği yukarıda anlatıdığı gibi gösterilebilir. Genellikle birlikte diğer hipofiz hormonu eksiklikleri ve diabetes insipidus da bulunur. Sadece hipopitüitarizmin belirlenmesi yetmez. BT veya MR gibi yöntemlerle sella bölgesi görüntülenerek etyoloji de aydınlatılmalıdır.

Büyüme hormonu düzeylerinin normal, hattâ yüksek olduğu fakat IGF-I (somatomedin C) düzeylerinin çok düşük olduğu büyüme gerilikleri bildirilmiştir. Ailevi özellikleri gösterir. Yahudi'lerde sık olmakla birlikte diğer etnik gruplarda da rastlanabilir *(Laron tipi cücelik).* IGF-I e periferik yanıtsızlık durumu da vardır. *Nöroendokrin disfonksiyona* bağlı büyüme hormonu eksikliği tanısı sınırları iyi belli olmayan bulanık bir tanıdır. Burada uyarılara büyüme hormonu yanıtı iyi olmasına rağmen somatomedin C düzeylerinin biraz düşük olduğu, bunun da büyüme hormonu sekresyonunun normal endojen uyarılarla oluşan ritminin ve amplitüdünün düşük olmasına bağlı olduğu kast edilir. Büyüme hormonu tedavisi çok pahalı bir tedavidir (bu kitap yazıldığı sırada yıllık maliyet 20,000 A.B.D. doları civarında idi). Onun için net olmayan tanılarla tedaviye başlamanın ekonomik yönü de düşünülmelidir.

Konstitüsyonel büyüme ve gelişme gecikmesi (ailevi püberte gecikmesi): Burada kemik yaşı boy yaşı ile aynıdır ve kronolojik yaşın yüzde yetmiş beşinden az değildir (Tablo VI-3). Püberte de gecikerek gerçekleşir. Ailede benzer bireyler bulunur. Nihai boy normaldir. Ailenin ikna edilmesi önemlidir. Püberte gecikmesi psiko-sosyal sorun yaratıyorsa püberte indüklenebilir.

İntrensek boy kısalığı, yapısal boy kısalığı: Bu durumda kemik yaşı kronolojik yaşa uygunluk gösterir. Sistemik hastalıklara bağlı olarak gelişme geriliği oldukça sıktır. Bazen hastalık belirtileri belirgin olmayabilir ve tanı gözden kaçabilir. Özellikle ***gluten enteropatisinin*** hafif şekilleri sadece gelişme geriliği ile kendini gösterebilir. Onun için antigliadin antikorlarını aramak ilk test olarak faydalı olur. ***Hirschsprung hastalığı*** gibi obstrüktif bağırsak hastalıkları, ***Bartter sendromu, renal tubuler asidoz*** gibi tubulus disfonksiyonları da araştırılmalıdır. Kronik hipoksiye yol açan kalp, kan ve akciğer hastalıkları ise genellikle daha zengin belirtilerle kendini gösterir (Tablo VI-4). ***Hipotiroidizm***, zekâ geriliği ve kendine özgü diğer belirtilerle birliktedir ("Tiroid Büyümeleri" bölümüne bakınız). ***Turner sendromu*** çoğu zaman tipik somatik bulguları ile kolay tanınır ("Hipogonadizmler" bölümüne bakılması). Mozaik şekillerinde tanı güç olabilir. Büyüme hormonu düzeyleri normalse ve başka bir sebep ortada değilse kromozom analizi ile Turner sendromu veya varyantları aranmalıdır.

Aile veya çevre şefkat, sevgi ve ilgisinden yoksun olan çocuklarda büyüme hormonu çıkışının azaldığı, çocukta boy geriliği oluştuğu bir çok gözlemlerle teyit edilmiştir. Buna ***psikososyal cücelik*** de denir. İlgi ve şefkate yeniden kavuşan çocuk hızla boylanabilir ve boy açığını kapatabilir. Bir çok

Tablo VI-4. Boy Kısalığı Sebepleri

— Konstitüsyonel büyüme gelişme geriliği
— Ailevi kısa boylulık (intrensek boy kısalığı)
— Beslenme eksikliği
  • Besin alımında yetersizlik
  • Demir ve çinko eksikliği
  • Malabsorbsiyon (en sık olanı gluten enteropatisi)
— Endokrin bozukluklar
  Büyüme hormonu eksikliği
  • Konjenital
    a) izole
    b) panhipopitüitarizm
    c) orta hat defektleri ile birlikte
  • Akiz
    Hipotalamus-hipofiz tümörleri
    Histiositosis X
    Merkez sinir sistemi infeksiyonları
    Kafa travmaları (doğumda makatla geliş dahil)
    Hidrosefali
    Hipotalamus-hipofiz ışınlanması
    Psikososyal boy kısalığı, vb.
  Büyüme hormonunda yapısal bozukluk
  Laron cüceliği (büyüme hormonu var, IGF-I azalmış)
  Pigme tipi cücelik
  Hipotiroidizm
  Glukokortikoid fazlalığı (endojen veya iatrojenik)
  Virilizan konjenital adrenal hiperplaziler (erken çocuklukta hızlı boy uzaması, ama nihai boy kısa)
— Kronik hastalıklar
  Kronik hipoksiye yol açan kalp, akciğer ve kan hastalıkları
  Kronik karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyonlar, kistik fibroz
  Renal tübüler asidoz ve üremik sendromlar
  Juvenil romatoid artrit ve benzeri hastalıklar
  Kalıtsal früktoz intoleransı, vb.
— Kısa boyla birlikte olan sendromlar
  Turner ve pseudoturner (Noonan) sendromları
  Dismorfik genetik sendromlar
  Prader-Willi sendromu, Laurence-Moon-Biedl sendromu, vb.
  Pseudohipoparatiroidizm
— İskelet displazileri
  Osteogenesis imperfecta
  Osteokondrodisplaziler, vb.
— Lizozomal depo hastalıkları
  Mukopolisakkaridozlar ve mukolipidozlar

genetik sendromlar boy kısalığı ile birliktedir. Bunların önemli bir kısmında iskelet deformiteleri bulunur *(dismorfik sendromlar)*. ***Akondroplazi*** **ve** ***diskondroplaziler*** orantısız (disproporsione) boy kısalıklarının nisbeten sık örnekleridir. Kollagen yapısında genetik ve kalıtsal bir kusurun yol açtığı ***osteogenesis imperfecta***'nın ağır şekilleri erken yaşlarda kırıklar, gelişme geriliği,

sağırlık belirmesi gibi belirtilerle ortaya çıkar. Bazı vakalarda skleraların mavi görünümü dikkati çeker (*mavi sklera*). Hafif şekillerinde ise kırıklar ve boy kısalığı görülmez, ancak ileri yaşlarda, zaten osteoporoz görülebilecek durumlarda osteoporozun beklenenden çok ağır olması ile kendini belli eder. ***Pseudohipoparatiroidizm*** hedef dokuların paratiroid hormonuna cevapsızlığı sonucu gelişen bir hipoparatiroidizm şeklidir. Bu çocuklar kısa boylu ve tıknaz, kısa boyunlu olurlar, 4 cü ve 5 ci metakarpları kısa olur. ***Konjenital fosfopenik rahitis (fosfat diabeti)*** ve ***konjenital D vitamini metabolizması kusurları*** da iskelet deformiteleri ve boy kısalığı ile seyredebilir. Boy kısalığı nedenleri Tablo VI-4'te sıralanmıştır.

AŞIRI BÜYÜME

Tanım olarak 97 ci persentilin üzerinde olmak veya ortalamanın 2 standart sapmasının üzerinde olmak aşırı boyluluk olarak kabul edilir. Püberteden sonra aşırı büyümeye yol açan nedenler, epifizler kapanmış olduğu için, linener uzamayı arttıramaz, uçlarda büyümeye, kemiklerde kalınlaşmaya ve yumuşak doku artışlarına yol açar. 20 ci yüzyılda yaşama şartlarının bir çok ülkelerde optimale doğru gelmesi ile kitlelerin boy ortalamalarında artışlar olmuştur. Ancak 1970'lerin başlarından beri bu artışlar durmuş gibi görünmekte ve hiç olmazsa bu ülkelerde insanlar genetik yapılarının elverdiği en uzun boya ulaşmış gibi kabul edilmektedir. Örnek olarak Hollanda'da askerliğe yazılanlarda boyları 170 cm nin altında olanların oranı 1860 yılında %75 civarında iken 1940 yılında bu oran %25 e düşmüştür. Bu büyüme artışı seksüel olgunlaşmadaki hızlanma ile de birliktedir. Aynı dönemde menarş yaşı 17den 13 e, erkek çocuklarda boy uzamasının durduğu yaş 23 ten 17 ye inmiştir. Aynı şekilde mental gelişmenin de hızlanmış olması beklenebilir, ancak bu konuda kesin karar verdirecek veriler mevcut değildir.

Genetik Uzun Boyluluk (Ailevi Uzun Boyluluk)

Anne ve baba çok uzun boylu ise çocuk 97 ci persentili de aşacak şekilde "anormal" uzun boylu olabilir. Çocuğun büyüme hızı normalin üst sınırlarındadır. Kemik yaşı kronolojik yaşa uygundur ve özellikle ebeveynin durumu tanının konmasını kolaylaştırır. Şüpheli durumlarda oral glükoz yüklemesine büyüme hormonu cevabına bakılır. Hiperglisemi sırasında büyüme hormonunun 2 ng/mL nin altına inmiş olması jigantizmi uzaklaştırır. Bazen aileler ve çocuklar ilerideki boylarının uzun olmasından kaygı duyarlar. Püberteyi erkene alarak nihai boyu biraz kısa tutabilmek mümkündür. Bunun için kız çocuklara yüksek doz östrojen, erkek çocuklara ise testosteron verilir. Bu tedaviye epifizler kapanmadan 3-4 yıl önce başlamak gerekir. Bu tedavinin fizik ve psişik yan etkilerini göz önüne alarak çocuklara ve aileye psikolojik destek ve onlara uzun boylu olmanın avantajlı olduğu alanları göstermek daha uygun olan yoldur.

Ailevi Hızlı Gelişme

Bazı çocuklar akranlarına göre biraz hızlı gelişirler. Bu çocuklar genellikle toplu, hattâ bazıları şişmandır. Soygeçmişinde bazı bireylerin böyle olduğu da tesbit edilebilir. Kemik yaşı da hafifçe ileri olabilir. Genellikle püberte de biraz erkence olduğu için nihai boy normal sınırlar içinde kalır. Obezite, tersine, kısa boy ile birlikte ise daima patolojiktir.

Serebral Jigantizm (Sotos Sendromu)

Bu bebeklerin doğum tartıları ve doğum boyları da fazladır. Nihai boy 97 ci persentil civarındadır. Alın çıkık, çene iridir, prognatismus görülebilir. Zekâ hafif veya orta derecede azdır. Büyüme hormonu sekresyonu normaldir.

Beckwith-Wiedemann Sendromu

İri doğarlar. Hipoglisemi eğilimi ve hiperinsülinizm vardır. Böbrekte medüller displazi ve adrenokortikal hücrelerin iriliği tarif edilmiştir. Tümör gelişmesine eğilim olabilir. Püberte ile büyüme durur.

Marfan Sendromu ve Homosistinüri

Marfan sendromu (araknodaktili) otosomal dominant geçen bir konnektif doku kusurudur. Uzun boy, özelilikle uzun ekstremiteler, ince uzun ve hiperekstansibl parmaklar ve lens sublüksasyonu ile tanı tipik vakalada kolaydır. Ancak çok daha hafif şekiller olabilir. En önemli komplikasyonu aort anevrizmasıdır. Homosistinüri ise sitationin beta sintaz eksikliğidir. Otosomal resesif geçer. Görünüm Marfan'a benzer, ancak onun tersine lens sublüksasyonu inferiördür. Zekâ geriliği bulunabilir, epilepsiye eğilim vardır. En önemli komplikasyonu tromboembolik olaylardır. Hafif şekilleri sadece izahsız venöz trombozlara eğilim ile ortaya çıkabilir. Tanı idrarda homosistin bulunması, plazmada homosistin ve metionin düzeylerinin yüksek olması ile konur. Diyette metionin kısıtlanması ve bazen B_6 vitamini yararlı olabilir.

Diyabet ve Hipertiroidi

Aşikâr veya gestasyonel *diabeti olan annelerden doğan bebekler* iri olabilir. Doğumdan sonraki iyi bir bakımla bir kaç haftada bebek normale gelir. Büyüme çağında ortaya çıkan *hipertiroidizm* aşırı büyüme ile birliktedir. Kemik yaşı da hızla ilerlediğinden tedavi edilmeyen vakalarda nihai boy kısa kalır.

Kromozom Anomalileri

Tipik Klinefelter sendromunda (47 XXY) önükoid bir yapı, uzunca boy ve

jinekomasti bulunur. Testisler küçük ve sertçedir. 47 XXY sendromunda (Y kromozomu fazlalığı) uzun boy, saldırganlık eğilimi, aşırı kıllı kulaklar, yüksek testosteron düzeyi ve hafif bir zekâ geriliği dikkati çeker.

Konjenital Adrenal Hiperplaziler ve Diğer Virilizan Sendromlar, İdiopatik Erken Püberte

Bu gruptaki bozukluklar hem kısa boy sendromu, hem de aşırı büyüme içinde tartışılabilir. Erken dönemlerde aşırı büyüme vardır, fakat gerçek veya yalancı erken püberte nedeniyle nihai boy kısa kalır. Konjenital adrenal hiperplazilerin en sık görülen şekli olan 21 hidroksilaz (P-450 c21) eksikliğinde kortizol üretiminde ve bununla birlikte mineralokortikoit üretiminde (tuz kaybeden şekillerde) aksama vardır. Kortizol eksikliği ACTH uyarısının artmasına ve bu da adrenal androjenlerde artışa yol açar. Klasik şekillerde erkek çocukta yalancı erken püberte ve bu nedenle erken somatik gelişme, erken seksüel gelişme (testisler küçük) ortaya çıkar. Erken yaşlardaki hızlı gelişmeye karşılık, iyi tedavi edilmeyen çocuklarda boy kısa kalır. Kız çocuklar ise tereddüt uyandıran *(ambiguous)* bir genitalia ile doğabilir ve tedavi edilmezlerse heteroseksüel erken püberte gelişir, başlangıçtaki hızlı gelişmeye karşılık boy sonuçta kısa kalır. Bu eksikliğin nonklasik şekilleri çok daha hafif seyreder.

Büyüme Hormonu Fazlalığı (Jigantizm ve Akromegali)

Ön hipofizin büyüme hormonunu üreten eozinofil adenomları oldukça sıktır. Bütün hipofiz adenomlarının %15 inin büyüme hormonu adenomu olduğu söylenebilir (en sık olanlar fonksiyonsuz olanlar). Büyüme hormonu fazlalığı püberteden önce başlarsa ***jigantizm*** tablosu husule getirir. Boy aşırı uzar, bu uzama yanında periferik sinirler dahil, bütün dokular büyür. Başlangıçta hasta normalden daha güçlüdür, bu nedenle hekime baş vurmaz ve tedavi aramaz. Sonunda ameliyat olan bir hanım basketbolcümüz ve bir süre önce vefat eden bir erkek basketbolcümüz bu duruma örnekdir. A.B.D.'de tıbbi hizmetler çok iyi olduğu halde, Guinnes'in ünlü rekorlar kitabına 2.15 lik boyu ile giren bir genç hanımın daha 10 yıl kadar önce ameliyat olduğunu ve başarılı bir hipofizektomi geçirdiğini Haziran 84 gazetelerinden öğrendik. Zamanla miyopati ve ağır periferik nöropati gelişir, hipofizde büyüyen tümör optik kiazma basısı yapabilir. Jigantizm, akromegali'den çok daha seyrektir.

Büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomu, püberteden sonra gelişirse ***akromegali*** tablosu ortaya çıkar. Kadın/erkek oranı eşittir. Belirtilerin bir kısım hipofiz adenomunun büyümesinden ortaya çıkan belirtiler, bir kısmı da büyüme hormonu fazlalığından ortaya çıkan belirtilerdir. Tümöre bağlı belirtiler arasında inatçı baş ağrıları (%85 vakada), görme alanı defektleri

(%60) önde gelir. Baş ağrısı değişik yerleşimlerde olabilir, ancak en tipik şekli bitemporaldir. Görme alanı defektlerinde en tipik şekil bitemporal hemianopsi olmakla birlikte her türlüsü olabilir. Fotofobi de oldukça sıktır. Büyük tümörlerde papilla ödemi ve optik atrofi, seyrek de olsa, görülebilir. Üçüncü kafa çiftine bası ve sinus kavernozus sendromu daha seyrek olarak görülebilir. Akromegali sinsi belirtilerle başlayan ve seyreden bir hastalık olduğundan hekime müracaat ve tanı oldukça geçtir (ülkemiz için hastalığın başlangıcından ortalama 6 yıl kadar sonra). Onun için vakaların çoğunda tanı sırasında radiyolojik olarak sella turcica belirgin olarak büyümüş, deforme, hattâ harabiyetlidir. Ama mikroadenomla da akromegali görülebilir. Hipofiz adenomu çok büyüdüğü zaman çevresine, özellikle sapa yaptığı bası ile hipofiz yetersizliğine yol açabilir. O zaman halsizlik, kolay yorulma, libido azalması, amenore ve hipotiroidiyi düşündüren belirtiler gelişir. Ancak amenore ve libido azalması, çoğu kez tedavi görmüş akromegalilerde (radiyoterapi veya cerrahi) dikkati çeker.

Büyüme hormonu fazlalığına bağlı belirtiler oldukça sessiz ilerler. Uçlardaki büyüme zamanla dikkati çeker. Eller, ayaklar, burun ve mandibula'daki büyüme, hastalığa "akromegali" adını verdirir. Hasta eski yüzüğünü takamaz, eldiven ve ayakkabı numaralarını değiştirmek zorunda kalır. Yüzde yumuşak doku artışı, dudakların kalınlaşması, burnun ve kaş kemerlerinin irileşmesi, klasik kaba hatlı yüz görünümünü verir (Şekil VI.3 ve VI.4). Mandibulanın büyümesi prognatizmusa yol açar ve diş araları açılır, dil büyür. Ses derin, kısık ve kalındır. Ellerdeki yumuşak doku artışı, geniş, kalın parmaklı ve etli bir el görünümüne yol açar (Şekil VI.5). Yumuşak doku artışının fazla olduğu hallerde avuçlar tam kapanamaz. Ayaklar kalın ve etlidir. Radiyolojik olarak topuk kalınlığının 22 mm yi aştığı görülür. Deri kalın, fakat ılık ve nemlidir, terleme artmıştır. Deride prigmantasyon artmış olabilir, gövdede küçük papillomatöz oluşumlar *(fibromata mollusca)* bulunabilir, kıl büyümesi artabilir. Oynaklarda, önceleri kıkırdak büyümesinin fazlalığına bağlı olarak oynak aralığı genişler. Daha sonra oynaklarda osteoartritik ağrılı değişiklikler gelişir ve temporo-mandibüler eklem dahil birçok eklemlerde hareket kısıtlanması görülebilir. İlerleyen vakalarda miyopatiler gelişir. Median sinirin doku artışı ile sıkışmasına bağlı karpal tünel sendromu, vakaların üçte birinde görülür. Hipertansiyon dörtte bir vakada vardır. Diğer içi organ büyümeleri yanında kalp büyümesi sıktır, kardiomiyopati ve konjestif kalp yetersizliği gelişir. Vakaların yarısında glükoz tolerans kusuru, %20 kadarında da belirgin diyabet bulunur. Birlikte prolaktin fazlalığı da olan kadınlarda (mikst tümör), galaktore görülebilir. Kanda inorganik fosfor yükselir.

Akromegali tanısı güç değildir. Genel görünüm, düz kranium filmlerinde vakaların %90 ında sellanın genişlediğinin görülmesi, frontal ve maksiller sinüslerin genişlemesi, prognatismus tanıyı destekler. Tanı, plazmada büyüme hormonu tayin ederek konur. Genelde gece açlığından sonra 5 ng/mL nin



Şekil VI.3. Akromegali'de tipik kaba hatlı, yumuşak doku artmış, mandibula ve burun büyümüş yüz görünümü.



Şekil VI.4. Aynı akromegalik hastanın yandan görünüşü, prognatizmus dikkati çekiyor.



Şekil VI.5. Akromegalik hastanın ellerinin normal ellerle karşılaştırılması.

altında bulunur. Çok yüksek değerler büyüme hormonu fazlalığını gösterir. Ancak 5-20 ng/mL arasındaki değerlerde daha güvenli tanı koymak için

oral glükoz yükleme testi yapılır ve bu sırada büyüme hormonu tayinleri yapılır. Hiperglisemi ile büyüme hormonu düzeylerinin 2 ng/mL nin altına kadar süpresse olması gerekir. Hipofiz adenomunun (somatotropinoma) en iyi lokalizasyonu manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile yapılır. Olanak yoksa BT de yeterli olabilir. Karsinoid tümör, pankreas kanseri gibi bazı neoplastik oluşumlar seyrek olarak büyüme hormonu salıcı hormon (GHRH) üretip salgılayarak ektopik akromegaliye yol açabilir. Akromegali bazan mültipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1) sendromunun bir parçası olarak gelişebilir. Bu ailevi hastalık da hipofiz adenomları ile birlikte insülinoma veya gastrinoma ve hiperparatiroidizm bulunabilir. Hastaların izlenmesinde bu durum da akılda tutulmalıdır. Diğer hipofiz adenomlarında olduğu gibi akromegali seyrinde hipofiz içinde kanamalar olabilir. Ağır kanamalarda subaraknoid kanama tablosu (SAK) ortaya çıkabilir ve bu tablo panhipopitüitarizme bağlı şok ve hipoglisemi ile birlikte olabilir.

Jigantizm ve akromegali tedavi edilmesi gereken hastalıklardandır. Yaşlı ve başka hastalıkları ön planda olan kimselerde çok aktif olmayan bir somatotropinoma kendi haline bırakılabilir. Bunun dışında tedavi edilmeyen durumlarda, ağır şekil bozuklukları, ağır artropatiler, kalp ve akciğer hastalığına bağlı olarak ömür kısalması, bazan kolon neoplazmaları beklenmelidir. Ayrıca hipofiz tümörünün lokal komplikasyonları da büyük önem taşır. Tedavide ilk aşama cerrahidir. Buna radyoterapi eklenebilir. Bazen radyoterapi ilk seçeknek olabilir. Prolaktinoma'ların aksine bromocriptine ve benzerleri çok etkili değildir. Şu sırada tek etkili medikal tedavi somatostatin analogları ve özellikle octreotide ile mümkündür. Çok pahalı oluşu, günde 3 kez parenteral uygulama zorunluluğu ve yan etkileri bu tedaviyi ancak çok özel durumlar için geçerli kılmaktadır. Yakında depo şekillerinin ticarete verilmesi için çalışmalar yapılmaktadır.

ÖZET

A – BÜYÜME GERİLİKLERİ

- Gelişme çağındaki bütün çocukların boyları en az 6 aylık aralarla kontrol edilmeli ve büyüme eğrilerini gösteren büyüme kartlarına işaret edilmeli, ayrıca büyüme hızı tesbit edilmelidir.
- Bir büyüme geriliği intrauterin dönemde başlamış olabilir, doğumdan sonra başlamış olabilir veya normal büyüyen bir çocuk her hangi bir dönemde persentil kaybediyor olabilir.
- Boy 3 üncü persentil veya altında gidiyorsa veya büyüme hızı çocuğun yaşına göre metinde Tablo VI-2 de belirtilen sayıların altına iniyorsa veya çocuk persentil kaybediyorsa incelemeye ve değerlendirmeye alınmalıdır.
- Büyüme geriliği gösteren bir çocuğun incelenme protokolu metinde Tablo VI-1 de verilmiştir. Öncelikle intrauterin büyüme gerillkleri ve sistemik hastalıklar, malnutrisyonlar ekarte edilmelidir.

- Büyüme geriliği ile gelen bir çocukta kronolojik yaş, boy yaşı, vücut ağırlığı yaşı, kemık yaşı tayin edilir. Şüpheli durumlarda zekâ yaşı da ölçülür. Bunlar için metne bakınız. Ayrıca vücut oranlarının normal olup olmadığına bakılır. Bu veriler ile Tablo VI-3 teki kriterler kullanılarak çocuk gelişme geriliğinin ana gruplarından birine sokulabilir.

- Anne ve babanın boyları saptanarak, anne ve babanın veya ebeveynden birinin 10 cu persentilin altında oluşu ve çocukta da kemik yaşının boy yaşına uyumlu oluşu ile genetik veya ailevi kısa boyluluğu yönelinebilinir.

- Ailevi püberte gecikmesi veya başka deyimle konstitüsyonel gelişme gecikmesinde püberte de boyla birlikte gecikir. Ailevi özellik vardır. Kemik yaşı boy yaşına eşittir ve bu kronolojik yaşın %75 inden daha düşük değildir.

- Büyüme hormonu eksikliği şüphesinde, tiroid hormon düzeyleri normalse, önce somatomedin C (IGF-I) ölçümü yapılır. Bundan sonra çeşitli testler uygulanabilir (metne bakınız).

- Hipotiroidizmde birlikte zekâ geriliği de bulunur. Kulaç boyu boydan daha kısadır.

- Büyüme geriliğinin çok değişik sistemik ve genetik nedenleri olabilir. Bunlar için Tablo VI-4 e bakınız.

B – AŞIRI BÜYÜMELER

- Püberteden önce aşırı büyüme boyun 97 ci persentilin üstünde seyretmesidir. Başlıca nedenleri ailevi uzun boyluluk veya jigantizmdir. Ailevi uzun boyluluk ebeveynin boy durumundan tahmin edilebilir. Jigantizm büyüme hormonu fazlalığına bağlıdır ve püberteden önce oluşan bir büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomdan (somatotropinoma) kaynaklanır.

- Ailevi hızlı gelişme, Marfan sendromu, homosistinüri ve erken püberte gibi erken hızlı gelişmeler için metne bakınız.

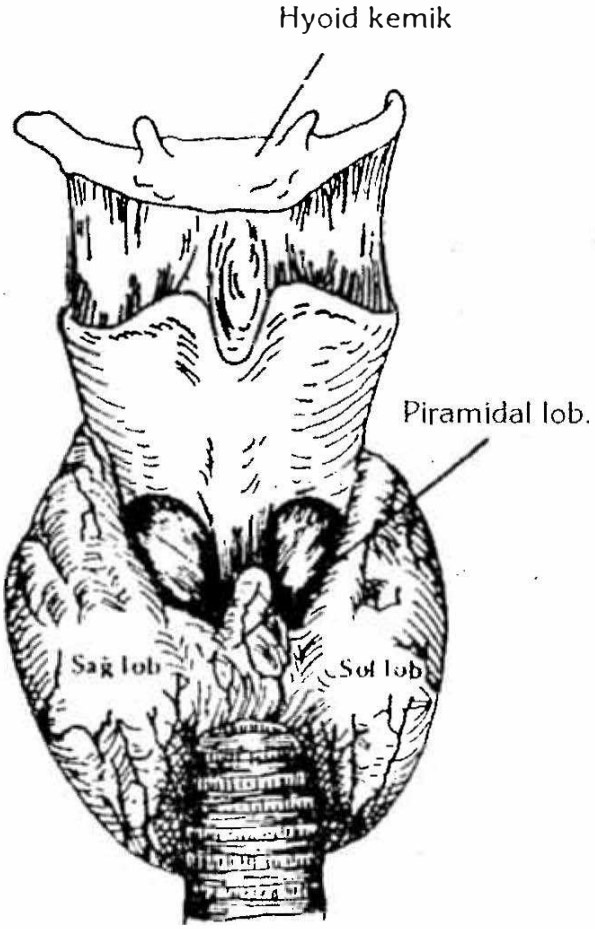
- Püberteden sonra büyüme hormonu fazlalığı uçlarda büyümeye, yumuşak doku artışına ve kemiklerde kalınlaşmaya yol açar (akromegali). Sebep hemen daima hipofizde büyüme hormonu üreten bir adenomdur (somatotropinoma). Tanı klinik görünüm ve büyüme hormonunu yüksekliğ ile konur. Bazal büyüme hormonu belirgin olarak yüksek değilse oral glükoz yükleme testi yapılarak büyüme hormonu düzeyinin 2 ng/ml nin altına inmediği gösterilmelidir. Jigantizmin tanısı da aynı şekildedir. Adenom BT veya MRI gibi yöntemlerle görüntülenmelidir. Adenomun lokal komplikasyonları da unutulmamalıdır.

TİROİD BÜYÜMELERİ
(Guvatr)

Prof. Dr. Ergin SENCER

Anatomi ve Histoloji

Tiroid bezi, boynun ön tarafında tiroid yuvası denen yere yerleşmiş, trakea nın ön ve yan duvarlarına gevşek bağ dokusu aracılığı ile oldukça sıkı bir şe kilde bağlı, ağırlığı 15-20 gram olan bir içsalgı bezidir. İç salgı bezleri içinde büyükçe olanlardandır. Sağ ve sol lobları vardır (Şekil VI.6). Bu iki lob birbiri ne istmus aracılığı ile köprülenmiştir. İstmus krikoid kıkırdağın hemen altında dır. Bazan istmustan yukarı doğru piramidal lob denen çıkıntı uzanır. Sağ ve sol loblar 2 cm kalınlığında, 2.5 cm eninde ve 4-4.5 cm yük-sekliğindedir. Genellikle sağ lob daha büyükçedir ve daha çok kan alır. Lobların üst kutupları daha sivri, alt kutupları daha küntür. Tiroid lobları, "tiroid kıkırdağının" yan kenarlarına doğru uzanır ve bu kıkırdağın yan kenarlarının alt yarılarını örter. Tiroid bezi ile derialtı yağ dokusu arasında ince ve zayıf "infrahyoid kas"lar vardır. Bezin yanlarında karotis arterleri ve sternokleidomastoid kaslar bulunur. A. carotis externa'lardan gelen a. thyroidea superior'lar üst kutuplardan, a. subclavia'lardan çıkan a. thyroidea inferior'lar alt kutuplardan bez içine girerler. Tiroidin gramı başına dakikada 4-6 mL kan



Şekil VI-6: İnsan tiroidinin konumu ve komşuluğu.

geldiği hesaplanmıştır ki bu miktar böbreğin gramı başına gelen kan miktarından bile fazladır. Tiroidin adrenerjik sinirleri boyundaki sempatik ganglionlardan, kolinerjik sinirleri ise vagustan gelir. Bu sinir ağının tiroidden geçen kan akımını ayarlamada rolü olabilir. Tiroidin kendisi bağ dokusundan ince bir kapsülle sarılıdır. Bu kapsül yer yer gudde içine girerek irili ufaklı psödülobüller oluşturur.

Işık mikroskobu ile incelenince, guddenin, kesitlerde halkalar şeklinde görülen foliküllerden oluştuğu görülür. Foliküller, çevresi kapiller ağı ile sarılı küreciklerdir ve kesitlerde halka şeklinde görünürler. Foliküllerin içi *kolloid* denen proteinli bir madde ile doludur. Folikülleri epitel hücreleri tek sıra halinde döşer. Bu epitel hücreleri bir bazal laminaya yaslanmış durumdadır. 20-40 folikül aynı arter dalından beslenirler ve ince bağ dokusu septumları ile çevrili birimler meydana getirirler. Bunlara lobül adı verilir. Tiroid hormonları bu foliküllerin epitel hücrelerinde üretilir ve kolloide depolanır. Faal durumdaki epitel hücreleri yüksek, inaktif durumdakiler yassı görünür. Foliküller arasında dağınık bir şekilde ikinci bir endokrin sistemin hücreleri yerleşmiştir. Parafoliküler hücreler veya "C" hücreleri denen bu hücreler ***kalsitonin*** adı verilen protein yapısındaki bir hormonu üretirler. Bu hormon kalsium metabolizmasının ayarlanmasında rol alırlar. Dolayısı ile tiroidde aslında iki ayrı içsalgı sisteminin bulunduğu anlaşılır.

Filojeni ve Embriyogenez

Omurgasız hayvanlarda dahi iyodotirozinler bulunmakla birlikte ayrı bir gudde halinde tiroid dokusu ancak vertebralılarda belirir. Vertebralılarda tiroid fonksiyonu hipofiz kontrolundadır. Maymun ve insan gibi gelişmiş vertebralılarda hipotalamik kontrol da buna eklenir.

İnsan embriyosu 1 aylık iken (4 mm) farenks döşemesinden tiroid tomurcuğu belirir ve zamanla aşağıya doğru iner. Bu iniş sırasında sonradan genellikle körleşen tiroglossal kanal oluşur. Bu kanalın tiroiddeki ucu piramidal lob halinde kalabilir. Bazan bu kanalın kistleri de görülebilir. Tiroiddeki "C" hücreleri dördüncü farenks cebinin ön uçlarından gelir. Fötusta tiroid hormonu üretimi 11 inci haftada başlar. Ortalama 5000 doğumda bir tiroid agenesisi, hipoplazisi veya ektopisi görülmektedir. Bazı merkezler, bunların erken tanınması için bütün yeni doğanları T_4 ve TSH tayinleri ile tararlar.

Fizyoloji

Tiroid foliküllerinde ***tiroksin*** (tetraiodotironin-T_4) ve ***triiodotironin*** (T_3) denen amin tabiatında iki hormon üretilir ve salgılanır. T_4 te dört, T_3 te ise üç iyod atomu vardır. T_4 ün molekül ağırlığının %60 kadarını iyodun ağırlığı oluşturur. Foliküllerden salgılanan T_3 miktarı T_4 e göre oldukça daha azdır. Asıl aktif olan T_3 hormonu çevre dokularda da T_4 ten oluşabilir. Tiroid hormonlarının üretimini ve salgılanmasını 4 evrede inceleyebiliriz:

1 – Kandaki iyod, folikül hücreleri tarafından aktif olarak yakalanır (iyodun *"uptake"*i).

2 – Kanda iyodür (I^-) halinde dolaşırken tiroid tarafından yakalanmış olan iyod, hücre içinde moleküler iyod (I_2) haline oksitlenir. Bu aşamada tiroidin önemli enzimlerinden peroksidaz sisteminin rolü vardır.

3 – Folikül hücreleri tarafından sentezlenmiş olan ve folikül lumeninde depolanan büyük tiroglobulin molekülleri adeta bir tezgâh gibi kullanılarak hormon sentezi başlatılır. Önce tiroglobulin molekülündeki tirozil kökleri iyodlanarak mono ve diidototirozinler oluşturulur. Bundan sonra eşleme (*"coupling"*) aşaması başlar. İki diiodotirozin molekülünün eşlenmesi ile tiroksin (T_4) ve monoidotirozin ile diiodotirozin'in eşlenmesi ile de T_3 ortaya çıkar. Bu aşamada da peroksidaz sistemlerinin rolü vardır. Bu süreç tiroid hücresinin apeksi ile kolloid arasındaki sınırda gerçekleşir.

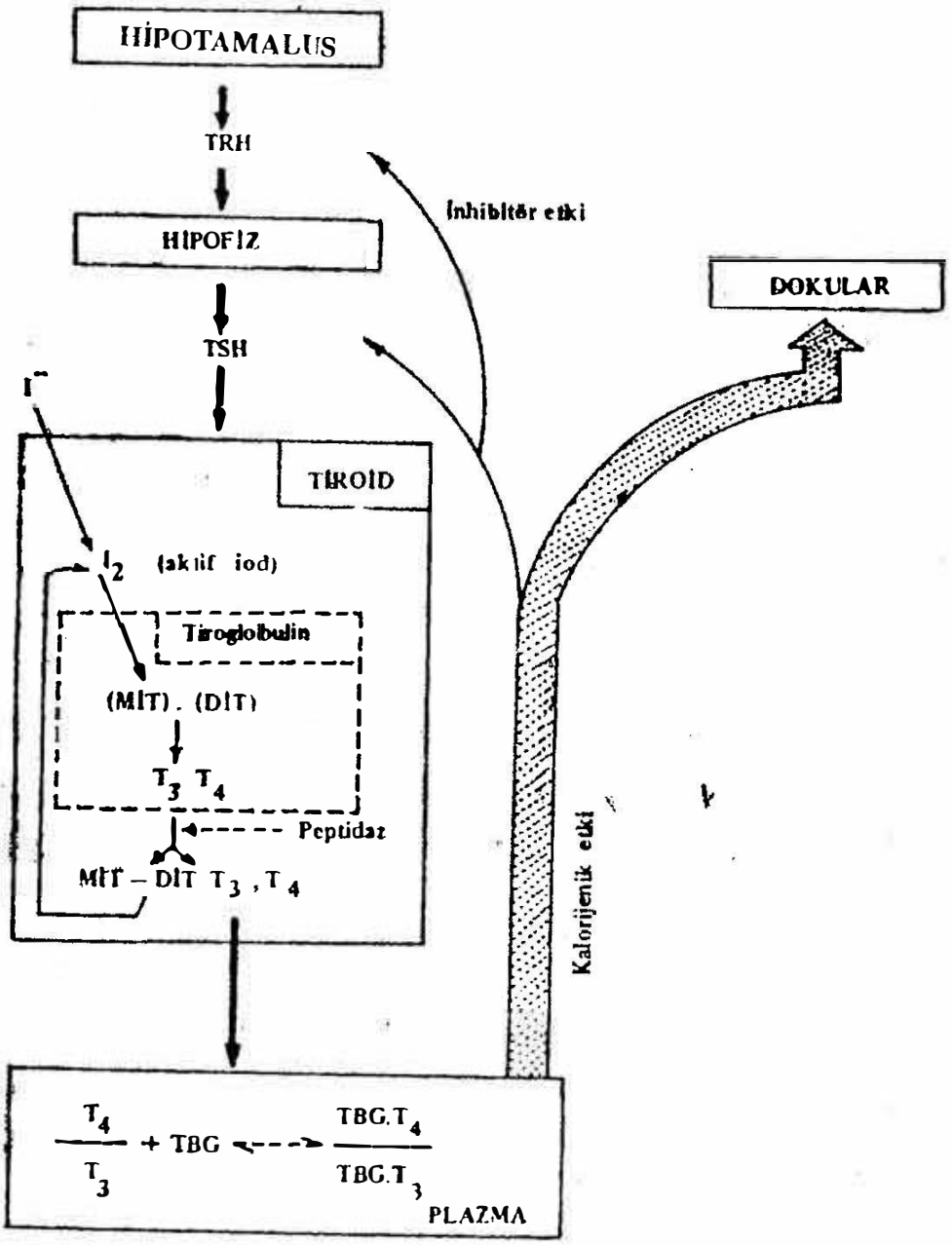
4 – Salgılama, tiroid hücresinin bir parça kolloidi fagosite etmesi, bunu lizozomlarda bulunan proteolitik enzimlerle parçalanması, ayrılan T_4 ve T_3 ü folikülleri bazal taraftan saran kapiller ağı içindeki kana vermesi ile gerçekleşmiş olur. Bu ayırım sırasında ortaya çıkabilecek iodotirozinlerdeki iyod, tiroiddeki dehalojenaz enzimi ile geri kazanılıp yeniden hormon sentezinde kullanılır (Şekil VI.7).

Tiroidde hormon üretimi ve salgılaması, ön hipofizden salgılanan ***tiroidi uyaran hormon (TSH veya tirotropin)*** etkisi ile mümkün olur. TSH büyük moleküllü bir glikoprotein hormondur ve folikül hücrelerinin membranlardaki reseptörlere bağlanarak adenilat siklaz sistemini aktive eder ve açığa çıkan siklik AMP aracılığı ile hücreye mesajını vermiş olur. Kana verilen tiroid hormonlarının da ön hipofizdeki tirotrop hücrelere olumsuz etkileri vardır. Böylece kandaki tiroid hormon düzeylerinin aşırı yükselmemesi ve genetik olarak belirlenen seviyede sabit kalması sağlanmış olur (*"negative feedback"* devresi).

İnsan ve diğer yüksek memelilerde ön hipofizdeki tirotrop hücreler de hipotalamusun kontrolundadır. Hipotalamik hormonlardan TRH *("thyrotropin releasing hormone")* güçlü bir TSH uyarıcısıdır. Bu nedenle sadece hipofiz harabiyetlerinde değil, hipotalamus hasarlarında da hipotiroidi ortaya çıkar. Tiroid hormonlarının tirotrop hücreler üzerindeki baskılayıcı etkisi TRH nin uyarıcı etkisinden daha güçlüdür. yani T_4 ün aşırı yüksek olduğu durumlarda TRH, TSH salgılanmasını uyaramaz. Tiroid hormonlarının TRH üreten hücreler üzerinde de baskılayıcı etkileri vardır (Şekil VI.7).

Tiroidde hormon yapımı için TSH uyarısı yanında yeterli iyod varlığı ve iyi işleyen enzim sistemleri de gereklidir. İyod eksikliğinde veya tiroidin çalışmasını güçleştiren durumlarda daha ekonomik olan (daha az iyod içeren ve daha aktif olan) T_3 üretimi ön plana geçer. Yeterli hormon üretilemezse TSH salgılanması artar, tiroid guddesi büyür. Tiroid guddesinin büyümesine

guvatr adı verilir (İng. *"goiter"*, Fr. *"goitre"*). Büyümüş yani hiperplaziye uğramış tiroid guddesi yeteri kadar hormon üretebiliyorsa bu ötiroidik bir guvatr olarak kalır. Büyümesine rağmen hormon üretimi yetersiz kalırsa guvatrlı bir hipotiroidi ortaya çıkar (daha sonraki bölümlere bakılması).



Şekil VI.7: Tiroid fizyolojisinin şemalaştırılarak gösterilmesi.
TRH: TSH (tirotropin) salıcı hormon.
TSH: Tiroidi stimüle eden hormon (tirotropin).
MİT: monoiodotirozin, DİT: diiodotirozin.
T_4: tetraiodotironin (tiroksin), T_3: trliodotironin.
TBG: tiroksin bağlayan globülin.

Kanda T_4 düzeyi 6-12 mikrogram/dL arasındadır. T_3 düzeyleri ile 80-180 ng/dL arasında değişir. Bu hormonların çok büyük bir bölümü proteinlere bağlanmış olarak dolaşır. Bu proteinlerin başında ***tiroksin bağlayan globulin (TBG)*** gelir. Asıl aktif olan serbest hormonlardır. Gebelik, oral kontraseptif kullanma, östrojen tedavisi gibi durumlarda TBG düzeyi yükselir ve hormon bağlama kapasitesi artar. Serbest hormon düzeylerinin normal kalabilmesi için total T_4 düzeyinin normalden daha fazla olması gerekir. Böyle durumlarda serbest T_4 düzeyinin bilinmesi önem kazanır (ilerideki tiroid testleri bahsine bakılması). T_4, yarılanma ömrü en uzun olan hormonlardan biridir, 6-7 gün kadar sürebilir.

Tiroid hormonları organizmadaki hemen bütün sistemleri etkiler. Tiroid hormonunun reseptörleri hücre içinde, hem sitoplazmada, hem de nukleusta bulunur. Bu reseptörler "*steroid hormone-thyroid hormone nuclear receptor superfamily*" denen reseptörler grubundandır. Reseptörlere bağlanan tiroid hormonu nükleer DNA ya bağlanarak onu etkiler. Tiroid hormonu ***hücre metabolizmasını genelde hızlandırır*** ve hücreleri beta adrenerjik stimülasyona karşı duyarlı hale getirir.

Tiroid hormonunun etkileri arasında ***kalorijenik etki*** ön plandadır. Tiroid hormonları, erişkin beyni, testisler, uterus ve lenf düğümleri dışında bütün dokularda oksidasyonu ve ısı üretimini artırır. Ön hipofizde ise oksidasyonu azaltır.

Kalp ve dolaşım sistemine belirgin etkileri vardır. Fazlalığında kalbin atım sayısı artar, atrial fibrilasyon başta olmak üzere aritmiler görülür, sistolik basınç yükselir ve diastolik basınç düşer, konjestif kalp yetersizliği gelişebilir. Bu kardiotoksik etkiler beta blokajı ile büyük ölçüde önlenebilir. Tiroid hormonlarının azlığında ise sinüzal bradikardi, perikardda sıvı birikmesi; miyokard ödemi ve miyokardiopati görülebilir.

Sinir sistemi üzerine özel bir etkisi vardır. Erken yaşlardaki eksikliği zihni gelişmeyi önler. Erişkin yaşlardaki eksikliği ise zihin ve ruh faaliyetlerini yavaşlatır (bradipsişi). Beyin omurilik sıvısında protein artar. Periferik sinirlere de etkisi vardır, hipotiroidide refleks zamanı uzar.

Büyüme ve gelişme üzerine önemli etkisi vardır. Tiroid hormonu eksikliğinde somatik gelişme ve özellikle kemik gelişmesi çok geri kalır, kemikleşme kusurludur.

Karbonhidrat ve ***lipid metabolizması*** da tiroid hormonlarından etkilenir. Tiroid hormonları bağırsaktan glükoz emilimini ve karaciğerde glikojenolizi artırır, karaciğerin glikojen depolarını azaltır. Plazma kolesterol ve trigliserid düzeylerini düşürür. Tiroid hormonları ***katekolaminlere yanıtı artırır.*** Özellikle beta reseptörlerin duyarlılığı artar. Hipertirodide beta reseptörleri bloke eden maddeler kullanarak hipertiroidinin birçok belirtilerini silmek mümkündür. Tiroid hormonlarının azlığında da, fazlalığında da kaslarda dejeneratif değişiklikler görülür. Kalp kasında da dejeneratif değişiklikler olabilir.

Tiroidin Klinik Muayenesi

İnspeksiyonla, önden ve yandan, hem tiroidin büyüklüğü, tiroidde bir nodül olup olmadığı, hem de tiroid üzerinde ve yanlarda gergin venalar bulunup bulunmadığına bakılır. Daha önce geçirilmiş ameliyatın izi varsa not edilir. Büyümüş kitlenin yutkunmakla hareket etmesi tiroid ile ilişkili olduğunu gösterir. Hasta başını hafif ekstansiyon durumuna getirdiği zaman tiroid bezi rahatlıkla inspekte edilebiliyorsa tiroid bir misli kadar büyümüş demektir, yani 30 gram dolayındadır. Tiroid bezi yüzlerce grama kadar büyüyebilir.

Tiroid hiperplazisinin derecesini belirlemek için ve özellikle taramalarda kullanılmak üzere Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) 1974'te bildirdiği bir sınıflandırma şöyledir:

, Derece ("grade")Oa: palpabl değil, veya palpe edilebiliyorsa normalden büyük değil

Derece ("grade")Ob: net olarak palpe ediliyor, ama baş ekstansiyonda iken görünmüyor

Derece ("grade")I: palpabl, sadece baş ekstansiyonda iken görünüyor

Derece ("grade")II: baş normal durumda iken bile kolaylıkla görünüyor

Derece ("grade")III: belli bir mesafeden bakıldığı zaman bile görünüyor

Tiroidi palpe ederken hastanın arkasında, yanında veya önünde durulabilir. Birçok hekimler hastanın arkasında durarak her iki elinin parmak uçlarını birden kullanarak, iki lobu birden palpe ederek muayene etmeyi tercih eder. Tiroidi palpe ederken, büyüklüğüne, büyümenin yaygın mı, nodüler mi veya ince pürtüklü mü olduğuna ve kıvamına dikkat edilir. Bir mezura ile boyun çevresi tiroid üzerinden ölçülür. Tiroidde bir, iki veya birçok ***nodül bulunabilir***, tiroidin kendisi yaygın olarak büyümemiş olabilir. Nodül veya nodüllerin yeri, kıvamı, büyüklüğü (çapları cm olarak) not edilir. Nodüllerin bulundukları yer ve yutkunmakla hareket etmeleri tiroid nodülü olduklarını gösterir. Nodüllerin kıvamından kistik olup olmadıkları bazan tahmin edilebilir. Nodüler guvatrda palpasyon bulgularını gözlem kartında bir çizimle göstermek en iyisidir. Karanlık bir odada bir kalem-lamba ile nodülün bir kenarına ışık dayayarak "transillüminasyon" gösterip göstermediğini araştırmak çok yararlı bilgi verebilir. Kistik nodüller transillüminasyon gösterir. Tiroidin alt kenarı ve kutupları iyi ele gelmiyorsa retrosternal uzaması, yani ***"plonjan" guvatr*** söz konusudur. Hasta her iki kolunu, kafasının iki yanına değecek şekilde yukarı kaldırırsa göğüs çıkışı daha da daralır ve retrosternal guvatrın trakeaya basısı artar, nefesinin daraldığını hisseder ***(Pemberton belirtisi)***. Venöz dönüş güçleşebileceği için boyunda vena dolgunluğu artabilir. Ön-arka ve yan göğüs radyografilerinde retro-sternal guvatr üst-ön mediastinumu kapatmış olarak görünür. Röntgen filminde tiroidin trakeayı daraltıp daraltmadığı da fark edilir. Röntgen filminin bir yararı da guvatr içinde kalsifikasyon-

ları göstermesidir. Papiller tiroid kanserinde yaygın tuz gibi, eski nodüler guvatrlarda ise geçirilmiş kanamalara bağlı olarak dağınık çizgiler veya benekler halinde kalsifikasyonlar görülebilir. Özofagus basısından şüphe ediliyorsa film çekilirken barium lokması da yutturulmalıdır. Günümüzde ültrasonografi ve BT trakea ve özofagus basılarını çok güzel göstermektedir. Palpasyon sırasında çevre lenf düğümleri de dikkatle araştırılmalıdır. Piramidal lobun ele gelip gelmediği kaydedilmelidir.

Tiroidin oskültasyonu da gereklidir. Arteryel kaynaklı sistolik ve diastolik üfürümlerin varlığı guddenin aşırı faal olduğunu gösterir. Basedow-Graves hastalığında, iyod eksikliği guvatrının erken dönemlerinde, antitiroid tedavi sırasında ilaçların fazla geldiği durumlarda bu üfürümler duyulabilir. Dikkatli bir kalp oskültasyonu da yaparak bu üfürümleri kalp kaidesinden kaynaklanan üfürümlerden ayırmalıdır. Tiroid üfürümlerini venöz uğultulardan ayırmak için gonion hizasında juguler vene bastırarak üfürümün kaybolup kaybolmadığını kontrol etmek gerekebilir.

TİROİD BÜYÜMELERİ VE HASTALIKLARI

Tiroid büyümesine tiromegali veya daha yaygın bir deyimle guvatr adı verilir. Guvatr konusuna, tiroid hastalıklarının tümünün tartışılmasına olanak verecek şekilde fonksionel bir görüşle yaklaşacağız.

HİPERTİROİDİLER

Tiroid bezinin aşırı hormon salgılaması ve kanda tiroid hormonlarının artması durumuna hipertiroidi denir. Tiroid hormonu fazlalığının yarattığı duruma *tirotoksikoz* da denir. Ancak her tirotoksikozda hipertiroidi hali bulunmayabilir. Örneğin dışarıdan aşırı tiroid hormonu alınmasına bağlı yapma tirotoksitozda veya subakut tiroidit seyri sırasında tiroiddeki mevcut hormonların birden kana geçmesine bağlı tirotoksikozda kanda tiroid hormonları yüksektir ama tiroid bezi çok çalışmıyordur, hattâ hiç çalışmıyordur, yani gerçek anlamda bir hipertiroidi yoktur. Bu ayrıntıyı bir yana bırakarak hipertiroidi (veya tirotoksikoz) ile seyreden durumları şöyle sıralayabiliriz:

a. Sık rastlanan hipertiroidiler
   — Basedow-Graves Hastalığı
   — Toksik mültinodüler guvatr
   — Toksik adenom
   — İyoda bağlı hipertiroidi (Jod Basedow)
b. Daha seyrek görülen hipertiroidiler
   — Gereksiz/aşırı tiroid hormonu verilmesi
   — Subakut tiroidit

— Gebelik tiroiditleri ve postpartum tiroiditler

c. Seyrek görülen hipertiroiditler

— TSH fazlalığı (adenom veya nöroendokrin disfonksiyon)

— Trofoblastik tümörler

— Struma ovarii

Birinci gruptaki hipertiroidiler vakaların yüzde sekseninden fazlasını oluşturur. Tiroid hormonu verilmesi gittikçe yaygınlaşmaktadır. Nodüler hal almış guvatrlılara yakın kontrol ihmal edilerek tiroid hormonu verildiği oldukça sık olarak görülmekte ve bu nedenle ikinci grupta sayılmış olan aşırı tiroid hormonu verilmesine bağlı tirotoksitozlar artmaktadır.

Tiroid Testleri

1. Tiroid Fonksiyonlarını Araştıran Testler

Tiroid fonksiyonlarını aramak için en sık yapılan test serbest T_4 tayinidir. Bununla birlikte hassas bir yöntemle TSH de tayin edilirse genel olarak tiroid fonksiyonlarını tam değerlendirmek mümkün olur. Bazen total T_4, T_3 tayinleri ve tiroidin radyoiyod "*uptake*"inin araştırılması gerekli olabilir.

Serbest T_4 tayini: Normal serum düzeyi 0.9-1.7 ng/dL (10-25 pmol/L) arasındadır. Bu testin total T tayinine üstünlüğü TBG değişikliklerinden etkilenmemesidir (Tablo VI-5). Ancak bunun da ağır hastalıklarda azalabileceğini, heparin gibi bazı ilaçlardan etkilenebileceğini unutmamak gerekir (Tablo VI-5).

Total T_4 tayini: Normal serum düzeyi 6-12 mikrogram/dL arasındadır. Yeni doğmuşlarda, çocuklarda ve gebelerde daha yüksek olabilir. TBG nin arttığı durumlarda, hipetiroidi olmadan da total T_4 yüksek bulunabilir (Tablo VI-5).

Total T_3 tayini: Bazan toksik nodüler guatrda total T_4 veya serbest T_4 düzeyi yükselmeden tirotoksikoz (hipertiroidi) sadece T_3 artışına bağlı olarak ortaya çıkabilir (T_3 toksikozu). Böyle durumlarda T_3 tayini faydalı olabilir. Hipotiroidi tanısında değeri yoktur, normal sınırlar içinde bulunabilir. Normal serum düzeyleri 80-180 ng/dL arasındadır.

TSH tayini: Normal sınırları 0.4-4.0 mikroünite/mL arasındadır. İlk TSH tayinleri çok hassas değildi ve normalin alt sınırı 0 dan başlardı. Dolayısı ile normal ile düşük yüzey ayrılamazdı ve bu bakımdan hipertiroidi tanısında değeri yoktu. Yeni hassas tayinler düşük düzeyleri de göstermektedir. Primer hipotiroidide yüksek, hipertiroidlerde düşüktür. Yeni doğmuşlarda, çocuklarda, bazı yaşlılarda ve ağır hastalıkların nekahat dönemlerinde kişi ötorioidik olduğu halde TSH hafif yüksek bulunabilir. Tiroid dışı ağır hastalıklarda da

düşük bulunabilir. Akut psikozlarda yüksek veya düşük bulunabilir. Bütün bunlara rağmen tiroid fonksiyon bozukluklarını tarama açısından serbest T_4 ve TSH tayininin birlikte yapılması vakaların pek büyük bir çoğunluğunda tiroid fonksiyonunu değerlendirme açısından yeterlidir. TSH tayini hipotiroidi, hattâ subklinik hipotiroidiyi gösterme açısından çok değerli olduğu gibi primer ve sekonder (santral) hipotiroidileri ayırmak için de gerekli bir tayindir.

Tiroidin radyoaktif iyod uptake'i: Tiroid bezi, verilen radyoaktif iyodun 24 saat sonra %10-40 ını tutar. Bir zamanlar hipertiroidi ve hipotiroidi araştırmasında kullanılan bu test, günümüzde sadece düşük uptake'li hipertiroidileri (subakut tiroidit, iyod-Basedow, aşırı tiroid hormonu verilmesi, struma ovarii gibi) araştırmak için kullanılmaktadır.

Diğer tiroid fonksiyon testleri: TBG nin doygunluk derecesini gösteren T_3 reçine uptake'i ve bu testle T_4 seviyesine bakarak hesaplanan serbest tiroksin indeksi artık yerini serbest T_4 tayinine bırakmış olmakla birlikte özellikle ABD de hâlâ kullanan merkezler vardır.

Ötiroidik Hasta Sendromu

Uzun süren açlıklarda, ağır hastalıklarda, büyük ameliyatlarda T_4 ün periferik dokularda T_3 e dönüşümü azalır, onun yerine aktif olmayan "reverse T_3" e dönüşüm hızlanır. Organizma bir bakıma metabolizmasını düşürme eğilimine girer. Bunlarla birlikte T_4 ve TSH düzeyleri de düşebilir. Hattâ bir çok ağır hastalıkta T_4 düşüklüğünün derecesi prognozu gösterir. Bu durumlarda dışarıdan T_4 replasmanı yapmanın prognoza olumlu etkisi yoktur. Hem TSH, hem T_4 düşük olursa sekonder (hipofizer) hipotiroidizmden ayırmak zor olabilir. Bu durumda hipofiz-hipotalamus sisteminin diğer fonksiyonlarına bakmak doğru olur. Dopamin infüzyonları sırasında gerçek bir TSH baskılanması olabilir.

2. Tiroid Skeni

Teknesyum 99 ile tiroid skeni nadiren gerekli olabilir. Özellikle tek tiroid nodüllerinde bu nodülün hiperaktif, normoaktif veya hipoaktif olduğunu göstermek için kullanılır. Ancak iğne aspirasyon biopsileri ve ultrasonografi yaygınlaştıkça bu test de daha az kullanılır olmuştur.

3. Tiroid Antikorları

Antitiroglobulin antikorların ve antimikrozomal antikorların (antitiroid peroksidaz antikorları) yüksek titrelerdeki mevcudiyeti Hashimoto tiroiditine (kronik lenfositik tiroidit) işaret eder. Düşük titrelerde Graves hastalığında da bulunabilir. Belirli bir tiroid hastalığı bulunmayan kimselerde %5 sıklıkta bu antikorların varlığı tesbit edilebilir. Graves-Basedow hastalığında bu antikorların yanında tiroiddeki TSH reseptörlerine karşı gelişmiş antikorlar da gösterilebilir. Bu antikorlara tiroidi stimüle eden immunoglobulinler (TSI) adı

da verilir. Tanı değeri fazla olmamakla birlikte gebe Graves'lilerde neonatal hipertiroidi ihtimalini araştırmak için istenebilir.

4. Serum Tiroglobulin Düzeyi

Tiroiditlerde, ötiroidik guatrda, tiroid kanserinde yükselebilir. En çok kullanılma indikasyonu, tiroid kanserinde tiroid ablasyonu yapıldıktan sonra metastaz varlığını aramaktır. Nüksü en iyi gösteren bir işarettir.

5. Ultrasonografi

Tiroidin hacmini, mevcut nodüllerin kistik mi solid mi olduğunu gösterir. Saf kistik lezyonların habis olma olasılığı nisbeten azdır. Solid lezyonların da önemli bir kısmı selimdir.

6. Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntülemesi

Bu tetkikler genellikle tiroid kanserinde, özellikle ilerlemiş vakalarda tümörün çevresi ile ilişkisini ve yakın ve uzak metastazlarını aramak bakımından bilgi verebilir. Tiroid kanserinin uzak metastazları radyoaktif iyod verilerek yapılan tüm vücut skenleri ile de aranabilir.

Tablo VI-5. Klinik durumu etkilemeden T_4 düzeyini değiştiren durumlar.

T_4 düzeyini yükseltenler	T_4 düzeyini düşürenler
Akut ağır hastalıklar	Ağır hastalıklar
Gebelik, oral kontraseptif kullanımı, yeni doğmuş gibi östrojen fazlalığı olan durumlar (serbest T normal)	Akut psikozlar
	Karaciğer sirozu
	Nefrotik sendrom
Akut psikotik tablolar	Ağır açlıklar
Hiperemesis gravidarum	Ailevi TBG eksikliği
Ailevi TBG fazlalığı, ailevi disalbuminemik hipertiroksenemi (serbest T genellikle normal)	İlaçlar: Phenytoin, carbamazepine, androjenler, fluorouracil, asparaginase
Tiroksine direnç (Refetoff sendromu)	
İlaçlar: L-thyroxine replasmanı, amiodaron, heparin, metadon, clofibrate, perphenazine	

8. İnce İğne Aspirasyon Biopsisi

Tiroid nodüllerinin araştırılmasında en önde gelen bir yöntemdir. Zararsız olduğu ve tanıda faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Genellikle doğrudan yapılabilir, küçük nodüllere ultrasonografi kılavuzluğunda girilebilir. İyi bir patologun değerlendirmesi şarttır.

9. Kalsitonin Tayini

Yeni doğmuşda, medüller tiroid kanserinde, tiroid dışı bir çok kanserlerde, tiroiditte, vb. yüksek bulunur. Sadece medüller tiroid kanserlerinin ameli-

yattan sonraki izlenmelerinde ve Tip 2a ve b mültipl endokrin neoplazide ailenin diğer bireylerinin medüller tiroid kanseri açısından taranmasında kullanılır.

* * *

Şimdi değişik tip hipertiroidileri gözden geçireceğiz.

I – Basedow-Graves Hastalığı

Etiyolojisi bilinmemekle birlikte patogenezinde immünolojik bir mekanizmanın rolü olduğu kesindir. Tiroidin büyümesine ve fazla çalışmasına yol açan faktör, B lenfositleri tarafından yapılan bir oto-antikordur, yani oto-immun bir hastalık söz konusudur. Bu oto-antikorlar tiroid hücrelerindeki TSH reseptörlerine karşı gelişmiştir. Bu antikorlar reseptörlere bağlanabilmek ve tiroid hücresini uyarabilmek yeteneğindedir. Bu antikorlara ***tiroidi uyaran antikorlar*** veya ***tiroidi uyaran immunoglobulinler*** adı verilir, kısaca TSI de denir. Graves'li hastaların kanlarında daha önceleri biyolojik yöntemlerle varlığı gösterilen ve LATS vb. gibi adlar verilen faktörlerin bu immunoglobulinler olduğu anlaşılmıştır. Graves hastalığı sıklıkla, vitiligo, pemisiöz anemi, insüline bağımlı diabet, myastenia gravis gibi diğer oto-immun hastalıklarla birlikte olabilir. Tiroidin diğer önemli oto-immun hastalığı olan Hashimoto tiroiditinde tahrip edici oto-antikorlar ön plandadır ve lenfosit infiltrasyonu da çok daha belirgindir. Aynı ailenin bazı bireylerinde Graves, bazı bireylerinde Hashimoto görülebilir. Graves hastalığı sık görülen hastalıklardandır. Prevalansı binde dört civarındadır. Yirmi yaşının altında oldukça seyrektir. Kadınlarda çok daha sıktır (Şekil VI.8). Kadın erkek oranı 7:1 gibidir. Hastalığa karşı genetik bir yatkınlık söz konusu olmakla birlikte açık bir kalıtım modeli yoktur. Hastalığı başlatan çevresel faktörler henüz anlaşılmış değildir. Ağır fizik ve psişik stress'ler hastalığın ortaya çıkışını veya nüksleri kolaylaştırabilir.

Graves hastalığının klinik belirtileri 4 grupta toplanabilir: 1) difüz guvatr, 2) hipertiroidi belirtileri, 3) oftalmopati, 4) pretibial mikzödem ve parmak çomaklaşması.

1) Toksik Difüz Guvatra Bağlı Belirtiler

Genellikle lastik kıvamında, bazen daha yumuşak, bazen daha sert, çoğu zaman ağrısız difüz bir guvatr vardır. Sağ lobdaki büyüme daha belirgin olabilir, nodül sanılmamalıdır. Guvatrın büyüklüğü değişiktir. Genellikle 40-150 gram arasında değişir. Bazan tiroid büyümesi klinik olarak fark edilmeyecek düzeylerde olabilir. Tedavi görmemiş vakalarda çok iri guvatrlar mutad değildir. Vakaların üçte ikisinde tiroidde palpasyonla titreşim ve oskültasyonla üfürüm duyulabilir.

2) Hipertiroidi (Tirotoksikoz) Belirtileri

Tiroid hormonlarının fazlalığı ile ilgili belirtiler birçok sistemlerde kendini



Resim VI-8. Oftalmopati ile birlikte Basedow-Graves hastalığı. Ekzoftalmi ve üst gözkapağının gözyuvarını izlemede gecikmesi dikkati çekiyor.



Resim VI-9. Bir difüz toksik guvatr vakası (Basedow-Graves hastalığı). Tiroid fazla büyümemiş ve bakışların biraz "canlı" oluşu dışında göz belirtisi yok.

gösterir. Kilo kaybı, kuvvetsizlik ve kolay yorulma, dispne, önde gelen belirtilerdendir. Kilo kaybı genellikle normal bir iştah, hatta artmış bir iştah ile birliktedir. Kas zaafı proksimal kaslarda daha belirgindir. Hasta merdiven çıkmada güçlük çekebilir. Uçlarda ince tremor dikkati çeker. El ve parmaklar gerildiği zaman tremoru ortaya çıkarmak kolaylaşır. Hekim avucunu, hastanın gerilmiş parmak uçlarına hafifçe bastırdığında tremor durmaz ve hekim tarafından hissedilebilir. Tremor, özellikle yaşlılarda, daha kaba olabilir. Emosyonel kararsızlık ve sinirlilik hemen en sık bulgudur. Kolay heyecanlanma, ağlama (hiperemotivite) ve aşırı hareketlilik (hiperkinezi) hemen dikkati çeker. Sıcak tahammülsüzlüğü ve soğuk tercihi de oldukça sıktır. Hafif bir hipertermi hemen daima vardır. Bazı vakalarda, özellikle yaşlılarda, kas erimesi ve kas zaafı tabloya egemen olabilir, diğer belirtiler daha silik kalır, nöromüsküler bir hastalık sanılabilir (maskeli hipertiroidizm) (Resim VI-9).

Gastrointestinal sistem bulguları olarak, iştah genellikle artmıştır. Ancak vakaların yüzde onunda azalmış olabilir, hattâ bulantı ve kusma görülebilir. İshal vakaların dörtte birinde görülür, bazan çok ciddî bir hâl alabilir. Seyrek olarak hepatomegali, hattâ sarılık görülebilir.

Deri ince, sıcak ve yumuşaktır. Derinin bu görünümü ve muayenesi hipertiroidi tanısında gerçekten önemli bilgiler verir. Pigmantasyon artışı olabileceği gibi, vitiligo da oldukça sıktır. Saçlar dökülebilir.

Kardiovasküler belirti ve komplikasyonlar çok önemlidir. Sinüzal taşikardi hemen daima vardır. Taşikardi uykuda da devam eder. Sistolik basınç yüksek, diyastolik basınç düşük olma eğilimindedir. Nabız basıncı artar. Vakaların yüzde onunda atrium fibrilasyonu (komplet aritmi) görülür. Kalpte değişik üfürümler duyulabilir. Genellikle sistolik ejeksiyon üfürümleri duyulmakla birlikte seyrek olarak, pülmoner odakta frotmanı andıran sistolo-diyastolik üfürümler duyulabilir. Birinci ses serttir. Üçüncü ses duyulabilir. Özellikle 40 yaşının üstündeki vakalarda konjestif kalp yetersizliği sıktır. Belirgin kalp yetersizliği olmadan da oldukça sık olarak bacak ödemleri görülebilir.

Oligo-amenore oluşabileceği gibi menoraji ve metrorajiler de oldukça sık-

tır. Erkeklerde libidonun devamı ile birlikte empotans gelişmesi seyrek değildir. Erkeklerin yüzde onunda jinekomasti görülebilir.

Tiroid Krizi

Tirotoksikozun en ağır şekline tiroid krizi denir. Tedavisiz kalanlarda, hazırlanmadan cerrahiye verilenlerde ve infeksiyon eklenmiş hipertiroidi vakalarında görülür. Yüksek ateş, çok aşırı terleme, şiddetli taşikardi, kusma ve bazan ishal bulunur. Yutma felci ve rinolali olabilir. Hızla ve bilgili olarak tedavi edilmezse hasta şoka girebilir ve kaybedilebilir.

3) Oftalmopati

Graves hastalığında hemen daima göz hastalığı da vardır. Vakaların ortalama üçte ikisinde ilk başvuru sırasında klinik muayene ile fark edilebilir göz belirtileri bulunur. Göz hastalığının derecesi çok değişik olabilir. Seyri de çok değişiktir, stasyoner kalabilir, remisyonlar gösterebilir veya tahmin edilemeyen zamanlarda alevlenmeler gözlenebilir. Tiroide yönelik cerrahi girişimlerin ve radyoiyod tedavisinin göz hastalığını alevlendirebileceğine dair, kesin kanıtlanmamış, gözlemler vardır (Resim VI-10).



Resim VI-10. Oftalmopatik Graves Hastalığı

Göz hastalığının patogenezi tam aydınlanmamıştır. Tiroidi uyaran antikorların (TSI) burada da rol alması gerekir. Tutulan başlıca orbita içi organ, göz kasları olmakla birlikte antikorlara asıl hedef olan hücrelerin fibroblastlar olduğu ve bunlardan salgılanan bazı faktörlerin ve sitokinlerin hastalığın gelişmesinden sorumlu olduğu düşünülür. Sigara içenlerde göz hastalığı ağır seyretme eğilimindedir.

Spastik belirtiler: Otonom sinir sisteminin kontrolunda olan Müller kasının tonusunun artmasına bağlı olarak üst gözkapağını açan kasın kasılı hali dikkati çeker. Bu durum "canlı bakış", "korkmuş insanın bakışı" izlenimini verir. Hasta dümdüz karşıya bakarken korneanın üstünden sklera görülür (kapak retraksiyonu). Bir obje aşağıya doğru izletilirse üst gözkapağı gözyuvarını izlemekte gecikir ve korneanın üzerinde sklera ortaya çıkar (takipte gecikme). Bu grup göz belirtileri kısmen de olsa sempatik aktivite artışına bağlı olduğu için diğer hipertiroidilerde de görülebilir.

Ekzoftalmi (proptosis oculi): En dikkat çekici bulgulardan biridir. Gözyuvarı öne doğru fırlamıştır. Hasta dümdüz karşıya bakarken sadece korneanın üstünden değil altından da skleralar görünür. Ekzoftalmi derecesi "Hertel" aygıtı ile mm olarak ölçülebilir. 18-22 mm arasındaki değerler şüpheli, 22 mm nin üstündeki değerler ise kesin olarak ekzoftalmiyi gösterir. İnsandan insana normal değerler farklı olduğu için bu ölçümler daha çok izlemede yararlı olur. Ekzoftalmi genelde iki taraflıdır, asimetrik olabilir, seyrek olarak tek taraflıdır. Şüpheli durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT) ile göz kasları-

nın kalınlaştığının gösterilmesi tanıyı kesinleştirir. Hasta genellikle toz kaçmış gibi bir batma hissinden şikâyetçi olabilir.

Gözkapakları ve çevresi sık olarak şişkin görünür *(periorbital ödem)*. Gözyaşı bezleri ödemli ve infiltre olabilir. Konjonktivalar konjestionlu ve ödemli olabilir. Konjonktiva ödemi çok fazla olursa konjonktivalar forniksler-den dışarı taşabilir *(kemozis)*.

Göz kaslarının zaafına bağlı olarak gözyuvarı hareketleri kusurlu olabilir. Buna ***oftalmopleji*** denir. Hasta zaman zaman veya sürekli olarak çift görmeden şikâyet edebilir. Çift görmenin erken belirtisinin bulanık görme olduğu unutulmamalıdır. En sık dışa yukarı bakış güçleşir ve konverjans bozulur (*Moebius belirtisi*).

Vakaların % 10 undan az bir kısmında göz hastalığı görme kaybına yol açabilecek şekilde ağır seyreder. Gözkapakları gözyuvarını örtemiyorsa ve geceleri gözyuvarı açıkta kalıyorsa, kornea ülserasyonları oluşabilir. Görmeyi tehlikeye sokan nedenlerden biridir. Optik sinirin sıkışması görme keskinliğinin azalmasına veya görme alanının daralmasına yol açabilir. Bu durum acil tedavi gerektirir. Çift görme sabit bir hal alabilir ve gazete okumak dahi güçleşebilir. Bu ağır göz hastalığına ***habis ekzoftalmi*** adı da verilir.

4) Pretibial Mikzödem ve Parmak Çomaklaşması

Pretibial mikzödem vakaların % 5 inden azında görülür. Crurislerin ön yüzünde ve ayak sırtında, kenarları oldukça sınırlı, infiltre ve kabarıkça, koyuca renkli alanlar halinde görülür. Bazı vakalarda hipertrofik akciğer osteoartropatisine benzer parmak çomaklaşması, periost kalınlaşması görülebilir.

Basedow-Graves Hastalığı Teşhisi

Difüz guvatr ile birlikte tirotoksikozun klinik belirtileri olduğu zaman Basedow-Graves hastalığı tanısı akla gelmelidir. Göz belirtileri belirginse tanı kolaylaşır. Ayırıcı tanıda, ötiroidik difüz guvatrı ve anksiete nörozu bulunan kimseler güçlüğe neden olabilir. Hipertiroidide sinüzal taşikardi sabittir. Vakaların çoğunda zayıflama olabilir. Deri ince, sıcak ve nemlidir. Anksietede de terleme artmıştır, ama genellikle "soğuk" bir terlemedir. Bütün eritici hastalıklar, özellikle tüberküloz, kronik solunum yetersizlikleri, değişik nedenlere bağlı konjestif kalp yetersizlikleri, feokromositoma, ayırıcı tanıda söz konusu olabilir. Yaşlılarda hipertiroidi, diğer belirtileri çok silik, adinamisi ve kalp yetersizliği ön planda bir tablo yaratabilir (maskeli hipertiroidi). Bazan hiperkalsemi belirgin olabilir ve hiperkalsemiye bağlı poliüri gibi semptomlar ön planda olabilir. Hiperkalsemi nedenleri arasında hipertiroidi de akla gelmelidir. Rutin kan biokimyasında açlık hipoglisemisi, toklukta hiperglisemi eğilimi, hipokolesterolemi, ılımlı aminotransferaz yükseklikleri ve gene ılımlı alkalen fosfataz yükseklikliği görülebilir. Bunlar şaşırtıcı olmamalıdır. Hipertiroidinin kesin tanısı kanda tiroid hormonlarının yüksek, TSH düzeyinin düşük olması ile konur. İlk test olarak serbest T_4 ve TSH düzeylerinin tayini

yeterlidir. Göz belirtileri belirgin değilse ve laboratuar olanağı varsa, pahalı bir test olmasına rağmen, diğer hipertiroidi nedenlerinden ayırmak için TSH reseptör antikorlarına bakılabilir. Daha ayrıntılı testler için yukarıda tiroid testleri ile ilgili bölüme bakılabilir.

II – Toksik Mültinodüler Guvatr

Türkiye gibi endemik guvatr ülkelerinde sık rastlanan hipertiroidi nedenlerindendir. Uzun süreden beri ötiroidik guvatrı olan kimselerde görülür. Kadınlarda daha sıktır. Vakaların çoğu 40 yaşını geçmiş kimselerdir. İleri yaşlarda da görülür ve kendini kalp hastalığı şeklinde belli edebilir. Guvatrın yıllardan beri "zararsız" olarak mevcut oluşu akla hipertiroidiyi getirmeyebilir ve kalp hastalığı başka nedenlere bağlanabilir. Gelişmesi genellikle şöyledir: İyod eksikliği veya guvatrojenlerle aşırı temas sonucu veya başka nedenlerle, kronik TSH uyarısı sonucu tiroid önce difüz büyür, daha sonra mültipl nodüller gelişir. Bu nodüller otonomi (özerklik) kazanabilir, yani TSH denetiminin dışına çıkar. Otonomi kazanmanın mekanizması iyi anlaşılmış değildir. Fazla iyod almak, iyodlu ilaçlar kullanmak, iyodlu kontrast maddelerle radyolojik tetkik yapılması veya otonom nodüllerden birinin belli bir hacme ulaşması aşırı hormon üretimini ve dolayısı ile tirotoksikozu başlatabilir.

Klinik belirtiler: a) Mültinodüler guvatr (eski bir guvatr anamnezi ve bazan bası belirtileri ile birlikte) ve b) Tirotoksikoz bulgularından oluşur. Tirotoksikoz belirtileri için yukarıda Basedow-Graves hastalığı ile ilgili bölümde bilgi verilmişti. Bu vakalarda kardiovasküler belirtiler ön planda olabilir. Vakaların % 80 inde mültinodüler guvatr inspeksiyonla ve palpasyonla belirgindir. % 20 kadarında ise tiroid net olarak büyümüş değildir. Palpasyonla sertçe pürtüklü bir tiroid fark edilebilir. Tiroid sintigramı çok yardımcı değildir. İki örnek görülebilir. Birincide mültinodüler guvatra rağmen sinitgramda tiroidin radyoiodu difüz tuttuğu görülür. İkinci örnekte ise ayrı aktif nodüller, arada hipoaktif alanlar vardır. Kanda sadece T_4 düzeyine bakmak yetmez, bazı vakalarda T_4 normal olduğu halde T_3 yüksek olabilir (T_3 toksikozu). Yaşlılarda T_3 ün normalin üst sınırında oluşu bile, klinik tutuyorsa, hipertiroidi lehine kabul edilebilir, çünkü T_3 düzeyi ilerleyen yaşla düşme eğilimi gösterir.

III – Toksik Adenom

Tiroidde otonom çalışan bir adenom söz konusudur. Tiroidde genellikle tek bir nodül vardır, çevre dokusu palpe edilemez. Bazan iki nodül olabilir. Nodülün çapları 2-3 cm kadardır. Genellikle nodülün üstü düz ve kıvamı esnektir. Toksik mültinodüler guvatra göre daha genç yaşlarda görülür. Patogenezi belli değildir. Kadınlarda bir misli daha sıktır. Bazan nodül içinde kanama olabilir veya santral nekroz gelişerek, hipertiroidi hali kendiliğinden düzelebilir.

Klinik belirtiler: a) Tiroidde bir nodül ve b) tirotoksikoz belirtilerinden olu-

şur. Üst gözkapağı retraksiyonu dışında göz belirtileri yoktur. Kapak retraksiyonu da olmayabilir. Tiroid üzerinde üfürüm yoktur. Kanda T_4 ve T_3 düzeyleri yüksektir. Bazan yalnız T_3 yüksek olabilir. Tiroid sintigramında nodül "sıcak"tır. Yani nodül radyoiyod tutar. Tiroidin diğer kısımları ise boş görünür.

IV – İyoda Bağlı Hipertiroidiler ve İatrojenik Tirotoksikoz

Ötiroidik guvatrı olan kimselerde fazla iyod alınınca hipertiroidi gelişebilir. Bu olay eskiden beri bilinmekte ve *Jod-Basedow* adı ile anılmaktadır. Nedeni belli değildir. Genellikle endemik guvatr bölgelerinde görülür. Otonomi kazanmış follikülleri bulunan ve daha çok da nodülasyonlu gelişmeye başlamış hiperplazik tiroidleri, aşırı hormon üretmekten iyod eksikliği koruyabilir. Böyle guvatrı olan kimseler, aşırı iyodla temasa gelince hipertiroidi belirebilir. Endemik guvatr bölgelerinde, tuza ya da ekmeğe, profilaksi amacıyla iyod eklenince iyoda bağlı hipertiroidler çok artar. Ancak şüphesiz bu yörelerde gençleri ve yeni kuşakları düşünerek bu uygulamaları yapmak gerekir. Bazan iyodlu öksürük şurupları, radiyolojik incelemeler için kullanılan kontrast maddeler iyod hipertiroidisini başlatabilir. Tanı, anamnez, guvatr ve hipertiroidi belirtileri ile konur. Seyrek de olsa tiroidi normal olan kimselerde de aşırı iyodla temasa gelince hipertiroidi oluşabileceği unutulmamalıdır. Şüphesiz bu kimselerde guvatr palpe edilemez. İyodla temas kesilince belirtiler önce şiddetlenebilir, bir süre sonra hipertiroidi düzelebilir. Bazı hastalara antitiroidlerle yardım yapmak gerekebilir. Bazen Basedow-Graves hastalığına yatkın, fakat iyod eksikliği nedeniyle hipertiroidinin gelişemediği kimselerde aşırı iyodla temas sonucu inatcı hipertiroidler gelişebilir.

Artık otonomi kazanmış ılık ya da sıcak nodülleri olan, fakat ötiroidik görünen kimselere, difüz non-toksik guvatrı olanlar gibi, tiroidi küçültmek amacıyla tiroid hormonu vermek hipertiroidiye yol açabilir (iatrojenik hipertiroidi). Ya da tiroid hormonlarını, vücut yapısını gözönüne almadan aşırı miktarlarda kullanmak aynı sonuca yol açabilir. Tiroid hormonu tedavisine alınanların ilk aylarda yakından izlenmesi gerekir.

V – Diğer Tirotoksikoz Nedenleri

TSH salgılayan hipofiz adenomları çok seyrektir. Subakut tiroiditlerin gidişi sırasında görülen tirotoksikoz oldukça sıktır. Tirotoksikoz dönemi geçici olmakla birlikte birkaç ay sürebilir. Subakut tiroiditte ağrılı tiroid büyümesi tipik olmakla birlikte (Tiroiditler bahsine bakılması), son zamanlarda kendini tirotoksikozla belli eden ağrısız (sessiz) tiroiditler daha çok tanınmaktadır. Bazı merkezler, ilk kez tirotoksikoz tanısı konan vakaların %10-15 inin sessiz tiroiditlere bağlı olduğunu ileri sürmektedir. Tirotoksikoz tablosu ile birlikte, tiroidde radioiyod tutulmasının şiddetle azalmış olduğu durumlarda bu olasılık akla gelmelidir.

İnsan korionik gonadotropik hormonu zayıf bir TSH etkisi de gösterir. Bu hormonun çok artmış olduğu koriokarsinoma, mol hidatiform ve embriyonal testis kanserlerinde bazen tirotoksikoz tablosu görülebilir. Ovarium teratomlarında bazen tiroid dokusu da bulunabilir ve bu ektopik tiroid dokusundan aşırı tiroid hormonu salgılanabilir *(struma ovarii)*.

HİPOTİROİDİLER

Yetersiz tiroid hormonu üretimine bağlı klinik tabloya hipotiroidi denir. Hipotiroidi çok değişik nedenlerle oluşabilir. Hipotiroidinin belirlenme yaşı klinik tabloyu önemli ölçüde etkiler. Tiroid büyümesi (guvatr) hipotiroidilerin nisbeten ufak bir bölümünde bulunur. Biz, tiroid büyümesi olsun olmasın, bütün hipotioridileri bu bölümde kısaca gözden geçireceğiz.

Hipotiroidilerin Sınıflandırılması

I – Büyüme çağında veya doğumdan itibaren başlayan hipotiroidiler:

a) Primer

1. Guvatrlı (iyod eksikliği, doğmalık enzim defekti, guvatrojenler, iyod eksikliği ile birlikte, jüvenil tiroidit, aşırı iyod)
2. Guvatrsız ("atireoz"a bağlı, tiroid ektopisi ile, periferik direnç)

b) Sekonder (hepsi guvatrsız, hipotalamo–hipofizer. TSH eksikliği söz konusu. örnek: kraniofarenjioma).

II – Erişkin hipotiroidileri:

a) Primer

1. Guvatrlı (Hashimoto tiroiditi, aşırı antitiroid tedavi, guvatrojenler, iyod eksikliği. enzim defektleri, aşırı iyodla temas)
2. Guvatrsız (primer idiopatik atrofi, radiyoiyod tedavisi –guvatrlı olabilir–, cerrahi tiroidektomi –guvatrlı olabilir–, periferik direnç)

b) Sekonder (hipotalamo-hipofizer yetersizlik, hipofiz tümörleri. bölgenin ışınlanması. cerrahi girişimler, Sheehan sendromu).

Çocuk Hipotiroidisi

Çocuk hipotiroidisi ile erişkin hipotiroidisi arasındaki önemli fark, doğuşta veya büyüme çağında ortaya çıkan hipotiroidilerde boy kısalığı ve zekâ geriliği oluşmasıdır. Bu kusurlar, hipotiroidinin derecesi ne kadar ağır ise, ne kadar erken yaşta belirmiş ise ve tedavisiz kalmışsa o kadar belirgindir. Hipotiroidiye bağlı cücelik orantısız bir cüceliktir. Yani kulaç boyunun tüm boya oranı azalmış. oturma boyunun tüm boya oranı artmıştır. Ekstremitlerdeki kısalık daha belirgindir. Çocuğun kaba çizgileri vardır. Burun kökü geniştir. dil büyüktür. dislenme gecikir. Deri kalın ve kurudur, karın aşırı bom-

be olabilir. Epifizlerde düzensiz ve gecikmiş kemikleşme görülür, epifizer disgenezis denen bu durum tanı için önemli bilgi verir.

Hipotiroidi doğumdan itibaren başlamışsa "kretenizm" söz konusudur. Miksödem tipi, sinirsel harabiyet tipi, karışık tip gibi tipleri tanımlanmış olmakla birlikte bu ayırımlar yapay gibi görünmektedir ve sadece intrauterin iyod eksikliğinin ağırlığını yansıtıyor olabilir. Doğumu izleyen ilk haftalarda çocuğun sesli soluk alıp vermesi, kaba bir sesle ağlaması, yüzünün yavaş yavaş şişmesi, kabızlığı, dikkati çeker. Karın genellikle şiştir ve göbek fıtığı vardır. Zamanla hareketlerdeki ağırlık ve gecikme, kaslardaki hipotoni fark edilir. Deri hiperkarotenemi nedeniyle sarımsı renge boyanır. Bebeğin derisi ve tüyleri kalın ve kabadır. Nabzın yavaş olması dikkati çekebilir. Zekâ geriliği olağandır. Sağır-dilsizlik, şaşılık, spastik dipleji, bülber kusurlar da bulunursa sinirsel harabiyetin ön planda olduğu kretenizm söz konusudur.

Hipotiroidinin nedeni iyod eksikliği veya guvatrojenler ise, kreten bebek guvatrlı doğar. Guvatr solunum basısı yapacak kadar iri olabilir. Türkiyede iyod eksikliği ve guvatrojenler yaygın olmakla beraber, genellikle, kreten bebeklerin dünyaya gelmesine yol açacak kadar ağır veya yoğun değildir. Endemik olmayan guvatrsız kretenizmde akla atireoz (tiroid yokluğu) veya tiroid hipoplazisi gelmelidir. Burada ilk günlerdeki tablo iyod eksikliği kadar ağır olmayabilir. Tiroid ektopisine (tiroidin sublingual veya başka yerde olması) bağlı hipotiroidiler çok ağır derecede değildir. Çoğu zaman yaşamın ilk yıllarında üretilebilen tiroid hormonu, çocuğun gereksinmesine yetebilir. Yıllar geçtikçe hipotiroidi gelişir. Çocuk hipotiroisinde erken püberte, seyrek olarak, görülebilir. Sekonder hipotiroidiler de şüphesiz guvatrsızdır. Bunların erken tanınması daha da zordur. İzole TSH eksikliği hemen hemen yok gibidir. Genellikle panhipopitüitarizm söz konusudur. Bazı ülkelerde merkezler sporadik kretenizmi erken tanımak için bütün yeni doğmuşları TSH ve T_4 tayinleri ile tararlar. Bu çok taraflı ve ülkemiz için lüks sayılabilecek bir yöntemdir. Ayrıca yeni doğmuşta T_4 ün düşük, TSH nın yüksek olması kalıcı bir hipotiroidiyi göstermeyebilir. Tiroid bezi bir süre sonra gelişebilir, kendini toplayabilir. Bazı hekimler bunları bir süre sonra tekrar kontrol eder, bazıları ise bir yıl tedavi eder, sonra hormona ara vererek kontrol eder. Bizim ülke için en doğrusu erken şüphe etmesini öğrenebilmek ve bunlardan tahlil istemesini bilecek kadar hekimlerin eğitilebilmiş olmasıdır. İyod eksikliği yörelerinde araştırma yapmakta yarar vardır.

Erişkin Hipotiroidisi

Erişkin yaşta başlayan hipotiroidiler genellikle sessiz ve sinsi başlangıçlıdır. Çocukluk çağında hipotiroidiye yol açan birçok nedenler (iyod eksikliği, guvatrojenlerle aşırı temas, tiroidde enzim defekti, tiroid ektopisi gibi), hafif derecede oldukları zaman, ancak püberte sırasında veya püberteden sonra tanınabilen tablolar geliştirebilirler.

Orta ve ileri yaşlarda başlayan hipotiroidilerde en sık neden Hashimoto tiroiditi ve primer idiopatik tiroid atrofisidir. Bunlar oto-immun hastalık olarak kabul edilir. Ayrıca hipertiroidi tedavisinde kullanılan antitiroidlerin fazla gelmesi sık olarak geçici hipotiroidi nedenidir. Hipertiroidlerin radiyoiyodla tedavisinden sonra, geçen yıllar içinde %70 e kadar yükselen oranlarda hipotiroidi gelişebilir. Cerrahi tiroidektomiden sonra (hipertiroidinin tedavisi amacıyla) %10 dolayında hipotiroidi gelişebilir. Üzülerek söylemek gerekir, ülkemizde, azalmakla birlikte, hâlâ, iyod eksikliği, enzim kusuru veya Hashimoto tiroiditi guvatrlarına, bazen gerekli, bazen gereksiz tiroidektomi uygulanmakta ve bu kimselerin kalan tiroidlerinin yeterli hormon üretip üretemeyeceği düşünülmemekte ve verilmesi gerekli vakalara tiroid hormonu replasmanı uygulanmadığı için hem kalan tiroid yeniden büyümekte, hem de hipotiroidi gelişmektedir. Bu durumun tamamen ortadan kalkacağını umuyoruz.

Erişkin hipotiroidisinde başlangıcın oldukça sessiz ve sinsi olduğunu söylemiştik. Bunun nedeni tiroid hormonlarındaki azalmanın genellikle yavaş ve dereceli olmasıdır. Ani gelişen ve tam hipotiroidilerde belirtiler oldukça ani ve gürültülüdür. Uyku eğilimi, enerji kaybı, soğuğa dayanamama, metroraji veya amenore, kaslarda tutukluk ve ağrılar ilk yakınmalar olabilir. Zamanla zihin çalışması ve vücut hareketleri yavaşlar (bradipsişi ve bradikinezi). İştah azalır, iştah azalmasına rağmen hasta kilo alır. Yüz şiştir, deri kalın, soğuk, soluk ve kurudur. Saçlar ve tüyler kabalaşır ve dökülür. Ses derinden gelir. Nabız sayısı azalır. İşitme azalabilir. Dil büyür, rengi soluk morumsudur. Ayaklarda ödem belirir. Kaslardaki tutukluk daha da artar, artık bu tablo hipotiroidinin ileri derecesidir ***(mikzödem)***. Psişik bozukluklar ve özellikle depresyon dikkati çeker. Göğüs radiografisinde kalp bölgesi büyümüştür. Bu büyüme hem perikard boşluğuna sıvı toplanmasına, hem miyokardın infiltre olmasına bağlıdır. EKG de sinüzal bradikardi, düşük voltaj ve perikarditi andıran belirtiler görülür. Vücut ısısı düşüktür. Hipotiroidi ağırsa ve hasta tedavisiz kalırsa tablo mikzödem komasına ilerleyebilir. Bu durumda vücut ısısı daha da azalır. Kabızlık adinamik ileus halini alır. Şiddetli solunum depresyonu, hiperkapni ve dilüsyon hiponatremisi, bilinç kaybına eşlik eder. Prognoz oldukça ağırdır. Hipotiroidinin bir başka önemli komplikasyonu hızla ateroskleroz gelişmesidir. Bu kalıcı hasarın gelişmemesi için hipotiroidi mutlaka erken tanınmalı ve erken tedavi edilmelidir. Ayırıcı tanıda, Down sendromu, reaktif veya endojen depresyonlar, ekzojen şişmanlık, kronik böbrek hastalıkları, skleroderma, miyotoni, yaşlılık ve orta yaşlı ev kadınlarının psişik yorgunluk ve bezginlik durumları göz önüne alınmalıdır (Resim VI-11).



Resim VI-11. Hipotiroidi. Yüzde, özellikle gözkapaklarındaki ödem dikkati çekiyor.

Laboratuvar Bulguları

Orta derecede normokrom bir anemi vardır. Oligüri dikkati çekebilir. Kanda trigliseridler ve kolesterol yüksektir. Primer hipotiroidide kanda T_4 düzeyi düşük, buna karşılık TSH yüksektir. TSH de düşükse akla sekonder hipotiroidi gelir. Hipotiroidinin nedeni Hashimoto tiroiditi ise, kanda antitiroglobülin ve antimikrozomal antikorlar bulunur.

Sekonder hipotiroidiler, hipotalamo-hipofizer nedenlerle gelişir. Hipotalamo-hipofizer tümörler, vasküler nedenli hipotalamo-hipofizer yetersizlikler, bölgenin ışınlanması, bölgeye yönelik cerrahi girişimler, bu nedenler arasındadır. Bunlar arasında ***Sheehan sendromunun*** özel bir yeri vardır. Genellikle komplikasyonlu doğumlar sırasında, yaygın damar içi pıhtılaşması sonucu, hipotalamus veya hipofizde nekroza bağlı olarak oluşur. İlk belirti, genellikle, laktasyonun olmayışıdır. Bazan ilk belirti hipoglisemi veya şok olabilir. Daha sonra adetlerin yeniden başlamaması dikkati çeker. Hipotiroidiye bağlı klinik belirtiler ise yıllar içinde belirgin hale gelir. Bütün sekonder hipotiroidilerde, hipotiroidi belirtileri genellikle daha sessizdir ve diğer ön hipofiz hormonlarının eksikliğine bağlı belirtilerle birliktedir. Bunlar arasında, tüylerin dökülüşünü, meme uçları gibi normalde pigmante olması gereken yerlerde rengin açılması, arter basıncının yüksek oluşu sayılabilir. Kanda tiroid hormonları ile birlikte TSH nin de düşük veya normal oluşu, primer hipotiroididen ayırır. Ancak bu ayırım yetmez, mutlaka diğer ön hipofiz fonksiyonları da araştırılmalı ve ayrıca hipotalamo-hipofizer olayın tabiatı anlaşılmalıdır. Hipotalamo-hipofizer olay hakkında anamnez, sistemik muayene ve incelemeler, bilgisayarlı tomografi veya MRI bilgi verir.

ÖTİROİDİK TİROİD HİPERPLAZİSİ (BASİT GUVATR)

Tiroidin, sürekli aşırı TSH uyarısı altında büyümesine, fakat fonksiyonunun normal sınırlar içinde kalmasına, ötiroidik tiroid hiperplazisi ya da başka bir deyimle basit guvatr denir. Endemik veya sporadik olarak bulunur. Endemik guvatr dünyada bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. İki yüz binden fazla insanın guvatrlı olduğu sanılmaktadır. Türkiyede de endemik guvatr çok yaygındır. Endemik guvatrın en sık nedeni iyod eksikliği, sporadik guvatrın ise enzim defektidir. Guvatrojenler de endemik ve sporadik guvatrın etiyolojisinde rol oynayabilirler. İnsanların iyod eksikliğine ve guvatrojenlere yanıtı değişiktir. Guvatr, kadınlarda daha kolaylıkla ve sıklıkla oluşur. Aynı şartlarda yaşayan herkeste guvatr oluşmayabilir ve oluşanlarda da farklı derecelerdedir. Bunun nedeni tiroid içi enzim sistemlerinin yeterlilik durumu olsa gerektir.

İyod eksikliği ve ailevi enzim kusurları dışında sık rastlanan ve bilinen guvatrojenleri şöyle sıralayabiliriz:

a. İlâçlar:

Hipertiroidi tedavisinde kullanılan ilaçlar
Aminoglutetimid
Kobalt
Etiyonamid, PAS
Sülfonamidler
İyodlu ilâçlar
Tiyosiyanat
Lityum
Sülfonilüre
Metilksantinler

b. Doğal olarak bulunabilenler:

Brassicaceae ailesi (karalahana, vb.)
Soya fasulyesi
Fıstık grubu (Hindistanda)
Aşırı iyod
Aşırı kalsium
Aşırı fluor
Aşırı lityum
Aşırı kobalt
Su kirlenmesi (E. coli'ler)

Türkiyede iyod eksikliği yanında aşırı karalahana tüketimi sorun olabilir. Ancak yeterli iyod varlığında guvatrojenler etkilerini pek gösteremezler, ancak iyod eksik olursa guvatr belirmesini kolaylaştırırlar. Aşırı iyod da tiroidin çalışmasını bloke edebilir (iyodun Wolff-Chaikoff etkisi). Sporadik fakat ailevi guvatrda doğmalık enzim kusuru söz konusudur. Değişik sistemler kusurlu olabilir. Genellikle otosomal resesif geçerler. Heterozigotlar hafif, homozigotlar ağır, hattâ doğmalık hipotiroidi ile birlikte guvatrlı olabilirler. Kusur iyod yakalamada, eşleşmede veya dehalogenasyonda olabilir. Bazılarının tanınması perklorat boşaltma testi ile mümkündür. Endemik veya sporadik guvatrda etken şiddetli değilse, büyüyen tiroid vücuda yeterli hormonu üretebilir ve olay ötiroidik guvatr halinde kalır. Nedeni ağır ise guvatrlı hipotiroidi gelişir. Türkiyede iyod eksikliği ve diğer guvatrojenler ise çok yaygın olmakla birlikte, genellikle, çok ağır derecede değildir. Basit guvatrda tiroid bezl ya çocukluktan itibaren, ya da pübertede büyümeye başlar. Büyüme önce difüzdür, sonra nodüler bir hal alabilir (yukarıda toksik mültinodüler guvatr bahsine bakılması). Basit guvatrın tedavisinde tiroid hormonları, pro-



Resim VI-12. Tiroidin çok büyük hacimlere vardığı bir endemik ötiroidik guvatr vakası.

filaksisinde iyod kullanılır. Nodüler hal alanlarda veya çevreye bası yapanlarda cerrahi girişimden de yararlanılabilir (Resim VI-12).

TİROİDİTLER

I) Akut Tiroiditler

Akut tiroiditler piyojenik mikroplarla oluşur. Bir sepsis sırasında oluşabileceği gibi, iltihap komşu organlardan da gelebilir. Tiroidi zaten büyük olan kimselerde daha sıktır. Tiroid bölgesi kırmızı ve çok ağrılıdır. Seyrektir. Gördüğümüz bazı vakalarda piyojenik etkenlerin gaz yapmasına bağlı olarak radiografide hidroaerik düzey vardı.

II) Subakut Tiroidit (De Quervain Hastalığı)

Bu hastalığa *granülomatöz tiroidit* veya *dev hücreli tiroidit* de denir. Tiroid bezinin viral enfeksiyonu sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Çok sık görülen bir hastalık olmamakla birlikte ünitemize yılda 10 dolayında hasta baş vurmaktadır. Hafif vakalar gözden kaçabilir. Histolojik olarak tiroid difüz veya yer yer tutulmuştur. Tutulan yerlerde foliküller harap olmuş, mononükleer hücre infiltrasyonuna uğramıştır. Folikülleri çevreleyen hücreler arasında yabancı cisim tipinde dev hücreleri dikkati çeker.

Kadınlarda daha sıktır. Hastalık, üst solunum yolu infeksiyonu gibi kırıklık, ateş, farenjit ve miyalji ile başlayabilir. Ardından ağrılı bir tiroid büyümesi ön plana geçer. Tiroid büyümesi aşırı değildir, ancak tiroid sertleşmiş ve ağrılıdır. Ağrı önce bir lobda başlamış olabilir, ama mutlaka yayılır. Ağrı alt çeneye ve dişlere vurabilir. Bunun yanında belirgin tirotoksitoz belirtileri vardır. Tirotoksikoz, tiroid hormonlarının kana dökülmesine bağlıdır. Eritrosit sedimantasyon hızı artmıştır, lökositoz bulunabilir. Tirotoksikoz tablosuna rağmen tiroidin radiyoaktif iyod tutuşu çok düşüktür, sintigram boş görünür. Bu dönemden sonra birkaç ay içinde iyileşme görülür. İyileşmeden önce vakaların %25 i kısa bir hipotiroidi döneminden geçebilir. Hastalık bazan nüksler gösterebilir. Nükslerle seyreden vakalarda, seyrek olarak, kalıcı hipotiroidi görülebilir. Hastalık, Hashimoto tiroiditi ile veya çok hızlı seyreden anaplastik tiroid kanseri ile karıştırılabilir.

Son zamanlarda ağrılı tiroid büyümesinin geri planda olduğu, buna karşılık tirotoksikoz tablosunun ön planda olduğu "ağrısız" veya "sessiz" subakut tiroiditler gittikçe artan sıklıkla bildirilmektedir (yukarıda Hipertiroidi'ler bahsine bakılabilir). Belki de bu vakalar şimdiye kadar gözden kaçıyordu.

III) Kronik Tiroidit (Hashimoto Hastalığı)

Tiroid oto-antikorlarına bağlı olarak gelişen kronik tiroid iltihabıdır. Tiroidde şiddetli lenfosit infiltrasyonu dikkati çektiği için patologlarca lenfositer tiroidit adı ile de anılır. Lenfosit infiltrasyonu yanında değişik derecelerde fibrozis ve folikül harabiyeti görülür. Sağlam kalan bazı folikül hücreleri genişler ve genişleyen sitoplazmaları eozinofilik bir görünüm kazanır (Askanazy hücreleri). Kanda dolaşan antitiroid oto-antikorlar vardır. Bu oto-antikorlar, tiroglobuline, mikrozoma veya başka tiroid antijenlerine karşı gelişmiş olabilir. DR-5 doku tipini taşımak bir risk faktörüdür. Seyrek bir hastalık değildir. En sık 30-60 yaş arasındaki kadınlarda görülür. Diğer yaşlarda ve erkeklerde oldukça seyrektir. Aynı ailenin diğer fertlerinde Basedow-Graves hastalığı veya diğer oto-immun hastalıklar görülebilir. Hashimoto'lu bir bireyde de aynı zamanda başka oto-immun hastalıklar bulunabilir (pernisiöz anemi, vb.).

Hastalar ya guvatrdan ötürü, ya da hipotiroidiye bağlı yakınmalarla hekime gelirler. Genellikle uzun süre guvatr önde gelen tek belirtidir. Tiroid yavaş yavaş büyür. Bazen büyüme bir miktar ağrılı olabilir ve subakut tiroidit ile karışabilir. Tiroid genellikle iki ile dört katı büyümüştür (40-80 gram). Piramidal lob sıklıkla ele gelir. Özellikle eskiden beri basit guvatrı olanlarda tiroid çok daha büyük olabilir. Guvatr lastik kıvamındadır, büyüme difüzdür. Ele ince pürtüklü hissi verebilir veya üzeri düzdür. Hastalar tiroid bölgesinde bir dolgunluk, sıkışma hissedebilirler. Hastaların %50 sinde yıllar içinde hipotiroidi gelişir. Yarısı ise daha yavaş gidişli bir Hashimoto tiroiditi olarak kalır. Bazan hastalığın gidişi sırasında tirotoksik bir dönem de görülebilir. Bu dönem sessiz subakut tiroiditten, kanda antitiroid antikorların yüksek titrede olması ile ayrılır. Şüphesiz Basedow hastalığı ile Hashimoto hastalığı aynı hastada birlikte de olabilir. Bazen gebeliğin hemen ardından tiroidit alevlenir ve hasta geçici tirotoksikoza girebilir.

Kronik tiroiditte kanda hipergammaglobulinemi görülebilir. Serolojik sifiliz testleri yalancı pozitif olabilir. Tanı için önemli olan, kanda antitiroid antikorların yüksek titrede bulunmasıdır (antitiroglobulin ve antimikrozomal antikorlar). Kanda T_4 ve T_3 düzeyleri normalken dahi TSH yükselebilir. Bu durum hastanın hipotiroidiye girme riskini taşıdığını gösterir. Hipotiroidi gelişince T_4 düzeyi düşer. Vakaların %50 sinde iyi yapılmış bir tiroid skeni izotop dağılımının tam homojen olmadığını göstererek tiroiditten şüphe ettirebilir. Vakaların %25 inde tiroid skeni normaldir. geri kalan vakalarda nodüler görüntü verebilir (soğuk ve/veya sıcak nodül/nodüller). Şüpheli vakalarda tiroidin ince iğne biopsisi ile iyi yetişmiş bir patologun sitolojik incelemesi çok değerli bilgiler verir. Ayırıcı tanıda en çok ötiroidik tiroid hiperplazileri, tiroid karsinomu, subakut tiroidit tartışma konusu olur.

Çok seyrek rastlanan bir kronik tiroidit türü de Riedel tiroidit'dir. Fibrozis

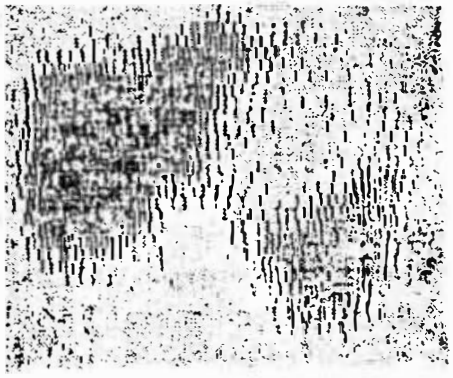
çok ön plandadır ve çevre dokulara yapışıklık ve basılar dikkati çeker, tanı klinik bulgular ve açık biopsisi ile konur.

TİROİD NEOPLAZMALARI

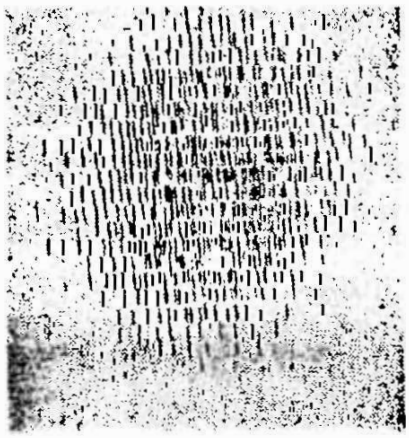
Muayenesi kolay bir organ olduğu için neoplazmaların erken tanınması beklenir. Ancak çeşitli hastalıkları sık olan bir organda, ele gelen her şişkinlik hakkında karar vermenin güçlüğünü de göz önüne almak gerekir.

I) Tiroid Adenomları

Adenomatöz hiperplazilerin sıklığına karşılık gerçek tiroid adenomları oldukça seyrektir. Özellikle bizim gibi endemik guvatr bölgeleri olan ülkelerde adenomatöz hiperplazileri sıktır ve bazan papiller tiroid kanserini düşündürecek kadar ağır papiller adenomatöz tiroid hiperplazileri görülebilir. Gerçek adenomların çevresinde fibröz kapsül bulunması gerekmekle birlikte ayırım her zaman kolay değildir. Adenomlar, histolojik olarak; embriyonal (trabeküler), fetal, mikrofoliküler, makrofoliküler, papiller ve Hürthle hücreli adenomlar olarak ayrılır. Bazan mikst tipler görülebilir. Özellikle foliküler adenomların bir kısmı otonom çalışma ve aşırı hormon üretme yeteneğindedir ve tiroid skenlerinde "sıcak nodül" olarak görülür (yukarıda Toksik Adenom bahsine bakılabilir). Diğerleri fonksiyone etmeyebilir ve skende "soğuk nodül" olarak görülürler (Resim VI-13 ve VI-14). Bazen adenomların içine kanama olabilir ve ağrılı olarak büyüyebilir. Daha sonra dejenere olarak kiste dönüşebilir veya küçülebilir. Adenomların karsinoma döndüğü gösterilmiş değildir. Ancak iyi diferansiye karsinomlar başlangıçta adenom sanılmış olabilir.



Resim VI-13. Tiroidde soğuk nodül. Sintigramda soğuk yani boş bir alan olarak görülüyor.



Resim VI-14. Tiroidde sıcak nodül. Adenom aktif olarak çalışmakta ve adenomdan çıkan aşırı T_4 ve T_3 TSH yı baskı altına aldığı için, TSH etkisinin kalkmasıyla tiroidin "sağlam" bölgeleri çalışamamakta ve boş olarak kalmaktadır.

II) Tiroid Karsinomları

Klinik çalışmalar tiroid kanserinin 10,000 kişide bir dolayında olduğunu telkin ederken otopsi çalışmaları %2 kadar sessiz ve saklı tiroid kanserinin bulunduğunu göstermektedir. Histolojik olarak: 1) Papiller, 2) Papiller-folküler mikst tip (seyri ve davranışı papiller

gibidir), 3) Foliküler, 4) Anaplastik ve 5) Medüler tiroid kanseri olarak gruplandırılır (Tablo VI-6).

Papiller tiroid kanseri, çocuklarda ve gençlerde de oldukça sıklıkla görülebilir. Kız çocuklarında ve kadınlarda iki - üç misli daha sıktır. En iyi gidişli tiroid kanseri sayılır. Büyümesi kısmen de olsa TSH varlığına bağlı olduğundan süpresyon tedavisi ile iyi sonuç alınır. Yaş ilerledikçe papiller

Tablo VI-6. Tiroid kanserlerinin bazı özellikleri.

	Papiller	Foliküler	Medüller	Anaplastik
Sıklık oranı (%)	60	20	5	15
Kadın oranı (%)	75	75	50	50
Ortalama yaş	40	48	45	55
Tiroid kanserine bağlı olarak ölme oranı (%) (*)	6	25	35	98
İstila:				
Çevre lenf düğümlerine	+++++	+	++++++	+++
Kan damarlarına	+	+++	+++	+++++
Uzak metastaz	+	+++	++	+++
Normal tiroide benzeyiş	+	+++	+	+/-
I_{131} tutması	+	++++	0	0
Habaset derecesi	+	++/+++	+++	++++++

(*) Woolner ve ark.larının 885 vakalık serisi ve bizim 158 vakalık serilerimiz birleştirilerek derlenen bulgulara göre hazırlanmıştır. Bizim serimizde azami takip 15 yıla kadar, Woolner'in serisinde 32 yıla kadardır.

tiroid kanserleri daha ağır seyretme eğilimindedir. Hattâ anaplastik dönüşüm gösterebilir. Papiller tiroid kanserleri komşulukla çevreye ve lenf düğümlerine yayılır. hematojen metastazlar seyrektir.

Foliküler kanser ise hematojen yayılma eğilimini gösterir. Akciğer, kemik ve beyin metastazları yapabilir. Foliküler tiroid kanseri de kadınlarda iki misli daha sıktır. Çocukluk yaşlarında boyun ve başa ışınlama uygulanmış olanlarda tiroid kanseri çok sıktır. Genellikle ışınlamadan 15-30 yıl sonra görülür.

Anaplastik tiroid kanseri hızlı ve ciddi gidişlidir. ***Medüller tiroid kanseri*** ise tiroiddeki parafoliküler hücrelerden (C hücreleri) çıkar, tümör stromasında amiloid oturması karakteristiktir. Ailevi şekilleri de olabilir. Nisbeten seyrektir. Ailevi olan şekil hiperparatiroidizm ve feokromositoma ile birlikte olabilir. Ailevi şekilde önce C hücrelerinde hiperplazi vardır, bu dönemde tanınabilir ve total tiroidektomi uygulanabilirse şifa mümkün olabilir. Ailevi şeklinde hücrelerde RET onkojeni bulunur. Medüller tiroid kanseri tesbit edilenlerin çocuklarında RET onkojeni arayarak erken teşhis ve tedavi mümkündür. Kalsitonin yanında değişik hümöral faktörler de salgılayabilir ve bunlara bağlı olarak ishal sık bir belirtidir. Bazen ektopik Cushing sendromuna yol açabilir.

TİROİDDE TEK NODÜL

Tiroidde tek nodül saptandığında yaklaşım ve tanıya gidiş önemlidir. Değişik merkez ve hekimlerin yaklaşımı çok farklı olabilir. Biz ılımlı, aynı zamanda da vakit kaybettirici olmadığına inandığımız yaklaşımımızı özetleyeceğiz. Tiroid nodüllerinin yüzde kaçının kanser olduğunu söylemek imkânsızdır, çünkü hiçbir merkez bütün tiroid nodüllerini hemen cerrahiye verip histolojiik incelemesini yaptırmamaktadır. Cerrahiye verilen tiroid nodüllerinin %20 sinin habis olduğu genellikle kabul edilir. Kural olarak çapı 2 cm yi geçen tiroid nodülleri en iyi şekilde incelenmeli ve kanser şüphesi tam ekarte edilemiyorsa mutlaka cerrahiye verilmelidir. Anamnezde boyuna, başa ve mediastinuma ışınlama varsa, çok daha küçük nodüller de cerrahiye verilmelidir. Nodülün sert kıvamda olması, çevreye yapışıklık yapabilmesi ve lenfadenopati ile birlikte olması halinde 2 cm den küçük nodüller de cerrahiye verilmelidir. Tiroid nodüllerinin incelenmesinde öncelik tiroid sintigrafisindedir. Tiroid skeninde sıcak görünen nodüllerin kanser olma olasılığı çok azdır (yukarıda "Toksik Adenom" bahsine bakılabilir). Soğuk veya hipoaktif nodüller ise kist fonksiyone etmeyen adenom, tiroidit nodülü veya kanser olabilir. Kistik veya solid nodülleri ayırmak için basitçe transillüminasyon veya şüphesiz daha iyisi ultrasonografi ve iğne aspirasyonundan yararlanılabilir. Nodülün kistik olması kanser olasılığını azaltır ancak ortadan kaldırmaz. Nodüllerin önemli bir kısmı da kistik ve solid alanlar içerecek şekilde nonhomojendir. İnce iğne aspirasyonunda kist sıvısı kanlı ise, boşalttıktan sonra hemen tekrar doluyorsa, sitoloji negatif kalsa dahi cerrahiye vermek gerekir. Solid nodüllere kesinlikle ince iğne aspirasyon biopsisi uygulanmalıdır. Sitoloji negatif kalırsa biopsi 6 ay sonra tekrarlanmalıdır. Şüpheli durumlarda cerrahiden kaçınmamalıdır. Tablo VI-7 de bir tiroid nodülünün habis olma ihtimalini artıran bulgular özetlenmiştir.

Tablo VI-7. Tiroid nodülünün ayırıcı tanısında yardımcı bulgular.

Habaset Olasılığının Düşük Olduğuna İşaret Eden Bulgular	Habaset Olasılığının Yüksek Olduğuna İşaret Eden Bulgular
Ailede guatr hikâyesi	Boyuna, başa ve toraksa daha önce radyoterapi uygulanmış olması
Endemik guatr yöresinden olmak	Ses kısıklığı, adenopati ve metastatik lezyonlar olması
Kanda yüksek titrede antitiroid antikorları bulunması veya hipotiroidi, hipertiroidi tablosu bulunması	Nodülün erkekte, çocukta veya genç erişkin yaşta ortaya çıkması
Sintigrafide nodülün sıcak olması, USG de kistik olması, yama tarzında kalsifikasyonlar	Sintigrafide soğuk, USG de solid bulunması, nokta şeklinde kalsifikasyonlar

Greenspan FS den değiştirilerek.

ÖZET

TİROİD BÜYÜMELERİ VE TİROİD HASTALIKLARI

A) HİPERTİROİDİLER

1. Graves-Basedow Hastalığı
2. Toksik mültinodüler guvatr
3. Toksik adenom
4. Tlroldde lyod *"uptake"*'inin düşük olduğu hipertiroidiler:
   - — İyoda bağlı hipertiroidi
   - — Tiroiditlere bağlı
   - — Aşırı tiroid hormonu alınmasına bağlı
5. Seyrek hipertiroidiler:
   - — TSH adenomu
   - — Trofoblastik tümörler
   - — Amiodaron'a bağlı
   - — Struma ovarii

B) HİPOTİROİDİLER

1. Büyüme çağında veya doğumda başlayanlar:
   a) Primer:
      - — Guvatrlı
      - — Guvatrsız
   b) Sekonder (TSH eksikliği)

2) Erişkin Hipotiroidileri:
   a) Primer:
      - — Guvatrlı (Hashimoto tiroiditi, antitiroid tedavi, radyoaktif iyod tedavisi veya tiroidektomi sonrası)
      - — Guvatrsız (idiopatik atrofi)
   b) Sekonder (TSH eksikliği): Hipotalamo-hipofizer bölgenin ışınlanmışsa, bölgeye yönelik cerrahi, kafa travmaları, Sheehan sendromu, boş *("empty")* sella sendromu, büyük hipofiz adenomları, bölgenin diğer tümörleri, hipofizitis, vb.
   c) Tiroid hormonuna karşı periferik direnç (Refetoff sendromu)

C) ÖTİROİDİK TİROİD HİPERPLAZİSİ

1. Endemik (iyod eksikliği, guvatrojenlerle endemik temas)
2. Sporadik (enzim kusurları, bilinmeyen nedenler)

D) TİROİDİTLER

1. Akut plyojenik tiroiditler
2. Spesifik tirolditler (tüberküloz, bruselloz, vb.)
3. Subakut tiroidit (de Quervain hastalığı)
4. Kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto hastalığı)

E) TİROİD NEOPLAZMALARI

1. Adenomlar
   - — Embriyonal (trabeküler)

— Fötal
— Mikrofoliküler
— Makrofoliküler (kolloidal)
— Papiller
— Hürttle hücreli

2. Karsinomlar
— Papiller
— Foliküler
— Anaplastik
— Medüller
— Metastatik

3. Lenfomalar

EKZOFTALMİ VE ENOFTALMİLER
Exophtalmos (Proptosis Oculi), Enophtalmos

Prof. Dr. Ergin SENCER

EKZOFTALMİLER

Ekzoftalmi, yani göz küresinin dışarı doğru fırlaması (proptosis) durumu inspeksiyonla anlaşılabilir. Korneanın hem üstünden hem altından sklera görülür (Resim VI-15). Normal kimselerde korneanın en öndeki noktası ile orbitanın dış kenarı (kantus) arasındaki mesafe en fazla 20 mm dir. Bu mesafe (ekzoftalmi derecesi) Hertel ekzoftalmometresi ile ölçülebileceği gibi basitçe saydam bir plastik cetvel ile 0 ucu kantusa yerleştirilerek de ölçülebilir. Ancak bu ölçümlere göre karar verebilmek için hastanın eski değerlerini de bilmek gereklidir. Hertel derecesi eskiden 16 mm olan bir kişide bunun 20 mm ye çıkması süphesiz ekzoftalmiye işaret eder.



Resim VI-15. Ekzoftalmi'li bir hasta (Basedow-Graves hastalığı). Hasta karşıya bakarken korneanın hem üstünden hem altından sklera görünüyor.

Pseudoekzoftalmiler

Yüksek aksial myopi ekzoftalmik görünüm verebilir (4 dioptri 1 mm aksial artış yapar). Karşı gözde enoftalmi diğer gözde ekzoftalmi izlenimi verebilir. ***Buphtalmos*** 3 yaşının altında ortaya çıkan göz içi basınç artışında kornea ve skleraların genislemesine verilen addır, seyrek görülür. ***Kraniofasyal dizostos ve fasyal asimetri***, "sığ orbita" nedeniyle ekzoftalmik görünüme yol açabilir.

Graves Hastalığı (Basedow-Graves Hastalığı)

Tiroid büyümeleri bahsinde hastalık daha geniş olarak anlatılmıştır. Hastalığın esas unsurları difüz guatr, hipertiroidizm ve göz hastalığıdır. Göz tutulmasında, ekzoftalmi (proptosis) yanında şu belirti ve bulgular vardır (Resim VI-15): Üst göz kapağı retraksionu *(Dalrymple belirtisi)*. Buna ve ekzoftalmiye bağlı olarak şaşırmış ve korkmuş izlenimi veren bakış *(Kocher belirtisi)*. Göz yuvarı aşağıya doğru kaydırılırken üst gözkapağı onu izleyemez ve sklera ortaya çıkar (takipte gecikme, *von Graefe belirtisi*). Gözlerin konverjans yeteneği azalmıştır *(Mochius belirtisi)*. Uyurken gözkapakları tam kapana-

mayabilir *(Stellwag I belirtisi)*. Göz kırpma seyrelmiş olabilir *(Stellwag II belirtisi)*. Palpebralarda halka halinde pigmentasyon artışı olabilir *(Jellinek belirtisi)*. Gözkapaklar ödemlidir ve bu bufissür görünümü verebilir *(Enroth belirtisi)*. Konjonktivada vasküler konjenstiyon bulunabilir. Bu bulgulardan daha ileri bir aşamada olmayan hastalarda subjektfi şikayet olarak gözüne toz kaçmış gibi bir his, yanma, kaşıntı, fotofobi ve bazı yönlere bakışlarını fazla kaydırınca diplopi olabilir.

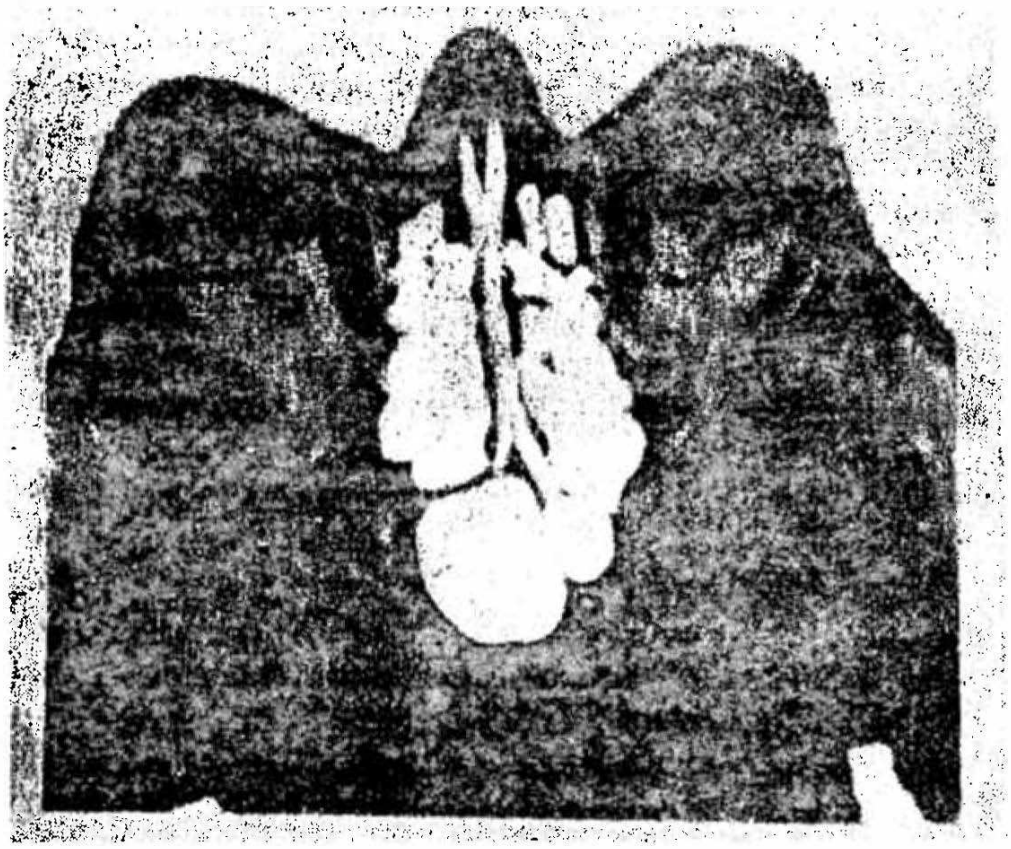
Vakaların % 5-10 unda daha ağır bir göz hastalığı ortaya çıkabilir ***(habis ekzoftalmi)***. Konjonktiva ödemi artar ve konjonktivalar fornikslerden taşabilir ***(kemozis)***. Seyrek olarak ***superior limbik keratokonjonktivit*** *(Theodore keratokonjonktiviti)* görülebilir. Kapakların sürekli açık kalması ve lakrimal glandların da tutulmasına bağlı olarak kornea ülserleri gelişebilir. Düz bakışlarda bile sürekli bir diplopi belirebilir. Optik sinirin bası altında kalmasına ve iskemisine bağlı olarak görme alanında daralma ve görme keskinliğinde azalma ortaya çıkabilir ve nihayet tam görme kaybı dahi beklenebilir.

Graves hastalığına bağlı oftalmopati genellikle bilateral olmakla birlikte, seyrek olmayarak asimetrik olabilir, yani bir taraftaki tutulum daha belirgin olabilir ve henüz tiroid disfonksiyonu belirmemişken ortaya çıkabilir. Tereddütlü durumlarda bilgisayarlı tomografide ekstraoküler göz kaslarındaki kalınlaşma tanıda yardımcı olabilir (Resim VI-16). Orbita pseudotümöründe de göz kasları kalınlaşır (aşağıya bakınız). Şüpheli durumlarda anti-tiroid peroksidaz antikorları ve anti TSH reseptörü antikorları tayin edilebilir.

Patogenez, tiroid ve fibroblastlarda mevcut ve çapraz reaksiyona yol açabilen antijenlere karşı T lenfositlerin harekete geçerek, ekstraoküler göz kasları başta olmak üzere, orbita içi yumuşak dokularda ödem, infiltrasyon ve nihayet fibrosise yol açmasıdır. Bu olaylarda çeşitli sitokinlerin ve interselüler adezyon moleküllerinin aracılığı ile fibroblastların aşırı glikozaminoglikan salgılaması öncü rolündedir. Patolojik olarak göz kasları ve lakrimal glandlardaki tutulma yanında orbita içi yağ dokusunda artış da vardır. Orbita içi doku kitlesi çok artmıştır ve dolayısıyla, gözyuvarına, optik sinire ve vasküler yapılara basınç söz konusudur. Tedavide, habis ekzoftalmi dışında hasta ile rahatlatıcı konuşmalar, ödemi azaltmak için yastıkları yükseltmek (20 cm), tuzsuz diyet, bazen diüretik kullanmak, güneş gözlüğü takmak, suni gözyaşı damlaları kullanmak ve tiroid disfonksiyonunu düzeltmek genellikle yeterli olur. Habis ekzoftalmide immunosüpressif tedavi, diplopiyi düzeltmeye yönelik ameliyatlar, çeşitli dekompresyon ameliyatları, orbita ışınlaması gibi tedaviler gerekli olabilir.

Orbita Pseudotümörü

Orta yaşlarda, tek veya çift taraflı olarak ağrı, kapak ödemi, kemozis, konjonktivada vasküler konjestiyon, çeşitli yönlere bakışlarda kısıtlanma ve



Resim VI-16. Ekzoftalmide bilgisayarlı tomografi (CT) ile orbita incelemesi. Ekstraoküler kaslardaki kalınlık Basedow-Graves hastalığını göstermektedir (dış rektus 4 mm, iç rektus 9 mm). İnceleme İstanbul Tıp Fakültesi Nöroradiyoloji Servisinde Dr. H. İdrisoğlu tarafından yapılmıştır.

proptosis belirtileri ile ortaya çıkan seyrek ve etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Başlangıç anidir ve genellikle tek taraflı başlar. Başlangıcın ani olması ve kapak retraksiyonunun bulunmaması ile Graves oftalmopatisinden ayrılabilir. BT de ekstraoküler göz kaslarında ve sklerada kalınlaşma görülür. Orbital selülit ile de karışabilir. Orbital selülit daha çok çocuklarda görülür ama erişkinlerde de ortaya çıkabilir. Orbita pseudotümörü bir kaç haftada kendiliğinden iyileşebilir, uzayabilir veya nükslerle seyredebilir. İnatçı şekillerde orbita içi dokuların fibrosisi ile ağır sonuçlar ortaya çıkabilir. Kendi kendine düzelmeyen vakalarda glükokortikoid tedavi veya orbita ışınlaması denenebilir.

Üst vena kava alanında basıncın arttığı durumlarda (sağ kalp yetersizliği, vena cava superior trombozu, mediasten basısı, triküspid yetersizliği gibi) ve Cushing sendromunda (pletoraya ve yağ dokusu artışlarına bağlı olarak) hafif bilateral ekzoftalmi ve konjonktivada vaskiüler konjestiyon görülebilir.

Tek Taraflı Ekzoftalmiler

Orbita varisleri tek veya çift taraflı ekzoftalmiye neden olabilir, Valsalva manevrası ile ekzoftalmi artar. *Pulsatil ekzoftalmiler* arteriovenöz fistüller

veya orbita tavanındaki defekte bağlı olarak serebrospinal sıvı basıncı ile ortaya çıkar. ***Orbital selülit*** ve ***kavernöz sinüs trombozları*** ağır tablolardır. Genellikle tek taraflı başlamakla birlikte diğer tarafa da geçebilir. Alında ve kapaklarda iltihabi eritem ve ödem bulunabilir. Kavernöz sinus trombozunda frontal ve oftalmik venalar genişlemiştir *(Medusa Haul)*. Sebebi, alın, yüz veya gözkapaklarındaki fokal iltihaplardır (füronkl gibi). ***Mukormikozis,*** kontrolsuz ve ketoasidozda olan diabetiklerde görülebilen bir mantar infeksiyonudur. Orbita ile birlikte paranazal sinüsler ve akciğer tutulabilir. Doku tahribi ile seyreder. Etkili antifungal tedavisi ve bazan cerrahi rezeksionlar gerekir.

Tümörler çoğu zaman tek taraflı bazan çift taraflı ekzoftalmiye neden olabilir. Selim tümörlerin başlıcaları kapiller veya kavernöz hemanjiomlardır. Habis tümörler arasında, Hand-Schüller-Christian hastalığı ve eozinofilik granüloma gibi histiositozlar, metastazlar (çocuklarda özellikle neuroblastoma metastazları), lenfoma, optik sinir gliomu, rabdomyosarkoma, vb. bulunur.

ENOFTALMİLER

Gözyuvarının içeri doğru çökmüş görünmesi durumuna enoftalmi denir. Nedenleri: ***1) Yapılardaki anormallikler***: Orbita tavanındaki patlama fraktürlerine bağlı olarak posttravmik olabilir. Konjenital mikroftalmos, maksiller hipoplazi, neurofibromatosiste sfenoid büyük kanadının yokluğu konjenital defektler de enfoftalmi nedenidir. ***2) Orbita içeriklerinde atrofi:*** Atrofiye götüren kronik göz hastalıkları, tümörlere yönelik orbita ışınlaması sonrası, skleroderma, orbital varisler enoftalmiye yol açabilir. ***3) Çekilmeler:*** Sikatrizan metastatik karsinom (en sık meme kaynaklı), pseudotümör sonrasında olduğu gibi orbita içi iltihaplar sonrası ekstraoküler göz kaslarının sikatrazasyonu, aşırı rezeksiona bağlı olarak cerrahi sonrası göz kaslarının fazla kısalması bu tipte enoftalmi nedenleridir. ***4) Dezhitratasyon:*** Su ve elektrolit kayıplarında gözyuvarları içine çöker ve tonusları azalır (Su ve Elektrolit Metabolizması Bozuklukları bahsine bakılması). ***5) Claude Bernard-Horner sendromu:*** Myosis, ptosis ve enoftalmi birlikte bulunur. Tek taraflıdır. Boyun sempatiklerinin ve sıklıkla da ganglion stellare'nin baskı altında kalması veya tahribi sonucu ortaya çıkar. Etyolojide ameliyatlar, travmalar, siringomyeli, vertebral arter tıkanmasına bağlı medial medulla sendromu, servikal tümörler ve mediasten tümörleri bulunduğu gibi akciğerin superior sulkus kanserlerinin ilk belirtisi olabilir.

ÖZET

EKZOFTALMİLER

Hertel ekzoftalmometresi ile mm cinsinden ölçülebilir. Ekzoftalmide, düz bakışta korneanın hem üstünden hem altından skleralar görünür.

Pseudoekzoftalmiler. Ağır myopi, karşı gözde enoftalmi, fasyal asimetri ekzoftalmik görünüm verebilir.

Graves hastalığı (Basedow-Graves hastalığı). Difüz guatr ile birlikte, hipertiroidizm ve oftalmopati vardır. Ekzoftalmi yanında üst gözkapağı retraksiyonu, periorbital ödem, konjonktivalarda ödem ve vasküler konjestiyon, gözyuvarlarının konverjansında zayıflık olabilir. Ağır vakalarda sabit çift görme, kornea ülserasyonları, görme keskinliğinin azalması ve görme alanının daralması, nihayet tam görme kaybı olabilir. Genellikle biletaral olmakla birlikte asimetrik olabilir. *Orbita pseudotümörü* (çift taraflı olursa Graves oftalmopatisi ile karışabilir), *Orbita varisleri*, arteriovenöz anastomozlara veya orbita tavanı defektlerine bağlı *pulsatil ekzoftalmiler*, *orbital selülit* ve *kavernöz sinüs trombozları*, *selim tümörler* (hemanjomlar gibi), *habis tümörler* (primer veya daha çok metastatik) genellikle tek taraflı, bazen bilateral ekzoftalmi nedenleridir. Üst vena kava sisteminde basıncın arttığı durumlarda (konjestif kalp yetersizliği gibi) ve Cushing sendromunda da hafif bir ekzoftalmi olabilir.

ENOFTALMİLER

Yapısal anomaliler (maksiller hipoplazi, sfenoidin büyük kanadının yokluğu gibi), *orbita içeriğinde atrofi* (kronik iltihabi göz hastalıkları gibi) veya *çekilmeler* (sikatrizan karsinomlarda olduğu gibi) gözyuvarının tek veya çift taraflı içeri göçmesine neden olabilir. *Dezhidratasyon* da gözyuvarları çöküklük görünür. *Claude Bernard - Horner sendromu* tek taraflı myosis, ptosis ve enoftalmiden oluşan bir sendromdur; boyun sempatiklerinin baskı altında kaldığına işaret eder, bu açıdan çok önemli bir işaret olabilir.

HİRSUTİZM

Prof. Dr. Ergin SENCER

Hirsutizm dendince kadında erkek kıllanması örneğine uyacak tarzda kıllanma artısı anlaşılır. Genellikle menstrüel siklus düzensizlikleri ve anovulatuar sikluslar, cilt yağlanmasındaki artış, akne ve bazan androjenik tipte saç azalması ile birliktedir. Bunlara meme atrofisi, klitoris büyümesi, kas kitlesinin erkek tipi gelişmesi, ses kalınlaşması gibi belirti ve bulgular da eklenirse bu tablo artık basit hirsutizm olmaktan çıkar ve virilizm (maskülinizasyon) terimini kullanmak gerekir. Hirsutizm çok sık rastlanan bir şikâyet ve tablo olmakla birlikte gerçek virilizm seyrektir.

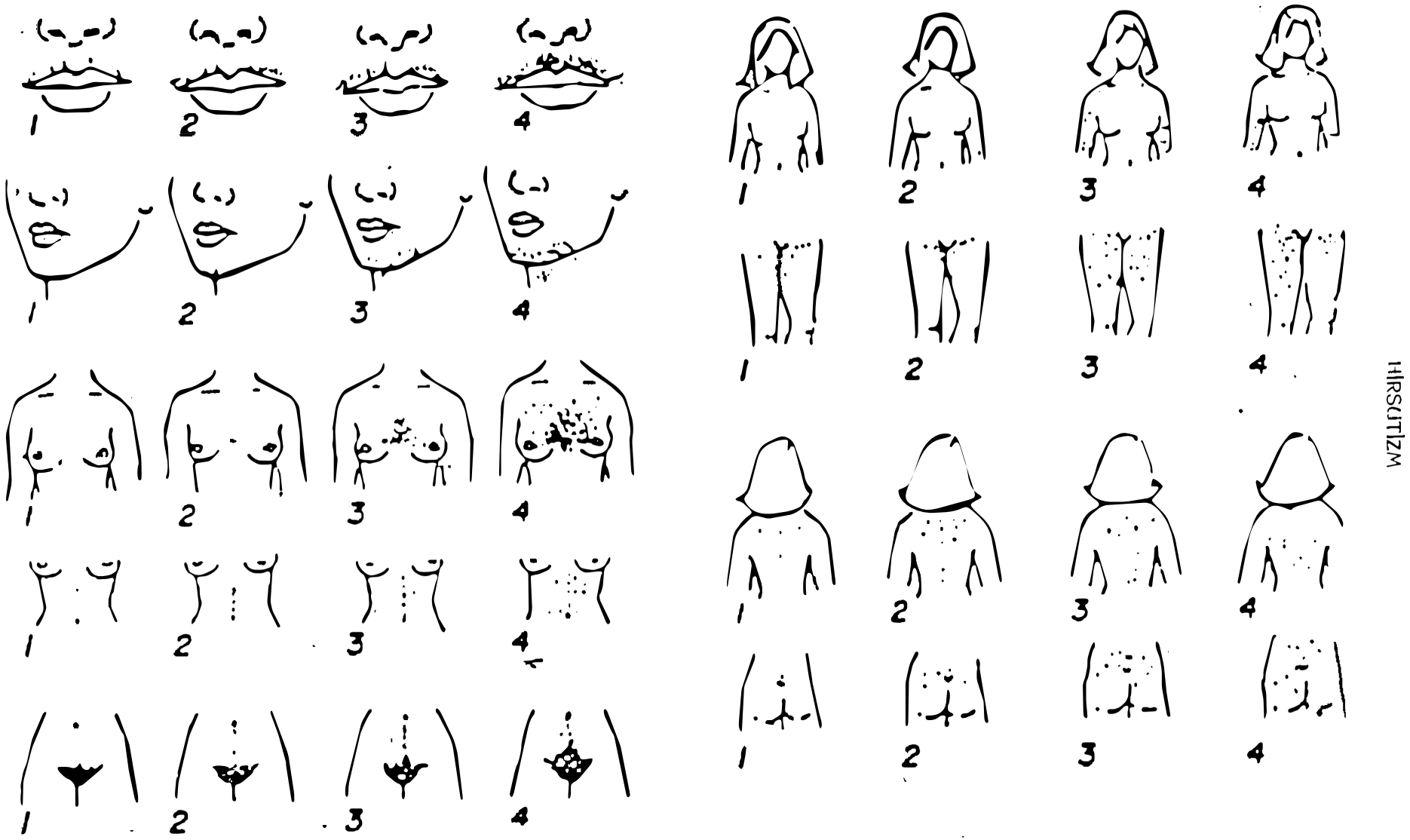
Erişkin bir insanda başlıca iki tip kıl vardır. Birincisi "vellus" denen yumuşak ve ince tüylerdir ve daha çok püberte öncesi dönemde görülür. İkincisi terminal kıllardır. Bunlar kaba, sert ve medüller (yani içinde medullası olan) kıllardır. Vellus olsun, terminal kıl olsun, kılların kökleri veya gövdeleri derinin yağ folikülleri ile birliktedir. Kıl ve yağ foliküllerinin birlikte oluşturdukları bu birime "pilo-sebase ünite" denir. Klinikçi açısından "tüyümsü kıl" *("downy hair")* denebilecek bir ara şekil de tanımlanabilir ki buna en iyi örnek bazı kadınlardaki ekstremite tüyleri ile şakak ve ense bölgelerindeki saç-tüy arası oluşumlardır.

Tüy ve kıl oluşumu genetik ve hormonal kontrol altındadır. Kaş ve kirpikler üzerine hormonal etki olarak bir miktar büyüme hormonu ve tiroid hormonu etkileri söylenebilir. Androjenik hormonların önemli bir etkisi yoktur. Koltuk altlarındaki, alt pübik bölgedeki, önkol ve alt bacaklardaki kıllar bir ölçüde ambivalent (yani her iki cinste de görülen) kıllardır. Bunlar pübertede androjen etkisi ile gelişmekle birlikte sürrenal kaynaklı düşük androjenler de bunların gelişmesine yeterli olduğu için kadınlarda da görülür. Ancak androjen duyarsızlığı, panhipopitüitarizm gibi durumlarda görülmezler. Sakal, bıyık, pubisin göbeğe doğru olan üst bölgesi, göğüs, sırt, kalça, uyluğun iç yüzlerindeki kıllar ancak kuvvetli bir androjen etkisi ile sağlanır ki bunu genellikle testislerden salgılanan güçlü androjen testosteron gerçekleştirir. Androjenik etkinin artışı sadece bu değildir, derideki yağ foliküllerinde yağ üretimi artar, bu yağ üretimi artışı akne gelişmesine yol açar ve saçın özel-

likle verteks ve temporal bölgelerinde saç azalmasına neden olur (androjenik alopesi).

Hirsutizm kararı verirken kılların yukarıda sayılan beklenmeyen yerlerde çıkmış olması önemlidir. Önkolda, alt bacaklarda veya sadece meme uçlarında bir miktar kıl olması hirsutizmi göstermez. Kıllanmanın normal derecesi yöreye ve ırklara da göre de oldukça farklılıklar gösterir ve esmerlerde kıllar daha kolay fark edilir. Gene de genç kız veya kadınlar hirsutizmden şikâyet ederek hekime baş vurmuşsa kendisindeki durumun doğduğu yöre veya ırkı için "normal" olduğu şeklindeki bir ifadeye genelilkle itibar etmez. Hirsutizmin derecelendirilmesi için Ferriman ve Gallwey'in tarif ettikleri bir puanlama sistemi vardır (Şekil VI.17). Ancak deneyimli bir hekim kendi kendine de dereceleme yapabilir veya hastayı iyi bir izlemeye almak istiyorsa uygun bir şeklide fotoğraflarını alabilir.

Kadında androjenler başlıca sürrenaldan ve overlerden salgılanır. Periferik dokularda da androstenedion gibi zayıf androjenlerden testosteron gibi güçlü androjenlere bir miktar dönüşüm olabilir. ***Kadınlardaki başlıca androjenler: 1) DHEA*** (dehidroepiandrosteron) ve bunun sülfat şekli *DHEA-SO_4*tır. Çoğu adrenal korteksten, birazı overlerden salgılanır. Normal kadında serum düzeyi DHEA için 100-800 ng/dL, DHEA-SO_4 için 100-400 mikrogram/dL arasıdır. Görüldüğü gibi DHEA-SO_4 çok daha yüksek miktarlarda bulunur. DHEA ve onun sülfat şekli yakın zamana kadar sadece bir zayıf androjen olarak görülürken son zamanlarda kadında ve erkekte pek çok önemli işlevleri olabileceği anlaşılmıştır. ***2) Androstenedion.*** Kadınlarda fizyolojik düzeyleri 60-200 ng/dL arasındadır. Yarısı adrenal korteksten, yarısı da overlerden salgılanır. Zayıf androjen olmakla birlikte gerek üretim yerlerinde, gerek periferde testosterona dönebilir. ***3) Testosteron.*** En güçlü androjendir. Kadında fizyolojik düzeyleri 20-70 ng/dL arasındadır. Bunun üçte biri over kaynaklı, üçte biri sürrenal korteksi kaynaklı, üçte biri ise androstenedionden oluşmak üzere periferik kaynaklıdır. Testosteronun ancak yüzde biri serbesttir. Geri kalanı SHBG *("sex hormone binding globulin")* başta olmak üzere proteinlere bağlı olarak kanda dolaşır. Androjen fazlalığında SHBG miktarı azalır, böylece serbest testosteron oranı daha da artar. Östrojenler ise SHBG miktarını artırarak serbest testosteron düzeyini düşürür. Şişmanlık ve insülin direnci gibi durumlarda da SHBG düzeyi düşük, bunun için serbest testosteron düzeyleri yüksek olabilir. Bu nedenlerle testosteron tayinleri ile hasta izlenirken total testosteron düzeyi ile birlikte ya serbest testosteron düzeyi, ya da SHBG düzeyi de izlenirse daha açık bir bilgi alınabilir. ***4) 17 alfa-hidroksiprogesteron*** (17α-OHP). Steroid hormon üretiminde bir ara üründür. Konjenital adrenal hiperplazilerin bir çoğunda yüksek düzeylerinin bulunması tanı için yardımcıdır. Kadında daima foliküler fazda ölçülmelidir. Luteal fazda over kaynaklı aşırı 17α-OHP düzeyleri şaşırtıcı olabilir. Foliküler fazda normal değerleri 30-130 ng/dL arasındadır.



Şekil VI.17. Ferriman ve Gallwey'e göre hirsutizmin puanlanması. 9 vücut bölgesinde 0'dan 4'e kadar puanlama yapılır. Puanlar toplanır. 8 puan ve üstü "hirsutizm" tanısı için yeterlidir.

Hirsutizm ile Birlikte Bulunabilen Bulgular ve Hirsutizm ile Seyreden Hastalıklar

Hirsutizm sıklıkla akne ile birliktedir. Bazan akne hirsutizm olmadan tek başına veya androjenik tipte bir saç azalması ile birlikte hiperandrojenizmin belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Akne ve androjenik alopesi cilt yağındaki artış ile birliktedir. Aknenin derecelendirilmesi Tablo VI-8'de verilmiştir. Androjenik alopeside saç azalması verteks ve temporal bölgelerdedir. En sık görülen bir şekil adeta bir taç çizgi şeklinde saç azalmasıdır. Hiperandrojenizm ile birlikte bulunabilen bir başka önemli dermatolojik bulgu acanthosis nigricans'tır. Acanthosis nigricans, ensede, koltuk altı ve kasıklarda, perianal bölgede derinin kabalaşarak kahve rengi-siyah bir renk alması, aradaki kıvrım ve yarıklarla kadifemsi bir görüntü vermesidir. Daha ileri vakalarda üzerinde siğilimsi deri ekleri, çıkıntılar da belirir. Püberte sıralarında başlayan juvenil şekil genellikle polikistik over sendromuna bağlı hirsutizm. insülin direnci ve obezite ile birlikterir (aşağıya polikistik over bahsine bakılması). Bazan geç yaşlardan birden başlayan acanthosis nigricans habis hastalıklarla birlike olabilir. Hirsutizm sıklıkla anovulasyon, oligomenore ve diğer menstrüel siklus bozuklukları ile birlikte olabilir. Tam bir amenore daha ciddi nedenleri düşündürmelidir. Meme atrofisi, kliteromegali, ses kalınlaşması, kas yapısının erkek tipine dönüşmesi gibi bulguların varlığında artık virilizasyon söz konusudrur. Hirsutizm bazan Cushing sendromunun bir belirtisi olabilir. Özellikle ACTH fazlalığı ile seyreden Cushing sendromunda ve fonksione eden sürrenal kanserinde hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi görülür. Ama Cushing'in diğer belirtileri de dikkati çekicidir (Obesite bahsine bakılabilir).

Hirsutizm ile seyreden hastalıklar Tablo VI-9'da özetlenmiştir. Bunlar üzerinde kısaca duracağız.

İlaçlar ve bazı sistemik hastalıklar: İlaçlar arasında anabolik steroidler başta gelir. Bunlar en sık doping amacı ile ve kas geliştirmek için kullanılmaktadır. Aplastik anemide de kullanılabilir. Difenilhidantoin, diazoxide gibi ilâçlar hirsutizm yapabilir. Hipotiroidizm ve anorexia nervosa'da hirsutizm vardır. ama bu daha ziyade lanugo tarzındaki tüylerin artması ile ilgilidir. Cyclosporine ve glükokortikoidlerle yapılan immunospüressif tedavi sırasında da hirsutiz m görülebilir.

Cushing sendromu: Sürrenal androjenlerinin artışına bağlı olarak akne ve hirsutizm sıktır. Oligo-amenore de sıktır. Cushing'in diğer belirtileri (gövdesel şişmanlık, proksimal kas zaafı, cilt inceliği ve stria'lar, kolay çürükler, pletorik yüz, ensede ve supraklaviküler çukurlarda yağ birikimi, osteoporoz ve patolojik kırıklar gibi) dikkati çekici olabilir.

Androjen üretimi yapan tümörler: Seyrek rastlanır, ama ekarte edilmesi gerekir. Over veya sürrenal kaynaklı olabilir. Over kaynaklı olanlar: arrehe-

noblastoma'lar, Leydig-Sertoli hücreli tömürler, hiler hücreli tümörler ve germ hücreli tümörlerdir. Hirsutizm ve diğer hiperandrojenemik şikâyetlerin ani başlaması dikkati çeker. Testosteron düzeyi oldukça yüksektir (genellikle 200 ng/dL nin üstünde). Böyle şüpheli durumlarda iyi bir pelvik ültrasonografi yapılmalıdır. Şüphe devam ediyorsa ultrasonografik inceleme tekrarlanabilir, hattâ laparoskopi yapılabilir. Cushing sendromuna yol açmayarak sadece androjen üretimi yapan sürrenal korteks tümörleri çok seyrektir. Ani başlayan hirsutizm ve virilizm belirtileri ile serumda çok yüksek DHEA-SO_4 düzeyleri dikkat çekicidir. Ültrasonografi ve BT ile görüntülenebilir.

Konjenital adrenal hiperplaziler: En sık görülen 21-hidroksilaz eksikliğidir. Glükortikoid üretimindeki güçlük ACTH salgılanmasının artmasına, bu da kortizol düzeyini normale doğru getirirken korteksten androjen üretiminin artmasına yol açar. Mineralokortikoid üretiminin de kusurlu olduğu tuz kaybeden şekilleri veya tuz kaybetmeyen sadece virilizasyon ile seyreden şekilleri vardır. Klasik şekillerinde kız bebek ortada *(ambiguous)* bir genital yapı ile doğabilir ve heteroseksüel erken püberte gelişir (bir önceki Erken Püberte bahsine bakılması). Bu tabloya dişi pseudohermafroditizm adı da verilir. Erkek çocukta ise izoseksüel yalancı erken püberte söz konusudur. Bu klasik şeklin dışında nonklasik şekliller çok daha sıktır. Burada püberteye kadar önemli bir belirti görülmez. Boy biraz kısa olabilir, özellikle ekstremite kısalığı dikkati çekebilir. Püberte ile birlikte hirsutizm ve diğer androjenik belirtiler dikkati çekmeye başlar. Plazmada 17 alfa-hidroksiprogesteron ve DHEA-SO_4 düzeylerinin yüksekliği dikkati çekebilir. ACTH uyarısına aşırı 17 alfa-hidroksiprogesteron cevabının tanıda önemli olduğunu söyleyenler vardır, ama bu testin sonuçlarını değerlendirmek kolay değildir. 21-hidroksilaz eksikliği dışında 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliğinin de nonklasik şekilleri vardır. Hirsutizmli bir genç kızda hipertansiyon da varsa 11-beta hidroksilaz eksikliği akla gelmelidir.

Abartılı adrenarş: Bazı araştırıcılar bu durumun sık olduğunu söylerler. Normal pübertenin adrenarş döneminde sürrenal androjenleri artar ve aksiller ve pübik kıllanma ortaya çıkar. Bu ACTH salgılanmasındaki artışa bağlı değildir, korteks cevabının artışına bağlıdır. Bazı kimselerde bu cevap artışı aşırı olabilir ve uzun sürebilir. Bunu kanıtlamak güçtür. Glükokortikoidlerle androjenlerin süpresse olması bir dereceye kadar tanıya götürücü olabilir.

Polikistik over sendromu ve benzeri durumlar: En sık görülen hirsutizm nedenidir. Çok sık görülür. Klasik şekli Stein-Leventhal sendromu diye anılır ve hirsutizm, oligo-amenore, obezite ve iki taraflı polikistik overlerden oluşur. Genellikle püberte ile birlikte gelişir. Serumda testosteron, serbest testosteron, androstenedion düzeyleri yüksek, SHBG düşük, LH/FSH oranı 2'nin üstündedir. Bu klasik şekil dışında hafif şekiller çok daha sıktır. Bu sendromun etyopatogenezi iyi aydınlatılmış değildir. Primer fonksiyonel bo-

Tablo VI-8. Akne Lezyonlarının Derecelendirilmesi[x]

Ağırlığı	*Papül ve Püstüller*	*Nodüller*
1. Mikrokomedonal (< 1 mm)	Yok	Yok
2. Komedonal (1 mm)	Yok	Yok
3. Hafif iltihap	Tek tük veya bir kaç	Yok
4. Orta iltihap	Bir kaç veya çok	Bir kaç
5. Şiddetli iltihap	Pek çok ve/veya aşırı[xx]	Çok

(x) 1991 akne tasnifi anlayış birliği konferansının raporuna göre.
(xx) Aşırı tanısı sürekli akıntılar ve nedbeleşmelere dayanır.

Tablo VI-9. Hirsutizme Neden Olabilecek Durumlar.

— İlaçlar: Anabolik steroidler, difenilhidantoin, glükokortikoidler, cyclosporine.
— Anorexia nervosa, malnutrisyonlar, gebeliğin ilk yarısı, juvenil hipotiroidizim, vb.
— Cushing sendromu.
— Androjenik hormon salgılayan tümörler: a) Over kaynaklı b) Adrenal korteks kaynaklı.
— Konjenital adrenal hiperplazilerin özellikle nonklasik şekilleri (21-hidroksilaz eksikliği, 3 beta -hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği, 11 beta-hidroksilaz eksikliği).
— Abartılmış adrenarş.
— Fonksiyonel over kaynaklı hiperandrojenizm (basit şekiller, polikistik over sendromu, hipertekosis).
— İdiopatik (yöresel veya ırki olanlar dahil).

zukluğun overde mi, yoksa hipotalamo-hipofizer sistemde mi olduğu tartışılmaktadır. Hattâ primer bozukluğun sürrenalde olduğunu söyleyenler bile vardır. Kesin olan overde androjen üretiminn artmış olduğu, en azından bazı siklusların anovulatuar geçtiği, hipotalamik GnRH salgılanma "*pulse*"larının değişmiş olduğu ve gene en azından bazı sikluslarda siklus ortası LH zirvesinin gerçekleşmediği gibi bulgulardır. Hiperandrojenizm ile birlikte bulunan en sık durum insülin direncidir. Bunun sebep mi sonuç mu olduğu da tartışmalıdır. İnsülin direnci olan durumlarda acanthosis nigricans (yukarıya bakınız), hipertrigliseridemi, hipertansiyon eğilimi de beklenir. Hiperandrojenizm, hiperinsülinizm ve insülin rezistansı, acanthosis nigricans'tan oluşan sendroma HAIR-AN sendromu adı verilir. Birlikte hipertansiyon ve hipertrigliseridemi de varsa Sendrom X adı verenler de vardır. Bu sendromlardaki insülin direnci çoğu kez aşikâr bir diabet tablosuna yol açmaz, glükoz düzeyi ile uyumsuz bir hiperinsülinizm veya bozulmuş glükoz toleransının hiperinsülinizm ile birlikte olması ile kalabilir. Hiperandrojenizm erkekte dikkati çekmediği için Sendrom X'ın kapsamını geniş tutanlar hiperinsülinizm, insülin direnci ve hipertrigliseridemi ile seyreden bütün vakaları, hattâ esansiel hipertansiyonun önemli bir kısmını bu sendrom içine düşünmek isterler.

Ayırıcı tanıda laboratuar bulguları ve testler: Cushing sendromu şüphesi varsa en kolay ekarte etme yolu bir gecelik dexamethasone süpresyon testidir. Akşam 23.00'de 1 mg dexamethasone ağızdan verilir. Ertesi sabah 8.00-8.30 arasında serumda kortizol düzeyi ölçülür. 5 mikrogram/dL nin altında ise Cushing ekarte edilmiş olur. 5-10 mikrogram/dL arası şüphelidir. Tetkikler ilerletilir. 10 mikrogramın üstü Cushing sendromuna işaret eder.

Serum testosteron düzeyi 250 ng/dL nin üstünde ise tümöral nedenleri ekarte etmek için sürrenal ve pelvik ultrasonografi ilk baş vurulacak görüntüleme yöntemidir. Konjenital adrenal hiperplazilerde genellikle DHEA-SO_4 ve 17 alfa-hidroksiprogesteron yüksekliği dikkati çeker (yukarıya bakınız). Dört gün süre ile günde 1 mg dexamethasone verilerek yapılacak bir süpresyonda androjenlerin normal düzeylere inmesi adrenal kaynaklı oldukları lehinedir. Sentetik ACTH preparatları ile yapılacak uyarı testlerinin fazla faydalı olacağına biz kani değiliz.

Hirsutizm ve ilgili durumların en sık nedeni olan polikistik over sendromunun geniş olarak düşünülmesi gerekir. Testosteron düzeyleri normalin üst sınırlarında olabilir ama serbest testosteron düşük veya SHBG düşüktür. Ağır vakalarda pelvik ültrasonografi ile kistler görülebilir, over çapları geniş ve stromaları artmış bulunabilir. Biz tanıyı kesinleştirmek için 3 aylık bir düşük östrojenli oral kontsraseptif uygulamasından sonra androjen düzeylerini ölçüyoruz, normale gelmişse bu hiperandrojenizmin over kaynaklı olduğunu kabul ediyoruz.

Hirsutizm ile birlikte amenoresi olan kadınlara progestin denemesi de yapılabilir. 5 gün süre ile progestin preparatlarından biri uygun bir dozda verilir. Kesildikten soraki bir hafta içinde mensesin olması amenorenin çok ağır organik nedenlere bağlı olmadığını telkin eder.

ÖZET

Hirsutizm, kadında, bıyık, sakal, meme araları, uyluğun iç yüzleri, sırt, kalçalar ve pubisin üst kısımları gibi beklenmeyen yerlerde terminal kılların artması durumudur. Sıklıkla cilt yağının artışı, akne, androjenik tipte saç dökülmesi ve anovulasyon semptomları ile birliktedir. Bazan akne ön plana geçebilir. Hirsutizmin en sık nedeni olan polikistik over sendromunda vakaların bir kısmında acanthosis nigricans ve obezite de görülebilir. Hirsutizmde anamnez ve fizik muayene ile ilaçlar ve sistemik hastalıklar ekarte edildikten sonra şu olasılıklar araştırılır:

— Cushing sendromu.

— Virilizan over ve sürrenal korteks tümörleri.

— Konjenital adrenal hiperplaziler.

— Abartılı adrenarş

— Polikistik over ve bununla ilişkili sendromlar (HAIR-AN sendromu, Sendrom X, basit over kaynaklı hiperandrojenizm).

JİNEKOMASTİ, GALAKTORE VE DİĞER MEME HASTALIKLARI

Prof. Dr. Ergin SENCER

Jinekomasti

Jinekomasti, erkekte meme guddesinin kadındaki gibi gelişmesidir. Ağrılı veya hassas olabilir. Genellikle iki taraflı olmakla birlikte tek taraflı veya asimetrik de olabilir. Büyüklüğü, meme guddesinin bir düğme gibi palpe edilmesinden normal bir kadın memesine kadar değişebilir ve buna göre I den IV e kadar derecelendirilebilir. Histolojik olarak duktal proliferasyon ve psödolobül oluşumları yanında stromada damar artışı, fibroblast proliferasyonu, hyalinizasyon görülür. Jinekomasti seyrek görülen erkek meme tümörlerinden ve şişmanlardaki sadece yağ infiltrasyonuna bağlı meme büyümelerinden ayırt edilmelidir.

Jinekomasti oldukça sıktır. Bir araştırmada 20-24 yaş arası erkeklerde ve 45 yaşının üstündekilere %35 oranında saptanmıştır. Bunların çoğu I. derecededir. Yani palpe edilen meme guddesinin çapı 2-3 cm yi geçmez. Jinekomastilerin önemli bir kısmı fizyolojiktir. Bunlar yeni doğmuşlarda, pübertede ve yaşlılıkta görülen jinekomastilerdir. Şişmanlıkta görülen jinekomasti, anlayışa göre fizyolojik de patolojik de sayılabilir. Püberte jinekomastisi çok sıktır. Genellikle gudde hassas olarak büyür. 3-4 cm çapına varır, bir yıl içinde geriler. II. dereceyi aşması beklenmez. Seyrek olarak püberte jinekomastisi, belirli bir patolojik durum olmadan, kalıcı bir nitelik kazanabilir ve kozmetik cerrahi girişim gerekebilir. Yaşlılarda da, özellikle kilo alma eğilimi olanlarda, jinekomasti sıktır. Jinekomasti önemli bir hastalığın ilk belirtisi olarak dikkati çekebilir. Onun için fizyolojik dönemler dışında, yani beklenmedik durumlarda ortaya çıkan jinekomastilerde ciddi araştırma yapmak gerekebilir.

Jirekomasti nedenleri Tablo VI-10 da sıralanmıştır. Araştırmaya anamnez ve fizik muayene ile başlanır. Örneğin hikâyesinde simetidin, spironolakton, östrojen preparatları gibi jinekomasti yaptığı açıkça bilinen ilaçlar varsa veya alkolik karaciğer sirozunun anamnez ve fizik muayene bulguları varsa ayrıntılı incelemelere gerek kalmaz. Dikkatli bir testis muayenesi şarttır. Küçük sertçe testisler Klinefelter sendromuna işaret eder. Jinekomasti testis tümörlerinin ilk belirtisi olabilir. Önükoid bulgular hipoganadizmi gösterir.

Tablo VI-10. Jinekomasti Nedenleri.

Fizyolojik
- Yeni doğanlar
- Pübertе
- Yaşlılık
- Obezite

Sistemik hastalıklar
- Karaciğer sirozu
- Malnütrisyon
- Eritici hastalıklar
- Uzun süren açlıktan sonra yeniden beslenme

Endokrin nedenler
- Klinefelter sendromu
- Androjen rezistansı sendromları
- Hipogonadizmler
- Hipertiroidizm
- Hiperprolaktinemi

Tümörler
- Akciğer kanseri
- Adrenal tümörler
- Testis tümörleri
- Nadiren diğer tümörler
- Erkek meme kanseri

İdiopatik

İlâçlar ve Toksinler
- Alkol
- Estrojenler
- Androjenler
- Korionik gonadotropin
- Simetidin
- Antikanser ilaçlar
- Spironolaktonlar
- Digitalis
- Marijuana
- Diazepam
- Etionamid
- Omeprazol
- Trisiklik antidepressanlar
- İsoniazid
- Metildopa
- Ketokonazol
- Fenotiazineler
- Metoklopramid
- Çeşitli narkotikler

Klinefelter Sendromu

Sayısal bir kromozom anomalisidr. Tipik karyogram 47XXY olmakla birlikte 46XY/47XXY mozaik şekli ve 48XXY veya 48XXXY şeklinde de görülebilir. Testisler püberteden önce normal gibi görünürken, püberteden sonra küçük kalmaları, sertçe olmaları ve hassas olmamaları ile dikkati çeker. Bu sertlik tubulus seminiferus'ların gelişmemesine ve onların yerini fibrosisin almasına bağlıdır. Leydig hücrelerinin gelişmesi değişik derecelerde olabilir. Genellikle testosteron üretimi normalin biraz altında kaldığı için, püberte olur ama virilizasyon zayıf kalır. Vakaların %90 ında değişik derecelerde jinekomasti vardır. Jinekomasti püberte ile başlar ve devam eder. Zihni kapasite sınırlı olabilir. Sindaktili gibi somatik anomaliler görülebilir. Bu kimselerde kronik akciğer hastalıkları, diabetes mellitus, meme kanseri, bacak varisleri normal popülasyondan daha sıktır. Azoospermi kural olmakla birlikte 46XY/47XXY mozaik şeklinde fertilite dahi olabilir. Kanda FSH yüksekliği dikkati çeker (Hipergonadotropik hipogonadizm).

Jinekomastide Laboratuar Araştırmaları

Jinekomastinin sebebi anamnez ve fizik muayene ile açıkça ortaya konamıyorsa şu araştırmalar yapılır:

1) PA ve lateral göğüs röntgenleri ile primer veya sekonder akciğer tümörleri araştırılır.

2) Kanda FSH, LH ve testosteron ölçümleri ile hipogonadotropik veya hipergonadotropik bir hipogonadizm olup olmadığı incelenir (Hipogonadizmler bahsine bakılması).

3) Korionik gonadotropinin beta subünitesi (beta-hCG) kanda tayin edilerek trofoblastik tümör aranır.

4) Özellikle hipogonadotropik hipogonadizmi olanlarda prolaktin (PRL) tayini yapılır.

5) Kanda estradiol (E_2) ölçümü yapılır. Çok yüksekse östrojen üreten adrenal ve testiküler karsinomlar düşünülür. Ancak bu tümörlerin ürettiği ve östrojenik aktivitesi olan bir çok hormonun estradiol tayinine girmeyebileceği ve E_2 düzeyinin normal kalabileceği unutulmamalıdır. Onun için şüpheli durumlarda testis ve sürrenallerin ultrasonografi ile araştırılması yararlıdır.

Ağırılı jinekomastide, bir kontrendikasyon yoksa tamoxifen kullanılabilir. Her zaman beklenen yararı vermez. Önemli bir sorun oluşturuyorsa cerrahi düzeltme yapılabilir. Cerrahi sonucu da hayal kırıcı olabilir, onun için deneyimli bir cerrah bu ameliyatı yapmalıdır.

Galaktore

Emzirme dönemi dışında memeden süt gelmesine, yani emzirme dönemi dışındaki laktasyonlara *galaktore* denir. Birden fazla doğum yapmış kadınlarda meme ucundan spontan veya sıvazlama ile bir miktar süt gelebilir ve bunun genellikle patolojik bir anlamı yoktur. Ama hiç doğum yapmamış ve gebelik önleme hapı kullanmamış bir kadında olursa veya amenore, baş ağrısı, görme bozukluğu ile birlikte olursa dikkatle araştırılması gereken bir semptom olarak kabul edilmelidir. Galaktorede süt salgısı spontan olabilir veya meme başı sıvazlanarak sıkıldığı zaman bir kaç damla süt gelebilir. Görünüm süte benzemiyorsa salgıda laktoz ve kazein tayini ile süt vasfı olup olmadığına bakılabilir. Salgı kahverengi veya kanlı ise mammografi, ultrasonografi ile başka meme hastalıkları da araştırılmalıdır. Süt üretimini uyaran başlıca hormon prolaktindir (PRL). PRL fizyolojisine kısaca değinelim.

PRL ön hipofizden salgılanır. Buradaki PRL üreten laktotrop hücreler hipotalamustan salgılanan ve hipofiz sapındaki portal damar sistemi ile ön hipofize ulaşan dopaminin baskılayıcı kontrolu altındadır. Hipotalamik harabiyet, hipofiz sapının bası altında kalması veya kesilmesi PRL salgılanmasının artmasına neden olur. Oysa böyle durumlarda diğer ön hipofiz hormonlarının yetersiz salgılanması söz konusudur. Çünkü onlar genelde hipotalamusun uyarıcı kontrolundadır. Aşırı prolaktin üretiminin bir başka önemli nedeni ise prolaktin üreten hipofiz adenomları (prolaktinoma)dır. Dopaminin en önemli prolaktin baskılayıcısı olduğunu söylemiştik. Dopaminerjik reseptör-

leri bloke eden antipsikotik ilaçların da (phenothiazine'ler gibi) hiperprolaktinemiye yol açması doğaldır. Östrojenler de prolaktin salgılanmasını artırır. Prolaktin sadece süt üretimini uyarmakla kalmaz gonadotropinlerin salgılanmasını da baskılar, böylece hipogonadotropik bir hipogonadizme yol açar (hipogonadizmler bahsine bakılması). Göğüs duvarı ile ilgili patolojiler ve bir çok sistemik hastalıklar ılımlı hiperprolaktinemilere yol açabilirler.

Galaktorede Laboratuar Araştırmaları

İlk yapılacak tayin şüphesiz serumda prolaktin ölçümüdür. Ilımlı yükseklikler de bir kaç tayin yapılmalı ve sürekli bir prolaktin yüksekliği olup olmadığına karar verilmelidir. Serumda 200 ng/mL nin üstündeki yükseklikler çoğu zaman bir prolaktinomaya işaret eder. Daha ılımlı yükselmeler prolaktinomalarda da görülebileceği gibi Tablo VI-11 de gösterilen değişik nedenlere de

Tablo VI-11. Hiperprolaktinemi Nedenleri.

Fizyolojik durumlar
- Gebelik
- Loğusalık
- Uykunun REM evresi
- Memenin emilmesi
- Cerrahi girişimler, travma
- Ağır egzersiz
- İdiopatik

İlaçlar ve toksinler
- Fenotiazinler
- Estrojenler
- Anestetik ilaçlar
- Metildopa
- Narkotikler
- Simetidin
- Butirofenonlar
- Nikotin
- Metoklopramid
- Hidroksizin
- Verapamil
- Trisiklik antidepressanlar

Patolojik durumlar
- Prolaktinoma
- Akromegali
- Hipotalamik hastalık
- Hipofiz sapının basısı
- Hipotiroidizm
- Kronik göğüs duvarı lezyonları (torakotomi sonrası, herpez zoster, mastektomi sonrası, vb.)
- Pseudocyesis (Yalancı gebelik)
- Karaciğer sirozu
- Üremi
- Medulla spinalis hasarı

bağlı olabilir. Sebat eden ve kolay açıklanamayan bir hiperprolaktinemide bir prolaktinomayı ve hipotalamik harabiyet yapan veya hipofiz sapına bası yapan bir patolojiyi araştırmak için sella bölgesinin BT veya MR tetkiki yapılmalıdır. Bir cok galaktorenin normoprolaktinemik ve idiopatik olduğu da unutulmamalıdır. Her hiperprolaktinemi, hattâ normoprolaktinemik galaktore bromokriptin veya benzeri dopamin agonistleri ile düzeltilebilir. Ancak altta yatan patolojinin belirlenmesi ve göz önüne alınması önemlidir.

Fibrokistik Meme Hastalığı (Displastik Meme Hastalığı, Selim Meme Hastalığı)

Sık görülen bir durumdur. Özellikle 30-50 yaş arasındaki kadınlarda sıktır. Menopozdaki kadınlarda da görülebilir ama oldukça seyrektir. Normal olarak kadınlarda siklusun foliküler evresinde östrojen etkisiyle memede proliferatif değişiklikler, luteal evrede ise sekretuar değişiklikler egemendir. Menses sırasında involüsyon, yani bu değişikliklerin gerilemesi söz konusudur. Kadınlar bu fizyolojik değişiklikleri adet öncesine yakın memelerde bir dolgunluk ve hasasiyet şeklinde hissedebilirler. Mensesin başlaması ile bunlar kaybolur. Bu siklik değişikliklerdeki aksamalar, meme epitelinde selim değişmelere, makroskopik ve mikroskopik kistler oluşumuna, fibrosise ve duktal epitel hiper-plazilerine yol açabilir. Buna hastalık ismini uygun görmeyenler *"meme displazisi"* deyimini de kullanırlar.

Klinik olarak memede bir kitle bulunması hekime başvuru nedeni olabilir. Bu kitle genellikle hassastır ve koltuk altına yayılan ve çok şiddetli olmayan bir ağrı vardır. Bazen kitle hastanın dikkatini çekmez, ağrı şikâyeti ön planda olur. Kitlenin volümünde hızlı değişiklikler olur. Adet öncesi rahatsızlık hissi, ağrı ve şişkinliğin çapı artar. Meme ucunda bir akıntı olabilir. Kitleler değişik boyutlarda mültipl olabilir, tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Kitlelerin ağrılı oluşu, çaplarının hızlı değişebilmesi meme kanserinden ayırımda önemlidir. Mammografi, ultrasonografi tanıda yardımcıdır. Kuşkulu durumlarda biopsi yapmaktan çekinmemelidir. Kendi kendine küçülmeyen iri kistler ponksione edilerek aspire edilebilir. Tekrar dolarlarsa geniş olmayan cerrahi bir girişim ile çıkarılabliir. Hastalara gece gündüz uygun sütyenler giymesi, fazla çay, kahve içmemeleri tavsiye edilmelidir. B_6 ve E vitamini yararlı olabilir. Çok ağırılı olan durumlarda nahoş etkileri fazla olan danazole kullanılabilir.

Meme Kanseri

Kadında en sık görülen kanser meme kanseridir. Kuzey yarıkürede ve gelişmiş ülkelerde daha sıktır. Amerika Birleşik Devletlerinde her sekiz veya dokuz kadından birinin yaşamının bir döneminde meme kanserine yakalanacağı tahmin edilmektedir. Ülkemiz için bu her 11 kadından biri gibi söylenebilir. Beyaz ırkta sarı ve siyah ırktan daha sıktır. Yaşla insidens artar. Meme

kanserli hastalarda ortalama yaş 60-61 arasındadır. İlk doğumu geç yapmış olmak, kız kardeşde veya annede meme kanseri bulunması, menopoza 50 yaşından sonra girmiş olmak, 12 yaşından önce menarş olması risk faktörü sayılır. Bir memede kanser gelişmesi diğer meme için risk getirir. Fibrokistik meme hastalığının bazı şekilleri (kuvvetli epitel hiperplazisi, papillomatosis, proliferatif değişiklikler olan şekiller) de risk faktörü olarak kabul edilir. Menopozdan sonra estrojen replasmanı uygulanması meme kanseri sıklığını çok hafif de olsa artırabilir. Bunun dışında bir çok kesinleşmemiş risk faktörleri bildirilmiştir. Risk faktörleri Tablo VI-12 de verilmiştir. Ancak meme kanserlerinin yüzde doksanında bu sayılan risk faktörlerinin hiç biri bulunmayabilir.

Klinik Belirtiler ve Bulguları

İlk başvuru belirtisi en sık olarak memede bir kitledir. Genellikle hasta tarafından fark edilir. Bu kitle selim veya habis olabilir. Selim kitleler kistler ve fibroadenomlardır. Bunlar gergin ve düz kenarlıdır. Kistler fibrokistik hastalığın bir parçası olduğu için genellikle heterojen bir nodülarite ile birliktedir. Memenin hassas ve ağrılı oluşu, koltuk altına vuran ağrıların bulunuşu, selim bir duruma, yani fibrokistik hastalığa işaret eder. Ancak meme kanserinde de başından itibaren ağrı şikâyeti, seyrek de olsa olabilir ve fibrokistik hastalık ile birlikte meme kanseri bulunabilir. Habis meme hastalıklarında da, selim meme hastalıklarında da meme ucundan akıntı gelebilir. Ama daha sık olarak selim duktal ektazilerin veya kistlerin işaretidir. Hattâ akıntının kanlı olması da habaseti göstermez, kanserde olabileceği gibi selim intraduktal papillomada da görülebilir. Meme başı erozyonları veya ekzemaya benzer lezyonlar memenin *Paget hastalığına* bağlı bir habaseti gösterebilir. Memede eritem ve ödem iltihabi meme hastalıklarından olabileceği gibi iltihabın eklendiği bir karsinom (mastitis carcinomatosa) olabilir. Lokal deri çekilmeleri, meme başının çekilmesi geçirilmiş mastitise veya fibrokistik meme hastalığına bağlı olabileceği gibi kanserin işareti de olabilir.

Bazen hasta aşikâr habaset belirtileri ile gelir. Memede kitle ile birlikte

Tablo VI-12. Meme Kanseri İçin Risk Faktörleri

- Beyaz ırktan olmak
- İlerleyen yaş
- Annede veya kız kardeşde meme kanseri (özelilkle premenopozal)
- Öteki memede kanser
- Bazı tip displastik meme hastalığı
- Endometrium kanseri geçirmiş olmak
- 12 yaşından önce menarş
- 50 yaşından sonra menopoz
- İlk gebeliğin 35 yaşından sonra olması

koltuk altında adenopatiler vardır. Deri infiltre olabilir. Bazen belli bir alanda deri infiltrasyonu ve buna bağlı deri sertleşmesi dışında baska belirti olmayabilir. Daha seyrek olarak da hasta belirli bir meme kitlesi olmadan adenopati ile veya uzak bir metastaz ile hekim karşısına çıkmış olabilir. Meme yakınması ile gelen hastaların çoğunda bu yakınmalara selim durumlar yol açmış olmakla birlikte, her vakada meme kanseri dikkatle aranmalı, hasta takibe alınmalıdır.

Tanı Testleri

Mammografi yararlı bilgiler verebilir. Ancak gençlerde meme dokusu yoğundur ve mammografi lezyonu atlayabilir. Mammografinin önemli bir yararı klinik olarak palpe edilemeyen, ama mammografide en azından şüphe uyandıran lezyonların biopsisi için işaret koyma imkânı vermesidir. Şüphe edilen lezyonun kenarına bir iğne veya çengel yerleştirilir ve iki yönlü mammografi ile cerrahın uygun yerden biopsi yapması sağlanır.

Ultrasonografi kistik lezyonları solid lezyonlardan ayırmada çok yararlıdır. Bazan kistik lezyonların içindeki nadir bir karsinomayı da kist içinde düzensiz bir kitle olarak gösterebilir. Palpabl tümörler ultrasonografide kist olarak belirmişse iğne aspirasyonu yapılmalıdır. Kansız çıkan sıvılara sitolojik inceleme şart değildir. Bir palpabl kist boşaltıldıktan sonra tekrar doluyorsa çıkartılmalıdır.

İnce iğne aspirasyon sitolojisi yararlı bilgiler verebilir. Memedeki kitle 22 gauge'lik bir iğne ile aspire edilir ve deneyimli bir patolog tarafından sitolojik olarak incelenir. Derin lezyonlara ulaşmak güç olabilir. Yanlış pozitiflik oranı çok düşüktür, ama yanlış negatiflik oranı %10 dolayındadır. Nefatif sonuç alındığı zaman klinik, mammografik ve ültrasonografik sonuçlar birlikte değerlendirilir.

Şüphesiz en güvenilir tanı testi ***açık eksizyonal biopsidir***. Yukarıdaki testler tam tatmin edici bir sonuç vermemişse bu biopsiyi yapmakta tereddüt etmemelidir.

Tarama Testleri ve Programları

Erken tanı prognozu çok etkiler. Onun için asemptomatik kadınlarda fizik muayene veya mammografi gibi testlerle tarama programları önerilmiştir. İyi sonuç almak için hem fizik muayene, hem mammografi yapılmalıdır. Bu taramalar 20-40 yaş arası kadınlarda 3 yılda bir; 40 yaşının üstünde her yıl olarak tavsiye edilmektedir. Bunların maliyetini ve ülke koşullarında ne derece yaygın uygulanabileceğini göz önüne almak gerekir. Koşulların uygun olduğu (hasta ve hekim bakımından) durumlarda bütün kadınlarda 35-40 yaşın arasında, sonraki değerlendirmelerde temel alınacak bir bazal mammografi yaptırılır. Kırk yaşından sonra her iki yılda bir, 50 yaşından sonra her yıl fizik muayene ve mammografi tekrarlanır. Riski fazla olanlarda

(Tablo VI-12) 6 ayda bir fizik muayene, her yıl mammografi yapılabilir. Yirmi yaşından itibaren kadınları ayda bir defa kendi memelerini muayeneye teşvik etmek ve bunu nasıl yapacaklarını kitle eğitim programları ile öğretmek beklenen yararı sağlamamış görünmektedir. Ayrıca sürekli bir korku hali de yaratabilir.

Evreleme

Evreleme, tümör çapı, rejional lenf düğümlerinin tutulması, uzak metastazlara göre yapılır. 1988 de *"American Joint Comittee on Cancer"* in evreleme şeması yaygın olarak kullanılmaktadır ve çeşitli merkezler arasında anlaşmayı kolaylaştırmaktadır (Tablo VI-13).

Patolojik Tipleri

Meme kanserlerinin % 70-80 i infiltratif duktal kanserlerdir. Geri kalanları medüller, tübüler, müsinöz (kolloid), papiller, invazif lobüler, noninvazif intraduktal veya in situ lobüler'dir. Bunların dışındaki epidermoid, adenoid kistik, juvenil, sudorifer kanserler çok seyrektir.

Meme kanserinde hücre içinde estrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı veya yokluğu tedavide ve takipte çok büyük önem taşır. Tümör hücrelerinde estrojen reseptörlerinin varlığı bu kanserin hormonal müdahalelere cevap verme olasılığının % 60 olduğunu gösterir. Bu reseptörler yoksa bu olasılık sadece % 5 dolayındadır. Bu açıdan progesteron reseptörleri daha da anlamlıdır. Bu reseptörlerin kantitatif olarak tayini daha doğru bilgiler verir. Biopsi kitlesi yeterli değilse immunohistokimyasal yöntemlerle kalitatif değerlendirme yapılır. Hormonal girişimler hem küratif, hem paliatif tedavide büyük önem taşır (Tablo VI-14). Uygun tedavi seçimi için bu tayinlerin yararı büyüktür.

Tedavi

Tedavi küratif ve paliatif olarak ele alınmalıdır. Küratif tedavi I ci ve II ci evredeki hastalar için hedef alınır. Paliatif tedavi III ve IV cü evredeki hastalar ile daha önce küratif tedavi denenmiş fakat uzak metastazlar veya çıkarılamayacak lokal residivlerle nüks etmiş hastalar içindir.

Küratif tedavide seçilecek yöntem total mastektomi artı aksiller lenf düğümlerinin diseksionudur. Memesinin kalmasında ısrarlı olan hastalara tümörün çıkarılması artı radyoterapi uygulanabilir. Çoğu hastalara bu tedavilere ek olarak "adjuvan" bir tedavi de uygulanır. (Tablo VI-14). Bu adjuvan tedavi hastanın premenopozal veya postmenopozal dönemde oluşuna, tümör hücrelerinde estrojen reseptörlerinin bulunup bulunmamasına ve aksiller ganglionlarda metastaz olup olmamasına göre ya hormonal tedavi ya da kombine kemoterapi olarak seçilir.

Tablo VI-13. Meme Kanserinde TNM Evrelemesi[x]

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N önemi yok	M0
IV	T önemsiz	N önemsiz	M1

Tümör Büyüklüğü (T)

TX Primer tümör değerlendirilemiyor
TO Primer tümöre ait bulgu yok
Tis İn situ karsinom
T1 Tümörün en geniş çapı 2 cm veya altında
T2 Tümör 2 cm den büyük 5 cm den küçük
T3 Tümör 5 cm den büyük
T4 Tümör çapı ne olursa olsun göğüs duvarına veya deriye direkt infiltrasyon var

Bölgesel Lenf Düğümleri (N)

NX Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
NO Bölgesel lenf düğümlerine metastaz yok
N1 Aynı tarafta metastazlı, hareket ettirilebilir lenf düğümleri var
N2 Aynı tarafta birbirine veya çevreye yapışmış metastazlı lenf düğümleri var
N3 Aynı tarafta internal mammer lenf düğümlerine metastaz

Uzak Metastazlar (M)

MX Uzak metastazların varlığı değerlendirilemiyor
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz veya metastazlar var (aynı tarafta supraklaviküler lenf düğümüne metastaz dahil)

(x) "American Joint Committe on Cancer"in 1988 de yayımlamış olduğu ve yaygın kullanılan sistem.

Paliatif tedavilerde duruma göre radyoterapi, hormonal tedaviler ve kombine kemoterapi ya tek tek, ya da bir arada uygulanabilir. Daha ayrıntılı tedavi için "Teşhisten Tedaviye, 9 cu Baskı, Filiz Kitabevi, İstanbul"a bakılabilir. Meme kanserinde 5 yıllık ortalama sürvi oranları I ci evrede %80, II ci evrede %65, III cü evrede %40 ve IV cü evrede %10 dolayındadır.

Tablo VI-14. Adjuvan Tedavi Olarak Hormonal Tedavinin veya Sitotoksik Kemoterapinin Seçilmesinin Sonuçlarının Karşılaştırılması.

Seçilen Tedavi	*Riskin Azalma Oranları (%)*	
	Nüks Riski	*Ölüm Riski*
Tamoxifen[x]	25	17
< 50 yaş	12	6
> 50 yaş	29	20
Ooferektomi (< 50 yaş)	26	25
Kemoterapi	28	17
< 50 yaş	36	24
> 50 yaş	24	13

(x) Burada verilen sayılar bir çok çalışmanın sonuçlarının meta analizi ile elde edilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda tamoxifen kullanma süresi 1-2 yıldır. Ravdin PM den alınmıştır. (Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1995).

Erkek Meme Kanseri

Nadirdir ve genellikle 50 yaşının üzerinde görülür. Meme başının altında ağrısız bir sertlik halinde ortaya çıkar. Tanı konduğu zaman genellikle tümör de yayılmıştır. Tedavi kadındaki meme kanserine benzer.

Memenin Paget Kanseri

Bu aslında infiltran duktal karsinomdur. Klinik olarak farklılığı kitle ile değil, meme başı çevresinde kaşıntı ve yüzeysel erozyonlarla ortaya çıkmasıdır. Egzema veya bakteriel infeksiyon sanılarak tanıda gecikilmezse prognoz oldukça iyidir. Bu aşamada aksiller ganglionlarda metastaz ihtimali çok düşüktür. Ama kitle oluştuktan sonra metastatik ganglionlar çıkar ve prognoz kötüleşir.

Gebelik ve Emzirme Sırasında Meme Kanseri

Üç bin gebelikte bir meme kanseri görülebilir. Memede zaten mevcut değişiklikler nedeniyle erken fark edilmesi zor olabilir. Aksiller ganglionlar tutulduğu zaman ise 5 yıllık sürvi yüzde otuzlara iner. Tedavi kuralları değişik değildir.

Memenin Bazı İltihabi Hastalıkları

Duktal ektazi; atrofik memeli yaşlı kadınlarda görülür. Meme başının altındaki kanallar genişler, hücre artıkları ile dolar, zaman zaman ağrılı olarak şişebilir, meme başından kanlı da olabilen akıntı gelebilir, meme başı cerrahi olarak çıkartılmalıdır.

Yağ nekrozu; bazan hafif travmalardan sonra bile görülebilir, ağrılı bir kitle palpe edilebilir, bazen kanserden ayırmak için biopsi yapılmak gerekir.

Torakoepigastrik venaların trombozu ve derialtı flebiti ***(Mondor hastalığı)***; bazen travmadan sonra, bazen nedensiz ortaya çıkar, memenin dış yarasında ip gibi oluşumlar, genellikle ağrılı olarak ele gelir, tedavi gerekmez, bir yıl kadar sürebilir.

Sarkoidoz, eozinofilik granüloın, amiloidoz, bazen meme dokusunu, bazen meme derisini tutabilir.

Memenin akut iltihapları meme abseleridir, bazan ***mastitis carcinomatosa*** ile karışabilir.

ÖZET

JİNEKOMASTİ

Jinekomasti, erkekte memenin kadındaki gibi glandüler gelişmesidir. I den IV e kadar derecelendirilebilir. Jinekomasti fizyolojik, patolojik ve ilaç veya toksinlere bağlı olabilir. Yeni doğmuşlarda, pübertede ve yaşlılıkta fizyolojik jinekomastiler sıktır. Bir pürberte jinekomastisi 1-2 yıl içinde gerilemiyorsa veya III cü ve IV cü derecelerde ise Klinefelter sendromu, androjen duyarsızlığı sendromları ve diğer hipogonadizmler gibi endokrin nedenler aranır. Daha sonra ortaya çıkan jinekomastiler sistemik hastalıkların veya bronş tümörü, sürrenal tümörü ve testis tümörü gibi hastalıkların belirtisi olabilir. Bir jinekomasti vakasında neden kolaylıkla ortaya konamıyorsa, "idiopatik" demeden önce dikkatli araştırmalar yapmak gerekir (Tablo VI-10 a ve metinde jinekomastide laboratuar araştırmaları bahsine bakınız).

GALAKTORE

Emzirme dönemi dışında memeden süt gelmesi durumudur. Birden fazla doğum yapmış kadınlarda meme ucundan spontan veya sıvazlama ile bir miktar süt gelebilir ve bunun hiç bir patolojik anlamı olmayabilir. Galaktore doğurn yapmamış bir kadında ise veya birlikte amenore, baş ağrısı, görme bozukluğu gibi belirtilerden biri varsa önemle ele alınmalıdır. Bir galatorenin, *hiperprolaktinemi* ile birlikte olup olmadığı öncelikle araştırılır. Hiperprolaktinemi durumunde nedene yönelik araştırmalar yapılır (Tablo VI-11 ve metinde galaktorede laboratuar araştırmaları bahsine bakınız). Şu üç önemli durumun bulunmadığına karar verilmelidir: 1) prolaktin üreten hipofiz adenomu (prolaktinoma). 2) hipofiz sapının bası altında kalması veya kesilmesine yol açan durumlar. 3) hipotalamik harabiyet.

DİSPLASTİK MEME HASTALIĞI (FİBROKİSTİK MEME HASTALIĞI)

30 50 yaş arasındaki kadınlarda sık görülen bir durumdur. Memede kistik değişiklikler, duktal epitel hiperplazileri ve fibrosis vardır. Genellikle hastalar hassas, ağrısı bazen koltuk altına vuran, kistik meme kitlesi veya kitleleri ile baş vurur. Meme ucundan akıntı gelebilir. Klinik veriler, mammografi ve ultrasonografi bulguları ile tanı kesinleştirilemiyorsa biopsiden çekinmemelidir. İri kistler ponksione edilerek boşaltılabilir.

MEME KANSERİ

Kadında en sık görülen kanserdir. En sık memede bir kitle olarak hekimin karşısına gelir. Erken tanının prognoz açısından çok önemi vardır. Erken tanı için her çaba sarf edilmelidir. Ekonomik şartların elverişli olduğu durumlarda, 20-40 yaş arasındaki kadınlarda üç yılda bir, 40 yaşın üstündeki kadınlarda her yıl (özellikle riski yüksek olan kadınlarda, bakınız tablo VI-12) fizik muayene ve mammografi ile tarama yapılması yararlıdır. Tanıda en kesin sonuç veren yönlem açık eksizyonal biopsidir. Meme kanserinin tanı, ayırıcı tanı ve evrelemesi için metne bakınız.

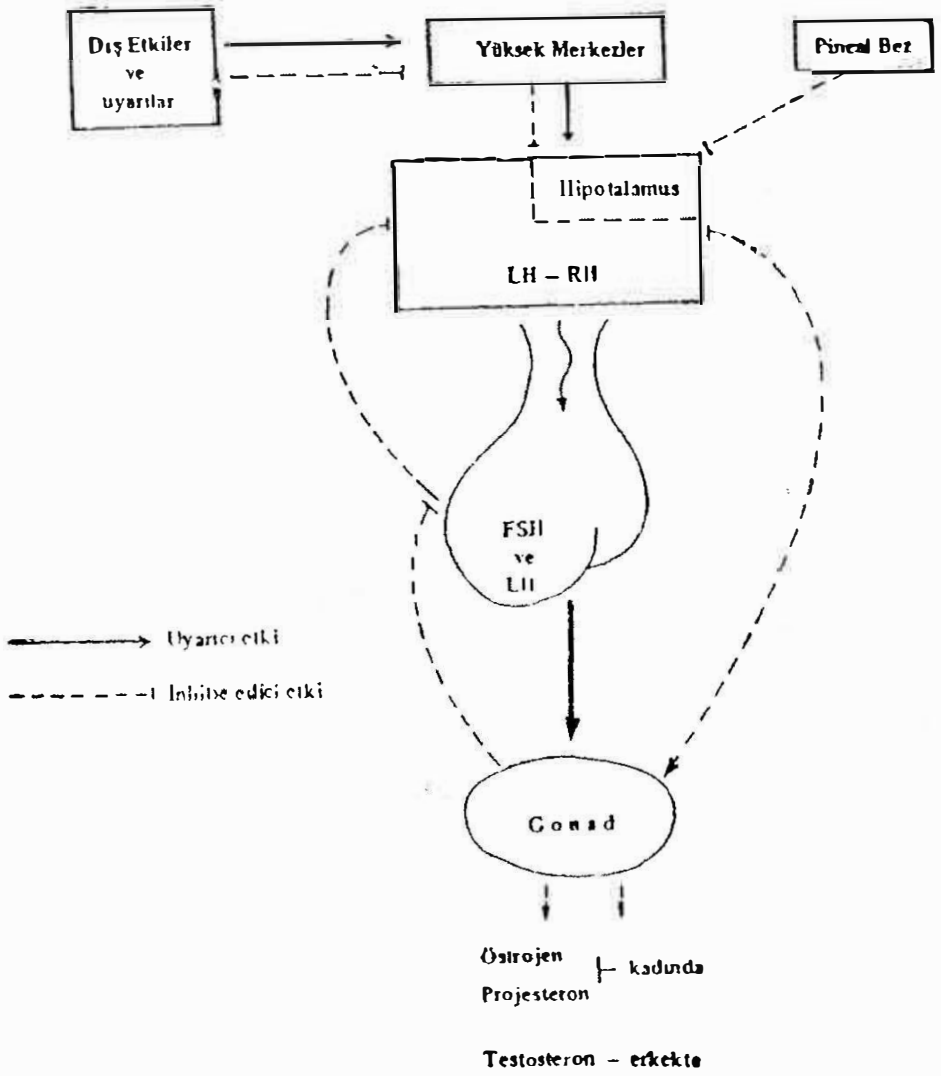
İMPOTANS VE İNFERTİLİTE

Prof. Dr. Ergin SENCER

İMPOTANS

İmpotans, cinsel birleşme eylemini gerçekleştirmek için yeterli ereksiyonun olmayışı veya cinsel birleşme eylemi boyunca devam edememesi demektir. Oldukça sık rastlanan bir durumdur ve ilerleyen yaşla artar. 65 yaşının üzerindeki erkeklerde sıklığının % 25 dolayında olduğu söylenebilir. İlerleyen yaşla artması ateroskleroti̇k damar hastalıkları gelişmesine, antihipertansif ilaçların daha sık kullanılmasına, diabetes mellitus gibi kronik hastalıkların daha sık görülmesine bağlıdır. Erkeklerde kadınlardaki menopoza (yani gonad fonksiyonlarının belirli bir yaşta fizyolojik olarak durması) benzer bir andropoz söz konusu olmamakla birlikte ilerleyen yaşla seksüel fonksiyon kusurları artar ve bu kusurların başında da impotans gelir. Normal bir erkekte ***ereksion*** için hormonal ortamın uygun olması, somatik ve otonom sinir sisteminin sağlam olması. yeterli bir vazodilatasyonla püdental arterlerden gelen kanın corpus cavernosum'lardaki sinüzoidleri doldurup şişirmesi, ve nihayet venöz reziztansın artarak bu gelen kanın dönüp geri gitmesinin engellenmesi gerekir. Bulbokavernöz ve istiokavernöz kasların kasılması penisin sertliğini daha da artırır. Bu sürecin gelişmesinde nitrik oksid başta olmak üzere vazoaktif intestinal peptid (VİP), asetilkolin, prostagladinler gibi doku hormonları ve haber ileticileri önemli aracılardır.

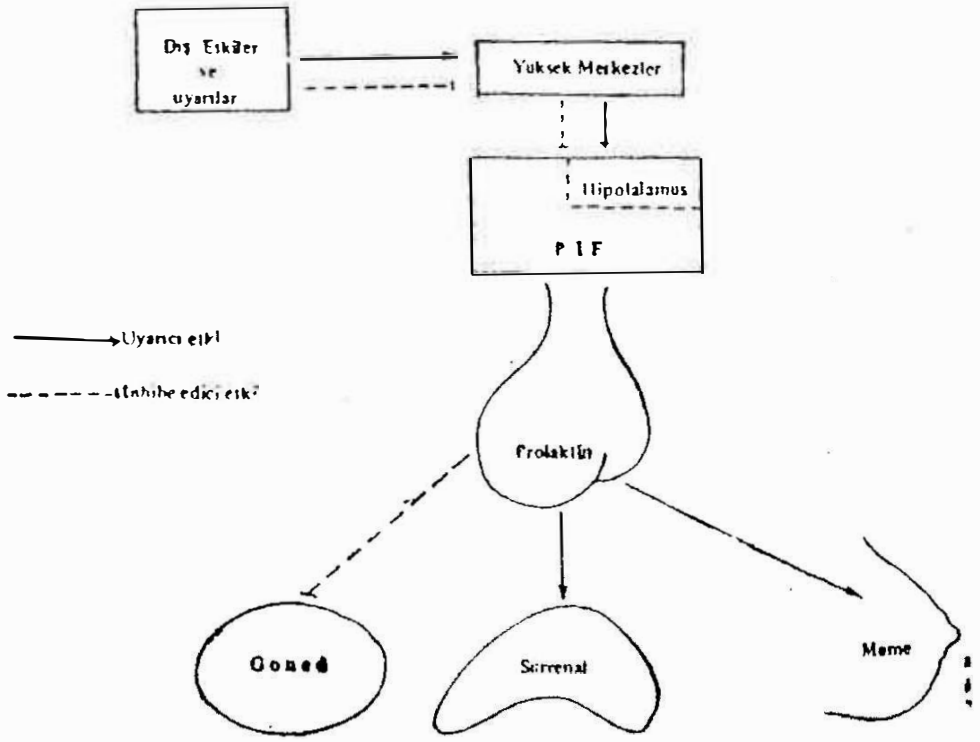
Bir impotans karşısında öncelikle *libido*'nun devam edip etmediği araştırılmalıdır. Libido cinsel istek demektir. Cinsel davranış sapmaları dışıda bu istek karşı cinse yönelmiştir. Hİpotalamo-hipofizer nedenlerle veya doğrudan testislerdeki bir kusurla gelişen testosteron eksikliğinde libido azalır veya kaybolur (Şekil VI.18). Testosteron eksikliği püberteden çok sonra gelişmişse. alışkanlığa bağlı olarak, libido bir süre devam edebilir. Hipotiroidizm, hipokortisizm, Cushing sendromu gibi endokrin hastalıklarda veya karaciğer hastalığı, üremi gibi kronik sistemik hastalıklarda gelişebilen impotansta da libido azalmıştır. ***Psikojenik impotans***'ta libido artmış, azalmış veya değişmemiş olabilir. *Vasküler* veya ***nöropatik impotans***larda, ***antihipertansif tedavi*** başta olmak üzere ereksionu zorlaştıran ilaçlarla tedaviye bağlı impotanslarda libido devam eder. Nöropatik impotans çeşitli nörolojik hastalık-



Şekil VI.18. Gonadotropik hormonların salgılanmasının ayarlanması. LH-RH: gonadotropin salıcı hormon. FSH: follikülleri stimüle eden hormon. LH: lüteinizan hormon.

larda görülmekle birlikte en sık nedenlerden biri diabetes mellitustur. Vasküler impotansın ise sık nedeni aterosklerotik hastalıktır (Tablo VI-15). *Kadında* impotans söz konusu olmamakla birlikte libido kaybı oldukça sıktır. Kadında libido kaybının (frijidite) en sık nedeni psikojenik olmakla birlikte, bu karara varmadan önce, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, hipokortisizm ve kronik sistemik hastalıklar ekarte edilmelidir.

Libidonun devam ettiği bir ereksion kaybında arteryel bozukluklar, venöz kaçaklar, nöropatik kusurlar ve nihayet psikojenik sebepler araştırılmalıdır (Tablo VI-15). Bunların yanında özellikle antihipertansifler olmak üzere ilaçlar akla gelmelidir. Hastaya geceleri sabaha karşı spontan ereksiyonları olup olmadığı, mastürbasyon yapıp yapmadığı sorulur. Bu durumlarda ereksion oluyorsa, psikonejik impotans ön planda düşünülür. Ereksiyon kaybı bir zaman içinde ve tedrici olarak gelişmişse organik olma ihtimali güç kazanır.



Şekil VI.19. Prolaktin salgılanmasının uyarılması ve etkileri. PIF: prolaktini inhibe eden faktör (dopamin ?).

Ereksiyona rağmen ejekülat azlığı veya olmayışı; androjen eksikliğini veya ***retrograd ejakülasyonu*** düşündürür. Retrograd ejakülasyon, prostat rezeksiyonuna bağlı olarak genişlemiş mesane boynu ve üretra zedelenmesi sonucu, diabetik nöropatiler veya diğer nöropatiler sonucu, sempatolitik ilâçlar veya çeşitli nedenlere bağlı pelvik pleksus zedelenmesi sonucu ortaya çıkmış olabilir. Koitus sonrası alınan idrar örneğinde sepermatozoonların görülmesi tanıyı koydurur. ***Erken ejakülasyon*** *(ejaculatio praecox)* sık rastlanan bir şikâyettir. Anksieteye, aşırı arzu ve heyecana, seyrek ilşikiye bağlı olabilir. Gerçek bir erkenlik söz konusu olmadığı halde seks arkadaşını iyi tatmin edemediği kuruntusundan kaynaklanabilir. Gerçek ve kronik bir erken ejakülasyonun tedavisi güçtür.

Klinik Bulgular

Önce iyi bir anamnez alınır. İmpotansın süresi, gelişmesi, derecesi belirlenir. Yukarıda belirtilen noktalar (sabaha karşı spontan ereksiyonlar olup olmadığı, mastürbasyon yapıp yapamadığı, libidonun devam edip etmediği) not edilir. Bilinen bir hastalığı olup olmadığı, özellikle diabetes mellitus, hipotiroidizm, hipokortisizm, hiperlipidemi ve aterosklerotik hastalığın diğer belirtileri (koroner kalp hastalığı gibi), kronik akciğer ve böbrek hastalıkları, nörolojik hastalıklar, alkol alışkanlığı, pelvis ile ilgili travmalar ve cerrahi müdahaleler, çeşitli intoksikasyon ihtimalleri açısından mesleki durumu dik-

katle soruşturulur. İlaç hikayesi çok önem taşır. Özellikle antihipertansif ilaçlar impotansın en sık nedenlerindendir.

Fizik muayene sırasında sekonder seks karakterlerine bakılır. Son zamanlarda sakal uzama hızında bir değişiklik olup olmadığı not edilir. Testis hacımları kaydedilir. Peyronie hastalığı (corpus cavernosum'da fibrosise bağlı penis deformasyonu) açısından bakılır. Dikkatli bir nörolojik ve vasküler muayene yapılır, orta yaş ve üzerindeki hastalarda prostat muayenesi de yapılmalıdır.

Laboratuar Bulguları

Kan sayımı, serum lipid profili, serumda glükoz ve kreatinin tayinleri, karaciğer enzimleri tayini rutin olarak yapılır. Endokrinolojik olarak testosteron, prolaktin, T_4 ve TSH tayinleri yapılır. Klinik şüphe varsa adrenal fonksiyonlar araştırılır. Testosteron ve prolaktin düzeyleri anormal ise endokrin incelemeler genişletilir.

Özel Araştırmalar

Bu araştırmalar hasta ile konuşarak planlanmalıdır. Çok ayrıntılı ve invazif tedavileri baştan kabul etmeyen hastaya bir vakum cihazı verilebilir. Ancak genel olarak önce bir vazoaktif ilaç injeksionu (prostaglandin E_1, papaverin veya kombinasyonlar) yapılır. Yeterli ereksiyon oluyorsa vasküler sistem sağlam demektir ve daha ayrıntılı vasküler incelemelere gerek kalmaz. Psikojenik impotansı ayırmak için, uykudan önce penise bağlanacak bir cihazla gece uykusu boyunca spontan ereksiyonların sayısı ve derecesi kaydedilebilir *(nocturnal penile tumescence testing)*. Ayrıntılı vasküler incelemeler için kavernöz arterlerdeki akım ultrasonografi ile araştırılabilir, pelvik arteriografi yapılabilir, venöz kaçakları araştırmak için de kavernozometri ve kavernozografi uygulanabilir. Bu çeşit testler vazoaktif ilaç testine cevap vermeyen ve cerrahi vasküler girişim planlanan hastalara saklanmalıdır.

Tedavi

Piskojenik impotansta, durum akutsa ve derine yerleşmemişse (yeni evlilerde görüldüğü gibi) tecrübeli bir hekimin danışmanlığı ile sorun çözülebilir. Yerleşmiş durumlarda o konuda deneyimli psikiatrların cinsel davranış tedavisine baş vurulmalıdır. Androjen yetersizliğinde Sustanon 250 mg haftada birim. injekte edilebilir. Hiperprolaktinemide bromocriptine tedavisi veya duruma göre cerrahi girisim uygulanabilir. Diğer endokrin bozukluklarda ve sistemik hastalıklarda altta yatan hastalığa yönelik tedaviler önem kazanır. Nöropatik ve vasküler impotanslarda (diabetik impotans dahil) penise vazodilatatör madde injeksionları, vakum cihazları, elverişli durumlarda vasküler cerrahi girişimler ve nihayet çeşitli tiplerdeki penis protezlerinden biri, hasta iyice bilgilendirilerek ve hasta ile tartışılarak, uygulanabilir.

İNFERTİLİTE

Evli çiftlerin, yaklaşık olarak, beşte birinin çocuğu olmamaktadır. Böyle bir durumda kusur üçte bir oranında erkekte, üçte bir oranında kadındadır; geri kalanlarda ise ya her iki eşte de kusur vardır ya da kusurun nerede olduğunu bulmak mümkün olmaz. Geniş bir belirleme ile söylersek, evli bir çiftin, korunmadıkları halde 2 yıl içinde çocukları olmamışsa, bu çiftin araştırılması gereken bir infertilite sorunu vardır.

Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesindeki en sık görülen bulgu semen kalitesindeki bozukluklardır. Spermatogenezde çoğu zaman aydınlatılamayan nedenlerle oluşmuş bir hata söz konusudur. Testisin testosteron üretimi normal olmakla birlikte spermatogenez yetersizdir. Semende sperm sayısı 20,000,000/mL nin altında ise ***oligospermi***, hiç sperm yoksa *azoospermi* söz konusudur. Sperm sayısı yanında spermin hareket yeteneği de önemlidir. Erkek inferlititesinin nedenleri Tablo VI-16 da sıralanmıştır.

Klinik Bulgular

Daha önce geçirilmiş ve testislere hasar vermesi muhtemel infeksiyonlar (kabakulak gibi, çeşitli nedenlere bağlı epididimitler gibi), travmalar, ameliyatlar (kriptorşidizm ve torsion ameliyatları vb), çalışma çevresi (aşırı ısı), gördüğü önemli tedaviler (kemoterapi, radyoterapi), kullanmış olduğu ilaçlar (anabolik stroidler, fenitoin, sulfasalazin vb.) dikkatle soruşturulur. Cinsel ilişki alışkanlıkları, ilişki sıklıkları ve zamanları, daha önceki birlikteliklerden çocuk olup olmadığı araştırılır. Geçirmiş olduğu hastalıklar ve ameliyatlar (örneğin fıtık tamiri sırasında vas defe-ense veya testis kan akımına zarar verilmiş olabilir, diabetik hastada retrograd ejakülasyon olabilir) hakkında bilgi alınır.

Fizik muayenede öncelikle hipogonadizm belirti ve bulgularına bakılır. Sekonder seks karakterlerinin durumu, önükoid vücut yapısının olup olmadığı (kulaç mesafesinin boydan 5 cm daha uzun olması önükoid yapıyı gösterir) araştırılır. Testislerin hacmine bakılır. Normalde 18 mL olmalıdır. Eğer testis hacmini ölçecek bir testis tesbihi yoksa boyutlara bakılabilir, 4.5x2.5 cm olmalıdır. Varikosel araştırılır. Testisleri drene eden skrotal venlerin oluşturduğu pampiniform venöz pleksusların dilatasyonu demek olan varikosel sık görülen bir durumdur (erkeklerin yaklaşık olarak % 10-15 inde). Fertiliteyi ne derecede etkilediği tartışmalıdır. Semen kalitesini bozabilir, infertilite ve daha doğrusu subfertiliteye katkıda bulunabilir. Kinik muayenede tesbit edilebilecek durumda olan varikoselin düzeltilmesi faydalı olabilir. Subklinik varikosel kavramı ve buna yönelik cerrahi girişimler abartmalı olarak kabul edilmelidir. Varikosel muayenesi hasta ayakta iken yapılır.

Laboratuar Bulguları

İlk yapılacak inceleme şüphesiz semen analizidir. Semen muayenesi 72

saatlik bir cinsel perhizden sonra yapılmalıdır. Materyel alındıktan 1 saat sonra analiz edilir. Semen hacmi 1.5-5 mL arasında olmalıdır. 1.5 mL den küçük hacimlerdeki semen vaginanın asitliğini tamponlayamaz. Sperm sayısı 20,000,000/mL den fazla olmalıdır. Spermatozoonların en az yarısı normal hareketlilik göstermeli ve en az % 60 ının morfolojisi normal olmalıdır. Bu sayı ve oranlar, semen muayenesindeki sonuçlara bakarak her zaman kesin olarak fertil veya infertil ayrımını yapmanın kolay olmadığını, arada "subfertil" denen geçiş vakalarının görülebileceğini göstermektedir. Hareketlilik bozuklukları, antikorlardan, geçirilmiş infeksiyonlardan, seyrek bazı konjenital silier hareket bozukluklarından (Kartagener sendromu) veya bilinmeyen nedenlerden husule gelmiş olabilir. Morfolojik kusurlar, infeksiyonlardan; ısıya, toksinlere, radiasyona, kemoterapötiklere maruz kalmaktan veya varikoselden kaynaklanmış olabilir. Androjen eksikliğinde sayı azlığı ile birlikte toplam semen hacmi de düşüktür.

Semen analizinin ardından endokrinolojik incelemeler yapılır. Sperm sayısındaki azlık serum FSH düzeyindeki yükseklik ile birlikte ise (Şekil VI.18), primer bir testiküler yetersizlik söz konusudur ve endokrin tedaviden yararlanma ihtimali yoktur. Serum testosteron düzeyi genellikle normaldir, düşük olanlarda hipogonadizme ait klinik belirtiler de (seksüel kıllanma azlığı, önükoid yapı gibi) dikkati çekebilir. Testosteron düzeyindeki düşüklük serum LH düzeyide yükselme ile birlikte değilse hipogonadotropik hipogonadizm söz konusudur. Bu izole olabilir veya panhipopitüitarizmin bir parçasıdır. Panhipopitüitarizmde ve hatta izole gibi görünen hipogonadotropik hipogonadizmlerde sella bölgesinin BT veya MR ile görüntülenmesi yapılarak sebep araştırılmalıdır. Serum prolaktin düzeyi ölçümleri prolaktinomayı ekarte etmek için yararlanılır. Tablo VI-17 de hipogonadizm nedenleri sıralanmıştır. Oligo-azoospermiye rağmen FSH düzeyi yükselmemişse ve serum testosteron düzeyi de normalse, izole FSH yetersizliği, duktal obstrüksiyon ve retrograd ejakülasyon akla gelmelidir. Mastürbasyon sonrası alınan idrarın sedimentinde spermatozoonların görülmesi retrograd ejakülasyonu gösterir. Ejakülasyon yollarında bir obstrüksiyon varsa vesicula seminalis'lerde üretilen fruktoz semende bulunamaz. Duktal obstrüksiyon şüphesi varsa vazografi yapılabilir.

Tedavi

Bir infertil çiftte erkek eşte kusur bulunsa bile, kadın eş de araştırılmalıdır. Hiç olmazsa ovülasyon olup olmadığı kontrol edilmelidir. İnfertil çiftlerde her iki eşte de fertilite kusuru olması ihtimali yüksektir (% 25 dolayında). Önce genel tedbirler alınır. İlişkinin zamanlanmasını ovülasyon gününe göre ayarlaması öğretilir, spermlere zararlı krem, ovül ve benzerlerini kullanıyorsa bundan vaz geçmesi söylenir. Belirli bir genitoüriner infeksiyon varsa tedavi edilir.

Hipogonadotropik hipogonadizmde, korionik gonadotropinler ve bu yeterli olmazsa, insan menopoz gonadotropinleri (Humegon, Pergonal gibi) kullanılır. Spermatogenez ortalama 2.5 aylık bir süreçtir ve tedavinin başarısız olduğuna 12 aydan önce karar vermemelidir. Belirgin bir varikosel varsa düzeltilmelidir (bu düzeltme laparoskopik dahil çeşitli yollardan yapılabilir). Retrograd ejakülasyon pseudoefedrinden, alfa adrenerjik agonistlerden veya imipramin'den yararlanabilir. Mesaneden toplanacak spermlerle intrauterin inseminasyon yapılabilir. Duktal obstrüksiyonlara cerrahi girişim yapılabilir. Seçilecek yöntem ve başarı şansı obstrüksiyonun yerine bağlıdır.

Son zamanlarda üreme fonksiyonuna yardımcı teknikler çok gelişmiştir. Sayı ve hareket azlığı durumlarında, diğer tedavilerden sonuç alınamıyorsa, in vitro fertilizasyon, gamet intrafallopian transfer denenebilir. Özellikle mikroinjeksion yöntemleri ile spermatozoonu ovum içine yerlşetirerek yapılan in vitro fertilizasyonlarda oldukça düşük sperm sayılarına rağmen başarı sağlamak bazan mümkün olabilir.

Kadın İnfertilitesi

İnfertilite şikayeti ile başvuran çiftle önce birlikte görüşülür ve dikkatli bir cinsel hikayeleri alınır. Bundan sonra iki eşle ayrı yarı görüşmeler ve incelemeler yapılır. Kadında menstrüel siklusların hikayesi çok dikkatle alınmalıdır. Düzeni, menseslerin süresi ve kanama miktarı, menses öncesi ve menses sırasındaki belirtiler kaydedilmelidir. Daha önce oral kontraseptif kullanıp kullanmadığı, intrauterin araç takıp takmadığı soruşturulur. Daha önce düşük yapıp yapmadığı ve geçirdiği infeksiyonlar araştırılır. Bir kadın son üç aydan beri adet görmüyorsa buna ***primer amenore***, hiç spontan menses tarif etmiyorsa buna da ***sekonder amenore*** denir. Mensesler 40 günü bulan veya aşan aralarla oluyor ise veya bir yıl içinde 9 dan az adet tanımlıyorsa *oligomenore* söz konusudur. Amenore nedenleri Tablo VI-18 de özetlenmiştir.

Laboratuar Bulguları ve Testler

Klinik muayene ve uygun mikrobiyolojik araştırmalarla, chlamydia dahil, infeksiyonlar ekarte edilir. Ovülasyon varlığı çeşitli şekillerde araştırılabilir. Bazal ısı kartı ve bu kart üzerine koitus zamanlarının işaretlenmesi faydalıdır. Bunun için her sabah yeni uyandığı zaman ağızdan alınan vücut ısısının bir karta işlenmesi gerekir. Isıdaki yükselme ovülasyona işaret eder. Siklus ortası LH'ın zirve çıkışını hastanın kendisinin yapabileceği basit idrar testleri ile tesbit edebilmek günümüzde mümkündür. Bazal ısı takibi ile birlikte bu da yapılırsa sonuçlar daha güvenilir olur. Siklusu 28 gün olanlarda, 21. günde yapılacak serum progesteron tayini luteal fonksiyonu araştırmak açısından yararlıdır, 10 ng/dL nin üstündeki değerler luteal fonksiyonun iyi olduğunu gösterir. Bir çok jinekolog postkoital teste önem verir. Test ovülasyondan hemen önce, 28 günlük siklusu olanlarda siklusun 12 veya 13. günü yapılır (ovülasyon bir önceki siklusta tesbit edilmişse gün tayini daha kesin olur.

Kadın koitustan sonraki 6 saat içinde kontrol edilir. Servikal mukusun kalitesi *"spinnbarkeit"* testi ile belirlenir. Servikal ağızdan alınan bir damla mukus mikroskopta incelenir. Her büyük büyültme alanında 5 veya daha fazla aktif spermin görülmesi gerekir. Görülmüyorsa ve hastanın semeninde mobil spermler tesbit edilmişse testi tekrarlamalıdır. Spermlerde hareketsizlik dikkati çekerse sperm agglutinasyon testi yapılabilir.

Hastada normal ovülasyon olduğuna, luteal fonksiyonun iyi olduğuna ve servikal mukusun normal olduğuna karar verilirse bir dahaki siklusta histerosalpingografi ile tubaların açık olup olmadığı araştırılır. Anovulasyon tesbit edilirse bunun nedenlerini aramak gerekir (Tablo VI-19). Serum LH ve FSH düzeyleri östradiol düzeyi ile birlikte takip edilerek hipergonadotropik veya hipogonadotropik hipogonadizm araştırılır. Prolaktin düzeylerine bakılarak prolaktinoma ve diğer hiperprolaktinemi nedenleri ekarte edilir. Serbest T_4 ve TSH düzeyleri ölçülerek tiroid fonksiyonları araştırılır. Özellikle hirsutizm gibi hiperandrojenemi düşündüren klinik belirtiler varsa serum serbest testosteron, DHEA-SO_4 ve androstenedion düzeylerine bakılır (Hirsutizm bahsine bakılması).

İlk testlerde ovülasyon olduğuna ve yolların açık olduğuna karar verilmişse daha ayrıntılı testlere gidilebilir. Bunlar arasında; spermatozoon kalitesini göstermek için zona'sız hamster yumurtasına penetrasyon testi, çatlamadan lüteinizasyona giden folikülleri aramak için seri halinde ultrasonografi takibi, laparoskopi ile peritübüler adezyonların ve endometriosis implantlarının araştırılması, her iki eşin majör histokompatilibite antijenlerine bakılması (B lokusunda homozigotluk izahsız infertiliteye neden olabilmektedir) sayılabilir.

Tedavi

İnfeksiyonun tedavisi, ağır spor faaliyetlerinde bulunanlarda fizik hareketin azaltılması, hipo veya hipertiroidizmin veya kronik hastalıkların tedavisi uygun vakalarda iyi sonuç verir. Postkoital testte sperm immobilizasyonu görülen ve sperm antikorları saptanan vakalarda 6 ay prezervatif kullanılması antikor titresini düşürebilir. Endometriosiste ve tubuler yapışıklıklarda cerrahi girişimlerle iyi sonuç alınabilir.

Anovülasyon vakalarında ovülasyon indüksiyonu yapılır. Clomiphene citrate ile yapılacak indüksiyonlar daha kolaydır ve ayaktan uygulanabilir. Buna cevapsız vakalarda gonadotropinlerle indüksiyon gerekir (Humegon veya Pergonal ile folikülogenesis, korionik gonadotropin -Pregnly- ile folikül çatlaması sağlanır). Böyle bir indüksiyon yakın gözetim altında yapılmalıdır. Hiperprolaktinemi vakalarında bromocriptine yararlı olabilir. Hiperandrojenemik vakalarda clomiphene citrate yanında, konsepsiondan sonra hemen kesmek kaydı ile, yatmadan önce 0.5 mg dekzametazon'un da birlikte verilmesi yararlı olabilir.

Günümüzde üremeye yardımcı teknikler oldukça iyi gelişmiştir. İn vitro fertilizasyon (İVF) özelikle tuba faktörüne bağlı infertilitede oldukça iyi sonuç verir. İmmunolojik ve açıklanamayan infertilite durumlarında iyi sonuçlar alı-

nabilir. En önemli sakıncaları masraflı olması, bazen bir kaç siklus izleme ve deneme yapma gereği, başarı oranlarının çok yüksek olmamasıdır. Bu yöntemin ana ilkeleri: gonadotropinlerle hiperstimüslasyon yaparak bir kaç olgun oosit geliştirmek, bunları ultrasonografi kılavuzluğunda transvaginal iğne aspirasyonu ile almak, tüpte dölledikten sonra uterusa yerleştirmektir. İn vitro oluşturulan embriyoların bir kısmı, daha sonra kullanılmak üzere, özel yöntemle dondurulurak saklanabilir. GİFT'te sperm ve yumurta laparoskopi ile veya minilaparotomi ile Fallop tüpüne yerleştirilir, ZİFT de ise döllenme dışarıda yapıldıktan sonra embriyo Fallop tüpüne yerleştirilir. Bunların IVF ye büyük bir üstünlüğü yoktur. 1992'de A.B.D. de toplam 249 programda başarının % 16.9 olduğu bildirildi. Kadının yaşının nisbeten ileri olması, erkeğin semen kalitesinin iyi olmaması, ekibin yetersiz eğitimi, eksik donanımı ve düşük becerisi başarı şansını azaltır. Son zamanlarda oligospermide ve sperm hareket kusurlarında spermatozoonu mikroinjeksion tekniği ile oositin sitoplazmasına yerleştirilerek yapılan İVF de % 30 civarında başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Uterusu olan fakat overi olmayan veya nonfonksiyone olan kadına (Turner sendromu gibi, menopoz gibi) başkasının ovumu ve eşinin spermi ile in vitro döllenmiş embriyo yerleştirilebilir. Kadın bir gebelik dönemi geçirerek doğan çocuğa daha da sahip çıkabilir. Bunlar sosyal olarak da tartışılması gereken konulardır.

Tablo VI-15. İMPOTANSİN NEDENLERİ

1. Psikojenik impotans

Stres, performans heyecanı, anksiete, depresyon, bıkkınlık, ciddi psikozlar.

2. Endokrin bozukluklar

Hipogonadizm (hipogonadotporik veya hipergonadotropik), hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları, sürrenal hastalıkları.

3. Kronik hastalıklar

Kalp ve solunum hastalıkları. kronik böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı, habis hastalıklar, v.b.

4. Sinir sistemi hastalıkları

a. Merkez sinir sistemi hastalıkları

Temporal lob ve limbik sistem bozuklukları

b. Medulla spinalis bozuklukları

Travma, mültipl skleroz, vb.

c. Otonom sinir sistemi bozuklukları

Diabet, pelvik cerrahi vb.

5. İlâçlar ve toksik maddeler

Sedatifler ve antipsikotik ilaçlar, antihipertansif ilaçlar. antihistaminikler, antikolinerjikler, alkol, uyuşturucular.

6. Vasküler bozukluklar

Distal aortoiliak ateroskleroz, cerrahi veya diğer travmalara bağlı vasküler bozukluklar, diabetik vaskülopati, venöz kaçak, vb.

7. Penis bozuklukları

Travmalar, Peyronie hastalığı, mikropenis, v.b.

Tablo VI-16. ERKEK İNFERTİLİTESİNİN NEDENLERİ

Koitus kusurları

İmpotans

Koitus tekniğinde kusurlar

Erken çekme, seyrek ilişki, mensesle kötü zamanlama.

Sperm üretim yetersizliği

Hipogonadotropik hipogonadizm
Çevresel faktörler

Testislerin aşırı ısıya maruz kalması, kemoterapi, radyoterapi, travmalar ve ameliyatlar (kriptorşidizm, torsiyon v.b.), infeksiyonlar (kabakulak).

Primer seminifer tubulus yetersizliği

İdiopatik, otoimmun, genetik

Duktal obstrüksiyon

Kanallarda konjenital defektler, infeksiyon sonrası obstrüksiyonlar, kistik fibroz, Young sendromu, vazektomi.

Ejakülasyon bozuklukları

Erken ejakülasyon, retrograd ejakülasyon

Yardımcı glandlarla kusurlar

Epididimit, seminal vezikülit, prostatit

Tablo VI-17. ERKEK HİPOGONADİZMİNİN NEDENLERİ

Hipogonadotropik Hipogonadizmler (LH ve FSH düzeyleri düşük veya normal)
İdiopatik (konstitüsyonel) püberte gecikmesi
Hipopitüitarizm:
Hipofiz tümörleri, hipotalamik lezyonlar, "empty" (boş) sella
Kronik hastalıklar
Malnütrisyon (demir ve çinko eksiklikleri, protein-kalori malnütrisyonları)
Cushing sendromu
Hipotiroidizm
İlâçlar ve toksinler
Alkol
Marihuana vb.
Anabolik steroidler, GnRH analogları
Prolaktinoma ve diğer hiperprolaktinemi nedenleri
Östrojen salgılayan testis ve sürrenal tümörleri
Konjenital sendromlar
Kallmann (koku alma duyusunun azalması ile birlikte)
Prader-Willi, Aström, Fröchlich vb.
İdiopatik
Hipergonadotropik Hipogonadizmler (LH ve FSH yüksek)
Klinefelter sendromu
Bilateral anorşi
Noonan sendromu
"Sertoli-cell only" sendromu
Testis travmaları ve ameliyatlar
Orşit (kabakulak, tüberküloz, otoimmun ,v.b.)
Antikanser kemoterapiler
Radyoterapi
Myotonik distrofi
Andropoz?
İdiopatik

Tablo VI-18. AMENORE NEDENLERİ

BRİMER AMENORE

Hipotalamo-hipofizer nedenler (östradiol ile birlikte LH ve FSH düzeyi de düşük veya normal)
Malnütrisyon (malabsorpsiyon sendromlarına bağlı olanlar dahil), kronik organik hastalıklar
Konstitüsyonel püberte gecikmesi
Kallmann sendromu (GnRH eksikliği, anosmi veya hipoosmi ile birlikte)
Prolaktinoma ve diğer hipofiz adenomları
Kraniofaringioma ve bölgenin diğer tümörleri
"Empty" sella (Sella turcica içine araknoid fıtığı)
Travma, ensefalit, granülamatöz hastalıklar, hidrosefali gibi durumlara bağlı hipotalamik bozukluklar

Over kusurları (LH, özelllikle FSH yüksek -40 İU/veya üstü-)
Turner sendromu (45,X0 veya mozaisizm, boy kısalığı, perdeli boyun, cubitus valgus gibi somatik stigmatlar)
"Mixed" gonadal disgenezi (XO/XY mozaisizmi, muğlak - *"ambiguous"* genitalia)
Rezistan over sendromu
17 alfa-hidroksilaz eksikliği (hipertansion ve hipopotasemi ile birlikte)

Uterusun anatomik kusurları (hormonlar normal, meme gelişmesi, pübik ve aksiller kıllanma normal)
Müllerien disgenez (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu), imperfore himen, endometrium hipoplazisi, v.b.

Erkek pseudohermafroditizmi (karyotip 46, XY)
Komplet androjen duyarsızlığı (feminizan testis sendromu)
Testosteron sentez kusurları

Androjen fazlalığı (hirsutizm vb. gibi klinik belirtilerle birlikte)
21-hidroksilaz eksikliği ve diğer konjenital adrenal hiperplaziler
Polikistik over sendromu
Virilizan adrenal ve over tümörleri

SEKONDER AMENORE

Gebelik

Hipergonadotropik hipogonadizmler (FSH yüksek)
Menopoz
Rezistan over, erken menopoz, otoimmun ooforit

Hipogonadotropik hipogonadizmler (östradiol ile birlikte FSH de düşük)
Psişik stressler
Kronik organik hastalıklar
Ağır egzersiz (atletler ve balerinler gibi)
Anorexia nervosa ve diğer beslenme bozuklukları)
Prolaktinoma
Laktasyon amenoresi
Hipotalamo-hipofizer organik bozukluklar (yukarıya bakınız)

Uterusa ait nedenler (sineşi-Asherman sendromu)

Hiperandrojenemik durumlar
21-hidroksilaz eksikliği (nonklasik şekil) ve diğer konjenital adrenal hiperplaziler
Polikistik over sendromu
Anabolik steroid kullanımı
Androjen üreten sürrenal ve over tümörleri

Tablo VI-19. KRONİK ANOVÜLASYON NEDENLERİ

Hipotalamo-hipofizer kaynaklı olanlar
Psikojenik (ciddi psikososyal stressler)
Sürekli negatif enerji bilançosu (koşucular, balerinler, anorexia nervosa, ağır zayıflama diyetleri, malabsorpsiyon dahil malnütrisyon durumları)
Kronik organik hastalıklar
Kallmann sendromu
Hipotalamo-hipofizer bölgenin organik hasarları (*"empty"* sella, bölgenin tümörleri; bölgenin travma, cerrahi girişim, infeksiyon, hidrosefali, radyoterapi gibi durumlarla hasar görmesi)
Prolaktinoma ve diğer hiperprolaktinemik durumlar
İdiopatik
"Feedback" devresinin uygunsuz işleyişi
Obezite (over dışı aşırı östrojen üretimi)
Polikistik over sendromu
Over veya sürrenal kaynaklı androjen üreten tümörler
Konjenital adrenal hiperplazilere bağlı hiperandrojenizmler
Diğer endokrin ve metabolik bozukluklar
Tiroid disfonksiyonu
Kontrolsuz diabetes mellitus
Cushing sendromu

ÖZET

İmpotans

Cinsel birleşme eylemini gerçekleştirme ve sürdürmeye yeterli ereksiyonun olmaması.

Libido (cinsel istek) devam ediyor mu? Libido kaybolmuş veya azalmışsa androjen eksikliği olabilir: Hipotalamohipofizer nedenler, doğrudan doğruya testislere bağlı nedenler, hipotiroidizm, Cushing sendromu, hipokortisizm, kronik organik hastalıklar (üremi, karaciğer hastalığı v.b.)

Psikojenik impotans'ta libido azalmış, devam ediyor veya artmış olabilir. Gece sabaha karşı spontan ereksiyonlar oluyor mu? Mümkün olan durumlarda gece uyku boyunca spontan penis ereksiyonları bir cihazla kaydettirilebilir ("noctumal penile tumuscence testing").

Libido devam ediyorsa, psikojenik imtotans dışında, başlıca *vaskiler* ve *nöropatik* nedenler araştırılmalı. Diabetes mellitus, aterosklerotik hastalık başlıca etyolojik faktörlerdir. Medulla spinalis hastalıkları ve serebral hastalıklar araştırılabilir. Alkolik nöropati akla gelmelidir. İlaçlar, özellikle *antihipertansif* ilâçlar sık olarak böyle bir durumdan sorumludur. Doppler ultrasonografi, seyrek durumlarda pelvik anjiografi, venografi yapılabilir.

İnfertilite

Erkek infertilitesi

Cinsel ilişki anamnezi ve özgeçmişi (çalışma ve yaşama çevresi, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedaviler, kabakulak gibi infeksiyonlar vb.) değerlendirildikten sonra öncelikle semen muayenesi yapılır: Semen hacmi 1.5 ml. den, sperm sayısı 20.000.000/ml den fazla olmalı, 1 saat sonra spermlerin en az % 60 ı iyi hareketli olmalı.

İnfertilite ile fertilite arasında kesin sınır olmayabilir, subfertilite durumu da söz konusudur.

Endokrinolojik araştırmalar yapılır. FSH düzeyi yüksekse oligo veya azoospermiyi düzeltmek olanağı yoktur. FSH normal veya düşükse hipotalamo-hipofizer bir yetersizlik veya duktal obstrüksiyonlar söz konusu olabilir. FSH ile birlikte prolaktin ve testosteron düzeyleri de tayin edilir. Hipotalamo-hipofizer yetersizliği açıklamak için kronik bir organik hastalık yoksa bölgeye yönelik araştırmalar yapılabilir. Varikosel varsa giderilir. Retrograd ejakülasyon şüphesi varsa (özellikle diabetiklerde) postkoital idrar muayenesi ile sperm aranır. Oligospermide yeni üreme fizyolojisine yardımcı teknikler (özellikle intrasitoplazmik spermatozoon yerleştirilmesi ve in vitro fertilizasyon) % 30 civarında başarılı olabilir.

Kadın İnfertilitesi

Menstrüel siklus anamnezi dikkate alınır. Klinik ve laboratur muayenelerle infeksiyon araştırılır. Bunun ardından ovülasyon ve luteal fonksiyon araştırılmalıdır. Ovülasyon bazal ısı takibi ve idrarda LH zirvesi ile gösterilebilir. 28 günlük siklusun 21. günü serum progesteron düzeyi 10 ng/ml nin üzerinde lüteal fonksiyonun iyi olduğu anlaşılır. Ovülasyon varsa postkoital testle servikal mukus kalitesi ve servikal ortamda spermatozoonların durumu incelenebilir. Postkoital test ovülasyondan hemen önceki gün yapılmalı ve koitustan sonraki 6 saat içinde incelenmelidir. Bu tetkiklerin ardından tubaların durumu histerosalpingografi gibi bir yöntemle araştırılır. Bazan laparoskopi gerekebilir.

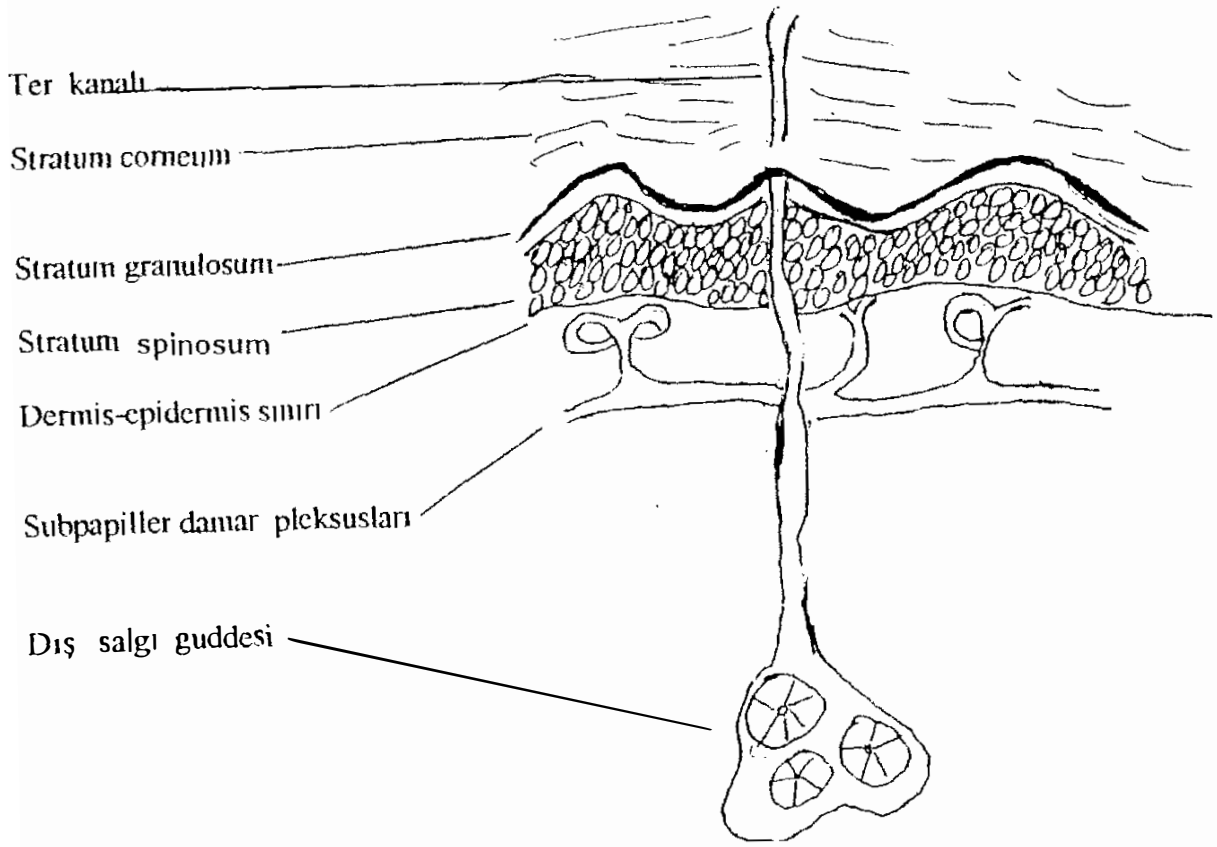
Ovülasyon olmuyorsa bunun nedenleri araştırılır (Tablo VI-19). En sık nedenler, hipotalamohipofizer fonksiyonel veya kalıcı kusurlar, androjen fazlalığı (polikistik over gibi) ve tiroid disfonksiyonlarıdır. Ovülasyon yoksa clomiphene citrate veya gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu denenir. Tubal faktörler ön planda ise mikrocerrahi ve in vitro fertilizasyon yöntemleri başarılı olabilir.

İnfertil çiftin incelemesine iki eşle birlikteki yapılan ilk görüşmeden sonra erkek eşle başlanır. Ancak erkek kusurlu olsa bile kadın eş de değerlendirilmelidir. Her iki eşde de kusur olma olasılığı oldukça yüksektir ve bu tedavide önemlidir.

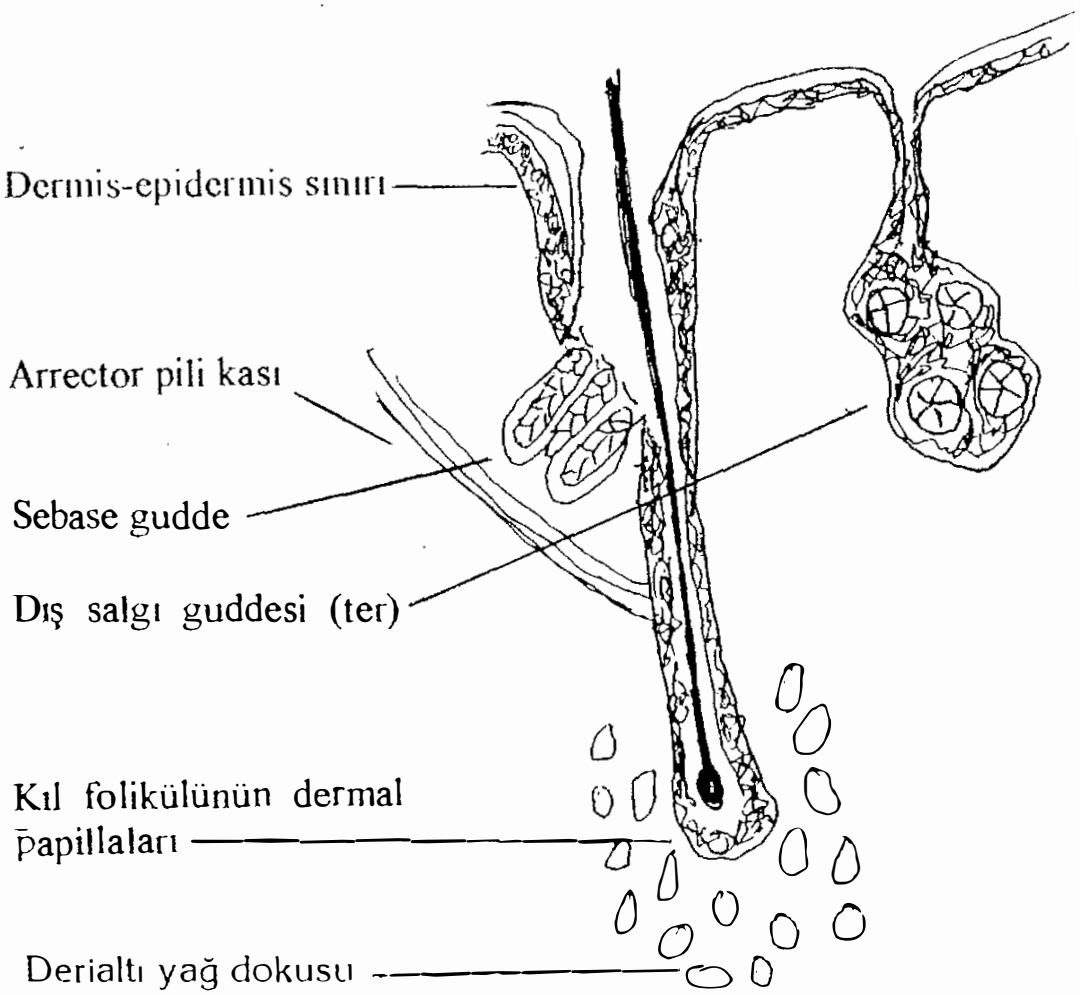
PİGMENTASYON BOZUKLUKLARI
Melanosisler Ve Melanin Azalmaları

Prof. Dr. Ergin SENCER

Derinin normal rengini veren maddeler: epidermis, dermis ve derialtında bulunan melanin, karoten, oksihemoglobin ve indirgenmiş hemoglobindir. Derinin saydam olan üst katları, derinin bütünüyle renklenmesine olanak verir (Şekil VI-20a, b, c). Biz burada melanin ile ilgili pigmentasyon değişikliklerinden ve melanin artışını taklit eden durumlardan söz edeceğiz.

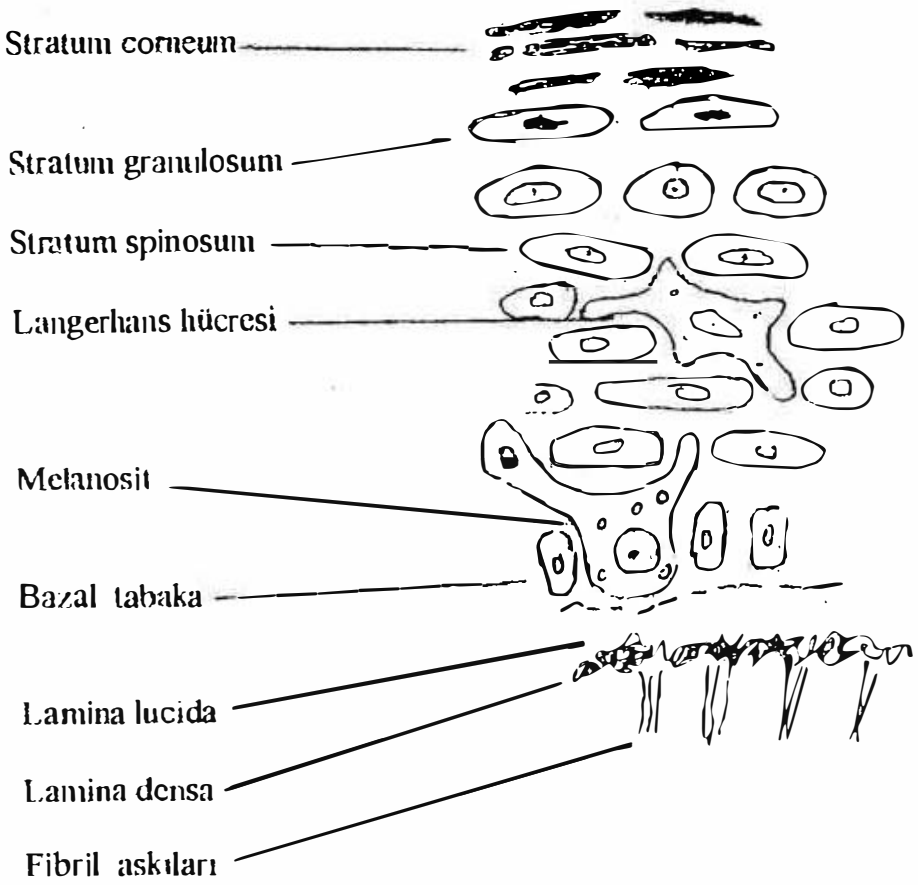


Şekil VI.20a. Derinin tabakaları, papiller damar pleksusları ve bir ter guddesi basitleştirilerek çizilmiştir.



Şekil VI.20b. Deride kıl foliküllerinin ve sebase guddelerin yerleşimi şemalaştırılarak gösterilmiştir.

Melanin. Epidermis ile dermisin birleşme yüzeyinde, yani bazal epidermiste ve kıl foliküllerinde bulunan melanositler tarafından yapılır. Melanositler, derinin immunolojik hücreleri Langerhans hücreleri gibi, dendritk hücrelerdir ve nöral krestten kaynaklanırlar. Bu hücreler esmer-siyah, sarı ve kırmızımsı melanin pigmentlerin yapar ve bu pigmentlerin tipi ve miktarı deriye o kişiye özel rengini verir. Melanin, melanositlerde melanozom denen, ışık mikroskobunda görülmeyen organellerde yapılır. Melanozomlardaki tirozinaz enzimi tirozini dihidroksifenilalanine (DOPA), onu da DOPA kinona oksitler. Bunu izleyen ve nonenzimatik olduğu sanılan bir takım oksidasyonlar ve polimerizasyonlarla melanin pigmenti oluşur. İki tip melanin vardır: 1) eumelanin biokromu, esmer-siyah renktedir; 2) phaeomelanin, bol sistein içeren sarı-kırmızı bir biokromdur. Üretilen melanin tipi ve miktarları genetik yapı ile belirlenir ve ırka ve o bireye mahsus deri ve tüy-saç-kıl rengini verir. Melanozomlar yeteri kadar melanin ile dolunca granül halinde hücrenin dentrik çıkıntıları ile dışarı verilir ve komşu epidermal hücrelere veya fol-



Şekil VI.20c. Deride pigment hücresi olan melanositlerin ve bir tip immunosit olan Langerhans hücresinin yerleşmi elektron mikroskopisi bulguları esas alınarak basitleştirilerek çizilmiştir.

liküllerde ise tüye, saça nakledilmiş olur. Melanin üretimi adenohipofiz kaynaklı MSH (melanositleri stimüle eden hormon) ve buna çok yakın yapımdaki ACTH (adrenokortikotropik hormon, kortikotropin)nın uyarıcı etkisi altındadır. Melanozomları biraraya toplayıp ani deri rengi açılmalarına veya koyulaşmalarına neden olan pineal gudde kaynaklı melatonin hormonunun insanda deri rengi üzerine bir etkisi olduğu gösterilmiş değildir.

HİPERPİGMENTASYONLAR

Lokalize Hiperpigmentasyonlar

Çiller: İki türlü çil vardır. Birincisi esmer-kumral renkte, güneşe daha fazla maruz kalan yerlerde görülen, açık tenli, kızıl ve kumral saçlı kimselerde sık rastlanan küçük lekelerdir. Bunlara ephelide denir. Burada melanositlerdeki melanosit sayısı normaldir. ama melanozomlarda melanin üretimi artışmıştır, ültraviyole ışığı da bu üretimi artırır. İkinci tip klinik açıdan önemlidir. Bunlara lentigo denir. Buradaki hiperpigmente maküllerde bazal epidermisteki melanosit sayısı artmıştır. Lentigolar iki tip olarak bilinir: 1) Basit

lentigo, konjenitaldir ve hayatın erken dönemlerinden itibaren bulunur. 2) Aktinik lentigolar. Orta yaşlarda yüzde, el sırtlarında belirir ve etken aşırı güneş ışığıdır. Yüzde lentigo maligna denen bir tür deri kanseri ile ayırıcı tanı yapmak gerekebilir. Aktinik lentigoların prekanseröz oldukları gösterilmiş değildir. Mültipl lentigolar sendromu, nadir kalıtsal bir sendromdur. Bütün vücutta yaygın lentigolar ile birlikte kalp anomalileri, hipertelorizm (gözyuvarlarının birbirinden çok ayrık olması). genital anomaliler, gelişme geriliği, sağırlık da bulunabilir. Bu belirtilerin İngilizce baş harflerinden alınarak ve deri görünümüne de benzetilerek LEOPARD sendromu adı da verilmiştir. Gene otozomal dominant kalıtımla geçen ***Peutz-Jeghers sendromunda***; lentigolar ağız ve göz çevresinde, el ve ayaklarda görülür. Birlikte gastrointestinal poliposis vardır. Buna bağlı gastrointestinal kanamalar sıktır. Bu polipler bazan kanserleşebilir.

Melasma (chloasma): Oral kontraseptif kullanan kadınlarda veya gebelerde, elmacık kemikleri üzerine gelen deride daha belirgin olmak üzere yanaklarda, alında ve üst dudakta hiperpigmentasyon oluşabilir. Burada ültraviyole ışınlarının ve artan östrojenlerin ortak etkisi ile melanositlerin daha fazla melanin üretilmesi söz konusudur. Çoğu zaman ve özellikle oral kontraseptiflere bağlı olanlar kalıcıdır. Derideki geçirilmiş inflamatuar ve vasküler hastalıklardan sonra lokal hiperpigmentasyonlar kalabilir ***(postinflamatuar hiperpigmentasyon)***. Lichen planus'tan sonra kalan pigmentasyonlar, diabetik dermapatinin geç döneminde bacaklarda kalan pigmentasyonlar (diabetik bacak lekeleri) bunlara örnektir. ***Pityriasis versicolor***, derinin yüzeysel bir mantar hastalığıdır. Gövdede esmerimsi lekeler ve yanında daha açık renkte alanlar görülebilir. Lekeler kazınırsa pullanır. Etkeni microsporum furfur adlı bir mantardır. Bitlenme ve uyuz gibi parazitozlarda da yer yer hiperpigmentasyonlar görülebilir.

Sütlü kahve rengi lekeler *("café au lait" spots)*: Açık kahverengindeki bu lekeler, gövdede veya ekstremitelerde görülebilir. Tek olduğu zaman genellikle klinik önemi yoktur. Her biri 1.5 cm çapını aşan 6 veya daha fazla leke bulunduğu takdirde, otozomal dominant kalıtılan ***neurofibromatosis (von Recklinghausen'in deri hastalığı)*** için karakteristiktir. Koltuk altlarında yaygın lentigolar, dahili nörofibromalar ve dışta salkım halini alan nörofibromlar zamanla gelişir. Kemiklerde nörofibromalara bağlı deformiteler, serebral lezyonlar, hipertansiyon sıktır. ***Poliostotik fibröz displazi***'de ***(Mc Cune-Albright sendromu)*** genellikle vücudun aynı yarımında, sıklıkla boyunda ve kalçalarda, kenarları düzensiz kıvrıntılı sütlü kahve rengi lekeler oluşca tipiktir. Reseptörle adenilat siklaz sistemin eşlendiren G proteinin geninde bir mutasyon sonucu reseptörün sürekli uyarılma durumunda olması söz konusudur. Bu nedenle kemik displazileri yanında 10 yaşından itibaren bir çok endokrin değişiklikler (en belirgini kız çocukta erken püberte) de görülür.

Xeroderma pigmentosum ilgi çekici fakat nadir bir sendromdur. Melano-

sitlerde ve keratinositlerde Hücre DNA sındaki ültraviyole hasarını tamir eden enzimlerde bir bozukluk söz konusudur. Güneşe maruz kalan bölgelerde yoğun lentigolar gelişir. Güneşten tam korunma sağlanmazsa bu lentigo ve keratozları çeşitli tiplerde deri kanserleri izler.

Acanthosis nigricans sık rastlanan bir deri bulgusudur. Özellikle ense, koltuk altları, kasıklar olmak üzere kısık yerlerdeki deri yumuşak, kadifemsi bir görünümde kalınlaşır; esmer-kahverengi bir renk alır; ileri vakalarda kadifemsi görünümü veren oluklar derinleşir, üzerinde yumuşak, fibropapillomatöz çıkıntılar görülür. Obezite, polikistik over, insülin direnci, hiperandrojenizm ile birlikte olabilir (HAİRAN sendromu: Hiper Androjenizm, İnsülin Rezistans, Acanthosis Nigricans). Bu konu için hirsutizm bahsine bakılabilir. Cushing sendromu, akromegali gibi başka insülin direnci durumlarında da görülebilir. 40 yaşın üstünde yeni belirmiş olan ve böyle bir endokrin disfonksiyonu olmayan hastalarda görülen acanthosis nigricans altta yatan bir malinyiteye işaret ediyor olabilir. Bunlar genellikle gastrointestinal tümörler ve uterus kanseri, daha seyrek olarak diğer kanserler ve lenfomalardır. Acanthosis nigricans ağız mukozasında ve dilde ise malinyite ihtimali daha fazladır.

Yaygın Hiperpigmentasyonlar

Addison Hastalığı

Primer adrenal korteks yetersizliğidir. Nedeni, tüberküloz gibi inflamatuar bir hastalık veya otoimmun adrenalitis sonucu sürrenal korteksinin harap olmasıdır. Bu iki sık sebep dışında, adrenallere iki taraflı tümör metastazları, koksidiomikoz, histoplazmoz, amiloidoz, özellikle AİDSlilerde sitomegalovirus infeksionu, hemokromatoz, septik şok ve antikoagülanlara bağlı kanamalar, açık kalp ameliyatlarından sonra görülen kanamalar, seyrek olarak, adrenal korteks harabiyetinin nedeni olabilir. Tüberkülozun yaygın olmadığı toplumlarda en sık neden otoimmun adrenalitistir. Otoimmun adrenalitis tek başına olabilir veya *poliglandüler otoimmun sendrom*un bir parçası olabilir. Poliglandüler otoimmun sendrom tip 1 de hastalık erken yaşlarda başlar ve ilk görülen mukozalar ve derideki kandidiasis plaklarıdır (mukokütane kandidiasis). Bunu 10-14 yaşları arasında ortaya çıkan Addison hastalığı ve hipoparatiroidizim izler. Tip 2 de ise Addison hastalığı, daha çok, otoimmun tiroid hastalıkları, vitiligo, insüline bağımlı diabetes mellitus, pernisiöz anemi ve otoimmun gonad yetersizlikler ile birliktedir.

Primer adrenal korteks yetersizliğinin konjenital şekilleri de vardır. Bunlara Addison hastalığı demek doğru olmaz. 21-hidroksilaz eksikliğinin ağır şekillerinde ciddi bir adrenal korteks yetersizliği söz konusudur (Hirsutizm bahsine bakılması). *Adrenoleukodistrofi* ve *adrenomyelonöropati* uzun zincirli yağ asitlerinin kalıtsal metabolik kusurlarıdır. Esmer Schilder hastalığı diye de bi-

linir. Değişik kalıtım modelleri olan tipleri vardır. Bunlarda hastalığın ortaya çıkışı ve ağırlığı farklılıklar gösterir. Nörolojik belirtiler ön planda olabilir. Son zamanlarda "Lorenzo"nun Yağı" filmi ile de halkın gündemine gelen hastalık oldukça seyrektir ve filmdeki telkinin aksine kemik iliği nakli dışında henüz etkili bir tedavisi yoktur. Konjenital adrenal hipoplazi ve gene konjenital ACTH direnci (Allgrove sendromu, vb) çok seyrek görülen durumlardır.

Klinik belirtiler: Hiperpigmentasyon, halsizlik, kolay yorulma, ortostatik hipotansiyon ve hipotansiyon, iştahsızlık, zayıflama, ağır vakalarda bulantı ve kusma, impotans, amenore, artraljiler ve kas ağrıları görülür. Hiperpigmentasyon ACTH artışına, diğer belirtiler glükokortikoid ve mineralokortikoid eksikliğine bağlıdır. Bu klinik belitilerin yanında, emosyonel bozukluklar, özellikle kadınlarda aksiller ve pubik kılların azalması, hipoglisemi ile ilgili belirti ve bulgular olabilir. Hiperpigmentasyon kısık yerlerde ve basıya maruz kalan yerlerde daha belirgindir. Yeni nedbeler hiperpigmantedir. Diş etlerinde ve yanak mukozasında pigmante lekeler görülebilir. Addison ile birlikte gene otoimmun bir hastalık olan vitiligo oldukça sıktır (%5-10 arası). Yukarıda belirttiğimiz gibi birlikte başka otoimmun bir hastalık varsa ona ait belirti ve bulgular da görülecektir. Tüberküloza bağlı olan vakalarla birlikte akciğer tüberkülozu veya ürogenital tüberküloz bulguları bulunabilir.

Laboratuar bulguları. Hafif bir nötropeni, lenfositoz ve eozinofili dikkati çeker. Serum sodiumu düşük, potasyum düzeyi ise yüksek olma eğilimindedir. Bazı vakalarda hiperkalsemi bulunur. EKG de voltaj düşüklüğü, göğüs röntgeninde küçük kalp gölgesi (damla kalbi, kronik hipovolemiye bağlı) görülebilir. Tanı koydurucu laboratuar bulgusu plazma kortizol düzeyinin düşüklüğüne karşılık ACTH düzeyinin yüksekliğidir (sabah saat 8.00-8.30 arası plazma kortizol düzeyi 5 mikrogram/dL nin altı, ACTH düzeyi 200 pg/mL nin üstü). Sınırdaki vakalarda Synacthen gibi bir sentetik ACTH injeksiyonuna plazma kortizolünün yeterli cevap vermeyişine bakılarak tanı konabilir. Otoimmun adrenalitise bağlı vakalarda erken dönemde kanda dolaşan antiadrenal antikorlar gösterilebilir. Tanı için gerekli değildir. Bu vakalarda antiparietal hücre antikorları, antitiroid peroksidaz antikorları gibi başka otoantikorlar da bulunabilir.

BT ile yapılacak görüntülemede, tüberküloz vakalarının erken dönemlerinde granülomatöz iltihaba veya abselere bağlı sürrenal genişlemeleri, geç dönemlerde ise kalsifikasyonlar görülür. Kalsifikasyon bazı habis tümörlerde, fungal infeksiyonlarda ve kanamalardan sonra da görülebilir. Otoimmun adrenalitiste adrenal atrofi dikkati çekebilir.

Ayırıcı tanıda; kilo kaybı ve halsizlik nedeniyle habis hastalıklar, iştahsızlık ve zayıflama nedeniyle anorexia nervosa akla gelebilir. Bir ortostatik hipotansiyon hipopotasemi ile birlikte ise Addison hastalığı akla gelmelidir. Hiperpigmentasyon özellikle ırki pigmentasyonlarla karışabilir. Addison hastalığının aksine sekonder hipokortisizmde (hipotalamo-hipofizer bölge lez-

yonlarına bağlı hipokortisizmde) hiperpigmentasyon bulunmaz, tersine deri rengi açılmıştır. Bu vakalarda plazma kortizol düşüklüğü, ACTH düzeyinin normal veya düşük oluşu ile birliktedir ve diğer hipofiz hormonlarının eksikliğine ait belirtiler de bulunabilir; nihayet mineralokorkoid sekresyonu renin-anjiotensin sistemi ile ayarladığından sodium ve potasium düzeylerinde değişiklik de beklenmez. Addison hastalığı şüphesinde tanı koydurucu testlere başvurmaktan çekinmemelidir. Çünkü tedavi altında olmayan Addison hastası her an bir stress'e maruz kalarak krize girme adayıdır.

Kriz: Tedavi ve takip altında olmayan Addison hastaları, ishal, ateşli hastalık, ameliyat ve travmalar, ağır fizik eksersizler gibi stress'lerde Addison krizine girebilirler. Bu kriz hipotansiyon, hipoglisemi, mental konfüzyon, hipertermi, hiperpotasemi, prerenal azotemi ve bazan hiperkalsemi ile seyreder. Bir şok tablosunda plazma kortizol düzeyinin normal olması bile adrenal korteks yetersiliğine işaret eder, diğer nedenlere bağlı şoklarda plazma kortizol düzeyi 3-5 kat yükselir.

Tedavi: Eksik olan hormonların yerine konmalıdır. Glükokortikoid replasmanı için, ideal olarak, doğal hormonu yani hidrokortizon vermek gerekir. Erişkin için günlük ortalama doz 20-25 mg dır. Bu doz ikiye bölünerek verilir (sabah 15, akşam 5-10 mg gibi). Daha ucuz ve daha kolay bulunan prednizolon da bu amaçla kullanılabilir. Prednizolonun günlük ortalama dozu 5 mg dır. Bizim piyasamızda sadece 5 mg lık tabletler olduğu için sabah yarım, öğle ve akşam 1/4 tablet verilebilir. Mineralokortikoid aktivite için 9- alfa-fluorohidrokortizon (fludrokortizon, Astonin- H 0.1 mg tab.) kullanılır. Günlük doz 0.05-0.3 mg arasında değişir. Doz ayarı genellikle serum potasyum düzeyine bakılarak yapılır. Addison hastalığının tersine, sekonder hipokortisizmde mineralokortikoid replasmanı gerekli olmaz. Addison hastalarına, yüksek ateş, travma, cerrahi girişim, ishal gibi durumlarda ilâç dozunun artması ve ağızdan alamadığı durumlarda parenteral uygulama gereği öğretilmeli, Addison hastalığı olduğunu ve replasman aldığını gösteren bir plakayı veya bilezeği taşıması tavsiye edilir. Kriz tedavisi izotonik NaCl ve %5 dekstroz çözeltileri ve yüksek doz parenteral hidrokortizon (6 saatte bir 50 mg) ile yapılır.

Hemosideroz ve hemokromatoz

Hemosideroz terimi genellikle kronik hemolitik anemilerde (en sık olarak thalassemia major), ağır anemideki hastayı yaşatmak için yapılan sık transfüzyonlara bağlı olarak organizmada aşırı demir birikmesi ile oluşan tabloyu belirlemek için kullanılır. Thalassemia major'da hemosiderozun klinik belirtileri püberte yaşlarında ortaya çıkar. Hiperpigmentasyon, büyümenin durması, hipogonadizm, kardiomyopati, progressif hepatomegali, pankreas disfonksiyonu, osteoporoz ve kemik deformiteleri ağır bir klinik tablo oluşturur. Thalassemia-intermedia'da sık transfüzyon gereği yoktur, ama kronik hemo-

liz ve kemik iliğinde artmış hematopoiez bağırsaklardan demir emilimini artırır ve buna bağlı olarak daha ileri yaşlarda ve daha hafif bir hemosideroz görülebilir. Thalassemia minor'da ise hemosideroz beklenmez. Günümüzde demiri yakalayan ve idrarla itrahını sağlayan *("iron-chelating")* ajan olan deferoxamine'in düzenli kullanımı ile hemosideroz önlenebilmekte veya geciktirilmelidir.

Hemokromatoz ise otozomal resesif kalıtılan bir metabolik kusurdur. Demir hemosiderin halinde; karaciğer, pankreas, kalp, böbrek, testis, hipofiz gibi organlara oturur. Bu organların fonksiyonları bozulur. Erkeklerde klinik belirtiler 40-45 yaş arasında, kadınlarda 10-15 yıl sonra ortaya çıkar. Hiperpigmentasyon şart değildir, olduğu zaman hem metal oturmasına, hem melanin artışına bağlıdır ve deri bronz rengini andırır (diabete bronze). Laboratuar bulguları: kanda demir düzeyinin yüksek, demir bağlama kapasitesinin doymuş olması, ferritin yüksekliği tanıya yardımcıdır. Organ hasarlarına, özellikle karaciğer hastalığına ait biokimyasal bulgular dikkati çekebilir. MR veya BT, karaciğerde metal oturmasını düşündüren bulgular gösterebilir. En kesin tanı karaciğer biopsisi ile alınan materyelin demir içeriği tayin edilerek konabilir. Başka türlü açıklanmayan karaciğer foksiyon testleri bozukluklarında asemptomatik hemokromatoz akla gelmelidir.

İlaçlar

Addison'a benzer bir hiperpigmentasyonun sık nedenlerindendir. Bunlar arasında busulfan, cyclophosphamide, nitrogen mustard gibi antikanser ilâçlar, chlorpromazine, minocycline, antimalarial ilaçlar önde gelenlerdir. İnsektisidlerde bulunabilen üç değerli inorganik arsenik özel tipte bir hiperpigmentasyon yapar (yer yer yağmur damlaları gibi depigmante lekelerle).

Kronik protein–kalori malnütrisyonlarında, pellagra'da, tiroid disfonksiyonlarında hiperpigmentasyon görülebiler. Fotosantivite reaksiyonlarında da hiperpigmentasyon gelişebilir. Deride fotosantiviteye yol açan pek çok ilaç, gıdalarda bulunabilen veya gıda olarak alınması mutad olmayan bitkilerde bulunan kimyasal maddeler, çeşitli şekillerde alınan veya deri ile temas eden kimyasal madeler vardır. Ancak bunların yaptığı fotosantiviteye bağlı deri lezyonlarında pigmentasyondan önce ürtiker, eritem, vb. gibi deri lezyonları dikkait çeker. Lupus eritematosus ve porfiria kutenea tarda gibi hastalıklar da endojen fotosansitiviteye örnektir.

HİPOPİGMENTASYONLAR

Lokalize Hipopigmentasyonlar

Vitiligo

Ağız, burun gibi vücut orifisler çevresinde diz, dirsek, el sırtındaki eklemlerin üzerinden başlayan, sınırları belli pigmentsiz alanlar ile kendini belli

eder. Bu amelanotik lekeler gittikçe ilerler. Tuttuğu bölgelerdeti kıllar da beyazlaşabilir. Bazı vakalarda kendiliğinden düzelmeler olabilmekle birlikte, genellikle ilerleyicidir. Melanositlere karşı gelişmiş otoantikorlara bağlı otoimmun bir hastalıktır ve diğer otoimmun hastalıklarla birlikte bulunabilir. Ailevi olma eğilimi gösterir. Tatmin edici bir tedavisi yoktur.

Piebaldizm

Otozomal dominant kalıtılan, melanositlerin embriolojik göçü ile ilgili bir kusurdur. Lokal amelanotik alanlar, ekstremitelerde, toraksın ön yüzünde, alnın ortasında dikkati çeker. Beyaz bir perçem oldukça tiptir.

Ptyriasis alba genellikle çocukların yanaklarından beyaz, bazan hafif pembe ve kepeklenmeye meyilli lekeler halinde görülür. Gövdede olduğu zaman tinea versicolor ile karışır ve potasyum hidroksid ile mantar arayarak ayırıcı tanı yapılabilir. Atopik bir reaksiyon olarak kabul edilir.

Tüberöz Skleroz

Otozomal dominant kalıtılan bir bozukluktur ve ilk bulgu hemen daima görülen beyaz maküller olabilir. Gövdede ve kalçalarda oval hipopgmante lekeler üçten fazla ise tüberöz skleroz akla gelmelidir. Wood lambası ile muayene bu lekeleri daha kolay gösterir. Mental gerilik, konvülsif nöbetler, deride ve özellikle yüzde, nazolabial kıvrımlarda adenoma sebaceum'lar, serebral hemisferlerde ve retinada mültipl hamartomalar, kalp ve böbrek tümörleri daha geç ortaya çıkan veya daha geç fark edilen belirti ve bulgulardır.

Kimyasal Maddeler

Bazı kimyasal maddeler, özellikle fenol türevleri temas ettikleri deride kalıcı hipopigmante lekeler bırakabilir.

Yaygın Hipopigmentasyonlar

Hipotalamo-hipofizer yetersizlikte ***(panhipopitüitarizm)*** deride pigmentasyon azalması dikkati çekebilir. Bunun dışında deride yaygın melanin yokluğu albinizm adı verilen bir grup kalıtsal hastalıkta görülür. Burada deri ile birlikte kıllarda ve gözde de melanin kaybı vardır. Çeşitli tiplerinin derideki ve gözdeki pigment kayıpları farklı boyutlarda olabilir ve görme bozukluğu değişik derecelerde bulunabilir. 8 tipi tarif edilmiş olan albinizmde, tiplere göre kalıtım modelleri ve kusurlu protein de farklıdır. En sık görülen tiplerinin sıklığı 1/15,000 ile 1/35,000 arasında değişirken çok seyrek görülen tipleri de vardır.

Fenilketonüri kalıtsal bir metabolik kusurdur ve kusur fenilalanin hidroksilaz genindedir. Gendeki mutasyona göre klinik tablo değişik ağırlıklarda ortaya çıkabilir. Erken tedaviye alınmayan vakalarda zihinsel gerilik en dikkati çeken belirtidir. Deride yaygın bir pigment azalması vardır. Ortalama 10,000 doğumda bir rastlanır. Yeni doğanların tümünün fenilketonüri açısın-

dan taranması yaygın olarak kabul edilmiş bir uygulamadır. Erken başlatılan ve iyi uygulanan fenilalaninsiz bir diyet zeka geriliğini büyük ölçüde önler.

ÖZET

HİPERPİGMENTASYON

Lokalize olanlar. *Çiller.* Basit çiller (ephelide) derinin güneş gören yerlerindeki küçük esmerimsi lekelerdir. Sarışın ve kızıl saçlı kimselerde sık görülür. Lentigo çilden histolojik olarak farklıdır, esmer lekelerde melanosit sayısı artmıştır. Basit lentigo konjenitaldir, erken yaşlardan itibaren görülür. Aktinik lentigo ilerleyen yaşla aşırı güneş etkisiyle ortaya çıkar. Lentigolarla birlikte olan kalıtsal sendromlardan LEOPARD sendromunda kalp anomalilerle, sağırlık, gelişme geriliği, hipertelorizm bulunur. *Peutz-Jeghers* sendromunda ağız çevresinde ve mukozalardaki lentigolarla birlikte gastrointestinal poliposis vardır. *Xeroderma pigmentosum* kalıtsal seyrek bir hastalıktır. Güneş ışığına maruz yerlerde yoğun lentigo ve keratoz plakları oluşur, daha çok çeşitli tiplerde deri kanserleri gelişir. *Melasma veya chloasma* gebelerde ve oral kontraseptif alanlarda alın ve yüzde özellikle zigomalar üzerinde görülebilen hiperpigmentasyondur. *Sütlü kahve rengi lekeler (café au lait spots)* tek olduğu zaman genellikle önemsizdir. Mültipl ise poliostotik fibröz displaziye (Mc Cune-Albright sendromu) veya nörofibromatosise işaret edebilir. *Acanthosis nigricans* ense, koltuk altları gibi kısık yerlerde derinin kadifemsi bir şekilde kalınlaşarak koyu renk almasıdır. Genellikle insülin direncine işaret eder, genç kızlarda ve kadınlarda birlikte hiperandrojenizm de bulunur. Ancanthosis 40 yaşın üzerinde otaya çıkmışsa neden olarak habis bir hastalık aranmalıdır.

Yaygın olanlar. *Addison hastalığı.* Primer adrenal korteks yetersizliğidir. Sürrenal korteksinin iki taraflı harabiyeti sonucu gelişir. Harabiyet, sıklıkla, otoimmun adrenalitise veya tüberküloza bağlıdır. Yaygın hiperpigmentasyonla birlikte, hipotansiyon, halsizlik, zayıflama, iştahsızlık ve kusmalar, myalji ve artraljiler, impotans ve amenore bulunur. Hiperpotasemi ve hiponatremi eğilimi dikkati çeker. Ağır vakalarda hipovolemiye bağlı prerenal azotemi gelişir. Tanı; sabah 8.30 civarında plazma kortizol düzeyi 5 mikrogram/dL nin altında ve ACTH düzeyi 200 pg/mL nin üstde ise kesin olarak konabilir. Sınırda vakalarda sentetik ACTH (Synacthen) injeksiyonuna yeterli kortizol cevabı olup olmadığına bakılır. *Hemosideroz* kronik hemolitik anemilerde (sıklıkla thalassemia major) transfüzyonlar ve hematopiez artışına bağlı fazla demir emilimi nedeniyle organlarda aşırı demir birikmesidir. Hiperpigmentasyon yanında ilerleyici bir hepatomegali ve karaciğer fonksiyonlarının bozulması, büyümenin durması, hipogonadizm, kardiomyopati, pankreas disfonksiyonu ve kemik bozuklukları ortaya çıkar. *Hemokromatoz* otosomal resesif kalıtılan bir hastalıktır ve demir hemosiderin halinde organlara oturur, erkeklerde 40, kadınlarda 50-60 yaşları arasında hemosiderozdakine benzer bir klinik tablo ortaya çıkar, hiperpigmentasyon şart değildir, ama varsa metal oturması yanında melanin artışı ile ilgilidir. Bir çok *ilâçlar* hiperpigmentasyon yapabilir. Endojen ve ekzojen fotosantivitede derideki çeşitli lezyonları hiperpigmentasyon izleyebilir. Malnütrisyon ve pellagradaki deri lezyonları da hiperpigmentasyonla birlikte olabilir.

HİPOPİGMENTASYON

Lokalize olanlar. *Vitiligo.* Antimelanosit antikorlarına bağlı otoimmun hastalıklardandır. Vücut orifislerinin çevresinde ve dirseklerde, el sırtında eklemler çevresinde depigmante alanlar belirir. Oldukça sık görülür, diğer otoimmun hastalıklarla birlikte olabilir. *Piebaldizm,* melanositlerin embriolojik göçü ile ilgili kalıtsal bir hastalıktır. Lokal amelanotik alanlar vardır, saçta beyaz bir perçem oldukça sıktır. *Tüberöz skleroz,* kalıtsal bir hastalıktır ve beyaz makküllerle birlikte konvülsiyonlar, zihin geriliği, serebral hemisferlerde ve retinada hamartomlar, diğer tümörler görülür.

Yaygın olanlar. *Hipopitüitarizmde* deride genel bir pigmentasyon azalması görülebilir. *Albinizm* melanin yapımındaki genetik defektlerle ilgili bir grup hastalıktır. Gözde pigment bulunmaması ile birlikte olan tiplerinde görme kusuru da bulur. *Fenilketonüride* de deride pigment azalması görülür.

SEKSÜEL PREKOSİTE VE HİPOGONADİZM

Prof. Dr. Ergin SENCER

SEKSÜEL PREKOSİTE (ERKEN PÜBERTE)

Püberte (büluğ) denince, cinsel bakımdan olgunlaşmamış ve üretken olmayan bir çocuktan, cinsel olgunlaşmasını tamamlamış fertil bir erişkine geçişteki çeşitli süreçlerin ve olaylar zincirinin tümü anlaşılır. Püberteye geçişte ***gonadotropik hormonların*** *(Follicle-Stimulating Hormone, FSH ve Luteinizing Hormone, LH)* salgılanmasındaki artış en önemli olaydır. Erkek çocuklarda önce FSH artışı olur ve bunu LH artışı izler. LH nın, özellikle uykunun bazı dönemlerinde belirgin zirveler yaparak, salgılanmasının artması prepübertal dönemin önemli özelliğidir. Kız çocuklarda ise gonadotropinlerin salgılanmasının artışı yanında, bu salgılanmanın 28 günlük siklik değişiklik örneğinin belirmesi pübertenin gerçekleşmesini sağlar. Pübertenin belirmesinde hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin genetik şartlanması yanında epifiz guddesinde bulunan melatonin gibi gonadotropin inhibitörlerinin ortadan kalkması da temel mekanizmalardan olabilir. Tablo VI-20 ve Şekil VI.21 de erkekte, Tablo VI-21 ve Şekil VI.22 de ise kızda pübertenin evreleri ve bu evrelerin görüldüğü ortalama yaşlar verilmiştir. Bu tablo ve şekillerdeki bilgiler Tanner ve Swerdloff'un yaygın olarak benimsenmiş olan yayınlarından derlenmiştir.

Kız Çocukta Erken Püberte

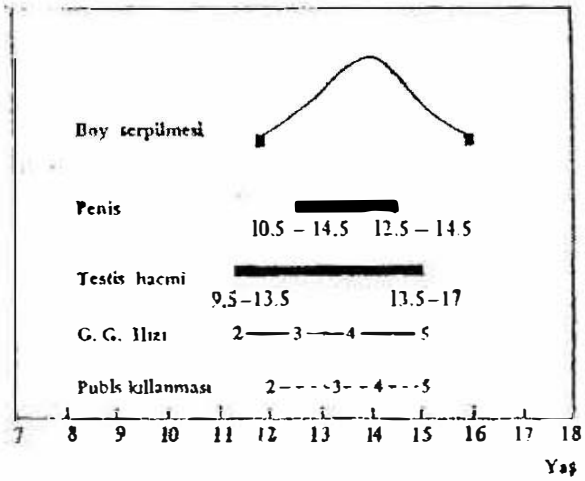
Kız çocukta göğüs tomurcuklanmasının başlamasına ***telarş*** (*telarche*),

Tablo VI-20. Erkek çocuklarda pübertenin evrelendirilmesi.

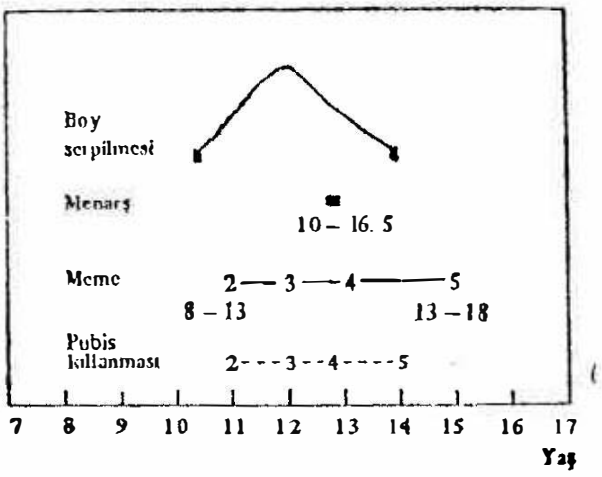
E–1	Ergenlik dönemi, testisin en uzun çapı 2.4 cmden küçük, pübik kıllanma yok, penis büyümesi yok.
E-2	Dağınık pübik kıllar, hafif penis büyümesi, skrotum rengi kızarır.
E–3	Pübik kıllar kalınlaşır ve koyulaşır, penis büyümesi daha belirgin, seyrek aksiller kıllar, testis çapları 3.3-4.0 cm arası, skrotum derisi daha koyulaşır.
E–4	Erişkin gibi pübik kıllanma, orta derecede koltuk altı kıllanması, testis çapları 4.1-4.5 cm arası.
E–5	Normal erişkin sekonder seks karakterleri, testis çapları 4.5 cmden büyük.

Tablo VI-21. Kız çocuklarda pübertenin evrelendirilmesi.	
E–1	Ergenlik öncesi durum.
E–2	Göğüs tomurcuklanması ve ilk labial tüylenme.
E–3	Göğüs hacmi artar, göğsün glandüler dokusu palpe edilebilir, ancak göğüs konturları henüz tam ayrılmamıştır. Mons pubiste koyu renkli kıllar belirmeye başlar.
E–4	Areola öne çıkar, göğüs daha büyür, pübik kıllar yanlara doğru yayılır.
E–5	Erişkin meme hacmi ve normal pübik kıl dağılımı.

koltuk altı kıllanmasının başlamasına ***adrenarş*** (*adrenarche*), pübik kıllanmanın başlamasına ***pübarş*** (pubarche) ve adetlerin başlamasına *menarş* (*menarche*) denir. Pübertenin tamamlanmış sayılması için menarş'ın olması şarttır. Şekil VI.22 deki başlangıç yaşlarının iki standart sapmasının altı göz önüne alınarak, 8 yaşından önce meme belirmesi başlamışsa ve 9 yaşından önce menarş olmuşsa erken püberte veya seksüel prekosite denen durum söz konusudur, denebilir. Bir kız çocukta erken feminizsayon belirtileri ile birlikte püberte olursa buna "izoseksüel erken püberte" denir. Kromozon yapısı ile ve gonadı ile kız olan bir çocukta virilizasyon belirtileri ile erken püberte olursa, yani seksüel karakterlerle genetik seks uyuşmuyorsa "heteroseksüel erken püberte" söz konusudur. Bu deyimler benzer şekilde erkek çocuk için de geçerlidir.



Şekil VI.21. Oğlanlarda yaşa göre büluğun (pübertenin) başlama ve tamamlanma evreleri. Püberte sırasında boylanma hızında zirve görülür, bu da ayrıca belirtilmiştir. GG hızı ile genital gelişme hızı gösterilmiştir. JM Tanner ve WA Marshall'ın çalışmalarına göre çizilmiştir.



Şekil VI.22. Kızlarda yaşa göre büluğun belirme ve tamamlanma evreleri. Püberte sırasında boylanma hızında zirve görülür. Şekil 6-23'ün altına bakılması.

İzoseksüel Erken Püberte

Bu durum üç grupta incelenir. Birinci grupta gerçek erken püberte vakaları toplanır. Gerçek erken pübertede, pübertede olan bütün olaylar aynı biçimde cereyan eder, sadece olayların ortaya çıkışı erken yaşa kaymıştır. Bu pübertenin sonunda ovülas-

yonlu adetler belirir. Gerçek erken pübertede %90 vakada belirli bir neden bulunmaz ve bunlar idiopatik kabul edilir. Gene de bütün diğer nedenler ekarte edilmelidir. Kanda östrojenler yanında FSH ve LH düzeyleri de erişkine benzer şekilde artmıştır. Bu vakalarda neden aramak için bilgisayarlı beyin tomografisi gereklidir. Bu gerçek erken pübertelerin % 10 unda organik beyin hastalığı (glioma, astrositoma, epandimoma gibi tümörler ve menengoenfesalit, kafa travması, tüberöz skleroz, nörofibromatoz gibi diğer hastalıklar) bulunabilir. Pinealomaya bağlı erken püberte daha çok erkek çocuklarda görülür. Konjenital sürrenal hiperplazisinde tedaviye geç başlanmışsa (5 yaşından sonra) tedavi ile virilizasyon belirtileri gerilerken gerçek izoseksüel erken puberte görülebilir. İdiopatik erken pübertenin tedavisi gerekir. Bu hem boyun kısa kalmamasına yardım etmek, hem de daha önemlisi, emosyonel sorunları engellemek ve özellikle umulmadık bir gebeliği önlemek içindir. En çok medroksiprojesteron asetat veya boyun kısa kalmasını önlemek açısından daha etkili olduğu bildirilen uzun etkili Gn-RH *(Gonadotropin-releasing hormone)* analogları (decapeptidyl gibi) kullanılır.

İzoseksüel erken pübertenin ikinci grubunu *"erken psödopüberte"* vakaları oluşturur. Burada kız çocuk feminize olur, fakat siklik mensesler gelişmez, gelişse bile ovülasyonsuzdur. Burada özellikle östrojenlerde artış söz konusudur. Bu durumun en sık nedeni ***over tümörleridir*** (granüloza veya teka hücreli tümörler). Bu tümörler ***Peutz-Jeghers sendromunda*** (intestinal poliposis ve mukozalarda pigmantasyon) sıktır. Diğer bazı over tümörlerinde aynı durum görülebilir. Şüpheli durumlarda rektal muayene ile yetinmemeli, ültrasono-grafik inceleme, laparoskopi, hattâ tanı laparotomisi yapmalıdır. ***Albright sendromunda*** (poliostotik fibröz displazi ve deride sütlü kahverengi lekeler) erken püberte vardır. Bu durumda bazen gerçek, bazen "pseudo" erken püberte görülür. ***Hipotiroidide***, TRH artışına bağlı olduğu tahmin edilen, erken püberte görülebilir ve sıklıkla galaktore ile birliktedir. ***Silver sendromunda*** (doğmalık asimetri ile birlikte boy kısalığı) erken püberte görülür.

Heteroseksüel Erken Püberte

Kız çocukta virilizasyon ile birlikte erken pübertenin en sık nedeni, konjenital sürrenal hiperplazileridir (Boy Kısalıkları ve Hirsutizm bahislerine bakılması). Bazen, overlerden veya sürrenal korteksinden çıkan ve androjen salgılayan bir tümör söz konusu olabilir. Konjenital sürrenal hiperplazisine bağlı heteroseksüel erken pübertede genellikle kolay ayırt edilemeyen (erkek mi kız mı) genital yapı vardır.

İnkomplet İzoseksüel Erken Püberte

Burada ya sadece erken bir telarş, yani 8 yaşından önce göğüs tomurcuklanmasının belirmesi veya sadece pübik veya koltuk altı kıllarının bu yaştan önce belirmesi (erken pübarş veya adrenarş) söz konusudur ve o aşamada kalır. Pübertenin tamamlanması normal yaşta olur. Tanıda önemli

bir faktör, kemik yaşının artmamış olmasıdır. Kliteromegali olmaması heteroseksüel erken pübertedeı ayırır. Telarş'ın erken olması halinde, bu grup vakalarda, göğüs büyümesi 2. evreden öteye gitmez.

Erkek Çocukta Erken Püberte

Erkek çocukta püberte evreleri ve bunlara uyan yaşlar Tablo 6-20 ve Şekil VI.21 de gösterilmiştir. Erkek çocukta 10 yaşından önce seksüel gelişmenin olması, erken püberte sayılır. Erkek çocukta heteroseksüel erken püberte (yukarıya bakılması) nadirdir. Genellikle testiste veya sürrenal korteksindeki feminizan bir tümöre bağlıdır ve bu tümör hemen daima habis bir tümördür. İzoseksüel erken püberte ise daha sıktır. İzoseksüel erken pübertenin bir tipi ***konjenital sürrenal hiperplazisidir*** (Büyüme Bozuklukları Bahsine bakılması). Erkek çocukta konjenital sürrenal hiperplazisi (sıklıkla 21-hidroksilaz eksikliği) kendini erken püberte ile gösterir. Klinik tanıda önemli olan, fallus büyüklüğüne rağmen testislerin küçük kalmasıdır (yalancı erken püberte, pseudopubertas praecox). Plazmada FSH ve LH yükselmemiştir, 17-alfa hidroksiprojesteron düzeyi yüksektir. Sürrenal süpresyonu tedavisi, hem normal boya erişmeyi. hem de erken pübertenin psikososyal sorunlarını engellemeyi sağlamak bakımından şarttır.

İzoseksüel erken pübertenin bir nedeni de, merkez sinir sisteminin organik hastalıklarıdır. Yukarıda kız çocuklar için sayılan merkez sinir sistemi hastalıklarına burada pineal gudde tümörleri de eklenir. Bu bakımdan gerçek erken pübertede sella bölgesinin bilgisayarlı tomografisi yapılmalıdır. Karaciğerin primer kanserinde de aşırı ektopik gonadotropin üretimi olabileceği ve erken püberte görülebileceği bildirilmiştir.

Bu nedenler ekarte edildikten sonra geriye kalan ve önemli bir sayı içeren grup, ***idiopatik erken püberte*** adı altında toplanır. İdiopatik erken pübertede endokrin ve klinik gelişimi normal gider, ancak olaylar erken başlar ve erken biter. Çok küçük yaşta baba olmuş çocuklar bildirilmiştir. Tedavi gene medroksiprojesteron asesat veya GN-RH analogları ile denenebilir, sonuçlar kız çocuklardaki kadar başarılı değildir.

HİPOGONADİZMLER

Gonad fonksiyonlarındaki yetersizlik, hipogonadizm diye adlandırılır. Gonadların başlıca iki işlevi vardır: cinsiyet hormonlarını (seks steroidlerini) ve üreme hücrelerini üretmek. Bunlardan birinin ya da ikisinin de yetersiz oluşu hipogonadizmdir. Bu bakımdan, hipogodanizmlerin bazıları ön planda sterilite ile seyrettiği için sterilite bahsinde anlatılmıştır.

Erkek Hipogonadizmi

Pübertelerden Önce Ortaya Çıkan Hipergonadotropik Hipogonadizmler

Püberteden önce Leydig hücre yetersizliği husule gelirse, testosteron üre-

timi olamaz, infantilizm hali devam ederken epifiz kapanması da geciktiği için özellikle uzun kemikler büyümelerini sürdürür ve önükoid yapı ortaya çıkar. Leydig hücre yetersizliği primer, yani doğrudan testise bağlı olabileceği gibi sekonder, yani hipotalamo-hipofizer nedenlerle de olabilir. Hipotalamo-hipofizer yetersizlik sadece gonadotropinlerle ilgili olursa tablo, primer Leydig hücresi yetersizliği gibidir. Hipotalamohipofizer yetersizlik büyüme hormonu ve/veya TSH yetersizliği ile birlikte olursa klinik tablo değişir. Hipogonadizm püberteden sonra oluşmuşsa en önemli belirti, libido kaybı ve empotanstır.

Erkek Hipogonadizminde Tanı ve Ayırıcı Tanı İçin Laboratuar İncelemeleri

Öncelikle, kanda LH, FSH ve testosteron düzeyleri tayin edilir. Testosteron düzeyi düşük, buna karşılık FSH ve LH düzeyleri yüksekse bu bir ***primer hipogonadizm (hipergonadotropik hipogonadizm)*** dir. Eğer hipogonandizm testosteron üretimini ilgilendirmiyor, sadece oligospermi veya azoospermi söz konusu ise FSH düzeylerini göz önüne almak gerekir. Bir azoospermide FSH düzeyi yüksekse bu bir primer testiküler yetersizliktir. Primer testis yetersizliklerinin (hipergonadotropik hipogonadizmler) nedenleri Tablo VI.22 de gösterilmiştir. Birlikte jinekomasti de varsa ilk akla gelecek olan ***Klinefelter sendromu*** olmalıdır. Klinefelter sendromu sayısal bir kromozom anomalisi olup kromozom fazlalığı söz konusudur. Tipik vakalarda karyotip 47XXY şeklindedir. Değişik varyantlar ve mozaik şekiller olabilir. Klinik tablo: çocuk püberteden önce normal görünümdedir, püberte ile birlikte beliren jinekomasti kaybolmaz, nisbeten önükoid bir yapı vardır; kollar uzuncadır ve pübik kıllanma kadın tipindedir, testisler ufaktır ve zamanla sert bir kıvam alır, sakal ve bıyık çıkışı normal veya az olabilir. Azoospermi ve hipergonadotropik hipogonadizm tipiktir. Mozaik şekillerde, klinik ve laboratuar bulgular daha siliktir. Genellikle hafif bir zekâ geriliği ve öğrenme güçlüğü dikkati çeker. Tedavi için püberteden sonra testosteron replasmanı yapılır, ama infertilite tedavi edilemez.

Püberteden Sonra Ortaya Çıkan (Akciz) Hipergonadotropik Hipogonadizmler

Testis travmaları, lenfoma gibi infiltratif lezyonlar, lepra ve tüberküloz gibi infeksiöz harabiyetler, ışınlamaya maruz kalma, myotonik distrofi akla gelmelidir. Kolay açıklanamayan durumlarda testis biopsisi yapılabilir. Erkek infertilitesinin en sık sebebinin FSH yüksekliği ile birlikte sebebi izah edilemeyen bir oligospermi olduğu, dolayısı ile bunların da bir çeşit hipergonadotropik hipogonadizm olduğu unutulmamalıdır.

Testosteren düzeyi düşükken LH ve FSH düzeyleri düşük veya normal sı-

nırlar içinde ise bu durumda ***sekonder hipogonadizm (hipogonadotropik hipogonadizm)*** söz konusudur. Yani kusur hipotalamo-hipofizer bölgededir ve genellikle de hipotalamik bir bozukluk söz konusudur. Bunun çeşitli nedenleri Tablo VI-22 de gösterilmiştir. Püberte gecikmesi şeklinde ortaya çıktığı zaman ilk önce kronik hastalıklar, malnütrisyon ve idiopatik büyüme ve püberte gecikmesi ekarte edilmelidir (Boy Kısalıkları bahsine bakılması). Hipotalamik bölgedeki organik hasarlarda (kraniofaringioma, hidrosefali, hipotalamik germinom, "*empty sella*", vb.) genellikle birlikte hipofizin diğer hormonlarının eksikliği de görülür. Özellikle diabetes insipidusun bulunması organik bir sebebi akla getirmelidir. Bazı genetik sendromlar hipogonadoktropik hipogonadizm ile birliktedir. Bunlar arasında ***Laurence –Biedl– Moon sendromu*** (şişmanlık, retinitis pigmentosa, polidaktili ve hipogonadizm), ***Prader – Willi sendromu*** (obezite, küçük eller ve ayaklar, hipotoni, zekâ geriliği ve hipogonadizm), ***Alström sendromu*** (şişmanlık, sağırlık, retinitis pigmentosa ve hipogonadizm) sayılabilir.

Püberte gecikmesi ile ortaya çıkan önemli bri hipotalamik hipogonadizm nedeni ***Kallmann sendromudur***. Konjenital bir GnRH *(gonadotropin-releasing hormone)* eksikliği söz konusudur. GnRH nöronların oluştukları faktör tomurcuktan hipotalamus göçünü sağlayan faktörün konjenital eksikliği sonucu gelişen bir sendromdur. Püberte gecikmesi ve kalıcı bir hipogonadotropik hipogonadizm yanında yarık dudak ve damak gibi orta çizgi kusurları, böbrek ve iskelet sistemi anomalileri, pes cavus (taban kavsinin artması), serebellar disfonksion bulunabilir. Koku alma kusuru çok sık olarak birliktedir. Püberte gecikmesi ile gelen çocuklarda, özellikle birlikte başka hipofiz hormonlarının da eksikliği varsa BT veya MR ile bölgenin görüntülenmesi yapılmalı, organik lezyonlar araştırılmalıdır.

Prolaktin üreten hipofiz adenomları ***(prolaktinoma)*** genellikle püberteden sonra ortaya çıkmakla birlikte erken yaşlarda da görülebilir ve püberte gecikmesi ile ortaya çıkabilir. Testosteron düşüklüğü ile birlikte prolaktin yüksekliği (genellikle 100 ng/mL nin üstünde) vardır. MR veya BT de adenom görüntülenir. Başka lezyonların hipofiz sapına bası yapması nedeniyle ortaya çıkan prolaktin yükseklikleri genellikle 100 ng/mL den daha azdır. Bütün hipogonadotropik hipogonadizmlerde prolaktin düzeyini de ölçmek ihtiyatlı bir hareket olur.

Püberteden sonra ortaya çıkan hipogonadotropik hipogonadizmler, erkekte, genellikle libido azalması ile birlikte bir impotans şeklinde kendini belli eder. İnfertilite, jinekomasti, baş ağrısı diğer şikâyetler olabilir. Mevcut kılların dökülmesi çok zaman alabilir, ancak dikkatli hastalar sakal uzama hızının yavaşladığına dikkat edebilirler. Depressif şikâyetler ve kas gücü azalması sıktır. Testis hacimleri azalmıştır (normal testis hacmi 10-15 mL ve testisin en uzun çapı 6 cm dir). Sebepler Tablo VI-22 de sıralanmıştır. Önce-

likle alkalizm, sistemik hastalıklar (kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, hipoksik durumlar, vb.), hipotiroidizm, Cushing sendromu gibi endokrinopatiler ekarte edilmeli ve bunlar yoksa hipotalamo-hipofizer bölgenin MR ve BT ile görüntülenmesi yapılmalıdır. Prolaktinoma, erkekte, libido kaybı ve impotans ile seyreder ve sıkça görülen bir hipogonadotropik hipogonadizm nedenidir. Erkekler daha geç baş vurdukları için adenom büyümüş ve çevre basısı yapar hale gelmiş olabilir. Baş ağrısı ve görme bozuklukları en sık çevre bası nedenleridir. Serum prolaktin düzeyleri 100, hatta 200 ng/mL nin üstündedir. Daha ılımlı yükseklikler başka nedenlere de bağlı olabilir.

Erkek Klimakteriumu

Kadınlardaki menopoza benzer bir tarzda erkekte belirli bir yaş aralığında gonad fonksiyonlarının hızla tükenişi söz konusu değildir. Ancak ilerleyen yaşla testosteron düzeylerinde (özellikle serbest fraksiyonda) bir düşme eğilimi ve buna karşılık da FSH ve LH düzeylerinde yükselme eğilimi görülebilir. Ancak bu net bir hipergonadotropik hipogonadizm denecek derecede değildir. Son zamanlarda bazı grupların, kadınlarda olduğu gibi, erkeklerde de belli bir yaş döneminden sonra hormon replasman tedavisi (çeşitli testosteron preparatları ile) uygulanmasının faydalı olduğu yolundaki telkinlerine kapılmamalı ve böyle girişimlerin gizli bir prostat kanserinin seyrini çok hızlandırabileceğini unutmamalıdır. Erkeklerde ilerleyen yaşla gelen ve sık rastlanan cinsel sorun gonad fonksiyonlarının tükenişi değil, başta vasküler ve nöropatik olmak üzere çeşitli nedenlere bağlı erektil kusurlar olduğu unutulmamalıdır (İmpotans bahsine bakılması).

Erkekte İdiopatik Püberte Gecikmesi

Kural olarak erkek çocukta 14 yaşına kadar pübertenin hiç bir belirtisi ortaya çıkmamışsa gecikmiş püberte olarak kabul edilir. Konjenital veya erken yaşlarda başlayan hipogonadizmler kendini genellikle püberte gecikmesi şeklinde belli eder. Böyle bir duruma yol açacak çeşitli gonadal veya hipotalamo-hipofizer bozukluklar yukarıda özetlenmiştir. İdiopatik gecikmiş püberte veya yavaş olgunlaşma denen durumu bunlardan ayırmak gerekir. Çünkü hem selim bir durumdur, hem de sürekli bir tedavi gerektirmez. Anamnezde ailevi özellik dikkati çekebilir. Bu çocuklar genellikle ince yapılı, boy yası ve kemik yası birbirine paralel olarak biraz geri kalmış çocuklardır (Boy Kısalıkları bahsine bakılması). Kallmann sendromundaki iskelet anomalileri ve orta hat kusurları, hipoosmi bunlarda bulunmaz. En çok hipogonadotropik hipogonadizm ile karışır. 16-17 yaşına kadar bekleyerek pübertenin başlayıp başlamadığını izlemek çocuğun psikolojisi açısından zararlı olabilir. Onun için hCG (human chorionic gonadotropin) veya testosteron ile püberte indüksiyonu yapılır ve daha sonra tedavi kesilerek pübertal gelişmenin devam edip etmediği izlenir (bakınız: Teşhisten Tedaviye, 9 cu baskı)

Kriptorşidizm

Testislerin birinin veya ikisinin de skrotum içinde bulunmaması durumuna verilen isimdir. Prematüre doğan oğlan bebeklerin %10-20 sinde, gününde doğanların ise %5 inde görülür. Birinci yaş tamamlandığı zaman bu oran %1.5 civarına iner. Muayene ederken çocuğun yaşına göre ya bacaklar çaprazlaştırılır ya da çocuk çömeltilir. Bu durumda kanal ağzındaki testislerin bir kısmı skrotuma inebilir. Bunlara retraktil testis denir ve tedavisi gerekmez. Tek taraflı inmemiş testis vakalarının %50 sinde, iki taraflı olanların ise %70 inde ileride infertilite gelişir. Bu bakımdan çocuk daha 24 ayını doldurmadan durum tedavi edilmelidir. Kriptorşidizm vakalarının çoğu aslında hipogonaddır. İnguinal herni gibi net bir anatomik bozuluk ile birlikte değilse, önce tıbbi tedavi denenebilir. Bu amaçla en çok hCG kullanılır (bakınız: Teşhisten Tedaviye, 9. Baskı).

Tablo VI-22. Erkek Hipogonadizminin Nedenleri[x]

- HİPOGONADOTROPİK (LH ve FSH düşük veya normal)
  - Idiopatik gelisme gecikmesi
  - Kronik hastalıklar ve malnutrisyon
  - Hipopitüitarizmler (idiopatik veya akiz)
    - — Panhipopitüitarizmler (kraniofaringioma, germinoma, hipofiz adenomları gibi sella bölgesi tümörleri; empty sella, hidrosefali, bölgenin iltihabi veya vasküler veya granülomatöz hastalıkları, otoimmun hipofizitis, vb.)
    - — Kallmann sendromu (genellikle anosmi, orta hat kusurları ve iskelet anomalileri ile birlikte)
    - — İzole gonadotropin yetersizliği (GnRH eksikliğine bağlı)
  - Prolaktinoma
  - Hipotiroidizm
  - Cushing sendromu
  - Çeşitli genetik sendromlar (Prader-Willi-Alström, Laurence –Moon– Biedl, LEOPARD sendromu, vb.)
  - Ilâçlar ve toksinler (Alkol, uyuşturucu, spironolactone, antipsikotik ilâçlar, vb.)
- HİPERGONADOTROPİK (LH ve FSH yüksek)
  - Klinefelter sendromu
  - Testis harabiyetleri (posttravmatik, radyoterapi ve kemoterapi sonrası, infeksiöz (başlıca kabakulak, Coxacki B4 ve tüberküloz infeksiyonları), idiopatik "vanishing testes" sendromu vb.
  - Çeşitli sendromlar (myotonik distrofi, Noonan sendromu, LH ye direnç, "Sertoli-cell only" sendromu, testosteron biosentezinde defektler)
  - Erkek klimakterium sendromu
  - İdiopatik erkek infertilitesi (sadece FSH yüksek)

(x) Konjenital olanlar veya erken yaşta başlayanlar püberte gecikmesi şeklinde, pübelteden sonra başlayanlar ise libido azalması ve impotans veya infertilite şeklinde ortaya çıkar.

Tedavi 6 haftayı geçmemeli ve başarısız kalmışsa hemen cerrahi düzeltme yapılmalıdır. On yaşını geçmiş ve testisleri intraabdominal olan çocuklarda artık fertilite sağlanması söz konusu olmadığından ve intraabdominal testislerde kanser gelişmesi daha sık olduğu için testisler cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

Kadın Hipogonadizmi

Kadın hipogonadizmi konjenital veya erken yaşlarda başlamışsa kendini püberte gecikmesi şeklinde, püberteden sonra başlamışsa amenore veya infertilite şeklinde belli eder. Kız çocukta pübertenin ilk belirtisi olan meme tomurcuklanması 9-13 yaşları arasında (ortalama 10.9), ilk adet olan menarş ise 10.8 ile 14.6 arasında (ortalama 12.7 yaşında) ortaya çıkar. 14 yaşın sonunda hiç bir püberte belirtisi yoksa veya 16 yaş tamamlandığı halde menarş olmamışsa püberte gecikmesi söz konusudur. Böyle konjenital veya erken oluşmuş hipogonadizmlerde kemik yaşının yavaş ilerlemesi ve epifizlerin kapanmasının gecikmesi sonucu uzun boy ve özellikle ekstremitelerin daha uzun olması ile önükoid bir yapı beklenir. Ancak Turner sendromu gibi kromozom anomalilerinde boy kısalığı hemen daima vardır.

Belirtileri daha geç ortaya çıkan hipogonadizmlerde amenore beklenir. Ancak hafif şekillerde ovülasyonsuz sikluslara veya kısa lüteal faza bağlı infertilite, oligomenore veya metrorajiler görülebilir. Erişkin yaşlarda ortaya çıkan hipogonadizmde östrojen eksikliğine bağlı olarak vaginal sekresyonun azalması, vagina ve meme atrofisi gibi belirtiler yanında "sıcak basmalarına" yol acan vazomotor bozukluklar, depressif bir mizaç gelişmesi, gastrointestinal şikâyetler, baş ağrısı ve uzun süren östrojen eksikliğinde osteoporoz ortaya çıkabilir. Bunun en yaygın ve tipik örneği menopozdur.

Amenore

Menstrüasyon (adet görme) hipotalamus, hipofiz, over ve uterusu döşeyen epitelin genetik olarak belirlenen bir pattern'le normal olarak işlemesi sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Bu karmaşık fonksiyonda sık sık aksamalar olması beklenir. Gerçekten de adet şikâyetleri kadınları hekime götüren en sık endokrin sikâyetlerdir. Adet kanaması (menstrüasyon), östrojen ve progesteron ile uyarılarak hazırlanmış endometriumun daha sonra bu hormonların eksilmesi ile dökülmesi olduğu hatırlanırsa bu hormonların azlığının (hipohormonal durum), yokluğunun (ahormonal durum) ve düzeylerinin hiç düşmeyip sürekli aynı kalması durumunun (sürekli hormonal durum) adet bozukluklarına yol açması beklenir. Bu hormon eksikliklerinin de hipotalamus, hipofiz ve over kaynaklı nedenleri olabilir.

Mensesler hiç olmamışsa buna primer amenore denir. Yaş sınırı olarak da 16 yaşın sonu alınır. Sekonder amenorede başlamış olan âdetlerin geçici veya sürekli olarak kesilmesi durumu söz konusudur.

Primer Amenore

Bir primer amenore karşısında önce iyi bir sistemik muayene yapılır. Herhangi bir sistemik hastalığı (kontrolsuz diabetes mellitus, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, hipoksi yaratan kalp, akciğer ve kan hastalıkları) olup olmadığı tesbit edilir. Gerekli biokimya incelemeleri yapılır. Malnültrisyon ihtimali (gerek eksik beslenme ve gerek gluten enteropatisi olmak üzere malabsorpsiyona yol açan hastalıklar) ekarte edilir. Malnütrisyon ve ciddi organik hastalıklarda primer amenore ile birlikte somatik gelişme geriliği de dikkati çeker. Hastanın muayenesinde ***Turner sendromunun*** stigmatları araştırılır (kısa boy, perdeli boyun, cubitus valgus, vb. –aşağıya bakılması). Birlikte hirsutizm gibi bulguların bulunması hiperandrojenik sendromları akla getirir, ancak bu sendromlarda primer amenore nisbeten seyrektir, daha çok oligomenore veya sekonder amenore beklenir. Primer amenorede iyi bir meme gelişmesi olmuşsa komplet androjen duyarsızlığı sendromu (feminizan testis) akla gelir. Meme gelişmesi ile birlikte koltuk altı ve pübik kıllanma normalse genital kanaldaki anatomik bozukluklar akla gelmelidir. Bu klinik ve rutin bioşimik incelemelerden sonra, şu endokrin ve radyolojik incelemeler yapılır: 1) Serum LH, FSH, prolaktin, estradiol ve testosteron düzeyleri tayin edilir. 2) Pelvik ültrasonografi yapılır. 3) Hipogonadotropik bir hipogonadizm söz konusu ise sella bölgesinin MR veya BT incelemesi gerekir. 4) Özel şekilde şüphe ediliyorsa kromozom analizi, tiroid ve sürrenal tetkikleri yapılmalıdır. Şimdi primer amenore ile ortaya çıkabilecek hastalık veya hastalık gruplarından özet olarak söz edeceğiz:

*1. **Hipogonadotropik hipogonadizmler*** (serumda estradiol düşük, FSH ve LH düşük veya normal). Ağır organik hastalıklar, malnütrisyon bu tipte bir hipogonadizm yapar. Bunun dışında akla önce GnRH eksikliği gelmelidir (yukarıda erkek hipogonadizmi bahsine bakılması). Bu konjenital bir eksiklik olabileceği gibi bölgenin kraniofaringioma gibi tümörleri, kafa travması, iltihabi ve granülamotöz hastalıkları, hidrosefali, neonatal kernikterus sonucu gelişen hasar ile ortaya çıkmış olabilir. Böyle hasarlarda genellikle diğer hipofizer hormon eksiklikleri de bulunur (panhipopitüitarizm). Prolaktinoma ekseriya daha geç ortaya çıkar ve sekonder amenoreye yol açar, ama prolaktinoma primer amenore tablosu ile de belirmiş olabilir. Prolaktinoma dışındaki hipofiz tümörleri de fazla büyümüşlerse hipofiz sapına bası yaparak hiperprolaktinemiye ve hipogonadotropik bir hipogonadizme yol açabilirler. Bu nedenle FSH, LH ve estradiol (E_2) ölçümü yaparken birlikte prolaktin de ölçmek yararlıdır.

*2. **Hipergonadotropik hipogonadizmler*** (serumda estradiol düşük, LH ve özellikle FSH yüksek). Kusurun overlerde olduğunu gösterir. En sık neden 45X0 karyotipli Turner sendromu veya varyantlarıdır. Bunun yanında X0, XY karyotipli *"mixed gonadal dysgenesis"*, saf gonadal disgenesis ve rezistan over sendromları da söz konusu olabilir. Yan zinciri parçalayan enzim eksikli-

gine bağlı steroid hormon sentez kusuru seyrek görülür. Adrenal yetersizlikle birliktedir. 17 alfa-hidroksilaz eksikliğinde hipertansiyon ve hipopotasemi bulunur.

Turner sendromu: Sayısal kromozom anomalisi sonucu oluşur. İki X kromozomundan biri yoktur. Tipik karyotip 45X0 şeklindedir. Varyantları sıktır. 10,000 kız çocuktan 1 inde görülür. Aslında çok daha sıktır. fakat bu kromozom anomalisini taşıyan fetusların çoğu düşükle sonlanır. Püberteden önce boy kısalığı ve bazı somatik belirtilerle şüphe edilip kromozom analizi ile tanı konabilir. Ancak çoğu vaka primer amenore nedeniyle araştırılırken tesbit edilir. Kanda FSH ve LH yüksek, estradiol ise düşüktür. Kesin tanı kromozom analizi ile konur. Başlıca somatik bulgular şunlardır: boy kısalığı, küçük çene, kulakların aşağı yerleşimli olması, dördüncü metakarpların kısa olması; perdeli boyun (*"webbed neck"*, % 50). el ve ayaklarda ödem (Bennevie-Ulrich sendromu, % 25), cubitus valgus, böbrek anomalileri (% 50), koarktasyonlu veya koarktasyonsuz hipertansiyon, kardiovasküler anomaliler, hafif zihni bozukluklar ve daha bir çok anomaliler. Bu kişiler diabetes mellitusa ve otoimmun hastalıklara da yatkındır. Tedavi 12-13 yaşlarında çok düşük dozda sürekli östrojenle başlatılır ve 2-3 yıl içinde östrojen artı progestinlerle klasik siklik tedavi şeklinde sürdürülür. Bu kişiler normal bir boya ulaşamadıkları için büyüme hormonu düzeyleri normal olduğu halde büyüme hormonu tedavisi de tavsiye edilmiştir. Ancak aşırı masraflı bu tedavinin faydalı olduğunu kanıtlanmamıştır.

Turner sendromunun bir çok varyantları vardır. Bunlardan 46 X anormal X karyotipinde X kromozomlarından birinin kısa kolundaki delesyonlar veya diğer anormallikler kısa boyluluk ve diğer somatik Turner belirtilerinin oluşmasına yol açan gonadal fonksiyonlar oldukça iyi olabilir. hattâ fertilite mümkündür. Bunun tersine uzun kolda bazı anormallikler Turner sendromunun somatik belirtileri aşikâr olmadan gonadal disgenezis'in oluşmasına neden olur. 45X0/46X mozaik'inde ise Turner belirtileri hafiftir, bir miktar gonad fonksiyonu olabilir, boy klasik Turner'e göre daha uzundur. 45X0, 46XY varyantı daha seyrektir. Turner sendromunun somatik belirtileri vardır. Genitalia ise *"ambiguous"* yani kız mı erkek mi olduğuna karar verilemeyecek yapıdadır.

3. Erkek pseudohermafroditizmi: En tipik örneği androjen rezistansı sendromudur. Bunun komplet şekillerinde karyotip 46XY ve gonadlar testistir. Ancak androjenlere tam bir cevapsızlık vardır. Bir reseptör kusurudur, X kromozomuna bağlı kalıtsal bir hastalıktır. Dış genitalianın görünümü tam kadın şeklindedir. Pürberteden önce bazan inguinal hernı ameliyatı sırasında fıtık kesesinde testisin bulunması ile fark edilir. Bazan da labia major'larda testis fark edilebilir. Genellikle primer amenore sikâyeti ile gelir. Uterus yoktur. Testisler labialarda veya kasık kanalında palpe edilebilir. Meme gelişimi

iyidir. Komplet şekillerde androjen duyarsızlığı tam olduğu için koltuk altı ve kasık kılları da yoktur. Testosteron sentezindeki enzim defektleri de benzer bir tabloya yol açabilir.

4. Hiperandrojenizmler: 21-hidroksilaz enzim eksikliği başta olmak üzere virilizasyon yapan konjenital adrenal hiperplaziler kız çocukta dişi pseudohermafroditizme ve heteroseksüel erken püberteye yol açabilir. Bunlar hirsutizm bahsinde özetlenmiştir. Polikistik over sendromuna bağlı hiperandrojenizm ise daha çok oligomenore ve sekonder amenore nedenidir ve gene hirsutizmler bahsinde anlatılmıştır.

5. Anatomik bozukluklar: Konjenital Müller kanalı disgenezisi (Rokitanski-Müller sendromu) uterus ve vagina yokluğu ile birliktedir. Overler yoktur. Hymen imperforatus, endometrium atrofisi veya cevapsızlığı da pirmer amenoreye neden olabilir.

Sekonder Amenore

Menarş olmuş, yani mensesleri başlamış bir kadında adetlerin durması şikâyeti daha sıktır. Buna sekonder amenore denir. Üretken dönemdeki kadında ilk önce gebelik ekarte edilmelidir. Üretken çağın sonu olan yaşlara gelmis bir kadında ise menopoz düşünülmelidir.

Sekonder amenoreler de primer olanlar gibi sınıflandırılabilir.

1. Hipogonadotropik olanlar: Bunların başında organik sistemik hastalıklar, beslenme bozuklukları (özellikle ağır zayıflama rejimleri ve anorexia nervosa), ağır egzersizler (sporcu ve balerin amenoresi), psiko-sosyal stress'ler gelir. Emosyonel stress'lerin kolaylıkla amenoreye yol açabileceği çok eski zamanlardan beri bilinir. Bu saydığımız durumlarda primer bozukluğun ortadan kalkması ile mensesler tekrar başlar. Primer amenoreye de yol açabilirler. Bunlar arasında etyolojik faktör olarak hiperprolaktinemik sendromlar daha da önemli bir yer alır. Prolaktin üreten hipofiz adenomu (prolaktinoma) önemli bir hipogonadotropik sekonder amenore nedenidir (Meme Hastalıkları bahsine bakılması). Hipotalamo-hipofizer bölgenin organik hastalıklarının panhipopitüitarizme yol açması beklenir, ancak ilk ortaya çıkabilecek tablonun sekonder amenore olabileceği unutulmamalıdır. Cuhing sendromu. Addison hastalığı, hipertiroidizm, kontrolsuz diabetes mellitus, sekonder amenore yapabilecek endokrin nedenler arasındadır. Hipotiroidizmde amenore de, metroraji de görülebilir.

2. Hipergonadotropik hipogonadizmde primer over yetersizliği söz konusudur. Tipik örneği menopozdur. Otoimmun ooforit (erken menopoz) oldukça sık görülen bir over yetersizliği nedenidir. Cerrahi çıkarılma, ışınlama gibi nedenler de primer over yetersizliğine yol açabilir.

3. Hiperandrojenik sendromlar oligoamenoreye yol açan sık nedenler-

dendir. Özellikle polikistik over sendromu ve nonklasik konjenital adrenal hiperplaziler sıktır. Bu grup bozukluklar için "Hirsutizm" bahsinde bakılabilir.

4. Anatomik nedenler arasında uterusun alınmış olması, Asherman sendromu (endometriumun sineşisi) sayılabilir.

Amenorede progestin denemesi, sebebe yöneltmek açısından, bazan faydalı bir sonuç verebilir. Amenoredeki bir kadına 5 gün süre ile uygun dozda bir progestin preparatı verilir. Progestinin kesilmesini izleyen bir hafta içinde menses olursa östrojen eksikliğinin, dolayısı ile hipogonadizmin ağır derecede olmadığı ve anatomik yollardan da normal olduğu anlaşılır. Kronik beslenme bozukluklarında, sporcularda, balerinlerde, emosyonel stress'lere bağlı amenorelerde progestin ile adet kanaması sağlanabilir. Polikistik over sendromunda da progestine cevap alınır. Bir amenore durumunda (primer veya sekonder) neden araştırmak için bir çalışma yöntemi Şekil VI.22 de verilmiştir.

ÖZET

1. ERKEN PÜBERTE

Kız çocukta 8 yaşından önce meme tomurcuklanmasının başlaması ve 9 yaşından önce menarş olması erken püberte olarak kabul edilir. Erkek çocukta 10 yaşından önce seksüel gelişmenin başlaması (ilk püberte belirtilerinin ortaya çıkması, Tablo VI-20) erken pübertedir. Erken püberte gonad cinsiyetine uygun seksüel belirtilerle başlarsa, yani kız çocukta kadınlaşma belirtileri ile olursa buna izoseksüel erken püberte, karşı cinse ait seksüel belirtilerle ortaya çıkarsa yani örneğin kız çocukta erkek cinse ait belirtilerle ortaya çıkarsa buna da heteroseksüel erken püberte denir. Püberte belirtileri, zamanında olan pübertede olduğu gibi gonadotropinlerin (LH ve FSH) artışı ile birlikte ise gerçek erken püberte, gonadotropinler artmadan androjenlerin veya östrojenlerin artması sonucu gelişmişse yalancı erken püberte (pseudopubertas praecox) denir. İzoseksüel gerçek erken pübertelerin çoğu idiopatiktir. Erkek çocukta izoseksüel yalancı erken pübertenin en sık nedeni konjenital adrenal hiperplazilerdir (21-hidroksilaz eksikliği gibi). Erkek çocukta heteroseksüel erken püberte seyrektir (östrojen üreten testis tümörleri gibi). Kız çocukta ise izoseksüel yalancı erken püberte seyrektir (over tümörü, Albright sendromu gibi). Buna karşılık heteroseksüel erken püberte daha sıktır (genellikle 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplaziler). Bir erken pübertede klinik muayene ile birlikte FSH, LH, testosteron ve estradiol düzeylerine bakılarak gerçek mi yalancı mı olduğuna karar verilir. Konjenital adrenal hiperplazi şüphesinde DHEA-SO_4 ve 17 alfa-hidroksiprogesteron gibi adrenal androjenler ve ara ürünleri tayin edilir. Gereken durumlarda sella bölgesinde MR veya BT tetkiki, pelvik ultrasonografi uygulanır.

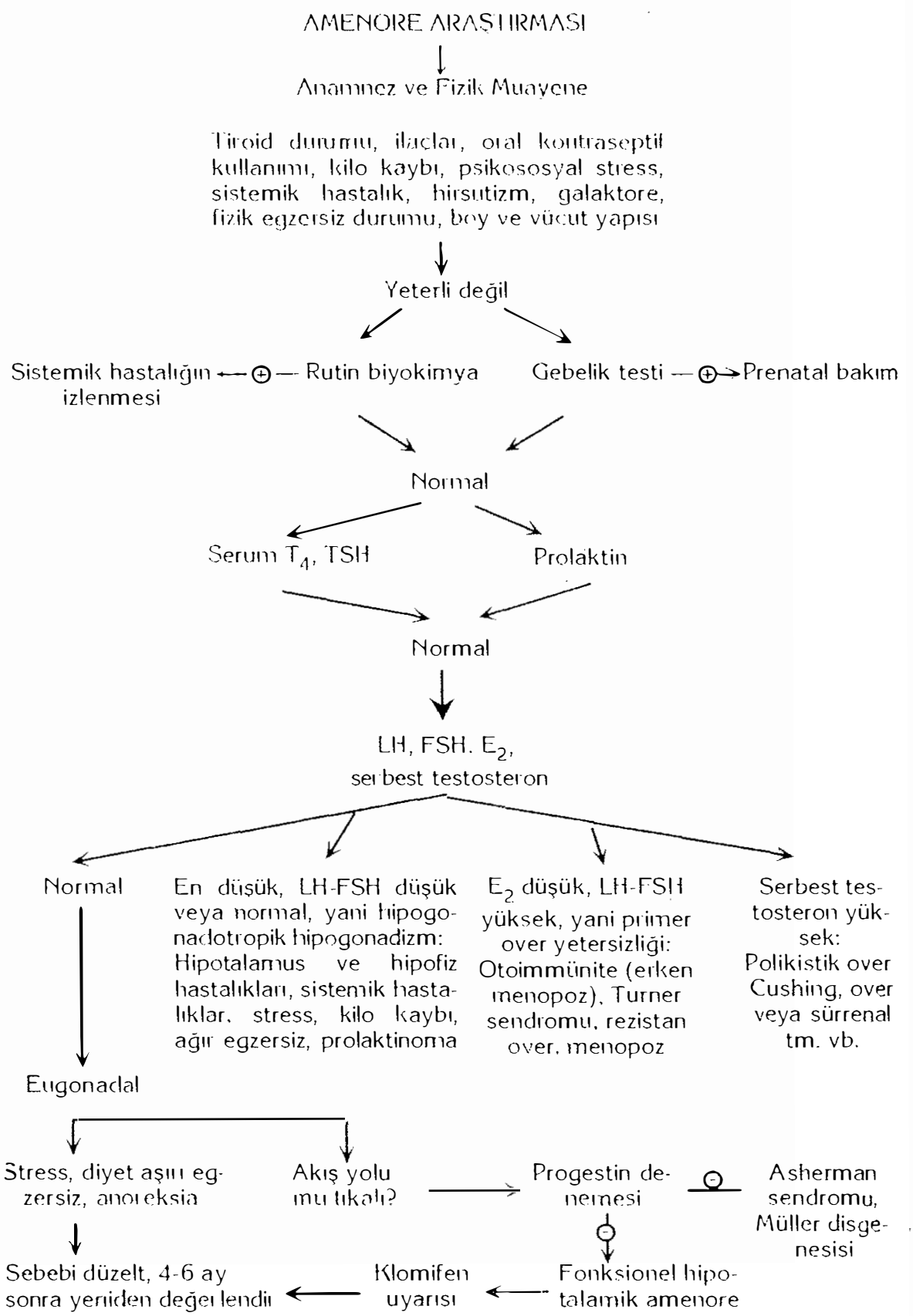
2. HİPOGONADİZMLER

Gonadların başlıca iki işlevi vardır: üreme hücrelerini (ovum ve spermatozoit) ve cinsiyet hormonlarını (seks steroidlerini) imal etmek ve salgılamak. Bunlardan birinin veya ikisinin de yetersizliği hipogonadizmdir. Bu fonksiyonlar sırası ile hipotalamus ve hipofizin uyarısı ve kontrolu altında gerçekleştiği için, hipogonadizm de ya doğrudan doğruya gonaddaki bir kusurdan veya hipotalamik veya hipofizer bir bozukluktan kaynaklanabilir. Primer gonad yetersizliğinde erkekte testosteron, kadında estradiol düzeyleri düşükken LH ve/veya FSH düzeyleri yüksektir *(hipergonadotropik hipogonadizm)*. Hipotalamo-hipofizer kusurlarda ise testosteron veya estradiol düzeyleri düşükken LH ve FSH düzeyleri düşük veya normaldir *(hipogonadotropik hipogonadizm)*. Hipogonadizm konjenitalse veya çocukluk yaşlarında gelişmişse erkek çocukta püberte gecikmesi, kız çocukta püberte gecikmesi ve primer amenore şeklinde; pübeiteden sonraki bir zamanda gelişmişse erkekte libido kaybı, impotans ve infertilite, kadında sekonder amenore tablosu ile ortaya çıkar.

Erkek çocukta 14 yaşının sonuna kadar pübertenin hiç bir belirtisi ortaya çıkmamışsa (Tablo VI-20) *gecikmiş pübertе* kabul edilir. Genellikle hipogonadotropik bir durumdur. En sık görüleni idiopatik püberte gecikmesi (idiopatik yavaş gelişme) durumudur. Pübertenin gecikmesi ile birlikte kemik yaşı ve boy yaşı da birbiri ile uyumlu olarak biraz geridir. Ailevi özelliği olabilir. Kallmann sendromu genellikle yarık damar gibi orta hat kusurları ve hipoosmi ile birlikte olan bir GnRH eksikliğidir. Bu çeşit somatik belirtilerin olmadığı izole hipogonadotropik hipogonadizmi idiopatik püberte gecikmesinden ayırmak güç olabilir. Idiopatik pübeıte gecikmesinde şişmanlık ve önükoid yapı beklenmez. Prolaktinoma çocuklarda oldukça seyrektir ama olabilir. Hipotalamo-hipofizer bölgenin organik hasarları (kraniofaringioma, vb.) genellikle panhipopitüitarizme yol açar. Şüpheli durumlarda sella bölgesinin MR veya BT görüntülemesi yapılır. Uzun süren organik hastalıklar, malnütrisyon ve benzeri bozukluklar püberte gecikmesi ile birlikte gelişme geriliğinin de bulunması dikkati çeker. Şüpheli durumlarda bioşimik incelemeler yapılır. Sistemik hastalık veya malnütrisyon ekarte edilir. Püberteden sonra başlayan hipogonadotropik hipogonadizmlerde sella bölgesinin organik lezyonları ihtimali çok daha fazladır (Tablo VI-22). Erkekte hipergonadotropik hipogonadizmin tipik örneği Klinefelter sendromudur. Pübertede başlayan ve gerilemeyen jinekomasti, küçük testisler ve yetersiz kıllanma ile kendini belli eder. Karyo-gramda tipik pattern 47XXY dir, mozaik şekiller olabilir. Testislerin çıkarılması, ışınlanması, erkek klimakteriumu (?) da hipergonadotropik hipogonadizm örnekleridir. Erkek infertilitesinin sık nedenlerinden biri olan idiopatik oligo-azoospermide FSH düzeyleri yüksektir, yani bu da bir tür hipergonadotropik hipogonadizm örneğidir.

Primer amenore: Bir kız çocukta 16 yaşın sonunda mensesler oluşmamışsa primer amenore söz konusudur. Bu da bir püberte gecikmesidir. Estradiol ile birlikte FSH ve LH de düşükse hipogonadotropik bir hipogonadizmdir. Nedenler erkek çocuktaki püberte gecikmesindeki gibidir. Kız çocukta hipergonadotropik hipogonadizmin tipik örneği Turner sendromudur. Boy kısalığı ve bir çok somatik belirtilerle birliktedir. Kromozom analizinde tipik karyotip 45X0 dur. Varyant şekilleri olabilir. Hormon düzeyleri normalse anatomik bozukluklar akla gelir.

Sekonder amenore: Hipogonadotropik durumda erkek hipogonadizmine benzer nedenler söz konusudur. Ancak kilo kaybı, aşırı egzersiz ve emosyonel stress'ler ayrıca önem kazanır. Prolaktinoma da daha sıktır. Hipergonadotropik sekonder amenorede tipik örnek menopozdur. Daha erken yaşlarda otoimmun ooforit (erken menopoz) akla gelir. Sekonder amenorede ilk önce gebelik akarte edilmelidir. Hirsutizm gibi belirtiler varsa polikistik over gibi hiperandrojenemik sendromlar düşünülür (Şekil VI.23).



Şekil VI.23. Amenorede araştırma akış diagramı (primer ve sekonder amenore ayrılmaksızın hazırlanmıştır.)

BÖLÜM VII
SİNDİRİM SİSTEMİ SEMPTOMLARI

TEŞHİSTE DUDAKLAR VE AĞIZ BOŞLUĞU

Doç. Dr. Vahe ALİKSANYAN

Hastanın yakınması bulunmasa bile, sistemik muayene sırasında, hekim hastanın ağız boşluğunu ve orofarinksi gözden geçirmelidir. Semptom vermeyen bazı lezonların bulunması için başka yol yoktur. Muayenede dil basacak kullanılmalı, iyi bir aydınlatma yapılmalıdır. Dil, dil altı, yanakların iç yüzü, dişetleri, bademcikler, bademcik ön ve arka kıvrımları, sert ve yumuşak damak, farinks arka ve yan duvarları, dişler, dudakların iç yüzleri, dudak köşeleri gözden geçirilmelidir.

Bademcikler ve orofarinksle ilgili hastalıklar "Boğaz Ağrıları " bahsinde anlatılmıştır. Bu bahiste, daha çok ağız içi mukozası ile ilgili hastalıklar anlatılacaktır.

Ağız boşluğundaki hastalıkların çoğu lokal hastalıktır. Bazıları ise sistemik bir hastalığın belirtilerinden biridir, yani ağız boşluğu dışında da hastalığa ait yakınma ve bulgular vardır. Bazen de ilâçlarla ilgilidir. Anamnez, teşhise yardım eder.

DUDAKLAR

Felçten ötürü ağzın bir tarafa kaymış olabileceği "Teşhiste Yüz" bahsinde anlatılmıştır. Yine dudak ödemi (anjioödem) aynı bahiste kaydedilmiştir. Dudaklardaki patolojik pigmantasyon "Pigmentasyon Bozuklukları" bahsinde, dudak morluğu ise "Siyanozlar" bahsinde anlatılmıştır.

Cheilitis

Dudak iltihabına cheilitis (veya chilitis– her ikisi de "kilitis" olarak, Fransızca söyleşi ile "keilit" olarak okunur) denir. Cheilitis ve cheilosis sinonim gibi kullanılırlar fakat ikincisi, daha çok avitaminoz sonucu oluşan dudak iltihaplanmaları için kullanılır.

Dudaklarda, mukoza ile derinin birleştiği çizgiye *"vermillion"* denir. Bazı lezyonlar, örneğin çatlak ve aftlar bu birleşme çizgisinde bulunurlar.

Dudak lezyonu ile birlikte ağız boşluğunda da lezyon bulunabilir veya sadece dudaklardadır.

Kontakt cheilitis, allerjenlerle veya irritanlarla oluşur. Dudak boyası, dudak kremi, diş macunu gibi maddeler irritan olabilirler.

Aktinik (solar) cheilitis güneste fazla kalmakla veya güneşe (ültraviyoleye) duyarlığı olanlarda görülür. Dudaklar kuru ve şiştir, çatlaklar vardır. Alt dudağın iç yüzüne bakmalıdır. Orada beyaz plaklar (leukoplakia) varsa, prekanseröz lezyon olabilir.

Çocuklardaki yüz ***impetigosu*** (stafilokoklarla veya streptokoklarla oluşan yüzeysel piyodermi) dudaklara yayılabilir.

Dudak köşelerinde, hem derinin, hem de mukozanın iltihaplanmasına ***angular cheilitis*** *(commisural cheilitis; perlèche)* denir. Genellikle dişsiz veya protezi uygunsuz yaşlılarda görülür. Çene kemikleri birbirlerine iyice yaklaştıklarından ağız köşeleri hep sıkıca kapalıdır. Orada biriken tükürüğün tahrişiyle veya Candida albicans üremesiyle çatlaklar ve iltihaplanma oluşur.

Candida infeksiyonu sonucu, ağız boşluğunda stomatit ve pamukçuk ile birlikte dudak köşesi iltihaplanması gençlerde de görülebilir (aşağıya bakılması).

Riboflavin (B_2 vit.) ve piridoksin (B_6 vit.) ***avitaminozlarında*** ve demir eksikliği ***anemilerinde*** glossitle ve/veya cheilitis'le birlikte angular cheilitis de bulunabilir. Demir eksikliğine bağlı olarak angular cheilitis, dilde atrofi ve yutma güçlüğü (özofagus üst bölümünde mukoza kıvrımlarına bağlı) bulunduğu zaman ***Plummer-Vinson*** *(veya* ***Paterson-Kelly) sendromu*** söz konusu olur. ***AIDS hastalarında*** da angular cheilitis bulunur.

Dudaklarda Diğer Lezyonlar

Fordyce hastalığında dudak mukozasında, vermillion çizgisinin hemen yakınında, çok sayıda, sarımtrak,topluiğne başı büyüklüğünde kabarıklıklar bulunur. Bunlar, ektopik, kanalsız, yağ bezleridir (glandula sebacea). Dudakların esnekliği azalmıştır. Ağrı bulunabilir.

Dudaklarda, mavi kabarıklıklar halinde anjiomlar da bulunabilir. Bunlara ***Campbell de Morgan lekeleri*** denir. Gövdede olduklarında kırmızı, dudaklarda ise mavi renktedirler. Yaş ilerledikçe sayıları artar.

Kan hastalıkları bölümünde anlatılmış olan ***herediter telanjiektazide*** (Osler-Rendu-Weber hastalığı) burun, ağız mukozası ile birlikte dudaklarda da telanjiektaziler bulunur. Kolaylıkla kanarlar.

Stomatitle ve glossitle birlikte olan dudak iltihapları ve ülserasyonlar aşağıda anlatılmıştır. Leukoplakia için de aşağıya bakılmalıdır.

Dudak Kanseri

Epitelyal *(squamous)* bir kanserdir. Bir papül gibi başlar. Yavaş yavaş büyür. Daha sonra ülserleşir. Kenarları kalkık, tabanı sert bir ülserdir, ağrısızdır. Rejional lenfadenopatiye neden olur.

Sifiliz Şankrı

Sililiz şankrı daha çok üst dudakta bulunur. Sifilizin başlangıç lezyonudur. Bir papül gibi başlar. Kanserin aksine hızla büyür ve hemen ülserleşir. Ağrısız ve sert bir ülserdir. Sertliği, penisteki şankr kadar değildir. Dudak şankrının çevresinde ödem bulunur. Ağrısız rejional lenfadenopati vardır. Ülserdeki seröz sızıntı karanlık alan mikroskopunda incelendiğinde Treponema pallidumlar görülür. Serolojik testler ilk haftalarda negatiftir.

DİL

Her muayenede dil gözden geçirilir. Bazen de hasta kendisi yakınır. Dille ilgili yakınma ve bulguları birkaç gruba ayırmak gerekir.

Dil Pası

Sindirim kanalı hastalıklarında, özellikle gastritlerde paslı dil bulunur. "Dil, midenin aynasıdır" deyimi çok eskidir. Kronik ince-ve kalınbağırsak hastalıklarında da dilde pas bulunabilir. Peptik ülserde genellikle temizdir.

Paslı dil hastayı rahatsız eder. Ağızda kuruluk bulunur. Acılık duyulabilir, tat duyusu azalmış olabilir. Ağızda fena koku (halitosis) bulunur. Pas, histolojik olarak, dökülmüş epitel hücrelerinden ve lökositlerden oluşur.

Sulu ve yumuşak diyetle uzun süre beslenenlerde, yatalak hastalarda, dilde pas birikir. Katı yiyecekleri çiğnemek dildeki pası temizler. ***Dezhidratasyonlarda*** dil kuru ve paslıdır.

Fazla miktarda ***sigara içenlerde*** de dil daima paslıdır ve ağızda acılık, koku, tat bozuklukları bulunur.

Üremin erken belirtilerinden biri de dil kuruluğu ve pasıdır. İştahsızlık, zayıflama, bulantı ve kusma, kuvvetsizlik, hipertansiyon, normositik anemi, ürokroma bağlı solukluk ile birlikte paslı dil bulunduğunda kan üre ve kreatinine bakılmalıdır.

Ağır hepatitlerde ve ***karaciğer kanserinde*** dil paslıdır. Sirozda ise kırmızıdır ve passızdır.

Sjögren sendromunda da, ağız kuruluğu *(xerostomia)* ile birlikte dil pası da bulunur (Eklem Ağrıları bahsine).

Ateşli hastalıklarda dil az veya çok paslıdır. Özellikle tifo, pnömoni ve kızılda pas ön plandadır.

Tifoda dil, özellikle orta bölümü, çok paslıdır. Kenarları daha temizdir. Hastalık ne kadar ağırsa, dil de o kadar kurudur, kavrulmuş gibidir (rotie). Şimdi, erken teşhis ve tedavi sayesinde, eskiden görülen kavruk dillere seyrek rastlanmaktadır.

Pnömonide de dil paslı ve kurudur. Fakat antibiyotik tedaviye erken başlandığında, karakteristik paslı dil oluşmaz. Radyolojik görüntü bazen tüberkülozla pnömoniyi ayırmakta güçlüğe neden olabilir. Pnömonide dil paslı, tüberkülozda temizdir.

Kızıl şimdi seyrek görülen bir streptokoksik hastalıktır. Daha ilk günden dil paslıdır. İkinci gün kenarlar kızarır, ortası paslıdır. Üçüncü günden sonra ise bütün dil kıpkırmızıdır ve papillalar belirgindir (çilek dil). Çilek dil bazı başka hastalıklarda da görülür (aşağıya bakılması).

Glossit

Dil iltihabına glossitis denir. Akut veya kronik olabilir. Glossit tek belirti olabildiği gibi, genel bir hastalığın belirtilerinden biri de olabilir. Glossitle birlikte stomatitis, cheilitis ve gingivitis de bulunabilir.

Glossitlerde genellikle ağrı ve yanma bulunur. Ağrısız, asemptomatik de olabilir.

Çeşitli tip glossitler vardır. Filiform papillalar hipertrofik olabildikleri gibi atrofik de olabilirler. Genellikle, kronikleşmede papillalar silinmeye başlar.

Şu tip glossitler görülebilir.

Harita dil (lingua geographica, benign migratory glossitis, glossitis areata exfoliativa) insanların %2 sinde görülen selim bir lezyondur. Normal veya hipertrofik filiform papillaların çevrelediği atrofik bir alan vardır. Ağrı veya başka bir yakınma bulunmaz. Kronik gidişlidir. Atrofik alan dil üzerinde yer değiştirir. Sebebi bilinmemektedir. Kendiliğinden geçebilir.

Siyah pürtüklü dil *(black hairy tongue)*, kahverengi veya siyah renktedir. Pigment oluşturan bakteriler dil sırtını kapladıklarından bu renk oluşur. Filiform papillalar uzamış olduklarından kıllı, pürtüklü görünüm bulunur. Siyah dil arkadan başlar, öne doğru gelir. Uzun süre sistemik antibiyotik kullananlarda, sigara içenlerde, özellikle tütün çiğneyenlerde, ağız hijyenine dikkat etmeyenlerde bu tip dil oluşur.

Bir süre antibiyotik alıp bırakanlarda dilde kırmızılık oluşur. Tedaviye son verildiğinde düzelir. Antibiyotiğe devam edildiğinde, siyah dil oluşur.

Çilek dil *(strawberry tongue)*, yukarıda yazdığımız gibi, en çok kızılda görülür. Dil sırtı eksüda ile kaplıdır. Kırmızı, hipertrofik papillalar belirgindir. Görünüm çilek gibidir. Birkaç gün sonra bütün dil et gibi kırmızı olur.

Kızıldan başka, toksik şok sendromunda ve Kawasaki hastalığında da çilek dil bulunur. Kawasaki hastalığı (mükokütanöz lenf düğümü sendromu) çocuklarda görülür. Ateş, servikal lenfadenopati, deri döküntüleri, ağız boşluğunda enantemler, çilek dil, konjonktivit bulunur. Etkeni bilinmemektedir. Birkaç haftada iyileşir. Ölümle biten bazı vakalarda koroner arterlerde vaskülit bulunmuştur.

Median rhomboid glossitis, candidiasis sonucu oluşur (aşağıya bakılması).

Avitaminozlarda ağrılı, kırmızı dil bulunur. Özellikle nikotinamid (pellagra prevantif faktör), riboflavin (B_2 vit.) ve piridoksin (B_6 vit.) noksanlıklarında oluşur. Dil kırmızı ve ağrılıdır. Tedavi edilmediğinde filiform papillalar silinir, atrofik dil oluşur.

Streptokoksik glossit seyrek görülür. Lokalize veya yaygın glossit vardır. Dil, kırmızı, siş ve çok ağrılıdır. Rejional lenfadenopati bulunur.

İrritasyon veya *allerji* sonucu dilde kızarma oluşabilir. Diş macunu, ağız çalkalama suları, çiklet, sigara, vb... irritan veya allerjen olabilirler.

Karaciğer yetersizliğinde dil, erguvani kırmızılıktadır. Palmer eritem ve göğüste örümcek benleri (spider naevi) de bulunur.

Atrofik Dil

Filiform papillaların silinmesi sonucu dil üstü düz ve parlak bir görünüm alır. Renk, başlangıçta kırmızıdır. Eskidikçe soluklaşır. Genellikle ağrı yoktur.

Avitaminozlarda (nikotinamid, B_2 ve B_6 avitaminozları), anemilerde (demir eksikliği, pernisiöz), kronik glossitlerde dil mukozasında atrofi oluşur.

Yukarıda söylerniş olduğumuz gibi, harita dilinde de dil sırtında atrofik bir alan vardır ve bu alan yer değiştirmektedir.

Gerçek dil atrofisi, yani dil kaslarının erimesi, bülber paralizide görülür. Beyin sapındaki motor çekirdeklerin dejeneratif hastalığı sonucu oluşan bülber paralizide dudak, dil, farinks kaslarında fonksiyon bozukluğu vardır. Konuşma, yutma güçleşir. Ağız kenarından tükürük sızar.

Bilateral serebral korteks lezyonları sonucu oluşan yalancı bülber paralizide (pseudobülber paralizi) de konuşma ve yutma bozukluğu, tükürük sızması bulunur, fakat dil atrofisi bulunmaz.

Dilde Ülserasyon

Aftlı stomatitlerde (aşağıya bakılması) dil ucunda, kenarlarında, altında veya üstünde küçük ülserasyonlar bulunur. Aft dışı ülserler, özellikle daha büyük ve kronik olanlar, palpe edilmelidirler (Eldiveni elle). Çene altında ve boyunda lenfadenopati aranmalıdır.

Dil kanseri

Ağız boşluğu kanseri, kanserlerin %4 ünü oluşturur. En sık dilde, daha sonra dudaklarda, ağız tabanında, orofarinkstedir. Erkeklerde iki misli sık görülür. En önemli etkeni sigaradır.

Dilde, genellikle kenarların arka kısmında, önce kırmızı bir makül belirir. Papül halini alır. Büyür ve ülserleşir. Kenarları kalkık ve düzensiz, ortası krater gibidir. Palpasyonda sert ve ağrılıdır. Dokunmakla kanar. Bazen de bir leukoplaki üstünde kanser gelişir (aşağıya bakılmısı). Çene altındaki, daha sonra boyundaki lenf düğümleri büyür. Fasial nevraljiye benzer ağrı bulunur. Uyandırdığı ağrı nedeniyle dil kanseri fazla gecikmeden teşhis edilir.

Sifiliz

Primer sifiliz şankrı dilde bulunabilir, ağrısızdır. Penisteki şankr kadar sert değildir. Çene altında lenfadenopati bulunur. Sifiliz testleri henüz negatiftir. Treponemalar karanlık alan miroskopisinde görülürler.

Üçüncü dönem sifiliz lezyonu daha sık görülür. İlkin bir gom oluşur. Sonra yumuşar ve kenarı düzensiz, zımba ile delinmiş gibi derin bir ülser belirir. Genellikle dil ortasındadır. Taban düz ve temizdir. Ağrısız oluşu karakteristiğidir

Palpe edilince sert olduğu görülür. Sifiliz üçüncü döneminde leukoplakia'lar da oluşabilir (aşağıda bakılması). Dilde ağrısız ülser veya leukoplakia görüldüğünde sifiliz testleri araştırılmalıdır.

Tüberküloz

Eskiden, kronik tüberkülozlularda dilde ülserasyon görülmekteydi. Şimdi seyrekleşmiştir. Ağrılı bir ülserdir.

Travma

Hatalı bir protez veya üstü kırılmış bir diş, dil kenarında ağrılı ülserasyona neden olabilir. Epileptiklerde de dil ısırılabilir ve ülser oluşabilir.

Ağız boşluğundaki ülserasyonlarla birlikte dilde de ülserler bulunabilir. Örneğin Vincent anjininde, Stevens-Johnson sendromunda, mikozlarda ülserler bulunur.

Dilde Nodül

Dil kanseri nodül halini almaz, ülserleşir. Dilde nodül palpe edildiğinde şu olasılıklar vardır: Tüberkülom, sifiliz gomu, anjiom (basmakla sönen mavimtrak tümör), fibrom (sert ve yüzeyi düzgün nodül), miyoblastom (selim kas tümörü), iltihabi granülom (yabancı cisim çevresinde oluşur). aktinomikoz nodülü (ülserleşebilir). lipom (sarımtırak ve yumuşak nodül), dil tabanında mukoid kist (içi sıvı dolu).

Dil Şişmesi ve Büyümesi

Dil sişmesi akut bir olaydır. Macroglossia ise dilin büyük oluşudur.

Dil flegmonu. dil yaralanması (diş irritasyonu, kılçık batması, vb..) sonucu oluşabilir. *Arı sokması* sonucu da dil birden şişebilir.

Ludwid anjini denen ağır tabloda dil tabanından başlayan akut sellülit söz konusudur. Etkeni anearoblar (Bacteroides'ler) ve fusobakterium'lardır. Flegmondan ötürü ağız tabanı ve dil sişmiş, dil yukarı itilmiştir. Genellikle dişetinden başlayan bir iltihabi raksiyondur. Genel durum bozuktur ve ateş vardır. Yutma, hatta soluma güçlüğü vardır.

Quincke ödeminde ve konjenital anjioödemde dil de şişebilir ve ağza sığmaz olur. Solunum güçleştirir. Genellikle dudaklar da şiştir.

Ağır stomatitlerde ve koroziv zehirler içilmesinde dil birden şişer.

Dil içi kanama, kanama diatezlerinde görülebilir. Dil şiş ve ağrılıdır.

Macroglossia: amiloidozda (primer veya mültipl miyelom amiloidozu), konjenital hipotiroidide (kretenizm). Down sendromunda, akromegali'de, vasküler harmartomda. dile infiltre olmuş ağız tabanı kanserinde, hemanjiom ve lenfanjiomda bulunur.

DİŞETİ VE AĞIZ BOŞLUĞU

Dişeti iltihabı *(gingivitis)* ve ağız içi iltihabı *(stomatitis)* çoğu kez birlikte olabilir *(gingivostomatitis)*. Beyaz ve kırmızı plaklar da bu bahiste anlatılacaktır. Keza, diseti kanamlarına da değinmek gerekir.

Dişeti Kanamaları

Kendiliğinden veya fırçalarken kanadığında şu olasılıklar vardır.

Gingivitis

Dişeti iltihaplanması diş kökü iltihaplanmasından (periodontal hastalık) oluştuğu gibi, dil, yanak, damak iltihabı ile birlikte (gingivostomatitis) olabilir (aşağıya bakılması). Dişeti şişmiştir, kolaylıkla kanar. Vincent anjininde, pis kokuya neden olan nekrotizan, ülseratif jinjivit bulunur. Kronikleşen dişeti iltihaplanmasında dişetleri çekilir (retraksiyon), diş kökleri açığa çıkar, kanamalar durur.

Fosfor, arsenik, civa, kurşun zehirlenmelerinde de kanamalı jinjivit görülebilir.

Periodontal iltihaplanma sonucu süppüratif jinjivit oluştuğunda ***alveoler piyore*** *(pyorrhea alveolaris)* söz konusudur. Dişler sallanmaya başlar ve sallayınca diş yatağından iltihap ve kan gelir. Dişleri fırçalarken kan gelir. Ağızda fena koku vardır. Genel durum yavaş yavaş bozulur. Akciğer absebi oluşabilir.

AIDS hastalarında gingivitis ve periodontitis sık görülür.

Sürekli kullanılan, epilepsi ilâcı ***fenitoin*** (difenilhidantoin), dişeti şişmesine ve kanamaya neden olabilir. Başka bir antiepileptik ilâca geçilir.

Gebelikte de dişetleri şişip kanayabilir.

Selim ve habis ***tümörlerde*** (odontoma, papilloma, epulis, epitelioma) dişeti kanaması bulunur.

Diş taşı (tartar, tartre), dişlerin iç yüzlerinde ve diplerinde biriken kalsium çöküntüsüdür. Kanamalara neden olabilir.

Kanama diyatizlerinde, özellikle trombositopenide, C vitamini eksikliğinde (skorbüt), purpura ve diğer kanamalarla birlikte dişeti kanaması da bulunur.

Ağız Boşluğu Akut Ülserasyonları

Akut ülserasyon, yanakların iç yüzlerinde, dilde, dişetleride, dudağın iç yüzünde, sert ve yumuşak damakta bulunabilir. Bazı ülserasyonlar tekrarlayıcıdır (reküran ülserler).

Travmaya Bağlı Ülserler

Dil kenarında travmatik ülserasyonlar oluşabileceğini yukarıda söylemiştik.

Aftöz Ülserler (Ülseratiy Stomatit, Reküran Aftöz Ülserasyon, Canker Sore)

Aftöz ülserler (veya aftlar), reküran ülserasyonlardır. İnsanların %20 sin-

de, zaman zaman görülmektedir. Genellikle sebebi belli değildir, yani idiopatiktir. Ağız boşluğu normal florasına karşı immünolojik bir reaksiyon olabileceği ileri sürülmüştür. Bir etken bulunmadığı için "Non-infektif ülserasyon" da denmektedir.

Aftlar yanakların iç yüzlerinde, dudak mukozasında, dil kenarında bulunur. Damakta, dişetleride, dudak mukozası ile derinin birleştiği sınırda (vermillion) aft bulunmaz.

Aft ülseri başlangıcında vezikül dönemi yoktur (viral ülserasyonlarda vardır). Küçük ve ağrılı bir eritem olarak başlar. Ertesi gün ülserleşir. Genellikle 2-4 mm çapındadır (minör tip aft). Yuvarlak, yassıdır. Ortası sarı-gri fibrinoid, çevresi kırmızı bir halka (halo) gibidir. Aynı anda birden fazla aft bulunabilir. Ağrılıdır. Konuşma, gülme, çiğneme sırasında ağrı vardır. Ağrı bir haftada geçer. Ülser 10 günde kapanır.

Bazen 10 mm den büyük aftlara rastlanır (major tip aft). Bunların kenarları kalkıktır. İki haftada iyileşmeyen büyük aftlarda kanserden süphe etmeli ve biyopsi yapılmalıdır.

On günden uzun süren ve 10 mm den geniş olan aftlarda, kanserden başka, şu olasılıklar da vardır: Pemphigus, bullöz lichen planus ve erythema multiforme'nin Stevens-Johnson tipi gibi deri hastalıkları ile birlikte olan aftlar; ilâç allerjisi sonucu oluşanlar ve Herpes simplex virüsü ile oluşanlar.

Behçet sendromunda da, genital bölgede vezikül ve ülserlerle, artralji ve göz belirtileriyle birlikte, ağız boşluğunda reküran aftlar bulunur.

Bazı makrositik anemilerde ve gluten duyarlığında da reküran aftlar bulunur.

Reküran oral aft vakalarında HIV infeksiyonu (AIDS) de düşünülmelidir.

Viral Ülserler

Değişik virüsler ağız boşluğunda akut ülserasyonlara yol açarlar. Non-infektif aftöz ülserasyonlardakinden farklı olarak viral olanlarda önce vezikül dönemi bulunur. İki üç gün içinde veziküller ülserleşir. Aftöz ülserasyonla karıştırmamak için bu ülserasyonlara aft dememek gerekir.

Viral ülserasyonlar daha çok çocuklarda görülür. Erişkinlerde seyrek görülür. Çocuklarda, reküran da olabilir.

Viral ülserasyonlar, aftöz olanların aksine, dişetlerinde ve damakta da bulunabilirler. Dudaklarda, vermillion çizgisinde de bulunabilir.

HIV infeksiyonu gibi immünodepresiyona neden olan durumlarda da viral ülserasyonlar sık görülür (aftöz ülserasyon da görülebileceğini yukarıda söylemiştik).

Oral ülserasyona neden olabilen virüslerin başlıcaları şunlardır.

Herpes simplex virus Tip I (HSV1), çocuklarda "primer herpetik gingivostomatit" denen hastalığa neden olur. Vakaların çoğunda hastalık çok hafif

geçer, dudakta 1-2 ülserleşen vezikül *(uçuk, cold sores)* bulunur. Vakaların çoğunda hafif ateşle birlikte boğaz ağrısı, farinkste hiperemi ve ödem, dudaklarda, dudakların vermillion çizgisinde, ağız boşluğunda vezikülle başlayan ülserasyonlar bulunur (Herpes labialis). Önce bir eritem belirir. O bölgede yanma ve ağrı duyulur. Eritemli bölgede vezikül çıkar. Veziküller 2-3 gün sonra ülserleşir. Birkaç millimetre çapında olan ülserler sarı-gri renktedir. Rejional lenfadenopati de bulunur. Genellikle bir hafta kadar sürer.

Bazı vakalarda hastalık daha ağır seyreder. Ateş ve boğaz ağrısı, ağrılı lenfadenopati daha belirgindir. Dudaklarda, yanak içlerinde, sert ve yumuşak damakta, dilde, dişetlerinde vezikül ve ülserler bulunur.

HSV1 gingivostomatiti 7 yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde seyrek görülür. AIDS hastalarında görülebilir. Tekrarlaması da seyrektir.

Epstein-Barr virüsü *(EBV)* çocuklarda ***infeksiyöz mononükleoza*** yol açar. Ateş, tonsillit, farenjit, lenfadenopati ile birlikte ağız boşluğunda ve dudaklarda viral ülserler, damakta peteşiler de bulunur. Tipik kan tablosu ve serolojik testlerle teşhis konur (Kan Hastalıkları bahsine).

Epstein-Barr virüsü ağız boşluğunda lökoplakiye (hairy leukoplakia) de neden olur. Bilhassa AIDS li hastalarda görülür (aşağıya bakılması).

Coxsackievirus'lar Enterovirüsler grubundandırlar. A ve B suşları ağız boşluğunda ülserasyonlara neden olabilirler. Coxsackie virüs'ler çocuklarda iki tip oral ülserasyona neden olurlar: Herpangina ve El-ayak-ağız hastalığı. Coxsackievirus A10 tipinde de oral lezyonlar bulunur. Fakat sadece papüller oluşur. Papüller ülserleşmeden hastalık geçer. Bu tip infeksiyona "Akut lenfonodüler farenjit" denir.

Herpangina, 3-10 yaş arası çocuklarda yazın görülen bir infeksiyondur. Kuluçka dönemi 3-10 gündür. Ateş birden yükselir, yutkunurken boğaz ağrısı vardır. Bu sırada farinkste veziküllerin görülmesi teşhis koydurur. Ateş genellikle 38 C dolayındadır. Bazen yüksek olabilir ve küçük çocuklarda febril konvülsiyona yol açabilir. Büyük çocuklarda baş ağrısı ve kas ağrıları bulunur.

Farinkste, eritem şiddetlidir. Eritemli bölgelerde 1-2 mm çapında veziküller bulunur. Veziküllerin çevresinde kırmızı halka vardır. Veziküller bademcik ön kıvımında, yumuşak damakta, uvulada da bulunur. Sayıları genillikle 5-6 tanedir. Bazen yirmi kadar olabilir. Tonsillalarda eksüda yoktur, hafif eritem bulunur. Veziküller ertesi günü ülserleşirler. Üçüncü gün ülserler daha genişler. Ülserlerin zemini gri renktedir, ağrılıdır. Ateş ve genel semptomlar 4 günde, ülserler 7 günde geçer.

Hastalık gidişinde bazen deri döküntüleri de bulunabilir.

Seyrek görülen komplikasyon aseptik menenjittir.

El-ayak-ağız hastalığı *(Hand-foot-and-mouth disease)* 5 yaşından küçüklerde yaz aylarında görülür. Erişkinlerde seyrektir. Hem el ve ayaklarda, hem de ağız boşluğunda veziküllerle seyreden bu hastalığın etkeni de Cox-

sackievirus'tur. İnkübasyon dönemi 3-6 gündür. Birden ateş başlar. Ateş 38-39 C dolayındadır. Bir veya iki gün sonra yanakların iç yüzlerinde, dilde, dudakta, dişetlerinde, sert damakta veziküller belirir. Çapları 2-4 mm dir. Bunlar, ülserleşebilirler, bül halini alabilirler veya ülserleşmeden rezorbe olup sönerler. Ağız boşluğundaki veziküllerle birlikte avuç içlerinde ve tabanlarda, el ve ayakların dış kenarlarında, parmaklarda da veziküller bulunur. Ektremitelerdeki veziküller sadece birkaç tane olabildiği gibi 30 tane de olabilir. Veziküller ağrılı değildirler ve bir haftada, ülserlesmeden rezorbe olurlar.

Varicelle-zoster virüsü, çocuklarda suçiçeğine, erişkinlerde Herpes zoster'e (zona) neden olur. Suçiçeğinde, derideki tipik döküntülerle birlikte ağız boşluğunda da vezikül ve ülserler bulunur.

Trigeminus zonasında, tek taraflı trigeminus bölgesi deri döküntüleriyle birlikte, ağız boşluğunun aynı tarafında da vezikül ve ülserler bulunur.

Bakteryel Ülserasyonlar

Bakteryel stomatit, viral olandan daha seyrektir.

Vinsent anjini spiroket (Borrelia vincenti) ve fusiform basillerin (Fusobacterium fusiforme, Plaut basili) birlikte oluşturdukları bir infeksiyondur. Dişsiz ve kötü beslenenlerde, stress altında olanlarda görülebilir. Tonsillalarda ve farinkste ülserasyonlar bulunur. Ateş ve genel durum bozukluğu vardır. Ağır şekillerinde dişetlerinde iltihap ve nekroz bulunur. O zaman "***Akut nekrotizan gingivostomatit***" *(Trench mouth)* söz konusu olur. Dişler arasındaki papillalarda ülserasyonlar ve dişetlerinde nekrozlar bulunur. Soluk pis kokuludur. Rejional lenfadenopati bulunur.

Kemoterapi uygulanan hastalarda stafilokoklar, gram-negatif basiller ve ağız florasında bulunan anearoblar (Bacteroides'ler) ağız ülserasyonlarına neden olurlar.

Veneral infeksiyonlarda (sifiliz, gonore) da ülseratif stomatit görülebilir.

Erythema Mültiforme Stomatiti

Erythema mültiforme, deri ve mukozanın immünolojik reaksiyonudur. Herpes simplex infeksiyonunda, streptokoksik infeksiyonlarda, konnektif doku hastalıklarında, bazı ilâçların alınmasında (penisillin, fenitoin, sulfonamid, barbiturat), erythema multiforme görülebilir.

Sistemik belirti, ateş hafiftir. Özellikle ekstremitelerde (avuç içlerinde) simetrik lezyonlar bulunur. Eritem plakları üzerinde veziküller ve büller bulunur. *"Boğa gözü" (bull's eye)* olarak adlandırılan büllerin çevresinde soluk bir halka, onun da dışında eritemli halka bulunur. Ağız boslığında ve dudaklarda da ülserasyonlar bulunur.

Erythema multiforme'nin ağır seyreden tipine "***Stevens-Johnson sendromu***" denir. Genel durum iyice bozuk, ateş yüksektir. Deride, genis alanlar-

da, eritem, veziküller ve büller bulunur. Dudaklarda, ağız boşluğunda, çok sayıda ülserler vardır. Ülserler geniş, düzensiz kenarlı ve ağrılıdır. Konjoktivit de bulunabilir. Stevens-Johnson sendromunun kronikleşen vakaları da vardır.

İlâçlara Bağlı Ülserasyonlar

Ağız mukozası için toksik olan ve ülserasyonlara neden olabilen ilâçların başında methotrexate, actionamycin-D ve daunorubicin gelir. Salisilatlar, barbiturikler, sulfonamidler, antiepileptikler de sayılabilir.

Ağız Boşluğu Kronik Ülserasyonları

Büllöz deri hastalıklarında ağız boşluğunda, haftalarca devam edebilen ülserasyonlar bulunabilir:

Pemphigus vulgaris'te ağız boşluğunda, dudaklarda, dudakların vermilion çizgisinde veziküller belirir. Hemen ülserleşirler. Ağrılıdırlar. Daha sonra deride veziküller ve ülserler oluşur. Kapanmayan bu ülserler sepsise ve ölüme neden olabilirler. Orta yaştakilerde daha sık görülür.

Büllöz pemfigoid *(bullous pemphigoid)* yaşlılarda görülen, selim gidişli otoimmün bir hastalıktır. Kasıklarda, koltuk altlarında, fleksural bölgelerde, eritemli zemin üstünde büller bulunur. Vakaların 1:3 ünde ağızda da vezikül ve ülserler bulunur.

Sikatrisiyel pemfigoid *(cicatricial pemphigoid, benign mucosal pemphigoid)* de kronik bir hastalıktır ve bu da yaşlılarda görülür. Ağız mukozasında ülserler yerlerini bağ dokusuna bırakırlar. Mukoza atrofisi bulunur. Konjonktivada da bağ dokusu gelişebilir ve körlükle sonlanabilir.

Eritemli lupusun diskoid ve sistemik tiplerinde ağız boşluğunda, kenarları kalkık kronik ülserasyonlar bulunabilir.

Stevens-Johnson sendromunda da kronik oral ülserasyon bulunabileceğini yukarıda söylemiştik.

Reiter sendromunda (Reiter hastalığı), üretrit, iridosiklik, artritle birlikte ağız boşluğunda yüzeysel ülserasyonlar da bulunabilir. Hastalık, alevlenmeler ve hafiflemelerle senelerce sürer. Bazen kronik diyare de bulunur.

Oral (erosive) lichen planus'ta deride lichen planus lezyonları ile birlikte veya onlar olmadan, ağız mukozasında beyaz çizgiler (Wickham çizgileri) ve ülserasyon bulunur.

Kronik ağız içi, dil, dudak ülserasyonlarında şüphesiz *kanser* olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve biyopsi yapılmalıdır.

Ağız Boşluğunda Plak ve Membranlar

Ağız boşluğunda beyaz, gri, kırmızı plak ve membranlar bulunabilir. Bir pensle tutulduğunda kolaylıkla ayrılan, parçalanıp ufalan membranlara "yalancı membran" denir. Bunlar daha çok Candida albicans lezyonlarıdır. Ze-

minden ayrılmayan plaklara da "lökoplaki " (leukoplakia) denir. Bu tip lezyonlarda dikkatli olmalıdır, çünkü kansere yol açan bir lezyon olabilir. Çizgi tarzındaki beyaz plaklar ise (Wickham çizgileri), yukarda söylendiği gibi, lichen planus'un oral lezyonlarını oluşturur.

Oral Candidiasis

Normal ağız florasında Candida albicans da bulunur. Değişik nedenlerle çoğalmaya başlayabilirler ve lezyonlar oluştururlar. Diyabette, anemilerde, kaşeksilerde, kemoterapide, lokal irradiasyonda, uzun süre antibiyotik kullanımında, immünosüpresiyonda (özellikle AIDS de), değişik nedenli kserostomilerde oral candidiasis (veya candidiosis) görülür. AIDS in erken belirtilerindendir.

Candida albicans mantarı ağız boşluğunda 4 tip lezyona yol açabilir: beyaz yalancı membranlar, atrofik lezyonlar, hiperplastik lezyonlar ve angular cheilitis.

Beyaz yalancı membranlara "pamukçuk" *(thrush)* da denmektedir. Oral kandidiasisin en sık görülen tipidir. Krem-beyaz renkte, lor peynirini andıran parçacıklar halinde bulunur. Ağız boşluğunun herhangi bir yerinde bulunabilen bu parçacıklar pensle kolaylıkla ayrılır, parçalanır. Dil basacakla da koparılabilir. Halbuki leukoplakia ve lichen planus membranları kopmaz. Yalancı membranlar koparılınca altındaki mukoza kırmızıdır. Ağrılı olabilir. Kolay kanayabilir. Yalancı membranlar bazen farinkse, özofagusa yayılabilirler, hatta disfajiye neden olabilirler.

Membran, bir lam üzerine yayılır ve üstüne potasium hidroksid solüsyonu konursa, sporlar ve septasız mycelium'lar görülür. Üzerinde membran bulunan eritemli mukozadan biyopsi yapıldığında, Candida albicans'ın intraepitelial pseudomycellium'ları görülür.

Atrofik (eritematöz) kandidiasis'te dilde atrofik alanlar, yine dilde, damakta, yanak mukozasında kırmızı papiller bulunur. Yanma ve dokunmakla ağrı vardır. Ağız kuruluğu da bulunur. Dildeki atrofik alan oval veya eşkenar dörtgen (baklava biçimi) şeklindedir. Eritemli alan içindeki papillalar atrofiktir. Candidiasis'in neden olduğu bu tip glossite "***median rhomboid glossitis***" denir.

Hiperplastik kandidiasis *(Candidal leukoplakia)* dilde ve ağız boşluğunun ön bölümünde bulunan, seyrek görülen bir lezyondur. Membranlar çekmekle kopmaz, yani leukoplakiaya benzer. Fungal uzantılar bulunur. Mikroskopik muayenede Candida albicans'lar görülür.

Leukoplakia

Dilde, yanak mukozasında, yer yer hiperkeratotik lezyonlar vardır. Beyaz lekeler halinde görülür. Plakların genişliği birkaç mm den birkaç cm ye kadar değişir. Zemine yapışıktır, çekmekle kopmaz. Beyaz leukoplakialarm %5 i, kırmızı leukoplakialar %90 ı epitelyal kanser veya prekanseröz lezyondur.

Leukoplakia'lar bazen kronik irritasyon sonucu oluşur. Kırık bir dişin tahrişi veya tütün çiğneme etiolojide rol oynar.

Her leukoplakia vakasında, özellikle gittikçe genişleyen vakalarda biyopsi yapılmalıdır.

Kırmızı leukoplakia (*erythroleukoplakia*), yukarıda söylemiş olduğumuz gibi, %90 kanser veya prekanserdir. Sigara ve aşırı alkol içenlerde görülür. Ayrıca teşhiste oral candidiasis (yukarıya bakılması), nekrotizan sialometaplazi, pseudoepiteliomatöz hiperplazi, median rhomboid glossit, eroziv li-chen planus göz önünde bulundurulmalıdır. Biyopsi gerekir.

AIDS hastalarında görülen leukoplakia özellik gösterir. Dil üzerinde, seyrek olarak yanak içlerinde, beyaz tabanlı, yüzeyi buruşuk veya kıllı gibi olan plaklardır. Buna "***hairy leukoplakia***" denmektedir. Candida albicans ve Epstein-Barr virüsü bulunur.

Oral Lichen Planus

Daha önce söylemis oldığumuz gibi, ağız mukozasında beyaz çizgiler halinde(Wickham çizgileri) lichen lezyonu bulunabilir. Birlikte ülserasyonlar da varsa"eroziv tip" oral lichen planus söz konusudur. Deride de lezyon bulunabilir veya bulunmaz.

Ağız Kuruluğu

Ağız kuruluğundan (Xerostomia) yakınan hastalarda şu olâsılıklar vardır:

— Dezhidratasyon: başta, ağır gliko .ürili diyabet olmak üzere su kaybına yol açan hastalıklar.

— Bazı ilâçlar: antikolinerjikler, anti histaminikler, MAO inhibitörleri, nöroleptikler, antidepresanlar.

— Depresiyon, anksiyete, panik reaksiyonu.

— Tükürük bezlerini tutan hastalıklar: Sjögren (sicca) sendromu vakalarının 1:4 ünde xerostomia bulunur. AIDS li hastalarda bu sendrom bulunabilir. Sarkoidoz, tüberküloz, sifiliz, amiloidoz, hemokromatoz, lepra da bu bezleri tutabilir.

— HIV infeksiyonunda (AIDS) da ağız kuruluğu bulunabilir.

— Bölgeye uygulanan radyoterapiden sonra,

— Kemik iliği naklinde ve organ rakli reaksiyonlarında da xerostomia oluşabilir.

AIDS deki Ağız Lezyonları

Yukarıda, değişik tip lezyonları anlatırken, HIV infeksiyonunda rastlanabilenleri belirtmiştik. Burada bunları sıralamak istiyoruz. AIDS'de şu oral lezyonlar görülebilir.

— Aftöz ülserler (reküran ülserativ stomatit)

— Viral ülserler (HSV I ve Epstein-Barr virusları)

— Angular cheilitis ve ağız içinde Candida albicans lezyonları.
— Leukoplakia (Hairy tipi): progresionu hızlı vakalarda görülür.
— Gingivitis, periodontitis.
— Sert damakta Kaposi tümörü ve ülseri.

ÖZET

TEŞHİSTE DUDAKLAR VE AĞIZ BOŞLUĞU

DUDAKLAR

Cheilitis
Diğer lezyonlar
Dudak kanseri
Dudak sifilizi

DİL

Dil pası
Glossit
Atrofik dil
Dilde ülserasyon
Dilde nodül
Dil şişmesi ve büyümesi

DİŞETİ VE AĞIZ BOŞLUĞU

Dişeti kanamaları
Ağız boşluğu akut ülserasyonları
Ağız boşluğu kronik ülserasyonları
Ağız boşluğunda plak ve membranlar
Ağız kuruluğu
AIDS lezyonları

TÜKÜRÜK SALGISI BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Zeynel MUNGAN

Tükürük bezleri (submandibuler. sublingual ve parotis) embiryolojik olarak önbağırsaktan oluşur, bu nedenle de fonksiyonel olarak gastrointestinal sisteme benzerlikler gösterirler. Tükürük bezlerinin günlük sekresyonu 750 mL civarındadır. Bu salgının % 70 ini submandibuler, % 20 sini ise parotis bezleri oluşturur. Sekresyonun dansitesi 1.002-1.003, pH i ise 6.2-7.4 civarındadır. Tükürük içinde bulundurduğu maddeler bakımındanda da gastrointestinal sekresyonlara benzerlikler gösterir. Tükürüğün içinde inorganik maddeler olarak kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, klorür ve bikarbonat; organik maddeler olarak ise glikoproteinler, lizozom, amilaz, karbonik anhidraz, üre, sitrat, kallikrein, *epidermal growth factor* (EGF) gibi maddeler bulunur.

Tükürük salgısı ile ilgili bozukluklar kalitatif olmaktan çok kantitatif bozukluklar şeklindedir.

TÜKÜRÜK SALGISININ ARTMASI

Sialore veya hipersalivasyon tükürük salgılanmasının artışını ifade etmek için eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Artmış tükürüğün ağızda birikmesi ya da yutma güçlüğü nedeniyle normal miktarda da olsa tükürüğün ağızdan dışarıya akmasına **pityalizm** denilmektedir.

Genelleme yapılmak istenir ise tükürük bezlerini uyaran çeşitli ilaçlar ile toksik maddeler ve ağız boşluğu içinde çeşitli nedenlere bağlı sürekli uyarının bulunması hipersalivasyona, nörolojik ya da obstrüktif nedenlere bağlı yutma güçlükleri ise pityalizme neden olur.

Tükürük Salgısının Aşırı Yapımı

İlaçlar: Civa, bakır, arsenik, kurşun, antimon, iyod, bromür, potasyum klorür, pilokarpin ve kantaridli ilaçlar.

Stomatit yapan nedenler: Aftöz ya da septik ülserler, süpüratif lezyonlar, piyore, şimik yanıklar.

Spesifik oral lezyonlar: Suçiçeği, difteri, sifiliz, tüberküloz.

Tek oral lezyon: Diş apsesi, epulis, tükürük taşları,

Sigara, çiklet çiğneme

Mukozanın irritasyonu: Çürük dişler, iyi yapılmamış dolgular ve protezler, mukozaya batmış yabancı cisimler.

Basedow hastalığı

Tükürüğü Yutmakta Güçlük

İnfeksiyonlar: Tonsillit, peritonsiller apse, kabakulak, retrofaringeal apse, difteri.

Granülomlar: Gom, aktinomikoz.

Kemik lezyonlar: Kırıklar, temporomandibuler eklemde çıkık, ya da ankiloz, sarkom.

Tümörler: Epitelioma, kanser,

Nörolojik hastalıklar: Bülber, ve psödobülber paralizi, bilateral yüz felci, myasthenia gravis, hipoglossal sinirlerin felci, kuduz, botulism.

Refleks Salivasyon

Özofagus hastalıklar: Gastroözofageal reflü, tümör ve divertikül.

Mide hastalıkları: dilatasyon, kanser, ülser, akut gastrit.

Pankreatit

Hepatit

Kolesistit

Gebelik

Parazitoz

Santral Nedenler

Mental retardasyon

Histeri

Bazı yiyeceklerin görülmesi, koklanması, düşünülmesi

TÜKÜRÜK SALGISININ AZALMASI

Tükrük salgısının azalmasına hiposalivasyon, durmasına ise *asialia* veya *aptyalismia* denir. Tükrük yokluğu ya da azlığına bağlı olarak ağız kurumasına ise *xerostomia* denir. Ağız kuruluğu, ya ağızdan solumaya, ya da tükürük salgısının azalmasına bağlı olabilir.

Tükürük salgısının azalması çiğneme, yutma, hatta konuşma fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Dil kurur, üzeri pas bağlar. Bazen de dil kuru, kırmızı ve papillaları silik bir görünüm alır.

Tükürük salgısının azaldığı başlıca durumlar şunlardır:

Dezhidratasyon: Ateşli hastalıklar. aşırı ishal, kusma, kaşeksi, koma.

Akut kanamalar: Herhangi bir nedene bağlı fazla miktarda, akut kan kaybı

Diabet: İyi kontrol edilemeyen diabette poliüri sonucu

Diğer *poliüri* nedenleri

Burun tıkanıkları: sürekli ağızdan soluma nedeniyle

Dispneler: Hipervantilasyon ve ağızdan soluma sonucu

Avitaminoz: A, E, PP avitaminozları

Plummer-Vinson sendromu: Anemi ve disfaji yanında tükürük salgısında azalma da mevcuttur (Bkz. Disfajiler bölümü)

Sjögren sendromu (keratokonjuctivitis sicca) gözyaşı azalması yanında tükürük salgısı azalması ile de karakterizedir.

Mikulicz sendromunda da tükürük salgısı ve gözyaşı azalmıştır. Simetrik olmayarak gözyaşı ve tükürük bezleri şişmiştir. Etiyolojide Hodgkin hastalığı, diğer lenfomalar, kronik lenfoid lösemi, tüberküloz ve sifiliz bulunur.

İlaca bağlı tükürük azalmaları: Atropin ve benzeri antikolinerjik-antispazmolitikler (Baralgine, Buscopan...), opium alkaloidleri (morfin), imipramine türevleri (Laroxyl. Tofranil...), trankilizanlar (meprobomat, diazepam...), fenotiazin türevleri (Largactil), MAO inhibitörleri, beta blokerler ve bazı antibiyotikler tükürük salgısını azaltırlar.

Psişik faktörler: korku ve heyecan.

Tütün zehirlenmesi

Tükürük bezlerinin akut veya kronik iltihapları (Bkz. Teşhiste yüz)

DİSFAJİLER

Prof. Dr. Zeynel MUNGAN

Disfaji ağrısız yutma güçlüğü demektir. Disfajisi olan hasta yutkunma eylemini takiben retrosternal takılma hissinden bahseder. Ağırılı yutmaya ise ***odinofaji*** denilmektedir. Odinofaji özofagus mukozasını tutan inflamatuvar, iltihabi bir hastalığı, ya da tıkanma yapmamış erken özofagus tümörünü düşündürmelidir.

Disfaji organik bir hastalığı düşündüren önemli bir semptomdur. Hiçbir zaman fonksiyonel olarak değerlendirilmemeli, ciddiye alınmalıdır. Disfaji "***globus hystericus***" tan iyi bir anamnez ile kolaylıkla ayırt edilebilir. Globus, hastalar tarafından boğazlarında bir yumruk varmış, boğazları sıkışıyormuş gibi ifadelerle tanımlanır. En önemlisi globusun yutma eylemi ile ilişkisinin olmayışıdır. Katı ya da sıvı besinlerin yutulmasında bir güçlük yoktur. Globus sıklıkla psikolabil kadın hastalarda görülür ve görülmesi emosyonel durumla ilgilidir.

Disfaji bazen yutma eylemi sırasında duyulan ağrıdan, bazan lumendeki daralma veya tıkanmadan, bazen de yutma eylemi ile ilgili sinir-kas sistemindeki çeşitli bozukluklardan ileri gelir. Sonuçta beslenme bozukluğu, kilo kaybı, dezhidratasyon, öksürük ve bronkopülmoner infeksiyonlara yol açabilir.

Disfajili bir hastada iyi bir anamnez birçok hastalıkta olduğu gibi değerli ipucları verecektir. Örneğin ilerleyici özellik göstermeyen, soğuk besinlerle artan, tekrarlanan yutkunmalarla azalan şikayetler olayın akalazya, skleroderma, ya da diabette olduğu gibi motor bozuklukla ilgili olabileceğini düşündürür. İltihabi ya da tıkayıcı nedenlere bağlı disfajilerin tanısında radyolojik ve daha iyisi endoskopik, motor bozuklukların tanısında ise radyolojik ve manometrik incelemeler tanı koydurucudur. Anamnezde, reflüyü düşündürür semptomatolojinin varlığı reflü özofajiti ve komplikasyonunu akla getirmelidir.

Disfajiler başlıca iki başlık altında toplanabilir: Orofaringeal nedenlere bağlı disfaji ve özofageal nedenlere bağlı disfaji.

OROFARİNGEAL DİSFAJİ NEDENLERİ

Orofaringeal disfajide problem yutma eyleminin başlatılmasındaki güçlük

ile ilgilidir. Hastalarda ya çiğnenmiş besinlerin boğaza doğru, dil tarafından itilmesinde güçlük vardır, ya da farenkse gelmiş lokmanın ağrı, kitle veya nöromüsküler bir hastalık nedeniyle üst özofagus sfenkteri açmasında ve primer peristaltik dalgayı başlatmasında güçlük vardır. Yutkunmayı takiben yiyeceğin burna kaçması veya öksürük orofaringeal nedeni akla getirmelidir. Orofaringeal disfaji nedenleri şunlardır:

İltihabi olaylar: Tonsillit, kandidiazis ve Herpes simplex

Tümörler: Dil, mandibula

Dış bası: Guatr, servikal vertebralar arasındaki diskin öne kayması.

Üst özofagus sfinkter bozuklukları: Sfinkterin istirahat basıncının yüksek olması, yutkunma sırasında yeterince gevşememesi gibi sfinkter bozuklukları olabilir.

Çizgili kas hastalıkları: ***Myasthenia gravis, dermatomyositis ve dystrophia myotonica.***

Nörolojik nedenler: Bülber paralizi, psödobülber paralizi, poliomiyelit, motor nöron hastalığı, botulismus, kuduz, kurşun zehirlenmesi, akut ensefalit, tetanus.

ÖZOFAGEAL DİSFAJİ NEDENLERİ

DARALTICI OLAYLAR

Tümörler

Orta yaşın üstünde, özellikle erkek hastada disfaji semptomu ortaya çıktığında öncelikle özofagus kanseri düşünülmelidir. Disfaji progressif özelliktedir. Diğer semptomlar, kilo kaybı, ağız kokusu, regürjitasyon, göğüste ağrı, ses kalınlaşması, pülmoner komplikasyonlar ve kanamadır.

Özofagus kanserlerinin %95i skuamöz epiltelden kaynağını almaktadır. Mideden özofagusa yayılan tümörler dışında özofagusun gerçek adenokanseri %5ten azdır. Adenokanser, ya nadiren skuamöz epitel arasında embriyolojik kalıntı olarak kalan mide epitelinden, ya da daha sıklıkla reflü özofajiti sonucu gelişen *Barrett* epitelinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle reflü özofajitinin iyi bilinmesi ve zamanında tedavisi önem kazanmaktadır (Bkz. Reflü özofajiti). Özofagus kanserinde etiyolojik diğer faktörler, alkol, tütün, diyet hataları, sürekli sıcak ya da soğuk içeceklerin alınması, Plummer-Vinson sendromu, korozif madde alınıma bağlı strüktür, akalazya ve tylosis'dir. ***Tylosis*** avuç ve ayak tabanında hiperkeratozla seyreden bir tablodur. Özofagus kanseri etiyolojisinde diyette sorumlu tutulan faktörler A, B, C ve E vitaminleri, hayvansal proteinler ile demir, çinko, molibden gibi elementlerin eksikliğidir.

Özofagusun serozasının olmaması, özofagus kanserinin erken dönemde

mediastene yayılmasına neden olmaktadır. Serozanın olmayışı, mediasten ya da akciğer tümörlerinin de özofagusa yayılımını kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle tanı çoğu kez erken dönemde konulamamaktadır ve 5 yıllık survi %5ten azdır. Tanı konulduğunda vakaların yaklaşık yarısı inoperabl dönemdedir. Ameliyat edilen vakaların da 1/3 ameliyatta kaybedilmektedir. Bu nedenle vakaların çoğunda tedavi palyatif olmaktan ileri gidememektedir.

Tanı, anamnez, radyoloji ve endoskopi ile konur. Endoskopi ayrıca biyopsi ile tanının histolojik zeminde doğrulanmasını da sağlar.

Özofagus tümörlerinin ancak % 10'dan azı benign karakterdedir. En sık rastlananı submukozal bir tümör olan leiomiyomdur. Leiomiyom tanısı radyoloji ve endoskopide lumende çok düzgün sınırlı doluş defekti ile konur. Üzerinde ülser gelişmemiş ise mukozası normal görünümdedir. Kesin tanısı endoskopik derin biyopsi ile konulabilir. Cerrahi olarak tümör kolaylıkla çıkarılabilir.

Divertikül

Faringeal poş da denilen ***Zenker divertikülü*** hipofarenks ile özofagusun birleştiği noktada oluşur. Üst özofagusun arka kısmında, hafif çıkıntıdan büyük bir armut şekline kadar değişik büyüklüklerde olabilir. Krikofaringeal disfonksiyonla ilgili olabileceği düşünülmekte ve reflü özofajiti olanlarda daha sıklıkta rastlanmaktadır. Orta yaşta, özellikle erkeklerde daha sıktır. İlk semptom ağız kokusudur. Ayrıca yutkunma sırasında boyunda nargile sesi, gece regürjitasyonu ve bunların aspirasyonu sonucu pülmoner semptomların, ses kısıklığının olması mümkündür. Yiyeceklerle dolan divertikül özofagusu sıkıştırıp disfajiye neden olabilir. Disfaji, divertikülün dolu veya boş olmasına bağlı olarak bazen bulunup, bazen kaybolabilir. Öne eğilmekle, başı yana çevirmekle, bastırmakla dolu kese boşalabilir. Biriken yiyecekler zaman zaman dışarıya atılabilir. Çıkan yiyecekler fena kokulu, sindirilmemiştir. Materyel asid pHda değildir. Divertikül radyolojik olarak kolaylıkla gösterilebilir. Dikkatsizce, ya da divertikül olabileceği düşünülmeden yapılan endoskopide görülmeyebilir. Bazen de özellikle az deneyimli ellerde endoskopi sırasında perforasyon riski olabilir. Divertikülde zaman zaman iltihaplanmalar ***(divertikülit)*** gelişebilir. Prekanseröz lezyon olarak kabul edildiklerinden cerrahi olarak tedavi edilmelidirler. Cerrahi sonrası tekrarlama olasılığı vardır.

Orta özofagusta yer alan divertiküller genellikle geçirilmiş infeksiyonlara, sıklıkla da mediastendeki tüberküloza bağlı adenomegalilerin yapışması sonucu gelişmiş ***traksiyon divertikülleridir.*** Bunlar herhangi bir semptoma neden olmazlar, bu nedenle de tedavileri gerekmez.

Diafragmanın hemen üzerinde bulunabilen *epifrenik divertiküller* nadirdirler. Sıklıkla motor bozukluklar, alt özofagus sfinteri (AÖS)'ndeki yüksek ba-

sınçla birlikte olurlar. En sık diffüz özofagus spazmı, daha az sıklıklı akalazya ile birlikte olabilir. Kollü özofajiti ile beraberliği de mümkündür. Nadiren reflü özofajiti sonucu oluşan özofagus spazmı divertiküle neden olabilir ve etkin bir anti-reflü tedavi sonrası divertikül kaybolabilir. Hastaya cerrahi müdahale uygulanacak ise cerrahi öncesi manometrik inceleme yapılarak AÖS basıncı ölçülmeli, AÖS basıncı yüksek ise divertikülektomi sırasında miyotomi de uygulanmalıdır. Aksi halde divertikül müdahale sonrası tekrarlar.

Dış Bası

Bronş kanseri, mediastinal lenfadenomegali, mediasten tümörü, sağ atriumun çok genişlediği durumlar (mitral stenozu), aort anevrizması, perikardda sıvı toplanması, retrostemal plonjan guatr, tiroid kanseri, aberan sağ subklavia arterinin özofagus arkasından geçmesi ***(dysphagia lusoria)***, dış bası oluşturarak disfajiye neden olabilir.

Schatzki Halkası

Alt özofagusta iltihabi reaksiyonlar sonucu oluşan, submukozada gelişmiş anüler, fibröz bir halkadır. Bazen hiatus hernisi ile birlikte olur. Ancak hemi olsun veya olmasın genellikle reflü özofatiji ile birliktedir. Sürekli reflünün oluşturduğu irritasyon sorumlu tutulmaktadır (Bkz. Reflü özofajiti). Bu halka, acele, iyi çiğnenmemiş besin maddelerinin, yabancı cisimlerin, ilaçların buraya takılmasına neden olabilir.

Yabancı Cisim

Çocuklarda ve akıl hastalarında yabancı cisimlerin yutulması akut disfajiye neden olabilir. Yutulan maddeler ya özofagustaki darlıklara takılır, ya da iğne, kılçık gibi sivri maddeler mukozaya saplanarak disfajiye neden olur. Erişkinde reflü özofajiti ve bu zeminde gelişmiş darlıklar acele ile ve iyi çiğnenmeden yutulmuş et parçasının buraya takılmasına ve akut disfajiye neden olabilir. Buna "***Steak house syndrome***" denilmektedir. Bol su içmekle takılan lokma mideye geçebilir. Geçmez ise endoskopik olarak et parçasının çıkarılması gerekebilir.

Plummer-Vinson (Paterson-Kelly) Sendromu

Sideropenik disfaji de denilen bu durum genellikle kadınlarda ve sıklıkla postmenopozal dönemde rastlanan selim bir disfaji nedenidir. Sendromun triadını disfaji, hipokrom anemi ve glossit oluşturur. Disfajinin nedeni servikal 5-6 vertebralar hizasında özofagus lumenini daraltan ince bir ağın (web) varlığıdır. Tanı radyoloji ya da endoskopi ile konulur. Endoskopik işlem sırasında hemen hemen her zaman aletin dar bölgeden geçişi ile "*web*" yırtılır ve disfaji ortadan kalkar. Aneminin nedeni demir eksikliğidir. Hastalarda ayrıca kuru cilt, kaşık tırnağı ve splenomegali bulunabilir. Bu vakalarda %10-30 oranında üst gastrointestinal sistem malignitesi gelişebileceği bildirilmiştir. Seyrek olarak demir eksikliği anemisi olmadan da aynı bölgede "web" gelişebilmektedir.

Kist

Özofagusun konjenital anomalileridir. Trakeobronşial tomurcuk artıklarından oluşan bu kistler çoğu kez asemptomatiktir. Özofagusun alt yarısında bulunurlar. Büyük olduklarında disfaji, dispne, öksürük, siyanoz, göğüs ağrısı gibi belirtiler verebilir. Kist içini döşeyen epitel asid salgılayabilir ve ülserleşmelere neden olabilir. Radyolojik olarak tümörü taklit edebilir.

İNFLAMATUVAR OLAYLAR

Reflü özofajiti

Her sağlıklı insanda zaman zarnan mide içeriği özofagogastrik bileşkeden özofagusa atılabilir. Buna gastroözofageal reflü denir. Ancak bu reflü fazla miktarda ise o zaman semptomatik olur, bu durumda gastroözofageal reflü hastalığından bahsetmek gerekir. Reflü semptomatik olduğu zaman göğüste yanma, ekşime, ağıza mide içeriğinin gelmesi, göğüs ağrısı, kanama, striktür geliştiğinde disfaji gibi belirtilere neden olabilir. Gece reflüsü, astım krizleri, öksürük, sabahları geçici ses kısıklığı ve seste kalınlaşma oluşturabilir. Eskiden reflü özofajitinin hiatus hernisi ile birlikte olduğu kabul edilirdi. Ancak bugün her hiatus hernisi olan kişide reflünün olmadığı ve reflüsü olan hastaların hepsinde herni olmadığı bilinmektedir. Hiatus hernisi reflüyü kolaylaştıran bir faktör olarak kabul edilebilir. Gastroözofageal reflüde temel sorumlu faktör AÖS zayıflığı, bu bölgedeki basıncın düşüklüğüdür. Bazı hastalarda buradaki basınç normal olduğu halde buranın gevşemesindeki uygunsuzluk sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca özofagus peristaltizminin yetersiz olması, tükürüğün ve özofagus bikarbonat sekresyonunun azalması, özofagus epitel yenilenmesinin yavaşlaması ve yerçekiminin ortadan kalkması reflü oluşumunda etkili özofagus kaynaklı faktörlerdir. Ayrıca mide asidinin artması, pilor stenozu gibi mekanik ya da gastroparezi gibi mide boşalmasını güçleştiren faktörler de reflü patogenezinde rol oynarlar. Sigara, alkol, yağlı yiyecekler, çikolata gibi maddeler asid sekreyonunu arttırarak, mide boşalmasını güçleştirecek, ya da AÖS'deki basıncı azaltarak reflü gelişimini kolaylaştırırlar. Portakal suyu gibi düşük pH'li maddeler özofagustan geçerken odinofajiye neden olabilirler. Genellikle asid reflüsü reflü özofajitine neden olmakta ise de antroduodenal motilite bozukluklarında, gastrektomili hastalarda görülebilen safra reflüsü de özofajite neden olabilir. Antikolinerjikler, teofilin, beta adrenerjik blokerler, diazepam, morfin, kalsiyum kanal blokerleri, dopamin, progesteron ve prostaglandinler AÖS basıncını düşürürler. Gebelikte ise hem artan karın içi basıncı, hem de oluşan hormonal değişiklikler AÖS basıncını düşürerek reflüye neden olur. Gebeliğin genellikle üçüncü trimestrinde geçici reflü semptomları ortaya çıkar.

Özofagus mukozasının mide muhtevasına karşı dayanıksız olması nedeniyle gastroözofageal reflüde kolaylıkla hasara uğrar. Başlangıçta hiperemi

ve ödem oluşur. Bunu erozyon, ülser gelişimi takip eder. Eğer tedavi edilmez ise zamanla ülserler zemininde striktür, *Schatzki halkası* gelişebilir. Erozyon ve ülserden kanama söz konusu olabilir. Reflü nedeniyle bütünlüğü bozulan özofagus mukozasının yerini giderek mide mukozası alır ki buna *Barrett epiteli* denilmektedir. Bu epitel ise prekanseröz bir lezyondur. Bu zeminde adenokanser gelişebilir.

Reflü özofajitinin tanısında anamnez önemlidir. Anamnez ile kuşkulanılan hastanın tanısı endoskopi ile konulabilir. Ancak erken dönemlerde makroskopik patoloji olmayabilir. Histolojik değerlendirme gerekli olabilir. Tanıda altın standart özofagus pH sının tespitidir. Ancak reflü sürekli olmadığından ideal olan *24 saatlik pH* ölçümüdür. Yirmi dört saatlik pH tayini reflü özofajiti tanısını genellikle koydurur. İstisna safra reflüsü içindir. Çünkü bugün için kullanılan aletler genellikle asid ölçümüne göre yapılmışlardır. Hiatus hernisi, striktür gelişimi, ya da aşikar ülser mevcut değil ise radyolojinin tanıya katkısı olmaz.

Korosif alımı

İntihar amacıyla ya da yanlışlıkla korosif maddelerin içilmesi ağız ve farenkste olduğu gibi özofagusta da yanıklara neden olur. İlk saatlerde perforasyon riski mevcuttur. Bu dönem atladıldığında, uzun vadede (bir iki hafta içinde) sikatris dokusu gelişerek darlık oluşur. Hem inflamasyonun olduğu akut dönemde, hem de darlık oluştuğunda disfaji bulunur.

İlaca Bağlı Özofagus Ülseri

Son yıllarda giderek artan sayıda ilaca bağlı özofagus ülseri gelişmektedir. En sıklıkla *tetrasiklin, doksisiklin, klindamişin, potasyum tabletleri, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve fluorourasil* sorumlu tutulmaktadır. İleri yaşlılık, ilacın az su ile alınması, ilaç içildikten hemen sonra yatmak, özofagusta darlık yapan bir patoloji veya altta yatan özofageal motilite bozukluğu ilacın özofagusta takılmasına ve ülser gelişimine zemin hazırlıyabilmektedir. Bazen ülserin iyileşmesini bağ dokusu ve darlık gelişimi takip etmektedir. Striktür gelişimi sıklıklà reflü özofajiti olan ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaç alan hastalarda görülmektedir.

Radyoterapi

Yüksek dozda mediastinal radyasyon lokal özofajite neden olur. Hasta odinofajiden yakınır. Çoğu kez bu özofajit kendiliğinden iyileşir. Ancak özofajit ciddi ise striktür gelişebilir ve kalıcı disfaji ortaya çıkabilir.

MOTİLİTE BOZUKLUKLARI

Primer Özofageal Motilite Bozuklukları

Özofagusun motor bozuklukları olarak anılan bu hastalıklar günümüzde

akalazya, diffüz özofagus spazmı, hiperdinamik özofagus (*"Nutcracker"*), hipertansif alt özofagus sfinkteri ve nonspesifik motilite bozukluğu olarak sınıflanmaktadır. Bu hastalıklar klinik olarak disfaji ve komplikasyonları ile göğüs ağrısı belirtileriyle kendilerini gösterebilirler. Özofagusun motilite bozuklukları non-kardiak göğüs ağrılarının etiyolojisinde önemli bir yer alırlar. Bu hastalıkların tanısında radyolojinin kısmi katkısı olabilir, ancak en önemli tanı yöntemi özofagus manometrisidir. ***Özofagus manometrisi*** üst ve alt özofagus sfinkterlerindeki basınçları, yutkunma ile sfinkterlerin açılma oranlarını, peristaltik dalganın oluşma oranını ve oluşan dalgaların karakterlerini tespit ederek özofagusun primer ve sekonder motilite bozukluklarının tanısının konulmasında altın standarttır.

Akalazya

Kardiospazm, megaözofagus adları ile de anılan bu hastalıkta özofagustaki düz kaslarının fonksiyon bozukluğu söz konusudur. Başlıca patoloji özofagusta peristaltik dalganın oluşamamasıdır. Hastaların çoğunda AÖS basıncı yüksektir. AÖS basıncı yüksek veya normal olsa da, bu alandaki patoloji sfinkterlerin tam gevşeyememesidir. Bu bölgedeki basıncın genellikle yüksek oluşu nedeniyle kardiospazm, bu zeminde özofagus lumeninin giderek genişlemesi nedeniyle de megaözofagus adları verilmiştir. Hastalığın etiyolojisi tam bilinmemektedir. Bazılarına göre peptiderjik innervasyonda bozukluk mevcuttur. Buna örnek olarak AÖS inde VIP seviyesinin az oluşu örnek gösterilmekte, bu nedenle tonik inhibisyonun olmadığı ileri sürülmektedir. Bazılarına göre geçirilmiş viral infeksiyonların, suçiçeğinin, rolü mevcuttur. Bugün için idiyopatik olarak kabul ettiğimiz akalazya Latin Amerika ülkelerinde görülen *Chagas hastalığı* ile klinik, radyolojik ve manometrik özellikleri bakımından benzerlik göstermektedir. Chagas hastalığında etken *Trypanosoma cruzi*dir. Bu parazit özofagustaki ganglion hücrelerinde azalmaya neden olarak nöro-miyojenik bütünlüğü bozmaktadır.

Hastalarda katı ve sıvı besinler için disfaji mevcuttur. Ağız kokusu, regürjitasyon, kilo kaybı ve pülmoner komplikasyonlar diğer belirtilerdir. Göğüs filminde hava-sıvı seviyesi görülebilir. Özofagus pasaj grafisinde ise özofagus lumeninin genişlediği, baryumun özofagustan boşalmadığı ve sfinkter seviyesinde dar bir bölgenin olduğu görülür. Akalazya tanısında endoskopinin fazla rolü yoktur. Ancak megaözofagusun bir kardia tümörü sonucu gelişip geliş-mediğini, ya da akalazya sonrası bir tümör gelişip gelişmediğini göstermek yönünden uygulanması gerekir.

Her yaşta görülmekle birlikte genellikle genç erişkinlerde, orta yaşta görülür. Tedavisinde amaç AÖS basıncını azaltmaktır. Bu amaçla günümüzde kalsiyum kanal blokerleri denenmekte, ancak çok başarılı olunamamaktadır. Çoğu kez balon dilatasyonu başarılı sonuç vermektedir. Bunun yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi düşünülmelidir.

Diffüz Özofagus Spazmı

Disfaji ve göğüs ağrısı nedeni olarak klinikte karşılaşılan bu durum genellikle orta yaşlarda görülen nadir bir hastalıktır. Özofagusun radyolojik görünümü nedeniyle ***tirbuşon özofagus***, ***tersiyer peristaltizm*** gibi isimler de verilmiştir. Emosyonel durumla ilişkili olarak semptomlar ortaya çıkabilir. Soğuk içecekler semptomları ortaya çıkarabilir. Şiddetli göğüs ağrısı angina pektoris sanılabilir. Ağrının trinitrin ile geçmesi yanılmayı kolaylaştırır. Peristaltik dalganın zaman zaman olmayışı, çok yüksek amplitüdlü dalgaların olması ve AÖSnin yeterince gevşememesi, hastalığın manometrik karakteristikleridir.

Hiperdinamik Özofagus (Nutcracker)

Daha çok şiddetli göğüs ağrısına neden olur. Ağrı diffüz özofagus spazmında olduğu gibi trinitrine cevap verir. Başlıca patoloji çok yüksek amplitüdlü kontraksiyonların olmasıdır. Tanı için manometri sırasında ergometrin ve edrofonium gibi ilaçlarla provokasyon gerekebilir.

Hipertansif Alt Özofagus Sfinkteri

Sıklıkla göğüs ağrısı ve disfajiye neden olur. Nadir bir durumdur. Özofagusta peristaltik dalganın gelişmesi ve AÖS gevşemesi normaldir. Başlıca patoloji AÖS basıncının yüksek olmasıdır. Tanı ancak özofagusun manometrik incelenmesi ile konur.

Non-spesifik Özofageal Motilite Bozukluğu

Bu bir manometrik tanıdır. Manometrik tetkikte, peristaltik dalganın zayıf olması, spontan ya da uzun süreli kontraksiyonların bulunması, AÖS basıncının düşük olması, ya da AÖS'nin tam gevşeyememesi gibi bulguların varlığı tanı koydurur. Bu hastalar göğüs ağrısı, yutma güçlüğü veya pirozis şikayeti ile müracaat edebilirler. Bu bulgulara reflü özofajiti olan hastalarda rastalanabileceği gibi reflünün oluşturduğu inflamasyon da bu türde motilite bozukluğunun nedeni olabilir.

Sekonder Özofageal Motilite Bozuklukları

Özofagusun 1/3 üst kısmında çizgili, diğer bölgelerinde ise düz kas mevcuttur. Çizgili kası tutan ***dermatomiyozit***, düz kası tutan skleroderma gibi kollagen doku hastalıkları özofagus motilite bozukluklarına neden olabilirler. Ayrıca sklerodermalı hastalarda AÖS basıncı düşüktür. Bu nedenle sklerodermalı hastalarda reflü özofajiti ve buna bağlı striktür gelişmesi sıktır. ***Diyabet***, geliştirdiği otonom nöropati ile, ***amiloidoz*** gibi durumlar ise madde infiltrasyonu ve nöronların tutulumu nedeniyle, miyo-nöral ilişkiyi bozarak özofageal motilitenin bozulmasına neden olmaktadır. Değişik nedenlere bağlı olarak gelişebilen sekonder özofageal motilite bozukluğu her zaman

disfajiye neden olmaz. Sklerodermalı vaka dizimizde vakaların hemen hemen tamamında motilite bozukluğu tespit etmemize karşın bu vakaların ancak yarısında disfaji mevcuttu. ***Kronik alkolizm***, özofageal nöronlarda hasar oluşturarak, *myasthenia gravis* gibi çizgili kas hastalıkları ise miyojenik nedenle motilite bozukluğuna yol açabilir. ***Yaşlılık*** da sekonder özofageal motilite bozukluğu nedeni olarak sayılmaktadır, ancak bu durum kuşku ile karşılanmalıdır. Çünkü bunların bir kısmında diyabet, nöropati, gastroözofageal reflü, alkolizm ve nörolojik hastalıklar gibi motiliteyi etkileyen nedenler de mevcuttur.

GRANÜLOMATÖZ LEZYONLAR

Crohn Hastalığı

Crohn hastalığında özofagus tutulumu nadirdir. Ancak sessiz seyreden duvar kalınlaşması, aftöz ülserler yanında aşikar darlık yapan fibröz bağı dokusu gelişimi disfaji nedeni olabilir.

Sarkoidoz

Nadiren özofagusu tutabilir. Granülomlara ve fibrotik lezyonlara ve bu nedenle disfajiye neden olabilir.

Tüberküloz

Genellikle aktif akciğer tüberkülozu ile birlikte olur ve ülserasyonlar oluşturur.

İNFEKSİYONLAR

Moniliazis

Candida albicans özofajit oluşturduğunda genellikle altta yatan başka bir neden mevcuttur. Akalazya ve kanserin bir komplikasyonu olabilir ya da divertikül içinde gelişebilir. AİDS ve diğer immun yetersizlik, debilite, antibiyotik kullanımı, moniliazis gelişimini kolaylaştırıcı faktörlerdir. Diabetik hastalarda da hem infeksiyona eğilimin artması, hem de özofagus motilitesinin bozulması nedeniyle moniliazis gelişebilmektedir.

Aspergilliozis

Özellikle son yıllarda AİDS'li hastalarda *aspergillusa* bağlı özofajit vakaları bildirilmektedir.

Viral Özofajitler

Suçiçeği nadir olmayarak ağız mukozasını tutar. Bu nedenle özofagusun da tutulması muhtemeldir. Ancak tanı nadiren konur. Bunun dışında sağlıklı kişilerde viral özofajit görülmez. Ancak günümüzde AİDS hastalarında sıklıkla görülmektedirler. Karaciğer, böbrek, kemik iliği transplantasyonları ile he-

matolojik maligniteler nedeniyle uygulanan yoğun immunosüpressif tedaviler yine viral özofajitlerin oluşmasına neden olmaktadır. En sık görülen etkenler ***suçiçeği, Herpes simplex virüsleri*** ve ***sitomegalovirüs*** tür.

DİĞER NEDENLER

Deri Hastalıkları

Pemphigus ve ***Dystrophic epidermolysis*** denilen nadir deri hastalıklarında da özofagus tutulumu olabilir. Özofagustaki büllöz, hemorajik lezyonlar zemininde zamanla sikatris dokusu gelişir ve disfajiye neden olabilir.

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığının özofagus lezyonu oluşturması nadirdir. Herpetiform erozyonlar ile aftöz ülserler disfaji ve odinofaji nedeni olabilir. Ayrıca Behçet hastalığına bağlı özofagus striktürü de bildirilmiştir.

Tylosis

Keratosis palmaris et plantaris de denilen bu hastalık herediterdir. Çocukluk çağından başlayarak avuç ve ayak tabanında deri kalınlaşması, fissürlerle seyreder. Bu hastalıkta özofagus ülserleri, striktür ve skuamöz tipte kanser gelişimi olabilir.

ÖZET

DİSFAJİLER

1. Orofaringeal disfaji nedenleri
   - İltihabi olaylar
   - Tümörler
   - Dış bası
   - Üst özofagus sfinkter bozuklukları
   - Çizgili kas hastalıkları
   - Nörolojik nedenler
2. Özofageal disfaji nedenleri
   - *Daraltıcı olaylar*
     - Tümör
     - Divertikül
     - Dış bası
     - Schatzki halkası
     - Yabancı cisim
     - Plummer-Vinson sendromu
     - Kist
   - *İnflamatuvar olaylar*
     - Reflü özofajiti

Korosif alımı
İlaca bağlı ülser
Radyoterapi

Özofagusun motor bozuklukları

Akalazya
Diffüz özofagus spazmı
Hiperdinamik özofagus
Hipertansif alt özofagus sfinkteri
Non-spesifik motilite bozukluğu

Granülomatöz olaylar

Crohn hastalığı
Sarkoidoz
Tüberküloz

İnfeksiyöz nedenler

Candida
Aspergillus
Sitomegalovirus
Suçiçeği

Diğer nedenler

Deri hastalıkları
Behçet hastalığı
Tylosis

BULANTI VE KUSMA

Prof. Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU

Bulantı ve kusma, gerek gastrointestinal hastalıklar, gerekse diğer sistemlere ait patolojiler sırasında sık görülen semptomlardır. Kusma, mide kapsamının ağız yolu ile dışarı atılmasıdır. Bu istemsiz bir olaydır. Kusma üç aşamalı bir somatoviseral refleks eylem olup ilk iki aşamayı bulantı ve öğürtü son aşamayı ise kusmuğun ağızdan atılması (emesis) oluşturur. Nadiren bulantı olmaksızın kusma gelişebilir. Bulantı ve kusma esnasında sindirim sisteminde tipik motilite değişiklikleri ortaya çıkar.

Kusmayı tam olarak anlayabilmek için onunla ilgili bazı diğer semptomları bilmek gerekir. ***Öğürtü*** *(retching)* kusma eyleminin olduğu, ancak mide içeriğinin dışarı atılamadığı bir semptomdur. Bu nedenle kuru kusma *(dry vomiting)* da denir. Nedeni kardiyanın tam olarak açılmamasıdır. ***Geğirti*** *(belching, eructation)* ise mide gazının sesli olarak dışarı atılması eylemidir. Bu esnada az miktarda asid mide içeriği ağza ulaşabilir. Mide içeriğinin (yiyecekler, asid, gaz) reflü sonucu ağza gelmesine ***regürjitasyon*** ve bunların tekrar yutulmasına ise ***ruminasyon*** (rumination: geviş getirme) denir. Ruminasyon geviş getiren hayvanlarda, iyi çiğnenmemiş kaba besinlerin yeniden çiğnenmesini sağlayan fizyolojik bir olaydır.

BULANTI

Bulantı *(nausea)* tarifi zor, nahoş bir his olup çok rahatsız edicidir. Herkes tarafından tanınır; bulantı denince ne hissedildiği anlaşılır, ancak kelimelerle ifadesi güçtür. Bulantı, kusma öncesi bir semptomdur, fakat kusma ile sonlanmayan, bazen sürekli tekrarlayar ve hastayı çok rahatsız eden özellikte olabilir. Sinir sisteminde ayrı bir bulantı merkezi var mıdır,bilinmemektedir. Kusma ile ilgili nörolojik yollar ve merkezlerin nisbeten hafif uyarılara maruz kalmasının bulantıya yol açtığı düşünülür.

Bulantı sırasında; midenin kontraksiyonları durur, peristaltizm ve mide tonüsü azalırken, duodenum ve üst jejunum tonüsü ve motilitesi artar ve duodenum içeriği mideye geçer. Eğer ardından kusma olacaksa onunla ilgili motilite değişiklikleri ortaya çıkar.

Bulantı esnasında tükürük artışı, taşikardi, soğuk terleme, kan basıncının

düşmesi gibi bazı değişiklikler olabilir. Bunlar refleks olarak ve parasempatik tonüs artışı (vagotoni) sonucu ortaya çıkarlar. Hasta sık sık yutkunarak (artmış tükürüğü yutar) ve bazen derin nefes alıp vererek kusmayı önlemeye çalışır. Sık yutkunma özofagus peristaltizmini uyararak kusmaya engel olabilir.

Kusma ile sonlanmayan bulantılar daha çok psişik (anksiyete gibi) nedenlere bağlıdır. Hoş olmayan görüntüler ve kokular bulantıya sebep olur. Diğer taraftan labirent hastalıkları, araç tutması, gebelik ve bazı metabolik bozukluklarda (üremi gibi) kusmasız (ve sıklakla aç karına olan) bulantı ön plandadır.

KUSMA

Öğürtü veya kusmada bulantı esnasında oluşan motilite değişikliklerinin devamı olarak; glottis kapanır, göğüs duvarı ve diafragmada inspiratuar solunum hareketi, karın duvarı kaslarında ise ekspiratuar solunum hareketleri oluşur. Bunu, pilorun kasılıp kapanması, antrumda kuvvetli kasılma ile birlikte fundus ve kardiada gevşeme izler. Bunun sonucu olarak mide kapsamı kuvvetli bir basınçla ağıza ulaşır ve dışarı atılır. Kardia geçici olarak göğüs boşluğuna geçer (geçici herniasyon) ve göğüs boşluğundaki negatif basınç nedeniyle alt özofagus sfinkteri fonksiyonu kaybolur ve mide içeriğinin yukarı geçişi sağlanır. Glottisin kapalı olması aspirasyonu (kusmuğun solunum yollarına kaçması) önler.

Kusmanın fizyopatolojisi: Kusma, elektrik ve şimik uyarılarla oluşturulabilen kompleks bir organize eylemdir ve nörolojik bir kontrol mekanizması vardır. Deneysel araştırmalar elektiriki uyarılarla kusma oluşturulan *kusma merkezi*'nin, medullada lateral retiküler formasyonun arka kısmında bulunduğunu göstermiştir. Beynin diğer kısımlarının uyarılması kusmaya sebep olmaz. Anatomik olarak solunum, tükürük ve defekasyon merkezleri ile komşu olan bu bölgenin destrüksiyonu halinde hayvanlarda kusma olamadığı gösterilmiştir.

Apomorfin ve benzeri kusma yapıcı maddelerin ise, dördüncü ventrikülün alt ucunun lateral duvarında bulunan ve kan-beyin bariyerinin olmadığı bir bölgeye (area postrema) etki ederek kusma oluşturduğu gösterilmiştir. Kan yolu ile ulaşan şimik uyarılara (ilaçlar, toksik maddeler) olan duyarlılığı nedeniyle bu bölgeye ***kemoreseptör kusma merkezi*** *(CTZ: chemoreceptor trigger zone)* denir.Bu bölge uyarıldığında kusma, medüller kusma merkezi aracılığı ile olur.

Vagus siniri ve torakoabdominal sempatik sinirler, uyarıları kusma merkezine ulaştıran afferent yollardır. Efferent yolları ise vagus siniri, frenik sinirler ve spinal sinirler oluşturur. Bu sinirlerin kesilmesi halinde kusma olmaz.

Gastrointestinal sistemde fundus, incebağırsaklar, kolon ve biliyer traktın

gerilmesi, farinks, periton, mezanterik damarlar ve safra kanallarının uyarılması afferent impulsları doğurarak kusmaya sebep olur. Perikardın uyarılması benzer şekilde kusma yapar.

Görme, koku ve tat duyuları ise kortiko-bülber afferentler aracılığı ile kusma merkezini uyararak kusmaya yol açarlar. Psikojenik kusmada ise süpramedüler reseptörlerin CTZ vasıtasıyla kusma yaptığı düşünülür.

CTZ'da bulunan dopamin reseptörleri kusmada önemli rol oynar. Dopamin agonistleri (apomorfin, L-dopa ve bromokriptin gibi) kusmaya sebep olurken, dopamin antagonisti maddeler (metoclopramide, domperidone gibi) anti-emetik olarak kullanılır. CTZ'da bulunan diğer peptidler ve nörotransmitter maddeler (serotonin, gama amino bütırık asid, norepinefrin, nörotensin, anjiotensin II, glutamat, histamin, "substance P" ve enkefalinler) kusmaya sebep olabilir. İlaçlar ve toksik maddeler yanı sıra nörotramsmitterler ve peptid yapılı hormonların CTZ aracılığı ile kusmaya yol açarlar. CTZ'un uyarılması sonucu mide boşalması gecikir (gastroparezi) ve antidiüretik hormon (ADH) salgılanır. Bunlar sıvı-elektrolit dengesi bozukluklarında rol oynar.

Kusmaya Eşlik Eden Semptomlar

Hipersalivasyon: Tükürük merkezi kusma merkezine komşudur. Birlikte uyarılır.

Hipotansiyon-terleme: Parasempatik tonüs artışı (vagotoni) ile ilgilidir.

Kalp Ritmi Bozuklukları: Bulantı, taşikardiye;öğürtü ve kusma ise bradikardiye sebep olabilir. İnsanlarda öğürtü ve kusma atrial taşikardileri başlatabilir, ventriküler taşikardileri ise durdurabilir. Bu etkiler sempatik-parasempatik tonüs değişiklikleri ile ilgilidir.

Defekasyon: Kusma esnasında olabilir. Defekasyon merkezi kusma merkezine yakındır ve benzer uyarılardan etkilenirler.

Kusmanın Klinik Özellikleri

Esas olarak koruyucu bir eylem olan kusma, klinik olarak bir çok hastalığın belirtisi olması ve komplikasyonlara yol açması nedeniyle önem kazanır. Kusma problemi olan hastada iyi bir anamnez ve fizik muayene önemli bilgiler sağlayabilir. Kusmanın akut veya kronik olması, kilo kaybı, yemekle ilişkisi, ağrıya etkisi, kusmuğun makroskopik özellikleri, kokusu sorgulanmalıdır. İlâç anamnezi dikkatle araştırılmalıdır. Karında kütle, geçirilmiş cerrahi girişim, yutma güçlüğü, göğüs ağrısı, sarılık, metabolik bozukluklar, önemli bulgulardır. Bağırsak sesleri ve kardiyovasküler sitemin iyi değerlendirilmesi gerekir. Bazen bir beyin tümörünün yegâne klinik belirtisi kusma olabilir.

Kusmanın Yemeklerle Zaman İlişkisi

-Özellikle sabah aç karına olan kusmalar. gebelik, alkolizm, üremi, post-

gastrektomi sendromu (safralı kusmuk), postnazal akıntı, kafa içi basınç artışı gibi organik nedenlere bağlıdır veya psikojendir.

-Yemekten hemen sonra ve hiç sindirilmemiş yiyeceklerin kusulması halinde özofagus distalindeki patolojiler söz konusudur. Bu gerçek bir kusma değildir. Rejürjitasyon demek daha doğrudur.

-Yemek öncesi, yemek esnasında veya yemekten hemen sonra oluşan kusmalarda psikojen kusma düşünülmelidir. Pilor kanalı ülserlerinde (pilorda aşırı irritabilite, spazm ve ödeme bağlı olarak) yemekten hemen sonra kusma olabilir.

-Geç kusmalarda (yemekten en az bir saat sonra veya daha geç) mide çıkış obstrüksiyonu (antrum, pilor veya duodenal patolojiler), mide motilite bozuklukları (diabetik gastroparezi, postvagotomik gastroparezi gibi) düşünülmedir. Yemekten 6 saat sonra veya daha geç olan bol miktarda yarı sindirilmiş yiyecekleri içeren kusmalarda ise hemen daima mide çıkışı obstrüksiyonu söz konusudur.

Ağrının kusma ile geçmesi peptik ülseri akla getirmelidir. Pankreatit, kolesistit, renal kolik gibi durumlarda ağrı kusmadan etkilenmez.

Yemekle ilgisiz, bol miktarda ve ani fışkırır gibi kusmalar (projektil kusma) kafa içi basınç artışını düşündürür. Sıklıkla bulantı yoktur.

Kusmuğun İçeriği ve Kokusu

-Sindirilmemiş yiyeceklerin çıkarılması özofagus distalindeki bir patolojiyi (akalazya, divertikül, tümör) gösterir ve hemen daima yutma güçlüğü ile birliktedir.

-Uzun süre önce (en az 1 saat, klasik olarak 6 saatten önce) yenilen yiyeceklerin, değişik derecelerde sindirilmiş halde kusulması mide çıkışındaki veya proksimal incebağırsaklardaki tıkanmayı gösterir.

-Sürekli safralı kusmalarda safra yolları ile mide-duodenum arasında bir iştirak (fistül, anastomoz) veya duodenumun ikinci kısmının distalinde bir patoloji akla getirilmelidir. Mide ameliyatı olmamış bir kişide safralı kusma olması mide çıkış obstrüksiyonunu ekarte ettirir.

-Dışkı gibi pis kokulu (fekaloid) kusmuk: distal incebağırsak tıkanması, gastrokolik fistül, ileus, peritonit, iskemik bağırsak hasarı, uzun süreli mide çıkış obstrüksiyonu, mide kanseri veya incebağırsaklarda aşırı bakteri gelişimi hallerinde görülür.

Kusmanın Sonuçları, Komplikasyonları

Uzun süreli ve ciddi kusmalarda metabolik bozukluklar sıktır. Kusmukla hidroklorik asid (HCl) ve elektrolitlerin (Na^+,K^+)kaybı sonucunda; ***hipokloremik metabolik alkaloz***, ***hipopotasemi*** ve ***hiponatremi*** gelişebilir. Kusmuk ile Cl^- kaybı sonucu açıkta kalan sodyum (Na^+) kandaki karbon dioksid

(CO_2) ile birlesir ve sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) miktarı artar.Bunun sonucu hipo kloremik alkalozdur. Kusma ile Na^+ ve Ka^+ kaybı ise ekstaselüler volümün daralmasına ve hücre içine H iyonu girişine yol açarak bu alkaloza katkıda bulunur. Metabolik alkalozun artması böbreklere gelen Na^+ yükünü ve distal tubuluslardan Na^+ atılımını artırır. Hipovolemi etkisi ile renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olunca Na^+ tutulur ve K^+ itrahı artar ve hipopotasemi daha belirgin hale gelir. Kusma ile birlikte ishal de bulunması hipopotasemi gelişmesini kolaylaştırır. İzah edilemiyen hipokloremik-hipopotasemik metabolik alkalozu olan hastaların ayırıcı tanısında (Tablo VII-1) kronik kusmalar akla getirilebilir. Psikolojik problemi olan hastalar kusma problemlerini gizleyebilirler.

Tablo VI-1 İzah edilemeyen "Hipokloremik-Hipopotasemik Metabolik Alkaloz": Ayırıcı tanı

TANI	AÇIKLAMA
KRONİK KUSMA (gizlenen)	Psikolojik problemler
GİZLİ DİÜRETİK KULLANIMI	Müshil kullanımı ile birlikte
BARTTER SENDROMU	Böbrek jukstaglomerüler aparatta hiperplazi Anjiotensine cevapsızlık, normotansif
PRİMER HİPERPALDOSTERONİZM (Conn sendromu)	Hipertansiyon, hiponatremi Kilo kaybının olmaması
MİLK-ALKALİ SENDROMU	Antasid kullanımı, azotemi
WELT SENDROMU	Böbrekten K ve Na kaybı, hipomagnezemi Ailevi hastalık
HİPOPOTASEMİK PERİODİK PARALAZİ	Ailevi hastalık

Hipopotasemi kendisini klinik olarak adinami, kas zaafiyeti, kramplar, parezi, kabızlık, idrar konsantrasyonunda azalma, poliüri, polidipsi ve aritmiler ile belli eder. EKG'de T dalgası silikleşir ve U dalgası belirir, ventriküler aritmilere eğilim artar.

Hiponatremi ise, hipovolemiye, hipotansiyona oligüriye, hemokonsantrasyona yol açar. Bulantı-kusma (CTZ aracılığı ile) sonucu ADH salgılanması hiponatremide rol oynayabilir.

Beslenme bozuklukları, kilo kaybı, dezhidratasyon, hemokonsantrasyon, prerenal azotemi kusmaya bağlı diğer klinik sonuçlardır. Kusmaya yol açan patoloji veya kusmanın kendisi karın kaslarında ağrıya sebep olabilir. Hemokonsantrasyona bağlı lökositoz tabloya eklenince yanlışlıkla akut karın sendromu tanısı söz konusu olabilir. Kusma ile birlikte olan aşırı dezhidratas-

yon hallerinde (diyabetik ketoasidoz gibi) geçici bir peritonit tablosu (peritonitis sicca) oluşabilir.

Aşırı öğürtü ve/veya kusma hallerinde özofagogastrik bileşkede mukoza yırtılmalarına bağlı üst gatrointestinal kanama (*Mallory-Weiss sendromu*) ve nadir olarak özofagus rüptürü (*Boerhaave sendromu*) gelişebilir.

Kronik kusması olanlarda diş ve dişeti hastalıkları (çürükler, erozyonlar) daha sıktır.

Aşırı öğürtü ve kusmalara bağlı olarak artan intratorasik basıncın etkisi ile yüz ve boyunda purpura şeklinde lezyonlar olabilir. Buna "*mask fenomeni*" denir. Benzer tablo ağır öksürük nöbetlerinden sonra da görülür.

Bebeklerde, yaşlılarda ve şuur bozukluğu olanlarda kusmuk trakeaya ve alt solunum yollarına kaçarak (aspirasyon) ciddi pnömonilere (*aspirasyon pnömonisi*) neden olabilir.

Kusmanın Yararları

Bulantı ve kusma öncelikle bir semptom olarak bazı hastalıklara tanı konulmasını sağlar. Diğer taraftan yanlışlıkla veya bilerek alınan bazı toksik maddelerin ve ilâçların kusma ile vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Toksik maddelerin etkisi ile kusma refleksinin uyarılması sonucu olabildiği gibi, kusmanın bazı ilâçlar (ipeka şurubu) veya parmakla proveke edilmesi ile de olabilir. Mide lavajı ile kusma refleksi oluşturularak toksik maddeler atılır. Ancak asid veya alkali korozif maddelerin içilmesi durumunda hastanın kusturulması veya mide lavajı kesinlikle kontrendikedir. Gastrointestinal sistemdeki hasarı artırır. Kalp glikozidleri gibi ilâçlarla tedavi sırasında ortaya çıkan bulantı, kusma, toksisitenin habercisidir.

Kusma Nedenleri ve Bazı Spesifik Sendromlar

Kusma sebepleri Tablo VII-2 de özetlenmiştir. Bunlardan sık görülenler ve kusmanın klinik açıdan önemli olduğu haller daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Çünkü kusma çoğu kez teşhiste önemli rol oynamayan geçici bir belirti olarak bulunur. Özellikle çocuklarda görülen üst solunum yollarını tutan infeksiyon hastalıkları ve öksürük nöbetleri kusmaya neden olabilir. Bunun dışında kusma, gastrointestinal olmayan infeksiyonların tipik bir belirtisi değildir. Yeni doğmuşta ve çocukluk çağındaki ciddi kusma nedenleri Tablo VII-3 de belirtilmiştir.

Epidemik Kusma

Akut infeksiyöz nonbakteriyel gastroenterit, epidemik kollaps, gibi isimler de alır. Soğuk mevsimlerde ortaya çıkan ani ve bol miktarda kusma (genellikle sabah erken saatte başlar), baş ağrısı, baş dönmesi, kas ağrıları, terleme, ateş ve bazen ishal ile karakterlidir. Etkeni virustur (Norwalk virus,

Tablo VII-2 Kusma nedenleri

1) İlâçlar ve toksik maddeler
- kalp glikozidleri
- opiatlar
- aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilâçlar
- ergo alkaloidleri
- sitostatik ilâçlar
- dopamin agonistleri
- nikotin
- alkol
- zehirlenmeler (ağır metallerle)
- radyasyon

2) Gastrointestinal sistem hastalıkları
- motilite bozuklukları
- ülser
- inflamasyon
- akut karın sendromları
- hepatit

3) Metabolik ve endokrin nedenler
- diabetik ketoasidoz
- üremi
- hipoksi
- Addison krizi
- tirotoksikoz
- hiperkalsemi

4) Serebral patolojiler
- kafaiçi yer kaplayan lezyonlar
- serebral ödem
- serebral kanama
- menenjit, ensefalit
- hipertansif kriz
- epilepsi
- migren

5) Kardiyovasküler nedenler
- akut miyokard infarktüsü
- akut perikardit
- konjestif kalp yetersizliği

6) Böbrek hastalıkları
- renal kolik
- akut piyelonefrit
- böbrek yetersizliği (akut-kronik)

7) Gebelik, over kisti torsiyonu, pelvis infeksiyonu

8) Duyu organlarına ait kusmalar ve "hareket hastalığı"

9) Psikojen kusma

Hawaii virus ve Human retrovirus like ajanlar) ve infeksiyon incebağırsakları tutar. Tedavi tamamen semptomatik olup sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve antiemetiklerden ibarettir.

Besin Zehirlenmesi

Akut kusma sendromu nedenidir. Kısa bir inkübasyon dönemini (6-12saat) takiben bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, ateş gibi semptomlarla ortaya çıkar. Başlıca etkenler Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens, Bacillus cereus ve gastrik Campylobacter-like organizmalardır. Jambon, kremalı pastalar, mayonez, patatesli yumurta salatası, pilav, et, kuru baklagiller, taze sebzeler, kabuklu deniz ürünleri, süt ürünleri gibi çok değişik besinler infeksiyon kaynağı olabilir. Tedavi semptomatiktir.

İlâçlara ve Toksik Maddelere Bağlı Kusma

İlâçlar bulantı ve kusmanın en sık sebeplerindendir. Opiat analjezikler (morfin, kodein, vb.) dopamin agonistleri, kalp glikozidleri (digoksin, digitoksin, vb.) ve sitostatik ilaçlar (sisplatin ve diğerleri) CTZ aracılığı ile kusmaya neden olurken, aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilâçlar mide mukoza hasarına yol açarak afferent impulsları doğurur ve medulladaki kusma merkezi aracılığı ile kusmaya yol açarlar. Alkol ise, hem gastrik afferent yollar aracılığı ile, hem de direk CTZ üzerine etkisi sonucu kusma yapabilir. Bulantı ve kusması olan hastalarda ilâç alımı mutlaka dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. Sürekli alınan ilâçar arasında bulantı ve/veya kusmaya sebep olan en önemli ilâçlar kalp glikozidleridir. Bu hastalarda bulantı ve kusmanın olması daha ciddi toksik etkiler (tehlikeli aritmiler ve ileti bozuklukları) oluşmadan ilâçların kesilmesi için yararlı bir uyarı olabilir. Zehirlenmelerde kusturucu olarak gastrik lavaj yapılabilir veya ipeka şurubu kullanılabilir. Apomorfin kullanılmamalıdır. Radyoterapi gören hastalarda veya başka nedenlerle radyasyona maruz kalanlarda kusma olabilir. Bu CTZ aracılığı ile olan bir kusmadır. Dopamin antagonistleri yararlı olabilir.

Gastrointestinal Hastalıklarda Kusma

Özofagusta darlık yapan hastalıklarda (tümör, divertikül, selim darlık veya akalazya gibi motilite bozuklukları) kusma değil regürjitasyon söz konusudur. Mide hastalıklarının hemen hepsinde kusma olabilir. Gastritler, peptik ülser, mide kanseri, mide atonisi, mide çıkış obstrüksiyonu, kusmaya sebep olan başlıca patolojilerdir. Rezeksiyonlu veya rezeksiyonsuz (vagotomi, posterior gastrojejunostomi, vb.) mide ameliyatlarından sonra midenin normal boşalma mekanizması bozulduğu için kusma olabilir. Abdominal cerrahi ameliyatlarından sonra ortaya çıkan geçici gastroparezi (mide atonisi) bulantı ve kusmaya sebep olur. Anestezinin etkisi ve elektrolit dengesizliği (özellikle hipopotasemi) sorumludur. Nazogastrik aspirasyon ile hasta rahatlatılır.

Midenin boşalma güçlüğü akut veya kronik olabilir ve bulantı, kusma, gaz, şişkinlik, erken doyma, hazımsızlık, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi semptomlarla karakterlidir.İnfeksiyonlarda (gastrit, gastroenterit),cerrahi girişim sonrası, mekanik obstrüksiyonda, akut metabolik ve endokrin bozuklurlarda (diabetik ketoasidoz, hipopotasemi, üremi, hipo veya hiperkalsemi, hepatik koma, miksödem koması, Addison krizi ve tirotoksikoz) mide motilitesinde ani değişiklikler sonucu kusma olur. Bu bazen çok şiddetlidir ve hasta bol miktarda ve hematemeze benzer bir kusmuk çıkarır. Buna ***akut mide dilatasyonu*** denir. Kusmuğun görünümü ve melena karakterinde dışkı bulunmaması ile üst gastrointestinal kanama olmadığı anlaşılır. Nazogastrik aspirasyon, elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi ve altta yatan hastalığın tedavisi ile tablo süratle düzelir.

Mide motilite bozukluğu (gastroparezi, mide atonisi)kronik olursa kendisini erken dolma, epigastriumda dolgunluk hissi ve zaman zaman kusmalarla belli eder. Başlıca nedenleri, diabetes mellitus, geçirilmiş mide cerrahisi, vagotomi, mide düz kasını tutan skleroderma, dermatomiyozit, polimiyozit ve müsküler distrofiler ile amiloidoz ve karsinoma gibi infiltratif patolojilerdir. Herhangi bir sebep yoksa idyopatik gatroparezi denir. Gastrointestinal psödoobstrüksiyon bağırsaklarda düz kas (miyojen) veya miyenterik sinir pleksuslarındaki (nörojen) dejeneratif değişikliklerle karakterlidir ve kronik kusma sebebidir. İlaçlar, gebelik, tabes krizi, spinal kord hasarı ve radyasyon, mide motilitesini bozan diğer patolojilerdir. Karın duvarı üzerine (epigastrik) yerleştirilen elektrotlar ile mide motilitesi kaydedilebilir (elektrogastrografi) ve takigastri-bradigastri-diğer gastrik aritmiler tanınabilir. Rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Kronik vakalarda çoğu kez prokinetik (mide motilitesini arttırıcı) ajanlardan yararlanılır.

— *Diabetik gastroparezi:* Diabetik bir hastada kusma nedeninin gastroparezi olduğunu söyleyebilmek için kusmanın diğer nedenlerinin ekarte edilmesi ve mide boşalmasında gecikme olduğunun gösterilmesi gerekir. Kusma olmadan da gastroparezi bulunabilir Diabetik gastroparezi tipik olarak uzun süreli insüline bağlı diabeti bulunan ve birlikte periferik ve viseral nöropati bulguları olan hastalarda görülür. Diabetik ketoasidozda ise geçici, akut gastroparezi ve bazen de hemorajik gastrit oluşur ve buna bağlı kusma olabilir.

— *İdyopatik gastroparezi:* Tanısı zordur. Gastroparezinin bilinen nedenleri ekarte edilmiş ve mide boşalmasındaki gecikme ve motilite bozukluğu objektif yöntemlerle (baryumlu grafi, sintigrafi, elektrogastrografi gibi) gösterilmiş olmalıdır. Psikojen kusmalardan ayırıcı tanısı zordur. Prokinetik ajanlarla tedaviye iyi yanıt tanıyı destekler.

— *Peptik ülser*: Kusma peptik ülserin tipik bir semptomu değildir. Pilor kanalı ülserlerinde aşırı irritasyon ve pilor spazmına bağlı olarak yemekten hemen sonra kusma olabilir. Peptik ülserli hastalar bazen provoke kusma ile

mide içeriğini çıkararak rahatlarlar. Epigastrik ağrının kusma ile azalması veya kaybolması peptik ülser lehine bir bulgudur. Multipl ve atipik yerleşimli peptik ülserler ile karakterli Zollinger-Ellison sendromunda (gastrin salgılayan pankreas adacık hücre tümörü) ishal ve şiddetli kusmalar bulunabilir. Alkaloz ve tetani oluşabilir.

— *Mide çıkış obstrüksiyonu:* Pilor stenozu yerine bu tanımlama kullanılmalıdır. Çünkü tıkanmanın sebebi antrum, prepilorik antrum, pilor veya bulbustaki ülserler ve bazen de mide kanseridir. Yani tıkanma mide içinde olabileceği gibi pilordan sonra sıklıkla bulbustadır. Yemekten saatler sonra bol miktarda tam sindirilmemiş besinler içeren tipik bir kusma şekli söz konusudur. En sık sebebi duodenal ülserdir. Mide, önceleri, önündeki engeli aşmak için hipertoniktir, motilite artmıştır. Ancak zamanla atoni ve motilite azlığı gelişir. Epigastriumda, palpasyonla klapotaj (çalkantı sesi) alınır. Baryumlu grafi ve daha iyisi gastroskopi ile tanı konur.

— *Akut karın sendromları:* Akut apandisit, akut pankreatit, akut kolesistit (veya sadece biliyer kolik), bağırsak tıkanması (paralitik veya mekanik ileus), akut mezanter trombozu, mezanterik adenit gibi değişik tablolarda bulantı ve kusma değişik sıklıkta görülen belirtilerdir. Bu patolojilerin hemen hiç birisinde kusma sonrası ağrıda azalma olmaz. Ayırıcı tanıda önemlidir. Akut peritonite sebep olan intestinal perforasyonlarda kusma sık değildir. Crohn hastalığı, teminal ileumu tutan tipik formlarında, akut apandisiti taklit edebilir ve ileus tablosuna yol açabilir. Kusma bulunur.

— *Hepatit ve akut karaciğer yetersizliği:* Akut viral hepatitin prodromal döneminde bulantı ve kusma sık rastlanan semptomlardır. Genellikle sarılığın ortaya çıkması ile kaybolur. Akut karaciğer yetersizliği gelişenlerde ise kusma devam edebilir. Kronik hepatit veya sirozda bulantı ve kusma olağan değildir.

— *Periyodik hastalık* (ailevi Akdeniz ateşi), *Henöch-Schönlein purpurası, Ménétrier hastalığı* kusmaya yol açan diğer hastalıklardır. İlgili bölümlerde ayrıntılı bilgi verilecektir.

— *Süperior mezanterik arter (SMA) sendromu:* Aortadan, normalden daha keskin bir açı ile ayrılan SMA'in duodenumun üçüncü kısmını çaprazlarken yaptığı basıya bağlı obstrüksiyon; epigastrik dolgunluk hissi, safralı kusmalar ve kramp şeklinde karın ağrıları ile karakterli bir tabloya sebep olur. Yüzükoyun yatınca veya secde pozisyonunda şikâyetler azalır. Duodenum proksimali ve midede dilatasyon gelişir. Uzun süreli yatak istirahati, kilo kaybı, karın ameliyatları, lordozda artma, karın duvarı kaslarında zayıflık, presipitan faktörlerdir. Baryumlu mide-duodenum grafisi ile tanı konur. Kesin tedavisi için duodenojejunostomi gerekir.

Gebelik

Gebelerin %50-90'ında bulantı, %25-55'inde ise kusma olur. Genellikle

daha gebelik bilinmiyor iken, ilk görülmeyen perioddan hemen sonra başlar. İlk gebelikte, gençlerde, şişman kadınlarda, sigara içmeyenlerde, eğitim düzeyi iyi olmayanlarda, oral kontraseptil kullanılırken bulantı ve kusması olanlarda ve korpus luteumu uterusun sağ tarafında bulunanlarda daha sık görülür. Bulantı hemen daima vardır ve daha çok sabahları olur. Genellikle dördüncü aya kadar sürer ve kaybolur. Psikolojik problemi olanlarda gebelik boyunca devam eder. Sonraki gebeliklerde de tekrarlar. Anne ve çocuğun prognozu üzerine doğrudan etkisi yoktur. Bulantı ve kusma sıvı-elektrolit dengesi bozukluklarına yol açacak kadar şiddetli ise *"Hiperemezis gravidarum"* denir.

Patogenezi tam bilinmemektedir. Hormonal (progesteron, androjenler gibi) ve psikolojik faktörlerin rolü olduğuna inanılır. Tedavide esas olan hastaya bunun gebelikte görülebilen normal bir olay olduğunu anlatmak ve gerekirse antiemetikler kullanmaktır. Ciddi kusmaları olanlarda sıvı-elektrolit replasmanı yapılır.

Gebeliğin geç döneminde ortaya çıkan bulantı ve kusmalar gebeliğin akut yağlı karaciğerine bağlı olabilir. Akut karaciğer yetersizliğine sebep olabilen ciddi bir hastalıktır ve gebeliğin sonlandırılması gerekir.

Duyu Organları ile İlgili Kusmalar

Fena koku veya tat alma ile hoş olmayan görüntüler sıklıkla bulantı, bazen de kusmaya sebep olur. Akut glokomda da kusma bulunabilir. ***Hareket hastalığı*** *(motion sickness)* araba tutması, deniz tutması veya uçak tutması şeklinde olabilir. Ortak mekanizma hareket sonucu uyarılan vestibüler sistemin kusma merkezine (nöral yollarla) etkisi sonucu bulantı ve kusma olmasıdır. CTZ'un rolü olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Kusma öncesi bulantı ile birlikte epigastrik rahatsızlık hissi (mide motilitesindeki değişiklere bağlı; takigastri gibi), solukluk, terleme, çarpıntı, baş ağrısı, hipersalivasyon gibi prodromal belirtiler olur.

Ménière hastalığı, labirentit, vestibüler nöronit gibi hastalıklarda ve pozisyonel vertigolarda baş dönmesi ve kulak çınlaması ile beraber kusma atakları olabilir. Özellikle Ménière hastalığında kusma belirgindir.

Merkezi Sinir Sistemine Ait Kusmalar

Serebral patolojilerde kusma önemli bir semptomdur. Bulantı olmaması ve projektil karakteri (serebral kusma) serebral bir patolojinin düşünülmesini sağlar. Eğer sebep bir kafaiçi basınç artışı sendromu ise birlikte bradikardi ve göz dibinde papilla ödemi, hatta optik atrofi olması serebral patoloji varlığını doğrular. Nörolojik muayene ve bilgisayarlı tomografi ile tanıya gidilir.Başlıca serebral kusma nedenleri olarak; kafa travması (geçici beyin ödemi olur), subdural veya epidural hematom, subaraknoidal kanama, beyin tümörü, beyin absesi, menenjitler, ensefalitler, hidrosefali, serebral si-

nüslerin trombozu, hipertansif ensefalopati ve tabes krizi sayılabilir. Hipertansif ensefalopatide, aniden artan kan basıncı sonucu kafaiçi arterlerde spazın ve serebral iskemi alanları oluşur. Özellikle habis hipertansiyonda görülür. Şiddetli baş ağrısı projektil kusma ile birlikte bulanık görme, bradikardi, dalgınlık hali ve konvülziyonlar olabilir. Hipertansiyon düzeltilince kusma da durur. Tabes krizi; sifilizin geç belirtilerindendir. Gastrik semptomları diğer hastalıklara benzer. Ayırıcı tanı zordur. Genellikle değişik aralarla gelen ve 1–3 gün süren tabes krizlerinde şiddetli epigastrik ağrı ile birlikte kusma olur. Karın yumuşaktır. Ateş olmaz (periyodik hastalığın aksine) ve ataklar arasında semtom yoktur. Patella refleksi kaybı ve pupillaların ışığa yanıtsızlığı (Argyll Robertson belirtisi)tanıdaki en önemli klinik bulgulardır. Serum ve serebrospinal sıvıda sifiliz testleri pozitiftir.

Psikojen Kusma

Genellikle psişik problemleri olan genç kadınlarda görülen kronik, tekrarlayan kusmalardır. Çoğu kez kusma, psişik problemleri, emosyonel dengesizlikleri belirtme aracı olarak kullanılır. Başkaları varken kusma dikkat çekme isteğinin bir sonucudur. Aile içi sorunlar, cinsel problemler, altta yatan nedenler olabilir. Organik nedenlerin saf dışı edilmesi ile birlikte psikojen kusma tanısı için en önemli olanı, anamnez özellikleridir.

— Sıklıkla çocukluk çağında başlamış emosyonel streslerle ilgili kusma anamnezi vardır.

— Kusma tipik olarak yemekte (daha bir kaç lokma alır almaz)veya yemekten hemen sonra olur. Geç kusma görülmez.

— Kusmadan önce bulantı olmayabilir.

— Hasta isterse kusmasını geciktirebilir, erteleyebilir.

— Hasta genellikle kusmasını ciddiye almaz. Ailesinin baskısı ile doktora gider.

— Bulantı, kusmaya rağmen iştahı iyidir. Belirgin kilo kaybı sık değildir. Zaten sıklıkla ince yapılı, zayıf (astenik tip) kişilerdir.

Hastaneye yatırılınca kusma geçer (emosyonel stres ortamından uzaklaşma sonucu).

Tedavi, psikolojik destek ve antiemetiklerle semptomatik tedavi şeklindedir.

Psikojen kusmanın bazı özel tipleri tanımlanmıştır:

Siklik kusma. Genellikle çocukluk çağında (ilk başlangıç <6 yaş) ortaya çıkan ve pubertede sonlanan, belirli aralarla tekrarlayan ciddi kusmalar ve eşlik eden baş ağrısı, karın ağrısı ve bazen ateş ile karakterli bir tablodur. Ataklar 2-3 gün sürer ve ciddi sıvı-elektrolit dengesizliği yapabilir. Patogenezinde psişik faktörlerin (ailenin aşırı ilgisi veya baskısı gibi) rolü üzerinde durulmaktadır.

İstemli-provoke kusma ("Self induced vomiting") :Daha çok psikonörotik problemleri olan genç kadınlarda görülür. Anoreksia nervoza veya bulimia gibi beslenme bozuklukları olanlarda veya zayıflamak amacıyla diüretik ve/veya müshil kullananlarda daha sıktır. Kilo almamak için istemli olarak kusarlar. Bunun için parmaklarını orofarinkse değdirerek kusma refleksini uyarırlar.

Erotik kusma: Psisik problemleri olan bazı kadınlarda seksüel tatmin için kusma olmasına denir.

Gizli kusma *(concealed vomiting, surreptitious vomiting):* Tanısı zordur. Hastalar çevresinde merak uyandırmak veya başkalarının problemini bilmesini istememek gibi gerekçelerle kusmalarını gizlerler. Sebebi bilinmeyen hipokloremik-hipopotasemik metabolik alkalozu olanlarda düşünülmelidir. Bazen organik nedenli kusması olanlar da bunu gizleyebilirler.

Tablo VII-3 Yeni doğmuşlarda ve Çocuklarda Ciddi Kusma Sebepleri

YENİ DOĞMUŞLARDA

— Trakeo-özofageal fistül
— Hipertrofik pilor stenozu
— Duodenal atrezi
— İntestinal stenoz, diafram, atrezi
— Mekonyum ileusu
— Diğerleri: beyin hasarı, sepsis, adrenal yetersizlik, metabolik bozukluklar, annede narkotik kulanımı

İNFANTLAR ve ÇOCUKLARDA

— İnvajinasyon (intussusceptior)
— Apandisit
— Mezanterik adenit
— Gastroözofageal reflü
— Reye sendromu
— Diğerleri: Peptik ülser, viral hepatit, pnömoni, metabolik bozukluklar, kafaiçi lezyonlar(tümör, vb.)

KARIN AĞRILARI

Prof. Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU

"Hastayı dinle. o sana
teşhisi söyleyecektir"

Acil birimlerde veya normal poliniklinik şartlarında, başlıca şikâyeti karın ağrısı olan bir hastada doğru teşhis ve tedavi hekimlik sanatının sıkça karşılaştığı meydan okumalardan birisidir. Karın ağrısı hastayı saatler içinde ölüme götürebilecek bir katastrofinin ilk semptomu olabildiği gibi, tamamen fonksiyonel-psikosomatik bir hastalığın da belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Çoğu kez iyi bir anamnezin tanı için yeterli olduğu haller yanı sıra, en ileri tanı yöntemlerinin kullanılmasına rağmen kesin tanı konulamayan vakalar olduğu bilinmelidir. Gerek öğretici olması, gerekse klinik yaklaşım açısından karın ağrıları 2 ana grupta değerlendirilir; 1) Akut karın ağrıları, 2) Kronik karın ağrıları. Akut karın ağrılarında en önemli sorun cerrahi girişim gerektiren bir patolojinin olup olmadığını tesbit etmektir. Çünkü geciken bir cerrahi girişim hastanın hayatına mal olabilirken, gereksiz ve yanlış cerrahi işlemler ise ömür boyu sürecek ve düzeltilmesi zor yeni sorunlara yol açabilir. Bu açıdan akut karın ağrıları da kendi içinde 2 alt gruba ayrılır; a) Cerrahi girişim gerektiren akut karın ağrıları (Cerrahi karın), b) Cerrahi olmayan akut karın ağrıları. Diğer taraftan uzun süreli, tekrarlayan karın ağrıları, gerek hasta gerekse hekim için içinden çıkılması güç bir problem olabilmektedir. Ancak genel olarak karın ağrısı vakalarının dörtte üçüne yakınında iyi bir anamnez, fizik muayene ve basit laboratuvar incelemeler ile doğru tanının mümkün olduğu ve sorunun çözülebildiği vurgulanmalıdır.

AKUT KARIN AĞRILARI

Bu başlık altında, yürüyerek hekime gelen ve yakınmasını anlatan hastadan, birdenbire ağrının şiddeti ile olduğu yerde kalan, kıpırdayamayan ve kollapsa giren hastaya kadar bütün akut karın ağrıları ele alınacaktır. Esas sorun hastanın karın ağrısının cerrahi girişim gerektiren bir patolojiye bağlı olup olmadığını belirlemektir. Akut karın ağrısı sebeplerini ayrı ayrı incelemeden önce, karın ağrısının fizyopatolojisi ve genel anamnez özellikleri üzerinde durmak gerekir.

Karın ağrıları, ağrıya neden olan patolojinin lokalizasyonu, viseral ve/veya paryetal peritonun hastalanması ve ağrının iletildiği nöral yollara göre farklılıklar gösterir. Karın içi organlarda ağrıya yol açan başlıca mekanizmalar içi boş organların gerilmesi veya kuvvetli kontraksiyonlardır. Ancak, şafra yollarının habis tıkanıklıkları veya kolon tümörleri gibi yavaş gelişen distansiyonlarda belirgin ağrı olmayabilir. Organların bizzat kendileri ağrıya duyarlı olmayabilir. Örneğin gastrointestinal traktüsün herhangi bir yerinde yapılan endoskopik biyopsiler ağrıya sebep olmaz. Yine karın içi organların habis tümörlerle invazyonu, obstrüksiyon, ülserasyon ve perforasyon gibi komplikasyonlar oluşmadıkça, ağrılı değildir. İltihabi reaksiyon, hiperemi ve tümöral infiltrasyon gibi patolojiler ağrı eşiğini düşürür ve doku bütünlüğünü bozarak ağrıya duyarlı sinir uçlarının uyarılmasına yol açar. İltihaplı-hasarlı bölgede bulunan prostaglandinler, lökotrienler, bradikinin, serotonin ve histamin gibi mediatörlerin (nosireaktif maddeler) sinir uçlarına etkisi ağrıyı oluşturur. Peptik ülser veya reflü özofajitindeki ağrı ve/veya yanma hissi ise sinir uçlarının asid (ve belirtilen mediatörler) ile uyarılmasına bağlanır. Viseral ağrı için bir diğer mekanizma ise iskemidir. İskemik bölgede artan toksik metabolitler, inflamasyon mediatörleri ve iskemi sonucu ağrı eşiğinin düşmesi (mezanterik damarların adventisya tabakasında ağrıya duyarlı sinirler bulunur) ağrıya sebep olur.

Ağrı ile ilgili bütün uyarılar nöroresptörler tarafından algılanır. Karın içi organlarda ve onlarla ilgili diğer yapılarda bulunan ve ağrılı uyaranları algılayan nöroreseptörlere nosiseptörler *(nociceptors)* denir. Karın içi organlarda bulunan (viseral) nosiseptörlerin duyarlı olduğu uyarılar derideki nöroreseptörlerden farklıdır. Bunun en iyi örneği anorektal segmentte görülür. Sindirim kanalının kolumnar mukozası biyopsi, polipektomi gibi işlemlerde tamamen ağrısız iken ona hemen komşu olan, bir kaç milimetre uzaktaki çok katlı yassı epitel (anal kanal) benzer işlemlerde son derece ağrılıdır. Hipertrofik anal papillanın adenomatöz bir polip zannedilerek biyopsi yapılması şiddetli ağrıya sebep olur.

Viseral ağrı: Karın içi organların gerilmesi sonucu olan bu ağrı, otonom sinir uçlarının uyarılması (bilateral torakolomber sempatik zincir ve parasempatikler olarak vagus siniri ve pelvis pleksusu) sebebiyle karın orta hattında ve göbek çevresinde hissedilir. Hasta organın yeri ile direkt bir ilişkisi yoktur. Künt vasıflı, bazen şiddetli ancak iyi lokalize edilemeyen, devamlı veya dalgalanmalar gösteren tipte, ekseriya huzursuzluk, bulantı, kusma, terleme, solukluk, taşikardi gibi diğer otonomik belirtilerin eşlik ettiği karakterdedir. Hastalar genellikle hareketli olma eğilimindedir. Değişik pozisyonlarla ağrıyı hafifletmeye çalışırlar. Bazen ağrı dışı kelimelerle de (acı, yanma, ezinti gibi) ifade edilir. Viseral ağrı genellikle patolojinin henüz hafif olduğu başlangıç döneminn bir belirtisidir. Üst karın organlarının (mide, duodenum, pankreas, karaciğer ve safra yolları) ağrıları orta hatta epigastrium bölgesinde; Treitz

bağından tranvers kolona kadar olan kısmın ağrıları göbek etrafında (peri-umbilikal); kolonun distal kısımları, rektum, üreterler, mesane ve genital organlardan kaynaklanan ağrıları ise suprapubik bölgede duyulur. Viseral ağrı için tipik örnek akut apandistte başlangıçtaki ağrının umbilikal bölgede hatta epigastriumda olmasıdır. Halbuki bu bölgelerin palpasyonu ağrısızdır ve apendiks bölgesini elimizi bastırınca ağrı oluşur.

Somatik veya paryetal ağrı: Karın içi organlardaki patoloji paryetal peritonu etkilediği-uyardığı zaman ortaya çıkan, daha şiddetli, patolojinin olduğu organla ilgili olarak kolayca lokalize edilebilen ve hastanın hareketlerini kısıtlayan (hareket, öksürük ve derin inspirasyon paryetal peritonun uyarılmasına ve ağrının artmasına sebep olduğundan) bir ağrıdır. Örneğin akut apandisite bağlı somatik ağrı tipik olarak appendiksin lokalize olduğu "Mc Burney" noktasında hissedilir. Buna karşılık mezanterin gerilmesi ve posterior abdominal peritonun patolojilerinde ağrı viseral tiptedir. Viseral ve somatoparyetal tip ağrıların genel özellikleri Tablo VII-4'de belirtilmiştir.

Tablo VII-4 Somatik ve viseral ağrıların genel özellikleri

VİSERAL AĞRI	SOMATOPARYETAL AĞRI
Künt, belirsiz	Keskin, net
Dalgalı	Devamlı
Lokalize değil	Lokalize
Huzursuzluk	Hareketin kısıtlanması
Diğer otonomik semptomlar	Ağrı hakim semptomdur
Ağrı dışı duyularla ifade edilebilir	Ağrı olarak algılanır

Yansıyan ağrı (Referred pain): Hastalıklı organdan uzakta olan, ancak onunla aynı nöral segmentten inerve olan bölgelerde hissedilen ağrıdır. Genelikle yanma, hassasiyet, acı hissi şeklinde algılanır. Deride hiperestezi ve kaslarda tonus artışı, yansıyan ağrının iki önemli özelliğidir. Safrakesesi ve safra yollarının patolojilerinde sırt, sağ omuz ve skapulada hissedilen ağrı, peptik ülserde sırtta solda 12 ci kaburga üzerinde hissedilen ağrı ve hiperestezi (Boas noktası) bunun örnekleridir. Deneysel olarak, incebağırsaklarda bir balon yardımı ile oluşturulan distansiyona bağlı olarak önce viseral ağrının ve daha sonra buna eşlik eden ve sırtta hissedilen yansıyan ağrının oluştuğu gösterilmiştir.

Karın içi organlara ait patolojilere bağlı olarak paryetal peritonun iltihaplanması (akut peritonit), paryetal periton sinir uçlarından zengin olduğu için çok şiddetli karın ağrısı ile karakterlidir. Bu ağrıya karın kaslarında rijidite (müsküler defans) eşlik eder. Hasta hareketsiz kalarak ağrıyı artırmamaya çalışır, Çünkü hareket, derin inspiryum ve öksürük, periton irritasyonunu artırarak ağrıyı artırır. Duodenum ülseri perforasyonu gibi paryetal peritonu aniden ve yaygın olarak uyaran patolojilerde şiddetli ve ani ağrıyı takiben kas defansı birden başlar, yaygın ve çok belirgindir. Karın çöküktür, solunu-

ma katılmaz, palpasyonda tahta gibi serttir. Bu akut tablo 2-3 saat sürdükten sonra gerek ağrı, gerekse kas kontraktüründe azalma olabilir. Bağırsak seslerinin azalması peritonit tanısını destekler.

Peritonit ile birlikte olmayan şiddetli karın ağrılarında, anksiyete hallerinde, soğuğa maruz kalındığında karın kaslarında istemli bir kasılma olabilir. Bu yenilebilir bir defanstır. Karın kaslarının hipertrofik olduğu hallerde kas tonüsü artmıştır, kontraktür sanılabilir. Amfizemli hastalarda her ekspiryumda karın kasları kasıldığından palpasyon güçleşir, yanıltıcı olabilir. Bazal pnömonilerde, plöreziler ve göğüs duvarı infeksiyonlarında karın ağrısı ve rijidite olabilir.

Paryetal peritonun irritasyonu halinde, peritonun irrite olduğu bölgenin uzağında (akut apandisit düşünülen bir hastada sol alt kadranda) derin palpasyonu takiben el aniden çekilirse hastalıklı bölgedeki peritonun irritasyonu sonucu ağrı oluşur. Buna dekompresyon ağrısı, "rebound" hassasiyet veya Blumberg belirtisi denir. Çok spesifik bir bulgu değildir. Dikkatlice değerlendirilmelidir.

Tedavi edilmemiş, ilerlemiş peritonit vakalarında hipotansiyon, filiform nabız (şok tablosu), dil kuruluğu, çökük yanaklar, yuvalarına çekilmiş gözler ve endişeli bakışlarla karakterli bir tablo söz konusudur (Hipokrat yüzü: *"Facies Hippocratica"*). Gaz ve dışkı çıkarılamaz. İdrar miktarı çok azalmıştır. Hastalara, çoğu kez bu döneme gelmeden akut cerrahi karın, akut peritonit tanısı ile laparotomi yapılması doğru tanı ve tedaviyi sağlar.

Akut ve kronik karın ağrılarına sebep olan hastalıklara tek tek değinmeden önce, karın ağrısı olan bir hastanın ağrı ile ilgili anamnez özelliklerini belirtmek gerekir. Ağrının süresi, başlama şekli, aralıklı veya devamlı olması, şiddeti, yeri ve varsa yayılımı, ağrının karakteri (niteliği), yemeklerle ilişkisi, ağrıyı etkileyen diğer faktörler, ağrının postürle ilişkisi gibi özelliklerin belirlenmesi doğru tanı için son derece yararlıdır. Bu özellikler ilgili hastalıklar anlatılırken vurgulanacaktır.

AKUT-CERRAHİ KARIN (Akut Karın Sendromu)

Klinik uygulamada çok sık kullanılan akut batın, akut karın sendromu gibi tanımlamalar ile ani başlayan karın ile ilgili semptomlar kastedilir. En başta karın ağrısı olmak üzere, bulantı, kusma, dışkılama ve genitoüriner fonksiyonlarla ilgili değişiklikler söz konusu olabilir. Akut karın ağrısı ile gelen hastalarda doğru tanı için başta anamnez ve dikkatli bir fizik muayene olmak üzere gerekli laboratuar incelemeleri süratle yapılmalıdır. Tanı, özellikle cerrahi girişim gerekip gerekmediğinin belirlenmesi, zor olabilir. Akut karın ağrısı nedeniyle hastaneye yatırılacak kadar hasta olanların yaklaşık yarısında son tanı nonspesifik bir ağrı olup gastroenterit, menstrual rahatsızlıklar veya diğer bazı organik olmayan patolojiler söz konusudur. Bu hastala-

rın yaklaşık yarısında ilk tanı ile son tanı (hastaneden taburcu edilirken) aynı değildir. En sık rastlanan akut karın sendromu sebepleri akut apandisit, akut kolesistit, incebağırsak obstrüksiyonu ve peptik ülser perforasyonlarıdır. Özellikle 20 yaş öncesinde olmak üzere, yanlış tanı kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sıktır. Diğer taraftan 50 yaşın üzerindeki hastalarda da yanlış tanı ihtimali daha yüksektir. Ancak akut karın ağrısı olan yaşlılarda cerrahi girişim sıklığı, genclerden daha sıktır. Kadınlarda gereksiz yere laparotomiye sebep olan en sık problem akut salpenjittir. Aksine başlangıçta cerrahi bir problem olmadığı düşünülen en sık akut cerrahi karın sebepleri ise akut apandisit ve incebağırsak obstrüksiyonlarıdır. Ateş ve lökositoz cerrahi olan ve olmayan akut karın ağrılarının ayırt edilmesinde sanıldığı kadar önemli değildir. Önemli bir özellik ise cerrahi akut karın ağrılarında hemen daima önce karın ağrısının olması ve bulantı, kusmanın daha sonra ortaya çıkmasıdır. Tersi daha çok cerrahi olmayan karın ağrısını düşündürür. Pelvik ve rektal tuşeler ile fizik muayenenin tamamlanması tanı olasılığını artırır. Her seye rağmen tanı konulamayan, ancak cerrahi karın sınırlarında olan bir vakada yapılan laparotomi bazen sadece cerrahi bir patoloji olmadığının gösterilmesini sağlar. Örneğin akut apandisit tanısı ile açılan hastaların %15-20sinde appendiks normal bulunur. Bu tip girişimler gereksiz ve yanlış olarak değerlendirilmemelidir. Ancak son zamanlarda diagnostik laparoskopinin daha sık kullanılması laparotomi gereksinimini oldukça azaltmıştır.

Peptik Ülser Perforasyonu

Duodenum ülserinde perforasyon sıktır. Mide ülserinde nadirdir. Bulbus (duodenumun birinci kısmı) ön duvarındaki ülserler perfore olduğunda hemen daima yaygın peritonit oluşur (***serbest perforasyon***). Arka duvardaki ülserler ise komşu organlara (sıklıkla pankreas) perfore olur ve komşu organa nüfuz ederek (penetrasyon) penetre peptik ülser tablosuna yol açar. Bazen perforasyon olan kısım karın içi organlarla (omentum gibi) çevrilir ve lokal bir peritonit ve daha selim bir klinik tablo (***kapalı perforasyon***) ile karakterlidir. Önceden peptik ülseri bilinen veya semptomları peptik ülseri düşündüren hastada perforasyon tanısı daha kolaydır. Perforasyon sessiz bir ülserin ilk klinik belirtisi olabilir. Klasik olarak perforasyon ani başlayan, çok şiddetli ve delici (bıçak gibi saplanan) bir karın ağrısına sebep olur. Asid mide içeriğinin periton boşluğuna geçmesi sonucu, başlangıçta epigastrik bölgede olan ağrı kısa sürede bütün karna yayılır. Diafragmaların asid ile irritasyonu omuzlarda ağrı yapar. Rektal tuşede Douglas boşluğu ağrılıdır. Periton irritasyonu ve takiben gelişen şimik peritonit sonucu, refleks efferent uyarılarla karın kaslarının tonusu artar, tahta gibi sert ve çökük bir karın ortaya çıkar. Hasta hareketsizdir ve solunumu yüzeyseldir. Karın solumuna katılmaz. Karın boşluğuna gecen serbest havanın miktarı ile ilgili olarak karaciğer ve dalak matiteleri azalır veya kaybolur. Kapalı perforasyonlarda veya

periton boşluğuna çok az serbest hava geçmesi halinde (küçük ve yavaş gelişen perforasyon) organ matiteleri azalmaz, hatta direkt filmde dialragma altında serbest hava görülmeyebilir. Bu husus perforasyon tanısını ekarte ettirmez. Hastalarda başlangıçta ağrının hakim olduğu tablo, saatler içinde yerini sistemik semptomlarla karakterli peritonite bırakır. Peritonite bağlı olarak hastada ateş, taşikardi, hipotansiyon ve şoka eğilimli bir tablo gelişir. Paralitik ileusa bağlı olarak bağırsak sesleri alınmaz. Periton boşluğunda biriken hava ve sıvı ile birlikte paralitik ileusun oluşması karın şişliğine yol açar. Müdahale edilmeyen hastalar şoka girer ve kaybedilir. Geç dönem belirtileri ortaya çıkmadan cerrahi girişim yapılmalıdır.

Kapalı perforasyon ve/veya penetrasyon halinde ise peptik ülser ağrısı devamlı hal alır, yiyecek ve antiasidlerden etkilenmez ve sırta vurur. Kapalı perforasyonda 5 ana klinik özellik sayılabilir; 1) bel ve sırt ağrısı (çoğu kez pankreatit veya pankreas karsinomu düşünülür), 2) daha önceden gece ağrıları olmayan peptik ülser hastasında belirgin gece ağrılarının ortaya çıkması, 3) epigastriumdaki ağrının daha şiddetli ve geniş alanı kapsayıcı hale gelmesi (lokal peritonit bulguları olabilir), 4) ağrının yemeklerle ilişkisinin kaybolması, 5) ağrının antiasidlerden etkilenmemesi.

Akut Kolesistit ve Safrakesesi Perforasyonu

Akut kolesistit safrakesesi duvarının inflamasyonu olup, sağ üst kadranda karın ağrısı, hassasiyet, ateş ve lökositoz ile karakterli bir klinik tabloya sebep olur. Hastaların %90 ından çoğunda safra taşı hastalığı söz konusudur ve dörtte üçünün anamnezinde biliyer ağrı (biliyer kolik) episodları vardır. Sistik kanalı tıkayan taşın sebep olduğu safra stazının uzun sürmesi sonucu infeksiyon ve akut kolesistit gelişir. Akalkülöz kolesistit, safra taşı olmaksızın meydana gelen ve genellikle malnütrisyon, parenteral beslenme, ciddi medikal hastalıklar, büyük cerrahi girişimler ve travma sonrası ortaya çıkan bir kolesistittir. Safrakesesinin motilitesi bozulmuştur. Poliarteritis nodosa, sistemik lupus eritomatosus ve kolesterol emboli sendromu, akalkülöz kolesistite sebep olan diğer patolojilerdir. Özellikle immun sistemi baskılanmış hastalarda safra taşı olmaksızın viral, paraziter ve bakteriyel infeksiyonlara bağlı olarak akut kolesistit gelişebilir.

Klinik olarak başlangıçta biliyer kolik (yaygın olarak kullanılan bu tanımlamaya rağmen ağrı devamlı nitelikte olup saatlerce sürer ve gerçek kolik tarzında değildir) söz konusudur. Sistik kanalın gerilmesine bağlı viseral ağrı önce epigastrium ve sol üst kadranda duyulur. Ancak zamanla safrakesesinde inflamasyonun gelişmesi sonucu somatik ağrıya dönüşerek sağ üst kadrana yerleşir, daha lokal ve şiddetli bir hal alır. Sağ üst kadranda hassasiyet ve lokal defans gelişir. Yaşlı hastalarda ağrı belirgin olmayabilir. Bazen ağrı sırt ve omuzda daha şiddetli hissedilir. Göğüs ağrısı ve elektrokardiyografik değişiklikler olabilir. Akut kolesistitin ilk belirtisi olan ağrıyı takiben gelisen

semptomlar çok şiddetli olmayan bulantı, kusma ve istahsızlıktır. Biliyer koliğin 4-6 saatten uzun sürmesi akut kolesistiti düşündürmelidir. Ateş vardır ama çok yüksek olmayabilir. Fizik muayenede, sağ üst kadranda ağrı, lokal hassasiyet, sağ subkostal bölgenin palpasyonu sırasında derin inspiryum yaptırılan hastanın inflamasyonlu safrakesesinin ele teması sonucu oluşan ani ve şiddetli ağrı nedeniyle nefesini kesmek zorunda kalması ***(Murphy belirtisi)*** akut kolesistiti düşündürür. Hastaların üçte birinde hidrops halindeki safrakesesi palpe edilebilir. Ağrılıdır. Hastaların %20sinde (yaşlılarda daha sık) hafif bir ikter (total bilirubin <4 mg/dL) olabilir. Daha yüksek bilirubin düzeyleri koledokolitiyaz ve kolanjiti akla getirmelidir. Beraberinde serum amilaz düzeyinin belirgin artışı (normalin üst sınırının 5 katında fazla) koledok taşına bağlı bir pankreatiti gösterir. Koledok taşı olmayan vakalarda sarılığın sebebi safra kanallarında ödem veya kesedeki inflamasyonun karaciğeri de etkilemesidir. Hemen daima lökositoz (10,000-15,000/mm^3) ve formülde sola kayma vardır. Serum aminotransferazları, alkalen fosfataz ve amilaz düzeylerinde nonspesifik artışlar olabilir.

Başlangıçta şimik bir inflamasyon vardır ve hastaların yarıya yakınında spontan düzelme (obstrüksiyonun ortadan kalkması sonucu) gelişir. Ancak düzelmeyen hastalarda bakteriyel infeksiyonun eklenmesi ile akut süpüratif kolanjit gelişir. Bunun bulguları, ağrı ve periton irritasyonu bulgularının artması, ateşin septik karakter kazanması (üşüme, titreme ile birlikte >38 C) ve lökosit sayısının >15,000 olmasıdır. Safrakesesi gangreni, perforasyonu ve yaygın peritonit riski yüksek olan bu hastalarda acil cerrahi girişim gerekir. Yaşlılarda klinik ve laboratuar belirtiler silik olabilir. Daha dikkatli olunmalıdır.

Tanıda yardımcı en duyarlı ve spesifik yöntemler ultrasonografi ve kolesintigrafidir. Ultrasonografi ile vakaların %90 ında tanı konur veya doğrulanır. Kolesintigrafi özellikle akalkülöz akut kolesistitte kesenin boşalmadığını gösteren en önemli tanı aracıdır. Ultrasonografide safra taşlarının görülmesi (sistik kanaldaki taşın görülmesi zordur), hidrops halindeki kese, ultrasonografik *Murphy* belirtisinin pozitif olması, kese duvarının kalınlaşması (>3mm), kesede safra çamuru olması ve perikolesistik sıvı, akut kolesistitin başlıca bulgularıdır. Safra taşlarının sadece %15i radyoopak olduğundan direkt karın grafisi tanıda fazla yararlı değildir. Koledok taşı olduğu düşünülen (kolanjit ve/veya pankreatitli) hastalarda endoskopik retrograd kolanjiyopankreato-grafi, hem tanı hem de tedavi (sfinkterotomi) amacı ile kullanılabilir. Deneyimli ellerde yapılmalıdır.

Akut apandisit, akut pankreatit, peptik ülser perforasyonu, bazal pnömoni ve plörezi, subfrenik abse, akut hepatit, gonokok hepatiti ***(Fitz-Hugh-Curtis sendromu)***, karaciğer abseleri, karaciğer tümörü, akut miyokard infarktüsü, gebelikte görülen HELLP (*"hemolysis, elevated liver function tests, low platelets"*) sendromu ve seftriakson kullanımına bağlı psödolityaza bağlı biliyer semptomlar akut kolesistit ile ayırıcı tanıya giren başlıca hastalıklardır.

Taşlı kolesistit sonucu ampiyem (süpüratif akut kolesistit) oluştuğu zaman, gerekli cerrahi girişim yapılmazsa kese perfore olabilir. Akut kolesistitli (biliyer ağrı, ateş, lökositoz) hastada kese ele geliyorsa (hidrops, kese ampiyemi) dikkatli olmak gerekir. Lokal defans iltihabın paryetal peritona ulaştığını gösterir. Akut kolesistitli hastaların %10unda perforasyon olur ve başlıca 3 tiptedir: 1) Lokalize perforasyon: perikolesistik abse oluşması ile sonuçlanır, lokal peritonit bulguları vardır. 2) Serbest perforasyon: yaygın peritonite yol açar, mortalite riski yüksektir. 3) Komşu organlara (başlıca duodenum, hepatik fleksura ve kolonun diğer kısımları ile mide ve jejunuma) perforasyon: bunun sonucunda kolesistoenterik fistül oluşur.

Bağırsağa geçen büyük taşlar safra taşı ileusu yapabilir. Perforasyon sonucu hastanın biliyer ağrısı hafifler, ancak iltihaplı safranın karın boşluğuna geçmesi ile ciddi bir tablo olan safra peritoniti gelişir. Genel durum çok bozuktur. Acil cerrahi girişim zorunludur. Karaciğer biyopsisi ve perkütan transhepatik kolanjiyografi gibi invazif işlemler sırasında safrakesesine veya geniş bir safra kanalına girilirse, karın boşluğuna safra sızması peritonite neden olur.

Amfizematöz kolesistit: Gaz üreten bakterilerle (Clostridium Welchii, diğer clostridium türleri, Escherichia coli ve anaerob streptokoklar) oluşan akut kolesistittir. Sıklıkla akalkülöz kolesistit ile birliktedir. Hastaların %20 si diyabetiktir. Hastaların genel durumu daha bozuk olup septik bir tablo söz konusudur. Direkt karın filminde ve ultrasonografide safrakesesi duvarında gaz görülür. Yüksek doz ve anaeroblara da etkili geniş spektrumlu antibiyotik ve destek tedavi altında acil cerrahi girişim gerekir.

Tifo ve Dizanteride Bağırsak Perforasyonu

Günümüzde daha seyrek görülen bu komplikasyon, tifo ve dizanteride bağırsaklarda oluşan ülserasyonlar sonucu gelişir. Yavaş seyirli bir bakteriyel peritonit oluşur. Şiddetli rijidite ve solunumu kısıtlayacak derecede bir ağrı bulunmayabilir. Hatta dalgın, septik tablodaki hasta halinden yakınmayabilir. Tifonun ikinci haftasının sonu ile üçüncü haftasının başında perforasyon açısından dikkatle izlenmelidir. Erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisi perforasyon riskini çok azaltır. Perforasyon halinde cerrahi girişim gerekir.

Diğer Bağırsak Perforasyonları

Bağırsak divertikülitinde, Meckel divertikülitinde, kanserlerde, kolitis ülserozanın komplikasyonu olan toksik megakolonda ve daha sonra anlatılacak olan akut apandisitte perforasyon oluşabilir.

Mekanik Bağırsak Tıkanmaları (Mekanik İleus)

Burada söz konusu edilen, akut karın ağrısı ile karakterli organik bağır-

sak tıkanmalarıdır. İncebağırsaklarda fıtık boğulması *(strangulement)*, bağırsak anslarının iç içe geçmesi (invanjinasyon, *intuscusseption*) veya anslardan birinin bridler (geçirilmiş ameliyata bağlı yapışıklıklar) arasında sıkışması *(strangulation)* sonucu mekanik tıkanmalar (ileus) oluşur. Kalınbağırsaklarda ise ilave olarak bağırsakların mezenterik eksenleri etrafında dönmesi (volvulus) tıkanmaya sebep olur. Volvulus kendiliğinden, lavman ile, bazen de kolonoskopla hava verilerek açılabilir. Seyrek olarak midede de volvulus olabilir. Primer bağırsak kanserleri seyrek olarak ileus tablosu ile karşımıza gelir. Bu hastalarda tıkanma tedrici olduğundan ve diğer belirtiler (kanama, anemi gibi) ile daha erken tanı konulduğundan tam bir ileus gelişmesi nadirdir. Sıklıkla geçici bağırsak tıkanmalarına sebep olan tablolar (subileus) olabilir. Metastaz sonucu gelişen periton karsinomatozu tablolarında da ileus oluşabilir. Crohn hastalığı, bağırsak tüberkülozu ve lenfomada, sıklıkla terminal ileum ve çekum bölgesinde olmak üzere, bağırsak tıkanması olusabilir. Özellikle Crohn hastalığında seyrek olmayarak tanıya giden ilk adım akut apandisit veya ileus tanısı ile yapılan laparotomidir. Safrakesesi ile bağırsaklar arasında fistül varlığında veya koledok ile incebağırsaklar arasında anastomoz yapılmış hastalarda safra taşlarının bağırsağa geçmesi sonucu bağırsak tıkanması (safra taşı ileusu) gelişebilir. Gastroenterostomili hastalarda çiğnemeden yutulan büyük lokmalar veya yabancı cisimler ileusa sebep olabilir. Uzun süren kabızlık sonucu oluşan fekalomlar (taşlaşmış dışkı kütlesi) bağırsak tıkanması yapar. Özellikle uzun süre yatağa bağlı kalan yaşlı hastalarda görülür.

Bağırsak tıkanmalarında ağrı şiddetlidir ve kolik tarzındadır. Şiddeti giderek artan ve sonra azalarak kaybolan ağrı 2-3 dakikada bir gelir. Diğer kolik ağrılarda ise ağrının tamamen kaybolduğu dönemler yoktur. İncebağırsak ve proksimal kolon tıkanmalarında göbek çevresi ve sağ alt kadran, distal kolon tıkanmalarında ise sol alt kadran ağrının başlıca hissedildiği bölgelerdir. Ağrı ile birlikte kusma (bol miktarda ve sıktır, başlangıçta mide içeriği ve safralı karışım şeklinde iken zamanla fekaloid karakter kazanır), bağırsak peristaltizminde artma (oskültasyonda hiperaktif, gürültülü bağırsak sesleri duyulur, artmış peristaltizm bazen karın duvarında gözle görülebilir), defekasyonun ve yellenmenin olmaması, en önemli belirti ve bulgulardır. Ağrı, kusma ile veya nazogastrik dekompresyon sonucu hafifleyebilir. Tıkanmanın yerine göre klinik tablonun özellikleri Tablo VII-5 de özetlenmiştir.

Ayakta çekilen direkt karın grafilerinde, incebağırsak anslarında genişleme ve içlerinde hava-sıvı seviyelerinin görülmesi ileus tanısını destekler. Normalde incebağırsaklarda çok az hava bulunur. Volvulusta ise kalınbağırsakların çok genişlediği ve hava ile dolu olduğu dikkati çeker. Radyolojik bulguların çok belirgin olmadığı ve klinik tablonun daha yavaş seyirli olduğu hallerde sulandırılmış baryumlu grafilerle tıkanmanın yeri ve nedeni gösterilebilir. Peritonit buguları olan vakalarda baryumlu film çekilmesi kontrendikedir.

Bağırsak tıkanması düşünülen bir hastada ağrının şiddetinin artması ve devamlı bir hal alması, lokalize olması, periton irritasyonu bulgularının ortaya çıkması, bağırsaklarda nekroza yol açan bir boğulmayı ve peritoniti düşündürür. Acil cerrahi tedaviyi gerektirir. Mekanik obstrüksiyonun aksine paralitik ileusta (adinamik ileus) bağırsak sesleri işitilmez, karın sessizdir. Mekanik tıkanmaya bağlı peritonitte de bağırsak sesleri azalır.

Tablo VII-5 Farklı lokalizasyonda bağırsak tıkanmalarının klinik özellikleri

	Proksimal incebağırsak	Distal incebağırsak	Kolon
Ağrı	intermitan şiddetli, kolik kusma ile geçer	intermitan, devamlı	devamlı, artan
Kusma	büyük volümlü, safralı	küçük volümlü	aralıklı, fekaloid
Hassasiyet	epigastrium periumbilikal hafif veya ciddi	yaygın, artan	yaygın, artan
Gerginlik	minimal	orta, belirgin	belirgin

Bağırsak tıkanması olan hastalarda tedavinin ilk aşaması sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, hemodinamik parametrelerin düzeltilmesi ve kardiyopulmoner ve renal fonksiyonların en iyi düzeyde tutulmaya çalışılmasıdır. Oral beslenme kesilir, nazogastrik tüp ile dekompresyon yapılır ve parenteral sıvı-elektrolit verilir. Özellikle parsiyel incebağırsak tıkanmalarında akut atak cerrahi girişim gerekmeden de giderilebilir. Kesin tanı için zaman kazanılabilir. Ancak komplet obstrüksiyonu olan, ateş ve lökositoz ile birlikte periton irritasyonu saptanan hastalarda gecikmeden cerrahi girişime baş vurulmalıdır.

Akut Apandisit

En sık akut cerrahi karın sebebidir. İnsanların %7-12 sinde yaşamlarının bir döneminde akut apandisit gelişebilir. En sık ikinci ve üçüncü dekatta görülür. Her yaşta olabilir. İleoçekal valvin 3 cm aşağısında, çekumun posteromedial duvarından çıkan apendiks erişkinde 9-10 cm uzunluğunda tüp şeklinde bir organ olup lenfoid dokudan zengindir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Sıklık sırasına göre dışkı (fekalit veya luzuci özellikte dışkı), yabancı cisim, parazit, tümör veya lenfoid doku ile obstrüksiyon sonucu staz ve apendiks içinde artan basınca bağlı iskemi ve ülserasyonlar zemininde gelişen bakteriyel infeksiyonlar akut apandisit tablosuna sebep olur. Hastaların 1/3 ünde obstrüksiyon yoktur ve burada direkt infeksiyöz ajanlar (viruslar, parazitler ve bakteriler) suçlanır. Künt travma, endoskopik veya açık cerrahi manüplasyonlar, akut apandisit yapabilir. Posası az (az lifli, az fibrilli) beslenme alışkanlığı olan toplumlarda apandisit daha sıktır.

Tipik bir akut apandisit vakasında klinik tanı zor değildir. Önce karın ağrısı (viseral ağrı olup sıklıkla periumbilikal veya epigastriktir), ardından iştahsızlık, bulantı ve kusma, daha sonra apendiks bölgesine lokalize ağrı (somatik ağrı) ve son olarak ateş ortaya çıkar. Bu klasik sıra her vakada görülmediği gibi bütün belirtiler de olmayabilir. Genellikle ilk ağrı gece başlar, çok şiddetli değildir ve bir kaç saatte maksimum düzeye ulaştıktan sonra hafifler. Daha sonra sağ alt kadranda (apendiks üzerinde) giderek artan şiddette ve devamlı bir ağrı olarak ortaya çıkar. Hastaların çoğu ilk ağrıdan 12-48 saat sonra yani lokalize ağrı ortaya çıkınca doktora baş vurur. İştahsızlık, bulantı ve kusma kural gibidir. Düşük dereceli ateş vardır (<38 C) Rektal ateş daha belirgindir. Lökositoz gelişir. Çok yüksek, septik ateş halinde tanı gözden geçirilmeli veya komplike olmuş akut apandisit düşünülmelidir. Hastalarda genellikle konstipasyon vardır. Ancak çocuklarda ishal bulunabilir. Kolaylıkla gastroenterit zannedilir. Sağ alt kadranda periton irritasyonu bulguları, deride lokal hiperestezi ve müsküler defans bulunur. Pelvik ve rektal muayene normaldir. Tuşede sağ tarafta hassasiyet olabilir. Apendiksin anatomik konumundaki farklılıklara bağlı olarak atipik akut apandisitin tabloları oluşabilir.

Retroçekal veya retroileal apandisit: İltihaplı apendiks çekum ve/veya ileum tarafından karın duvarından uzakta tutulduğu için periton irritasyonu ve lokalize ağır olmayabilir. Ağrı göbek etrafı ve epigastrumda devam eder. Üreterin irritasyonu sonucu sık idrara çıkma olabilir. Dikkatli bir palpasyon ile sağ böğür bölgesinde, abdominal rektus kasının altında hassasiyet bulunabilir. Yüksek retroçekal apandisit tanısı daha da zordur. Akut kolesistit sanılır. Bazen de aşağı sarkmış bir safrakesesinin iltihabı akut apandisit zannedilir.

Pelvik apandisit: Apendiks pelvise doğru lokalizedir. Epigastrik ağrı zamanla hipogastriuma, hatta sol alt kadrana lokalize olur. Acil idrara çıkma veya dışkılama hissi ile birlikte dizüri, pollaküri (mesane irritasyonu sonucu) bulunabilir. Pelvik muayene ağrılıdır. İltihaplanmış apendiksin ucu psoas kasına değiyorsa hasta sağ bacağını fleksiyonda tutar. Soluna yatırılan hastanın sağ kalçasından hiperekstansiyon yapılacak olursa ağrı duyulur (psoas testi). Obturator internus kasının irritasyonu da ağrılıdır. Fleksiyon halindeki sağ uyluk içe cevrilince (içe rotasyon) hasta hipogastriuma vuran bir ağrı duyar (obturator testi).

Küçük çocuklarda ve infantlarda akut apandisit tanısı zordur. Karın ağrısı, kusma, ateş ve taşikardi ile birlikte ishal bulunabilir. Sedasyon ile yapılan rektal ve abdominal muayenede lokal hassasiyetin saptanması tanı için önemlidir. Yaşlılarda akut apandisit tanısı zordur ve oldukça tehlikeli bir klinik tablodur. Ağrı ve diğer belirtiler hafif olabilir. Karında rijidite ve lokal hassasiyet olmayabilir. Tanıda gecikilince gangrenöz apandisit, perforasyon ve yaygın peritonit olabilir. Rektal tuşede sağ tarafın ağrılı olması apandisit lehi-

nedir. Gebeliğin ileri aylarında akut apandisit tanısı zor olabilir. Çekum ve apendiks yukarı itildiği için belirtiler atipik olabilir veya semptomları açıklamak için hep jinekolojik bir patoloji aranır. İmmuosüpresyon altındaki hastalarda da akut apandisit tanısı zordur. Lökositoz ve ateş belirgin değildir.

Akut apandisit tanısında en önemli laboratuvar bulgu lökositoz (hastaların %80-90 ında lökosit >10,000 mm^3) ve lökosit formülünde sola kayma olmasıdır. CRP hemen her hastada yüksektir. Bazı hastalarda hematüri ve lökositüri olabilir. Direkt karın filmi bulguları nonspesifiktir. Baryumlu grafi ile dolan bir apendiks apandisit tanısını ekarte ettirir. Ultrasonografide dolgun ve gergin, aperistaltik ve çapı >6 mm olan bir apendiks apandisit ile uyumludur. Klinik bulguların ışığı altında değerlendirilen sonografi tanıda oldukça yararlıdır. Ancak ultrasonografi bulguları negatif olsa bile, klinik olarak akut apandisit düşünülüyorsa laparoskopi ve/veya laparotomi yapılmalıdır.

Akut gastroenterit, mezenterik lenfadenit, yersinia koliti, kadınlarda akut salpenjit, *Mittelschmerz* (menstrual siklusun ortasında, ovulasyonda, over follikülünün rüptürüne bağlı ani ve alt kadranda olan şiddetli karın ağrısı), ektopik gebelik rüptürü, over kisti torsiyonu, üreteral kolik, akut piyolonefrit, Meckel divertiküliti, çekal divertikülit, perfore peptik ülser, akut kolesistit ve terminal ileumu tutan Crohn hastalığı ayırıcı tanıya giren başlıca hastalıklardır. Ayrıca bazal pnömoni, diabetik ketoasidoz, akut porfiria, tabes krizi, ailevi Akdeniz ateşi, konnektif doku hastalıkları, ayırıcı tanıda adı geçen sistemik patolojilerdir.

Her akut karın ağrısı vakasında mutlaka akut apandisit düşünülmeli, özellikle çocuklar ve yaşlılarda dikkatli olunmalıdır. Akut apandisit tanısı ile laparotomi yapılan hastaların %6 ile 30 unda apendiks normal bulunur. En sık gastroenterit ile jinekolojik hastalıklar yanılgıya sebep olur. Apandisitli hastaların yaklaşık %5-10 unda ise laparotomi indikasyonu akut apandisit değildir. Bu durum daha çok çocuklar, genç kızlar ve yaşlılarda olur. Asıl hata negatif laparotomi değil, apandisit tanısı düşünülmemesi sonucu gelişen perforasyonun sebep olduğu hayatı tehdit edici ağır peritonit komplikasyonuna neden olmaktır. Bundan kaçınmak için, ortalama %20 oranında (erkeklerde %10, kadınlarda %30) negatif eksplorasyon kabul edilebilir bir oran olarak belirtilmiştir.

En korkulan komplikasyon perforasyondur. Bu genellikle ilk ağrının başlamasından 24 saat, sıklıkla 48 saat geçtikten sonra oluşabilir. Yüksek ateş (>38.5 C), karında yaygın hassasiyet, palpabl amdominal kütle (sağ alt kadranda, plastron), belirgin lökositoz ve polimorf nüveli lökosit hakimiyeti, perforasyonu düşündüren bulgulardır. İki yaşın altındaki çocukların %90 ında, altı yaşın altındaki çocukların %55-70'inde olmak üzere bütün çocukların %35'inde perforasyon gelişir. Yaşlılarda (>60 yıl) ise perforasyon oranı %40-75 arasında değişir. Perforasyon sonucu ya diffüz peritonit gelişir, ya da sağ alt kadranda lokalize bir kütle (abse) oluşur. Öncelikle perfore apendiks ö-

demli incebağırsak ve omentum ile çevrilir (fleqmon), daha sonra abse gelişir. Pelvis veya subfrenik bölgede de abseler oluşabilir. Akut apandisitin bir diğer komplikasyonu ise portal venöz sistemin septik tromboflebitidir (pileflebit). Apandisit kliniğine ek olarak üşüme, titreme ile birlikte yüksek ateş, sarılık ve sağ üst kadran ağrısı bulunur. Yoğun antibiyotik tedavisi yapılmazsa karaciğer absesi gelişebilir.

Akut Mezanter İskemisi (Mezanter Trombozu ve Embolisi)

Mezanterik küçük arterlerin emboli veya trombozu halinde belirgin klinik belirti olmayabilir, çünkü mezanter arterleri arasında yoğun bir kollateral dolaşım vardır. Ancak kollateral dolaşımın iyi olmadığı splenik fleksura ve sigmoid kolonda iskemik değişiklikler daha kolay oluşur. Kronik patolojilerde de (ateroskleroza bağlı daralma gibi) akut cerrahi karın tablosu söz konusu değildir. Hastalarda bağırsaklardaki iskemiye bağı olarak, yemek sonrası ortaya çıkan, hastanın az yemek yemesine ve zayıflamasına neden olan karın ağrıları (abdominal anjina) bulunur. Süperior mezanterik arterin emboli (daha çok atrial fibrilasyon, mitral darlığı, infektif endokardit, miyokard infarktüsü ve aort anevrizması gibi kardiyovasküler problemleri olanlarda) veya tromboz sonucu (aterosklerotik hastalarda) tıkanması akut mezanterik iskemiye ve akut cerrahi karın tablosuna yol açar. Genç yaşta ve kardivasküler problemi olmayan hastalarda vaskülitler (poliarteritis nodosa, Behçet hastalığı gibi) altta yatan hastalık olabilir. Tromboz gelişen hastalarda periferik, koroner ve serebrovasküler tromboz ve kronik intestinal iskemiye bağlı yemek sonrası karın ağrısı anamnezi olabilir. Tanıyı destekler. Hiperkoagülabl durumlar, portal hipertansiyon, karın içi iltihabi ve tümöral patolojiler, postoperatif dönem ve karın travması ise mezanter ven trombozu için predispozan hallerdir.

Yukarıda belirtilen kardiyovasküler problemleri olan ve genellikle 50 yaşın üzerindeki hastalarda gelişen akut karın ağrısı halinde akut mezanter iskemisi düşünülmelidir. Ağrının bulunmadığı vakalarda (% 2-25 arasında) izah edilemeyen abdominal distansiyon ve gastrointestinal kanama akut mezanter iskemisini akla getirmelidir. Başlangıçta epigastrium ve göbek çevresinde veya sağ alt kadranda daha şiddetli olan, zamanla bütün karına yayılan şiddetli karın ağrısına karşılık, fizik muayene bulguları silik olabilir. Ağrıyı takiben bulantı kusma olur. Bu özellikleri ile akut pankreatite benzer. Ancak amilaz düzeyinin çok yüksek olmaması ve ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide pankreasın normal olması akut pankreatiti büyük oranda ekarte ettirir. Karın ağrısı ile beraber bağırsakların ani boşalması, vişne jölesi şeklinde rektal kanama veya rektal tuşede ele kan gelmesi, süperior mezanterik arter embolisi lehinedir. Majör arterlerin tıkanması halinde karın ağrısı ve distansiyona ek olarak, incebağırsak ve sağ kolonu tutan ve müdahale edilmezse giderek genişleyen intestinal infarktüs, nekroz ve hemoraji sonucu

karında yaygın hassasiyet, peritonit bulguları ve bağırsak seslerinin kaybı ortaya çıkar. Akut mide dilatasyonu oluşur. Özellikle yaşlılarda süratle şok tablosu ve mental konfüzyon ortaya çıkar. Akut mezanterik ven trombozunda da tablo genel hatları ile aynıdır. Ancak arteriyel tıkanmaya oranla daha selim seyirlidir.

Hemen daima ateş, belirgin lökositoz (başlangıçta > 10,000/mm^3 ve giderek artar) ve sola kayma, ağır vakalarda metabolik asidoz vardır. Amilaz ve diğer enzimlerde nonspesifik artış olabilir. Erken dönemde direkt karın grafisi normaldir. Geç dönemde ise normal konfigürasyonunu kaybetmiş incebağırsak segmentleri ve incebağırsak veya kolonda *"thumb printing"* (parmak işareti) denen görünüm olabilir. Bilgisayarlı tomografi erken dönemde yararlı değildir. Geç dönemde nekroze, hareketsiz bağırsaklar ve midede belirgin dilatasyon görülür. Laparotomi öncesi kesin tanı yöntemi süperior mezanterik arter anjiyografisidir. Tanı koydurucu olması yanısıra tedaviyi de yönlendirir. Ancak mezanterik arter veya ven tıkanmalarına bağlı akut karın sendromunda tanı sıklıkla laparotomide mümkün olur.

Periton irritasyonu bulguları, ateş ve lökositozu olan ve bağırsak sesleri alınmayan hastalarda acil cerrahi girişim gerekir. Sıvı-elektrolit replasmanı, geniş spektrumlu antibiyotik başlanması ve vital fonksiyonların idamesi önemlidir. Laparotomi öncesi anjiyografi ile akut mezanter emboli tanısı konmuş hastalarda süperior mezanterik artere papaverin infüzyonu (30-60 mg/saat) yararlı olabilir. Trombolitik ajanların direkt infüzyonu (tıkanmanın olduğu damara) denenebilir. Trombolitik ajanlarla embolinin giderilmesi 36 saati alabilir. Bu sürede bağırsak iskemisi ve nekroz devam eder. Venöz tıkanmalarda ise erken dönemde streptokinaz ve/veya heparin infüzyonu yararlı olabilir. Cerrahi girişimin kontrendike olduğu (ciddi kardiyovasküler hastalık, vb. nedenlerle) ve peritonit bulguları olmayan hastalarda trombolitik tedavi tercih edilebilir. Bunun dışında mutlaka acil laparotomi gerekir.

Abdominal Aorta Anevrizması Rüptürü

Abdominal aorta anevrizması hemen daima aterosklerotiktir ve sıklıkla renal arterlerin distalinde gelişir. Genel olarak asemptomatiktir. Şişman olmayanlarda pulsatil ve ağrılı olmayan bir kütle olarak palpe edilir. Üzerinde üfürüm işitilebilir. Sıklıkla başka nedenlerle yapılan direkt karın grafisi ve/veya ultrasonografide saptanır. Bazı hastalarda ise karında şiddetli pulsasyon ve bel ağrısı şikayeti olabilir. Ağrının sebebi anevrizmanın vertebraya yaptığı bası ve vertebral aşınmadır. Anevrizmanın çapı >5 cm ise (en doğru olarak ultrasonografi ile ölçülür) diseksiyon ve rüptür riski vardır. Aort katlarının arasına kan girmesi ve ayrışma (diseksiyon), hipotansiyona ve şiddetli, bele vuran karın ağrısına sebep olur. Defans ve periton irritasyonu bulguları yoktur. Bu tablo rüptürün habercisidir. Tam rüptür oluşunca hasta dakikalar içinde kaybedilir. Müdahale şansı çok azdır. Bu nedenle çapı >5cm olan veya diseksiyon bulguları gösteren anevrizmalarda cerrahi girişim gereklidir.

Subfrenik Abse

Daha çok sağ tarafta görülür. Karaciğer kubbesi ile diyafragma arasında cerahat bulunur. İvedi cerrahi girişim gerektiren hastalıklardan ise de çoğu kez teşhis gecikir, abseleşme ile cerrahi girişim arasında bazen 1 ay gibi uzun bir süre bulunur. Perfore peptik ülser, perfore apandisit, karaciğer absesi, geçirilmiş abdominal cerrahi girişimler sonucu sağda subfrenik abse oluşabilir. Başlangıç genellikle akut olup üşüme, titreme ile yükselen ateş, sağ üst kadranda ve dorsolomber bölgede ağrı ve hassasiyet vardır. Ağrı omuza vurur. Bazen semptomlar siliktir. Subfebril ateş, iştahsızlık, halsizlik ve zayıflama ile seyredebilir. Lökositoz tanıyı destekler. Kesin tanı ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ve bunların rehberliğinde yapılan aspirasyon materyelinin (cerahat) tetkiki (kültür-antibiyogram) ile konur. Tedavide perkütan drenaj ve antibiyotik verilmesi yeterli olabilir. Gerekirse cerrahi girişim yapılır.

Dış Gebelik Rüptürü

Genç bir kadında ani başlayan şiddetli bir karın ağrısı ile beraber akut anemi, kollaps veya senkop hali ortaya çıkarsa ilk olarak dış gebelik rüptürü düşünülmelidir. Hastadan alınan anamnez, gebelik testinin pozitif olması ve ultrasonografi ve/veya bilgisayarlı tomografi ile tanı konur. Başlangıçta iliak bölgelerinden birinde olan ağrı zamanla bütün karna yayılır. Periton irritasyonu bulguları bulunmayabilir. Vaginal veya rektal tuşe ağrılıdır, pelvik muayenede tubal gebelik saptanabilir. Hasta kanama nedeniyle süratle şoka girebilir. Derhal cerrahi girişim uygulanmalıdır. Periton arkasına fazla kan sızması kasıklarda kahverengi-yeşile çalan renk değişikliğine sebep olabilir (Gray-Turner belirtisi). Bu bulgu, hemorajik akut pankreatitte de bulunabilir.

Over Kisti Torsiyonu

Saplı over kistinin torsiyonu şiddetli ve sürekli, yaygın karın ağrısına, kusmalara ve hatta kollapsa neden olur. Gebelik ve puerperal dönemde torsiyon olasılığı daha yüksektir. Sağda olduğu zaman akut apandisit zannedilir. Analjezi altında yapılan dikkatli bir palpasyon ile kütle palpe edilebilir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi tanıda yararlıdır. Over kisti rüptürü veya kanaması da benzer klinik belirtilere yol açar. Bütün bu hallerde acil cerrahi girişim gerekir.

Dalak Rüptürü ve İnfarktüsü

Büyük bir dalak küçük travmalarla yırtılabilir. İnfeksiyöz splenomegalilerde (infeksiyöz mononükleoz, sıtma gibi) spontan rüptürler de olabilir. Sol üst kadranda ağrı, sol supraklaviküler çukurda ağrı (Kehr belirtisi) vardır. İntraabdominal kanama belirtileri (solukluk, taşikardi, filiform nabız, kan basıncının düşmesi gibi kanamaya bağlı hipovolemik şok işaretleri) ve periton irritasyonu bulguları oluşur. Hasta kısa zamanda şoka girer. Acil müdahale

(splenektomi) hayat kurtarıcıdır. Miyeloproliferatif hastalıklarda, infektif endokardit ve başka nedenlerle olan dalak infarktüslerinde lokal ağrı, hassasiyet bulunur. Cerrahi girişim gerekmez.

Karaciğer Rüptürü

Gebelik toksemisi sırasında, HELLP sendromunda veya oral kontraseptif kullanan kadınlarda gelişen vasküler yapıdan zengin nodüllerde veya karın travması sonrası karaciğer rüptürü olabilir. Sağ üst kadran ağrısı ile birlikte kanamaya bağlı gelişen hipovolemik şok tabloya hakimdir. Acil cerrahi girişim gerekir. Hepatoselüler karsinoma peritona rüptüre olabilir. Hemorajik bir asit söz konusudur. Sirotik olmayan vakalarda cerrahi girişim yararlı olabilir.

Sekonder Peritonit (Akut Lokalize veya Yaygın Süpüratif Peritonitler)

Karın içi organların değişik patolojiler sonucu perforasyonu periton boşluğuna bakteriden zengin bir materyelin geçişine ve akut peritonite neden olur. Mide-duodenum perforasyonunda asid, safrakesesi perforasyonunda ise safra gibi şimik irritan maddelerin geçişi bakterilerle birlikte peritonit gelişmesinde rol oynar. Ağır septisimelerde (özellikle puerperal kökenli) ve travmalarda da (intraperitoneal kanama) akut peritonit oluşur. Klinik tablo başlangıçta peritonite yol açan patoloji ile ilgili (peptik ülser perforasyonunda epigastrik ağrı, akut apandisitte sağ alt kadran ağrısı gibi) iken, peritonit gelişince karında yaygın ağrı, hassasiyet, defans ve periton irritasyonu bulguları ortaya çıkar. Hemen damla ateş ve lökositoz vardır. Parasentez ile alınan mayi bulanık görünümlüdür, polimorf lökositlerden zengindir ve mikst bir bakteriyel infeksiyon (etken mikroorganizmalar altta yatan patolojiye göre değişir) söz konusudur. Travmatik, dalak rüptürüne bağlı peritonitlerde mayi hemorajiktir. Hemen bütün sekonder peritonitlerde destekleyici tedavi ve yoğun antibiyoterapiye ek olarak acil laparotomi ile altta yatan patolojinin düzeltilmesi ve periton boşluğunun temizlenmesi tedavinin ana unsurlarıdır.

Sekonder peritonit bazen lokal olabilir ve kronik seyirle abselere yol açabilir. Kapalı peptik ülser perforasyonu ve perfore akut apandisitte karın içi organlarca sınırlanan patoloji, lokal bir iltihabi proçes olarak kalır ve apseleşebilir. Bu durumlarda da kontrendikasyon yoksa tedavi cerrahidir.

Burada yeri gelmişken, hemen daima dekompanse (asitli) sirozlu hastalarda görülen spontan asit infeksiyonunun en iyi bilinen formu olan ***spontan bakteriyel peritonit***'ten (SBP) söz etmek yararlı olacaktır. Herhangi bir infeksiyon kaynağı olmadan gelişen bu asit sıvısı infeksiyonundaki peritonitin tanısı ve tedavisi sekonder (cerrahi) peritonitten farklıdır. Tanı için en basit kriter asitte polimorfonüklear lökosit (pnl) sayısının $>250/mm^3$ (genellikle <500) ve serum-asit albumin farkının (S-Aalb.) >1.1 g/dL olmasıdır. Sekonder peritonitte ise pnl çok yüksektir (hemen daima >5000) ve S-A alb <1.1

g/dL dir. SBP düşünülen sirozlu hastada hemokültür şişelerine yaklaşık 10 mL asitin yatak başında inokülasyonu ile kültür yapıldıktan sonra geniş spektrumlu bir antibiyotikle (tercihan sefotaksim 3x2 g/gün iv) tedaviye başlanır. Cerrahi girişim kesinlikle kontrendikedir.

Basta tüberküloz olmak üzere, gonokoklar ve bazı başka infeksiyöz ajanlar (klamidialar, vb.) kronik peritonite sebep olabilirler. Başlangıç tablosu yanıltıcı olabilir ve sekonder peritonit tanısı ile laparotomi yapılabilir, ancak genel olarak bunlarda bir akut cerrahi karın söz konusu değildir. Tüberküloz peritonitte kesin tanı laparoskopi-biyopsi ile, diğerlerinde ise asit kültürü ve serolojik testlerle konur ve uygun antibiyotiklerle tedavi edilir.

CERRAHİ OLMAYAN AKUT KARIN AĞRILARI

Bu başlık altında cerrahi bir girişim gerektirmeyen şiddetli, akut karın ağrıları değerlendirilecektir. Doğru tanı ile gereksiz, çoğu kez riskli bir ameliyatın önlenmesi mümkündür. Bu tip karın ağrısı yapan hastalıkları 3 grupta incelemek daha öğretici olacaktır:

A) Karın dışı organlara ait ağrıların karında duyulması

B) Sistemik bir hastalığın karında ağrı yapması

C) Karın içi organların cerrahi olmayan hastalıklarına bağlı karın ağrıları

A) KARIN DIŞI ORGANA AİT AĞRININ KARINDA DUYULMASI

Alt Lob Pnömonileri

Özellikle çocukların alt lob pnömonilerinde şiddetli karın ağrısı olabilir. Akut apandisiti taklit edebilir. Akut, şiddetli karın ağrısı olan her hastada akciğerlerin dikkatli muayenesi ve PA akciğer grafisi gereklidir. Böylece tanı konulur.

Akciğer İnfarktüsü

Alt lobda olduğu zaman şiddetli karın ağrısı duyulur.

Diyafragmatik Plöreziler

Çocukluk çağında sıktır ve karna yayılan ağrı yapar. Solunum sırasında ağrı olduğundan karın kaslarında istemli rijidite bulunabilir. PA akciğer grafisi ile tanı konur.

Miyokard İnfarktüsü

Özellikle inferior ve inferolateral miyokard infarktüsünde şiddetli epigastrik ağrı, bulantı ve kusma olabilir. Bu tablo gastrointestinal bir hastalık gibi düşünülerek, infarktüsün çok tehlikeli olan ilk saatlerinde hastanın gerektiği gibi izlenmemesi sonucunu doğurabilir. Tecrübeli bir hekim bazı klinik özel-

liklere dikkat ederek doğru tanıya gidebilir. İnfarktüs ağrısında birlikte çıkdı bir ölüm korkusu (bu hastanın yüzüne yansır) ve bol miktarda soğuk terleme vardır. Gastrointestinal patolojilerde bu bulgular yoktur veya siliktir. İlk saatlerde infarktüsün klinik ve EKG bulguları olmayabilir. Bu durum tanıyı daha da zorlaştırır. Hastanın yaşı, anamnezi, infarktüs için risk faktörlerinin olması, hafif lökositoz ve miyokard enzimlerinin yüksek olması ile miyokard infarktüsü düşünülür ve izlemede ortaya çıkan bulgularla tanı teyit edilir.

Akut Perikardit

Ağrı epigastrik bölgede olabilir. Dinleme ve EKG bulguları ile perikardit düşünülür. Tanıda gecikme, infarktüste olduğu gibi önemli sorunlar yaratmaz.

Özofagus Hastalıkları

Özofagus rüptüründe (sıklıkla alt uçta olur ve diğer adı "Boerhaave sendromu"dur) şiddetli epigastrik ağrı ile birlikte mediastinit, plöropnömoni gibi tablolar ortaya çıkar. Uygun araştırmalarla tanı konur.

Epididimit

Ağrı karna yayılır. Skrotum palpasyonu ağrılıdır.

Tabes Dorsalisin Gastrik Krizi

Ani ve şiddetli mide ağrısı ile birlikte bulantı ve kusma karakteristiktir. Erken dönemde henüz patella ve pupilla refleksleri normal iken teşhis güçtür. Tabetik yürüyüş (topuklayarak) tanıda yardımcıdır. Akla gelip sifiliz seroloijik testleri araştırılırsa tanı konur. Pupillanın ışığa yanıtının kaybolması (Argyrl-Robertson belirtisi) ve patella refleksinin kaybı olan vakalarda tanı daha kolaydır.

İnterkostal Herpes Zoster

Alt interkostal sinirleri tutan zonada şiddetli hipokondrium ağrıları olur. Zonaya ait tipik cilt lezyonlarının ortaya çıkması ile tanı konur.

B) GENEL BİR HASTALIĞIN YAPTIĞI AKUT KARIN AĞRILARI (Cerrahi Olmayan)

Henoch-Schönlein Purpurası (Anafilaktoid Purpura)

Aşırı duyarlılık sonucu gelişen bir vaskülit olup klinik olarak, palpabl purpuralar (başlıca alt ekstremiteler ve gluteal bölgelerde), artralji, gastrointestinal belirtiler ve glomerulonefrit ile karakterlidir. Çocuklarda daha sıktır, herhangi bir yaşta görülebilir. Çocukların üçte ikisinde kolik tarzında şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma. ishal veya kabızlık ve bazen alt gastrointestinal

kanama bulunur. İnvajinasyon gelişebilir. Purpuralar ve diğer belirtilerle kolayca tanı konur. Hastaların çoğunda spontan iyileşme gözlenir.

Akut Romatizmal Ateş

Bazen akut ve şiddetli epigastrik ağrı ile başlar. Lokal rijidite ve akut karın sendromunu andıran bir tablo bulunabilir. Ateş, lökositoz ve sedimantasyon hızında artış vardır. Romatizmal kardit varsa akut mezanter iskemisi (emboli veya tromboza bağlı) sanılabilir. Diğer belirtilerin (artrit, vb.) eklenmesi ile tanı konur. Aspirin tedavisi ile karın ağrısı hemen kaybolur. Diğer bazı romatizmal hastalıklarda da benzer tablolar olabilir.

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE)

Lupus peritoniti veya vaskülitik intestinal lezyonlar sonucu karın ağrısı, bulantı, kusma ve periton irritasyonu bulguları olabilir. Kortikosteroid tedaviye yanıt verir. İntestinal perforasyon gelişmedikçe cerrahi bir tablo söz konusu değildir. SLE akut pankreatite sebep olabilir.

Poliarteritis Nodosa (PAN)

Klasik PAN'da hastaların %40 ında gastrointestinal sistem tutulması (vaskülit, infarktüs, anevrizma, vb.) söz konusudur ve karın ağrısı, bulantı, kusma, kanama, bağırsak perforasyonu, kolesistit, hepatik ve pankreatik infarktüs gibi cerrahi ve cerrahi olmayan akut karın ağrısı ile birlikte olan tablolara neden olabilir.

Ailevi Akdeniz Ateşi (Familyal Paroksismal Poliserozit, FMF)

Tekrarlayan ateş, peritonit veya plörezi atakları ile karakterli ile hastalıktır. Artrit, deri lezyonları ve amiloidoz gelişebilir. Amiloidoza bağlı nefrotik sendromun en sık sebebidir. Başlangıçta Akdeniz bölgesine sınırlı ve başlıca Ermenilerde ve Yahudilerde görülen bir hastalık olarak tanınmış ise de bütün ırklarda görülebilir. Ülkemizde de oldukça sıktır. Sebebi bilinmeyen ailevi, otozomal resesif heredite gösteren bir hastalıktır. Vakaların %50 sinde aile anamnezi negatif olabilir. Akraba evliliği predispozan bir faktördür. Son araştırmalara göre bu hastalığa yol açan genetik bozukluk 16 ncı kromozomun kısa kolunda lokalizedir. Semptomlar sıklıkla 5-20 yaş arasında başlar, Diğer yaşlarda da başlayabilir. Ataklar değişik sıklıkta (haftada 2 kezden yılda bir keze kadar, en sık görülen 2-6 haftada bir olmasıdır) ve 24-48 saat süren özelliktedir. Yaş ilerledikçe nöbetler azalır. Amiloidoz gelişmesine bağlı olabilir. Spontan remisyonlar görülebilir. Yaz aylarında ataklar daha seyrektir. Gebelikte atakların kaybolduğu belirtilmiştir. Ateş kardinal belirtidir ve 38.5-40 C arasında değişir. Hastaların %95 inden fazlasında akut başlayan, şiddetli ve periton irritasyonu bulgularının eşlik ettiği karın ağrısı vardır. Hastalarda yanlış teşhis sonucu (akut apandisit, akut pankreatit, intestinal obstrüksiyon gibi) veya eksplorasyon amacıyla yapılmış laparotomi hikayesi

seyrek değildir. Anamnezi tipik olan ve atak sırasında lökositoz (10,000-30.000/mm^3), sedimantasyon hızında artış ve diğer akut faz reaktanların pozitifliği (plazma fibrinojen, haptoglobin, C-reaktif protein, seruloplazmin düzeyleri artar) olan hastalarda tanı zor değildir. Atak geçince klinink ve laboratuvar bulguları normalleşir. Tanı koydurucu spesifik bir bulgu veya laboratuvar test yoktur. En önemli komplikasyon amiloidoz gelişmesidir. Tedavide kullanılan ilâç kolşisindir.

Porfirialar

Hem (heme) biyosentezindeki yollarda herediter veya akkiz bazı spesifik enzim defektleri sonucunda ortaya çıkan metabolik bozukluklara bağlı hastalık tablolarıdır. Porfirialar; porfirin veya porfirin prekürsörlerinin karaciğerde veya eritrositlerde aşırı yapımı ve birikmelerine bağlı olarak iki ana gruba ayrılır; 1) Hepatik porfirialar, 2) Eritropoietik porfirialar. Karın ağrısı başlıca hepatik porfirialarda görülür.

Hepatik Porfirialar

1) ALA-dehidrataz eksikliğine bağlı porfiria: ALA (aminolevulinik asid) birikmesine bağlıdır. Çok nadirdir. Avrupada bir kaç ailede bildirilmiştir. Klinik belirtileri akut intermitan porfiriaya (AİP) benzer. Karın ağrısı ve nöropati ile birlikte gelişme geriliği olduğu belirtilmiştir. ALA-dehidrataz eksikliği (<%5 normal aktivite) ve idrarda ALA ve koproporfirin düzeylerinin artışı ile tanı konur. Tedavi AİP'deki gibidir.

2) Akut intermitan porfiria (AİP): En sık görülen porfiria tipi olup otosomal dominant geçiş gösterir. Hidroksimetilbilan (HMB) sentetaz, eski adı ile porfobilinojen (PBG) deaminaz eksikliği sonucu karaciğerde ALA ve PBG birikmesi ve idrarla atılan ALA ve PBG'in artışı belirgindir. En önemli klinik belirti karın ağrısı olup şiddetli ve yaygın bir ağrıdır, kolay lokalize edilemez ve kramp şeklinde olabilir. İleus, abdominal distansiyon ve bağırsak seslerinde azalma ile birlikte akut karın ağrısı sendromu tablosunu taklit eder. Ancak periton irritasyonu bulguları, ateş ve lökositozun olmaması veya silik olması ayırıcı tanıda yardımcıdır. Bulantı, kusma, kabızlık, taşikardi, hipertansiyon, mental semptomlar, baş, boyun, göğüs ve ekstremite ağrıları, periferik nöropati, kas kuvvetinde azalma, duyu kaybı, dizüri, idrar retansiyonu gibi çok farklı belirtiler görülübilir. Bu sayılan nöroviseral semptomlar nonspesifik olduğundan ve genellikle puberteden sonra ortaya çıktığından erken tanı zordur. Özellikle heterozigot vakalarda klinik semptomların ortaya çıkmasını kolaylaştıran bazı faktörler söz konusudur. Bunlar porfirinlerin yapımını arttıran ilâçlar (Tablo VII-6), infeksiyonlar veya cerrahi girişimdir.

Akut ataklarda gastrointestinal belirtiler daha hakimdir. Nörolojik tutulumun hakim olduğu hastalarda progresif kas zaafiyeti sonucu respiratuar ve bülber paralizi ve ona bağlı ölüm olabilir. Akut ataklarda konvülziyonlar, mental konfüzyon, hallüsinasyonlar, deliryum hali oluşabilir. Tanı akut atak-

Tablo VII-6 Akut intermitan porfiria, herediter koproporfiria ve variegate porfiriada enniyetli ve riskli ilâçlar

EMNİYETLİ	RİSKLİ
Narkotik analjezikler	Barbituratlar
Aspirin	Sülfonamid antibakteryeller
Asetaminofen	Meprobamate
Fenotiazinler	Glutetimid
Penisilin ve deriveleri	Methypyrilon
Streptomisin	Ethclorvynol
Glukokortikoidler	Mephenytoin
Bromidler	Süksinimidler
İnsülin	Karbamazepin
Atropin	Valproik asid
	Pirazolon deriveleri
	Griseofulvin
	Ergo deriveleri
	Sentetik östrojenler ve progesteron
	Danazol
	Alkol

larda plazma ve idrarda ALA ve PBG düzeylerindeki artış ve daha iyisi eritrositlerde HMB sentetaz eksikliğinin (klinik olarak latent-heterozigot vakalar için) gösterilmesi ile konur. Akut karın ağrısı ile baş vuran bir hastada idrar PBG düzeyinin normal olması AİP tanısını ekarte ettirir. İdrarda PBG düzeyi *Watson-Schwartz* testi ile ölçülür. Asemptomatik dönemlerde ve özellikle hematin kullanılan vakalarda sonuç normal çıkabilir.

Akut atakların tedavisinde ağrının giderilmesi (narkotik analjezikler), bulantı, kusma, anksiyete ve huzursuzluk için fenotiazinler, gerekirse düşük dozda benzodiazepinler yanısıra intravenöz "hem" infüzyonu (hematin, heme albumin veya heme arginat şeklinde preparatları vardır; 3-4g/gün 4 gün boyunca) esastır. Hem verilmediği hallerde parenteral beslenme ile birlikte glükoz infüzyonu (300 g/gün) yararlı olabilir. Akut atak geçtikten sonra hastalar predispozan faktörlerden uzak tutulmalıdır. Gastrointestinal semptomların ön planda olduğu hastaların prognozu daha iyidir.

3) Porfiria kütanea tarda (PKT): Karaciğerde üroporfirin (URO) dekarboksilaz enzimi eksikliğine bağlı, üroporfirin birikmesi ile ortaya çıkan porfiria tipidir. Sporadik (tip I), ailevi (tip II ve III) olabilir. Aşırı alkol alınması, demir fazlalığında ve östrojen kullananlarda URO dekarboksilaz eksikliği gelişebilir. Halojenli aromatik hidrokarbonlara maruz kalma sonucu gelişen akkiz tipleri söz konusudur. Ülkemizde buğday ilâçlamasında kullanılan heksaklorobenzene (fungisid) bağlı PKT epidemisi bildirilmiştir. Derinin ışığa aşırı duyarlılığı sonucu vücudun güneş gören kısımlarında vezikül ve büller oluşur. Hipertrikoz ve hiperpigmantasyon olabilir. Karın ağrısı ve nörolojik belirtiler yoktur. Değişik derecelerde karaciğer hasarı olabilir ve hepatoselü-

ler karsinoma gelişebilir. Son yıllarda hepatit C virüsü ile PKT birlikteliğini gösteren yayınlar vardır. Sebep-sonuç ilişkisi net değildir.

Hepatoeritropoietik porfiria, konjenital eritropoietik porfiriaya benzer ve deri lezyonları ile birlikte eritropoietik bulgular da bulunur. Karaciğerin yanı sıra eritrositlerde de URO dekarboksilaz aktivitesi düşüktür.

4) *Herediter koproporfiria*: Koproporfirinojen (KOPRO) oksidaz eksikliğine bağlıdır ve otosomal dominant heredite gösterir. Klinik belirti ve bulgular AİP'daki gibidir. İlave olarak PKT'da görülen tarzda deri belirtileri bulunabilir. İdrar ve dışkıda koproporfirin düzeyindeki belirgin artış ile tanı konur. Akut ataklarda idrarda ALA ve PBG düzeyleri de artmış bulunur.

5) *Variegate porfiria (VP)*: Protoporfirinojen (PROTO) oksidaz eksikliğine bağlı, otosomal dominant bir hepatik porfiria tipi olup klinik olarak nörolojik belirtiler ve deride fotosentivite ile karakterlidir. Semptomatik vakalarda dışkıda koproporfirin ve protoporfirin, idrarda koproporfirin miktarı artar. Nörolojik belirtiler ve bunların tedavisi AİP'daki gibidir. VP ile ailevi PKT'nın birlikte olduğu ("*dual porphyria*") vakalar bildirilmiştir.

Eritropoietik Porfirialar

Eritropoietik porfirialarda karın ağrısı ve diğer gastrointestinal semptomlar klinik tablonun elemanları arasında değildir.

1) Konjenital eritropoietik pofiria (Günther Hastalığı): Otozomal resesif geçişli seyrek görülen bir hastalıktır. Üroporfirinojen (URO) sentetaz eksikliğine bağlıdır. Daha çocukluk çağından ışığa karşı aşırı duyarlılık vardır. Büllü ve veziküllü dermatit bulunur. Hemolitik anemi ve splenomegali vardır. Dişler kırmızımsı renk alabilir ("*erythrodontia*"). Prognoz kötüdür. İdrar pembe-kırmızı renktedir. İdrarda üroporfirin I ve koproporfirin I artmıştır. ALA ve PBG normaldir.

2) Eritropoietik protoporfiria (EPP): Ferroşelataz eksikliğine bağlı, otozomal dominant, eritrositlerde ve plazmada protoporfirin birikmesi ile karakterli, en sık görülen eritropoietik porfiria tipidir. Fotosensitivite hafiftir. Bül ve vezikül yoktur. Güneşte kalınca ödem, ürtiker ve eritem oluşur. Anemi ve safrakesesinde taş bulunabilir. Plazma, eritrositler ve dışkıda protoporfirin artmıştır. İdrarda ALA ve PBG normaldir.

3) Eritropoietik koproporfiria: Seyrek olan bu hastalık EPP'ye benzer. Eritrositlerde koproporfirin birikmesine bağlıdır.

Kurşun zehirlenmesi

Kronik olarak kurşuna maruz kalan (solunum, deri veya sindirim kanalı yolu ile) kişilerde oluşan kurşun zehirlenmesi, çocuklar ve erişkinlerde farklı klinik tablolara sebep olur. Çok önemli ve yaygın bir problemdir. Günlük ya-

şamımızda maruz kalınan kurşun miktarını azaltacak tedbirlerin alınması kamu görevidir. Alınan kurşunun %10 kadarı kanda (%95 i eritrositlerde) bulunurken, %80-90 ı kemiklerce alınır ve hidroksiapatit kristallerine yerleşir. Kalan kurşun, başta böbrekler ve beyin olmak üzere, yumuşak dokularda toplanır. Vücuttaki kurşun başlıca dışkı ile atılır. Erişkinlerde karın ağrısı, anemi, böbrek hastalığı, baş ağrısı, hipertansiyon, periferik nöropati, ataksi, hafıza kaybı (kurşun ensefalopatisi) gibi belirtiler görülürken, çocuklarda ön planda santral sinir sistemi etkilenir. Akut klinik formlarda karın ağrısı, irritabilite, letarji, anemi, ataksi ve konuşma bozukluğu söz konusudur. Ağır intoksikasyonlarda, konvülziyonlar, koma gelişir ve yaygın beyin ödemi ve böbrek yetersizliğine bağlı mortalite oluşabilir. Bazen şiddetli ve kolik tarzda karın ağrısı ile birlikte rijidite, kusma, konstipasyon, iştahsızlık ve ağızda metalik tat gibi yoğun gastrointestinal belirtiler ön planda olabilir. Dişetlerinde görülen gri-siyah çizgi (kurşun çizgisi, "Burton çizgisi") sıktır ve tanıda önemlidir.

Hemen daima anemi vardır. Eritrositlerde bazofilik granüllerin olması karakteristiktir. Erken bir belirtidir. Kurşun zehirlenmesi düşünülen hastalarda tanı kandaki kurşun düzeyinin >80 µg/dL olduğunun gösterilmesi ile konur. İdrarda ALA ve kopropfirin düzeyleri artmıştır.

Diabetik Ketoasidoz-Koma

Diyabetik olduğu bilinen bir hastada, özellikle insüline bağımlı diabetiklerde, klasik belirtilerle birlikte şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma olması halinde ketoasidoz-koma düşünülmelidir. Bunun nedeni aşırı dezhidratasyona bağlı olarak peritonun kurumasıdır (peritonitis sicca). Akut karın sendromu ayırıcı tanısında akla getirilmelidir. Bazen diyabetin ilk ortaya çıkışında bu tablo bulunabilir. Diyabetik ketoasidoz tedavisi ile tablo düzelir. Üremik hastalarda da asidoza bağlı karın ağrıları olabilir.

Orak Hücreli Anemi

Şiddetli karın ağrısı ataklarına yol açabilir. Akut karın sendromunu düşündürür. Plevral tipte ağrılar ve artrit tabloları olabilir.

Familyal Hiperlipoproteinemi Tip V

Çok yüksek hipertrigliseridemili bu hastalarda yağlı yemeklerden sonra karın ağrıları olabilir. Eruptif ksantomalar tanıda yardımcıdır. Hafif diyabet veya glikoz toleransında bozukluk, kanda özellikle trigliserid düzeyinin yüksekliği, lipid elektroforezinde VLDL'de artış, başlıca laboratuar bulgularıdır. Vasküler (koroner, serebral) patolojiler bulunmaz. Bu hastalarda hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit atakları olabileceğinden ve serum amilaz düzeyi normal bulunabileceğinden (çok yüksek trigliserid düzeyi nedeniyle) ayırıcı tanı zor olabilir. Lipaz veya idrar amilazı tayini tanıda yardımcı olur.

C) KARIN İÇİ ORGANLARIN HASTALIKLARINA BAĞLI AKUT KARIN AĞRILARI

Burada karın içi organlardan kaynaklanan, ancak cerrahi girişim gerektirmeyen akut karın ağrılarından bahsedilecektir.

Biliyer Ağrı (Biliyer Kolik)

Tipik olarak safra taşı olan hastalarda, taşın sistik kanalı tıkaması sonucu kesede oluşan, distansiyona bağlı akut ve şiddetli bir ağrıdır. Klasik kolik tarzında bir ağrı değildir. Arada ağrının şiddetlendiği dönemler olabilir, ancak ağrı kesintisiz devam eder. Genellikle 2-4 saat sürer. Daha uzun süren ağrılarda kolesistit düşünülmelidir. Biliyer ağrı başlangıçta viseral bir ağrıdır ve sıklıkla epigastriumda hissedilir. Zamanla sağ üst kadranda lokalize olan ağrı daha keskin bir karakter kazanır. Lokal bir hassasiyet ve defans bulunabilir. Murphy belirtisi sıklıkla pozitiftir. Hidrops halindeki kese palpe edilebilir, ağrılıdır. Ağrı sağ omuzda, skapulada hissedilebilir (yansıyan ağrı). Bazı hastalar ağrının ilk olarak sağ üst kadranda başladığını söyler. Bunun sebebi tipık safra taşına bağlı biliyer ağrını gece başlaması ve epigastriumdaki rahatsızlık ve ağrı ile karakterli dönemin uykuda iken hissedilmesidir. Ağrı paryetal-somatik ağrı haline gelince şiddeti artar ve hastayı uykudan uyandırır. Kolesistektomili hastalarda koledokta meydana gelen distansiyonun (taşa bağlı) ağrısı ise göbek üstü orta hatta hissedilir. Safra yollarının ve safrakesesinin tümörlerinde ise yavaş gelişen distansiyon ve tıkanma sebebiyle belirgin bir ağrı bulunmayabilir. Porta hepatis lezyonlarında ağrı belirgın değildir. Olursa daha çok epigastriuma lokalizedir. Sistik kanalı tıkayan taşın koledoka geçmesi veya tekrar kese içine dönmesi ile distansiyonun ortadan kalkması sonucu ağrı geçer. Koledoka geçen taş kolanjit ve/veya pankreatit gibi patolojilere neden olabilir.

Ülser Ağrısı

Aslında kronik karın ağrıları bahsinde ele alınacak olan peptik ülser ağrısı, perforasyon olmaksızın da şiddetli ve bazen kolik tarzında olabilir. Gerek mide, gerek pilor kanalı ve duodenum ülserlerinde görülebilen bu şiddetli ağrının nedeni refleks pilor spazmı ve mide peristaltizmi ve tonüsünün artmasıdır. Bulantı kusma olabilir. Periton irritasyonu bulguları yoktur. Ağrılı bölge epigastriumdadır. Mide ve duodenum noktaları hassastır. Penetre duodenal ülserde şiddetli, devamlı ve bele vuran epigastrik ağrı olabilir. Periton irritasyonu varsa kapalı perforasyon düşünülmelidir. Cerrahi girişim gerekebilir. Penetre ülserler ise yoğun medikal tedavi ile iyileşebilirler.

Bağırsak Koliği

Bağırsak ağrılarının lokalizasyonu patolojinin yeri hakkında fikir verir. Göbek çevresi ve sağ alt kadran ağrısı incebağırsaklar ve sağ kolon; sol alt

kadran ve hipogastrium ağrısı ise distal kolon ve rektumda patoloji olduğunu düşündürür. Kolik tarzındaki bağırsak kökenli ağrılar en tipik olarak mekanik ileusta görülür. Giderek artan ve sonra azalan ağrı dönemlerini arada ağrısız dakikalar izler. Besin zehirlenmeleri ve akut enteritlerde de şiddetli bağırsak koliği olabilir. Genellikle gastritle beraberdir (gastroenterit veya gastroenterokolit). Karın ağrısı ile birlikte bulantı, kusma ve ishal bulunur. Arsenik, kurşun ve diğer ağır metal zehirlenmelerinde de bağırsak koliği olabilir.

Muayenede karın ağrılıdır. Özellikle mekanik ileus vakalarında patolojinin proksimalinde peristaltizm arttığından, bağırsak sesleri hiperaktiftir ve bazen bağırsak hareketleri karın duvarında izlenebilir. Crohn hastalığı, bağırsak tüberkülozu veya tümörlerde kısmi tıkanmaya bağlı olan ve kendiliğinden düzelen geçici ve tekrarlayıcı subileus atakları gelişebilir. Mekanik ileus dışındaki koliklerde cerrahi girişim gereksiz olduğundan tanıda dikkatli olunmalıdır.

Böbrek Koliği (Renal Kolik)

Şiddetli ve kolik biçimindeki ağrı lomber bölgede ise öncelikle böbrek koliği düşünülmelidir. En sık nedeni taştır (ürolityaz). Kalislerde veya pelvisteki taşın üretere geçmesi sonucu, üreterde sebep olduğu kontraksiyonlar kolik tipi ağrıya yol açarlar. Bazen sebep kan pıhtılarıdır. Böbrek infarktüsü, endokardite bağlı septik emboliler, infarktüsler, kanser, tüberküloz gibi hastalıklar, kanama diyatezi ve antikoagülanlara bağlı kanamalar ve taşın neden olduğu kanamalarda oluşan pıhtılar üreterlerde oturarak kolik ağrılara sebep olabilirler. Renal koliği olan hastanın ağrının yerini gösterişi (eli lomber bölge üzerindedir), yerinde duramayışı, ağrı ile birlikte bulantı, kusma, pollaküri, dizüri ve hematüri gibi semptomlarının olması ile tanı kolaydır. Ağrı labiumlara veya skrotuma ve uyluk ön-iç yüzüne doğru yayılım gösterir. Muayenede lomber bölge (kostovertebral açı) elin dış kenarı ile vurulduğu zaman çok hassastır. Üreter noktaları ağrılı olabilir. Bimanuel böbrek palpasyonu ile ağrı uyandırılabilir, hafif defans olabilir. Taş üreterde kaldığı sürece ağrılar tekrarlar. Tıkanma devam ederse böbrekte hidronefroza gidiş olur.

Direkt üriner sistem grafisi (renal taşların %80i radyoopaktır, direkt filmde görülebilir) veya intavenöz ürografi (kolik esnasında da yapılabilir) ile taşın yeri gösterilerek tanı teyit edilir. Ultrasonografiden de yararlanılabilir. Bazen taş görülmez. Ağrılı taraf pelvikalisiyel sisteminde genişleme ve üreterde darlık olabilir. Bu refleks bir spazm sonucu oluşabilir. Bazen bir taraf üreteri taş ile tıkalı olan hastada diğer üreterdeki refleks spazm sonucu anüri ortaya çıkabilir. Seyrek olarak akut glomerulonefritler böbrek koliği ile başlar (nephritis dolorosa). Tekrarlayan taş hikayesi olan hastalarda anatomik bir bozukluk veya kalsiyum, fosfor ve ürik asid metabolizmasında bozukluklar araştırılmalıdır.

Böbrek İnfarktüsü ve Ven Trombozu

Böbrek arteri emboli veya tromboz sonucu tıkanırsa böbrek infarktüsü ve şiddetli lomber ağrı ile birlikte hematüri olur. Ağrı süreklidir. Pıhtı koliği de olabilir. Arter basıncı yükselir ve proteinüri gelişir. Böbrek veni trombozu ise daha az ağrılıdır. Masif proteinüri vardır. Tanı renal anjiyografi ile konur.

Akut Piyelonefrit

Üşüme ve titreme ile birlikte yükselen ateş ve lomber ağrı vardır. Dizüri, piyüri ve pollaküri olabilir. Kostolomber bölgenin kaba perküsyonu çok ağrılıdır.

"Dietl" Krizi

Mobil böbreği olanlarda, aşağı düşen böbreğin damar sapının tutucu etkisi ile orta çizgiye doğru yer değiştirmesi sonucu, üreterde meydana gelen kıvrımın neden olduğu kolik ağrı, bulantı, kusma ve idrar akımının durması ile karakterli, seyrek görülen bir tablodur. Ağrı sağ hipokondrium ve epigastriumda da hissedilebilir. Hastanın yatması ile böbrek normal yerine döner ve ağrı kesilir. Ayakta çekilen ürografi ile mobil böbrek ve üreterde kıvrılma görülebilir.

Karaciğerin Birden Büyümesi

Akut sağ kalp yetersizliği, akut hepatit ve diğer infeksiyonlarda gelişen hepatomegali, karaciğer kapsülünü gerer ve şiddetli sağ üst kadran ağrısına neden olur. Karaciğerin palpasyonu ağrılıdır.

Akut Gastritler

Akut gastrit, gastroenterit gibi hastalıklar, ani başlayan karın ağrısı, bulantı, kusma ve/veya ishal gibi semptomlarla karakterlidir. Lökositoz bulunabilir. Başlangıçta akut karın sendromu tablosundan ayırt edilmesi zordur. Periton irritasyonunun olmaması, semptomatik tedavi ile süratle düzelmesi ve kusma ile karın ağrısının geçmesi gibi özellikleri tanıda yardımcıdır. ***Flegmonöz gastrit;*** bakteriyel mide infeksiyonlarının en ciddi formudur. Etken sıklıkla alfa-hemolitik streptokoktur ve mide mukozası yaygın olarak ülserasyonlar ve nekrotik alanlarla kaplıdır. Klinik olarak ateş, şiddetli karın ağrısı ile birlikte bazen kan, pü ve mide mukoza parçaları içeren kusma olur. ***Amfizematöz gastrit*** ise gaz yapan bakterilerin (Clostridium Welchii gibi) yaptığı ve submukozada gaz kabarcıklarının bulunması ile karakterli bir tablodur. Klinik özelikleri benzer olup, tanı direkt karın filminde gaz (hava) kabarcıklarının görülmesi ile konur. Endoskopik olarak midede yaygın ülserasyonlar, eksüdasyon ve nekroz alanlarının görülmesi flegmanöz gastriti akla getirmelidir. Perforasyon ve yaygın peritonit riski yüksektir. Sepsis tablosu oluşur. Prognoz kötüdür. Tedavide sıvı-elektrolit replasmanı yanısıra yoğun parenteral antibiyotik (spesifik etken bilinmiyorsa Penisillin G) verilmelidir.

Abse drenajı veya gangrenleşmiş nekrotik dokuların çıkarılması için cerrahi girişim (subtotal gastrektomi) gerekebilir.

Akut Pankreatit

En önemli klinik belirti karın ağrısı olan akut pankreatit; hafif, kendi kendine iyileşen bir hastalık tablosundan multiorgan yetersizliğe ve sepsise giden, mortalitesi yüksek ağır patolojilere kadar değişik bir seyir gösterebilir. Pankreatit ağrısı başlangıçta epigastrium ve göbek bölgesinde hissedilir, iyi lokalize edilemez (viseral ağrı). Sürekli olan ağrı giderek artar, saatler içinde maksimum düzeye erişir. Bulantı, kusma vardır. Kusma ile ağrı hafiflemez. Periton irritasyonu bulguları ve rijidite bulunmaması ve ağrının başlangıçta maksimum şiddette olmaması peptik ülser perforasyonundan ayırt edilmesinde önemlidir. Patoloji ilerleyip viseral impulslar daha yoğun ve yaygın hale gelince, ağrı sağ ve daha sıklıkla sol hipokondriuma (pankreasın lokalizasyonu nedeniyle) yayılır. Pankreas üst lomber vertebralara yakındır ve iltihap sonucu genişleyen pankreasın etkisi ile bele, sırta vuran ağrı ortaya çıkar. Belin ekstansiyonu ağrıyı artırır. Bu nedenle hastalar ağrıyı hafifletmek için elleri karnında, öne eğilmiş ve dizlerini toplamış haldedirler. Bazen yatakta diz-dirsek pozisyonu alırlar. Bu durum pankreas kanseri veya penetre peptik ülser ağrısında da olabilir. Akut pankreatitte proteolitik sıvıların peritonu etkilemesi sonucu, ağrı daha şiddetli ve lokalize hale gelir ve kas defansı ile birliktedir. Lokalize veya yaygın peritonit tablosu ortaya çıkar. Proteolitik sıvı plevra ve mediastenden pelvise kadar geniş bir alana yayılabilir ve değişik semptomlara yol açar.

Akut pankreatitli hastada şiddetli karın ağrısı ve diğer semptomlara (bulantı, kusma, ateş) rağmen, özellikle erken dönemlerde, fizik muayene bulguları siliktir. Karın yumuşaktır, ancak bağırsak seslerinde azalma ve kaybolma (paralitik ileus) olabilir. Ciddi hastalarda ateş, terleme, solunum sıkıntısı ve bazen şoka eğilimli bir tablo vardır. Pankreatik asit ve plevra sıvısı gelişebilir. Birkaç gün içinde göbek çevresinde (*Cullen belirtisi*) ve karın yanları ile kasıklarda (*Gray-Turner belirtisi*) ekimozlar ortaya çıkabilir. Sebebi intraabdominal kanamalardır. Ağır hemorajik pankreatitte görülür. Nedeni bilinmeyen şok ve koma tablosunda acilen getirilen hastaların ayırıcı tanısında akut pankreatit (hemorajik, nekrotizan) akla getirilmelidir. Üstelik bu hastalarda serum amilazı normal olabileceğinden tanı daha da zordur. Çoğu kez otopsi ile mümkün olur.

Akut pankreatitin en önemli nedenleri safra taşları ve alkolizm (hastaların %90 ında) olduğundan, önceden safra taşı hastalığı olduğu bilinenlerde veya alkoliklerde ortaya çıkan akut karın ağrısı tablosunda akut pankreatit kuvvetle düşünülmelidir. Klinik bulgular yanısıra, tanı için en önemli laboratuar testi serum amilaz düzeyinin artmasıdır. Amilaz düzeyi saatler içinde artmaya başlar, 24-48 saatte maksimuma (normal üst sınırın 5 katından fazla ol-

ması diagnostiktir) ulaşır ve sonra düşmeye başlar. Amilaz düzeyinin sürekli yüksek olması pankreatik abse veya psödokist gibi komplikasyonları akla getirir. Hiperamilazeminin pankreas dışı nedenleri olabilir veya pankreatitli hastada amilaz normal kalabilir. Serum lipaz düzeyi daha spesifik ve duyarlıdır. Lipaz daha geç yükselir ve daha uzun süre yüksek kalır. Bu nedenle birkaç gün gecikme ile baş vuran hastalarda serum lipazı tanı için daha değerlidir. Alkolik pankreatitte serum amilazındaki artış lipaza göre daha silik olabilir. İkter, aminotransferazlarda artış ve safra taşı hikayesi olan hastalarda ön planda safra taşına bağlı pankreatit (biliyer pankreatit) düşünülmelidir. Periton ve plevra sıvısında amilaz tayini tanıda yardımcıdır. Başlangıçta; ileri yaş (>55), belirgin lökositoz (>15,000/mm^3), hiperglisemi (>200 mg/dL), LDH (>400 IU/L) ve AST yüksekliği (>250 IU/L) ve hastalığın ilk 48 saatlik takibi içinde; hematokritte belirgin düşüş (>%10), kan üre azotunda artış (>5 mg/dL), hipokalsemi (<8 mg/dL), parsiyel oksijen basıncında düşme (<60 mmHg) ve sıvı defisiti (>5 L) gibi bulgulardan 3 veya daha fazlasının bulunması olumsuz prognozun işaretleri olarak kabul edilmektedir.

Görüntüleme yöntemleri tanıda çok önemlidir. Direkt karın grafisinde pankreasa komşu incebağırsak ansının hava ile dolu görünümü (bekçi urve, *"sentinel loop"*) veya kolon gazının splenik fleksura hizasında ani kesintiye uğraması (cut-off sign) nonspesifik, ancak tanıya yardımcı bulgulardır. Sebebi lokal paralitik ileustur. Asıl radyolojik tanı araçları ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografidir. Özellikle ikincisi pankreasın incelenmesi için seçkin yöntemdir. Hafif pankreatitte %15-20 oranında normal görünüm olabilir. Orta ve ağır pankreatitte tomografi bulguları hemen daima pozitiftir. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi akut pankreatit etiyolojisinin belirlenmesinde (küçük pankreatik tümörler, pankreas kanalı darlıkları, pankreas "divisium", koledokosel ve hipertansif Oddi sfinkteri gibi) ve özellikle biliyer pankreatitin tanı ve tedavisinde (sfinkterotomi) son derece yararlıdır. Zor ve deneyimli ellerde yapılması gereken invazif bir girişimdir.

Akut pankreatit ataklarının yaklaşık %25'i komplikasyonlara veya mortaliteye sebep olacak derecede ciddidir ve mortalite oranı %10 dolayındadır. En önemli ölüm sebepleri ağır pankreatitli (hemorajik-nekrotizan) hastalarda gelişen infeksiyonlar, sepsis, solunum yetersizliği ve sıklıkla bunların bir arada olduğu multiorgan yetersizlik tablosudur. Obezite ağır akut pankreatit için önemli bir risk faktörüdür. Obez kişilerde mortalite riski 5-6 kat artar. Akut pankreatit seyrinde görülen komplikasyonlar lokal ve sistemik olarak 2 grupta ele alınmalıdır (Tablo VII-7). Erken sistemik komplikasyonlar (kardiyovasküler, pulmoner ve renal yetersizlik, şok, koagülopati gibi) en önemli mortalite nedenleridir.

Akut Nekrotizan Enterit

İyi pişmemiş kontamine etlerin yenmesi sonucu ortaya çıkan ve etkeni

Tablo VII-7 Akut Pankreatitin Komplikasyonları ve Tedavisi*

LOKAL KOMPLİKASYONLAR	Sebep	Tedavi
– Nekroz		
Steril doku	Mikrovasküler hipoperfüzyon	Gözlem, debridman
İnfekte doku	Bakteriyel infeksiyonun eklenmesi	Antibiyotik, debridman
– Pankreatik sıvı toplanması		
Psödokist	Sıvı ekstravazasyonu, peripankreatik sahada iltihabi dokular	Gözlem, drenaj
Abse	Bakteriyel infeksiyonun eklenmesi	Drenaj
– Kolonda obstrüksiyon veya fistülleşme	Pankreatik nekrozun komşu bağırsak segmentlerine ulaşması	Gözlem, cerrahi
– Gastrointestinal kanama		
Ülserasyon	Stres, iskemi	Transfüzyon, medikal
Mide varisleri	Splenik ven trombozu	Skleroterapi-ligasyon veya cerrahi
Psödoanevrizma rüptürü	Pankreas damarlarının otolizi	Embolizasyon, cerrahi
– Sağda hidronefroz	Perirenal sahada peripankreatik inflamasyon	Gözlem
– Dalak rüptürü veya hematoma	İltihabi olayın dalağa ilerlemesi	Gözlem, cerrahi
SİSTEMİK KOMPLİKASYONLAR		
– Şok	Retroperitoneal sıvı toplanması, kanama, kinin aktivasyonu	Volüm replasmanı, dopamin
– Koagülopati	Dolaşımdaki proteazlar	Taze dondurulmuş plazma
– Solunum yetersizliği	Fosfolipaz A_2 salınması, sürfaktanın yıkımı	Mekanik ventilasyon
– Akut böbrek yetersizliği	Akut tübüler nekroz	Diyaliz
– Hiperglisemi	İnsülinde azalma, glukagonda artma	İnsülin replasmanı
– Hipokalsemi	Hipoalbuminemi, peripankreatik yağ dokusu nekrozu	Kalsiyum replasmanı
– Subkütan nodüller	Metastatik yağ nekrozları	—
– Retinopati	Retinal arteriollerde tıkanma	—
– Psikoz	Demiyelinasyon, serebral hipoperfüzyon	—

* Steinberg W, Tenner S, N Eng J Med 1994; 330; 1198-1210'dan alınmıştır.

Clostridium perfingens" olan bir besin zehirlenmesi tablosudur. Kramp seklinde karın ağrısı, ishal, kusma, üşüme, titreme ile yükselen ateş bulunur. "Clostridium perfingens" tip C nekrotizan enterite sebep olan başlıca suştur. İncebağırsaklarda nekroza sebep olur. Hastada şiddetli karın ağrısı, ateş, taşikardi ile birlikte kanlı ishal, bağırsak perforasyonu, peritonit ve şok tablosu gelişebilir. Mortalite oranı yüksektir (%40). Erken cerrahi girisim hayat kurtarıcı olabilir.

Akut Mezanterik Lenfadenit

Daha çok çocuklarda görülen, viral (adenoviruslar) üst solunum yolu infeksiyonunu takiben ortaya çıkan veya streptokok ve stafilokokların etken olduğu, son yayınlarda Yersinia enterocolitica ve Yersinia pseutuberculosa'nın suçlandığı, mezanterik lenf düğümlerinde büyüme ve inflamasyon ile karakterli bir tablodur. Klinik olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, ishal ve ateş tabloya hakimdir. Lökositoz vardır. Karın sağ alt kadranında hassasiyet olmasına rağmen periton irritasyonu bulguları ve defans yoktur. Akut apandisit, Meckel divertiküliti ve jinekolojik patolojiler ile ayırıcı tanısa zordur. Ateşin başlangıçta olması; ishal, bulantı ve kusmarın erkenden ortaya çıkması, akut apandisitten ayırt edilmesinde önemlidir. Ancak süratle gerilemeyen tablolarda çoğu kez akut apandisit ön tanısı ile laparotomi yapılır.

Akut Salpenjit

Fallop tüpü iltihabına salpenjit denir. Birlikte uterus (endometrit) ve over (ooforit) iltihabı da bulunabilir. Cinsel ilişki, doğum, düşük sırasında ve intrauterin aygıt uygulaması sonrası infeksiyon gelişir. Püberte öncesi, gebelik sırasında ve menopoz sonrası salpenjit seyrek görülür. Gonokoklar başta olmak üzere gram pozitif koklar, gram negatif basiller, mikoplazma, klamidialar ve viruslar etken olabilir. Tüberküloz salpenjit ise daha sıklıkla postmenopozal dönemde görülür. Yurdumuzda ise her yaş grubunda sıktır. Çoğu vakada bir akciğer tüberkülozu anamnezi vardır. Klinik olarak anormal vajinal kanamalar, pelvik karın ağrısı (dismenore dahil) ve infertilite vardır. Her iki tüp birden hastalanır ve koyu bir eksüda tüplerde tıkanma yapar. Tüberküloz peritonit gelişebilir.

Tüberküloz dışı salpenjitte semptomlar; mükopürülan bir vajinal akıntı (üretrite bağlı olarak dizüri, pollaküri eşlik eder), orta hatta karın ağrısı, anormal vajinal kanamalar (endometrite bağlı) olarak başlar, daha sonra salpenjitin yerleşmesi ile bilateral alt kadranlarda karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma ve karında hassasiyet ile karakterli bir tablo oluşur. Peritonit gelişebilir. Gonokok veya klamidia infeksiyonlarında gelişen perihepatit sağ üst kadran ağrısı yapar. Hastaların %5 kadarında periapandisit gelişir ve appendektomi amacıyla laparotomi yapılır. Salpenjitte eritrosit sedimantasyon hızı [illegible]mıştır, lökositoz olabilir. Jinekolojik muayene ve ultrasonografi tanıda [illegible]lımcıdır. Erken tanı ve tedavi infertilitenin önlenmesi için önemlidir.

Ovülasyon Ağrısı (Mittelschmerz)

Olgunlaşmış Graaf folliküllünün rüptürü normalde ağrısızdır. Bazen değişken şiddette karın ağrısına sebep olur. Ağrının iki siklusun ortasına rastlaması ve tekrarlayıcı karakteri tanıda önemlidir. Ağrı bazen şiddetli ve ateş yükselmesi ile birlikte olduğundan, sağ tarafta olursa akut apandisit zannedilir. Ağrı genellikle 12 saat sürer ve geçer.

Pileflebit (Vena Portanın Akut Süpüratif Trombofilebiti)

Akut apandisit veya diğer nedenlerle oluşan kapalı perforasyon ve sekonder peritonit sonucu gelişir. Şiddetli karın ağrısı ile birlikte yüksek ateş, ağrılı hepatomegali (karaciğerde oluşan abseleşmelere bağlı), ikter, kanlı ishal ve defans ile karakterli septik bir tablodur. Prognozu ciddidir.

KRONİK KARIN AĞRILARI

Polikliniklerin ve muayenehanelerin en sık rastlanılan hastaları kronik, tekrarlayan karın ağrısından yakınan hastalardır. Beraberinde organik bir hastalığı düşündüren semptomları olmayan hastalarda tanı ve tedavi özellikle güçtür. Organik ve fonksiyonel hastalıkların ve psikonörotik bozuklukların en çok iç içe olduğu hasta grubu kronik karın ağrısı olan hastalardır. Bu hastalarda sabırla ve dikkatle alınan anamnez ve iyi bir fizik muayene tanıda esastır. Gerekli tetkiklerle hastanın sorununu çözmek için her şeyin yapıldığı ortaya konmalı ve doğru tanı konulmalıdır. Kronik karın ağrıları öğrenimi kolaylaştırmak için karnın anatomik bölgelerine göre ayrı ayrı ele alınacaktır.

EPİGASTRİUM AĞRISI

Gerek epigastriumda veya yakınında lokalize olan organların hastalıklarında, gerekse epigastriuma uzak patolojilerde (viseral ağrı) epigastrik ağrı olur. Aslında epigastrik ağrının en sık görülen nedeni, fonksiyonel hastalıklardır. (dispepsi, "non-ülser dispepsi" gibi).

Ülsere Bağlı Olmayan (Non-Ulcer) Dispepsi

Epigastrik ağrının en sık sebebidir. Dispepsinin tanımı zordur. Üst karın veya epigastriumda sürekli veya tekrarlayan ağrı, rahatsızlık hissi tanımlanabilir. Beraberinde hazımsızlık, şişkinlik, erken doyma, bulantı, geğirti gibi belirtiler olabilir. Dispepsi konusu başka bir bölümde (bak. Dispepsi) ayrıntılı olarak ele alındığı için burada üzerinde durulmayacaktır.

Peptik Ülser (PÜ)

Asid-pepsin içeren mide sıvısının bazı kolaylaştırıcı (predispozan) faktörlerin yardımı ile başlıca mide ve duodenumda oluşturduğu ve müskülaris mukozayı da içine alan sınırları belirli doku kaybıdır. Mide ve duodenum dışında özofagus alt ucunda, midesi rezeksiyonlularda anastomoz yerinde, jejunum-

da, Meckel divertikülünde veya heterotopik mide mukozasının bulunduğu gastrointestinal sistemin diğer kısımlarında ülser bulunabiilr. Epigastrik ağrının en sık rastlanan organik sebebidir. Genel olarak dispepsi başlığı altında değerlendirilen üst gastrointestinal sisteme ait kronik semptomları (şişkinlik, aşırı gaz çıkarma ve karın ağrısı) olan hastalarda en sık rastlanan patolojidir. Aktif PÜ prevalansı %1-2 dolayında olup, bir insanda hayatı boyunca PÜ gelişmesi riski *"life-time prevalence"* %10dur. Duodenal ülser mide ülserinden 2-6 kat daha sıktır. Bu fark erkeklerde daha belirgindir. Yaş ilerledikçe PÜ sıklığı artar. Duodenum ülseri için 20-50, mide ülseri için 40-70 yaşlar, en sık görülme dönemleridir. Yaş ilerledikçe mide ülseri sıklığı artar. Yirmi yaşın altındakilerde de PÜ nadir değildir. Sosyoekonomik durum, meslek, çevre şartları ve beslenme alışkanlıklarının PÜ epidemiyolojisini etkilediğini gösteren kesin veriler yoktur. Ancak sosyoekonomik düzeyi düşük kesimlerde mide ülseri; meslek ve çevre şartlarına bağlı yüksek stresli ve genellikle sosyoekonomik düzeyi iyi kişilerde duodenum ülseri hakimdir.

Etiyopatogenezde asid ve peptik aktivite (pepsin) varlığında, mide mukozasını koruma mekanizmalarının (mukozanın epitel hücreleri ve bunların salgıladığı müküsten ibaret mide mukoza bariyeri, prostaglandinler, lümene müküs ve bikarbonat sekresyonu, mukoza kan akımı, alkalen akım ve hidrofobik tabaka gibi) zaafa uğraması ve/veya mukoza bütünlüğünün-direncinin bozulmasını sağlayan etkenlerin (Helicobacter pylori infeksiyonu, nonsteroid antiinflamatuar ilaçların kullanılması, sigara, alkol, kötü ve düzensiz beslenme, kişilik yapısı ile ilgili olarak psikolojik faktörler, stres, safra ve pankreatik sıvının mideye reflüsü gibi) devreye girmesi ile ülser oluşur. En önemlisi asid ve peptik akvitenin varlığıdır. Tek başına asid önemli değildir. Bu nedenle Sch-wartz'ın meşhur *"no acid no ulcer"* özdeyişi günümüzde *"no acid and peptic activity no ulcer"* şeklini almıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karaciğer sirozu ve böbrek yetersizliği olanlarda PÜ daha sıktır. Kan grubu O olanlarda ve vücut sıvılarında A, B, O gibi antijenler bulunmayan "nonsekretuar" kişilerde, özellikle ileri yaşlarda PÜ riski artar. Bunun sebebi bilinmemektedir.

PÜ çapı sıklıkla 0.5-2.5 cm arasında değişir. Nadiren 3 cmden büyüktür (dev ülserler). Hastaların %20 sinde birden çok ülser vardır. Mide ülserlerinin büyük çoğunluğu küçük kurvatürda ve pilordan itibaren 6 cm lik bir mesafede yer alırken, duodenal ülserler hemen daima bulbusta (birinci kısım) bulunur. Ön duvarda daha sıktır. Helicobacter pylori insanlarda kronik aktif antral gastritin sebebidir ve PÜ hastalarının %70-90ında pozitiftir. Özellikle bu mikroorganizmanın eredikasyonuna yönelik tedavi sonucu PÜ nüksünün azalması, PÜ etiyopatogenezdeki rolünü gösteren bir bulgudur.

PÜ'in en önemli klinik belirtisi başlıca epigastriumda hissedilen kronik tekrarlayıcı ağrıdır. Viseral nitelikli bu ağrı iyi lokalize edilemez, künt, sıkıcı, bazen kemirici veya yanıcı karakterdedir. Bazı hastalarda görülen, yemekten

birkaç saat sonra başlayan veya gece uyandıran ve alkaliler (süt, antasid gibi) veya yemekle hafifleyen, geçen ağrı, duodenal ülser için tanı koydurucu olarak belirtilmiştir. Komplike olmamış PÜ'de fizik muayene bulgular silik olduğundan Moynihan'ın "PÜ tanısında anamnez her şey, fizik muayene hiç bir şeydir" ifadesi uzun yıllar doğruluğunu korumuştur. Ancak endoskopik muayenin yaygınlaşması ile asemptomatik veya tipik olmayan şikâyetleri olan bir çok kişide PÜ (duodenal) bulunduğu, buna karşılık tipik belirtileri olanların bir kısmında ise ülser bulunmadığı anlaşılmıştır. Duodenum ülserli hastalarda ağrının açlık ve yemeklerle ilişkisi daha belirgindir. Mide ülserinde ise ağrı daha atipiktir. Yemeklerle ilgisiz ağrı ve zayıflama daha çok mide ülserini düşündürür. Ağrı dışında bulantı, kusma, regürjitasyon, iştahsızlık, zayıflama, şişkinlik gibi şikâyetler bulunabilir.

Komplikasyon gelişen hastalarda ağrının niteliği değişir. Duodenum arka duvar ülserlerinde sık görülen penetrasyon (pankreas veya diğer komşu dokulara) sonucu ağrı, yemeklerden etkilenmeyen ve alkalilere yanıt vermeyen, sürekli bir hal alır ve bele, sırta vurur. Yoğun medikal tedavi ile yanıt alınamazsa cerrahi girişim gerekir. Perforasyonda ise ani, çok şiddetli, delici karakterde bir ağrı söz konusudur. Hastaların yaklaşık 1/5 inde PÜ'e rağmen ağrı olmayabilir. İlk belirti kanama veya perforasyondur. Semptomlar ile ülserin iyileşmesi arasındaki korelasyon tam değildir. Endoskopik muayene ile ülserli kişilerin %15-40'ının asemptomatik olduğu tesbit edilmiştir. Bunlara sessiz (silent) veya asemptomatik ülser denir. Yaşlılarda ve nonsteroid antiinflamatuar ilaç alanlarda daha sıktır.

Pilor kanalı ülserlerinde yemekten hemen sonra ortaya çıkan antasidlere dirençli ağrı ve kusma görülür. Ağrı kolik tarzında olabilir. Sebebi pilor kanalının irritasyonu ve ödeme bağlı obstrüksiyondur. Postbülber ülserler duodenumun ilk kısmından sonraki bölümlerinde ve jejunumda lokalize ülserlerdir. Hipersekretuar durumlarda (***Zollinger-Ellison sendromu*** gibi) görülür. Bu sendromun sebebi pankreasın gastrin salgılayan non-beta (delta) hücrelerinin adenomudur (gastrinoma). Daha seyrek olarak adenom duodenumda olabilir. Bu tek başına olabildiği gibi multipl endokrin neoplazi tip I'in (hiperparatiroidi, hipofiz adenomu ile birlikte gastrinoma) komponenti olarak görülebilir. Multipl ülserler, postbülber ülserler, ishal, hemoraji ve obstrüksiyon gibi komplikasyonlar ve tedaviye direnç halinde hipersekretuar durumlar akla getirilmelidir. Bu hastalarda serum gastrin düzeyi çok yüksektir (> 1000 pg/ml) ve asid sekresyonu çok artmıştır.

Komplike olmamış PÜ tanısında özel bir laboratuar tetkiki gerekmez. Midenin bazal ve maksimal (uyarılmış) asid salgılamasını ölçen "asid sekresyon testleri" ancak bazı özel durumlarda gerekir; a) aklorhidri (anasidite) veya hipersekresyon düşünülen haller, b) hipergastrinemili hastalar, c) PÜ için cerrahi girişim öncesi ve sonrası (vagotomi ve/veya rezeksiyonun etkinliğini belirlemek için). Tanı klinik verilere ek olarak radyolojik ve/veya en-

doskopik yöntemlerle kesinleştirilir. Endoskopi daha duyarlı, spesifik ve ilk baş vurulması gereken yöntemdir. Gerekirse (özellikle mide ülserlerinde) biyopsi alınır. Endoskopi imkanı yoksa mide-duodenum grafisi (çift-kontrastlı inceleme ile tanı koyma oranı %80-90ı bulur) ile teyit edilir. Gastrointestinal kanama, obstrüksiyon gibi PÜ komplikasyonları gelişen hastalarda, kilo kaybı, kusma, anemi, iştahsızlık gibi belirtileri olanlarda endoskopik muayene gecikmeksizin yapılmalıdır.

Anastomoz ülseri (stomal ülser) denilince gastroenterostomi yapılmış hastalarda anastomoz ağzının mide tarafında oluşan ülserler anlaşılır. Tedavisi diğer ülserler gibidir. Tekrarlayan ülserlerde Zollinger-Ellison sendromu düşünülmelidir. Bu hastalarda uzun vadede karsinom riski artmış olduğundan endoskopik biyopsi yapılmalıdır.

Stres ülseri: Daha önceden PÜ'i olmayan hastalarda serebral olaylar, trafik kazası, ağır yanıklar veya sepsis gibi yoğun bakım tedavisi gerektiren ciddi hastalık halleri esnasında, büyük ameliyatların sonrasında veya üremide ortaya çıkan ve kendisini başlıca gastrointestinal kanama ile gösteren ülserlerdir. En sık midede, seyrek olarak duodenum ve jejunumda olur. Hiperasidite, mide kan akımında bozukluklar, A hipovitaminozu gibi faktörler suçlanır. Bu hastalarda profilaktik olarak antasid, sükralfat veya H_2 reseptör blokerleri kullanılır.

Mide Kanseri

Genel olarak dispepsisi olan hastalarda mide kanseri ihtimali %1 in altındadır. Ancak bazı gruplarda bu oran %22ye kadar artar. Özellikle 50 yaşın üzerinde ve kısa süreli anamneze sahip, ağrısı sürekli (yemekle artan, antasidlere cevapsız) ve iştahsızlık, kilo kaybı olan hastalarda mide kanseri düşünülmeli ve PÜ tanısı konmadan önce kanser ekarte edilmelidir. Bunun en iyi yolu endoskopik (gastroskopi) ve/veya radyolojik muayenedir. Gastroskopide sınırları belirsiz, zemini düzensiz, kirli nekrotik ve kanamalı odaklar içeren ve kenarları kabarık, nodüler, etrafındaki mukoza düzensiz, pliler normal yapısını kaybetmiş, peristaltizmi azalmış lezyonlar olarak görülür ve alınan çok sayıda biyopsi ile histopatolojik tanı konur. Erken mide kanseri tanısı koymak için gastroskopi en iyi yöntemdir ve midedeki şüpheli her türlü lezyondan biyopsi alınmalıdır. Selim görünümlü ancak kanser şüphesi de olan ülserlerde 3-4 haftalık medikal tedavi sonrası gastroskopi tekrarlanır. İyileşme PÜ lehinedir.

Mide kanseri en sık büyük kurvatura üzerinde ve antrumdadır. Kardianın hemen altında, prepilorik bölgede veya midenin herhangi bir kısmında olabilir veya ilk farkına varıldığında bütün mideyi infiltre etmiş (linitis plastica) olabilir. Mide kanserinde ağrı geç görülen bir semptomdur ve devamlıdır. Bazen ülser ağrısını taklit eder. Kardia kanserlerinde disfaji olabilir. Yutma güçlüğü olan her hastada endoskopik olarak kardia incelenmelidir. Prepilo-

rik kanserlerde mide çıkış obstrüksiyonu sıktır. Kusmalar genellikle eski kanama ve doku artıklarını içerir. Geçikmiş vakalarda midedeki kitle palpe edilebilir veya metastaz bulguları (sol supraklaviküler lenfadenopati; "Virchow nodülü", karaciğer metastazlarına bağlı hepatomegali gibi) ortaya çıkar. Asit toplanması periton karsinomatozunu gösterir.

Hipertrofik gastrit (Ménétrièr hastalığı) ve mide lenfomasında mide plileri ileri derecede hipertrofik, yer yer nodüler görünümdedir. Üzerlerinde erozyon ve ülserasyonlar olabilir. Biyopsi ile doğru tanı konur.

Gastritler

Gastrit mide mukozasının iltihabı demektir. Tek bir hastalık olmayıp farklı klinik, patolojik ve patogenetik bulgulara sahip bir çok antiteyi içerir. Gastritler klinik olarak akut ve kronik olarak ikiye ayrılır.

Akut Gastritler

En ciddi form ***akut hemorajik (veya erozif) gastrittir.*** Mide mukozasında iltihabi lezyon ile birlikte kanamaya sebep olan hasar ve erozyonlar, peteşiler yaygındır. Bazen bu zeminde akut ülserler gelişebilir. Etiyolojisinde en önemli faktörler septik şok, ağır travmalar, büyük ameliyatlar sonrası dönem ve ciddi hastalık halleri (yoğun bakım tedavisi gerektiren hastalarda görülen erozif gastrite "strese bağlı gastrit" denir) ve ilaçlardır. Strese bağlı gastritin sebebi mukozal iskemi ve hiperasiditedir. Bu nedenle riskli hastalarda antasidler veya H_2 reseptör blokerlerinin kullanılması bu komplikasyonu önleyebilir. Nonstreoid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) başta olmak üzere safra asidleri, pankreas enzimleri ve alkol, mide mukozasında hasar yapan başlıca ajanlardır. En sık erozif, hemorajik gastrit nedeni olan, NSAİİ lardır. Aspirin ve benzerleri, gerek direkt mide mukozası hasarı yaparak, gerekse mide mukozasının korunmasında önemli olan prostaglandinlerin sentezini azaltarak erozyon ve ülser gibi lezyonlara neden olurlar. En önemli klinik belirti kanamadır. Gizli kanamadan hastayı süratle şoka sokacak kadar abondan kanamaya kadar değişken olabilir. Diğer semptomlar, karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Kesin tanı gastroskopi ile konur.

Akut enteropatik erozif gastrit, herhangi bir presipitan faktör olmaksızın meydana gelen ve mide mukozasında erozyonlarla (lokal veya yaygın, değişken sayıda) karakterli bir tablodur. Semptomlar, iştahsızlık, bulantı, kusma ve kanamadır. Karın ağrısı belirgin değildir. Tanı gastroskopi ile konur. Lenfoma, karsinoma veya Crohn hastalığı gibi patolojileri ekarte etmek için endoskopik biyopsi yapılır.

Akut infeksiyöz gastritler, H. pylori dışındaki infeksiyöz ajanlara (bakteri, virus) bağı gastritler önemli bir klinik problem oluşturmazlar. Gastrit, çoğu kez gastroenteritin veya bir besin zehirlenmesinin komponenti olarak bulunur. Başlangıçta karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş ve ishalle karakterli

gürültülü bir klinik tablo olsa da kendi kendini sınırlar ve bir kaç günde düzelir. Akut amilizematöz gastrit veya akut flegmonöz gastrit gibi ağır tablolar daha önce anlatılmıştı.

Korozif maddelere bağlı gastritler: kuvvetli asid veya kuvvetli alkalilerin içilmesi, özofagus ve midede (başlıca antrum) hafif inflamasyondan yoğun doku nekrozu ve perforasyona kadar değişik hasar yapar. Epigastrik ağrı ve kusma mide hasarını gösterir. Kanama olabilir. Kuvvetli asid içenlerde bol su ile dilüsyon, antasid verilmesi ve destek tedavi gerekir. Alkali alanlarda nötralizasyon (asid ile) önerilmez. Gastrik lavaj veya başka yöntemlerle kusturma kontrendikedir.

Kronik Gastritler

Histolojik lezyonun özellikleri ve lokalizasyonuna göre sınıflanır. Mide mukozasında; başlıca lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan kronik iltihabi infiltrasyon vardır. Kronik gastrit önce mide mukozasının glandüler kısımlarını yüzeysel olarak tutar (*kronik yüzeysel gastrit*) ve zamanla glandların yıkımı ve azalması sonucu atrofi (*kronik atrofik gastrit*) oluşur. Atrofik gastritin daha ileri devresinde ise glandüler yapıların hemen tamamen kaybolduğu, iltihabi infiltrasyondan fakir ve bağ dokusundan zengin bir histolojinin hakim olduğu *gastrik atrofi* gelişir. Kronik gastritin ilerlemesi ile mide salgı bezlerinde metaplazik değişiklikler (intestinal metaplazi) ve displazi gelişebilir. Kronik gastrit midedeki lokalizasyonuna göre ikiye ayrılır:

Tip A gastrit: Mide korpusunu ve fundusunu tutar, seyrektir. Pernisiyöz anemiye sebep olabilir. Parietal hücreler ve intrensek faktöre karşı antikorlar pozitiftir. Otoimmun patogenezi gösterir.

Tip B gastrit: Daha sık görülür. Gençlerde başlıca antrumda lokalize iken, yaşlılarda bütün mideyi tutar. Kronik gastrit (özellikle tip B) yaşla artar (>50 yaş olanların %78i, >70 olanların %100ünde). Son yıllardaki araştırmalara göre tip B kronik gastritin etkeni Helicobacter pylori (HP)'dir. HP nin eradikasyonu histolojik ve endoskopik düzelme sağlar. Kronik gastrit azalmış mide asid sekresyonu ile birliktedir. HP'nin eradikasyonu ile asid sekresyonu da normale dönebilir. Kronik gastrit tanısı ve tipinin belirlenmesi gastroskopi ve biyopsi ile mümkündür. Gastritin dağılımı heterojen olabileceği için bir kaç biyopsi alınmalıdır. Kronik gastrit için spesifik bir tedavi yoktur. Pernisiyöz anemili tip A gastritte vitamin B_{12} replasmanı yapılmalıdır.

Eozinofilik gastrit, tek başına gastrit veya gastroenterit şeklinde olabilir. Sebebi bilinmeyen bu patoloji, mide mukozasında veya daha derin katlarda (transmural olabilir) eozinofilik infiltrasyon ve periferik eozinofili ile karakterlidir. Antrum sıklıkla tutulur ve kaba mukoza kıvrımları dikkati çeker. Obstrüksiyon gelişebilir. Epigastrik ağrı, bulantı ve kusma olur. Kortikosteroidler yararlıdır.

Granülomatöz gastrit, idyopatik granülomatöz gastrit ve eozinofilik granuloma gibi nadir durumlar dışında midede Crohn hastalığı, tüberküloz, histoplazmoz, kandidiyaz ve sifiliz, granülomatöz gastrite sebep olur. Tanı endoskopik biyopsi ile konur. Gerekirse eksploratris laparotomi yapılır.

Ménétrier hastalığı, büyük ve kıvrımlı (dev) mide mukoza plileri ile karakterlidir. Lokalize (en sık fundus) veya diffüzdür. Karın ağrısı en belirgin semptomdur. İştahsızlık, bulantı, kusma, zayıflama ve anemi bulunur. Protein kaybettiren enteropati sonucu hipoalbuminemi ve ödem gelişebilir. Mide asid sekresyonu azalmıştır. Mide duodenum grafisi ve endoskopik biyopsi ile tanı konur.

Besin Allerjisi ve İntoleransı

Dispepsili hastaların bir kısmında bazı yiyeceklere ve maddelere karşı gelişen bir gastrointestinal allerji söz konusudur. Yemek sonrası dolgunluk hissi, yanma, ağrı ve ishal olur. Ağır vakalarda hipersensitivitenin diğer belirtileri (ürtiker, anjionörotik ödem, bronşial astma, vazomotor rinit ve nadiren anafilaktik şok gibi) ile birlikte kusma, kanlı ishal ve kollaps gelişir. Teşhis zordur. Dikkatli bir anamnez ve takip ile şikâyetlere neden olan yiyecekler veya ilâçlar tesbit edilebilir. Suçlanan besin maddesi bir hafta hiç verilmez, tekrar verildiğinde semptomların oluşması o besine karşı allerjiyi gösterir *(Rinkel testi)*. Radyolojik olarak plilerde kabalaşma ve ödemin gösterilmesi tanıyı destekler. Mide suyunda eozinofiller artmış olabilir.

Mezanter Arter Yetersizliği

Ateroskleroza bağlı olarak gelişen mezanter arter yetersizliği ve iskemisi kendisini yemekten sonra (bağırsakların oksijen ihtiyacı ve tüketimi arttığı için) ortaya çıkan karın ağrısı ve şişkinlik ile belli eder. Bu ağrılara ***abdominal anjina*** denir. Hastalar bu ağrı nedeni ile giderek daha az yemek yemeye başlar ***(küçük yemek sendromu)*** ve belirgin kilo kaybı olur. İshal bulunabilir. Yemekten sonra başlayan ağrı 1-3 saat sürer ve kolik tarzdadır. Üst mezanterik arter darlıklarında iskemi incebağırsaklar ve sağ kolonda olduğundan ağrı göbek çevresi ve sağ alt kadranda; alt mezanterik arter iskemisinde ise, distal kolon etkilendiğinden, sol alt kadranda olur. Daha hafiftir ve daha geç başlar. Kolonun ciddi iskemilerinde oluşan iskemik kolit kanlı ishale yol açar. Arter darlığına bağlı üfürüm oskültasyonda duyulabilir. Tanı selektif anjiografi ile konur. Bu hastalarda periferik arterler, serebral arterler ve koroner arterlerin iskemisine bağı tabloların olması tanıyı destekler.

Üst Mezanter Arteri Sendromu

Aortadan normalden daha dar bir açı ile ayrılan üst mezanter arterin duodenum dördüncü kısmına bası yapması sonucu oluşan bir sendromdur. Kifoskolyoz, lordoz, aşırı zayıflama, lenfadenopati, retroperitoneal tümörler, retro-

peritoneal fibrozis gibi nedenler yanısıra konjenital olabilir. Yemeklerden sonra epigastrium veya göbek çervesinde karın ağrısı, şişkinlik ve safralı kusma başlıca belirtileridir. Hasta bacaklarını karnına çekerek veya yüzükoyun yatarak ağrıyı halilletir. Radyolojik tetkikte duodenumun genişlediği ve jejunuma geçişte darlık olduğu görülür. Ağır vakalarda cerrahi girişim gerekir.

Mide Sifilizi

Nadir, tümöre benzer radyolojik görünüm veren hastalıklardandır. Ağrı ve diğer semptomları ile mide tümörü ve diğer mide hastalıklarını taklit eder. Anamnezde sifiliz olması, serolojik testler ve endoskopik biyopsi ile tanı konabilir.

Mideyi Tutan Lenfomalar

Şiddetli mide ağrıları ve kanamalara sebep olabilir. Radyolojik görünüm tümöre benzer. Tanı gastroskopik biyopsi ile konur. Periferik ganglionlar tutulmuşsa tanı kolaydır.

Kronik İntermitan Mide Volvulusu

Doğuştan hepatoduodenal ligamentin uzun olmasına bağlı, midenin kendi ekseni etrafında dönmesi ile oluşan seyrek fakat çok sıkıntılı bir tablodur. Volvulus genellikle yemek yerken oluşur. Ani ağrı, aşırı dolgunluk ve kusma başlar. Sırtüstü yatınca volvulus çözülür ve hasta rahatlar. Radyografi ile tanı konur.

Hiatüs Hernisi

Seyrek görülen bir patoloji değildir. Epigastrik ağrı yanısıra, retrosternal yanma (pirozis) ve göğüs ağrısı yapabilir. Çoğu kez koroner kalp hastalığı zannedilir. Çünkü ağrı sol omuza, prekordiuma ve sırta vurur. Ancak tipik olarak ağrı eforla ilgili değildir, daha çok yemek sonrası ve sırtüstü pozisyonda (fundus, herniden göğüs boşluğuna geçtiğinden) olur. Ayağa kalkıp dolaşılınca veya su içince geçer. Semptomların bir kısmı gastroözofageal reflüye bağlıdır. Gizli veya belirgin kanamalar olabilir. Tanı radyolojik ve/veya endoskopik inceleme ile konur. Hiatus hernisi, taşlı kolesistit ve kalınbağırsak divertikülozu bir arada bulunabilir (*"Saint triadı"*).

Duodenum Divertikülü

Duodenum iç kenarında Vater ampullasına yakın olarak bulunur. Genellikle semptomsuzdur. Rastlantı olarak tanı konur. Bazen iltihaplanarak (divertikülit) epigastrik ağrıya neden olur.

Karaciğer Sol Lob Büyümesi

Staz karaciğerinde, Budd-Chiari sendromunda, sol lobu tutan tümör ve

kisilerde epigastrik ağrı olabilir. Karaciğer sol lobunun palpasyonunda ağrı oluşur.

Bir çok karın içi organın (apendiks, safrakesesi, pankreas, vb.) akut patolojilerinde başlangıçta viseral karakterde olan ağrı epigastriumda duyulur.

SAĞ ÜST KADRAN AĞRISI

Öncelikle bu bölgede bulunan organların (karaciğer, safrakesesi ve safra yolları, sağ kolon köşesi, sağ böbrek) ağrılı hastalıkları düşünülmelidir.

Safrakesesine Bağlı Ağrılar

Biliyer ağrı (kolik) daha önce anlatılmıştı. Biliyer kolik tarzında olmayan, ancak sağ üst kadranda zaman zaman hissedilen atipik ağrıların teşhisi güçtür. Kolesistolityazı veya kronik kolesistit bulguları olan hastalarda bu ağrıların keseye ait olduğunu ispatlamak mümkün değildir. Başka bir patoloji bulunmayan hallerde safrakesesinden kaynaklandığı düşünülür. Anamnezde biliyer ağrı, akut kolesistit veya kolanjit olanlarda cerrahi tedavi endikasyonu bulunduğundan sorun kolayca çözülür. Ancak sessiz, asemptomatik (biliyer kolik ve/veya kolesistit, kolanjite sebep olmamış) safra taşları için yapılan ameliyatlardan sonra sağ üst kadran ağrıları geçmeyebilir ve sorun devam eder. Tekrarlayan akut ataklar sonucu gelisen kronik kolesistitte (daima safra taşı ile beraberdir) hasta semptomsuz olabilir veya akut kolesistit atakları veya diğer komplikasyonlarla kendini gösterir. Kolesistektomi gerekir. Kronik iltihaplı safrakesesi duvarında kalsiyum tuzlarının birikmesi sonucu olusan ve direkt karın filminde kesenin tamamen kalsifiye gözüktüğü duruma *porselen safrakesesi (porcelain gallbladder)* denir. Karsinoma riski yüzünden asemptomatik hastalarda da kolesistektomi gerekir.

Postkolesistektomi sendromları: Kolesistektomi yapılmış olan hastalarda ameliyat öncesi semptomların devamı veya sağ üst kadranda ağrı ve dispepsi ile karakterli tabloların ortaya çıkması durumudur. En önemli nedeni semptomlardan sorumlu hastalığın safra yollarına ait olmamasıdır. Reflü özofajiti, peptik ülser, postgastrektomi sendromları, pankreatit, duyarlı (irritabl) bağırsak sendromu gibi hastalıklar kolesistektomi öncesi aranmalı ve elimine edilmelidir. Tipik biliyer kolik veya akut kolesistit tablosu bulunmayan hastalarda kolesistektomi kararının verilmesinde bu husus çok önemlidir. Postkolesistektomi sendromunun nedenleri şunlardır: (1) biliyer darlıklar, (2) safra yollarında taş kalması, (3) sistik kanal güdüğü sendromu, (4) Oddi sfinkterinin darlığı veya disfonksiyonu ve (5) safra tuzuna bağlı ishal veya gastrit.

Safrakesesi ve yolları kanseri: Safrakesesi kanseri safra taşı olan yaşlılarda görülür. Kadınlarda daha sıktır. Kendisini karın ağrısı, sarılık, kilo kaybı ve sağ üst kadranda palpabl kütle olarak belli eder. Karaciğere yayıla-

bilir. Tanı radyolojik olarak konur. Biyopsi ile teyid edilir. Safra yollarının kanserleri (kolanjiyokarsinomlar) en sık olarak sağ ve sol hepatik kanalın birleşerek ortak hepatik safra kanalını oluşturduğu bifürkasyon hizasında yerleşir (Klatskin tümörleri). Bu kanserler genellikle ağrısızdır. Başlıca semptomlar ekstrahepatik kolestaz ile ilgili sarılık, kaşıntı ve habasete bağlı istahsızlık, zayıflama ve halsizliktir. Tanı, perkütan transhepatik kolanjiografi veya endoskopik kolanjiyografi ile konur. Prognozu kötüdür.

Hepatit

Viral hepatit başta olmak üzere hepatomegaliye sebep olan bütün akut hepatit hallerinde karaciğerin kısa sürede büyümesine bağlı kapsül gerilmesi sağ üst kadran ağrısı yapar. Palpasyonda karaciğer hassastır, ağrılıdır.

Karaciğer Absesi

Pileflebit veya tıkanma sonucu oluşan assandan kolanjitte karaciğerde tek veya çok sayıda piyojenik (bakteriyel) abseler oluşabilir. Septik ateş, şiddetli sağ üst kadran ağrısı (karaciğer palpasyon veya perküsyonu çok ağrılıdır), ikter olabilir. Genel durum bozuktur. Bazen klinik tablo siliktir. Amip absesi ise daha gürültüsüz bir tabloya neden olur, genellikle tektir. Tanısı ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve bunların rehberliğinde yapılan aspirasyon ve kültür ile konur.

Karaciğer Kanseri

Primer veya metastatik karaciğer kanserlerinde sağ üst kadran ağrısı sıktır. Karaciğer palpasyonu ağrılı olabilir.

Staz Karaciğeri (Konjestif Hepatomegali)

Karaciğerde kanın göllenmesi ile aniden oluşan büyüme kapsülü gerer ve ağrı yapar. Akut sağ kalp yetersizliği, perikardit, Budd Chiari sendromu (hepatik venlerde tıkanma) gibi hallerde görülür. Hepatik venler ve vena kava inferiorda tıkanma bulunmayan hallerde, hepatojügüler (veya abdominojügüler) reflü pozitiftir.

Chiliaditi Sendromu

Sağ diafragma ile karaciğer kubbesi arasına sağ kolonun girmesi sonucu oluşan, karın ağrısı ve karaciğer matitesinde kaybolma ile karakterli bir tablodur. Zaman zaman kolik tipi ağrı yapar. Tanı, direkt grafi ile konur. Sağ kolon köşesinde gaz birikmesine bağlı ağrı omuza da vurduğundan safrakesesi hastalığı ile karışır *(hepatik fleksura sendromu)*.

Diğer Nedenler

Sağ diafragmatik plörezide, bazal pnömonilerde, sağ üst kadranda herpes zoster infeksiyonunda, sağ üst kadran ağrısı bulunur. Böbrek hastalıkla-

rına bağlı ağrıları bazen sağ üst kadranda hissedilebilir. Retroçekal, yüksek apendikslerin apandisitinde ağrı sağ üst kadranda olabilir.

SAĞ ALT KADRAN AĞRISI

Appendiks, çekum, terminal ileum, mezanter ganglionları, sağ üreter, sağ over ve salpinks hastalıklarında bu bölgede ağrı bulunur. Akut apandisit, salpenjit, over kisti, ovülasyon ağrısı, endometrioz, ektopik gebelik gibi patolojilerin ağrıları daha önce anlatılmıştı. Bağırsak parazitozlarında da sağ alt kadran ve çekum çevresinde kronik karın ağrıları bulunabilir. Dışkı muayenesi ile teşhis konabilir. Eozinofili bulunabilir.

Sağ alt kadran kronik ağrılarında şu olasılıklar vardır.

Crohn Hastalığı

Sindirim kanalının ağızdan anüse kadar herhangi bir kısmını tutabilen, kronik, iltihabi bir hastalık olup segmanter, granülomatöz (kazeifikasyon nekrozu olmayan) lezyonlarla karakterlidir. İlk kez 1932 yılında New York'ta Crohn ve arkadaşları tarafından terminal ileumu tutan bir kronik hastalık olarak tanımlanmıştır. En sık ileumun 15-20 cm lik son kısmını tuttuğundan *"terminal ileit"*, gastrointestinal sistemin diğer kısımlarında da olabildiğinden *"regional enterit"* gibi isimler verilmiştir. Kolonu tutan formuna *"Crohn kolitі"* veya *"granülomatöz kolit"* denir. En sık 15-35 yaşları arasında görülür ve kadınlarda daha sıktır. Sebebi tam olarak bilinmemektedir. Genetik predispozisyonu olan kişilerde çevresel faktörlerin (diyet, infeksiyonlar, vb.) etkisi ile oluşan otoimmunitenin bağırsaklardaki kronik iltihabi patolojiden sorumlu olduğu düşünülür. Crohn hastalığının lokalizasyonu; ileokolik (%40-50), ileum (%30), kolon (%30) şeklindedir. Sadece duodenum veya midenin tutulması nadirdir (%1-2). Hasta bağırsak segmentinin serozası yağlı, ödemli kalın bir mezanter ile örtülüdür ve mezanter lenfadenopati ile lenfatiklerde dilatasyon vardır. Bağırsak duvarı kalındır. Hastalık bağırsağı tüm katları ile (transmüral) tutar. Derin ülserler arasında kalan mukoza adacıklarının yaptığı görünüme "kaldırım taşı" *(cobblestone)* denir. Zamanla fibrozis, bağırsak lümeninde daralma ve tıkanma olabilir. Entero-enterik, entero-viseral ve entero-kütanöz fistüller, anal fistül, anal fissür veya abse oluşumu sıktır.

Klinik olarak karın ağrısı, ishal, ateş, kilo kaybı, perianal hastalık belirtileri ve bağırsak dışı belirtiler bulunur. Özellikle terminal ileumun tutulduğu vakalarda oluşan parsiyel obstrüksiyonda yemekle artan kramp şeklinde sağ alt kadran ve/veya göbek çevresi ağrıları olur. Sağ alt kadran palpasyonla ağrılı, ileri derecede hassas olabilir ve ele kütle gelebilir. Ateş de bulunduğundan, seyrek olmayarak akut karın sendromu (en sık akut apandisit sanılır) veya mekanik obstrüksiyon tanıları ile cerrahi eksplorasyon yapılır. Crohn hastalığında ishal sıktır. Akut apandisitte ise genellikle kabızlık olur. Crohn hastalığında tam bir obstrüksiyon olmadıkça cerrahiden kaçınılmalıdır. Sıklıkla fistül

ve abse gelişimi olur, yara iyileşmesi güçtür. Aktif vakalarda tedavi ile ödem ve iltihap geriler. Karın ağrısı ve diğer belirtiler hafifler veya kaybolur. Kolonu tutulan hastalarda ishal daha belirgindir. İleumun hastalanması sonucu safra tuzları emilimi bozulur ve bunların kalınbağırsağa etkisi (su ve elektrolit emilinini engelleyerek) ile sulu ishal olur. İshalin diğer sebepleri ise entero-enterik fistüller ile obstrüksiyonun proksimalinde bakteri aşırı gelişimi olmasıdır. Hastalar soluk görünümlüdür ve sıklıkla kilo kaybı vardır. Çocukluk çağında başlayan Crohn hastalığında gelişme geriliği dikkati çeker. Klinik seyir remisyon ve alevlenmelerle karakterli olup kişiden kişiye farklılık gösterir. Laboratuvar olarak anemi ve hipoalbuminemi ile birlikte sedimantasyon hızında artış, lökositoz ve trombositoz hastalık aktivitesini gösterir.

Crohn hastalığında (ve ülseratif kolitte) bir çok bağırsak dışı belirti vardır. Bu nedenle multisistem hastalık olarak düşünülmelidir. Bunlar, periferal artrit (seronegatif mono veya poliartrit), spondilit ve sakroileit, deri belirtileri (eritema nodosum, piyoderma gangrenosum), oral aftöz ülserler, göz belirtileri (üveit, keratokonjoktivit), perianal fistül ve perirektal abseler, hepatobiliyer patolojiler, safra taşları, nefrolityaz, üreter obstrüksiyonu, enterovezikal fistül ve amiloidoz olarak sayılabilir. Gastrointestinal kanser riski artmıştır. Crohn hastalığının tanısı kolay değildir. Özellikle Türkiye gibi intestinal tüberkülozun seyrek olmadığı ülkelerde Crohn hastalığı tanısı konmadan önce mutlaka tüberküloz ekarte edilmelidir. Klinik bulgular yanısıra fizik muayene, radyoloji, endoskopik tetkik, biyopsiler ile tanıya gidilir. Çoğu kez tanıya giden ilk adım bir laparotomidir.

İleoçekal Tüberküloz

İntestinal tüberküloz en çok terminal ileum ve çekumu tutar. Karın ağrısı, ishal, zayıflama, ateş, terleme, halsizlik gibi belirtiler vardır. Akciğer tüberkülozunun olması tanıyı destekler. Ancak primer olarak bağırsak tüberkülozu olabilir. Palpasyonla sağ fossa iliakada ele kütle gelir. Radyolojik olarak çekum ve çıkan kolonun tutulması tüberküloz lehinedir. Ayırıcı tanıda Crohn hastalığı, kanser, ameboma ve aktinomikoz önemlidir. Endoskopik biyopsi (kazeifikasyon nekrozu olan granülomlar), dokuda basil boyaması ve kültür gibi yöntemlere rağmen kesin tanı konulmayabilir. Tedaviye yanıt tanıyı destekler.

Çekum Aktinomikozu

Etkeni anaerobik, gram negatif bir basil olan Actinomyces israeliidir. Saprofit olarak ağız boşluğunda bulunabilir. Servikofasial, torasik, abdominal ve yaygın aktinomikoz olabilir. Abdominal tipte en sık yerleşme yeri apendiks ve çekumdur. Peritonu da tutabilir. Ağrı, ateş, kusma, ishal veya kabızlık olur. Çekum bölgesinde palpabl kütle vardır. Obstrüksiyona sebep olabilir. Karın duvarına fistülleşebilir (sarı, granüller içeren akıntı). Kültür ile mikroorganizma saptanır, tanı konur.

Çekum ve Çıkan Kolonun Habis Tümörleri

Bu bölgedeki tümörlerde ağrı geç dönem belirtisidir. En erken belirti dışkıda gizli kanın olması ve anemidir. Derin palpasyonla tümör hissedilebilir. Geç dönem'e tümör kısmi tıkanma, subileus ve ağrıya sebep olabilir.

Kriptorşitizm

Testislerden biri veya her ikisinin skrotuma inmemiş olmasıdır. Gerçek kriptorşitizmde testis karın boşluğu içindedir. İnkomplet vakalarda ise testis inguinal kanaldadır. Ektopik testis ise testisin kanal dışında, suprapubik bölgede, perinede veya uyluk iç yüzünde bulunmasıdır. Hipermobil testis ise bazen skrotuma iner sonra tekrar kanala çıkar. Kriptorşitizm vakalarında sağ ve/veya sol alt kadranda ağrılar olabilir. Küçük çocukların açıklanamayan karın ağrılarında testisler muayene edilmelidir. Kabakulağa bağlı orsitte inmemiş testiste de ağrı olur.

Üreter Taşı

Üreter orta darlığına takılan taş sürekli karın ve lomber ağrıya sebep olabilir. İdrar tahlili, ultrasonografi ve ürografi ile tanı konur.

Kasık Fıtıkları

Fıtıkta boğulma olduğu zaman karın ağrısı ve ileus bulguları ortaya çıkabilir. Tanı kolaydır.

SOL ÜST KADRAN AĞRISI

Bu bölgede dalak, pankreas, kolonun sol köşesi ve transvers kolonun sol yarısı bulunur. Sol taraftaki plevra patolojileri ve bazal pnömonilerde ağrı sol üst karın kadranında olabilir. Yine sol böbrek patolojilerinde (taş, piyelonefrit, hidronefroz, polikistik böbrek, perinefrik abse, akut glomerulonefrit, vb.) ağrının sol lomber bölge ile birlikte sol üst kadranda olabileceği bilinmelidir.

Sol üst kadran kronik ağrılarında şu olasılıklar vardır.

Pankreas Hastalıkları

Akut pankreatitte ağrının epigastrium ve daha çok sol hipokondriumda olduğu daha önce anlatılmıştı. Kronik pankreatit, pankreatik psödokist ve pankreas karsinomunda kronik, tekrarlayıcı ağrılar başlıca epigastrium ve sol üst karın kadranında bulunur.

Kronik pankreatit, ağrılı veya ağrısız tekrarlayan akut pankreatit atakları sonucu ortaya çıkan, pankreasın ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarında kalıcı ve ileri derecede kayıp ile karakterli bir hastalıktır. Alkol en önemli etken olup etiyolojideki rolü %70-90 arasında değişir. Hiperparatiroidi, hiperlipidemi veya herediter pankreatit gibi sebepler çok nadirdir (<%1). Geri kalan %10-30 vakada sebep bilinmemektedir. Genellikle 10-15 yıllık bir alkol

alma alışkanlığından sonra kronik pankreatit geliştiğinden, erkeklerde ve 40 yaşın üzerinde sıktır. Hastaların bir kısmında tanı konduğunda pankreasta direkt karın filminde görülen kalsifikasyonlar vardır (chronic calcifying pancreatitis) ve zamanla %90ında bu kalsifikasyonlar oluşur. Hastaların %90ında tekrarlayan veya devamlı üst karın ağrısı (epigastrium-sol hipokondrium) vardır. Sırta ve bele vurabilir. Diğer belirtiler, steatore (malabsorbsiyon) ve hiperglisemi (diabetes mellitus) olabilir. Pankreatik steatorede dışkıda günlük yağ miktarı çok artmıştır (>7 g/gün, sıklıkla >15 g/gün). Hastalarda belirgin kilo kaybı vardır. Alkol alınması veya yağlı yemekler şikâyetleri arttırır. Zaman zaman tipik akut pankreatiti andırır ataklar (belirgin amilaz ve lipaz yükselmesi ile birlikte) olabilir. Prognozu ciddi bir hastalıktır. Alkolün kesilmesi olumlu etki yapar. Safra kanallarını da tutarak ekstrahepatik kolestaza veya daha seyrek olarak duodenumu tutarak mide çıkışı obstrüksiyonuna neden olabilir. Psödokistler, splenik ven trombozuna bağlı sol gastrik portal hipertansiyon (splenomegali, fundus varisleri), subkütan yağ nekrozları (alt ekstremitelerde hassas eritematöz nodüller) ve gezici poliartrit diğer komplikasyonlarıdır. Kronik pankreatitli hastaların önemli bir kısmında alkole bağlı karaciğer hastalığı ve siroz vardır. Prognozu olumsuz yönde etkiler.

Tanıda direkt karın grafisinde pankreas loju boyunca yayılmış kalsifikasyonların olması çok değerlidir. Belirgin kalsifikasyon pankreastaki hasarın ağır olduğunu gösterir. Ultrasonografi tanıda ilk adımdır. Pankreasın boyutları, parankiminin ve kanal sisteminin durumu ve varsa taşlar hakkında fikir verir. Birlikte karaciğer ve safra yolları patolojileri, peripankreatik sıvı kolleksiyonları (psödokist, abse, vb.) ve retroperitoneal kütleler varsa onları gösterir. Bilgisayarlı tomografi yaygın kullanılan yöntemler içinde kronik pankreatit ve komplikasyonlarının tanısında en değerli yöntemdir. ERCP pankreatik kanalın daha detaylı incelenmesini sağlar. Pankreasın ekzokrin fonksiyonlarını değerlendiren testler (Sekretin testi, Sekretin-Kolesistokinin testi, "Lundh" yemeği testi, "NBT-PABA" veya "Bentiromide" testi, kanda *"trypsin-like"* immunoreaktivitenin, pankreatik isoamilazın veya pankreatik polipeptid konsantrasyonunun ölçülmesi, radyoaktif maddelerle işaretlenmiş trigliseridler veya serbest yağ asidleri ile yapılan soluk testleri, dışkıda kimotripsin, yağ veya nitrojen tayini gibi) içinde dışkıda kimotripsin tayini ile Bentiromide-PABA testi kolay, spesifik ve yeterince duyarlı olanlarıdır. Ayırıcı tanıda en önemli hastalık pankreas karsinomudur. Çoğu kez laparotomi gerekir.

Pankreas karsinomu, ileri yaşlarda (>60) ve erkeklerde daha sık görülen ve prognozu son derece kötü bir tümördür. Beş yıllık sürvi %5in altındadır. Başlıca risk faktörleri olarak herediter pankreatit, herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (tip 2 Lynch sendromu) gibi genetik bozukluklar yanı sıra maden işçiliği, kimya sanayiinde çalışmak, sigara içmek, diabetes mellitus ve yağlı beslenme sayılabilir. Alkol, kronik kalsifik pankreatit, kahve, geçirilmiş kolesistektomi veya gastrektominin riski arttırdığını göste-

ren net bulgular yoktur. Nonendokrin pankreasın primer habis tümörlerinin %90ını pankreas kanalı epitelinden kaynaklanan duktal adenokarsinom teşkil eder. Diğerleri asiner hücrelerden veya bağ dokusundan kaynaklanır. Pankreas adenokarsinomunun lokalizasyonu, %60-70 baş kısmında, %10-20 *"uncinate"* proçeste (ampulla vaterinin arkasında kalan pankreas başına ait kısım), %10-15 gövdede, %10-15 kuyrukta şeklindedir. Baş kısmındaki kanserler daha erken semptom verdiklerinden erken tanınabilir. En önemli belirti ağrı olup %80 pozitiftir. Sürekli karakterde, kemirici, sıkıntı veren ve gece uyandıran bir ağrıdır. Genellikle sarılık oluşmadan aylar önce ortaya çıkar. Epigastrium ve sol-sağ hipokondriuma lokalize olup bele ve sırta vurabilir. Pankreas başı kanserinin en sık belirtisi sarılıktır (ekstrahepatik kolestaz). Safrakesesi palpe edilebilir (***Courvoisier Terrier belirtisi:*** tıkanma ikteri+palpabl kese). Kısa sürede ciddi kilo kaybı (vücut ağırlığının %10undan fazla) pankreas kanserinin en önemli semptomlarından birisidir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal, gastrointestinal kanama, depresyon diğer belirtiler olabilir. Tanı US, BT (bu yöntemlerin rehberliğinde yapılan biyopsi) ve gerekirse ERCP veya perkütan transhepatik kolanjiyografi ile konur. Bazen pankreas kanserinin ilk belirtisi yüzeysel venlerde görülen tromboflebittir. Tümör göstergelerinden CEA ve CA 19-9 artmıştır. Spesifik değildir. Diğer kanserlerde de yüksek olabilir. Splenik ven trombozu sık görülen bir komplikasyondur ve mide varislerinden kanamaya yol açar.

Kalınbağırsak Patolojilerine Bağlı Sol Üst Kadran Ağrıları

Sol fleksurada biriken gaza bağlı gerilme *(fleksura lienalis sendromu)* ve sol fleksura tümörleri ağrı yapabilir. Sık değildir. Ancak tranvers kolonun sol yarısı ile splenik fleksura iskemiye en duyarlı bağırsak kısımlarıdır. Yemekten sonra ortaya çıkan ve beraberinde ishal, zayıflama bulunan aterosklerotik hastalardaki sol üst kadran ağrısı aklımıza iskemik koliti getirmelidir.

Dalak Hastalıkları

Dalak büyümeleri genellikle ağrısızdır. Ancak splenik ven trombozu ve buna bağlı akut splenomegalilerde, dalak infarktüslerinde ve perisplenit durumunda sol üst kadranda karın ağrısı ve palpasyonla dalakta duyarlık söz konusudur.

SOL ALT KADRAN AĞRISI

Sağ alt kadranda olduğu gibi burada da üriner ve genital sisteme ait ağrılı hastalıklar ve fıtıklar söz konusudur. Sol alt kadranın gastrointestinal kaynaklı ağrılarının kaynağı sigmoid kolon patolojileridir. En sık ağrı sebepleri sırasıyla irritabl bağırsak sendromu. divertikülit, kolit, fekalom ve kolorektal kanserlerdir.

İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS)

Devamlı veya tekrarlayan karın ağrıları ile birlikte dışkılama alışkanlığında değişiklik dönemleri (ishal ve/veya kabızlık) ve organik patoloji olmaması ile karakterli bir hastalıktır. Fonksiyonel (iltihap, tümör, polip gibi organik patolojilerin olmadığı) gastrointestinal hastalıklardan en sık olanıdır ve polikliniğe karın ağrısı ile baş vuran hastaların önemli bir kısmını oluşturur. Esas bozukluk bağırsak motilitesi ile ilgilidir ve ön planda kalınbağırsaklar olmak üzere gastrointestinal traktüste uyarılara karşı aşırı cevap (hiperreaktivite) söz konusudur. Kolondaki segmental kontraksiyonlar normal popülasyondan farklı değildir. Ancak düşük veya yüksek amplitüdlü iletici, nakledici (propagated) kontraksiyonların klinikte sırasıyla kabızlık veya ishalin ön planda olması ile paralel olarak değişiklik gösterdiği belirtilmiştir.

Prevalansı %7-14 arasında değişir. Genellikle 15-40 yaş arasında ortaya çıkar. Kadınlarda 2 kat daha sıktır. Kronik, tekrarlayıcı bir problemdir. Bu hastaların çoğunda psikometrik testler patolojiktir ve hakim olan tablo depresyondur. Hastaların yarıdan çoğu hastalığın akut atakları veya mevcut semptomların kötüleşmesinde psişik bir stresin rol oynadığını belirtir. Ancak İBS olmayan kişilerde de stresi takiben benzer bağırsak değişiklikleri olabilir. Bu hastalarda dikkati çeken bir diğer psişik bozukluk ise somatizasyonun (psişik problemlerin somatik semptomlarla yansıtılması) ön planda olmasıdır. İBS tanısı için; (1) tipik klinik belirti ve bulguların olması (Tablo VII-8), (2) organik patolojilerin ekarte edilmesi gerekir.

Sol alt kadranda karın ağrısı en sık semptomdur. Hastalar ağrının diğer karın bölgelerinde de olduğunu belirtebilir. Bunu kabızlık ve/veya ishal izler. Kabızlığın hakim olduğu hastalarda dışkılamada zorlanma ve bazen küçük parça parça (keçi pisliği gibi) dışkılama söz konusudur. İshali ön planda olan hastalarda ise genellikle günün ilk yarısında art arda bir kaç kez yumuşak, müküslü dışkılama olur. Psikolojik yapının dışkılama paternini etkilediği (içe dönük, depresif yapılılarda kabızlık ön planda iken, dışa dönük, öforik veya agresif tiplerde ishal ön plandadır) belirtilmiştir. Hastalar aşırı şişkinlik, geğirme veya yellenmeden yakınırlar. Fizik muayenede karın rahattır, ancak sol alt kadran hassastır ve sigmoid kolon sucuk gibi (aşırı kasılmadan dolayı) ele gelebilir. Bu sigmoid kolon lavman opak veya bilgisayarlı tomografide haus-trasyonlar silinmiş ve duvarı kalınlanmış olarak görülüp ülseratif kolit veya tümör zannedilir. Sigmoidoskopi veya kolonoskopi ile bağırsak mukozası ve lümeninin normal olduğu gösterilir. Tablo VII-8 de belirtilen yakınmaları olan ve dikkatle sorgulandığında kanama, belirgin zayıflama, gece dışkılama ihtiyacı (uykudan uyandıran) ve laboratuvar bulgusu olarak anemi, lökositoz ve sedimantasyon yüksekliği bulguları olmayan hastalarda İBS tanısı konulabilir. Semptomları yeni olan ve yukardaki belirtilerden bir veya bir kaçına sahip olanlarda radyolojik ve/veya endoskopik yöntemlerle

gastrointestinal sistem incelenmelidir. İBS tanısı için ekarte edilmesi gereken hastalıklar olarak; laktoz malabsorbsiyonu, intestinal parazitozlar veya antibiyotiğe bağlı ishal, incebağırsaklarda bakteri aşırı gelişimi, peptik ülser hastalığı, kronik iltihabı bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit ve Crohn hastalığı), polipler veya tümörler ve kabızlığın sebebi olarak kolon atonisi veya pelvik taban kaslarının dissinerjisi sayılabilir.

Tablo VII-8 İBS için önerilen tanı kriterleri (Roma kriterleri*)

EN AZ 3 AY SÜREN DEVAMLI VEYA TEKRARLAYICI SEMPTOMLARIN OLMASI

Karın ağrısı; – defekasyon ile hafifleyen, geçeri
– dışkılama sıklığı ve dışkı kıvamında değişiklik ile birlikte

Dışkılama paterninde değişiklik; (hastalık süresinin en az %25inde)
– dışkılama sıklığında değişiklik
– dışkı şeklindeki değişme (sert, yumuşak, sulu gibi)
– dışkılamada değişiklikler ("straining": zorlanma, "urgency": acil defekasyon ihtiyacı, tenezm: dışkılamadan sonra rahatlayamama)
– müküslü dışkılama
– karında şişkinlik hissi, aşırı gaz çıkarma

* Gastroenterology International 1990; 4: 159-172.

Rutin olarak dikkatli anamnez ve fizik muayene ile birlikte dışkıda gizli kan testi, tam kan sayımı, sedimantasyon hızı tayini ve fleksibl sigmoidoskopi (buna olanak yoksa, çift kontrastlı lavman opak) uygulanmalıdır. Bunların normal olması halinde güvenle İBS tanısı konulabilir. Bazı hastalık halleri sıklıkla İBS ile birliktedir veya İBS olanlarda bazı hastalıklar daha sık görülür. Bunlar; globus histerikus, nonkardiak göğüs ağrısı, fibromiyalji, peptik ülser hastalığı, multipl cerrahi girişim öyküsü, laktoz malabsorbsiyonu, astım bronşiale, hipertansiyon, dismenore ve premenstruel sendrom, divertiküler hastalık olarak sıralanabilir. Sol kolon ve özellikle sigmoiddeki divertiküller yıllar süren İBS sonucu oluşabilir. Divertikülit veya kanama oluşması dışında semptomlar diğer İBS olanlar gibidir.

Divertikülit

Divertikülitler kolon mukozasının, müsküler tabakayı besleyen arterlerin giriş noktalarından kolon duvarı dışına doğru kesecikler halinde herniasyon yapması sonucu oluşur. Konjenital olabilir. Kronik konstipasyonu ve irritabl bağırsak sendromu olanlarda daha sık olmak üzere en çok sigmoid kolonda gelişir ve proksimal kolona doğru azalır. Kolonda artmış kontraksiyonlara bağlı yüksek intralüminal basıncın divertiküllere sebep olduğu düşünülür. Çok posalı beslenme alışkanlığı olan toplumlarda divertikül daha seyrek bir problemdir. Rafine besinlerle beslenen gelişmiş ülke toplumlarında 50 yaşın üzerinde çok sıktır. Kanama, iltihap (divertikülit), perforasyon, fistül ve abse

)i komplikasyonlaı gelismedikçe asemptomatiktir ve radyolojik ve endos-
pik muayenede tanı konur.

Divertikülit, divertikül içinde besin artıkları, bakteriler ve dışkı (fekalit) bi-
ımesi ve drenaj olmaması sonucu gelişir. Akut kolonik divertikülit, ateş,
ırın ağrısı ve sol alt kadranda belirgin hassasiyet ile karakterli ciddi bir kli-
ĸ tabloya sebep olur. Rektal kanama ve periton irritasyonu bulunabilir. Lö-
)sitoz vardır. Perforasyon halinde peritonit ve şok tablosu veya lokalize ola-
k fistül ve abse oluşumu beklenir. Akut dönemde lavman opak veya
ɜmoidoskopi kontrendikedir. Yoğun antibiyotik tedavisi sonrası yapılabilir.
lgisayarlı tomografi tanıya yardımcıdır.

Bazı hastalarda divertikülit olmadan, divertiküllere bağlı kolik tarzında sol
: kadran ağrısı, ishal ve kabızlık gibi şikâyetler bulunabilir. Birlikte İBS ol-
ığunu düşündürür.

Yaşlılarda (>60 yaş) alt gastrointestinal kanamaların en sık sebeplerinden
ri divertiküllerdir. Kanama çoğu kez kendiliğinden durur. Ciddi kanamalar-
ı gerekirse, kolonoskopi veya anjiyografi ile kanama lokalize edilir ve en-
)skopik veya cerrahi olarak tedavi edilir.

Rektosigmoid Kolon Kanseri

Kolon kanserlerinin en çok yerleştiği bölge rektum ve sigmoid kolonun
ɛr aldığı sol alt kadrandır. Ağrı tipik bir semptom değildir. Daha çok kana-
a, dışkılama değişiklikleri ve rektumda ağırlık, dogunluk hissi olabilir. Sig-
oid kanserlerinde sol alt kadran ağrısı bulunabilir.

Fekalom

Uzun süren kabızlık hallerinde sertleşmiş, taşlaşmış dışkı kütlesinin rektu-
u tıkaması ile obstipasyon (uzun süren kabızlığa bağlı intestinal obstrüksi-
)n), dışkı inkontinensi (taşma şeklinde) ve perineye vuran rektal ağrı bulu-
ır. Uzun süre yatalak kalan veya ameliyat sonrası dönemdeki yaşlı
astalarda sıktır. İnkontinans nedeniyle ishal zannedilir. Tuşe ile fekalom ko-
yca fark edilir ve rektum boşaltılır.

HİPOGASTRUM AĞRISI

Bu bölgedeki ağrılar ön planda jinekolojik ve ürogenital hastalıkları akla
etirmelidir.

Jinekolojik Hastalıklar

Kadın hastalarda hipogastrik ağrı öncelikle jinekolojik muayeneyi gerek-
rir. Dismenore, abortus ağrısı, ektopik gebelik, salpenjit ağrı sebebi olabilir.
ümörler erken devrede genellikle ağrısızdır.

Mesane Retansiyonu

Palpasyon ve perküsyon ile (açıklığı aşağı bakan matite) dolu mesane fark edilir. Spontan miksiyon ve sonda ile boşaltma hastayı süratle rahatlatır. Retansiyonun sebebi obstrüksiyon (prostat hipertrofisi veya kanseri, üretra darlıkları veya taş, vb.) veya nörojenik mesane (diyabetik nöropati, medulla spinalis hastalıkları, menenjitler, peritonit) olabilir. Bazı infeksiyon hastalıklarının seyrinde de geçici mesane retansiyonu olabilir.

Sistit

Akut ve kronik mesane iltihaplarında hipogastrik ağrı, ağrılı (dizüri) ve sık idrar etme (pollakiüri) vardır. Mesane taşları veya divertiküllerinde de ağrı olabilir. Radyasyon sistiti dizüri ve pollaküri sebebidir.

Mesane Kanseri

Başlangıçta hematüri vardır. Ağrı geç dönemde ortaya çıkar.

ÖZET

KARIN AĞRILARI

AKUT KARIN AĞRILARI

AKUT CERRAHİ KARIN

- Peptik ülser perforasyonu
- Akut kolesistit ve safrakesesi perforasyonu
- Tifo ve dizanteride bağırsak perforasyonu
- Diğer bağırsak perforasyonları
- Mekanik bağırsak tıkanmalar (mekanik ileus)
- Akut apandisit
- Akut mezanter iskemisi
- Abdominal aorta anevrizması rüptürü
- Subfrenik abse
- Dış gebelik rüptürü
- Over kisti torsiyonu
- Dalak rüptürü ve infarktüsü
- Karaciğer rüptürü
- Sekonder peritonit

CERRAHİ OLMAYAN AKUT KARIN AĞRILARI

A) KARIN DIŞI ORGANA AİT AĞRININ KARINDA DUYULMASI

- Alt lob pnömonileri
- Akciğer infarktusü
- Akut perikardit
- Özofagus hastalıkları
- Epididimit
- Tabes dorsalisin gastrik krizi
- İnterkostal herpes zoster

B) GENEL BİR HASTALIĞIN AKUT CERRAHİ OLMAYAN KARIN AĞRILARI

Henoch-Schönlein purpurası
Akut romatizmal ates
Sistemik lupus eritematosus
Poliarteritis nodosa
Ailevi Akdeniz atesi
Porfirialar
Kurşun zehirlenmesi
Diabetik keto-asidoz
Orak hücreli anemi
Familial hiperlipoproteinemi Tip V

C) KARIN İÇİ ORGANLARINA BAĞLI AKUT KARIN AĞRILARI

Biliyer ağrı
Bağırsak koliği
Böbrek koliği
Böbrek infarktüsü ve ven trombozu
Akut piyelonefrit
Dietl krizi
Karaciğerin birden büyümesi
Akut gastritler
Akut pankreatit
Akut nekrotizan enterit
Akut mezanterik lenfadenit
Akut salpenjit
Ovülasyon ağrısı
Pileflebit

KRONİK KARIN AĞRILARI

EPİGASTRİUM AĞRISI

Ülsere bağlı olmayan dispepsi
Peptik ülser
Mide kanseri
Gastritler
Besin allerjisi ve intoleransı
Mezanter arter yetersizliği
Üst mezanter arteri sendromu
Mide sifilizi
Mideyi tutan lenfomalar
Kronik intermitan mide volvulusu
Hiatüs hernisi
Duodenum divertikülü

SAĞ ÜST KADRAN AĞRISI

Safrakesesine bağlı ağrılar
Hepatit
Karaciğer absesi
Karaciğer kanseri
Staz karaciğeri
Chiliaditi sendromu
Diğer nedenler

SAĞ ALT KADRAN AĞRISI

Crohn hastalığı
İleoçekal tüberküloz
Çekum aktinomikozu
Çekum ve çıkan kolonun habis tümörleri
Kriptorşitizm
Üreter taşı
Kasık fıtıkları

SOL ÜST KADRAN AĞRISI

Pankreas hastalıkları
Kronik pankreatit
Pankreas karsinomu
Kalınbağırsak patolojileri
Dalak hastalıkları

SOL ALT KADRAN AĞRISI

İrritabl bağırsak sendromu
Divertikülit
Rektosigmoid kanser
Fekalom

HİPOGASTRİUM AĞRISI

Jinekolojik hastalıklar
Mesane retansiyonu
Sistit
Mesane Kanseri

DİSPEPSİ

Prof. Dr. Zeynel MUNGAN

Dispepsi hekimler arasında çok sıklıkla kullanılan, ancak tanımı ve sınırları her hekime göre değişen bir deyimdir. Dispepsi Yunancada sindirimin iyi olmaması anlamındadır (*dys*: kötü, *peptein*: pişirmek veya sindirmek anlamındadır). Türkçe karşılık olarak "hazımsızlık" kelimesi kullanılmaktadır. Ancak hazımsızlık ile hastanın neyi ifade ettiğini iyi anlamak gerekir. Hazımsızlık denmesine rağmen çoğu kez besinlerin sindiriminde, emilinde bir hata yoktur. Genellikle hazımsızlıktan yakınan hastalarda organik bir patoloji tespit edilemez. Hasta, midesinde, safrakesesinde, bağırsaklarında ya da karaciğerinde bir bozukluk olduğuna inanmaktadır. Hazımsızlık şikâyeti ile müracaat eden hastaların çoğunun elinde mide-duodenum, safrakesesi tetkikleri bulunmaktadır. Dispepsiden yakınan hastaların bir kısmında şikâyetleri izah edebilecek organik patoloji saptanırken bir kısmında ise mümkün olan tüm araştırmalara rağmen organik bir patoloji tespit edilemez. Organik patoloji tespit edilemeyen bu grupta fonksiyonel dispepsiden bahsedilir. Fonksiyonel dispepsi tüm organik nedenler (özofagus, mide, duodenum ve diğer sindirim sistemi ile sindirim sistemi dışındaki organlara ait organik nedenler) ekarte edildikten sonra geriye kalan dispepsileri tanımlamaktadır. Bu konuya aşağıda tekrar değinilecektir. Günümüzde dispepsi sınıflamalarında kullanılan bir deyim daha vardır, o da non-ülser dispepsidir. ***Non-ülser dispepsi*** denildiğinde ülserin olmadığı gösterilen hastadaki dispepsi tanımlanmaktadır. Bu tanı için defekasyonla ilgili semptomatolojinin olmaması gerekmektedir.

Dispepsi bize göre gerçek anlamda yemeklerden sonra epigastrium bölgesinde dolgunluk, şişkinlik hissi, çabuk doyma ve bazen bulantı hissini ifade etmektedir. Bu şikâyetler ise genelde mide boşalmasındaki yavaşlamayı ya da güçlüğü yansıtmaktadır. Bunun nedeni ise genellikle mide motilitesinin bozulması ile ilgilidir. Çeşitli hastalıklarda (diabet gibi) mide motilitesinin etkilenmesi söz konusu olabileceği gibi midenin primer hastalıkları, ya da beslenme ve diyet hataları, sigara, alkol ve ilaçlar da mide motilitesini etkileyebilir. Yağ, midenin motor aktivitesini azaltarak mide boşalmasını yavaşlatır. Midenin orta derecede gerilmesi motiliteyi stimüle ederken, aşırı gerilmesi (aşırı yemek yeme) ise motiliteyi inhibe eder. Bu da epigastrik bölge-

de şişkinlik, dolgunluk hissi ve bulantıya neden olur. Açlık, istah açıcı yiyecekler motor aktiviteyi artırırken korku, şok, depresyon ve bedensel yorgunluk motiliteyi azaltır. Alkol ve kahve propulsif aktiviteyi artırır, sigara azaltır. Fazla miktarda yutulan hava fundusu gerer ve epigastriumda dolgunluk, distansiyon, baskı hissi ve geğirtiye neden olur.

Çoğu kitaba göre dispepsi organik veya fonksiyonel nedenlere bağlı mide ve bağırsak hastalıklarının hemen hepsinde görülen semptomları kapsar gibi gösterilmektedir. Bunun nedeni yukarıda belirtildiği gibi tanımlamadaki zorluktan kaynaklanmaktadır. Epigastriumda ağrı, şişkinlik, retrosternal bölgede veya epigastriumde yanma (pyrosis, *"heartburn"*), geğirme, regürjitasyon, bulantı, kusma, ekşime gibi semptomlar dispepsi çerçevesi içine sokulmaktadır. Bu semptomların bazıları "Karın ağrıları", "Bulantı ve Kusmalar", "İshaller", "Karında gaz" bölümlerinde anlatılacaktır. Ancak dispepsi tanımlaması içine de giren bazı durumlara burada da kısaca değinilecektir.

Dispepsiden yakınan hastada –anamneze göre organik nedenler ekarte edildikten sonra, fonksiyonel olduğu kanısına varılsa bile– yaşı, fizik muayene bulguları göz önüne alınarak sindirim sistemi ile ilgili incelemeler, EKG (koroner yetersizliği), kan incelemeleri (anemi, üremi, diyabet, vb...) yapılmalıdır.

Bir dispepsi vakasının aydınlatılmasında önce özofagus ve mide hastalıkları (hiatus hernisi, reflü özofajiti, özofagus kanseri, gastrit, mide ve duodenum ülseri, mide kanseri); sonra safrakesesi, pankreas, karaciğer, ince ve kalın-bağırsak hastalıklarını; daha sonra kalp ve koroner yetersizliğini, böbrek yetersizliğini, metabolik bozuklukları (diyabetik asidoz, elektrolit bozuklukları, vb..), hormonal bozukluklar (tiroid ve sürrenal hastalıklar) ve merkezi sinir sistemi hastalıkları düşünülmelidir. Bu arada çocuklarda daha sık olmak üzere gastrointestinal allerji de gözden uzak tutulmamalıdır.

Dikkatli bir anamnezle, bazı yiyeceklerin şişkinlik ve dispepsiye neden olduğu fark edilebilir (Bkz. Karında gaz bölümü).

Dispepsi yakınması ile müracaat eden hastada yapılması yararlı olan incelemelerden bazıları şunlardır:

Radyolojik İncelemeler

Gastrointestinal sistemin radyolojik tetkikinde direkt grafiler genellikle çok az kullanılmaktadır. Kontrast madde vermeden yapılabilen tek radyolojik tetkik ayakta direkt batın grafisidir. Genellikle bu teknikten acil hekimlikte yararlanılır. ***Direkt batın grafisi*** sağ diyafram altında serbest hava görüldüğünde gastrointestinal sistemde bir perforasyonu, hava-sıvı düzeyleri görüldüğünde ise mekanik ya da paralitik bir ileusu gösterir. Sağ üst kadranda opasite görüldüğünde bu bir kolelitiyazın işareti olabilir. Ancak unutulmamalıdır ki safra taşlarının %85i non-opak taşlardır. Bu nedenle görülen opasitenin öncelikle üriner sistemle ilgili olabileceği düşünülmelidir. Çünkü üriner sistemle ilgili taşların ise %80i opaktır ve direkt filmde görülür. Çok

gerekli ise yan film çekilerek ayırım yapılabilir. Opasite karnın ön tarafında lokalize ise safra taşını, arka tarafta ise üriner sistem taşını akla getirmelidir. Bunun dışında sağ üst kadranda görülebilecek kalsifikasyonlar karaciğerdeki kist hidatik, tümör, hemanjiom, amip apsesi veya gomlara ait olabilirler. Epigastrium bölgesinde görülebilen çok sayıda kalsifikasyon genellikle kronik pankreatitin bir işa-retidir ve çoğu kez bu kalsifikasyonlar pankreasın haritası şeklinde görülürler. Sağ üst kadranda, safra yollarında hava görülmesi yani *aerobili* spontan enterobiliyer fistül veya anastomuzu gösterir. Yine amfizematöz kolesistit tanısı da direkt karın filmi ile konulabilir. Direkt batın grafisinde ayrıca akut pankreatitte epigastrium bölgesinde incebağırsaklar içinde hava görülmesi (*sentinel loop*, nöbetçi urve) veya kolonların pankreas bölgesinde aniden kesilmesi (*cut off sign*) dikkat çekici olabilir. Bu arada normal kişide incebağırsaklarda havanın hiçbir zaman görülemeyeceğini ve görüldüğünde mutlak bir patoloji olduğunu hatırlatmak yerinde olacaktır.

Gastrointestinal sistem radyolojisinde kullanılan kontrast maddeler tüp şeklindeki organlar içinde yer kaplayan lezyonları (polip, tümör, yabancı cisim), lumendeki daralmaları, genişlemeleri (striktür veya tümöre bağlı darlık, bu darlıklar üzerinde genişlemeler), mukozadaki bütünlüğün bozulmasını (ül-ser, erozyon), ya da duvardan dışa doğru olan taşmaları (divertikül) göste-rebilir. Radyolojik tetkik skopik olarak incelenir ise o zaman organların hareketleri. boşalma zamanları hakkında fikir sahibi olunabilir.

Klasik olarak kullanılan ve tek kontrast denilen yöntemde, yani sadece kontrast maddenin verilmesi ile (mide duodenum tetkikinde ağızdan, kolon tetkikinde ise anal yolla) yapılan tetkiklerde küçük lezyonların (erozyonların, küçük poliplerin) görülmesi mümkün olamaz. Bu nedenle *çift kontrast* yöntemden yararlanılmalıdır. Bu amaçla, verilen kontrast madde boşaltıldıktan sonra hava verilerek (kolonlar için direkt hava verilerek, mide için ise efervesan tabletler yutturularak) çift kontrast bir ortamda küçük lezyonların daha iyi görüntülenmesi sağlanmalıdır.

İncebağırsakların radyolojik tetkikinde genellikle ağızdan verilen kontrast maddenin incebağırsaklara ulaşması beklenerek pasaj grafikleri kullanılır. Ancak bu yöntem hem çift kontrast tekniğine olanak sağlamaz, hem de bağırsakların segmanter incelemesini mümkün kılmaz. Bu nedenle günümüzde incebağırsak lavmanı ya da enteroklizis (***enteroclysis***) denilen yöntemden yararlanılmaktadır. Bu yöntemde burundan uygulanan bir sonda ile pilor geçilerek incebağırsağa ulaşılmakta ve buraya direkt olarak kontrast madde verilmekte ve hava oluşturacak bir madde de (metil sellulöz) verilerek incebağırsaklar cift kontrast olarak görüntülenebilmektedir.

Safrakesesinin oral kolesistografi denilen yöntemle (ağızdan verilen kontrast maddenin belli bir süre sonra safrakesesinde konsantre olması) görüntü-lenmesi artık seyrek olarak kullanılmaktadır. Ultrasonografi daha kolay ve daha çabuk uygulanan bir yöntem olarak bunun yerini almaktadır. Oral

kolesistografinin duyarlılığı da sonografiden daha azdır. Ancak kese fonksiyonlarını incelemek amacı ile kullanılabilir.

Ultrasonografi

Ultrasonografi günümüzde çok yaygın olarak kullanılan ve teknolojisi de giderek gelişen bir görüntüleme yöntemidir. Başlangıçta sadece karaciğer, dalak, pankreas gibi solid organlar ile safrakesesi hakkında bilgi edinmek amacı ile kullanılmaktaydı. Günümüzde ise Doppler teknolojisinin ilavesi ile artık vasküler yapılar ve bunlardaki kan akımı hakkında da bilgi sahibi olabilmek mümkün hale gelmektedir. Portal hipertansiyonu ve bazen nedenini (portal vende genişleme, kollateral gelişimi, hepatik, portal ya da splenik venlerde, vena kava inferiorda tromboz), batında serbest (asit) ya da lokalize sıvı birikimlerini (apse) gösterebilmektedir. Ultrasonografi solid organlar için-de yer kaplayan lezyonların varlığını göstermekte ve bunların ayırıcı tanısını (tümör, kist, hemanjiom, apse, kalsifikasyon, vb..) yapabilmekte, safrakesesi, böbrek ve pankreastaki taşları, kalsifiye yapıları gösterebilmektedir. Kolestazlı bir hastada kolestaz nedenini her zaman göstermese de kolestazın intrahepatik mi, yoksa ekstrahepatik mi olduğunu gösterebilmektedir (İntrahepatik safra yollarının uniform olarak genişlemesi ekstrahepatik kolestazı gösterir). Ayrıca sonografi batın içindeki herhangi bir solid organdan güdümlü biyopsi yapma olanağı da sağlamaktadır.

Endoskopi

Rijid endoskopların yerine fleksibl aletlerin kullanılması gastrointestinal traktüsün görüntülenmesinde bir çığır açmıştır. Radyolojik yöntemler ile görülmesi güç olan küçük poliplerin, erozyonların ve vasküler malformasyonların tespiti mümkün olmuştur. Bu aletlerin capları incelmiş, görüntü kaliteleri iyileştirilmiş ve bu konuda uzman sayısı da giderek artmıştır. Önceleri geliştirilen fiberoptik sistemle çalışan aletlerin yerini günümüzde yavaş yavaş tamamen elektronik sistemle çalışan videoendoskoplar almaktadır. Bu sistem muayenenin video banda kaydını, fotoğraf çekmeyi çok kolay hale getirmiştir. Günümüzde endoskoplar ile ağızdan girilerek özofagus, mide ve duodenum proksimali (***gastroskopi***), ya da anüsten girilerek, rektum, tüm kolonlar, çekum ve bazen terminal ileum (***kolonoskopi***) görülebilmektedir. Teknik olarak incebağırsakların da görüntülenmesi (***enteroskopi***) mümkündür. Ancak bu hem çok pahalı, hem de çok zaman isteyen bir yöntemdir. Bu nedenle henüz rutin kullanımda değildir. Endoskopi sadece görüntüleme değil aynı zamanda histopatolojik tetkik için biyopsi yapma, küçük polipleri (<2 cm) muayene sırasında çıkarma (***polipektomi***), kanayan lezyonlara müdahale (varis skleroterapisi, ülser kanamasının kontrolü, vb.), tümörlerde palyatif tedavi gibi işlemlere de imkân sağlamaktadır. Son yıllarda geliştirilen yeni bir endoskopik yöntem endoskopik ultrasonografi (EUS) dir. Bu yöntem klasik endoskopların ucuna ultrasound probu takılarak geliştirilmiş-

tir. Bu sayede hem endoskopik hem ultrasonografik görüntü sağlanabilmektedir. EUS özofagus, mide ve rektum tümörlerinin evrelenmesinde, submukozal lezyonların natürünün belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Ayrıca mide komşuluğundan yararlanılarak buradan pankreasın görüntülenmesi mümkün olabilmektedir. Ancak cihazların çok pahalı olması kullanımı sınırlamaktadır.

Safra yollarının ve pankreas kanalının görüntülenmesi de endoskopik olarak mümkündür. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi (ERCP) bu olanağı sağlamaktadır. Radyoskopi altında endoskop ile duodenuma ulaştıktan sonra ampulla vateriden bir kateter ile girip buraya kontrast madde vererek hem safra yolları, hem de pankreatik kanal görüntülenebilmektedir. Ayrıca bu yöntem sırasında koledokta taş varsa Oddi sfinkterinde yapılabilen küçük bir kesi (*sfinkterotomi*) taşın çıkarılmasına imkan sağlamaktadır. Ayrı-ca bu bölgenin tümörlerinde de palyatif tedavi olanağı vardır (protez uygulaması gibi).

Sintigrafi

Non-ülser dispepsili hastaların önemli bir kısmında mide boşalmasında güçlük tespit edildiğinde mide boşalma zamanının ölçülmesi önem kazanmaktadır. Günümüzde bunu en iyi ölçen yöntem sintigrafidir. İşaretlenmiş sıvı ya da katı maddeler ile mide boşalma zamanı ölçülebilir. Sıvıların mideden boşalmasında fundus, katıların boşalmasında ise antrum motilitesi daha önemlidir. Bu nedenle katı ya da sıvı ile yapılan ölçümler hafif farklılıklar gösterebilir. Katıların boşalmasını incelemek için genellikle Tc^{99} ile işaretlenmiş yumurta, sıvı için In^{111} ile işaretli sıvılar kullanılmaktadır. Sintigrafik olarak mide boşalma zamanının tayini "altın standart" olarak kabul edilmektedir.

Gastroenterolojide çok önemi olan diğer bir sintigrafik çalışma da "Tc^{99} imidodiacetic acid" (IDA) ile yapılan kolesintigrafidir. İntravenöz olarak verilen işaretli madde karaciğerden safra ile atılır. Safrakesesinde konsantre olur ve sonra bağırsağa dökülür. IDA ile yapılan tetkikte safrakesesi görüntülenemiyor ise hastada öncelikle akut kolesistit düşünülür. Akut kolesistit tanısını kesin olarak koyduran tanı yöntemidir. Bu yöntemden ayrıca biliyer atrezi, biliyer fistül ve kör lup tanısında da yararlanılmaktadır.

Mide Suyu Analizi

Mide suyu mide mukozasında bulunan hücreler tarafından salgılanır. Berrak saman sarısı renginde, çok asid bir sıvıdır, pHsı 2 den azdır. Mide suyunun %99u su, %0.2-0.5'i HCl, geriye kalanı müküs, elektrolitler ve pepsinden oluşur.

Hidroklorik asid, korpus ve fundusta lokalize pariyetal hücreler tarafından salgılanır. Asid salgısı sefalik, gastrik ve intestinal olmak üzere üç fazdan oluşur. Sefalik faz yiyeceklerin görülmesi, tadılması ve koklanması ile stimüle olur. Hipoglisemi de santral yolla mide asidinin uyarılmasına neden olur.

Santral sinir sistemi kontrolü altındaki vagus sinirinin uyarılması mide sekresyonunu stimüle eder. Bu faz mide sekresyonunun "basal acid output"unu oluşturur ki bu da total asid salınımının %10-15i kadardır. Gastrik faz ise yiyeceklerin mideye gelmesi ile oluşur. Mide asid sekresyonunun önemli bir kısmı bu fazda olur. Yiyecekler içinde bulunan aminoasidlerin ve peptidlerin mide lumenine gelmesi, ayrıca yiyeceklerin midede oluşturduğu distansiyon, hem lokal refleksler, hem de vagal yolla mide asidini stimüle eder. Mide muhtevasının üst incebağırsaklara boşalması ise intestinal fazı oluşturur. Bu fazda genellikle yağların duodenuma ulaşması, buradan salgılanan sekretin, GIP ve bugün için tanımlanamamış bazı peptidlerin salınmasına neden olur. Bu peptidler ile nöral refleksler mide asid salınımına inhibe edici etkide bulunur.

Paryetal hücre üzerinde bulunan reseptörler üç değişik sistemden komut alırlar. Vagus sinirinin postganglionik uçlarından salgılanan asetilkolin (*nörokrin sistem*), antrum ve duodenumda bulunan G hücrelerinden salınan gastrin (*endokrin sistem*) ve fundusta bulunan mast hücrelerinden salınan histamin (*parakrin sistem*) bu reseptörleri etkileyerek asid salınımını sitimüle ederler. Bu üç sistem tamamen bağımsız değildir. Birbirlerinden etkileşmeleri söz konusudur. Paryetal hücre yüzeyindeki reseptörlerden birinin ilaçlarla blokajı diğer ikisinde de inhibisyona neden olur. Vagus siniri sadece paryetal hücreyi uyarmaz, aynı zamanda gastrin realising peptide (GRP) ya da bombesin denilen peptid aracılığıyla da antrumdaki G hücrelerini uyararak gastrin salınımını arttırır. Paryetal hücrelerde bulunan ve H_2 reseptörleri denilen histamin reseptörleri, deri ve beyin gibi diğer organlarda bulunan H_1 reseptör-lerinden farklıdırlar. H_2 reseptörleri antihistaminik ilaçlardan etkilenmezler. Mide asid sekresyonunun kontrolü aslında bu kadar basit değildir. Örneğin antrumda bulunan D hücrelerinden salınan somatostatinin parakrin etki ile paryetal hücreler üzerinde inhibitör etkide bulunurlar. Bunun dışında prostaglandinlerin, *"epidermal growth factor"*, sekretin, GIP, VIP gibi birçok gastrointestinal peptidin de mide asidini inhibe edici etkisi vardır. Sonuçta bu karmaşık sistemin etkileri sonucu asid lumene salınır. Hidroklorik asidin lumene transferi *proton pompası* denilen bir mekanizma ile olmaktadır. Proton pompası cAMP ve kalsiyum iyonu ile aktive olur. Potasyum paryetal hücreden lumene sekrete edilir. Aynı zamanda paryetal hücre sitoplazmasında bulunan su, H ve OH iyonlarına ayrılır. H^+ iyonu H^+K^+ ATP ase etkisi ile lumendeki K^+ iyonu ile yer değiştirir. Hücrede açığa çıkan OH^- karbonik anhidraz enzimi aracılığıyla bikarbonatı oluşturur. Bikarbonat kana verilirken bunun yerine Cl^- iyonu hücreye girer. Bu iyon daha sonra hücre taralından lumene verilerek H^+ ile birleşip HCl oluşumunu sağlar. K^+ ile H^+ iyonunun değişimini sağlayan proton pompasını inhibe eden omeprazol gibi ilaçlar hiperasidite ile ilgili hastalıkların (peptik ülser, reflü özofajiti, Zollinger-Ellison sendromu) tedavisinde önemli bir yer almış bulunmaktadır.

Bazı mide hastalıklarında mide suyu analizlerinden yararlanılabilir. Bu amaçla 12 saatlik açlığı takiben yutturulan nazogastrik sondadan mide suyu boşaltılır. Buna "açlık salgısı" denir. Bunun miktarı 75 mL den az olmalıdır. Mide boşalmasında güçlük olan durumlarda (pilor stenozu gibi) miktar artabilir. Açlık salgısı boşaltıldıktan sonra sonda 2 saat içeride bırakılır ve bu sürede toplanan salgıya "bazal salgı", BAO (basal acid output) denir. Bazal salgı miktarı saatte 50 mL den azdır ve HCl miktarı 1-5 mEq/saattir. Zollinger-Ellison sendromunda (Bkz. Karın ağrıları) BAO 10-30 mEq/saat arasındadir. Pernisiyöz anemide ise BAO çok düşüktür. BAO'u ölçüldükten sonra mide sekresyonu uyarılarak maksimal uyarı salgısı, MAO (maximal acid output) ölçülür. Bu amaçla pentagastrin (6µg/kg) veya histamin difosfat (0.01 µg/kg) im olarak uygulanır. Pentagastrin ülkemizde bulunmamakta ve yurt dışında da çok pahalıdır. Ülkemizde daha çok histamin kullanılmaktadır. Ancak histamin sadece H_2 değil aynı zamanda H_1 reseptörlerini de stimüle ettiğinden astım ve ürtiker gibi alerjik reaksiyonları olanlara uygulanamaz. Gerektiğinde antihistaminik ile H_1 reseptörlerin inhibisyonu sağlanmalıdır. Uyarıdan sonra 1 saat süre ile her 15 dakikada bir mide suyu alınır. Bu bir saatlik salgıya MAO denir. Bu salgıda HCl miktarı 20-50 mEqdır. 20nin altında bulunması hipoasidite, 50nin üstünde bulunması ise hiperasiditedir. Pernisiöz anemide uyarıdan sonra da hiç HCl yoktur, yani anasidite söz konusudur. BAO/MAOnun %60tan az olması ise Zollinger/Ellison sendromunu (ZES) akla getirmelidir. Duodenum ülserinde BAO 2-10 mEqdır. MAO ise genellikle normal kişilerden yüksektir ve ortalama normallerde 25 mEq bulunurken duodenum ülserlilerde ortalama 40 mEq/saat olarak bulunmaktadır. Ancak 15-60 mEq/saat arasında değişen değerler bulunabilir.

Sitolojik tetkik, gizli kan ve tüberküloz basili aranması için de mide suyunda araştırmalar yapılabilir. Mide suyunun safralı olması, mideye safra reflüsünü düşündürür.

Serum Pepsinojeni ve Üropepsinojen

Pepsin midede salgılanan, sindirimde etkili olan, protein yapısında bir maddedir. Midedeki esas hücrelerden salgılanan pepsinojen I ve pepsinojen II düşük pH da aktif şekil olan pepsine dönüşürler. Pepsinojen II tüm midede ve duodenumda salgılanır. Pepsinojen I ise başlıca fundustaki esas hücrelerde salgılanır ve ülser patogenezinde rol oynar. Asid olmayan ortamda pepsin zararsızdır. Pepsinojenin %1i kana geçer. Serumdaki pepsinojen I in ölçülmesi mide asidi hakkında yeterli bilgi verir. Bu nedenle mide tubajı yerine kullanılabilmektedir. Pepsinojen I idrarla da atılmaktadır (üropepsinojen). Bunun ölçülmesi de serum pepsinojeni gibi mide sekresyonu hakkında fikir verir.

Serum Gastrin Düzeyi

Normal fizyolojik koşullarda midede salgılanan asid. gastrin salınımını

kontrol eder. Pernisiöz anemide olduğu gibi asid salınımı yok ise gastrin salınımı da inhibe edilemez, bu nedenle serum gastrin seviyesi yüksek bulunur. Gastrin salgılayan hücrelerde bir hiperplazi (*antral G hücre hiperplazisi*) ya da gastrin salgılayan hücrelerin tümörü (*gastrinoma, ZES*) söz konusu ise serum gastrin seviyesi yine yüksek bulunur. Hastada gastrektomi uygulanmış, paryetal hücre salgılayan bölgeler çıkarıldığı halde antrumdan küçük bir parça kalmış ise (*retained antrum*) o zamanda serum gastrin seviyesi yüksektir. Serum gastrin seviyesi 1000 pg/mL nin üstünde olduğunda mutlak ZES düşünülür. 150-500 pg lık değerlerde ZES şüphelidir. Bu durumda sekretin ya da kalsiyum enjeksiyonu ile stimülasyon yapılmağa çalışılır. Bu enjeksiyonlardan sonra bazal değerin üstünde 200 pg lık bir artış olursa bu da ZES lehine kabul edilir.

24 Saatlik pH

Gastroözofageal reflü hastalığının günümüzde giderek daha iyi anlaşılması özofagustaki pH tayinini çok önemini bir hale getirmiştir. Gastroözofageal reflünün sürekli olmayışı özofagustaki pH ın sürekli takibini zorunlu kılmaktadır. Günümüzde bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler bunu mümkün kılmıştır. Burundan uygulanan çok ince bir kateter ucundaki elektrod, portatif bir bilgisayar sistemine bağlanmaktadır. Bu elektrod özofagus distaline ya da mideye yerleştirilebilir. Bir el büyüklüğündeki portatif bilgisayar sistemi sayesinde hasta günlük aktivitesine devam etmektedir. Genellikle 24 saat sonunda elektrod çıkarılarak 24 saatlik pH analizleri değerlendirilmektedir. Bu sistem özofagus için kullanıldığında semptoma eşlik eden reflünün olup olmadığı, toplam reflü süresi, uzun süreli (> 5 dak) reflü sayısı, belirli aralıklarda pH ortalamaları gibi değerlendirmeler yapılmaktadır. Günümüzde reflü özofajiti tanısında 24 saatlik pH metre "altın standart" olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemin tek eksiği bu cihazların genellikle asid reflüsüne göre tasarımlanmış olmalarıdır. Hastada yüksek pH lı bir reflü (safra) söz konusu ise o zaman yanılma söz konusu olabilir. 24 saatlik pH sadece reflü özofajiti için değil aynı zamanda atipik gastroözofageal reflü hastalığında (non-kardiak göğüs ağrıları, pülmoner semptomlar, astım, tekrarlayan pnömoniler ve öksürük), non-ülser dispepsi ve ilaç tedavisine yanıtın araştırılmasında da sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu sistem mide pH tayini için de kullanılabilir. Ancak burada yararı sınırlıdır. Daha çok asid inhibitörü ilaçların etkisinin araştırılması amacı ile kullanılmaktadır.

Dışkı Muayenesi

Dispeptik hastaların çoğu dışkıları ile ilgilenirler. Dışkı üstünde müküs parçalarının olduğunu görünce telaşlanırlar. Genellikle dışkıda kansız müküsün bulunması önemli değildir. Müküslü dışkılama "***İrritabl bağırsak sendromu***"nda sık rastlanan bir bulgudur. Bu nedenle eskiden irritabl bağırsak

sendromu "mukoid kolit" diye de tanımlanmıştır. Ancak villöz karakteri ön planda olan adenomatöz poliplerin de müküs salgılayabileceği akıldan uzak tutulmamalıdır. Müküs ile birlikte makroskopik ya da mikroskopik kan da var ise o zaman infeksiyöz ya da inflamatuar kolitler ve selim ya da habis tümörleri düşünmek gerekir. Radyolojik, daha iyisi endoskopik olarak rektum ve kolon tetkik edilmelidir. Dışkıda kan bulunması durumunda kan ile dışkı arasındaki ilişki ve kanın rengi bazı hastalıklar hakkında ip uçları verebilir (Bkz. Sindirim Sistemi kanamaları).

Dışkıda gizli kanın varlığı gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde kanama yapan bir patolojinin varlığını düşündürür. Bu durumda traktüsün araştırılması gerekir. Araştırmaya başlamada hastanın yaşı, öz ve soy geçmişi ve semptomatolojisi yol göstericidir. Genç, peptik ülseri düşündürür anamnezi olan bir hastada üst sindirim sisteminden, ileri yaştaki ya da genç ancak ailede kolon kanseri, polipozis anamnezi olan kişide ise kolondan araştırmaya başlanmalıdır.

Dışkıda parazit (Giardia intestinalis gibi) ya da parazit yumurtasının bulunması hastanın yakınmalarını izah edebilir. Dışkıda nötral yağların, nişastanın bulunması maldigesyonu, nötral yağların bulunması malabsorpsiyonu akla getirmelidir. Yirmi dört saatte 75 g yağ verilen bir kimsenin dışkısında yağ miktarının 6 gramdan fazla olması yağ sindirim ya da emiliminin bozuk olduğunu düşündürür. Safranın bağırsağa akamadığı durumlarda (kolestaz) dışkı akolik (renksiz)dir.

Helicobacter pylori

Midedeki spiral bakterilerin varlığı her ne kadar yüzyıl önce tesbit edilmişse de insandaki klinik önemi 1983 yılında Marshal ve Warren'in bu konuya dikkat çekmeleri ile olmuştur. Başlangıçta *Campylobacter* türlerine yapısal benzerliği nedeniyle *Campylobacter pyloridis* adı verilmiştir. Daha sonra adı, *C. jejuni*'ye benzetilmeğe çalışılarak, *C. pylori* olarak değiştirilmiştir. Yapısal ve enzimatik özellikleri nedeniyle 1989'da *Helicobacter* olarak adlandırılan yeni bir cinsin içine alınarak *Helicobacter pylori* adı verilmiştir. Spiral şeklindeki bu bakteri gram negatif, kamçılı ve 0.5-3 μm boyutlarındadır. *H. pylori* mide epitelinin mukus tabakasında, duodenum ve özofagustaki metaplazik mide epitelinde ve ektopik mide mukozasının bulunduğu her yerde bulunabilir. Ancak bakterinin en sık yerleştiği yer midenin antrum bölgesidir.

Dünyanın her yerinde görülen *H. pylori* infeksiyonunun sıklığı ileri yaş, kötü hijyen koşulları, ülkenin geri kalmışlığı ile artış gösterirken, cins, sigara ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile yakın bir ilişkisi izlenmemektedir. *H. pylori* prevalansı batı ülkelerinde 40 yaşın altında %20, 60 yaşın üstünde ise %50 civarındadır. Ülkemizde ise ortalama %70-80 iken 40 yaşın üstünde %100e yaklaşmaktadır. En sık bulaşma fekal-oral yolla olmakla birlikte oral-oral yolla (öpüşme, vb.) bulaşma da mümkündür.

Motilitesi, salgıladığı enzimler (üreaz, katalaz, fosfolipaz, vb.) bulunduğu yerde mukusa ve mide epiteli hücrelerinin membranlarına tutunma ve gelişen immun yanıt ile inflamasyona yol açan *H. pylori*'nin günümüzde peptik ülser, mide kanseri, mide lenfoması gibi hastalıklarda etyolojik rol oynadığı düsünülmektedir. Bunun yanı sıra tercihli kolonizasyon yeri olan antrumda yerleşerek B tipi gastrite yol açmaktadır. *H. pylori*'nin non-ülser dispepsi yapıp yapmadığı ise tartışmalıdır.

Duodenumun aşırı aside maruz kalması gastrik metaplazi ile neticelenmektedir. Böylece duodenumda *H. pylori* kolonizasyonu için uygun ortam hazırlanmış olmaktadır. *H. pylori* kolonizasyonu sonucu gelişen duodenit ise duodenum ülseri için gerekli zemini sağlamaktadır. Buna karşılık hijyen koşullarının kötü olduğu ve *H. pylori* infeksiyonunun erken yaşlarda kazanıldığı ortamlarda, gelişen antral gastrit zamanla gatrik atrofi, intestial metaplazi ve hipoklorhidri ile sonlanmakta, bu ise ileri yaşlarda mide kanseri gelişmesi için uygun ortamı sağlamaktadır.

H. pylori tanısında kullanılan testler noninvazif ve invazif olmak üzere iki ana grupta toplanabilir:

1. Noninvazif testler

a. Üre soluk testi: Bu testte hasta radyoaktif karbon (^{13}C, ^{14}C) ile işaretlenmiş üre içer. *H. pylorinin* salgıladığı üreaz üreyi amonyak ve karbondioksite parçalar. Yirmi dakika sonra, nefes yolu ile atılan radyoaktif işaretli karbondioksid ölçülerek tanı konur.

b. Seroloji: Kronik H. pylori infeksiyonu lokal ve sistemik immun yanıta yol açar. Bu yanıt sonucu gelişen IgG ve IgA antikorlar tanıda kullanılır.

2. İnvazif testler

a. Biyopsi üreaz testi: Alınan biyopsi örneği pH ya duyarlı ve üre içeren test ortamına konur. Eğer ortamda *H. pylori* var ise üreaz enzimi ile üreyi parçalar. Açığa çıkan amonyak pH yı yükseltir. pH 6 nın üstüne çıkınca ortamın rengi sarıdan pembeye dönüşür.

b. Histoloji: Biyopsi örneği hematoksilin-eosin veya Giemsa, Warthin-Starry gibi spesifik boyalar ile boyanır. Mide epiteline komşu 3.0x0.5 µm büyüklüğündeki spiral çomaklar görülür.

c. Kültür: Alınan biyopsi örneği kültüre gönderilir. Koloni morfolojisi, pozitif üreaz, katalaz ve oksidaz reaksiyonları ile, H. pylori tanısı konulur. Ayrıca antibiyotik duyarlılığı aranabilir.

Bu testler içinde, primer infeksiyonun tanısında seroloji en ucuz ve güvenilir yöntem olarak durmaktadır. Ancak endoskopi yapılacak ise endoskopik biyopsi örneği ile üreaz testi kolay, ucuz ve duyarlı olması nedeniyle seçilecek yöntemdir.

I. ÜST SİNDİRİM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA DİSPEPSİ

Peptik Ülser

(Bkz. Karın ağrıları ve sindirim sistemi kanamaları bölümleri)

Dispepsi ile peptik ülser arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Dispepsi semptomatolojisi ile müracaat eden hastaların %50 sinde peptik ülser tespit edilir. Buna karşılık peptik ülseri olan hastaların %50 si de dispepsiden şikâyet eder. Her ne kadar duodenum ülserindeki (DÜ) tipik, geceleri de uyandırabilen açlık ağrıları, antasid veya yiyecekler ile rahatlama gibi özellikler olsa da hastalar bazen yemeklerden sonra dolgunluk, hazımsızlık gibi şikâyetleri ön plâna çıkabilir. Mide ülseri (MÜ) olan hastalarda ise tokluk ağrısı, erken doyma, bulantı gibi semptomlar ön plandadır. Semptomatolojik olarak her zaman peptik ülser tanısı koymak mümkün değildir. Tipik peptik ülseri düşündürür anamnezi olan hastalarda endoskopik olarak peptik ülser tespit edilemiyor ise o zaman ülser benzeri fonksiyonel dispepsiden bahsedilir. Bu konuya fonksiyonel dispepsilerde tekrar değinilecektir.

Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Mide muhtevasının özofagusa kaçmasına *gastroözofageal reflü* diyoruz. Bu birçok sağlıklı kişide yenilen yiyeceklerin türü, yemek miktarı ve pozisyon ile ilgili olarak normalde de oluşabilir. Ancak bu hem seyrektir, hem de kısa sürelidir. Reflü sık ve uzun süreli olacak olur ise o zaman gastroözofageal reflü hastalığından bahsetmekteyiz. Gastroözofageal reflünün patolojik olması, sonuçta özofagus distalinde iltihabi olaylara ve bunun komplikasyonlarına neden olmaktadır (Bkz. Disfajiler bölümü). Bu durumda reflü özofajitinden bahsedilmektedir. Eskiden reflü özofajiti (RÖ) ülkemiz için henüz batı toplumlarındaki kadar büyük problem olmadığına inanılırdı. Ancak yaptığımız son bir çalışmada gastroskopi uygulanan hastaların %13.4 ünde reflü özofajiti bulunduğunu tespit etmiş bulunmaktayız. Bu rakam batı ülkelerindeki rakamlara (%9-23) benzerdir. Ayrıca başka bir çalışmamızda da peptik ülserli hastaların yaklaşık %15 inde RÖ'nin beraberliğini tespit etmiş bulunuyoruz. Tedavi açısından bu bulgu önemlidir. Çünkü bugün için peptik ülser tedavisinde diyetin yeri yoktur. Ancak RÖ mevcut ise ya da hastalık DÜ değil de RÖ ise o zaman diyet önem kazanmaktadır. Bu nedenle DÜ ile RÖ'nden ayırt edilmelidir. Semptom olarak DÜ'de yemekle azalan epigastrik ağrı, RÖ'nde yemek sonrası göğüs ağrısı, reflü mevcuttur. *Helicobacter pylori* DÜ etyolojisinde önemli rol alırken RÖ'nde asid (daha az sıklıkla safra) sorumludur. Duodenum ülserinin tedavisi kolaydır, hızla iyileşir, diyet ve genellikle idame tedavisi gerektirmez. Reflü özofajitinde ise tedavi zordur, geç iyileşir, daha güçlü asid inhibisyonu, diyet ve genellikle idame tedavisi gerektirir. Komplikasyon olarak, DÜ inde kanama masif olabilir, obstrüksiyon seyrektir, olduğunda kusmaya neden olur, malignite riski yoktur. RÖ'nde ise obstrüksiyon daha sıktır, disfajiye neden olur ve gelişen Barrett ülseri prekanseröz lezyondur (Bkz. Disfaji bölümü, reflü özofajiti).

Hiatus Hernisi

Midenin bir kısmının diafragmanın özofagus yarığından (*hiatus esophagii*) yukarıya kayarak göğüs boşluğuna geçmesine *hiatus hernisi* denilmektedir. Her yaşta görülebilirlerse de sıklığı yaş ile ilgili olarak artmaktadır. En çok 50-70 yaşlarında görülür. Kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Şişmanlık, gebelik, asit, intraabdominal tümörler, devamlı ağır yük kaldırma, sürekli öksürük ve ıkınma (kronik kabızlık) kolaylaştırıcı faktörlerdir. Başlıca üç tip hiatus hernisi tanımlanmaktadır. 1. Kayıcı tip (*Sliding hernia*), 2. Paraözofa-geal tip (*Rolling veya paraesophageal hernia*), 3. Mikst tip.

Sliding hernia, vakaların %90 ını oluşturmaktadır. Bu tipte özofagogastrik bileşke diafragmanın üstünde yer alır. Hiatustaki gevşeklik nedeniyle kolaylıkla mide muhtevasının özofagusa reflüsü olur. Ancak her vakada reflünün olması kural değildir (Bkz. Disfajiler). Genellikle reflü olduğu zaman herni, kanama ve diğer reflü özofajiti semptom ve komplikasyonları ile karşımıza çıkabilir. Yaşlılıkta diafragmadaki yetersizliğin artması yukarıda belirtilen diğer kolaylaştırıcı faktörler ile birlikte herni oluşumunu kolaylaştırabilir.

Paraesophageal hernia'da özofagogastrik bileşke normal yerindedir. Ancak mide fundusunun bir kısmı veya tamamı diafragmadaki yarıktan göğüs boşluğuna geçmiştir. Hernileşmiş kısım özofagusun yanında veya önündedir. Bu nedenle paraözofageal adını almıştır.

Mikst tip hernide birinci ve ikinci tip herniler bir arada bulunur. Hem özofagogastrik bileşke diafragmanın üstünde yer alır, hem de fundus ve büyük kurvatur göğüs boşluğuna geçmiştir.

Hiatus hernisi her zaman semptom vermez. Semptomatik olduğunda hastalar yemek sonrası epigastrium ve/veya göğüste rahatsızlık ve intratorasik mide bölümünün genişlemesi nedeniyle bulantı hissinden yakınır, geğirmek ya da kusmakla rahatladıklarını ifade ederler. Büyük hernilerin mediasten, akciğer veya kalp üzerine basısı nedeniyle hastalarda dispne, çarpıntı, anjinayı düşündüren göğüs ağrısı yakınmaları bulunabilir. Anemi nedeni olarak kronik kanama sıktır. Ayrıca akut üst GİS kanamasına da neden olabilecek. Özofagogastrik bileşke etkilenmediğinden 2 ci tipte reflü semptomları pek görülmez. Ancak 2 ci ve 3 cü tip hernide volvulus, obstrüksiyon ve strangülasyon komplikasyonları gelişebilir. Volvulus olan hastalar akut yutma güçlüğünden yakınırlar. Klasik semptomatoloji 90 yıl önce ***Borchardt triadı*** olarak tanımlanmıştır. Triadın bulguları, epigastrium bölgesinde çok ciddi ağrı, öğürmesine karşın kusamama ve nazogastrik tübün mideye geçirilememesidir.

Hiatus hernisinde tanı, deneyimli radyologun yapacağı pasaj grafisi ile konabilir. Ancak özellikle 1 ci tip küçük hernilerin gösterilmesi güç olabilir. Deneyimli endoskopist hem herni tanısını koymada, hem reflünün komplikasyonlarını tanımada, hem de ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Reflü sempto-

matolojisi olan hastalarda ise pH ölcümü gerekebilir (Bkz. Disfaji bölümü, Reflü özofajiti).

Ayırıcı tanıda peptik ülser (mide-duodenum), özofagus ve mide tümörleri, özofagusun motor hastalıkları, kolelitiyazis, aerofaji, globus histerikus ve anjina pektoris düşünülmelidir (Bkz. Disfajiler ve Karın Ağrıları bölümleri).

Mide Kanseri

Zayıflama, anemi, hematemez ve melena ilerlemiş mide kanserinin semptomlarıdır. Hematemez ve melena mide kanserli hastaların yaklaşık %10 unda görülür. Hastaların çoğunda gizli kanama mevcuttur. Önemli olan hastalığı çok erken dönemde yakalamaktır. Bunun için hekimin çok şüpheci olması, hastadaki her semptomu (halsizlik, hazımsızlık, erken doyma, midede dolgunluk hissi, bulantı gibi) değerlendirmesi gerekir. Basit önlemler ile geçmeyen "hazımsızlık" şikâyetlerinde mide kanseri mutlaka akla gelmelidir. Bazen de senelerden beri –azalıp çoğalan ve fonksiyonel olarak değerlendirilen– dispeptik şikâyetleri olan bir kimsede günün birinde mide kanseri ortaya çıkabilir. Yakınmalar artar ve sürekli olur. Anamnezin eskiliği hem hastayı, hem de hekimi yanıltabilir. Kardia ve prepilorik antral bölgedeki kanser erkenden obstrüksiyon belirtileri verebilir. Bu nedenle teşhis daha erken konabilir. Genellikle korpus kanserlerinde ise daha geç tanı konulur. Radyolojik olarak mide ülseri ya da şüpheli bir lezyon tespit edildiğinde mutlaka endoskopik ve histopatolojik tetkik yapılmalıdır. Hastanın antasid ya da asid azaltıcı ilaçlarla rahatlamasına aldanılmamalıdır. Kırk yaşının üstünde müphem dispeptik şikâyetleri olan her hastada, özellikle erkekte mide kanserinden şüphelenmeli ve buna göre tetkik edilmelidir.

Epigastriumda kitlenin, hepatomegalinin (metastaz), supraklaviküler çukurda (***Virchow nodülü***) ya da sol koltuk altında adenomegalinin varlığı hastalığın geç dönemde olduğunu gösterir. Bu dönemdeki hastada şifa şansı yoktur. Bazen ileri dönemdeki hasta asit (***carcinomatosis peritonei***) ile müracaat edebilir, rektal ya da vaginal tuşede Douglas çukurunu dolduran metastaz tespit edilebilir. Yine metastaz nedeniyle overlerde büyüme bulunabilir (*Krukenberg tümörü*). Tanı koruyucu bir laboratuvar bulgusu yoktur. Sedimantasyon yüksekliği, hipokrom ya da normokrom anemi bulunur. Alkalen fosfataz yüksekliği karaciğer ya da kemik metastazını gösterir. CEA (karsinoembiroyonik antijen) mide kanseri tanı ve tedavisinde pek önemi yoktur. Erken dönemde genellikle yükselmemiştir. İleri dönemdeki hastaların ise %50 sinde yüksek bulunur.

Pernisiöz anemisi (Tip A gastrit, atrofik gastrit) olan hastalarla daha önce midesinde intestinal metaplazi tespit edilen hastalarda mide kanseri gelisme riski fazladır. Bu nedenle bu hastalar yakından takip edilmelidirler. Dermatolojik bir hastalık olan ***"acanthosis nigricans"*** ve ***dermatomiyozîti*** olan hastalarda da mide kanseri sık görülmektedir. Bu nedenle bu vakalarda

da çok uyanık olmak gerekir. Nadiren mide kanserli hastaların mide şikâyetlerinden önce nöromiyopati, nefrotik sendrom ve tromboflebit bulgularının bulunduğu görülebilir.

Radyolojide dolus defekti veya genis ülserasyon göstermeyen *"linitis plastica"* vakalarında tanı güç olabilir. Ancak bu vakalarda peristaltizmin kaybı dikkat çekici olmalıdır. Ayrıca bu vakalarda lumen genellikle bütün olarak daralmış, boru seklini almıştır. Linitis plastika tarzında olmasa bile midenin belli bir bölgesindeki peristaltizmin iyi olmadığının görülmesi mide kanseri açısından her zaman şüpheli kabul edilmelidir. Trendelenburg pozisyonu verilmeden yapılan radyolojik tetkikte kardia ve fundus bölgesindeki tümörler görülemez.

Kardiada yerlesen mide kanseri akalazyayı hem klinik hem de radyolojik olarak taklit edebilir. Bu durum, tümörün submukozal olarak yayılıp özofagusun miyenterik pleksusunu tutması ile olmaktadır. Radyoloji ve endoskopik tetkik ile ayırıcı tanı yapılabilir.

Gastrit

Gastrit teşhisi, dispepsisi olan birçok hastada konulan bir tanımdır. Bu tanım çoğu kez hiçbir tetkik yapılmadan, ya da radyolojik olarak konulmaktadır. Ancak gastrit tanısı radyolojik olarak konulamaz. Gastrit tanısı koyabilmek için endoskopi ve histopatolojik tetkik gerekir. Gastrit çok geniş bir hastalıklar grubunu oluşturmaktadır (Bkz. Karın ağrıları, Üst gastrointestinal sistem kanamaları bölümleri). Gastrit *erozif* ve *hemorajik* olabilir (Bkz. Üst gastrointestinal sistem kanamaları). Bu durumda olay akut ise (non-steroidal anti inflamatuar ilaç, stres, travma, vb.) gastrite bağlı olabilecek dispepsi geçicidir. Etkenin ortadan kalkması gastritin düzelmesini sağlar, semptomlar düzelir. Konjestif gastropatide olay portal hipertansiyon, alkalen reflü gastritinde ise genellikle mide cerrahisi sonrası ortaya çıkan safra reflüsüne bağlıdır. ***Spesifik gastritlerde*** ise genellikle altta yatan infeksiyöz (*tüberkülöz, sifiliz, sitomegalovirüs, herpes virüsleri, kandida ve diğer bazı mantarlar, strongiloides, şistozoma, amip, toksoplazma, pnömositis karinii gibi parazitler*) ya da granülömatöz (*Crohn hastalığı, sarkoidoz, eozinofilik gastroenterit*) olaylardır. Bu durumda altta yatan hastalığın tedavisi dispepsinin düzelmesini sağlayacaktır.

Yukarıda kısaca bahsedilen gastrit grupları dışında kalan en büyük gastrit grubunu ***non-erozif, non-spesifik gastrit*** grubu oluşturur. Bu grup içinde yer alan ve midenin proksimaline lokalize olan gastrit tipi (Tip A) bugünkü bilgilerimize göre otoimmun etyolojiye bağlıdır. Kanda intrensek faktör ve parietal hücrelere karşı antikorların varlığı tespit edilir. Mide mukozası atrofiktir, hipoasidite, anemi, hipergastrinemi mevcuttur. Bu tabloya ***"Pernisiöz anemi"*** denilmektedir (Bkz. Anemiler bölümü). Nadir bir durumdur. En sık rastlanan gastrit grubu ise midenin genellikle distal bölümünü tutan (Tip B)

gastrit grubudur. Bu hastaların mide mukozasında genellikle *Helicobacter pylori* bulunmaktadır. Bu nedenle bu tip gastritin bu bakteriye bağlı olduğu düşünül-mektedir. Ancak unutulmamalıdır ki H. pylori özellikle geri kalmış ya da gelişmekte olan ülkelerde çok sık rastlanan bir infeksiyondur (Bu konuda detaylı bilgi yukarıda Helicobacter pylori başlığı altında verilmiştir). Bu nedenle dispepsisi olan hastalarda ülkemizde H. pylori, gastrit ve dispepsi arasında sebep sonuç ilişkisi kurmak hiç de kolay değildir. Çünkü her H. pylori, pozitif ve gastriti olan kişide dispepsi yoktur. Ayrıca H. pylori nin tedavisi de her zaman dispepsinin ortadan kalkmasını sağlayamamaktadır.

Kaskad Mide

Radyolojik olarak tespit edilen fonksiyonel bir durumdur. Fundus kısmı korpus üstüne kıvrılmış gibidir. İçilen baryum önce yukarıdaki cebi doldurur, sonra bir şelale gibi taşarak korpus bölümünü doldurmağa başlar. Üst bölümün fazla gazla gerilmesi dispepsiye yol açabilir. Anatomik olarak mide normal yapıdadır. Fonksiyonel olarak, yerel kasılmadan ötürü mide heybe gibi çift cepli olmaktadır. Özellikle deneyimsiz elde endoskopiyi yapmayı güçleştiren bir durumdur. Endoskop fundus içinde dönüp durur.

Kaskat mideyi "kum saati mide" ile karıştırmamak gerekir. Bu ikincisi eski bir mide ülseri nedbe dokusunun neden olduğu mide ortasında bir darlıktır. Bunlarda da dispeptik şikâyetler bulunabilir. Ancak günümüzde güçlü tedavi ajanlarının kullanımı ile böyle darlıkların görülmesi çok nadir hale gelmiştir.

Pilor Stenozu-Mide Çıkış Obstrüksiyonu

Akut prepilorik veya duodenum ülserlerinde, ödem ve spazmdan ötürü; kronik ülserlerde ise nedbeleşmeden ötürü pilor veya duodenum birinci kısmında darlık oluşur. Günümüzde pilor stenozu konusu mide çıkış yolu obstrükiyonu (*"Gastric outlet obstruction"*) başlığı altında anlatılmaktadır. Çünkü klinik olarak ülsere bağlı olay bu bölgeyi tutan bir tümörden, granülömatöz ya da aşağıda değinilecek diğer nedenlerden ayırt edilemez. Etiyolojiye bağlı olmaksızın hastalarda şişkinlik, ağrı, bulantı ve kusma gibi dispeptik yakınmalar mevcuttur. Olay akut ülsere bağlı ise ülserin iyileşmesini takiben şikâyetler geriler. Ancak kronik bir ülser darlığı söz konusu ise darlığın endoskopik ya da cerrahi olarak giderilmesi gerekir. Kronik bir olayda radyolojik olarak mide genişlemiş, çanak şeklini almıştır. Peristaltizm kaybolmuş, midenin boşalması gecikmiştir. Bu radyolojik görüntüsü olan hasta birkaç günde bir kusar. Hasta kusmadan rahatlayamaz, bazen kusmak için kendini zorlar. Parmağını boğazına sokarak kusmayı provoke eder. Kusma püskürür tarzdadır. Kusmukta birkaç gün önce yenmiş yiyecekler bulunabilir. Safra yoktur.

Yeni doğan bebekte ilk haftalar içinde püskürür tarzda safrasız kusmalar olduğunda akla *"hipertrofik pilor stenozu"* gelmelidir. Çocuklarda ilk 6 ay

içinde en sık cerrahi girişim nedeni olan bir durumdur. Yeni doğan 250 çocuktan birinde bulunur. Erişkin yaşta hipertrofik pilor stenozu görülmesi nadirdir. Genellikle bunlar çocukluk yaşlarında hafif semptomlarla seyreden vakalardır.

Prepilorik bölgeyi tutan her türlü benign ve malign tümörler, akut kolesistit ve pankreatit, Crohn hastalığı, eozinofilik gastrit, anüler veya ektopik pankreas, pilorik ya da duodenal diafram, korozif veya cerrahi striktür, mide çıkışı obstrüksiyonu yapan diğer nedenler arasında sayılabilir.

Gastroparezi

Gastric outlet obstruction dışında mide boşalmasında güçlüge yol açan durumlar gastroparezi başlığı altında incelenmektedir. Burada patoloji, primer ya da sekonder olarak mide motilitesindedir. Motilite bozukluğunun nedeni miyojenik ya da nörojenik olabilir. Sonuçta mide boşalması yavaşlamıştır. Hastalar istahsızlık, epigastrium bölgesinde ağrı, erken doyma, bulantı ve kusmadan yakınırlar. Radyoloji mide boşalmasındaki güçlüğü tespit edebilir, hareketlerin azaldığı izlenebilir. Bu hastalarda bezoar oluşumu kolaylaşmıştır. Endoskopide lumende yiyecek artıklarının bulunması, motilitenin azalması dikkati çekebilir. Günümüzde en uygun tanı yöntemi sintigrafik olarak mide boşalma zamanının tayinidir. Bu konu yukarıda anlatılmıştır.

En sık rastlanan, ***diyabetik gastroparezidir.*** Genellikle uzun yıllardır diyabeti bulunan ve insüline bağımlı olan hastalarda otonom nöropati ile birlikte görülür, Bazen yeni çıkmış bir diyabette de görülebilir. Gastroparezinin varlığı kan şekerinin ayarlanmasını güçleştirmektedir. Mide boşalmasındaki güçlük nedeniyle insülin dozları ile besinlerin emilmesi arasındaki ilişkiyi ayarlamak güç olur. Öte yandan hipergliseminin varlığı da mide motilitesini azaltmaktadır. Diyabetik hastalardaki gastroparezi her zaman semptomatik olmayabilir, testler ile ortaya çıkarılabilir. Diyabet dışında gastroparezinin endokrin ve metabolik nedenleri içinde ***hipotirodizm, hipoadrenalizm, elektrolit bozuklukları, kronik böbrek yetersizliği*** sayılabilir.

Mide cerrahisi geçiren hastalarda ya vagotomi yapılmıştır, ya da anatomi bozulmuştur (gastrektomi, *Roux-en-Y* anastomozu gibi), bu da mide boşalmasını engellemektedir. Bu konuya aşağıda tekrar değinilecektir. Postoperatif, akut batın infeksiyonları ve elektrolit bozuklukları gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan mide boşalmasındaki güçlük ise (*akut mide dilatasyonu*) karıda gaz bölümünde detaylı olarak anlatılacaktır.

Gastroparezi yapabilen ilaçlar için, *bromokriptin* ve *levodopa* gibi dopamin reseptör agonistleri, *antikolinerjikler, trisiklik antidepresanlar, beta adrenerjik agonistler* (beta blokerler mide motilitesini arttırır), *morfin* gibi opium gurubu ilaçlar, *alüminyum hidroksid* ihtiva eden antasidler örnek gösterilebilir.

Anoreksiya nervosa, bulimia, stres, beyin sapı tümörleri, santral sinir sistemi veya psikyatrik gastroperazi nedenleridir.

Yukardaki örnekler dışında kolagen doku hastalıklarından özelikle *skleroderma, miyotonik distrofi* gibi kas hastalıkları, idiyopatik ya da sekonder *intestinal psodoobstrüksiyon* (Bkz. Karında gaz), amiloidoz da gastroparezive neden olabilmektedir.

Elektrogastrografi ile tespit edilen *gastrik ritm bozuklukları* ve hiçbir nedene bağlanamayan *idiyopatik* gastroparezilerin varlığından da söz etmek yerinde olacaktır.

Mide Ptozu

Birkaç doğum yapmış astenik kadınlarda sık olarak mide uzamış, alt noktası pelvise kadar inmiştir. Bu hipotoni gerçek bir ptoz değildir ve çok kere semptom vermez. Birlikte pilor da aşağıya inmişse o zaman ptoz söz konusudur. Bu durumda da genellikle semptom yoktur. Vakalardaki semptomları bununla açıklamak ve korse tavsiye etmek doğru değildir. Yine de mide ve bütün karın organları düşük multiparlarda bazen karın korsesi belirgin bir rahatlama sağlayabilir. Mide ptozlu zayıf kadınlar epigastriumda aort pulsasyonlarını palpe ederler ve bu bölgenin ağrılı olduğunu söylerler. Çoğu kez bir mide nörozu söz konusudur.

Mide Mukozasının Duodenuma Prolapsusu

Bazı dispeptik kişilerde radyolojik olarak mide mukozasının pilordan geçerek duodenuma prolabe olduğu görülür. Endoskopik tetkikte de aynı olayı görmek mümkündür. Bu hastalarda genelde mideye safra reflüsü olmaktadır. Bu bulgular gastroduodenal motilite bozukluğunu yansıtmaktadır.

Postgastrektomi Sendromları

Peptik ülsere bağlı olarak yapılan gastrektomi ülser tedavisindeki gelişmeler nedeniyle günümüzde giderek azalmaktadır. Bu nedenle postgastrektomik sendromlar artık sık görülmemektedir. Ancak endoskopinin yaygın olarak kullanılmaya başlaması sonucu erken dönemde yakalanan mide kanserleri nedeniyle gastrektomi ameliyatlarında artış söz konusu olabilir. Peptik ülser ya da kanser nedeniyle gastrektomi ve gastroenterostomi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası bazı dispeptik şikâyetler görülebilir. Bunlar postgastrektomik sendromlar olarak adlandırılmaktadır.

Erken Postprandial Sendrom

Buna *"erken damping sendromu"* veya *"küçük mide sendromu"* da denilmektedir. Yemek yer yemez yakınmalar başlar. Vazomotor nedenlerle dolaşan kan volümü birden düşer. Bunun sonucu hipotansiyon, taşikardi, terleme, fenalık hissi, baygınlık, hatta senkop görülür. Uzanıp yatmakla semptomlar ortadan kalkar. Vazomotor semptomlardan başka bulantı,

bazen kusma, ishal, kramp tarzında karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar da görülür. Kısa sürede görülen bu semptomların nedeni, pilorun ayarlayıcı mekanizmasının ortadan kalkması ve hiperozmolar mide kapsamının birden jejunuma geçişidir. Jejunum mukozasından serotonin ve bradikininin gibi vazoaktif aminler salgılanır ve bunlar portal vene dökülür. Semptomların nedeni bu vazoaktif maddelerdir. Bu sırada hipoglisemi oluşmaz. Özellikle anastomoz deliği fazla geniş olanlarda ve mide hızla boşaldığında görülür. Erken damping sendromu, gastrektomi ve gastrojejunostomi geçiren her vakada görülür ancak zaman içinde kaybolur. Vakaların ancak %5 inde kalıcıdır.

Bazen rezeksiyondan sonraki ilk aylarda, geri kalan küçük mide parçasının gerilmesi sonucu, yemekten hemen sonra epigastriumda dolgunluk ve ağrı duyulur. Az yemek yemekle önüne geçilir. Bir kaç ayda tamamen geçer.

Geç Postprandial Sendrom

Mide rezeksiyonu geçiren hastaların bir kısmında, özellikle ilk aylarda yemekten 2 saat kadar sonra fenalık hissi, halsizlik, terleme gibi şikâyetler bulunur. Gastrointestinal belirti yoktur. Belirtilerin nedeni reaktif hipoglisemidir. Fazla karbonhidratlı, bol şekerli yiyecek ve içeceklerden sonra aşırı insulin salınımı olur ve kan şekeri aniden düşer. Hipopotasemi de bulunabilir. Şekerli bir şey yemek ya da içmekle belirtiler hemen geçer.

Erken damping sendromu ile birlikte bulunabilir.

Afferent Loop Sendromu

Gastrojejunostomi uygulanmış hastalarda gelen urvenin (*getirici urve, afferent lup*) stoma ile birleştiği bölgede darlık ya da bu urvenin boşalmasını güçleştiren herhangi bir neden (yapışıklık, dirseklenme, ülserasyon, vb.) varsa buna bağlı olarak ortaya çıkan semptomlar topluluğuna afferent lup sendromu denilmektedir. Pankreas ve safra yollarından gelen salgılar afferent lupa bo-şaldığından, boşalma güçlüğünde bu salgılar burada birikir. Epigastriumda ağrı ve kusma ilk belirtilerdir. Akut tıkanmalarda akut pankreatit oluşabilir. Kronik vakalarda yemeklerden yarım saat sonra karın ağrısı başlar, safralı bol kusmalar ile hasta rahatlar. Yağlı yemeklerden sonra kusmalar artabilir. Ağrı sırasında bazı hastalar sağ üst kadran ya da epigastriumda afferent lupa ait dolgunluğu hissedebilirler. Afferent lupta biriken safra birden kuvvetli bir kontraksiyonla mideye boşalır ve kusulur. Kusmukta besin artıkları yoktur. Afferent lupta bol bakteri üreyebilir. Bakteriler intrensek faktörü par-çaladıklarından B_{12} vitamini emilemez, zamanla megaloblastik anemi gelişe-bilir. Antibiyotiklerle bu anemi düzelir. Afferent lupta çoğalan bakteriler safra asidlerini de parçalayarak steatoreye neden olabilirler. Tanısının konulmasında kolesintigrafiden yararlanılır. Afferent ve efferent luplar arasında anastomoz yapılarak (Braun anastomuzu) olay düzeltilebilir.

Gastrektominin Diğer Komplikasyonları

Gastrektomiden sonra bazen kronik ishal şikâyetleri başlayabilir. Genellikle yemekten 1-2 saat sonra ortaya çıkar. Mide muhtevasının aniden incebağırsaklara geçmesi nedeniyle bağırsakların emilim kapasitesini aşmasına bağlı olabileceği gibi altta yatan başka bir hastalığın belirgin hale geçmesi ile de ilgili olabilir (*laktoz entoleransı, gluten enteropatisi* gibi). Eskiden ishalin trunkal vagotomiye ait olduğuna inanılır idi. Ancak sadece mideye gelen vagus dallarının kesildiği yöntemlerde (selektif vagotomi) ve vagotomi yapılmayan vakalarda da görülmektedir. Ameliyattan aylar, yıllar sonra görülen ishal ve zayıflamada ise *gastro-jejuno-kolik* ya da *gastro-kolik fistül* gelişmiş olabileceği de akla gelmelidir. Bu hastalar bazen fekaloid kusmalardan yakınabilirler. Gastrektomi sonrası mide asidinin oral yolla alınan bakterilere karşı koruyucu etkisinin ortadan kalkması tüberküloz, salmonella ve giardia gibi infeksiyonların gelişmesini kolaylaştırabilir.

Trunkal vagotomi yapılmış kişilerde geçici *disfaji* görülebilir. Ayrıca safrakesesi boşalmasının da bozulması sonucu *kolelitiyaz* gelişimi söz konusu olabilir.

Ülser cerrahisi geciren hastaların %30-40 ında kilo kaybı önemli bir problem olabilir. Bu, steatore, ishal ve bazı maddelerin malabsorpsiyonu sonucu oluşur. Kilo kaybı hem hastaların yemekten sonra şikâyetlerinin olması nedeniyle yemekten kaçınmaları, hem de malabsorpsiyon ve maldigesyon ile ilgilidir. Hastalarda demir, B_{12} ve folik asid eksikliği gelişebilir, bu da *anemiye* neden olur.

Ülser cerrahisi sonrası gelişebilen problemlerden biri de osteomalasidir. *Osteomalasi* gelişen hastalarda serum kalsiyum seviyesinde düşme, alkalen fosfataz ve parathormon seviyelerinde yükselme görülür. Osteomalasinin nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, kalsiyum ve/veya D vitamini alımının azalması ile kalsiyum ve D vitamini malabsorpsiyonu sorumlu tutulmaktadır.

Yapılan birçok çalışmada gastrektomi yapılmış hastalarda mide kanseri gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterilmiştir. Kanser gelişimi özellikle subtotal gastrektomi uygulanan hastalarda (Billroth I veya II) görülmekte ve bu risk ameliyattan 15-20 yıl sonra en yüksek seviyeye çıkmaktadır.

Ameliyatın duodenum ya da mide ülseri nedeniyle yapılmış olması riskte değişiklik yapmamaktadır.

II. DİĞER KARIN ORGAN HASTALIKLARINDA DİSPEPSİ

Karın içindeki çeşitli organların hastalıklarında da dispeptik şikâyetler bulunabilir. Bazen mide ile ilgili şikâyetler altta yatan asıl hastalığın belirtilerinin önünde olabilir. Eğer gerekli anamnez ve fizik muayene bulguları ve gerektiğinde laboratuvar bulguları değerlendirilmez ise esas hastalığın farkına

varılmayabilir. Bu bölümde dispepsiye neden olan özofagus, mide ve duodenum dışındaki karın organlarının hastalıklarından bahsedilecektir.

Safra Taşı

Genelde orta yaşın üzerinde, doğum yapmış ve şişman kadınlarda safra taşı (***kolelitiyaz***) sıklığının fazla olduğu söylenir. Toplumumuzun yaklaşık %5-8 inde safrakesesinde taş (***kolesistolitiyaz***) mevcuttur. Kadınlarda iki misli daha fazladır ve taşın görülme sıklığı yaşlanma ile orantılı olarak artmaktadır. Safrakesesinde lokalize olan safra taşının dispepsiye neden olması çok tartışmalı bir konudur. Klasik kitaplarda safra taşının dispepsiye neden olabileceği belirtilir ve yine aynı kitaplarda safra taşı ve dispepsisi olan hastaların bir kısmında safrakesesi ameliyatından sonra da dispepsinin devam edebileceği yazılır. Kesin olarak kolelitiyaza ait olabilecek semptomlar; biliyer kolik, kolesistit ve koledoktaki taşın (***koledokolitiyaz***) oluşturduğu sarılık, kolestaz tablosudur. Bunun dışındaki tanımlanması güç olan dispepsinin kolelitiyaza ait olması her zaman tartışma nedeni olmaktadır. Ultrasonografinin günümüzde yaygın olarak kullanılması ile kolelitiyaz tanısı giderek artmaktadır. Dispepsisi olan hastada kolelitiyaz tanısı konulduktan sonra mevcut nonspesifik dispeptik semptomların ve besin entoleransının taşa ait olup olmadığını söylemek kolay değildir. Bu semptomlar taşı olmayan kişilerde de sıklıkla bulunabilmektedir. Bu nedenle bu semptomların taşa ait olduğunu kanıtlamak çok güçtür. Kolelitiyazı ve dispepsisi olan hastaların yarısından fazlasında kolesistektomiden sonra sikâyetler aynı şekilde devam etmektedir. Dispepsi nedeniyle kolesistektomi kararı verirken dikkatli davranılması gerekir. Safra taşı olan kişide semptomların kesinlikle taşa ait olduğunu söylemek için biliyer kolik, akut kolesistit, ya da taşın koledoğa düşerek kolestaz oluşturması gerekir. Biliyer kolik ani ortaya çıkan, epigastrium ya da sağ üst kadranda lokalize olan, 15 dakikadan 6 saate kadar süren ağrıdır. Ağrı sol üst kadranda da olabilir. Sırta, skapulaya yayılabilir. Göğüse, boyun, omuz ve alt kadranlara yayılması nadirdir. Kronik kolesitit ise genellikle tekrarlayan biliyer kolik atakları ile seyreder. Safrakesesindeki taşın koledoğa düşmesi kolestaza neden olabilir.

Kolelitiyazlı vakalarda dispepsi bulunduğunda bunun izahı bazen ***biliyer diskinezi*** ile yapılmağa çalışılır. Gerçek biliyer diskinezide Oddi sfinkterinin foriksiyon bozukluğu ya da fibrozu söz konusu olabilir. Safra taşlarının zaman zaman koledoktan duodenuma düşmesi Oddi sfinkterinde fibroza neden olabilir. Ayrıca bu sfinkterin motilite bozukluğu ya da istirahat basıncının yüksekliği de söz konusu olabilir. Ancak bu çok sık rastlanan bir olay değildir. Biliyer diskinezi tanısı koyabilmek için ERCP ile Oddi sfinkterinin görüntülenmesi ve bu alandaki basıncın manometrik olarak ölçülmesi gerekir.

Postkolesistektomi Sendromları

Kolesistektomi sonrası safra yolları ile ilgili yakınmaların devam etmesine

veya kolesistektomi sonrası başka yakınmaların ortaya çıkmasına "postkolesistektomi sendromu" denilmektedir. Yakınmaların ameliyattan önce olduğu gibi devam etmesinin nedeni çoğu kez kolesistektominin gereksiz yere yapılmış olmasındandır. Yakınmaların nedeni reflü özofajiti, peptik ülser, pankreatit, ya da fonksiyonel bağırsak hastalıkları ile ilgilidir. Bu nedenle şikâyetler geçmemiş, bazen artmıştır.

Ameliyattan sonra koledokta taş kalması, striktür gelişmesi ve bunlarla ilgili problemler de postkolesisitektomi sendromu başlığı altında incelenmektedir. Ameliyat sonrası dönemde sarılığı gelişen, ya da ağrısı olan, alkalen fosfataz yüksekliği tespit edilen hastalarda bu olasılıklar akla gelmelidir. Bu durumlarda safra yollarının PTK ya da ERCP ile görüntülenmesi gerekir.

Ameliyat öncesi biliyer diskinezisi olan ve buna ait şikâyetleri ameliyat sonrası devam eden hastalar da olabilir. Bu konuya yukarıda değinilmiştir.

Karaciğer Hastalıkları

İştahsızlık, bulantı, şişkinlik, ekşime, geğirme gibi sindirim yakınmaları kronik karaciğer hastalıklarında sık rastlanabilen bulgulardır. Kronik karaciğer hastalıklarında peptik ülser görülme sıklığı normal popülasyondakinden çok fazladır. Ayrıca portal hipertansiyon gelişmiş ise buna bağlı olarak konjestif gastropatinin de gelişmesi söz konusudur (Bkz. Gastrit). Alkole bağlı karaciğer hastalıklarında ise reflü özofaji i, peptik ülser ve erozif-hemorajik gastrit gelişme olasılığı yüksektir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda karaciğer sirozlu hastaların yaklaşık dörtte birinde kolelitiyaz bulunduğu görülmüştür. Ancak zaman zaman karaciğer sirozlu hastalarda tüm bu dispepsi yapabilecek nedenler olmaksızın izah edilemeyen dispepsi, gaz şikâyetleri bulunabilir. Özellikle asit toplanması öncesi hastalarda aşırı gaz şikâyeti dikkat çekicidir. İzah edilemeyen dispepsisi olan hastada, hepatomegali ve/veya splenomegali, sarılık ya da hepatosellüler yetersizliğin periferik bulguları (palmer eritem, arteriyal örümcek, vb) mevcut ya da biokimyasal tetkiklerde transaminaz yükseklikleri, protrombin zamanında uzama, albuminde azalma, gama globulinde artma ve hipersplenizm bulguları var ise mutlaka kronik hepatit ve karaciğer sirozu akla gelmelidir.

Bazen akut viral hepatitlerde sarılık ortaya çıkmadan önce hasta, bulantı, kusma, şişkinlik, bazen ishal şikâyetlerinden yakınır. Bu daha çok HAV'a bağlı olan akut hepatitlerde görülür. Bu şikâyetler bazen sarılığı takiben daha birkaç ay devam edebilir.

Pankreas Hastalıkları

Akut **ve** ***kronik pankreatit*** vakalarında sıklıkla sindirim sistemi ile ilgili şikâyetler mevcuttur. Ayrıca bu hastalarda dispepsiye neden olabilecek diğer hastalıkların da varlığı söz konusudur. Akut pankeatitli vakalarda önemli oranda kolelitiyaz varlığı tespit edilir. Zaten pankreatitin nedeni de sıklıkla kolelitiyazdır. Kronik pankreatitli vakaların çoğunda alkolizm mev-

cuttur. Bu vakalarda alkolizmin özofagus, mide ve duodenumda oluşturabileceği dispepsi nedenleri yanında pankreas yetersizliğinin neden olabileceği maldigesyon da dispepsinin diğer bir nedeni olabilir.

İzah edilemeyen dispepsilerde *pankreas kanseri* de akla gelmelidir. Özellikle başlangıçta sinsi olan karın ağrısı sırta da yayılıyor ise pankreas kanserinden şüphelenmek için haklı gerekçeler var demektir. Tanıda sonografi bazen yardımcı olabilir. Şişmanlık, bağırsak gazlarının fazlalığı gibi nedenlerle sonografi yeterli olmuyor ise o zaman bilgisayarlı tomografi ile tetkik gereklidir.

Kolon Hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit ve Crohn hastalığı), infeksiyöz kolitler, kolon kanseri veya polipozisi ve kolon divertiküllerinde kolonlarla ilgili şikâyetler yanında dispepsi de bulunabilir. Özellikle sağ kolon tümörlerinde uzun süre dispepsi ve bazen anemi ile ilgili şikâyetler dışında bir bulgu yoktur. Sigmoid tümörleri ve divertikülüziste de bazen dispepsi bulunabilir. Bu hastalıkların tanısında anamnez verileri yanında fizik muayene ve basit laboratuvar bulguları gerekli ipuçları verir. Gerektiğinde lavman opakla kolon tetkiki, daha iyisi kolonoskopik tetkik tanıyı doğrulayacaktır.

İrritabl Bağırsak Sendromu

Bazı yazarlara göre gerçek anlamda dispepsi üst batını ilgilendiren semptom ya da semptomlar topluluğudur. Bu nedenle dispepsi tanısı için irritabl bağırsak sendromu (İBS) ekarte edilmelidir. Ancak tipik İBS semptomları (Bkz. Karın ağrıları) olan hastaların bir grubunda üst batını ilgilendiren semptomların (erken doyma, bulantı, kusma, geğirti, reflü gibi) bulunduğu da bir gerçektir. Bu hastalarda İBS'na eşlik eden üst batınla ilgili organik bir hastalığın (peptik ülser, ca, reflü özofajiti) olup olmadığının araştırılması önem kazanmaktadır.

İlâçlar

İlâçlara, özellikle non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) bağlı olarak üst gastrointestinal sistemde patolojilerin gelişebileceği ve bunların dispepsiye neden olabileceği gastrit ve gastrointestinal sistem kanamaları bölümünde anlatılmıştı. Ancak bazen ilâçlardan sonra dispepsisi gelişen hastalarda özellikle NSAİİ kullanımı sırasında üst gastrointestinal sistemde endoskopik olarak patoloji tespit edilememekte, ancak dışkıda gizli kanın varlığı tespit edilmektedir. Bu hastalarda ilacın ince veya kalınbağırsakta lezyonlara neden olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca bazı ilâçlar gastrointestinal motilite üzerine etkide bulunabilirler (örneğin eritromisinin bağırsak hareketlerini arttırması gibi).

Tekrarlayan Apandisit

Tekrarlayan akut apandisitte, krizler sırasında olduğu gibi, bazen krizler arasında da dispeptik sikâyetler (şişkinlik, mide ağrıları, hazımsızlık, gaz,

vb.) bulunabilir. Patologlar "kronik apandisit" tanısını kabul etmemektedirler. Ancak bu hastaların bir kısmında şikâyetler apendektomiden sonra geçer. Bunun nedeni muhtemelen hastlarda ameliyatın oluşturabileceği psikolojik etkidir.

Genital Organ Hastalıkları

Kadınlarda genital hastalıklar da sindirim bozuklukları nedenlerindendir. Dispepsi için organik bir neden bulunamayan hastalarda şikâyetlerin nedeninin fonksiyonel olduğu karar vermeden önce jinekolojik muayenenin yapılması da ihmal edilmemelidir.

Böbrek Hastalıkları

Böbrek hastalıklarında, özellikle hidronefrozda, üremide dispepsi sıktır. Üremik gastritten ötürü iştahsızlık, bulantı, kusma bulunur. Üremisi olan hastalarda üreminin nedeni bazen prostat hipertrofisi ya da tümörüdür. Bu nedenle üremik erkek hastalarda prostat muayenesi ihmal edilmemelidir.

III. AEROFAJİ

Karında gaz bölümünde anlatılacak olan aerofajide geğirme ve diğer dispepsi şikâyetleri sık olarak bulunur. Aerofajinin nedeni sıklıkla psikojeniktir. Hastaların farkında olmadan yuttukları havanın midede birikmesi şikâyetlere neden olur ve hasta geğirmekle rahatladığını ifade eder. Aslında yemek ya da içmekle yutulan hava normal yutkunma sırasında olan bir olayın abartılı şeklidir. Sigara icmek. acele yemek yemek aerofajiyi kolaylaştıran başlıca faktörlerdir.

IV. DİĞER HASTALIKLARDA DİSPEPSİ

Gebelik

Gebeliğin ilk üç ayında bulantı, kusma ve şişkinlik gibi şikâyetler sıklıkla görülür. Bazen farkına varılmayan gebeliklerde bunlar ilk belirtiler olabilir. Son üç ayda ise gastroözofageal reflü önemli bir sorun olabilir. Bu, gebeliğin sona ermesi ile son bulur. Reflünün nedeni, hem karın içi basıncın artması, hem de hormonal değişikliklere bağlı olarak alt özofagus sfinkterinde basıncın düşmesidir.

Konjestif Kalp Yetersizliği

Gerek mide mukozasındaki, gerekse karaciğerdeki konjestiyona bağlı olarak konjestif kalp yetersizliği bulunan hastalarda dispepsi şikâyetleri var olabilir. Dijital preparatları da dispepsiyi arttıran bir faktördür.

Koroner Yetersizliği

Koroner yetersizliği olan hastalarda dispeptik şikâyetler sıktır. Efor sırasında retrosternal ağrı ile birlikte veya ağrı olmaksızın midede şişkinlik hissi,

gaz çıkarma ile rahatlama olabilir. Hasta gaz çıkardığında rahatladığını ifade eder ve genellikle şikâyetlerinin mide ile ilgili olduğunu sanır. Kırk yaşını geçmiş, risk faktörleri olan, sigara içen, özellikle erkek hastada koronerlerin incelenmesi gereklidir.

Akciğer Tüberkülozu

Aktif dönemde mide şikâyetleri sıktır. Çarpıntı da bulunabilir. Subfebril ateşi fark etmeyen ve öksürüğünü sigaradan sanan tüberkülozlu hastalar bazen mide yakınmaları ile hekime müracaat ederler. İştahsızlık, bulantı, kusma sık rastlanılabilen semptomlardır.

Anemi

Seyrek rastlanılan pernisiöz anemide, anasiditeden ötürü hazımsızlık yakınmaları sıktır. Demir eksikliği anemisinde de dispepsi bulunabilir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kronik obstrüktif akciğer hastalarında dispeptik şikâyetler sıktır. Bu hastalarda hiatus hernisi ve gastro-özofageal reflü hastalığı sık rastlanan bir bulgudur. Bronşial astımı olan hastaların bir kısmında reflü etyolojik bir faktör olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu konu gastro-özofageal reflü hastalığı bölümünde tartışılmıştır. Amfizemli hastalarda ise özellikle karında şişkinlik sık rastlanan bir şikâyettir.

Migren

Periyodik migren krizleri olanlarda, krizlerde artmak üzere, dispeptik yakınmalar bulunabilir. Krizler sırasında bulantı ve kusmanın bulunması ise hastalığın karakteristiklerindendir.

Diyabet

Diyabetik hastalarda gelişen otonom nöropati gastropareziye neden olabilir. Buna bağlı olarak hastalar bulantı, kusma, erken doyma ve şişkinlikten yakınabilirler. Bu konu, gastroparezi bölümünde detaylı olarak anlatılmıştır.

V. FONKSİYONEL DİSPEPSİLER

Dispepsisi olan hastaların önemli bir kısmında günümüzde mevcut olan tüm detaylı tetkilere rağmen organik bir patoloji tespit edilemez. Bu hastalarda dispepsinin fonksiyonel olduğuna karar verilir. Dispepsiden yakınarak gelen iki hastadan birinde organik bir hastalık söz konusu ise, diğerinde olay sadece fonksiyoneldir.

Günümüzde fonksiyonel dispepsilerin değişik alt grupları olmasına karşın sanırız en uygun sınıflama: 1. Ülsere benzer dispepsi (*Ulcer-like dyspepsia*), 2. Reflüye benzer dispepsi (*Reflux like dyspepsia*), 3. Motilite bozukluğu benzeri dispepsi (*Dysmotility-like dyspepsia*) ve 4. Non-spesifik dispepsi

şeklinde yapılanmıdır. Ayrıca bunların bir arada olması da mümkündür. Birincide anamnez tipik peptik ülser düşündürdüğü halde endoskopik olarak peptik ülser tespit edilemez. İkincide ise semptomatoloji gastroözofageal reflü hastalığını düşündürmekte, ancak bu kanıtlanamamaktadır. Üçüncü grupta ise hastalarda erken doyma, bulantı gibi mide boşalmasındaki güçlüğü düşündürür semptomlar ön plandadır. Ancak bu gruptaki hastalarda genellikle mide motilite çalışmasını yeterli şekilde yapmak mümkün olamamaktadır.

Dispepsisi olan hastaların bir kısmında dispepsinin nedeni diyetle ilgilidir. Başta aşırı alkol alınması olmak üzere sindirilmesi güç yiyecekler (fazla yağlı yiyecekler, kızartmalar, baklagiller, ağır tatlılar, vb), düzensiz yemek, çok yemek, acele yemek, dişsizlikten ötürü çiğnemeden yutmak, yemek aralarında birşeyler atıştırmak, fazla sigara ve kahve içmek, yemekle birlikte fazla miktarda gazlı içecekler içmek (bira, vb), fermente olmuş besinler (turşu, şarap, vb.), fazla ilaç almak, dispepsi nedeni olabilir. Bu hastaların bir kısmında gastrit gelişimi de söz konusu olabilir.

Fazla yağlı yiyecekler dispepsiye neden olabilir. Yağlar mideyi geç terk ederler. Ayrıca yağlı mide muhtevasının duodenuma ulaşması ile duodenumdan çıkan peptidler mide motilitesini azaltır ve mide boşalmasını geciktirir. Mide boşalması üzerine etkili olan ve dikkat edilmeyen bir konu da sigaradır. Bir tek sigaranın bile mide boşalmasını yavaşlattığı gösterilmiştir.

Kronik kabızlığı olanlarda da fonksiyonel dispepsi bulunur.

Fonksiyonel dispepsili hastaların bir kısmında besinlere karşı tahammülsüzlük (intolerans), ya da besin allerjisi söz konusudur. Belirli yiyeceklerin şikâyetlere yol açtığını hasta fark edebilir ise teşhis kolaydır. Yumurta, balık ve diğer deniz ürünleri nisbeten seyrek yenen yiyecekler olduğundan bunların tesbiti kolaydır. Ancak ekmek, pirinç, domates, süt gibi her gün yenebilen besinlerin yaptıkları intoleransı fark etmek güçtür. Teşhis için dikkatli bir anamnez ve hastanın sabırlı gözlemi gereklidir. Tanıda deri testlerinin bir değeri yoktur. Şüphe edilen yiyeceğin yenmemesi halinde semptomların kaybolması ve yendiğinde tekrar başlaması karakteristiktir.

Geniş bir grup hastada şikâyetleri izah edebilecek hiçbir durum tespit edilemez. Radyoloji, ultrasonografi, endoskopi sonuç vermez. Bu arada ultrasonografide tespit edilebilecek bir taş, hekim açısından problem oluşturabilir. Bu durumda dispeptik şikâyetleri taşa bağlamak güç olabilir (bu konu yukarıda safra taşı bölümünde tartışılmıştır). Hastaların şikâyetleri ruhsal durumları ile çok yakından ilişkilidir. Hasta neşeli günlerinde, işlerinin iyi gittiği zamanlarda, tatil veya geziye çıktığında yakınmalarını tamamen unutur. Gastrointestinal nöroz olarak da adlandırılabilen bir grup hasta, yakınmaları nedeniyle hekim hekim dolaşır. Hekime, yakınmalarını not ettikleri liste ile müracaat ederler *(Liste belirtisi)*.

ÖZET

DİSPEPSİ

I. ÜST SİNDİRİM SİSTEMİ HASTALIKLARINDA DİSPEPSİ

Peptik ülser
Gastroözofageal reflü hastalığı-reflü özofajiti
Hiatus hernisi
Mide kanseri
Gastritler
Kaskad mide
Pilor stenozu-mide çıkış yolu obstrüksiyonu
Gastroparezi
Mide ptozu
Mide mukozasının duodenuma prolapsusu
Postgastrektomi sendromları

II. DİĞER KARIN ORGAN HASTALIKLARINDA DİSPEPSİ

Safra taşı
Post kolesistektomi sendromları
Karaciğer hastalıkları
Pankreas hastalıkları
Kolon hastalıkları
İrritabl bağırsak sendromu
İlâçlar
Tekrarlayan apandisit
Genital organ hastalıkları
Böbrek hastalıkları

III. AEROFAJİ

IV. DİĞER HASTALIKLARDA DİSPEPSİ

Gebelik
Konjestif kalp yetersizliği
Koroner yetersizliği
Akciğer tüberkülozu
Anemi
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Migren
Diyabet

V. FONKSİYONEL DİSPEPSİ

Ülser benzeri dispepsi
Reflü benzeri dispepsi
Motilite bozukluğu benzeri dispepsi
Non-spesifik dispepsi

HEMATEMEZ, MELENA VE HEMATOKEZİ
(Sindirim Sistemi Kanamaları)

Prof. Dr. Zeynel MUNGAN

Hematemez kan kusmadır. Hematenez üst gastrointestinal sistemin (GİS), yani Treitz ligamanına kadar olan bölgenin kanamasını gösterir. Kanama özofagustan ise genellikle kırmızı renkli, mide ve duodenumdan ise o zaman kahve telvesi görünümündedir. Bunun nedeni kanın mide asidi ile temas etmesi sonucu parçalanan eritrositler içindeki hemoglobinden demir bileşiklerinin oluşmasıdır. Mide ve duodenumdan olan kanamalarda kan mide muhtevası ile karıştığından kanama fazla imiş gibi görülür. Özofagustan aşağıya inildikçe kanamalarda hematemez görülme olasılığı azalmaktadır. Duodenumdan olan kanamada hematemez olabilmesi için kanın önce mideye reflü olması gerekir. Treitz ligamanının altındaki bölgeden olan kanamanın ağızdan gelmesi pratik olarak pek mümkün değildir. Bunun olabilmesi için bağırsak tıkanması olan bir kişide kanamanın olması, incebağırsak veya kolondan mideye fistülün olması gerekmektedir. Hematemez tanımlayan bir hastada kusmuğa kırmızı renk verebilecek besinlerin (Ör: ketçap, domates suyu, kırmızı biber, pancar, kırmızı şarap gibi) alınıp alınmadığını sormak gerekebilir.

Melena, sindirilmiş kan ile karışık dışkı demektir. Kesin melena diyebilmek için dışkının katran gibi parlak, siyah renkli, çamur kıvamında, yapışkan, pis kokulu olması gerekir. Bunun dışındaki siyah renkil dışkılamada melena tanısı kuşku ile konulmalıdır. Bizmut, demir, kömür tozu ihtiva eden ilaçlar ile pancar, ıspanak, kara dut, meyan kökü gibi besinlerin de dışkıyı siyah ya da siyaha benzer renge boyadığını unutmamak gerekir. Kıvamlı, siyah renkli dışkının kanamaya ait olabilmesi için ya kanama miktarının çok az olması, ya da aşikâr melenayı takip eden günlerde olması gerekir. Melena özofagus, mide, incebağırsaklar ile sağ kolondan olan kanamalarda görülebilir. Üst GİS kanamalarında kanın asid ile etkileşmesi, alt GİS kanamalarında ise hemoglobinden bakteriler tarafından demir bileşiklerinin oluşturulması siyah renkten sorumludur. Melena olabilmesi için mide-bağırsak lumeni içine 50-100 mL kanamanın olması gerekir. Bu miktarın altındaki kanamalarda melena görünümü oluşamaz.

Anüsten kırmızı kan gelmesine ise ***hematokezi, rektoraji, proktoraji veya rektal kanama*** denilmektedir. Hematokezi genellikle sol kolon ile rektum ve anüsten olan kanamayı gösterir. Ancak hematokezinin tüm GİS kanamalarından da olabileceğini unutmamak gerekir. Proksimale çıktıkça bu olasılık azalır. Üst GİS kanamalarında hemotokezinin görülebilmesi için kanama miktarının fazla olması ve bağırsak hareketlerinin artması gerekir. Genellikle 1000 mL yi geçen üst GİS kanamalarında hematokezi görülür. Kanama miktarının fazlalığı zaten bağırsak hareketlerini arttırmaktadır.

Okült (gizli) kanamada kan kaybı azdır. Genellikle uzun süre devam eden gizli kanaması olan kişi hekime kanama değil, anemi semptomları ile müracat eder. Okült kanama daha sıklıkla kolonlar ile ilgili olmakla birlikte GİS'in herhangi bir bölümünü ilgilendirebilir.

Hematemez ve/veya melena, ya da hematokezi ile müracaat eden hastada gerek klinik bulgular, gerekse de acil hekimlik bakımından yapılacak şeyler aynıdır. Gastrointestinal sistem kanamalı hastanın kliniği diğer sistem kanamalarında görülenlere benzer. Kanamanın miktarı ile ilişkili olarak hasta terli, soluk, halsiz, ya da baygın olabilir. Bu konu aşağıdaki paragraflarda da anlatılacaktır. Kan basıncı düşmüştür. Taşikardi mevcuttur. Gastrointestinal sistem kanamalarından sonra birkaç gün süren ateş olabilir. Bu ateşin nedeni bugün için tam bilinmemektedir. Kanamayı takip eden ilk saatlerde bakılan hemoglobin ve hematokrit değerleri gerçek kanama miktarını yansıtmaz. Ancak 24 saat sonraki değerler gerçek kayıp hakkında bilgi verebilir. Kanamayı izleyen saatlerde lökositoz ve trombositoz görülür. Kanama durunca da normal değerlere ulaşırlar. Lökositozun devamı, lökositoz yapabilecek başka bir neden yoksa kanamanın devam etmekte olduğunu göstermesi açısından değerlidir. Kanamanın üst gastrointestinal sistemden mi, yoksa alt gastrointestinal sistemden mi oldığunu ayırt etmek ilk saatlerde önemli değildir. Ancak hastanın genel durumu düzeltilip hayatta kalması sağlandıktan sonra uygulanacak tedavi açısından önem kazanabilir. Klinik olarak hematemezi olan hastada kanamanın üst GİSe ait olduğu aşikârdır. Ancak melena veya hematokezi varsa bu ayırım kolay olmayabilir. Hastaya takılacak nazogastrik sondadan kan gelmesi üst GİS kanamasını gösterir, ancak kanın gelmeyişi üst GİS kanamasını reddettirmez. Çünkü üst GİS kanamalarının ülkemizde yaklaşık olarak %50sinden neden duodenum ülseridir. Duodenum ülseri kanamasında midede kanın bulunabilmesi için duodenumdan mideye reflü olası gerekir ki bu da her zaman olmaz. Böbrek yetersizliği olmayan hastada kan üre ve kreatinin seviyeleri üst-alt GİS kanaması ayırımında yardımcı olur. Normal ya da normale yakın kreatinin seviyesi yanında üremin yüksek olması üst GİS kanamasını düşündürür ve bağırsaklardan 1000 mL nin üstünde kanın kaybedildiğini gösterir. Tipik olarak kan üresi kanamanın başlamasını takip eden 24-48 saat içinde %80 mg ı geçebilir. Hayvan çalışmaları üre yükselmesinin nedeninin hem hipovolemi.

hem de bağırsaklardan artan protein emilimi ile ilgili olduğunu göstermektedir. Kanama durdukları sonra üre seviyesinin 24 saatten fazla sürmesi yeterli volüm replasmanının yapılmadığını gösterir. Ayırımda yardımcı olabilecek bir diğer bulgu da bağırsak hareketleridir. Üst GİS kanamalarında kanın irritasyonuna bağlı olarak bağırsak hareketleri artmıştır.

ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI

Üst GİS kanamaları, sık rastlanan, ölümle sonlanabilen ve acil hekimliğin tıbbi-cerrahi işbirliğini gerektiren en önemli konularından biridir. Tanı koyma, tedavi ve hasta bakımındaki çok önemli ilerlemelere rağmen günümüzde üst GİS kanaması ile acil polikliniklere müracaat eden hastaların yaklaşık %10u kaybedilmektedir. Ölüm oranı yaşla yakından ilişkilidir. Üst GİS kanamalarında normalite 60 yaşın altında %8 iken bu oran 60 yaşın üstünde %13e çıkmaktadır.

Üst GİS kanaması olan hasta acil polikliniğe hematemez, melena, nadiren de hematokezi ile müracaat edebilir. Bazen de hasta bu semptomları tanımlayamaz; çünkü şok halinde getirilmiş olabilir. Geceleyin tuvalete kalkan ve bu arada gözü kararıp düşen hasta anamnezi nadir değilidr. Hipovolemik şok nedeniyle iskemik kalp hastalığı olanlarda anjina, miyokard infarktüsü, ya da aritmi; aterosklerozlu yaşlı hastada serebral iskemi nedeniyle mental konfüzyon ön planda olabilir. Karaciğer sirozu olan hastada kanama sonrası asit, ensefalopati gibi dekompansasyon bulguları ortaya çıkabilir. Hasta koma nedeniyle acil polikliniğe getirilebilir.

Acil polikliniğe değişik belirti ve bulgularla getirilebilecek olan kanamalı hastada hekimin ilk yapması gereken, hastayı genel tedbirler ile hayatta tutmağe çalışmaktır. Hastaların %80-85 inde basit genel tedbirler ile kanama durur. Geri kalan %15-20 sinde ise kanama devam eder ya da tekrarlar. Bu hastalar ise %40-50 si kanama ya da altta yatan başka hastalıkları nedeniyle kaybedilirler. Hekim problem çıkarabilecek olan riskli hatayı ayırt edebilmelidir. Çünkü GİS kanamasında kritik dönem olan ilk 48 saatte problem çıkaran vakalar genellikle riskli hastalardı.

Hangi hasta risk grubundadır?

- 60 yaşın üstünde,
- İlk şikâyeti hematemez olan
- İlave hastalığı olan,
- Daha önce cerrahi girisim geçiren,
- Hipotansiyonu, taşikardisi ve Tilt testi pozitif olan,
- İlk 48 saatte kanaması tekrarlayan,
- Kronik mide ülseri olduğu bilinen,

- Hematokezi tanımlayan,
- Varis kanaması geçiren,
- Transfüzyon gerektiren,
- Endoskopisinde yeni geçirilmiş kanama bulguları bulunan hastalar riskli-

dir.

- Kan teminindeki güçlük nedeniyle zor bulunan kan grubu olan hastaları da ülkemiz koşullarında riskli kabul edilmelidir.

Kanamanın miktarını gösteren işaretler nelerdir?

Toplam kan volümünü 5 litre kabul ettiğimizde kanının %10 unu, yani 500 mL sini kaybeden hastada bazen vagal senkop görülebilir. Yüzde 20 kayıpta efor sonrası taşikardi, %30 kayıpta ayağa kalkınca hipotansiyon, %40 kayıpta sırtüstü yatarken hipotansiyon ve taşikardi, %50 kayıpta ise ciddi şok ve ölüm görülür.

Kanama devam ediyor mu?

- Nazogastrik tüpten ilk 48 saatte kırmızı kan aspire edilmesi,
- Sıvı replasmanı ve kan transfüzyonuna rağmen santral venöz basıncın normal seviyede (4-8 cm su) tutulamaması
- Sırt üstü yatan hastanın 2-3 dakika oturur duruma getirilmesi ile nabız dakika sayısının 20 den fazla artması, göz kararması, fenalık hissi tanımlaması ve sistolik tansiyonunun 15 mm Hg dan fazla düsmesi (Tilt testi) kanamanın devam ettiğini gösterir.
- Hematokrit değeri, özellikle ilk 24 saatte hastanın gerçek kan kaybını göstermez. Bu nedenle hastanın hematokrit ile takibi yanıltıcı olabilir. Beta bloker kullanmakta olan hastada nabız sayısının yanıltıcı olarak düşük olabileceği de unutulmamalıdır.

Hasta nereden kanıyor?

Bu konuda anamnez ve fizik muayene önemli ipuçları verebilir. Hasta kanama öncesinde epigastrik bölgede yemekle ya da antasid ile geçen ağrı tanımlıyor ise peptik ülser, yoğun alkol alımı veya non-steroid antiinflamatuvar ilaç anamnezi mevcut ise erozif-hemorajik gastrit düşünülmelidir. Büyük cerrahi girişim, ağır yanık, kafa travması gibi stres nedenleriyle karşı karşıya olan kişide yine erozif gastrit düşünülür. Yoğun alkol alımına veya başka nedene bağlı sürekli bulantı, kusma ve öğürtüsü olan hastada Mallory-Weiss sendromu, dudaklarında telanjiektazileri ve aile anamnezinde sık burun kanaması olan kişide Osler-Weber-Rendu hastalığı akla gelmelidir. Aort anevrizması nedeniyle cerrahi müdahale geçiren kişide melena görüldüğünde aortoenterik fistül olabileceği hatırlanmalıdır. Ciltte peteşileri ve üremik *"frost"*u olan kronik böbrek yetersizlikli hastada arteriovenöz malformasyon (AVM)

akla gelmelidir. Çünkü bu hastalarda AVM sıktır. Karaciğer sirozu olan hastalarda varis kanaması ön planda düşünülür ise de bazı çalışmalarda sirozlu hastalarda %40-50 oranında varis dışı kanama olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmalarımızda sirozlu hastaların ortalama %15 inde peptik ülserin varlığı tespit edilmiştir.

Ülkemizde yapılan değişik çalışmaların ortalamalarına göre üst GİS kanaması geçiren kişilerde kanama nedeni %60 peptik ülser (%50 duodenum ve %10 mide ülseri), %15 erozif gastrit veya duodenit, %10 varis ve %15 diğer nedenlerdir. Diğer nedenler içinde sıklık sırasına göre Mallory-Weiss sendromu, özofajit, tümörler, AVM ve diğer nadir nedenler sayılabilir.

Hangi tanı yöntemi tercih edilmelidir?

Günümüzde üst GİS kanamasında kesin tanı için ilk yapılması gereken şeyin endoskopi olduğu kabul edilmektedir. Endoskopi mümkün olduğunca erken yapılmalıdır. Endoskopi ile %90 oranında kesin tanı konulurken bu oran radyoloji için %30-50dir. Radyoloji ile birden fazla kanama yapabilecek lezyon tespit edildiğinde hangisinin kanadığına karar verilemez. Radyolojik inceleme ile ilgili yüzeysel, mukozal lezyonların tanısı mümkün değildir (Ör: Mallory-Weiss sendromu, AVM, gastrit). Ayrıca endoskopi tanı koyma yanında tedavi imkanı da sağlayabilir. Bu nedenle endoskopi olanağı olan yerde, bu olanak en erken dönemde kullanılmalıdır. Ancak endoskopinin mümkün olmadığı yerde sulandırılmış baryum ile yapılan üst sindirim sistemi radyolojik incelemesi yapılabilir. Bu yöntemin akut kanama sırasında da uygulanması mümkündür.

ÜST GİS KANAMA NEDENLERİ

Peptik Ülser

Ülkemizde akut üst GİS kanamalarının yaklaşık %60 ının nedeni peptik ülserdir. Peptik ülser kanamalarının ise %80-85 inin nedeni duodenum ülseridir. Bu nedenle üst GİS kanaması ile karşılaşıldığında kanamanın %50 olasılıkla duodenum ülserinden olduğu düşünülmelidir. Peptik ülser kanamasında %20 melena, %30 hematemez %50 sinde ise hem melena, hem de hematemez görülür. Vakaların ancak %5 inde hematokezi görülür. Ülkemizdeki çalışmalar, peptik ülser kanamalarının en fazla nisan, mayıs, ekim ve kasım aylarında olduğunu göstermektedir. Ülkemizde kanamaya etkili bir faktör de oruçtur. Yapılan çalışmalar ramazan ayında peptik ülser kanamasının aşikâr olarak arttığını göstermektedir.

Peptik ülser kanaması %80 oranında kendiliğinden durur. Geriye kalanı ya tekrar kanar, ya cerrahi müdahale gerektirir, ya da kaybedilir. Tıbbın her dalındaki çok hızlı gelişmelere rağmen son 30 yıl içinde peptik ülser kanaması olan hastaların % 6-7 olan mortalite oranı değişmemiştir. Bunun en

önemli nedeni tüm dünyada ortalama yaşam süresi uzamasıdır. Mortalite oranı bir çalışmada 60 yasın üstünde %10 olarak bulunur iken bu oran 60 yaşın altında %0.5 olarak tespit edilmiştir. Yaş ilerledikçe peptik ülser ile birlikte olabilecek yandaş hastalıklar da artmaktadır. Kaybedilen hastaların bir kısmında ölüm nedeni böbrek, kalp, ya da akciğer gibi organlardaki yandaş hastalığın dekompansasyonudur.

Peptik ülser kanaması geçiren hastaların üçte biri 5 yıl içinde tekrar kanamaktadır. Bu nedenle nüksü önlemek için risk oluşturan faktörlerin ortadan kaldırılması önem kazanmaktadır. Günümüzde risk faktörü olarak *Helicobacter pylori*'nin varlığı ve hiperasidite sorumlu tutulmaktadır. Aspirin ve NSAİİ'ler ister oral, ister parenteral yolla verilsin. midedeki prostaglandin E_2 sentezini inhibe ederek midenin koruyucu faktörlerini ortadan kaldırırlar. Aspirinin tamponlanması akut mukozal lezyon oluşturucu etkisini ortadan kaldırma-maktadır. Prostaglandin sentezinin inhibe edilmesi mide mukozasını asid ve peptik aktiviteye karşı koruyucu olan bikarbonat ve mukus salgılanmasının ve mide kan akımının azalmasına neden olur. Ayrıca NSAİİ'ler mide asidinde de hafif artışa neden olabilirler. NSAİİ'ın kanama riskini arttırıcı etkisi genellikle ilacın kullanımının ilk birinci ayında daha fazladır. Kanama yapıcı etki doz ile ilişkili bulunmuştur. Son yapılan çalışmalar günlük 100 mg lık aspirin alındığında, kullanımının trombosit tromboksan B_2 sentezini azalttığı, ancak gastrik prostaglandin E_2 sentezini azaltmadığı ve dolayısıyla mide hasarına neden olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle kardiak nedenle aspirin özellikle peptik ülser anamnezi olan hastalarda, çok düşük dozlarda kullanılmalıdır. Kortikosteroidler peptik ülser gelişimi, ya da kanama komplikasyonu gelişmesinde etkili değildir. Ancak NSAİİ ile birlikte kullanıldığında NSAİİ'ın gastrointestinal komplikasyon oluşturma riski NSAİİ'ın tek başına kullanılmasından daha fazla olmaktadır. *Helicobacter pylori* konusu detaylı olarak dispepsi bölümünde anlatılmıştır.

Akut Erozif Gastrit ve Duodenit

Akut üst GİS kanamalarının tanısında gastroskopinin giderek artan oranda kullanılması ile erozif lezyonların tanınması oranını da artmaktadır. Günümüzde batı toplumlarında üst GİS kanamalarının %25-40 ında etiyolojinin erozif lezyonlara bağlı olduğu görülmektedir. Ülkemizde ise bu oran %10-15 oranında bulunmaktadır. Bu fark ülkemizde NSAİİ ın kullanımının henüz batı toplumlarındaki kadar yaygın olmayışı ile kısmen izah edilebilir.

Akut erozif lezyonlar denildiğinde ilaç, alkol ya da çeşitli streslere bağlı olarak mide ve duodenum mukozasında oluşan yüzeysel lezyonlar anlaşılmaktadır. Bu lezyonlar, ya mukozadan noktalar şeklinde kanamalar, ya da muskularis mukozayı geçmeyen doku kaybı şeklinde lezyonlar (erozyonlar)dır. Bu lezyonlar genellikle 5 mm den küçüktür. Endoskopide bu lezyonlar yanında mukozanın ödemli ve hiperemik olduğu görülür.

Yanık, kafa travması, serebrovasküler olaylar, ağır infeksiyonlar, solunum yetersizliği, ilaçlar ve alkol alımı ile birlikte sorumlu faktörler olarak bildirilmiştir. Yanıklarda oluşan ve ***Curling ülseri*** denilen durumda fundus ve duodenumda lezyonlar oluşabilmektedir. İntrakranial olaylarda görülen ve ***Cushing ülserleri*** diye adlandırılan mide lezyonları büyük erozyonlar olup gerçek mide ülserlerine benzemektedir. Erozyonlu hastalar genellikle yoğun bakım ünitelerinde bulunan ve ciddi hastalıklar ile komplikasyonları olan kişilerdir. Bu hastalarda mortalite oranı yüksektir. Kanama şikayeti ile hastaneye baş vuran kişilerde ise tablo genellikle daha hafiftir ve prognoz da daha iyidir.

Çeşitli streslerde her ne kadar asid salınımı hafif artmakta ise de lezyon gelişimi ve kanama bununla ilgili değildir. Ülser kanamalarında da belirtildiği gibi, asıl önemli etken mideyi aside karşı koruyucu olan faktörlerin ortadan kalkmasıdır. Bir diğer faktör de mide kanlanmasıdır. Aspirin ve diğer NSAİİ'ın prostaglandin sentezini azaltması mide kanlanmasını azaltmaktadır. İlaç dışı nedenlerde de oluşabilen mide iskemisi de mide mukozasında hasara neden olabilir.

Gerek alkol, gerekse de aspirin ve diğer NSAİİ'ne bağlı kanamalar genellikle akut alımlarda daha çok söz konusu olmaktadır. Çünkü mide mukozası hem alkol, hem de NSAİİ için adaptasyon göstermektedir. NSAİİ'a bağlı kanama oluşmasında bazı risk faktörleri de mevcuttur. Altmış yaşın üzerinde olmak, NSAİİ ile birlikte alkol almak, sigara içmek, birden fazla NSAİİ birlikte ya da yüksek dozda kullanmak, NSAİİ ile birlikte kortikosteroid almak risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Her bir faktörünün katkı oranını ayrı ayrı hesaplamak güç ise de, iki faktörün bulunduğu kişide risk faktörü olmayan kişiye oranla 2-3 kat daha fazla ülser-erozyon gelişme şansızlığının olduğu gösterilmiştir. Dört faktörün aynı kişide bulunması ise gastroduodenal lezyon gelişme riskini çok arttırmaktadır. NSAİİ kullanan hastalardaki diğer bir önemli konu da bu ilaçların analjezik etkileridir. Bu ilaçlara bağlı lezyonlarda epigastrik ağrı olmayabilir. Sıklıkla ilk semptom kanama olmaktadır. Bunda NSAİİ'nin analjezik etkisi rol oynamaktadır. Bu nedenle özellikle risk faktörü olan hastalarda NSAİİ kullanımı sırasında kanama yönünden uyanık olmak gerekir. Ayrıca yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar ile birden fazla risk faktörü bulunan ve NSAİİ kullanımı gereken hastalarda bu gastroduodenal erozyonların ve bunlara bağlı kanamaların gelişmemesi için profilaktik tedavi gerekebilir.

Reflü Özofajiti

Gastroözofageal reflü, korozif maddelerin yanlışlıkla ya da intihar amacıyla içilmesi veya bazı ilâçlar, özofagusta mukoza hasarına, ülserasyona ve özofajite neden olabilmektedir. Bu konular disfaji bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Değişik nedenlere bağlı olarak gelişmiş özofajitlerde kanama

komplikasyonu da olabilmektedir. Akut üst GİS kanaması etyolojisinde özofajitin rastlanma sıklığı %3 ila 5 arasında değişmektedir (en sık reflü özofajiti).

Hiatus Hernisi

Hiatus hernisinin, reflü özofajiti olmadan, tek başına aşikâr kanamaya neden olması nadirdir. Bu nedenle hiatus hernisine bağlı kanama reflü özafajiti konusu ile birlikte değerlendirilmelidir. Gizli kanama nedeni olarak birçok kitapta hiatus hernisi sorumlu tutulmaktadır. Sanırız bu reflü özofajiti konusunun çok iyi bilinmediği ve endokopinin yaygın olarak kullanılmadığı dönemlere ait bilgi olmalıdır.

Özofagus Varisi

Özofagus varis kanaması mortalitesi çok yüksek olan ve genellikle kendini aşikâr hematemez ile gösteren bir durumdur. Özofagus varis kanaması ülkemizde üst GİS kanamalarının %10 undan sorumludur.

Değişik intra ve ekstrahepatik nedenlere bağlı olarak gelişen portal hipertansiyonda, portal kan akımı önünde bir engel olduğundan, portal sistemdeki kan karaciğere uğramadan değişik yollardan inferior ve superior vena kava sistemlerine ulaşmağa çalışır. Bu amaçla portal sistemdeki kan fetal hayattan kalan kollateral yolları ile kaval sisteme, oradan da kalbe ulaşır. Bu kollaterallar içinde klinik olarak en önemli olan gastroözofageal bileşkedeki koroner venin azigos sistemine ulaşmak için oluşturduğu özofageal ve gastrik venler kanalıyla olanıdır. Portal kanın bu yola kanalize olması ve oluşan varisler içindeki yüksek basınç her an üst GİS kanamasına neden olabilir. Portal hipertansiyon nedenleri içinde en sık rastlananı, erişkinde karaciğer sirozu, çocukluk çağında ise portal ven trombozudur. Karaciğer sirozu olan hastaların yaklaşık %90 ında özofagus varisi mevcuttur. Varislerden kanama riski varislerin derecesi ile ilişkilidir. Varis tanısı konulan hastaların yarısı tanı konulduktan sonraki 2 yıl içinde kanar. Varis kanaması mortalitesi yüksek olan bir durumdur. Varis kanaması geçiren hastada mortalite oranı %30 civarındadır. Bu hastalarda kanamanın tekrarlama riski ise %50-70 oranında bulunmuştur. Bu nedenle üst GİS kanamalı hastada varis kanamasını düşündüren yukarıda belirttiğimiz klinik bulgular mevcut ise aksi kanıtlanıncaya kadar kanamanın varisten olduğu düşünülmelidir. Portal hipertansiyonlu hastada varis en sıklıkla özofagusta olmakla birlikte gastrointestinal traktüsün herhangi bir yerinde de olabilir. Özofagustan sonra en sık rastlanılan ***mide varisleridir***. Bu varisler özofagus varisi ile birlikte ya da ondan ayrı kanayabilir. Mide varisleri midenin her bölgesinde görülebilirler, ancak en sıklıkla kardia ve fundusta lokalizedirler. Özofagusta varis olmadan ***izole mide varisi*** olması nadirdir. Bu varisler fundusta lokalizedirler ve splenik ven trombozunun bir göstergesidirler. ***Splenik ven trombozu*** tromboza eğilimi arttıran birçok nedene ait olabilir, ancak çocukluk çağında geçirilmiş intraabdominal infeksiyonlar en önemli etkendir. İleri yaşta izah edilemeyen

karın ağrısı olan bir hastada fizik muayenede splenomegali ve endoskopide izole fundus varisleri görüldüğünde pankreas tümörü akla gelmelidir. Bu bölgenin tümörlerinde komşuluk nedeniyle kolaylıkla splenik ven tutulumu ve trombozu oluşur.

Karaciğer sirozunun periferik bulguları (palmer eritem, arteriyel örümcek, kas atrofisi, sarılık, vb) ve/veya portal hipertansiyon bulguları (splenomegali, kollateral, asit) olan ve üst GİS kanaması ile müracaat eden hastada öncelikle varis kanaması düşünülmelidir. Özellikle bu kanama hematemez şeklinde ve bol miktarda ise bu şüphe daha da kuvvetlenir. Ancak unutulmaması gereken bir konu da portal hipertansiyonlu hastalarda varis dışı kanama olasılığının da bulunmasıdır. Portal hipertansiyonlu vakalarda etyolojide alkol sorumlu ise erozif gastritli reflü özofajitinin ve Mallory-Weiss sendromunun da sıklıkla kanama nedeni olabileceği hatırlanmalıdır. Ayrıca portal hipertansiyonlu hastalarda peptik ülser insidensi normal populasyondan fazladır. Bilim dalımızın bir çalışmasında portal hipertansiyonlu hastalarda %15 oranında peptik ülser bulunduğunu yukarıda belirtmiştik.

Mallory-Weiss Sendromu

Özofagogastrik bileşkedeki mukoza ve bazen submukozadaki yırtıklardan olan kanamalara Mallory-Weiss sendromu denilmektedir. Yırtık bazan hiatusa yakın kardia ya da özofagus mukozasında da olabilir. Önceleri alkolik hastalarda uzun süren öğürtü, bulantı ve kusmalar sonucu yırtıkların oluştuğu ileri sürülmüş ve çok nadir olduğu belirtilmiştir. Ancak günümüzde fleksibl endoskopinin rutin kullanılabilir hale gelmesi, bunun hiç de nadir olmadığını göstermektedir. Yırtık kısa sürede lineer ülser haline gelir ve genellikle 10 gün içinde iyileşir. Kanama genellikle hafif derecededir ve tekrarlaması nadirdir. Tanısı ancak acil yapılan gastroskopi ile konulabilir. Hastaların mutlaka alkolik olması gerekmez. Gebelik, ilaca bağlı aşırı öğürtü, bulantı yapan her neden Mallory-Weiss sendromu gelişimine neden olabilir. Üst GİS kanaması etiyolojisinde sıklığı, değişik çalışmalarda %2-14 oranında bulunmuştur.

Tümörler

Tümörler sanıldığının aksine üst GİS kanama nedenleri içine çok sık rol almazlar. Üst GİS kanamalarının ülkemizde ve dünyada %2-3 ü tümörlere bağlıdır. Bu tümörler özofagus, mide veya duodenum yerleşimli olabilirler.

Özofagus kanserlerinin kanaması çok nadirdir. Özofagus kanserli hastaların ancak %5 inde üst GİS kanaması olduğu görülmüştür. Özofagusun en sık rastlanan selim tümörü olan leiomiyomunda da mide leiomiyomunun aksine kanama pek olmaz.

Mide kanserlerindeki kanama akut olmaktan çok kronik gizli kanama şeklindedir. Ancak mide kanserli hastaların %10 unda akut kanama olabilir. Midenin kanser dışı malign tümörleri (lenfoma, leiomiyosarkom) primer ma-

lign tümörleri dışında %5-10 u oluşturur. Ancak bunların kanama şansı kansere göre daha yüksektir. Midenin selim tümörleri nadir olduklarından mide kanaması olarak karşımıza çıkmaları da çok nadir olmaktadır.

İncebağırsak tümörleri bütün intestinal tümörlerin %2-5 ini oluşturur. Bunların yarısına yakını ise duodenumda lokalizedir. İncebağırsak tümörlerinin %70 i malign karakterdedir. Bunlar içinde adenokarsinom, lenfoma, leiomiyosarkom, karsinoid ve metastatik tümörler sayılabilir. Metastatik tümör olarak en sık melanom, akciğer ve meme kanserleri görülmektedir. Bu tümörler genellikle geç dönemlere kadar asemptomatik seyretmektedirler. Büyüdükleri zaman tıkanma, ağrı ve kanama ile kendilerini gösterirler. *Peutz-Jeghers* sendromu gibi polipoz sendromlar da nadiren üst GİS kanaması nedeni olabilirler.

Kaposi sarkomu cilt ve iç organları tutabilen retiküloendotelial sistemin bir tümörüdür. AİDS vakalarındaki sıklığı nedeniyle giderek artan sayıda görülmeğe başlanmıştır. Gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde submukozal nodül veya polip tarzında görülebilir, bazen ortasında ülserasyon olabilir. Gastrointestinal Kaposi sarkomu genellikle asemptomatiktir. Ancak "*protein-loosing*" enteropati, ishal, obstrüksiyon ve GİS kanamasına neden olabilir.

Vasküler Malformasyonlar

Endoskopinin giderek artan oranda kullanılması akut ve gizli kanama nedeni olarak vasküler malformasyonların tanınmasına neden olmuştur. Bu lezyonların patolojik görünümlerine göre değişik sınıflamalar yapılmaktadır. Burada daha sık görülenleri anlatılacaktır.

Angiodysplasia: Bu lezyonlar ince duvarlı, dilate, mukozal ve submukozal ven ve kapiller malformasyonları olarak tanımlanabilirler. Gerçek arteriovenöz malformasyonlardan venlerin arteriolizasyonunun olmayışı ile ayırt edilirler. Angiodisplaziler genellikle ileri yaşlarda, ortalama 60 yaşta, ortaya çıkan edinsel lezyonlardır. Gerçek ***arteriovenöz malformasyonlar*** ise konjenitaldir ve adolesan çağında kanamaya neden olurlar. Angiodisplaziler ilk olarak kolonlarda tanımlanmıştır. Ancak daha sonraları tüm gastrointestinal sistemde bulunabileceği görülmüştür. Angiodisplaziler akut üst GİS kanamalarının %1-5 inden sorumlu iken gizli GİS kanamalarının önemli bir bölümünde kanama nedeni angiodisplazilerdir.

Angiodisplazili hastaların %10-25 inde birlikte aort stenozu da bulunmaktadır. Hatta bazı vaka bildirimlerinde aort stenozunun giderilmesinden sonra angiodisplazinin de kaybolduğu belirtilmiştir. Kronik böbrek yetersizliği olan ve üst GİS kanaması geçiren vakaların %20-35 inde angiodisplazi tespit edilmiştir.

Angiodisplazilerin tanısında radyolojinin rolü yoktur. Anjiografi de çoğu kez başarısızdır, tanı endoskopi ile konulur. Lezyonlar genellikle 5 mm ge-

nişliğinde, zeminden hafif kabarık veya düz, eritematöz, etrafları hafif soluk bir halo ile çevrili vasküler yapılardır. Ortalarına basılmakla veya hafif bir temasla lezyonların solduğu görülebilir. Vakaların yarısında lezyon çok sayıdadır. Üst GİS deki lezyonlar midede ve proksimal duodenumda yer alırlar. Nadiren özofagus ve distal incebağırsakta bulunurlar.

Osler-Weber-Rendu hastalığı (Herediter hemorajik telanjiektazi): Nadir, otozomal dominan bir hastalıktır. Mukokutanöz ve visseral vasküler malformasyonların varlığı ile karakterizedir. Vasküler malformasyonlar, telanjiektazi, gerçek arteriovenöz malformasyon ve anevrizmalar şeklinde olabilir. Cilt, ağız ve burun mukozası lezyonları yanında GİS (%10), akciğer (%10-20), beyin (<%10), karaciğer ve dalak tutulumu da olabilir. Eritrositoz, serebrovasküler olaylar, yüksek debili kalp hastalığı, porto-sistemik ensefalopati görülebilir. Ancak hekime müracaat nedeni en sık olarak burun kanamasıdır ve çoğu kez 2-3cü dekatlarda görülür. İkinci en sık şikayet GİS kanamasıdır. GİS kanaması olan hastaların çoğunda cilt lezyonu da olduğun-dan tanı zor değildir. Vakaların %25 inde aile anamnezi mevcuttur. Herediter hemorajik telanjiektazinin intestinal polip ve bu poliplerden gelişen karsinomla birlikte olabileceği tarafımızdan bildirilmiştir. Gastrointestinal tutulum en sık mide ve proksimal duodenumdadır. Kolonik tutulum rektumdan çekuma kadar her yerde olabilir.

Watermelon stomach (Gastric antral vascular ectasia): Nadir bir vasküler malformasyondur. Tanı ancak tipik endoskopik görünümü ile konulur. Endoskopide antrum proksimalinden pilora doğru uzanan longitudinal, vasküler mukoza plileri görülür. Nadiren diffüz, ancak sınırları iyi ayırt edilebilen eritematöz lezyon şeklindedir ve gastrit görünümü ile karıştırılabilir. Bu görünüm karpuza benzetildiğinden "watermelon stomach" adı verilmiştir. Sıklıkla kadınlarda ve ortalama 70 (37-80) yaş civarında görülür. Vakaların % 60'ında portal hipertansiyon, %90 ında kronik atrofik gastrit mevcuttur. Çoğu kez gizli kanamaya neden olur ve transfüzyonlar gerekebilir. Nadiren akut üst GİS kanamasına neden olur. Nedeni bilinmemektedir. Bazı vakalarda endoskopik tedavi uygulanabilir. Bazen de antrektomi gerekebilir. Ancak vakaların ileri yaşta olmaları cerrahi mortalitenin yüksek olmasına neden olmaktadır.

Dieulafoy lezyonu: Nadir rastlanan diğer bir vasküler patoloji Dieulafoy lezyonudur. Lezyon ani başlayan, ağrısız, tekrarlayıcı karakterde kanama atakları ile karakterizedir. Gastrointestinal kanama nedeniyle cerrahi müdahale uygulanan vakaların %1'inde tespit edilmektedir. Midede 2-5 mm geniş-liğinde bir erozyonun ortasında kanayan kıvrıntılı submukozal bir arter mevcuttur. Bu arter tromboze ve perfore olmuştur. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte konjenital olduğu kabul edilmektedir. Ailevi özellik göstermemektedir. Ortalama 50 yaş civarında ve erkeklerde iki kat daha fazla görülmekte-

dir. Lezyon genellikle midede olmakla birlikte son zamanlarda kolon, duodenum ve jejunumda da bulunabileceği gösterilmiştir. Ancak endoskopi ile tanısı mümkündür. Genellikle tekrarlanan endoskopiler sonrası tanı konulabilir. Lezyon çoğu kez özofagogastrik bileşkenin 5-6 cm distalinde bir erozyon ile ortasında nokta şeklinde kanama odağı şeklinde görülür. Bu nedenle kanama odağı tespit edilemeyen üst GİS kanamalarında Dieulafoy akla gelmeli ve endoskopide bu bölgeye özellikle dikkat etmelidir. Tanısı konulduktan sonra endoskopik olarak kolaylıkla tedavi edilebilmektedir.

Kronik Gastrit

Histopatolojik anlamdaki gerçek gastritte (Bkz. Dispepsi bölümünde, kronik gastrit) GİS kanaması pek olmaz. Ancak portal hipertansiyonu veya konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda gelişebilen konjestif gastropatide mideden kanama olabilir.

Konjestif gastropati venöz kan akımındaki yavaşlamaya bağlı olarak oluşan konjestiyon sonucu oluşur. Histolojik olarak submukozal kıvrıntılı venler ile mukozal vasküler ektazi mevcuttur, hücre infiltrasyonu söz konusu değildir. Konjestif gastropati, *"gastric antral vascular ectasia"* ile aynı spektrum içinde de değerlendirilebilir. Endoskopik görünüm olarak portal hipertansiyonu olmayan kronik gastritli hastalarda görülen ödem ve hiperemiye ilaveten soluk sarı zeminde multipl küçük eritematöz alanların oluşturduğu mozaik paterni vardır. Konjestif gastropati portal hipertansiyonlu hastalardaki önemli bir kronik intestinal kan kaybı nedenidir. Bazen de akut massif üst GİS kanamasına da neden olabilir.

Hemobili

Hemobili safra kanalları ile vasküler yapılar arasında oluşan patolojik bir ilişki sonucu ortaya çıkar. Tanının kesin olarak konulabilmesi Vater papillasından kanın geldiğini görmeye dayandığından sıklığı hakkında kesin bir rakam verilememektedir. Semptomlar genellikle kanamanın şiddetine ve altta yatan hastalığa dayanmaktadır. Kanama safra yollarında pıhtılaşmaya ve safra akımında duraksamaya neden olur ise o zaman hastada sağ üst kadran ağrısı, sarılık ve üst GİS kanama bulguları olacaktır. Ancak bu triad vakaların ancak üçte birinde görülür. Kanama odağı, %50 karaciğer, %25 safra kesesi, %25 ise ekstrahepatik safra yollarıdır. Hemobili sıklıkla safra yolları travması (%60)ına bağlıdır. Diğer vakalarda ise primer biliyer tümör, safra kesesi metastazları ve parazitler (*ascariasis, clonorchiasis*) sorumlu tutulmuştur. Biliyer travmaların çoğu kez perkutan transhepatik girişimler ve safra yollarına cerrahi müdahale gibi yatrojenik nedenlere bağlı olmaktadır. Ayrıca künt batın travması da hemobili nedeni olabilir. Kuşkulanılan vakalarda üst GİS endoskopisinde papilla Vateri'den kanamanın varlığı tanıyı koydurabilir. Aktif kanama görülmediğinde endoskopik retrograd kolanjiografi safra yollarındaki dolus defekti ile indirekt bulgu verebilir

Aorto-enterik Fistül

Nadir fakat önemli bir üst GİS kanaması nedenidir. Fistül, vakaların %90 ında aort anevrizması ya da obstrüktif hastalığı nedeniyle protez uygulaması sonrası bağırsak ile protez arasında, nadiren de anevrizmatik aort ile bağırsak arasında olmaktadır. Retroperitoneal lenf ganglionlarının disseksiyonu ya da abdominal radyoterapi sonrası da aorto-enterik fistül gelişimi bildirilmiştir. Fistül incebağırsakların herhangi bir yerinden olabilir. Ancak vakaların %80 inde fistül duodenum üçüncü kısmında arka yüzünde oluşmaktadır.

Vakaların çoğunda fistül gelişimi protez uygulamasından yıllar sonra olmaktadır. Semptomların başlamasına kadar günler, aylar geçebilir. Vakalarda her türlü kanama şekli görülebilir. Hematemez, melena ya da hematokezi olabilir. Gizli kanama şeklinde seyir %10-20 oranında görülebilir. Hastalar, karın ağrısı, sırt ağrısı, ateş, nadiren de alt ekstremitelerde gelişen hipertrofik osteoartropati nedeniyle müracaat edebilirler. Tablo ölümle sonuçlanabildiğinden lezyonun erken tanısı önemlidir. Tanıda endoskopi, bilgisayarlı tomografi, anjiografi, sintigrafi ve ultrasonografiden yararlanılır. Ancak yaklaşık yarısında kesin tanı laparotomide konulur.

İnfeksiyonlar

Özofagusun fungus, herpes, sitomegalovirus infeksiyonları, özellikle immun yetersizliği olan hastalarda, özofijit ve kanama nedeni olabilir. Tüberküloz ve sifiliz de çok nadiren üst GİS kanama nedeni olabilir. Ülkemiz için halen önemini koruyan gastrointestinal tüberküloz detaylı olarak alt GİS kanamaları içinde anlatılacaktır.

Travma

Yanlışlıkla veya intihar amacı ile yutulmuş *yabancı cisimler*, mide cerrahisi, vagotomi geçirmiş hastalar ile değişik nedenlere bağlı oluşan gastroparezide gelişebilen *bezoarlar* da kanamaya neden olabilirler. Endoskopik retograd kolanjiopankreatikografi sırasında uygulanan tedavi edici girişimler sırasında kanama komplikasyonu olabilir.

Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal traktüsü tuttuğundan her türlü GİS kanaması nedeni olması muhtemeldir. Özofagus, mide ve duodenumdan kanamaya neden olabilir. Ancak akut üst GİS kanaması nedeni olması çok nadirdir.

Özofagus, mide ve özellikle duodenumun ikinci kısmında görülebilen *divertilküller, özofagusta heterotopik mide ve midede heterotopik pankreas dokusunun bulunması, sarkoidoz, radyasyon gastrit ve enteriti, mide volvulusu* da nadir kanama nedenleridir.

Primer gastrointestinal hastalık olmadığı halde gastrointestinal mukozayı etkileyerek, kan akımını bozarak, ya da mevcut gastrointestinal lezyonda

kanama eğilimini arttırarak üst GİS kanamasına neden olabilen diğer sistemlerin hastalıkları da mevcuttur. Nadir kanama nedeni olabilen bu hastalıklar için *progressif sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozis, poliarteritis nodosa, Ehler-Danlos sendromu, psödoksantoma elastikum* gibi konnektif doku hastalıkları, *dissemine intravasküler koagulopati, hemofili, faktör IX eksikliği, lösemi, trombositopeni, von Willebrand hastalığı, multipl miyelom, Henöch-Schlein purpurası* gibi hematolojik nedenler sayılabilir.

ALT GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI

Alt GİS kanamalı hasta klinik olarak hipovoleminin oluşturduğu semptomatoloji açısından üst GİS kanamasından farklılık göstermez. Acil tedavi, risk faktörleri açısından da üst GİS kanamalarından farklı değildir. Genelde alt GİS kanamaları daha az sıklıkla görülmekte ve kanama genelde daha az miktarda olmaktadır. Hematokezinin varlığı alt GİS kanamasını düşündürmekle birlikte üst GİS kanamasını reddettirmez. Ayrıca incebağırsaklarla sağ kolondan olan kanamalarda melena görülebileceğini yukarıda belirtmiştik. Dışkıdaki kanın dışkı ile ilişkisi, renk özellikleri, kanamanın odağı hakkında bazı ipuçları verecektir. Örneğin tuvalete ilk oturduğunda, ıkındığında damla damla kanama, anal bölgede ağrı, kaşıntı tanımlayan ya da dışkısında kan olmadığı halde yıkanırken eline kan geldiğini veya tuvalet kağıdının kanlandığını ifade eden bir hastada kanamanın anal bölgeden olduğunu düşünebiliriz. Dışkı ile karışık, kısmen pıhtılar halinde kırmızı kanamada ise nedeni daha yukarılarda aramak gerekir. Vişne çürüğü renginde, jöle kıvamında dışkı ile karışık kanama tanımlayan bir hastada ise, özellikle çocukluk çağında, öncelikle Meckel divertikülü kanaması düşünülmelidir. Anamnezde histerektominin, radyoterapinin varlığı, radyasyon kolitini; geçirilmiş divertikülit atakları divertikül kanamasını; iskemik kalp hastalığının varlığı iskemik koliti akla getirebilir. Müküslü ishal şeklinde bir kanama infeksiyöz veya inflamatuvar koliti akla getirebildiği gibi, villöz karakteri ön planda olan polip ya da kanserlerde de kanamanın müküsle birlikte olabileceğini hatırlamak gerekir. Hastanın yaşı da ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Çocukluk çağında öncelikle jüvenil polip, Meckel divertikülü, inflamatuvar bağırsak hastalığı; 65 yaşın üstünde ise öncelikle kanser, angiodisplazi ve divertikülozis akla gelmelidir. Alt GİS kanamalarında en sık neden hemoroid kanaması ise de çok emin olunmadığında bu tanı ayırıcı tanıda en son düşünülmelidir. Çünkü hemoroidi olduğu halde kanaması polip ya da kanserden olan hasta sayısı az değildir.

KALINBAĞIRSAK KAYNAKLI KANAMALAR

Hemoroid

En sık alt GİS kanaması nedeni olmasına karşın en son düşünülmesi gereken bir kanama nedenidir. Bunun nedeni hemoroidin çok sık görülebilen

bir patoloji olması, bundan ötürü birlikte olabilecek başka kanama nedenlerinin gözden kaçmasını engellemek içindir. Rektum kanserli hastalarda kanamanın hemoroide bağlanması nedeniyle zaman kaybı sıkça görülen bir durumdur. Özellikle ileri yaştaki hastalarda kanama çok tipik olarak hemoroid kanamasını düşündürmüyor ise divertikül, vasküler malformasyon ya da tümör kanamasını öncelikle düşünmek gerekir. Tipik hemoroid kanaması genellikle hasta tuvalete oturduğunda, ilk ıkındığında henüz dışkı çıkmadan ya da dışkılama eylemi bittikten sonra görülen parlak kırmızı renkli kanamadır. Hastalar anal bölgede kaşıntı, ağrı tanımlayabilir, ya da iç çamaşırında kan lekesi gördüğünü, yıkanırken eline kan geldiğini ifade edebilir. Çoğu kez kan dışkıdan ayrıdır, dışkı ile karışık değildir. Müküsün varlığı kanamanın hemoroid dışı bir neden olduğunu düşündürmelidir. Kanlı müküslü dışkılamada kanser, villöz polip ya da inflamatuvar bağırsak hastalığı düşünülmelidir.

Anal Fissür, Fistül

Genellikle kabızlıkta görülen bu durumda hastalar anal bölgede ağrıdan yakınabilirler. Kanamanın özellikleri hemoroid kanamasındaki gibidir. Anal bölgenin inspeksiyonu ile teşhis edilebilirler. Fistül varlığında ***Crohn hastalığını*** hatırlamak yerinde olur.

Divertikülozis

Batı toplumlarında çok sık görülen divertikülozisin 60 yaşın üstündeki kişilerin %35'inde bulunduğu belirtilmektedir. Bizim toplumumuzda sıklığın çok daha az olduğu kanaatindeyiz. Bu durum, beslenme alışkanlıkları ile ilgili olabilir. Ancak yine de ileri yaşlarda görülen alt GİS kanamalarında düşünülmesi gereken önemli bir neden olmalıdır. Divertikülozis denilince genellikle sigmoid bölgede ve inen kolonda görülen edinsel divertiküllerin varlığı anlaşılmalıdır. Çekum ve çıkan kolonda görülebilen divertiküller ise doğuştan olan patolojilerdir. Divertikül kanamaları hafiften massif kanamaya kadar değişik derecelerde olabilir. Kanama, tekrarlayan travmaların submukozal arterlerde yaptığı rüptüre bağlıdır. Özellikle ileri yaşlarda görülen alt GİS kanamalarında divertikülozis düşünülmelidir. Divertikülozis tanısı lavman opakla çekilen kolon grafisinde rahatlıkla konur. Ancak kanamanın buradan olduğunu ve başka patoloji olmadığını söyleyebilmek için kolonoskopik tetkik de gerekebilir.

Kanser

Özellikle ileri yaşlardaki alt GİS kanamasında kanser düşünülmelidir. Kanama gizli kronik kanamadan akut, massif kanamaya kadar değişen derecelerde olabilir. Genelde sağ kolon kanamaları gizli kanamaya, sol kolon ve rektosigmoid bölge tümörlerinde ise kırmızı renkli kanamaya neden olurlar. Kırmızı kanama olduğunda kan dışkı ile karışıktır. Hastalar bazen pıhtı şeklinde kan gördüklerini ifade ederler. Hastaların çoğu kanamalarını mevcut hemoroidlerine bağlarlar, bu nedenle hekime müracaatta gecikirler. Kolo-

rektal kanserler kanama, kabızlık, ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, bağırsak tıkanması veya perforasyon gibi çok değişik semptomlara neden olabilirler. Ani ortaya çıkan dışkılama değişikliğinde mutlaka kanser düşünülmelidir. Geniş semptomatolojisi nedeniyle irritabl bağırsak sendromu tanısı konulmasına neden olabilir. Özellikle ileri yaşta ortaya çıkan şikâyetlerde irritabl bağırsak sendromu tanısı koyarken bu nedenle çok dikkatli davranmak gerekir.

Rektum ve kolonun en sık rastlanan malign tümörü adenokarsinomdur. Anüsün epidermoid kanseri ise çok nadirdir. Kolonlardan kaynağını alan diğer tümörler leiomiyosarkom, lenfoma ve malign karsinoid tümördür. Ayrıca malign melanom, meme, over, prostat, akciğer kanserleri ile diğer GİS tümörlerinin metastazları da görülebilir. Kolorektal kanser en sık rastlanan ilk üç tümör (akciğer, kolorektal ve meme) içinde yer alır. Gelişmiş ülkelerde geri kalmış ülkelere göre daha sık rastlanmaktadır. Yaşam süresi diğer kanserlere göre daha iyidir. Tüm vakaların %50 si 5 yıl yaşar. En sık 40-50 yaşlarda görülür. Kolon kanseri kadın ve erkeklerde eşit oranda görülürken rektum kanseri erkeklerde daha sıktır. Kolorektal kanserin görülme sıklığı çekumda %13, çıkan kolonda %9, transvers kolonda %11, inen kolonda %6, sigmoidde %25, rektumda %30 dur. Vakaların %5 inde ise diğer bölgelerde görülür. Vakaların yaklaşık dörtte biri tuşe mesafesindedir. Bu nedenle, özellikle rektal kanaması olan her hastada, rektal tuşe fizik muayenenin bir parçası olmalıdır.

Elli yaşın üstünde olmak her birey için kolorektal kanser yönünden bir risk oluşturur. Bunun dışında öz geçmişte kolorektal adenom veya kanser, inflamatuvar bağırsak hastalığı, meme, over, endometrial kanser bulunması, ya da soy geçmişte familial adenomatoz polipozis, Gardner, Turcot, Oldfield sendromları, juvenil polipozis, sporadik kolorektal adenom veya kanser, nonpolipoz kanser ailesi sendromu (***Lynch sendromu***) bulunması kolorektal kanser gelişimi yönünden risk faktörüdür. Risk faktörlerinin iyi bilinmesi nedeniyle riskli kişilerde tarama önem kazanmaktadır. Kolonoskopi, polipektomi imkanı da sağladığından, bu taramada önemli bir rol oynamaktadır.

Lynch sendromu polip zemininden gelişmeyen, ailevi kolorektal kanser gelişimini ifade etmektedir. Lynch sendromu diğer kolorektal kanserlere göre daha erken yaşta (ortalama 45 yaş) ortaya çıkmaktadır. Senkron ve metakron (Bak. polip konusu) kanser gelişimi olabilir. Otozomal dominant herediter bir geçiş söz konusudur. Lynch I ve Lynch II olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. ***Lynch I*** de aynı ailenin değişik fertlerinde erken yaşta ortaya çıkan polip zemininden gelişmeyen kolorektal kanser vardır. ***Lynch II*** de ise ailede sıklıkla over ve endometrial kanser, daha seyrek olarak da pankreas, duodenum, safra yolları, beyin, meme ve ürolojik kanser mevcuttur.

Tüm kolorektal kanserlerin %5 inde Lynch sendromu, %1inde ise familial adenomatoz polipozis (FAP) mevcuttur. Vakaların %94ü ise sporadiktir.

Polip, Polipoz Sendromlar

Kolonların selim tümörleri genellikle polipler olarak tanımlanırlar. Polipler tüm GİS'de bulunabilir ise de en sık rastlandıkları yer kolonlardır. Kolon poliplerinde aile anamnezi sıktır. Kanama kanser kanamasındakine benzerlik gösterebilir. Kan dışkı ile karışık ya da dışkı yüzeyinde bulunur. Bazen polip villöz karakterde ise kanla birlikte müküs de bulunabilir. Kanama nedeniyle yapılan rektosigmoidoskopide polip tespit edildiğinde kanama nedeni bulundu diye hemen rahatlamamak gerekir. Çünkü ***senkron poliplerin*** varlığı sık rastlanabilen bir durumdur. Yani kolonun herhangi bir yerinde polip varsa, başka yerde de bulunma ihtimali vardır. Bu nedenle tüm kolonların görülmesi gerekir. Poliplerle ilgili bir diğer önemli konu da ***metakron polip*** olayıdır. Bunun anlamı hastada bir polip tespit edildiğinde ileriki bir tarihte tekrar polip bulunabilmesi olayıdır. Bu nedenle polip tespit edilen bir hasta belli bir protokol içinde takip edilmelidr. Küçük poliplerin radyolojik tetkikle görülebilme ihtimali düşüktür. Bu nedenle radyolojik olarak kanama nedeni aşikar olarak tespit edilmeyen vakalarda kolonoskopik tetkik gerekir. Kolonoskopi sadece tanı için değil tedavi, yani endoskopik polipektomi amacıyla da kullanılabilen bir yöntemdir.

Mukozadan kaynağını alan polipler, neoplastik yani kanserleşen ve nonneoplastik polipler olarak ayrılırlar. Neoplastik polipler histopatolojik olarak adenom karakterindedirler. Morfolojik olarak ***tubuler, villöz*** ve ***tubulovillöz*** yapıda olabilirler. Bir adenomatöz polipte villöz karakter ne kadar ön planda ise müküs salgılama olasılığı da o kadar fazladır. Bu poliplerin kanserleşme ihtimali yüksektir. Bu nedenle görüldükleri anda çıkarılması gerekir. Çok sayıda olduklarında ***familial adenomatöz polipozis*** sendromundan bahsedilir. Kanserleşme olasılığının yüksek olması nedeniyle bu ailelerde erken yaşta tarama gerekir. Bu sendromda bazen kolonik adenomlara ilaveten ekstraintestinal bulgular da bulunabilir. Eğer familial adenomatöz polipozis ile birlikte osteom, retinada hiperpigmantasyon, diş anomalileri ve yumuşak dokunun selim tümörleri de varsa ***Gardner sendromu***; malign beyin tümörü varsa ***Turcot sendromu*** adını alır.

Nonneoplastik polipler içinde yer alan *hiperplastik polipler* genellikle distal kolon ve rektumda yer alır. Bunlar küçük sesil poliplerdir. Yaşla orantılı olarak görülme ihtimalleri artar. Selim olmalarına rağmen neoplastik polipler veya kanser ile birlikte görülebilme ihtimalleri yüksektir. İnflamatuvar ya da iltihabi bağırsak hastalıklarında görülen polipler ise *inflamatuvar polip* denilmektedir.

Hamartomatöz karakterde olan ***juvenil polipler*** sıklıkla çocuklarda rektal kanama nedeni olurlar. Genellikle rektumda yer alırlar, anüsten prolabe olabilirler ve bazen kendiliğinden düşerler. Bazen bunlar birden fazla sayıda olabilir ve kolonun değişik bölgelerinde yer alabilirler. Bu polipler genellikle malign karakter taşımamaktadır. Ancak bazı ailelerdeki juvenil polipozisler-

de kanserleşme bildirilmiştir. Bu, aynı polipte hamartomatöz karakter yanında adenomatöz yapının da varlığı ile izah edilmiştir. Polipozis sadece kolonlarda değil incebağırsaklarda da bulunabilir. Bazen incebağırsaklardaki polipler kolonlardakinden daha fazladır. Juvenil polipozis, alopesi, tırnak değişiklikleri ve deride pigmantasyon ile seyrediyor ise ***Cronkite-Canada sendromu*** adını almaktadır. Bu türde polipozis mukokutanöz hiperpigmantasyon ile seyreder ise o zaman ***Peutz-Jeghers sendromu*** adı verilmektedir.

Papillom

Anal bölgenin skuamöz epiltelinden kaynaklanan selim polipoid lezyonudur. Nadiren hematokezi nedeni olarak karşımıza çıkabilir.

Arteriovenöz Malformasyon ve Anjiodisplazi

Özellikle ileri yaşlarda alt GİS kanamasının önemli bir nedeni olan bu vasküler patolojiler yukarıda vasküler malformasyonlar başlığı altında, üst GİS kanama nedenleri içinde anlatılmıştır.

Hemanjiom

Vasküler malformasyonlardan farklı lezyonlardır. Bunlar hamartomatöz yapıda polipoid lezyonlardır. Bazen ciltteki hemanjiomlar ile birlikte olabilirler. Tek ya da çok sayıda, sadece kolon veya rektumda, ya da tüm GİS'de olabilirler. Çoğu zaman 1-2 mm genişliğindedirler. Bazen çok büyük olabilmektedir. Genellikle büyük hemanjiomlar rektumda yer almaktadırlar. Hemanjioma bağlı kanama çoğu kez yavaş ve gizli kanama şeklindedir. Rektumun büyük hemanjiomları dışında hematokezi nadirdir.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Genellikle inflamatuvar bağırsak hastalığında görülen kanama, kanlı, müküslü ishal olmasına rağmen bazan massif alt GİS kanaması nedeni de olabilir. Ülseratif kolitte massif kanama ancak ağır seyirli ve yaygın tutulumlu hastalarda *komplikasyon* olarak karşımıza çıkmasına karşın, Crohn hastalığında erken dönemde görülebilen önemli bir semptomudur. Alt GİS kanaması nedeniyle rektoskopi ve kolonların radyolojik tetkikinde özellik bulunmadığı için kolonoskopi uygulanan hastaların yaklaşık % 10 unda kanama nedeni olarak inflamatuvar bağırsak hastalığı olarak bulunmaktadır.

Behçet Hastalığı

Behçet Hastalığı birçok bulgusu ile Crohn hastalığına benzerlik gösterebilir (oral aft, göz lezyonları, eritema nodosum, artrit/artralji, trombotik olaylar, vaskülit, amiloidoz gelişimi, vb). İntestinal lezyonların varlığı ise Behçet hastalığında nadirdir. Ancak bulunduğunda yine Crohn hastalığına çok benzerlik gösterir. Behçet hastalığında gastrointestinal semptomların çok sık olmasına karşın ciddi gastrointestinal tutulum nadirdir. Behçet hastalığı en sıklıkla ileo-çekal bölgeyi tutmakta, ülserasyona, inflamasyona neden olabil-

mektedir. Bazen bu inflamasyon bir tümörü taklit edebilir. Görülebilen diğer kolonik lezyon ise uçucu ülserlerdir. Bu ülserler kolonun değişik bölgelerinde, rektumda yerleşebilmektedir. Gerek ileoçekal bölgedeki lezyonlar, gerekse de uçucu ülserler alt gastrointestinal sistem kanamasına neden olabilirler.

Radyasyon Koliti

Radyasyon koliti genellikle jinekolojik maligniteler sonrası uygulanan radyoterapiye bağlı olarak kadınlarda ortaya çıkabilen bir tablodur. Radyasyon koliti radyoterapiyi takip eden günler, haftalar içinde başlayabildiği gibi radyoterapiden yıllarca sonra da ortaya çıkabilir. Radyoterapiden 15-20 yıl sonra radyasyon kolitinin görülmesi çok nadir değildir. Genelilkle 5000 radın üstünde radyasyon uygulaması gereklidir. Klinik bulgu inflamatuvar bağırsak hastalığı ya da infeksiyöz kolitteki gibi kanlı müküslü ishal, ya da sadece rektal kanama şeklinde olur. Radyasyonun kolon mukozasında oluşturduğu inflamasyon ve bağ dokusu artışı tablodan sorumludur. Endoskopik olarak mukoza ödemli, hiperemik ve frajildir. Ciltteki telenjiektazileri andırır tazda vasküler yapılar kanama nedenidir.

İskemik Kolit

Aort anevrizması rüptürü nedeniyle cerrahi müdahale uyglanan hastaların % 7 ile 30 unda iskemik kolit görülebilmektedir. Bunun nedeni, müdahele sırasında inferior mezentrik arterin ligasyonu, ya da travmasıdır. Genellikle cerrahi müdahaleyi takip eden ilk 24-48 saatte kendini kanlı ishal şeklinde gösterir. Bazen de kendini, açıklanmayan sepsis, metabolik asidoz, böbrek yetersizliği ve karında distansiyon ile gösterir. Spontan iskemik kolit ise sıklıkla yaygın ateroskleroz olan yaşlı hastalarda görülür. Karın ağrısı ve kanlı ishal bulunur. Çoğu kez müdahaleye gerek kalmadan kendiliğinden iyileşir. Endoksopide mukoza inflamasyonu ve ülser görülebilir. İskemiye karşı daha hassas olması nedeniyle sıklıkla splenik fleksura ve rektosigmoid bölgelerde görülür. Direkt batın grafisinde gazla dolu kolon trasesi üzerinde baş parmakla basılmış gibi *(thumb printing)* bir işaretin bulunması tanıda yardımcı olabilir. Bu submukozal kanamanın işaretidir. Lavman opakla kolon grafisi de hasta segmenti göstermede yardımcı olabilir. İskemi küçük bir segmenti tutabileceği gibi tüm kolonu da tutabilir. Çoğu vaka hızla iyileşir ve nüksetmez. Bazen kronikleşme olur. Bu durumda tablonun ülseratif kolitten ayırımı güçtür. İyileşme geciktiğinde striktür gelişme söz konusu olabilir.

İnfeksiyöz Kolitler

İnfeksiyonlara bağlı kanamalar genellikle kanlı, müküslü ishal şeklinde kendini gösterir. Akut başlayan kanlı, müküslü dışkılama öncelikle akut infeksiyöz koliti düşündürür. İnfeksiyöz kolitler bazen İnflamatuvar bağırsak

hastalığı ile ayırıcı tanıda zorluk çıkarabilir. Bazen de infeksiyonlar sessiz seyreden bir inflamatuvar bağırsak hastalığının belirgin hale geçmesine neden olabilir. Bu nedenle infeksiyöz düşünüldüğü halde tedaviye direnen ya da tedavi sonrası nüks eden kolitlerde inflamatuvar bağırsak hastalığı akla gelmelidir. Ülkemizde infeksiyöz kolit nedeni olarak öncelikle *dizanteri* olarak da adlandırılan ***amebiazis*** ve ***şigelloz*** akla gelmelidir. Kendi klinik gözlemimize göre ülkemizde amebiazis kolit nedini olarak sık görülmektedir. Diğer infeksiyöz kolit nedeni olarak ***salmonella*** ve bazı ***E.coli*** suşları sayılabilir. ***Yersinia*** ve ***Campylobacter***'e ait kolite ülkemizde pek rastlamıyoruz. Bu konular ishal bölümünde detaylı olarak anlatılmıştır.

Schistosomiasis ülkemizde rastlanılmayan bir parazittir. Daha çok Kuzey Afrika ülkelerinde görülmektedir. Bu infestasyon daha çok mesanede hastalığa neden olmakta ve hasta hematüri ile baş vurmaktadır. Ancak nadiren rektit nedeni olabilir. Parazit her ne kadar ülkemizde görülmemekte ise de son yıllarda turizmin hızla gelişmesi, bu ülkelerle olan temasın artması nedeniyle bu bölgelere seyahat eden veya bu ülkelerden gelen insanlardaki rektal kanamada şistozomiazisi akla getirmelidir.

İntestinal Tüberküloz

İntestinal tüberküloz (TB) doğrudan sindirim kanalını tutabildiği (primer) gibi başka organlardaki TB ile birlikte de bulunabilir (sekonder). Primer intestinal TB'un nedeni *M. bovis* basildir. Etkili anti-TB ilaçların bulunması, gıda teknolojisindeki gelismeler nedeniyle süt ve süt ürünlerinin *M. bovis*'ten arındırılması ve hastalıklı hayvanların eradikasyonu primer intestinal TB sıklığını azaltmıştır. Bu nedenle intestinal TB vakalarında günümüzde *M. bovis*'ten çok *M.tuberculosis* sorumludur.

Gastrointestinal TB nadiren akut GİS kanaması nedeni olarak kendini gösterir. Kendi vaka grubumuzda müracaat nedeni ishal (% 70) ve karın ağrısı (% 68) dır. Bunları sırasıyla zayıflama (% 63), halsizlik (% 50), ateş (% 43), terleme (% 53), bulantı-kusma (% 20) izlemektedir.

Tüberküloz GİS'de en sıklıkla ileo-çekal bölgeyi tutmaktadır. Diğer tutum alanları olarak sıklık sırasına göre jejuno-ileal, bölge, rektum, apendiks, mide ve duodenumdur. Terminal ileumun en sık tutulmasının nedeni, bu alanda belirgin lenfoid doku zenginliği ve yine bu alanda intestinal akımda belirgin bir yavaşlamanın varlığı ile izah edilebilir.

İntestinal TB en önemli olarak Crohn hastalığı ile ayırıcı tanı gerektirmekterir. Çünkü bu iki hastalığın klinik, radyolojik, endoskopik ve histolojik özellikleri birbirine benzemektedir. Crohn hastalığı dışında kanser, lenfoma, kolitis ülseroza, ameboma, aktinomikoz, vasküler yetersizlikler gibi başka patolojiler de ayırıcı tanıya girmekte ise de bunların ayırımı çoğu kez zorluk arzetmez. Crohn hastalığının bir önemi de tedavisinde endike olan steroidin TB'u alevlendiren bir faktör olarak karşımıza çıkmasıdır. İleo-çekal bölge

hastalığında İngiltere, A.B.D. ve Kanada'da öncelikle Crohn hastalığı düşünülmektedir. Ancak hasta üçüncü dünya ülkelerinden gelmiş bir göçmen ise öncelikle intestinal TB düşünülmelidir, denilmektedir. Çünkü Crohn hastalığı gelişmiş ülkelerde, İntestinal TB ise gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmektedir. Deneyimlerimize göre ülkemiz bu konuda iki uç arasında yer almaktadır. Bu nedenle ülkemizde Crohn tanısı koyarken çok dikkatli olmamız gerektiğine inanmaktayız.

Psödomembranöz Kolit

Antibiyotik kullanımı sonrası ortaya çıkabilen, tanısı konulmadığında ölümle sonuçlanabilen bir tablodur. Kanlı müküslü ishal şekilde seyreder. Tanı, dışkıda Clostridium difficile toksininin varlığı ile konur. Bu konu ishaller bölümünde anlatılmıştır.

Soliter Rektum Ülseri

Dışkı ile karışık parlak kırmızı renkli kanamaya neden olur. Rektal kanama dışında bir semptom vermez. Kolonun her yerinde değişik sayılarda bulunabilmesine rağman, soliter rektum ülseri sıklıkla rektumun 10 cm lik distal bölümünde ve ön duvarda yer alan, genellikle tek ülserlerdir. Ülserin zemini ve kenarları sert olup, etrafındaki mukoza tamamen normal görünümündedir. Bağ dokusu ve fibroblast artışı ile seyreden kendine has histopatolojik bulgusu mevcuttur. Kesin nedeni bilinmemektedir. Genelikle iskemi sorumlu tutulmaktadır. Rektumdakiler için kronik kabızlık ve mukozal prolapsus sorumlu olabilir.

Endometriozis

Endometrial dokunun uterus dışı dokularda bulunmasına endometriozis denilmektedir. Genellikle doğurganlık döneminde, en sıklıkla 30-40 yaşlarında görülmektedir. Uterus dışında da olsa bu doku hormonal siklusun etkisi altında olduğundan menses dönemlerinde kanamalara neden olur. Sıklıkla rektosigmoid bölgede yer alır. Klinik olarak dismenore, pelvik bölgede ağrı, sterlite, disparonia ve bel ağrısına neden olabilir. Doğurganlık yasındaki bir kadında gastrointestinal ve jinekolojik semptomların birlikte olması endometriozisi akla getirmelidir. Radyolojik tetkikte rektosigmoid bölgede obstrüktif lezyon olarak görülebilir.

Kolon Varisleri

Portal hipertansiyonlu hastada üst gastrointestinal sistem kanamasının işareti olmadan sadece hematokezi görüldüğünde diğer alt gastrointestinal sistem kanama nedenleri yanında kolon varisleri de hatırlanmalıdır. Nadir bir kanama nedeni olan bu varisler kolonun herhangi bir yerinde, ya da rektum da bulunabilirler.

İntususepsiyon

Bağırsağın ters yüz olarak iç içe girmesi durumudur. İleoileal, ileo-kolik ya da kolikolik şekillerde olabilir. İleokolik şeklinde ileum çekum içine girmiştir. Klinik olarak şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma, rektal kanama ve özellikle çocuklarda karında ya da rektumda palpe edilebilen kitle vardır. Tuşede parmak kanlanır. Direkt batın grafisinde dilate incebağırsak anslarının varlığı görülebilir.

İNCEBAĞIRSAK KAYNAKLI KANAMALAR

Meckel Divertikülü

Toplumların % 1-4 ünde, kadın ve erkekte eşit oranda görülür ise de genellikle erkeklerde daha semptomatik olmaktadır. İleo-çekal valvın 30-80 cm proksimalinde, 2-8 cm uzunluğunda bir divertiküldür. İç yüzeyi heterotopik mide, duodenum, kolon, ya da pankreas dokusu ile kaplı olabilmektedir.

Vakaların % 10-20 sinde kanama komplikasyonu görülebilmektedir. Divertikülün iç yüzeyi mide mukozası ile kaplı olduğunda salgılanan asid komşu ileum dokusunda kanama ve perforasyona neden olabilmektedir. Çocuklarda görülen GİS kanamalarının yaklaşık yarasında kanama nedeni Meckel divertikülü olabilir. Karın ağrısı ile birlikte olabilir ve kanama genellikle vişne çürüğü renginde ve jöle kıvamındadır. Lavman opakla çekilen kolon grafisinde terminal ileuma reflü olur ise, ya da incebağırsak pasaj grafisi ile divertikül gösterilebilir. Kanayan vakalarda selektif mezenterik anjiografi veya Teknesiyum-99 ile yapılan sintigrafiden yararlanılabilir.

İncebağırsak Tümörleri

İncebağırsak tümörleri nadirdir. Tüm GİS tümörlerinin % 5 i incebağırsak kaynaklıdır. Klinik bulgu olarak intestinal veya safra yolu tıkanması, ya da kanama ile kendini gösterir. En sık rastlananı adenokarsinomdur ve duodenumda bulunur. Familial adenomatoz polipozis, Peutz-Jeghers sendromu, Gardner sendromunda da, özellikle duodenumda yerleşen adenokarsinom riski fazladır. Adenokarsinom dışında lenfoma, sarkom, karsinoid tümörler ile meme, over ve melanom metastazına da rastlanabilir.

İleit

Yersinia, *Campylobacter* ve *Salmonella* gibi infeksiyöz ajanların oluşturduğu infeksiyöz ve Crohn hastalığının neden olduğu inflamatuvar ileit de kanama nedeni olabilir. Bu tablolar değişik bölümlerde detaylı olarak anlatılmıştır.

Non-steroidal Antiinflamatuvar İlâçlar

Non-steroidal antiinflamatuvar ilâçlar sadece üst GİS de değil, aynı za-

manda alt GIS de de kanamaya neden olabilmektedirler. Genellikle kanamanın terminal ileumda, ileo çekal valv proksimalinde oluşabilen ülserlerden olduğu belirtilmektedir.

Anjiodisplazi

İncebağırsaklarda lokalize anjodisplazi/arteriovenöz malformasyon ve varisler de nadir olarak alt GİS kanama nedeni olabilir. Genellikle bu durumlarda tanı güçtür. Vasküler malformasyonların GIS'in endoskopi ile kolay ulaşılabilen bölgelerinde bulunması, ya da portal hipertansiyonun varlığı bu tanıları akla getirebilir.

Üst Gastrointestinal Sistem Kanamaları

Genelde alt GİS kanamasının bir göstergesi olan hematokezinin üst GİS kanamalarında da olabileceği yukarıda belirtmiş idik. Bu nedenle alt GİS kanaması düşünülen ancak kanama odağı bulunamayan hastalarda üst GİS'inde taranması gerekmektedir.

ÖZET

HEMATEMEZ, MELENA VE HEMATOKEZİ

(SİNDİRİM SİSTEMİ KANAMALARI)

ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI

Sık nedenler

Peptik ülser (mide ve duodenum)
Erozif gastrit ve duodenit
Özofagus varisi
Reflü özofajiti
Hiatus hernisi
Mallory-Weiss sendromu
Tümörler
Vasküler malformasyonlar

Nadir nedenler (% 1 den az sıklıkla

Duodenum varisleri
Kronik gastrit-Konjestif gastropati
Hemobili
Aortoenterik fistül
Dieulafoy lezyonu
İskemi
İnfeksiyonlar
Sarkoidoz
Vaskulit

Divertikül
Crohn hastalığı
Volvulus/intususepsiyon
Radyasyon gastriti/enteriti
Konnektif doku hastalıkları
Amiloidoz
Hematolojik hastalıklar
Travma (yabancı cisim, bezoar)
Heterotopik mide/pankreas dokusu
Hereditler hemorajik telenjieklazi

ALT GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARI

Hemoroid
Anal fissür, fistül
Divertikülozis
Kanser
Polip, polipoz sendromlar
Papillom
Arteriovenöz malformasyon/anjiodisplazi
Hemanjiom
İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Behçet hastalığı
Diğer kolitler
(Radyasyon, infeksiyonlar, iskemi, psödomembranöz)
Soliter rektum ülseri
Endometriozis
Kolon varisleri
İncebağırsak kaynaklı kanamalar
Meckel divertikülü
Tümörler
İleit
Non-steroidal antiinflamatuvar ilâçlara bağlı ülser
Anjiodisplazi/arterivenöz malformasyon
Varisler
Üst gastrointestinal sistem kanamaları

KARINDA GAZ

Prof. Dr. Zeynel MUNGAN

Karın şişkinliği yapan gaz, sindirim kanalında toplanmışsa ***flatülans*** *(flatulence)*, periton boşluğunda toplanmış ise ***pnömoperitoneum*** adını alır. Meteorizm genelde flatülans ile eş anlamlı olarak kullanılır.

Kısa zamanda oluşan ve genellikle akut karın ağrısı ile birlikte olan karın gazı yakınmaları ile kronik olanları birbirinden ayırmak gerekir.

I - AKUT FLATÜLANS VE PNÖMOPERİTONEUMLAR

Perforasyon

Perforasyonlarda (Bkz. Karın ağrıları) karın gazla doludur (pnömoperitoneum). Başlangıçta şiddetli ağrı ve karın duvarı kaslarında kasılma vardır. Geç dönemde (2 ci günden sonra) karın bombeleşmeğe başlar. Hem periton içine giren hava artmış, hem peritonit nedeniyle sıvı toplanmağa başlamış, hem de paralitik ileus nedeniyle bağırsaklar gazla dolmuştur. Tifo perforasyonununda başlangıç gürültüsüz olabilir. Hasta çoğu kez dalgındır. Tifoda perforasyon incebağırsaktadır. Peritona dökülen bağırsak muhtevası çok irritan olmadığından karın kaslarında aşırı kasılma bulunmaz (duodenum ülseri perforasyonunun aksine). Ates birden düşer, nabız hızlanır (Ölüm çaprazı).

Perforasyonlarda karaciğer matitesi kaybolur ve radyolojik olarak sağ diafragma ile karaciğer arasında hava toplanması görülür. Diafragma altında hava toplanması için belirli bir sürenin geçmesi gerekir (en az dört saat).

Paralitik İleus

Karın ameliyatlarından sonra veya ağır infeksiyonlarda (özellikle dizanteri, pnömoni, tifo ve sepsislerde), peritonitlerde, ağır pankreatitlerde, karın travma ve ameliyatlarında, böbrek koliklerinde, over kisti torsiyonunda, dış gebelik yırtılmasında, mezenter arter tromboz ve embolisine bağlı oluşan infarktüslerde, fülminan hepatitte, ağır seyreden inflamatuvar bağırsak hastalığında, carcinomatosis peritonei'nin terminal döneminde, ağır seyreden gastrointestinal kanamalarda, obstrüktif ileusların geç döneminde, paralitik ileus görülebilir. Büyük potasyum ve tuz kayıpları da paralitik ileusa yol açarlar.

Medulla spinalis lezyonlarında (transvers miyelit, spinal arter trombozu, vertebrada kompresyon kırığı, anevrizma, tümör, sifiliz, travma, vb.), parapleji ile birlikte paralitik ileus da bulunur. Diyabet komasında, akut miyokard infarktüstünde, retroperitoneal kanamalarda (antikoagulan tedavi sırasında I) da paralitik ileus görülebilir. Bağırsaklarda hiçbir hareketin kalmadığı vakalarda prognoz ağırdır. Hasta dezhidratedir, karnı şiş ve gergindir, yaygın timpanizm alınır. Dinlemekle bağırsak sesleri duyulmaz. Direkt karın grafisinde hem incebağırsak, hem de kalınbağırsak anslarının ileri derecede genişlemiş oldukları ve hidroaerik düzeyler bulunduğu görülür. Hasta sonunda şoka girer.

Mekanik İleus

Paralitik ileus kadar sık görülmez. Tıkanma incebağırsakta ise gaz, karnın orta bölgesindedir. Radyografide genişlemiş incebağırsak ansları tanınır. İleum ansları daha düz kenarlı, jejunum ansları ise daha dişlidir. Kalınbağırsak tıkanmalarına bağlı ileuslarda ise gazla dolu kolon karnı çerçeveler. Radyolojik olarak gazla genişlemiş kolon haustralarından dolayı kolaylıkla tanınır. Genişlemiş anslarda hava-sıvı seviyeleri görülür. Paralitik ileusun aksine, mekanik ileuslarda hem kalın, hem de incebağırsakların aynı zamanda gazla dolu olduğu görülmez. Mekanik ileuslarda peristaltik dalgalar gözle görülebildiği gibi, dinlemekle de gürültülü karın sesleri (*borborygmi*) duyulur. Ancak mekanik olay uzun sürer ve müdahele edilmez ise zaman içinde bağırsak sesleri kaybolabilir.

Akut Mide Dilatasyonu

Akut mide dilatasyonu büyük karın ameliyatlarından sonra, pnömoni gibi ağır infeksiyonların seyri sırasında, böbrek taşı ve infeksiyonlarında, perforasyonlarda ve paralitik ileusa neden olabilen diğer durumlarda görülebilir. Midede hem bol miktarda sıvı, hem de büyük miktarda hava toplanmış, mide bütün karnı doldurmuştur. Midedeki kabarıklık gözle görülür, çalkantı sesi (*klapotaj*) duyulur. Mide mukozasında çok sayıda erozyonlar mevcuttur ve bunlar kanar. Hasta siyah renkli kusar (*vomitus niger*). Gerekli müdahele (sürekli aspirasyon, ağız yolu ile beslenmenin durdurulması, parenteral beslenme ile su ve elektrolit dengesinin sağlanması, antikolinerjik ilâçların kesilmesi) yapılmaz ise ölümle sonlanır.

Yatrojenik Pnömoperitoneum

Teşhis ya da tedavi amacı ile uygulanan laparoskopi işlemi sırasında periton boşluğu içine 2-4 litre hava (veya CO_2) verilir. Bunun amacı hem organları iyi görmek, hem de laparoskopi trokarının girisi sırasında perforasyon ihtimalini ortadan kaldırmaktır.

II - KRONİK METEORİZM

Dispepsi ile birlikte, ya da tek başına gaz şikâyetine sıklıkla rastlanılmaktadır. Çoğu vakada hasta gaz ve şişkinlikten yakınmasına rağmen muayenede belirgin bir şişlik, karın gerginliği veya timpanizm bulunmaz.

Kronik gaz probleminin olabildiği klinik durumlara değinmeden önce bağırsaklardaki gazın kaynakları, yapısı ve fizyolojik durumun gözden geçirilmesi uygun olacaktır.

SİNDİRİM KANALINDAKİ GAZIN MİKTARI, YAPISI VE KAYNAĞI

Değişik yöntemlerle yapılan birçok çalışmaya göre insan sindirim kanalında 100 mL hava bulunmaktadır. Rektumdan geçerek dışarı çıkan gaz miktarı ise normal kişilerde 500-2000 mL olarak ölçülmüştür.

Bağırsaklardaki gaz başlıca dört kaynaktan oluşmaktadır; 1. Yutulan hava, 2. Bağırsaklarda asidin nötralizasyonundan açığa çıkan CO_2, 3. Bağırsak muhtevasından bakterilerin etkisi ile oluşan gazlar, 4. Kandan bağırsak lumenine gaz geçişi.

Bağırsaktaki toplam gazın % 99 undan fazlası beş çeşit gazdan oluşmaktadır. Bu gazlar, azot, oksijen, karbondioksid, hidrojen ve metandır. Bu gazların tümü kokusuzdur. Kokuyu oluşturan ar eser miktarda bulunabilen amonyak, hidrojen sülfür, volatil amino asidler ve kısa zincirli yağ asidleridir. Bunlar çok düşük konsantrasyonlarda olma arına rağmen insan burnunca hissedilirler. Kokunun hissedilmesi için 100,000,000'da bir partikül bile yeterlidir. Nitrojenin başlıca kaynağı yutulan havadır. Ayırca bağırsak lumenine kandan da diffüzyon yolu ile nitrojen geçer. Oksijen de yutulan hava ile bağırsaklara gelir. Ancak yutulan oksijenin önemli bir kısmı bağırsaklardaki aerob bakterilerce kullanılır. Kandan bağırsak lumenine oksijenin geçmesi söz konusudur. Bağırsaklarda çok miktarda karbondioksid oluşur. Mide asidinin bağırsaklarda bikarbonatla nötralizasyonu karbondioksid oluşumuna neden olur. Günlük HCl yapımı 100 mEq olarak kabul edilir ise bundan 2 L karbondioksid oluşacaktır. Ayrıca yağ ve proteinlerin sindirimi sırasında yağ asidleri ve aminoasidler oluşurken açığa çıkanla birlikte karbondioksid oluşumu 4 litreye ulaşır. Karbonatlı içecekler de çok miktarda karbodioksidin bağırsaklara girmesine neden olur. Bunun bir kısmı geğirti ile çıkarken bir kısmı bağırsaklara geçer. Karbondioksidin önemli kısmı emilir ve akciğerden atılır. Flatustaki karbondioksid başlıca bağırsak muhtevasından bakteriler tarafından oluşturulan kısımdır. Fermente olabilen maddelerden bakterilerin etkisi ile açığa çıkan hidrojen bağırsak gazındaki hidrojenin başlıca kaynağıdır. Bağırsaklarda tam olarak sindirilemeyen bazı sebzeler bakteriler tarafından metabolize edilerek gaz oluştururlar. Bu arada bol miktarda hidrojen açığa çıkar. Laktaz eksikliği olan kişilerde süt içmeyi takiben dakikada 1 mL den fazla hidrojen oluşur. Yarısı bir gaz olan metan erişkinlerin üçte bi-

rinde bulunur. Kişinin bağırsaklarında metan gazı bulunması ailevi bir özelliktir. Anne ve babanın metan oluşturan bünyeye sahip olması durumunda bunların çocukların bağırsağında % 80 ihtimalle metan bulunur. Metan gazı oluşumu kolonlarda olmaktadır. Kolonlardaki anaerob bakteriler metan oluşumundan sorumludur.

KRONİK GAZA AİT SEMPTOMLAR

AEROFAJİ-GEĞİRTİ

Ağız yolu ile gaz çıkarma, yani geğirti genellikle yutulan havanın (*aerofaji*) bir sonucudur. Yemek sırasında da, ya da yemeklerden sonra olabilen geğirti nadiren mideden gelen havanın dışarıya çıkmasıdır. Sıklıkla yutular hava mideye girmeden özofagustan geri gelir. ***Emosyonel stres*** altındaki veya torasik ya da abdominal bir rahatsızlığı olan kişilerde istemsiz aerofaji ve geğirti olur. Yutulan havanın mideye veya bağırsaklara geçmesi hastada aşırı bir rahatsızlık hissine neden olur ve bu kısır bir döngüyü başlatabilir. Bazen mideye geçebilen yutulan hava fundusu genişletir, sol diafragmayı yukarı iter. Epigastrium bölgesinde ve sternum gerisinde şişkinlik hissine ve ağrıya neden olur. Ağrı göğüse, sol omuza yayılabilir ("***Magenblase sendromu***"). Hıçkırık da bulunabilir. Kaskad midesi olan hastalarda bu kolay oluşur.

Kronik geğirti hemen hemen her zaman fonksiyonel bir bozukluktur. Radyolojik ve laboratuvar bulguları ile torasik ya da abdominal bir rahatsızlığı olmayan kişilerde geğirti aerofajiye bağlıdır. Aerofaji yarı istemli.tike benzer bir durumdur. Genellikle anksiete ile artar. Hızlı, iyi çiğnemeden yutmak ya da içmek, çiklet çiğnemek, sigara içmek, durumu ağırlaştırabilir. Bazen aerofaji reflü özofajitinin tek belirtisi olabilir. Hastanın yuttuğu tükürük geçici olarak asidi nötralize eder. Hasta rahatlar. Bunu öğrenen hasta yarı istemli olarak sürekli yutkunur.

ŞİŞKİNLİK

Gaza bağlı olduğu düşünülen karın şişkinliği en sık rastlanan gastrointestinal semptomdur. Aslında radyolojik olarak bu hastaların çok azında karın içinde fazla gaz bulunur. Son olarak yapılan bilgisayarlı tomografi sintigrafisi çalışmalarında gaz şikâyeti ve şişkinliği olan hastalarda karın içinde gaz fazlalığı tespit edilememiştir. Ayırca bu hastalardaki bağırsak gazının yapısı, şikâyeti olmayan kişilerdekilerle aynı bulunmuştur. Hastalardaki problem ba-ğırsaklarda aşırı gaz bulunmasından değil, bozulmuş intestinal motilite ile ilgilidir. Bu hastalarda bağırsak içinde şişirilen balona karşı aşırı bir duyarlık vardır. Muhtemelen bağırsaklarda gaz oluşturan besinlerde bağırsaklarda anormal motiliteyi başlatmaktadır. Bağırsak gazından şikâyet eden hastaların çoğunda irritabl bağırsak sendromunu düşündüren bulgular mevcuttur.

Bu konu "*irritabl bağırsak sendromu*" bölümünde de tartışılmıştır. Hastaların önemli bir kısmında şikâyetlerin prokinetik ilâçlarla (sisaprid, domperidon, metoklopramid) geçmesi de olayın motilite bozukluğu ile ilgili olduğu görü-şünü desteklemektedir. Bununla birlikte lokalize gaz birikimlerinin (örneğin "splenik fleksura sendromu") şikayetleri başlatması da söz konusu olabileceğinden hastaların diyetinden gazlı besinlerin elimine edilmesi uygun olabilir. Ayrıca laktoz entoleransı olanlarda sütün kesilmesi, bunun yerine diyete yoğurdun konulması, ya da laktaz enzim preparatlarının (Lactaid) kullanılması gerekebilir. Aynı şekilde fasulye için alfa galaktozidaz enziminin (Beano) kullanılması düşünülebilir. Ancak bu iki enzim de ülkemizde mevcud değildir.

FLATUS

Rektumdan aşırı gaz geçişi bazen hastalarda ciddi bir hastalık korkusu, ya da sosyal bir sıkıntı nedeni olabilir. Çok detaylı yapılmış bir çalışmada normal kişilerde rektumdan gaz geçişi (flatus, yellenme) günde ortalama 13.6 6 kez olarak bulunmuştur. Toplam gaz çıkışının ise 500-2000 mL olduğu kabul edilmektedir.

Klasik laboratuvar, röntgen ve endoskopi bulgularının aşırı flatulansı olan hastaların değerlendirilmesinde yeri yoktur. Önemli olan hastanın şikâyetinin gerçekten patolojiyi yansıtıp yansıtmadığıdır.

Aşırı flatulans şikâyeti olan hastaların rektumdan geçen gaz analizlerinde bulunan gazlar yutulandan (O_2 ve N_2) çok kalınbağırsakta üretilen gazların (H_2, CO_2 ve CH_4) olduğunu göstermektedir. H_2 ve CO_2 karbonhidrat malabsorpsiyonundan kaynaklandığından aşırı flatus karbonhidrat malabsorpsiyonunu düşündürmelidir. Bu genel bir malabsorpsiyon bulgusu olabileceği gibi laktoz gibi izole bir malabsorpsiyona da ait olabilir.

BAĞIRSAKTA GAZ PATLAMASI

Kalınbağırsakta yapılan iki gaz, H_2 ve CH_4, yanabilme özelliğine sahiptir. Cerrahi ya da endoskopi sırasında uygulanan elektrokoterizasyon sırasında oluşmuş gaz patlaması vakaları bildirilmiştir. Ancak bu vakalarda kolon temizliği için mannitolun kullanılması sorumlu tutulmuştur. Mannitol kalınbağırsaklara kadar değişikliğe uğramadan gelir ve buradaki bakteriler tarafından yıkımı sırasında aşırı miktarda H_2 oluşturur. Bu da patlamaya neden olabilir. Günümüzde uygulanan bağırsak temizliklerinde böyle bir problem söz konusu değildir.

*
* *

Kronik gaz problemine neden olabilecek durumların çoğu dispepsi bölümünde anlatılmıştır. Ancak konunun bütünlüğü açısından burada da kısaca bahsedilecek ve bazı konular detaylı olarak tartışılacaktır.

Besinlere Bağlı Gaz

Bazı hastalar pek çok yiyeceğin kendilerine "gaz" yaptığını, bu nedenle hiçbir şeyi yiyemediklerini abartılı olarak anlatırlar. Bunların bir kısmı sadece ön yargıdır, bir kısmında ise gerçek payı vardır.

Laktaz yetersizliğine toplumumuzda sıkça rastlamaktayız. Bu nedenle hastaların bu konuda iyi sorgulanması gerekir. Süt ve süt ürünü alımını takiben karında ağrı, guruldama, gaz ve ishal şikâyetlerinin varlığı laktaz yetersizliğini düşündürmelidir. Çoğu kez semptomlar, alınan süt ya da süt ürününün miktarı ile ilişkilidir. Bir molekül glükoz ve bir mülekül galaktozdan oluşan bir disakkarid olan laktozun emilebilmesi için incebağırsaklarda yapılan laktaza ihtiyaç vardır. Laktaz laktozu glükoz ve galaktoza ayırır. Bu enzim incebağırsaklarda yoksa, ya da yeterince yapılmıyorsa o zaman laktaz yetersizliği tablosu ortaya çıkar. Laktoz hidrolize olmadan kolonlara gelince buradaki bakteriler tarafından parçalanır ve CO_2 açığa çıkar.

Sellülozdan zengin yiyecekler (baklagiller, yeşil yapraklı sebzeler, ıspanak, lahana, turp, salata, kabukla yenen meyve, vb) de bağırsaklarda gaz birikimine neden olabilirler. Bazı besinler hava ihtiva ederler. Örneğin taze elmanın % 25 i havadır. Öte yandan sindirilemeyen bol posalı besinler kolonlara gelince bakteriler tarafından parçalanır ve yine bol miktarda gaz üretilir.

İlâçlara Bağlı Meteorizm

Geniş spektrumlu antibiyotikler bağırsak florasını değiştirerek meteorizme neden olabilirler. B grubu vitaminlerin kullanılması bunu önleyemez.

Anksiete

Aerofajiye neden olan etkenler bağırsakta da gaz birikimine neden olabilirler. Yutulan hava bazen bağırsaklara geçebilir. Psikonörozda, koroner yetersizliğinde, özofagus-mide-duodenum ve safrakesesi hastalıklarında -aşırı aerofaji sonucu- bağırsaklarda da gaz artması bulunur. Kısa sürede bağırsaklarda gaz dolabileceğini radyologlar ardısıra çektikleri filimlerde fark edebilmektedirler. Örneğin ürografi sırasında, kontrast madde uygulanışından önce ve sonra çekilen filimlerde, ilk çekilende bağırsaklarda gaz bulunmazken sonradan çekilende bağırsak anslarının gazla dolu oldukları görülebilir. Radyografinin, injeksiyonun neden olduğu anksiyete, aerofaji ve meteorizme neden olmuştur.

Reflü Özofajiti

Gastroözofageal reflüsü olan hastalarda yutulan tükürük, antasid etki oluşturarak hastanın yanma şikâyetlerini kısa süre için geçirir. Bunu öğrenen hasta sık sık yutkunur. Bu da aerofajiye ve gaz şikâyetlerine neden olabilir.

Kabızlık

Hangi nedene bağlı olursa olsun, kabız olan kişilerde genelilkle gaz yakınması da vardır. Özellikle sol kolon köşesi gazla gerilip sol omuza vuran ağrılara neden olmaktadır (*fleksura lienalis sendromu*). Kabızlığın önlenmesi gaz şikâyetlerinin de geçmesine neden olur. Bazen kolo-rektal kanserlerin ilk belirtisi gaz şikâyeti olabilmektedir.

Steatore

Çeşitli nedenlere bağlı steatorelerde (Bkz. İshaller) meteorizm bulunur. Zaman zaman çıkarılan gaz kötü kokuludur (steatorede dışkı da fena kokuludur). Karın şiştir. Karın şişliğinin nedeni sadece meteorizm değildir, protein yetersizliği nedeniyle karın kasları zayıf olduğundan, karın olduğundan fazla şiş görülür.

İrritabl Bağırsak Sendromu

İrritabl bağırsak sendromlu hastalarda sık rastlanan semptomlardan biri de şişkinlik hissidir. Bu konu karın ağrıları bölümünde detaylı olarak anlatılmıştır.

Malnutrisyon

Hem meteorizm, hem de karın kaslarında zayıflık mevcuttur. Bu nedenle karın şiştir.

Subakut İleus

Tümör, brid veya başka nedenlere bağlı olarak bağırsaklardaki daralmalarda meteorizm, peristaltizmde artmaya bağlı olarak karın ağrıları ve borborygmus bulunur.

Hirschsprung Hastalığı (Megakolon)

Çocuklarda görülen bu hastalıkta rektum, sigmoid ve inen kolonda otonom sinir sistemi lezyonu sonucu peristaltizm yoktur. Peristaltizmin olmadığı dar bir segmentin üzerinde genişlemiş bölüm mevcuttur. Kolon kapsamının ilerlemesi ve rektumun boşalmasında güçlük vardır (Bkz. Kabız bölümü). Karında belirgin meteorizm vardır. Çocuğun karnı şişkindir.

Kronik İntestinal Psödo-obstrüksiyon

Kronik intestinal psödo-obstrüksiyon (KİPO) intestinal lumende mekanik bir obstrüksiyon olmaksızın bağırsak peristaltizminin kaybolmasına bağlı olarak ortaya çıkan intestinal obstrüksiyon tablosudur. Düz kasların, miyenterik pleksusun veya ekstraintestinal sinir sisteminin değişik hastalıklarında görülebilir. Hastalık kendini tekrarlayan ileus atakları ile gösterir. Tanının konulabilmesi için ya ileus ataklarında hava-sıvı seviyelerinin, ya da ataklar arasında baryumlu tetkiklerde dilate duodenum, incebağırsak ve/veya kalınbağırsak-

ların gösterilebilmesi ile konulur. Bazen özofagus ve mide tutulumu da söz konusu olabilir.

Hastalık *skleroderma, amiloidoz, diyabet, hipotiroidi, miyotonik distrofi* gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığında sekonder KİPO adını alır. Böyle bir neden yok, hastalık primer ise o zaman kronik idiyopatik intestinal psödo-obstrüksiyon (KİİP) adı verilmektedir. KİPO kronik idiyopatik kabızlık ile karıştırılmamalıdır. Bu ikinci durumda bağırsak hareketlerinde yavaşlama vardır, ancak KİPO'nun radyolojik bulguları söz konusu değildir. KİİP ailevi özellik gösterebilir. Nedeni, düz kas hücresinde (miyojenik), kas hücresinin innervasyonunda (nörojenik) ya da ikisinde birden (nöromiyojenik) olabilir. Mesane, üreter, uterus ve irisin de tutulumu görülebilir. Bu nedenle bazı hastalarda genitoüriner sistemle ilgili semptomlar ön plana çıkabilir.

İntestinal psödo-obstrüksiyon bazen ***akciğerin küçük hücreli tümörü,*** ya da ***beyin*** veya ***pankreas tümörlerinde*** de görülebilir. Burada olayın paraneoplastik bir sendrom olduğu ve bazı antikorların bu tabloya neden olduğu belirtilmektedir. Ayrıca Esptein-Barr ve diğer bazı virüslerin de bu tabloyu oluşturabildiği yayınlanmıştır.

Klinik tutulan organlara göre değişiklikler gösterebilir. En sıklıkla incebağırsaklar tutulur ve yukarıda belirtildiği gibi ileus atakları görülür. Hasta şişkinlik, gaz, karın ağrısı ve kabızlıktan yakınır. Fizik muayenede karın şiştir, meteorizm mevcuttur, karında çalkantı sesi duyulabilir. Dilate olmuş bağırsaklarda bakteriyel aşırı gelişim olur ve çoğu zaman ishal ile sonlanır. Özofagus tutulumu varsa disfaji ya da reflüye ait semptomlar, mide tutulumunda gastropareziyi düşündüren şikâyet ve bulgular bulunur.

Diğer Organik Karın Hastkalıkları

Kolelitiyaz, peptik ülser, atrofik gastrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik pankreatit, karaciğer sirozu, peritonitler ve sindirim sisteminin diğer organik hastalıkları ile böbrek taşlarında da meteorizm bulunabilir.

Solunum Sistemi Hastalıkları

Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında gaz problemine sıkça rastlanabilir.

Sağ Kalp Yetersizliği

İntestinal sistemdeki konjestiyonun intestinal motiliteyi etkilemesi ve muhtemelen bağırsak gazlarının emiliminin bozulması söz konusu olabilir. Sağ kalp yetersizliğinin tedavisi ile gaz şikâyetleri de kaybolur.

Mezenter İskemisi

Mezenter iskemisi sağ kalp yetersizliğindekine benzer mekanizmalarla meteorizme neden olur.

Portal Hipertansiyon

Portal hipertansiyonun her türünde gaz şikâyeti sık rastlanan bulgudur. Nedeni muhtemelen kalp yetersizliğindeki gibidir. Uzun süren gaz yakınmalarının ardından asit toplanması eski klinikçilerin gözlerinden kaçmamış ve bu olaya "fırtınayı izleyen yağmur" demişlerdir.

Nörolojik Nedenler

Medulla spinalis hastalıklarında, paraplejilerde, Parkinson hastalığında da meteorizm bulunabilir. Bağırsak hareketlerinin azalması sorumludur.

ÖZET

KARINDA GAZ

I - Akut meteorizm ve pnömöperitoneumlar
- Perforasyon
- Paralitik ileus
- Mekanik ileus
- Akut mide dilatasyonu
- Yatrojenik pnömoperitoneum

II - Kronik meteorizm
- Besinlere bağlı gaz
- İlaçlara bağlı meteorizm
- Anksiete
- Reflü özofajiti
- Kabızlık
- Steatore
- İrritabl bağırsak sendromu
- Malnütrisyon
- Subakut ileus
- Hirschsprung hastalığı
- Kronik intestinal psödo-obstrüksiyon
- Diğer organik karın hastalıkları
- Solunum sistemi hastalıkları
- Sağ kalp yetersizliği
- Mezenter iskemisi
- Portal hipertansiyon
- Nörolojik nedenler

İSHAL: KLİNİK YAKLAŞIM VE HASTALIKLAR

Prof. Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU

Dışkılama alışkanlığı kişiden kişiye önemli değişiklikler (bir günde 2-3 kezden, 3 günde bir keze kadar) gösterir. Bu nedenle şikayeti ishal olan bir hastadan öncelikle bunu açıklaması istenmelidir; Normal dışkılama alışkanlığı nedir? Ne değişmiştir. Ne zaman başlamıştır (akut-kronik)? Defekasyon sıklığı, dışkının kıvamı, dışkının miktarı, makroskopik görünümü, kokusu, kan ve/veya müküs (sümüksü görünüm) varlığı, eşlik eden semptomlar (karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma, zayıflama), tenezm hissi (belirgin dışkılama hissi ile tuvalete gidip boş dönme veya dışkılama sonrası rahatlayamama) arastırılmalıdır. Gerçek ishal hemen daima dışkı miktarında (> 200 mL/gün) ve dışkının su içeriğinde (> %70) artma ile birliktedir ve buna sıklıkla dışkılama sayısında artış eşlik eder. Dışkılama sayısı normal kişide ishal olabileceği gibi (günde 1-2 kez bol miktarda, sulu defekasyon), dışkı miktarı ve/veya sıvı içeriğinde artma olmadan da sık tuvalete gitme görülebilir (örnek: irritabl bağırsak sendromu).

Ağızdan alınan sıvılar (ortalama 2 litre/gün) ve ağızdan kalın bağırsağa kadar olan sindirim sistemi salgıları (8 litre/gün), yani toplam 10 litre bağırsak içeriğinin, %90'ı incebağırsaklarda emilir ve 1 litresi kolona ulaşır. Bunun %90'ı da kalınbağırsakta emilir ve 100-200 mL dışkı çıkarılır. Emilimin üst sınırı incebağırsaklar için 18, kalınbağırsaklar için 6 litredir. Bu fizyolojik proçeste meydana gelen değişiklikler ishale sebep olur. Dışkı miktarı beslenme alışkanlığı ile ilgilidir. Posalı beslenme (ev yemekleri, bol sebze ve meyve) dışkı kütlesini arttırırken, rafine beslenme (hazır gıda, dondurulmuş besinler, "*fast food*") tersine etki yapar.

İshalli bir hastada iyi bir anamnez ile patolojinin yeri hakkında fikir edinilebilir. Klinik yaklaşımda yararlı olan bu ayırım bazen zordur, aynı hastada her iki tip ishal belirtileri de olabilir: 1) ***incebağırsak tipi ishal (büyük volümlü ishal)***: Bol miktarda, sulu-yumuşak ve değişik derecede yağlı-pis kokulu, çok sık olmayan (günde 2-5 kez), genellikle kan ve müküs içermeyen, tenezmsiz bir ishaldir. Ağrı var ise daha çok göbek çevresi ve/veya karın sağ alt kadranındadır. 2) ***Kalınbağırsak tipi ishal*** (küçük volümlü ishal): Az

miktarda ve sık (günde 5-20 kez), çoğu kez müküslü, bazen kan ve/veya iltihap içeren, sıklıkla tenezm ile birlikte olan bir ishaldir. Ağrı var ise daha çok karın sol alt kadranı ve hipogastriumdadır. Didaktik olması bakımından önce ishal tipleri ve sebebleri ile bazı klinik sendromlardan bahsedilecek ve daha sonra sık rastlanan akut ve kronik ishal ile karakterli hastalıklar ayrı ayrı ele alınacaktır.

İSHAL PATOGENEZİ VE ETİYOLOJİSİ

Ozmotik İshal:

Kısmen veya hiç emilmeyen osmotik aktif maddelerin alınması ile bağırsak lümenine sıvı geçişi ve/veya lümendeki suyun emilmesinin azalması (lümendeki hipertronik durum-ozmolalite artışı nedeniyle) sonucu oluşur. İzotonik (ozmolalitesi plazmaya eşit) ve sodyumdan fakir bir sulu dışkı oluşur. Klinik özellikleri; aç kalınca veya ozmotik aktif madde alınmayınca ishalin kesilmesi ve dışkı incelendiğinde "ozmotik açık" olmasıdır. Ozmotik açık: normalde dışkıda "(Na+K) x 2 = plazma ozrnolatisi" iken, ozmotik ishalde " (Na + K) x 2 < plazma ozmolalitesi"dir. Sebep karbonhidrat yapılı ozmotik aktif maddeler (karbonhidrat malabsorbsiyonu) ise oluşan kısa zincirli yağ asidleri nedeniyle dışkı pH'ı 5 ve altındadır. Tuz ve iyonlara bağlı ishalde ise pH 7 veya üzerindedir.

Tablo VII-14.Ozmotik ishal sebepleri:

- Disakkaridaz eksikliği (Laktoz intoleransı vb.)
- Glikoz, galaktoz, fruktoz malabsorbsiyonu
- Mannitol, sorbitol alınması (ciklet ishali, "*chewing gum diarrhea*")
- Laktüloz, laktitol tedavisi (yüksek dozlarda)
- Mg sülfat, sodyum sülfat, sodyum fosfat, sodvum sitrat, Mg içeren antiasidler
- Laksatifler

Sekretuvar İshal

Esas olay incebağırsaklarda kriptalardan sekresyonun artması olmakla beraber, çoğu kez emilimin bozulması ve bazen de ozmotik faktörlerle bir aradadır. ***Enterotoksinler*** (kolera, enterotoksijenik E. koli gibi) ***ve sekretogog maddelere*** (vazoaktif intestinal peptid = VIP, gastrin, kalsitonin veya serotonin yapan-salgılayan tümörler) bağlı pür sekretuvar ishalde; dışkı bol miktarda (> 1 litre/gün) ve su gibidir. Açlıkta ishal devam eder. Emilim normal olduğu için yemek yenmesi ishali arttırmaz. Ozmotik açlık yoktur. Dışkıda kan, iltihap (lökosit) yoktur, yağ miktarı normaldir. Malabsorbsiyon sendromunda sıklıkla sekretuvar ve ozmotik diare birliktedir. Emilmeyen karbonhidratlar ozmotik, emilmeyen yağ ve/veya safra asidleri ise kolonda su-elektrolit emilimini inhibe ederek (sekresyon hakim olur) sekretuvar ishale sebep olur.

Tablo VII-15. Sekretuvar (+ emilim bozukluğu) ishal sebepleri:
- Enterotoksin salgılayan infeksiyonlar (Kolera, E. koli, Staph. aureus, Viral)
- Tümörler: Vipoma, habis karsinoid sendrom, trioidin medüller kanseri, sekretuvar villöz adenom, Zollinger-Ellison sendromu
- Gluten enteropatisi, lenfoma
- İltihabi bağırsak hastalıkları
- Paraziter hastalıklar (Giardiazis, Strongiloidozis)
- Vaskülitler, kollajen hastalıklar
- Laksatifler (hint yağı, fenolftalein, senna, vb.)
- İleokolik rezeksiyon

Motilite Bozukluğuna Bağlı İshal

Bağırsak içeriğinin, bağırsak lümeni ile temas süresi normal emilim için önemlidir. Bağırsak pasajının hızlandığı hallerde emilim azalır ve ishal oluşur. Motiliteyi arttıran nedenler, çoğu kez ishale yol açan diğer mekanizmaları da etkiler. Hipertiroidide, karsinoid tümörde, infeksiyonlarda motilite artışı ile beraber sekresyon artışı vardır. Motilitenin azaldığı hallerde (skleroderma, diabetik nöropati, kör lup sendromu veya idyopatik psödoobstrüksiyon gibi), bağırsaklarda staza.bağlı bakteri aşırı gelişimi ve bakterilerin etkisi ile oluşan yağ asidlerinin kolona etkisi sonucu ishal oluşur. En sık sebep irritabl bağırsak sendromu olup, organik bir patoloji yoktur. Bağırsak hareketlerindeki bozukluk fonksiyoneldir. Dışkıda kan ve/veya bol lökosit olması ve gece devam eden (uykudan uyandıran) ishal gibi özellikler hemen daima organik patolojiyi düşündürmelidir.

Tablo VII-16. Motilite bozukluğuna bağlı ishal sebepleri:
- İrritabl bağırsak sendromu
- Habis karsinoid sendrom
- Postgastrektomi, postvagotoini sendromları
- Diabetik nöropati
- Hipertiroidi (tiroroksikoz)
- İleoçekal rezeksiyon
- İnfeksiyonlar
- Skleroderma
- Kör lup ("*blind loop*") sendromu
- İdyopatik psödoobstrüksiyon

İltihabi (Eksüdatif) İshal

Burada bağırsak mukozasının infeksiyöz veya sebebi bilinmeyen bir iltihabi (+ülserasyon, kanama olabilir) hastalığı söz konusudur. Motilite ve emilimin bozulması ishale katkıda bulunur. Dışkı kanlı ve/veya iltihaplı (mikroskopide bol lökosit) olup, miktarı patolojinin yerine göre değişir. Genellikle küçük volümlü bir ishaldir.

Tablo VII-17. İltihabi ishal sebepleri;
-İnvazif-sitotoksik ajanlarla infeksiyonlar
Shigella, salmonella, "campylobacter jejuni"
"Yersinia enterocolitica", enteroinvazif E. koli
"Clostridium Difficule", enteropatojen E. koli
"Vibrio parahemolyticus"
-Antibiyotiğe bağlı ishal (psödomembranöz enterokolit dahil)
- Kronik iltihabi bağırsak hastalıkları
Kolitis ülseroza, Crohn hastalığı
- İntestinal tüberküloz
- Radyasyon koliti, enterokoliti
- Bağırsak tümörleri (villöz adenom ve habis tümörler)

AKUT İSHAL

Akut ishalin en önemli sebebi viral, bakteriyel ve protozoal infeksiyonlardır (Tablo VII-18). Viral Enfeksiyonlar ile bakteriyel olanların çoğunda; ishale değişik şiddette ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ürpermenin eşlik ettiği, sıklıkla kendi kendini sınırlayan enterit veya gastroenterit tablosu söz konusudur. Hastaların genel durumu iyidir. Semptomatik tedavi ile 1-3 günde düzelir. İleri tetkik gerekmez. Gıda zehirlenmeleri ve turist ishalleri de bu grupta yer alır. Eğer dışkı kanlı (dizanterik), ateş çok yüksek, karın ağrısı ve/veya ishal çok şiddetli (ağır dezhidratasyon, hipotansiyon) ve hastanın genel durumu bozuk ise; hasta gözlem altına alınmalı ve başta dışkı analizi olmak üzere gerekli incelemeler yapılmalıdır. Dışkıda bol lökosit olması in-

Tablo VII-18. Akut İshal Sebepleri (< 3 hafta süreli)		
İNFEKSİYÖZ İSHAL		
Viral	Adenovirus	Parazit ve protozoonlar
	Norwalk virus	"Entamoeba hystolitica"
	Rotavirus	"Giardia lamblia"
	Diğerleri	Fırsatçı infestasyonlar
Bakteriyel	Vibrio suşları	Besin zehirlenmesi etkenleri
	E. Koli (değişik suçlar)	Bacillus cereus
	Salmonellalar	Clostridium perfringens
	"Shigella"lar	Stafilokkokus aureus
	"Clostridium difficile"	Salmonella suşları
	"Campylobacter"ler	Shigella suşları
	"Yersinia enterocolitica"	E. koli suşları
İLAÇLAR	Antasidler	DİĞER NEDENLER
	Antiaritmikler	Pelvik iltihabi hastalıklar
	Antibiyotikler	Fekal impakt-yalancı ishal
	Antineoplastik ilaçlar	İntestinal iskemi-iskemik kolit
	Laksatifler	
	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar	
	Prokinetikler	
	Prostaglandin analogları	
	Kolşisin	
	Ursodeoksikolik asid	

vazifsitotoksik infeksiyonları, lökosit olmaması ise enterotoksinleri ile ishal yapan bakteriler ve virusları düşündürmelidir. Dışkıda parazit incelemesi ile Giardia lamblia ve entamoeba histolitika kistleri veya trofozoidleri görülebilir. Dışkı kültürü ile etken bakteri saptanabilir. Kusmanın ön planda olduğu hastalarda sebep sıklıkla viral infeksiyonlar veya besin zehirlenmesi yapan (Bacillus cereus, S. aureus gibi) bakterilerdir.

KRONİK İSHAL

Akut ishal sıklıkla 7-10 günü geçmeyen bir hastalık tablosu yapar. Akut ishal hastaların bir kısmında kronik ishalin başlangıcını teşkil eder. Kesin bir ayırım yapmak zordur. Klasik olarak üç haftadan uzun süren ishaller kronik ishal olarak tanımlanır. Kronik ishal nedenleri, görülme sıklığına göre Tablo VII-19'da belirtilmiştir.

Tablo VII-19. Kronik ishal sebepleri (görülme sıklığına göre)

SIK	İrritabl bağırsak sendromu Laktoz intoleransı
ORTA	İlaçlara bağlı (laksatifler, antibiyotikler, vb.) Postoperatif (rezeksiyon-anastomoz-fistül) İltihabi bağırsak hastalıkları (kolitis ülseroza, Crohn) Radyoterapi sonrası (radyasyon enteriti) İnfeksiyonlar (bakteri, mikrobakteri, mantar, parazit) Sistemik hastalıklar (diabetes mellitus) Malabsorbsiyon, steatore (intestinal, pankreatik, vb.) Kolon tümörleri, villöz adenom İnfiltratif hastalıklar (lenfoma, amiloidoz, mastositoz, vb.) İmmun yetersizlik sendromları (primer, akkiz; AIDS gibi) Eozinofilik gastroenterit
SEYREK	Hipertiroidi, Addison hastalığı Hormon salgılayan (nöroendokrin) tümörler Kollajen vasküler hastalıklar Mezanter iskemisi-iskemik kolit Herediter enzim defektleri (sükroz izomaltaz, glikoz-galaktoz) Kronik idyopatik sekretuvar diyare Mikroskopik-kollajen kolit Defektif anal kontinens

Malasorbsiyon Sendromu

İncebağırsak hastalıkları ve/veya pankreas hastalıklarına bağlı değişik oranlarda sindirim ve/veya emilim bozuklukları sonucu ortaya çıkan, incebağırsak tipi ve bol yağ içeren (steatore) ishal ve emilemeyen gıdaların (yağ, karbonhidrat, protein, vitaminler ve mineraller) eksikliğine bağlı komplikasyonlar karakterli bir tablodur. Başlıca sebepleri ve oluşum mekanizması Tablo VI-20'de verilmiştir. Malabsorbsiyon sendromu olan hastada ishal yanı sıra sindirim sistemi veya diğer sistemlerle ilgili önemli klinik belirtiler ve bozukluklar olabilir (Tablo VI-21).

Yağların emilimi ekzokrin salgılar (başta lipaz) ve normal bir mukoza dışında, bağırsaklara normal safra akımını da gerektirir. Normal insan günde

Tablo VII-20. Malabsorbsiyon sendromu nedenleri ve mekanizmalar

Mekanizma	Hastalıklar
Lipaz eksikliği	Kronik pankreatit, Kistik fibrozis, Pankreas tümörleri
Pankreas uyarılmasında bozukluk	Vagotomi, yaygın incebağırsak hastalığı
Bağırsak lümeninde konjuge safra tuzlarının azlığı, olmaması	Kronik parankimal karaciğer hastalıkları Kronik kolestatik karaciğer hastalıkları Ekstrahepatik kolestaz
Enterohepatik dolaşım bozukluğu (Safra tuzları havuzunun azalması)	Bakteri aşırı üremesi (safra tuzlarının yıkımı) İleal hastalıklar (rezeksiyon, radyasyon, Crohn vb.)
Yeterince mukozo olmaması	İncebağırsakların rezeksiyonu veya "by-pass"ı
İncebağırsak mukozasının hastalıkları	Gluten enteropatisi (Çölyak hast.), Tropikal sprue, Whipple hastalığı, diffüz lenfoma, infeksiyonlar, paraziter hastalıklar, radyasyon enteropatisi, vb.
Lenfatik dolaşımın bozulması	İntestinal lenfanjiektazi, tümörler, tüberküloz

Tablo VII-21. Malabsorbsiyon sendromuna bağlı eksikliklerin klinik belirtileri

Eksiklik (emilim bozukluğu)	Belirtileri
Genel	Zayıflama, halsizlik, iştahsızlık
Yağ	İshal (steatore)
Protein (hipoalbuminemi)	Ödem, kas erimesi, tırnak değişiklikleri
Karbonhidrat	İshal, karında gerginlik, gaz, hipoglisemi
Safra tuzları	Sulu ishal
Vitamin B12	Makrositik anemi, glossit, nöropati
Folik asid	Makrositik anemi
B kompleks vitaminler	Akrodermatit, anguler "cheilitis", glossit, aftöz ülserler
Demir	Demir eksikliği anemisi, glossit, koilonişya
Kalsiyum ve D vitamini	Parestezi, tetani, kemik ağrıları ve kırıklar, kas kramplari, pozitif Chvostek ve Trousseau bulguları
Magnezyum	Parestezi, tetani
A vitamini	Gece körlüğü, deride foliküler hiperkeratoz
K vitamini	Spontan ekimozlar, kanamalar
Çinko	Akrodermatit, kötü tat, yara iyileşmesinde gecikme

100-150 mg yağ (başlıca trigliserid) alır. Dışkı ile atılan yağ miktarı ise normalde 4-6 g/gündür. Bunun üzerindeki değerler sindirim ve/veya emilim bozukluğunu gösterir. Gerçek steatore (bol miktarda, yağlı, pis kokulu ishal) olduğu zaman, 24 saatlik dışkıda yağ miktarı daima 10 g/gün ve sıklıkla 15 g/gün'ün üzerindedir. Bunun tipik örneği kronik pankreatite bağlı ekzokrin pankreas yetersizliğidir. Dışkıda kantitatif yağ tayini zordur. Bunun yerine yarı kantitatif bir yöntem olarak Sudan III ile boyama kullanılır.

Sudan III ile dışkıda yağ testi: Bir miktar (1 mL'den az) dışkı lama konur, üzerine 1-2 damla su (veya serum fizyolojik) ve 2 damla derişik (% 36) asetik asid eklenir ve iyice karıştırılır. Sonra 2 damla Sudan III (% 95 etanoldeki solüsyonundan) eklenir ve karıştırılır. Bu aşamada mikroskop altında

bakılınca nötral yağlar ve sindirilmemiş trigliseridler turuncu-portakal renkli yuvarlak damlacıklar şeklinde görülebilir. Işık mikroskopunda 40x büyütme ile bir alanda 10 ve daha fazla yağ damlacığının görülmesi, 10 g/gün'ün üzerinde bir günlük dışkı yağını gösterir. Duyarlılığı azdır. Yalancı pozitif sonuç verebilir. Sadece bir tarama testi olarak kullanılmalıdır. Hazırlanan lamın kaynama noktasına kadar ısıtılması, sabunlaşmış yağ asidlerinin çözünmesini ve yağ asidlerinin görülmesini sağlar. Yağ asidleri daha küçük ve çok sayıda (> 100) damlacık-granüller şeklinde görülür. İlk test sonuç vermezse, hastaya üç gün 100 mg/gün yağ diyeti uygulanarak tekrarlanır.

Kronik ishalli veya malabsorbsiyon sendromu düşünülen ve incebağırsak tipi ishali olan bir hastada, emilim ve sindirim fonksiyonları ile ilgili çok sayıda laboratuvar test söz konusudur. Direk dışkı incelemesi yanında, sık kullanılan bir diğer analiz "*D-ksiloz testi*"dir. Bağırsaktan sindirilmeden emilen bir pentoz şekeri olan D-ksilozun ("D-xylose") 25 g. ı 250 mL su içinde içirilir ve 5 saatlik idrar toplanarak (ilk idrar dışarı yapılmalıdır), emilerek idrarla atılan D-ksiloz miktarı bulunur. Normali 5 g.ın üzerindedir. Düşük miktar, doğrudan emilim bozukluğunu gösterir. Ciddi emilim bozukluğu hallerinde (aşikar gluten enteropatili hastalarda) daima 2 g.ın altındadır. Pankreas hastalıklarında D-ksiloz testi normaldir. Böbrek yetersizliği olanlarda ise, D-ksiloz içildikten 2 saat sonraki kan düzeyi (normal 35 ± 15 mg/dL) ölçülerek karar verilebilir.

İSHALLİ HASTADA TANIYA YAKLAŞIM

Öncelikle hastanın gerçekten ishal problemi olduğuna (daha önce belirtilen anamnez özellikleri ile) karar verilmeli ve semptomların süresine göre akut-kronik ayrımı yapılmalıdır. Bu ayrım bazen zor olabilir. Bu nedenle 2 hafta ile 2 ay arası süren ishal bazılarınca subakut ishal olarak tanımlanır. Kronik ishal yapan hastalıklar da akut bir tablo ile başlayabilir. Akut ishalin en önemli sebebi infeksiyonlar olup bu ayrı bir başlık altında (bak. İnfeksiyöz ishaller) ele alınacaktır. Kronik ishalli hastada dışkının özellikleri, eşlik eden semptomlar, hastanın öz geçmişi (geçirdiği ameliyatlar, hastalıklar vb.), sistemik hastalık bulgularının olması, kullanılan ilaçların bilinmesi ve bazı basit laboratuvar testler klinik yaklaşımda önemli yararlar sağlar. Örneğin kanlı-müküslü ve tenezmli ishali olan ve beraberinde ağız ve/veya deri belirtileri veya eklem yakınmaları olan bir hastada öncelikle kronik iltihabi bağırsak hastalıkları (Kolitis ülseroza veya Crohn hastalığı) akla gelmelidir. Periferik lenfadenopati bulunması Whipple hastalığı veya lenfomayı düşündürür. Diğer taraftan kronik ishalin en sık sebebi olan irritabl bağırsak sendromunda ateş, anemi, dışkıda kan. zayıflama gibi sistemik hastalık belirtileri yoktur, gece ishal olmaz. Taşikardi ve zayıflama ile birlikte incebağırsak tipi ishali olan bir hastada hipertiroidi (tirotoksikoz) düşünülmelidir. Karaciğerde yer kaplayan lezyon (metastatik tümör) ile birlikte sekretuvar tipte ishali olan bir hastada

akla gelmesi gereken nöroendokrin tümörlerdir (karsinoid sendrom veya VI-Poma gibi). Bu örnekler daha da arttırılabilir. Tablo VII-22'de kronik ishalli hastalarda uygulanan başlıca laboratuvar incelemeler gösterilmiştir.

Tablo VII-22. Kronik ishalli hastanın değerlendirilmesinde laboratuvar yöntemler

SIK UYGULANANLAR	
Dışkı analizi	Makroskopik görünüm, lökosit, gizli kan, sindirim testleri (yağ, protein, nişasta), pH, parazit (kist ve trofozoidler)
Biyokimya	Sedimantasyon hızı, lökosit-formül, hemoglobin, eritrosit morfolojisi, total protein, albumin, kalsiyum, elektrolitler, kolesterol-trigliserid Serum demiri-demir bağlama kapasitesi, Tiroid testleri, D-Ksiloz testi
Endoskopi	Fleksibl sigmoidoskopi veya kolonoskopi (+biyopsi) Üst GİS endoskopisi (duodenal biyopsiler ve aspiratta parazit-bakteri)
Radyoloji	Ayakta direkt batın grafisi, üst ve alt GİS'in baryumlu tetkiki, incebağırsak incelemesi (gerekirse enteroklizis yöntemi ile), Ultrasonografi ve/veya bilgisayarlı tomografi
DAHA AZ BAŞVURULAN TESTLER	
Dışkı analizi	Günlük dışkı miktarı, Osmolalite, osmotik açık, kantitatif yağ tayini, dışkıda kimotripsin, basil boyaması, Giardia antijeni aranması, vb.
Kan testleri	Kantitatif immunoglobulinler, amip serolojisi, kortizol, VIP (vazoaktif intestinal peptid), kalsitonin, gastrin, antigliadin-antiretikülin-antiendomisyal antikorlar, doku grupları
İdrar	İdrarda 5 HIAA, VMA ve melanefrinler, ağır metal taraması
Diğerleri	Abdominal anjiyografi Eksokrin pankreas fonksiyon testleri

AKUT İNFEKSİYÖZ İSHAL

İnfeksiyöz ishal, gelişmemiş ülkelerde özellikle çocukluk çağında önemli bir mortalite sebebidir. Farklı etkenler benzer klinik tablolar ve komplikasyonlara yol açabilir (Tablo VII-23). Klinik spektrum çok değişkendir.

Tablo VII-23- İnfeksiyöz ishalde görülen klinik tablolar-komplikasyonlar

Klinik Bulgu-Komplikasyon	Olası etken
Dezhidrasyon	V. kolera, ET E. koli, rotavirus, Salmonella (non-tifoid)
Şiddetli kusma	Besin zehirlenmesi (Stafilokoksik), Rotavirus, Norwalk virus
Hemorajik kolit	EH E. koli, Shigella, V. parahemolitkus, Campylobacter, Salmonella, Yersinia, Amebiazis
Hemolitik-üremik sendrom Trombotik trombositopeni	EH E. koli, Shigella, Campylobacter
Uzak-metastatik infeksiyon	Salmonella, Yersinia ve Campylobacter

ET: Enterotoksijenik, EHX Enterohemorajik, E. koli: Escerichia coli

VİRAL İSHAL

Akut ishalin, klinik tablo olarak da akut gastroenteritin en sık sebebi viruslardır; rotaviruslar (A, B, C alt grupları vardır), enterik adenoviruslar, kalsiviruslar (Norwalk virusu) ve astroviruslar. Bu viruslar özellikle süt çocukla-

rı (infantlar) ve çocuklarda görülen akut ishali yaparlar. Norwalk virus diğerlerinden farklı olarak erişkinlerde de akut ishal sebebidir. Farklı etkenler olmakla beraber sebep oldukları klinik tablonun ortak özellikleri olarak; bulantı, kusma, ateş, karın ağrısı, sulu ishal ile karakterli bir akut gastroenterit söz konusudur. Norwalk virus infeksiyonunda kas ağrıları ve başağrısı belirgin olabilir. Zamanında müdahale edilmezse süt çocuklarında fatal seyreden ağır dezhidrasyon gelişebilir. Norwalk virus infeksiyonu yaşlılarda ağır seyredebilir. Bunun dışında klinik tablo çoğu kez 2-7 günde kendi kendini sınırlar ve semptomatik tedavi (hidrasyon, antipiretik-anal-jezik) yeterlidir. Bulaşma viruslarla kontamine su ve gıdalar yanı sıra (özellikle kabuklu deniz ürünleri) kişiden kişiye olmaktadır. Bu viral infeksiyonların tanısı dışkıda immunoassay, ELISA (*enzyme-linked immunosorbent as-say*) veya PCR (polimerize zincir reaksiyonu) gibi yöntemlerle viral antijenin saptanmasına dayanır. Klinik pratikte uygulanan testler değildir.

BAKTERİYEL İSHAL

Akut bakteriyel ishal patogenez açısından iki gruba ayrılabilir, 1) Toksijenik tip; bakteriler salgıladıkları toksinleri (enterotoksinler) aracılığı ile ishal yaparlar. Bunun prototipleri V. kolera ve Enterotoksijenik E. koli'dir. İki tip toksin vardır; *sitotonik toksin*: hücrede hasar oluşturmaksızın intezselüler adenilat siklazı aktive eder ve sekresyon artar, *sitotoksik toksin:* sekresyonu arttırmak yanı sıra mukoza hücrelerinde hasara da yol açarlar.

TOKSİJENİK BAKTERİYEL İSHAL

Bu tip ishalde bakteriler üst incebağırsakta kolonize olur ve intestinal epitel hücrelerine yapışarak salgıladıkları toksinlerle sekretuar tip ishale neden olurlar. Kript hücrelerinde sekresyon artar, villuslarda ise absorbsiyon azalır. Bol volümlü bir ishal söz konusudur. Bakteriyemi olmaz. İntestinal mukoza sağlamdır.

Kolera

Toksijenik ishalin en tipik örneğidir. İnfekte su ve gıdalarla bulaşır. Klinik olarak asemptomatik taşıyıcılıktan süratle dezhidrasyon ve hipovolemik şoka götürecek kadar şiddetli bol sulu ishal (günlük ishal miktarı sıklıkla > 10 litre) ile karakterli olabilir. Öncelikle hastalarda kusma ve karın ağrısı, gerginlik ve hafif derecede ateş ve ardından saatler içinde şiddetli bir ishal başlar. Dışkı isotoniktir, görünümü pirinç yıkantısı suyuna (renksiz ve içinde müküs partikülleri içeren su gibi) benzer ("*rice water*"). Dışkıda iltihap hücreleri (lökosit) görülmez. Hastada gelişen tablo sıvı-elektrolit kaybı ile ilgilidir. Yerine koyma tedavisi yapılmaz ise şok, böbrek yetersizliği ve hipopotasemik asidoz sonucu ölüm olabilir.

Etken ***Vibrio cholera*** (aerobik bir gram negatif bakteri) olup iki ana alt tipi vardır: ***1) Klasik V. cholera, 2) El Tor***. İkincisi daha hafif hastalık tablo-

suna yol açar. Belli bölgelerde epidemiler yapan yeni alt tipler tanımlanmaktadır (V. cholera Bengal-Hindistan ve Bangladeş'de epidemiler yapar). Kolera toksininin iki alt üniti vardır. Toksin A bağırsak mukozasındaki reseptörlere bağlanmadan, toksin B (sekrotogog) ise sekretuar ishalden sorumludur. En çok duodenum ve jejunumu tutar, ileum daha az etkilenir. Toksinler kript hücrelerine sekretuvar, villus hücrelerine ise anti-absorbtif etki ile kalınbağırsaklara emilim kapasitesini aşan miktada sıvı gelmesine ve ishale sebep olur. Kolera günümüzde daha çok güney doğu Asya, güney Amerika ve Afrikanın bazı ülkelerinde epidemiler şeklinde görülür, diğer bölgelerde nadirdir. Yurdumuzda rastlanan vakalar daha çok *El Tor* tipi koleradır ve selim seyirlidir.

Vibrio parahemolyticus, daha çok iyi muhafaza edilmemiş deniz ürünleri (özellikle kabuklu olanlar; midye, karides vb.) ile bulaşan ve gıda zehirlenmesi şeklinde akut ishal yapan bir vibrio türüdür. Dünyanın her yerinde görülebilir. Kendini sınırlayan bir akut gastroenterit (karın ağrısı, baş ağrısı, ateş, kusma, ishal) ile karakterlidir. Hemolitik toksin salgılayan tipleri ve enteroinvazif tipleri olabilir (kanlı dizanterik ishal yaparlar). Sıklıkla yaz aylarında ve liman şehirlerinde görülür.

Escherichia coli

En az altı patojen E. coli tipi bilinmektedir (Tablo VII-24). E. coli normal bağırsak florasının ana unsurlarındandır. Enterotoksijenik E. coli, tipik olarak sekretuar ishal yapar. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı ve turist ishallerinin en sık sebebidir. Yaz aylarında sıktır. Hafif, kendini sınırlayan bir enterit veya gastroentrit yapar. Dışkıda lökosit yoktur.

Enteroinvazif ve enterohemorajik E. coli tiplerinde dizanteri şeklinde (kanlı) ishal ile birlikte ateş, dışkıda iltihab bulguları (bol lökosit, eritrosit) görülür. Enterohemorajik form, hemolitik-üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura gibi ciddi tablolara sebep olabilir. Genellikle etli gıdalardan (hamburger eti vb.) bulaşır ve sıklıkla yazın görülür.

Tablo VII-24. E. Coli tipleri ve sebep oldukları ishal tabloları

Etken	Mekanizma	Hastalar	Klinik tablo
Enteropatojenik E. coli	Lokal adhezyon	Çocuklar ve bakıcıları	Sulu ishal
Enterotoksijenik E. coli	Toksin-adhezyon	Çocuklar, erişkinler	Sulu ishal
Enteroinvazif E. coli	Shigella benzeri toksin	Çocuklar ve erişkinler	Dizanteri (kanlı ishal)
	Adhezyon	Su ve gıdalarla salgın	Dışkıda lökosit bol
Enterohemorajik E. coli	Shigelle benzeri toksin	Çocuklar ve yetiştinler	Kanlı ishal, Hemolitik
		Gıda (hamburger) salgını	-Üremik send
Enteroagregatif E. coli	Adhezyon	Çocuklar	Sulu ishal-kronik
Diffüz adhezif E. coli	Diffüz adhezyon	Çocuklar	Akut-kronik ishal

İNVAZİF PATOJENLERLE BAKTERİYEL İSHAL

Shigella İnfeksiyonu ("Shigellosis")

Basilli dizanteri olarak tanımlanan ateş, karın ağrısı (kramp şeklinde), kanlı mükopürülan (iltihablı, bol lökosit içeren) ishal ve tenezm bulunan bir toksik tablo ile karakterli akut ishal yapar. Hastalık başlıca kolonu tutar ve kalınbağırsak tipi, küçük volümlü ve sık (günde 10-20 kez) dışkılama ile karakterli bir ishal söz konusudur. Tenezm ve rektal ağrı, yanma hissi vardır. Etkenler gram negatif enterik basiller olan *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* ve *S. sonnei*'dir. Bütün dünyada yaygındır ve bütün ishallerin %10-20'sini oluşturur. Başlıca kontamine su, gıdalar ve hazır yiyeceklerle olabilir. Özellikle çocukluk çağındaki dizanteriform ishalin en sık nedenidir. Basilll dizanteri tanısı öncelikle klinik olarak konulur ve spesifik tanı ancak dışkı kültüründe Shigella üremesi ile olur. Çünkü diğer invazif patojenler de benzer tablolar yapabilir. Serolojik testler yararlı değildir. Sigmoidoskopide nonspesifik kolit bulguları vardır. Özellikle subakut tiplerinin ülseratif kolitten ayrımı için endoskopi ve biyopsi gerekir. Uygun antibiyotik (ampisillin, siprofloksasin gibi) ile süratle iyileşme basilli dizanteri lehine önemli bir bulgudur.

Tifo Dışı Salmonella İnfeksiyonları

S. typhi ve *S. paratyphi* dışındaki *salmonellalar* (*S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. heidelberg*, *S. newport* ve *S. hadar*) tarafından oluşturulan tablolardır. En sık klinik tablo gastroenterittir. Bunun dışında bakteriyemi (menenjit, endokardit, arterit yapabilir), tifo ve paratifo ("*enteric fever*") ve lokalize infeksiyonlara (kemik, eklem, meninks infeksiyonları gibi) sebep olabilir. Sıklıkla incebağırsakları tutar, kolonun tutulması ve kolit tablosu nadirdir. Olursa dizanteriform bir ishal ve kolit bulguları vardır ve ayırıcı tanı zordur. İncebağırsak tipi ishal, göbek çevresinde kolik tarzda ağrı, bulantı, kusma ve ishal tipik belirtileridir. Gastrik rezeksiyon (hipoasidite), diğer sistemik hastalıkların olması ve immun sistemin baskılanması salmonella infeksiyonu riskini arttırır. Dünyada en sık görülen besin zehirlenmesi tablosu salmonella infeksiyonları sonucu olur. Özellikle kümes hayvanları etleri ve diğer ürünleri ve dondurulmuş gıdalarla bulaşabilir. Tanı klinik bulgular yanı sıra dışkı kültürü ile konur. Bakteriyemik vakalarda hemokültürde üreme olabilir. Gruber-Widal testi ile araştırılan somatik (O) ve flagella (H) antijenlerine karşı oluşan antikorların tayinine dayanan serolojik testler tanıda yardımcı olabilir.

Tifo ("*typhoid fever*")

Yüksek ateş, deliryum, bakteriyemi, splenomegali, karın ağrısı ve bazen ishal ile karakterli ve sıklıkla sistemik belirtileri olan, uzun süreli bir hastalık

tablosudur. Etken *S. typhi* olup, ara konak insandır. Bu özelliği ile diğer sallomenallalardan ayrılır. *S. paratyphi* ve diğerleri de nadir olarak benzer hastalık tablosu yaparlar. S. typhi Vi antijeni ile diğerlerinden serolojik olarak ayrılır. Bakteri süratle incebağırsaklara penetre olur ve kana geçer. Retikülo-endo-telyal sistemde hiperplazi sonucu hepatosplenomegali ve lenfadenopatiler olur. İntestinal ülserasyonlar sonucu kanamalar ve perforasyon olabilir. Kuluçka süresi 7-14 gün olup, klasik klinik tablo, her biri bir hafta süren 4 döneme ayrılır; 1. devre: yüksek ateş, başağrısı, karın ağrısı, rölatif bradikardi bulunur (nabız dakika sayısı ateşle orantılı olarak artmamıştır), sıklıkla ishal yoktur, bazen kabızlık olur. Haftanın sonuna doğru splenomegali ve karın ve göğüste raş ("*rose spots*") ortaya çıkar, 2. devre: ateş daha yüksek ve devamlı hal alır (hektik ateş), hasta toksik bir tablodadır, 3. devre: toksik tablo ve mental bozuklukla (konfüzyon, deliryım) karakterli tifo tablosu ("*typhoidal state*") oluşur –barsak lezyonları belirginleşir ve sulu ishal ("*pea soup*"–bezelye çorbası gibi) ve perforasyon, kanama gibi ciddi komplikasyonlar olabilir, 4. devre: hastalığın iyileşme devresidir. Antibiyotiklerin sık ve erken kullanımı, böyle tipik tabloları görülemez hale getirmiştir ve ciddi komplikasyonlar çok azalmıştır.

Tifo geçirenlerin % 1-3'ünde kronik taşıyıcılık oluşur ki, konak sıklıkla safrakesesidir. Tanı için ilk hafta içinde hemokültür %90 pozitiftir, dışkı kültürü ve idrar kültürü 2. ve 3. haftalarda pozitif olur. Gruber Widal testinde; 1/80 veya daha yüksek titrede O antijeninin pozitif olması tifoyu gösterir, 1/320 titrede pozitiflik tanı koydurucudur. H antijeni titresinin 1/640 veya daha yüksek titrede pozitifliği de tanı koydurucudur. S. typhi için PCR ile kesin tanı mümkündür, ancak rutin bir test değildir.

Campylobacter (*C. jejuni, C. fetus, C. coli vb*) ve **Yersinia** (*Y. enterocolitica*) diğer invazif infeksiyöz ajanlardır ve enterokolit tablosu ile kanlı, müküslü ishale sebep olabilirler. Reaktif artrit bulunabilir. Sistemik semptomlar belirgindir. Yersinia daha çok çocukluk çağı infeksiyonudur ve sebep olduğu mezanterik lenfadenit tablosu sıklıkla akut apandisit zannedilir. Tanı dışkı kültüründe bakterilerin görülmesi ile konur.

Turist İshali ("*Traveler's Diarrheae*")

Gelişmemiş ülkelere seyahat eden kişilerde görülen infeksiyöz ishaldir. Genellikle seyahatin 2-3. gününden başlayan bir gastroenterit veya enterokolit tablosu olur. En sık etkenler; enterotoksijenik ve enteroadheran E. coli, Campylobacter ve Shigellalardır. Salmonella, giardia, entamoeba histolitika, aeromonaslar, viruslar ve diğer etkenlerdir. İshal çoğu kez 2-3 günde düzelir. Hastaneye yatırılması gereken hasta oranı %1'in altındadır. Bazı turistlerde ishal uzun sürebilir. Emniyetli olmayan, açıkta satılan yiyecek ve içeceklerden sakınmak korunma için önemlidir. Yüksek riskli bölgelere seyahette koruyucu antibiyotik kullanılabilir.

İNFEKSİYÖZ İSHALDE TANI

Hastalığın klinik özellikleri, ishalin tipi, dışkı özellikleri önemli ipuçlarıdır (Tablo VII-25). Kesin tanı ancak dışkı kültürü ile konur. Ancak bu çoğu kez gerekli değildir ve hastalarda sıklıkla ampirik antibiyotik tedavisi başlanmış olduğundan kültür negatif kalabilir. Dışkıda lökosit analizi basit ve yol gösterici bir testtir. Ancak salmonella, Yersinia ve C. difficile infeksiyonlarında değişken bulgular olabilir. Dizanteriform bir ishalde (knalı, müküslü, tenezm hissi olan kalın barsak tipi ishal) ayırıcı tanıda en önemli hastalık ülseratif kolit atağıdır. Dışkı analizi ve/veya kültüründe patojenin (Shigella, amip vb.) gösterilmesi ve hastalığın kendi kendini sınırlayan ve tekrarlamayan karakteri, ülseratif kolitten ayırıcı tanıdaki en önemli özelliklerdir.

Tablo VII-25. İnfeksiyöz ishalde klinik özellikler

	İNFEKSİYONUN LOKALİZASYONU	
Bulgu	**İncebağırsak**	**Kalınbağırsak**
Patojen	V. Kolera, ET E. Coli	Shigella, E. coli veya EI E. Coli
	Viruslar, Salmonella	E. histolitika, Campylobacter
	Giardia, Aeromonas	Yersinia, C. difficile, Salmonella
Ağrının yeri	Göbek çevresi	Alt karın, rektum
Dışkı miktarı	Çok	Az
Dışkı tipi	Sulu	Mükopürülan (+ kanlı)
Dışkıda kan	Nadir	Sık
Dışkıda lökosit	Nadir	Sık (amibiaz hariç)
Rektoskopi	Normal	Ülser, hemoraji, iltihap

BAKTERİYEL BESİN ZEHİRLENMESİ

Bakteri veya bakteri toksinleri ile kontamine gıdaların alınması ile oluşan akut infeksiyöz ishallerdir. En sık etkenler olarak ***Clostiridium perfringens, Staphylacoccus aureus, Vibrio, Bacillus cereus, Salmonella, Clostridium botilinum, Shigella, ET E. Coli*** ve bazı ***Campylobacter, Yersinia, Listeria*** ve ***Aeromonas*** türleri sayılabilir. Pişmiş etler ve süt ürünleri Clostridiumlar, tuzlu ve şekerli gıdalar S. aureus ve krema, pudding, et, soslar, süt, patates gibi gıdalar da B. cereus için infeksiyon kaynağıdırlar. Genellikle aynı besini alan çok sayıda kişinin (aile üyeleri, okul öğrencileri veya fabrika işçileri gibi) ishal olması akla, bu bakterilerle gıda zehirlenmesini getirmelidir. Akut gastroenterit tablosu (bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, ateş) olur. Kendi kendini sınırlar ve 24-48 saat içinde geçer. Çoğu kez destek tedavi yeterlidir. Viruslar, parazitler ve bazı mantar türleri de besin zehirlenmesi sebebi olabilirler.

DİĞER İNFEKSİYÖZ İSHALLER

İntestinal Amebiazis

Amebiazis, ***Entamoeba hystolitica***'ya bağlı, başlıca kalınbağırsağın tu-

tulduğu ve şiddetli kanlı müküslü ishalle (dizanteriform ishal, amipli dizanteri) karakterli kolite yol açabilen bir hastalıktır. Akut veya kronik olabilir. Bazen asemptomatik kalabilir veya hafif ishal yapar. İnsanda patojen olan tek amip türü E. hystolitica'dır. İnsan kalınbağırsağında kist veya trofozoid şekilleri bulunur. Semptomsuz taşıyıcılarda bulunan ve dışkı ile atılan kistler dış ortama dayanıklıdır ve bu kistlerle kontamine su ve gıdalar bulaşmadan sorumludur. Oral yolla alınıp bağırsağa ulaşan kist, trofozoidlere dönüşür ve amebik kolite sebep olur. Dışkıda, sitoplazmalarında (fagosite edilmiş) eritrositler içeren trofozoidlerin görülmesi amebik kolit için tanı koydurucudur. Trofozoidlerden yeni amip kistleri oluşur ve dışkı ile atılan bu kistler bulaşmanın devamını sağlar. Amipler bağırsakta toksinleri ile iltihap yapar ve invaze oldukları kısımlarda tipik zımba ile delinmiş gibi derin ülserlere sebep olur. Buralar-dan portal dolaşıma geçen amipler, karaciğer (amip absesi) ve özellikle imımun sistemi baskılanmış kişilerde diğer dokularda (beyin, akciğer ve gözler) hastalık yapabilirler.

İntestinal amebiaziste, kalınbağırsaklardaki en tipik lezyon sıklıkla çekum, çıkan kolon ve daha az olarak distal kısımlarda bulunan ülserlerdir. Aradaki mukoza sağlam normal görünümdedir (ülseratif kolitten ayırıcı tanıda önemlidir). Ülser dibindeki damarların erozyonu ciddi kanamalara sebep olabilir. Nadiren perforasyon gelişir. Ülser alanlarında gelişebilen fibröz, granülomatöz do-ku tümöral kütle yapar (ameboma) ve karsinoma zannedilebilir. Klinik tablo asemptomatik taşıyıcılıktan şiddetli, fulminan kolite kadar değişebilir.

Tanı en az 3 (ideali 6) taze dışkı örneğinde amip trofozoidlerinin görülmesi ile konur. Eritrosit içeren trofozoidlerin görülmesi patognomoniktir. Baryumlu kolon grafisi ve antibiyotik kullanımı yalancı negatif sonuçlara yol açar. Sigmoidoskopide (eğer distal kolon tutulmuş ise) tipik ülserler görülür. Bunlar küçük, ayrı ayrı, basık, yuvarlak zeminli, üzeri beyaz-sarı eksüdalı ve kenarları basık ülserlerdir. Aradaki mukoza normaldir. Bu ülserlerden alınacak materyalde trofozoidlerin görülme şansı en yüksektir. Tanıda indirekt hemaglütinasyon veya ELISA gibi serolojik testlerden yararlanılabilir. Radyolojik (baryumlu kolon grafisi) bulgular değişken ve nonspesifiktir. Ayırıcı tanıda basiller dizanteri ile birlikte ülseratif kolit en önemli hastalıklardır. Özellikle ülkemizde ülseratif kolitli hastalarda amip infestasyonu sıktır ve hastalığın akut ataklarından sourmlu olabilir. Ayırıcı tanı zordur. Bu nedenle sıklıkla ampirik amebiazis tedavisi uygulanır. Diğer protozoonlardan Giardia lamblia, Balantidium coli, Trichomonas intestinalis, Isospora hominis ve İsospora belli seyrek olarak dizanteriform ishale sebep olur.

Giardiazis

Giardia duodenalis (eski adı Giardia lamblia) kist ve trofozid şekilleri olan bir protozoondur ve insan dışında bir çok hayvanda da infeksiyon yapar. Kontamine su ve gıdalar yanı sıra, yakın temas ve cinsel ilişki ile de bulaşa-

bilir. Bulaşma kistlerle olur ve bu kistler duodenumda trofozoidleri oluşturur. Başlıca hastalık yeri proksimal incebağırsaktır. Giardiaziste görülen ishal ve steatorenin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Aşırı sayıdaki giardia ile mukozanın tıkanması, besinlerin parazitlerce tüketilmesi, epitel hasarı, motilite değişiklikleri, ekzokrin pankreas yetersizliği ve aşırı müküs sekresyonu olası mekanizmalardır. Disgammaglobulinemili (değişik derecelerde IgA, IgG veya IgM eksikliği) hastalarda giardiazis sıktır ve duodenumda nodüler lenfoid hiperplazi ile birlikte olabilir. Endoskopik duodenal biyopside lamina propriada plazma hücrelerinin olmaması (gluten entreopatisinden ayrımında önemli) dikkati çeker. Klinik olarak hastalarda akut ve/veya kronik ishal (kansız, müküssüz, bazen steatore şeklinde), karın ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, gaz, bulantı, kusma ve çocuklarda büyüme geriliği olabilir. Kronik ishalli hastalarda zaman zaman kabızlık dönemleri vardır. İshal olunmaksızın uzun süreli hazımsızlık, karın ağrısı, iştahsızlık gibi yakınmaları olanlarda da giardiazis düşünülmelidir. Tanı için spesifik bir serolojik test yoktur. Eozinofili bulunmaz. Dışkıda direkt inceleme ile parazitin (kist ve/veya trofozoidler) gösterilmesi mümkündür, ancak zordur ve duyarlılığı düşük bir testtir. Dışkıda ELISA testi ile Giarida antijenlerinin tesbiti duyarlı ve spesifik bir testtir. Duodenoskopi ile alınan duodenal aspiratta Giemsa boyaması ile veya direkt boyamasız bakıldığında Giardia trofozoidleri görülebilir. İmmun yetersizliği (disgammaglobulinemi) olmayanlarda duodenumun endoskopik görünümü normaldir ve biyopside spesifik bulgu yoktur.

PSÖDOMEMBRANÖZ ENTEROKOLİT-ANTİBİYOTİK İSHALİ

Kolon ve/veya incebağırsakta ülserasyonlar ve membrana benzer eksüdatif plaklarla karakterli, klinikte kanlı-müküslü ishal, karın ağrısı, ateş, lökositoz ve toksik bir tabloya sebep olan psödomembranöz enterokolit, sıklıkla antibiyotik kullanımını takiben oluşur ve etkeni ***Clostridium difficile***'dir. C. difficile bir anaerob bakteridir ve erişkinlerin % 3'ünde, hastanede yatanların %15'inde ve süt çocukluğu çağındaki hastaların %70'inde normal floranın elemanı olarak bulunur. Normal kolon florasını değitiren geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı C. difficile'in kolonizasyonuna ve enterokolite sebep olur. Parenteral aminoglikozidler ve vankomisin, idrar antiseptikleri (nitrofurantoin, mandelamin) ve sulfonamidler dışında hemen her antibiyotik sorumlu olabilir. En sık olarak linkomisin/klindamisin, ampisillin/amoksisillin ve sefalosporinler ("*big three*") suçlanır. Makrolidler (eritromisin, klaritromisin, azitromisin vb.) ampisillin dışı penisillinler, kinolonlar, trimetoprim-sulfametoksazol ve metronidazole, tetrasiklinler ve kloramfenikol daha nadir etkenlerdir. Antibiyotik kullanımı ile psödomembranöz kolit gelişmesi arasında 6 haftalık bir süre bulunabilir. C. difficile invazif bir mikroorganizma değildir ve toksinleri ile hastalık yapar. Bunlar toksin A (enterotoksin) ve toksin B (sitotoksin) dir. Bu toksinlerin dışkıda lateks aglütinasyon veya

ELISA testi ile gösterilmesi ve/veya dışkı kültüründe C. difficile üremesi tanıyı sağlar. Endoskopik bulgular da tanıda yardımcıdır.

En sık rektum ve distal kolon tutulur. Bazen pankolit şeklindedir. Nadiren sağ kolon izole olarak hastadır. İncebağırsak tutulması daha seyrektir. Kolonda üzeri sarı-beyaz eksüda ile örtülü ülserler, aralarında ödemli, hiperemik mukoza görülür. Segmanter tutulum yoktur. Patolojinin olduğu bağırsak bölgesi boydan boya hastadır.

Antibiyotik kullananlarda, psödomembranöz enterokolit dışında, genel olarak ishal sık rastlanan bir sorundur. Bu değişik antibiyotiklerde %1 ve %30 arasında değişir. Ortalama %5-10 denilebilir. Ancak bu ishal çoğu kez günde 2-5 kez yumuşak, sulu (kansız, iltihapsız) dışkılama ve hafif karın ağrısı ile karakterlidir, sistemik semptomlar yoktur ve çoğu kez antibiyotiğin kesilmesi veya dozunun azaltılması ile geçer. Bunların çoğunda ishalin sebebi bilinmemektedir. Bakteriyel floranın değişmesi sonucu C. difficile veya onun dışındaki bazı etkenler (viral, bakteriyel, paraziter ve bazen fungal) bu ishalden sorumlu olabilir. Buna göre antibiyotiğe bağlı ishal (veya antibiyotiğe bağlı kolit) hafif ishalden, öldürücü olabilen ağır psödomembranöz kolite kadar değişen klinik tablolara sebep olabilen ve sık rastlanan bir klinik sorundur.

SİNDİRİM KANALI TÜBERKÜLOZU (Intestinal Tüberküloz)

Etkeni *Mycobacterium tuberculosis* olan tüberküloz (TB) farinksten anüse kadar sindirim kanalının herhangi bir yerinde (ayrıca karaciğer ve peritonda) lokalize olup, tanı ve ayrıcı tanısı güç klinik tablolar yapabilir. Tüberküloz doğrudan sindirim kanalını tutabileceği (Primer etken sıklıkla *M. bovis* gibi), başta akciğer olmak üzere ekstraintestinal odaklardan komşuluk, lenf ve kan yolu veya infekte safra ile basilin bağırsaklara ulaşması sonucu (sekonder) meydana gelebilir. Son yıllarda bütün dünyada tüberküloz yeniden önem kazanan bir hastalık olmuştur. Gelişmiş ülkelerde başlıca göç-menler ve immun sistemi baskılanmış kişilerde görülen bir sorun iken, ülkemiz dahil gelişmekte olanlarda daha sık bir halk sağlığı meselesidir. Sindirim kanalı TB en sık ileoçekal bölgeyi tutar. Nedeni buranın lenf dokusundan zengin olması, fizyolojik bir stazın varlığı ve burada emilimin ön planda olmasıdır. Bu özellikler, TB basilinin mukozaya invaze olup lenfoid dokudan zengin submukozaya (Peyer plakları) geçerek hastalık yapmasını kolaylaştırır. Diğer bölgeler, çıkan kolon, rektum, mide, duodenum, jejunum ve nadiren özofagus olarak sıralanabilir. Lokalizasyona paralel olarak en sık belirti ve bulgular; karın ağrısı (sağ alt kadranda palpasyonda hassasiyet ile birlikte), ishal (ince veya kalınbağırsak tipi, kanlı veya kansız, iltihap elemanları içeren), zayıflama, bulantı, kusma ve nonspesifik sistemik arazlar olarak ateş, terleme ve zayıflamadır. Kütle lezyonu yapanlarda (hipertrofik, kanser benzeri) darlık ve tıkanma belirtileri, ülseröz formlarda kanamalar olabilir.

Hastalarda eritrosit sedimantasyon hızı yüksekliği, anemi ve hipoalbuminemi en sık laboratuar bozukluklardır. Tüberkülin (PPD veya Mantoux) testi hastaların 2/3'ünde pozitiftir, tanı değeri sınırlıdır ve ciddi vakalarda negatif olabilir. Ekstraintestinal aktif TB'u olan bir hastada yukarda bahsedilen intesti-nal belritilerin olması ile akla intestinal TB gelmelidir. Radyolojik ve endoskopik inceleme ve biyopsi alınması-kazeifikasyon nekrozlu granülomların görülmesi için- başlıca tanı elemanlarıdır. Basilin gösterilmesi zordur. Kesin tanı konamayan hastalarda ampirik anti-TB tedaviyeye cevap bir tanı kriteri olarak kullanılabilir. Ayırıcı tanıda en önemli patoloji Crohn hastalığıdır. Ayrıca kanser, lenfoma, kolitis ülseroza, ameboma, aktinomikoz ve vasküler yetersizlik ayırıcı tanıya girer. Crohn hastalığı tedavisinde kullanılan sistemik kortikosteroidler TB'un alevlenmesine ve fatal sonuçlara yol açabileceğinden, ayırıcı tanı için, gerekirse eksploratris laparotomi dahil, her türlü çaba gösterilmelidir.

DİĞER KRONİK İSHAL SEBEPLERİ

İrritabl Bağırsak Sendromu

En sık rastlanan gastrointestinal hastalıktır. Spastik bağırsak sendromu, spastik kolon, müköz kolit, fonksiyonel bağırsak hastalığı gibi isimlerle de anılır. En tipik semptom karın ağrısıdır. Hastaların bazılarında ishal, bazılarında ise kabızlık ön plandadır. İshal ön planda olduğu zaman, sıklıkla sabah saatlerinde ve karın ağrısını takip eden bir kaç kez yumuşak, sümüksü (müküslü) dışkılama ve dışkılama sonrası karın ağrısının geçmesi ile karakterlidir. Gece (uykudan uyandıran) ishal olmaz. (Daha geniş bilgi için karın ağrıları bölümüne bakınız). İrritabl bağırsak sendromu düşünülen bir hastada ishal çok belirgin, majör problem ise; laktoz intoleransı, sekretuar diare sebepleri, iltihabi bağırsak hastalıkları veya sistemik hastalıklara (Addison hastalığı, hipertiroidi gibi) bağlı ishal gibi nedenler araştırılmalı ve uygun testlerle dışlanmalıdır.

Laktoz intoleransı; Laktoz ve nadiren sükroz gibi disakkaridazların eksikliği, disakkaridlerin emilmemesi sonucu osmotik ishale. karın ağrısı, gaz, guruldama ve hazımsızlık gibi irritabl bağırsak sendromuna çok benzeyen bir klinik tabloya neden olabilir. Hastaların 2 hafta laktoz içermeyen diyete (süt ve süt ürünleri alınmamalı) konulması ile yakınmaların kaybolması tanıyı teyit eder. Osmotik etkili ilâçların alınıp alınmadığı da (laktüloz, mannitol vb.) dikkatle sorgulanmalıdır.

Crohn Hastalığı

En sık terminal ileum olmak üzere, gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde bulunabilen, sebebi bilinmeyen kronik iltihabi bir bağırsak hastalığıdır. Anorektal fistüller yanı sıra değişik ekstraintestinal belirtiler (oral aft, deri döküntüleri, üveit, sakroileit, spondilit, periferik eklem tutulması gibi)

bulunabilir. Tipik terminal iletili hastalarda halsizlik, iştahsizlik, sağ alt kadranda ağrı ve palpasyonda hassasiyet ile birlikte incebağırsak tipi ishal (günde 3-5 kez, kansız, tenezm yok) olabilir. Dışkıda bol lökosit vardır. Hastalarda akut apandisiti taklit eden tablo ve laporotomi sıktır. Ameliyat sonrası sıklıkla enterokütanöz fistül gelişir. Crohn hastalığındaki ishalde bağırsak duvarındaki iltihap yanısıra, ileumun hasta olmasına bağlı safra tuzları ve yağ malabsorpsiyonu da rol oynar. Crohn koliti (kolonu tutan Crohn hastalığı) ise kolitis ülseroza veya diğer invazif patojenlere bağlı infeksiyöz kolitlerden ayrımı zor olan kanlı-müküslü ve rektum tutulmuş ise tenezmli ishale sebep olabilir. Tanı, diğer nedenlerin dışlanması yanısıra, endoskopik görünüme (derin ülserler, kaldırım taşı görünümü, segmanter tutulum vb.) ve biyopside granülomatöz kolit bulgularına dayanır. Crohn hastalığında terminal ileum hastalığı nedeni ile safra asidlerinin enterohepatik dolaşımı bozulur ve safra litojenik hale gelir. Hastaların %15-30'unda safra taşı vardır. Yağ malabsorpsiyonuna bağlı olarak aşırı oksalat emilimi sonucu hiperoksalüri ve renal oksalat taşları (%5-10 hastada) olabilir.

Kolitis Ülseroza

Kalınbağırsağı (kolon) tutan, sebebi bilinmeyen kronik idyopatik iltihabi bağırsak hastalığıdır. Crohn hastalığı ile birlikte "Kronik İltihabi Bağırsak Hastalığı" başlığı altında değerlendirilir. Ancak aralarında önemli farklılıklar vardır (Tablo VII-26). Herhangi bir yaşta görülebilir, ancak en sık 20-40 yaşlarında görülür. Kadınlarda daha sıktır. Gelişmiş ülkelerde daha sık görülür (Amerika, İngiltere ve Kuzey Avrupa'da insidens: 3-15/100,000, prevalansı 50-80/100,000). Dünyanın diğer bölgelerinde daha seyrektir. Etiyolojisi bilinmemektedir. Genetik faktörler, infeksiyon, gıda allerjisi, çevre faktörleri, psikolojik durum üzerinde durulan başlıklardır. Patogenezde immun mekanizmaların rolü ile oluşan bir iltihabi-ülseroz kolit söz konusudur. En sık olarak distal kolon (rektum ve sigmoid) tutulur (%40-50), bunu yaygın kolit (rektumdan tranvers kolona kadar tutulma-%30-40) ve pankolit (tüm kolon

Tablo VII-26- Kolitis ülseroza ile Crohn hastalığı arasında ayırıcı tanı

ÜLSERATİF KOLİT	CROHN HASTALIĞI
Sol alt kadran ve hipogastriumda kramp şeklinde ağrı, dışkılama ile geçer	Sağ alt kadranda devamlı ağrı ve hassasiyet, dışkılama ile geçmez
Kanlı ishal	Dışkıda makroskopik kan nadir
Palpabl kütle yok	Sağ alt kadranda palpabl kütle sık
Sadece kolonu tutar	İnce-kalınbağırsal, bazen mide-özofagus
Mukozaya sınırlı	Bağırsağı transmüral olarak tutabilir
Hastalıklı bölgede devamlı lezyon-segmanter arada sağlam mukoza olmaz, darlık nadir	Arada sağlam kısımlar olabilen tutulum ve darlık sık
Yüzeysel ve küçük-yaygın ülserler	Aftöz ülserler, derin lineer ülserler

hastadır-%20) izler. Rektum hemen daima hastadır. Hastalık mukozaya sınırlıdır. Hafif vakalarda mukozada hiperemi, ödem ve granüler görünüm vardır. Şiddetli vakalarda yaygın ülserasyonlar (yüzeysel, küçük, noktavi), kanamalar ve eksüdasyon vardır. Mukoza frajildir, kolayca kanar. Haustrasyon kaybı sonucu bağırsak düz ve dar bir boru görünümü alır (radyolojik olarak kurşun boru görünümü). Uzun süreli vakalarda kolonda psödopolipler (iltihabi, hiperplastik polipler) gelişir. Şiddetli akut ataklarda kolon genişler, duvarı incelir ve perforasyon gelişebilir (toksik megakolon). Kolonda Crohn hastalığında olduğu gibi segmanter darlık gelişmez. Biyopside; mukozada ülserasyonlar, lamina propriada mikst iltihabi hücre infiltrasyonu ve nötrofillerin kript epiteline invazyonu sonucu kriptit ve kript absecikleri görülür.

Klinik olarak; kanlı-müküslü ishal, tenezm hissi, karın ağrısı ve şiddetli vakalarda sistemik belirtiler (ateş, iştahsızlık, bulantı, kusma, zayıflama) söz konusudur. Dışkılama sayısı günde 3-5 ile 20-30 arasında değişir. Kalınbağırsak tipi ishalin tipik örneğidir. Hastalığın rektosigmoid kısma veya sadece rektuma lokalize olduğu hallerde (ülseratif proktit, distal kolit), çok sık kanlı dışkılama ve tenezm hissi dışında belirti olmayabilir. Hemoroid kanaması zannedilebilir. Tanı sigmoidoskopi ve biyopsi ile konur. Aktif kolitis ülserozada ishal daima makroskopik olarak kanlıdır, bunun olmaması halinde remisyondaki kolitis ülseroza veya başka patolojiler düşünülmelidir.

Aktif dönemde eritrosit sedimantasyon hızı yüksektir (> 30 mm/saat). Lökositoz, anemi, trombositoz, hipoalbuminemi ve CRP artışı diğer laboratuvar bulgulardır. Dışkıda bol lökosit vardır. Sigmoidoskopi veya total kolonoskopi, baryumlu kolon grafisi, endoskopik biyopsi ile tanı konur. Ayırıcı tanıda; akut vakalarda basilli veya amipli dizanteri, psödomembranöz enterokolit ve iskemik kolit, kronik vakalarda ise Crohn hastalığı en önemli hastalıklardır. Crohn hastalığında olduğu gibi kolitis ülserozada da tanıya yardımcı olan bağırsak dışı belirtiler bulunabilir (Tablo VII-27). Özellikle primer sklerozan kolanjit sık olarak kolitis ülseroza ile birliktedir. Tanı için serumda kolestaz enzimleri (alkalen fosfataz ve/veya gamaglutamil transpeptidaz) yüksek hastalarda endoskopik retrograd kolanjiografi ve karaciğer biyopsisi gerekir.

Kolitis ülserozada; perianal lezyonlar (anal fissür, abse, hemoroidler), masif hemoraji, perforasyon, akut dilatasyon (toksik megakolon), darlık, psödopolipler ve kanser gelişmesi gibi bağırsağa lokalize komplikasyonlar olabilir. Toksik megakolon şiddetli, fulminan vakalarda oluşur ve transvers kolon çapının 5-6 cm. yi geçmesi ile tanınır. Hipopotasemi ve bağırsak hareketini azaltan ilaçlar zemin hazırlar. Perforasyon riski yüksektir. Hasta toksik bir tablodadır ve bağırsak sesleri alınmaz. Yoğun medikal tedavi ile düzelmezse acil cerrahi girişim gerekebilir. Yaygın koliti olan hastalarda 10 yıldan sonra kolon kanseri riski artar. Bu açıdan düzenli kolonoskopik takip ve biyopsiler gerekir. Sadece proktiti veya sol kolonu tutan hastalığı olanlarda risk azdır. Kümülatif kanser riski 10 yılı aşan vakalarda, her yıl için %1.0

Tablo VII-27- Kolitis ülseroza ve Crohn hastalığında bağırsak dışı belirti ve hastalıklar

Her iki hastalıktada görülenler
-Hastalık (kolit) aktivitesi ile ilgili
Periferik artropati, eritema nodozum, episklerit, ağızda aftöz ülserler, karaciğer yağlanması (hepatosteatoz), piyoderma gangrenozum, anterior üveit, tromboembolik komplikasyonlar
-Hastalık aktivitesi ile ilgisiz
Sakroileit, ankilozan spondilit, primer sklerozan kolanjit, kronik hepatit (otoimmun), kolanjiyokarsinoma
-Nadir olanlar
Perikardit, akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu), amiloidoz
Sadece Crohn hastalığında görülenler (Terminal ileumun tutulmasına bağlı)
Safra taşları, üriner sistemde oksalat taşları, obstrüktif hidronefroz, vitamin B12 eksikliği

civarındadır. Sık akut atakları ve devamlı aktif hastalığı olanlarda daha sıkı takip gerekir ve ağır displazi saptanırsa profilaktik kolektomi önerilebilir.

İskemik Kolit

Gastrointestinal sistemde, damarlarda tıkanma ve/veya kan akımında azalmaya bağlı mukoza iskemisi olabilir. Yaşlılarda, aterosklerozu ve/veya ritm bozukluğu olanlarda sıktır. Büyük damarlarda tıkanma akut karın sendromuna (mezanter arter veya ven trombozu) yol açarken, tıkayıcı olmayan vasküler patolojiler ve/veya geçici kan akımı azalması (operasyon, postoperatif dönem gibi) iskemik kolit yapabilir. İnce ve kalınbağırsağın herhangi bir kısmı tutulabilirse de, en sık sol kolonu, özellikle splenik fleksura ve sigmoid kolonu tutar. Sebebi bu bölgelerde damarlanmanın az (inferior ve superior mezanterik arter kanlanma bölgelerinin arasında kalır) olmasıdır. Klinik olarak alt kadranlarda karın ağrısı ve kanlı ishal en önemli bulgulardır. Hafif ateş ve lökositoz vardır. Karın yumuşaktır. Çoğu kez kendiliğinden iyileşir. Kanlı ishal yapan diğer hastalıklarla ayırıcı tanısı önemlidir. Sigmoidoskopi ve biyopsi tanıya yardımcıdır. Baryumlu grafide bağırsaklarda submukozal ödem ve kanamalara bağlı mukozal kabarıklıkların oluşturduğu nodüler yapılara ait görünüm ("*thumb prints*") olabilir.

Radyasyon Enterokoliti

Karın bölgesine radyoterapi gerektiren tümörlerdeki radyasyon dozu, hemen daima radyasyon enteriti, koliti veya enterokoliti oluşturacak düzeydedir. Radyasyona maruz kalan bağırsakta akut (ödem, hiperemi, iltihab, vb.) ve kronik (vasküler oklüzyon, fibrosis, bağırsak duvarında kalınlaşma, vb.) değişiklikler olur. Erken semptomların radyoterapiye bağlı olduğunu anlamak kolaydır. Geç semptomlar yıllarca sonra ortaya çıkabilir ve tanı zor ola-

bilir. Karın ağrısı, kısmi tıkanma belirtileri, ishal. ileum tutulmuş ise malabsorbsiyon tablosu, rektal tutulum ön planda ise kanlı-müküslü olabilen ishal ve tenezm hissi vardır. Sigmoidoskopide mukoza ödemli, granüler ve frajildir, çok sayıda telanjiektaziler ve nadiren ülserasyonlar ve dar segmentler olabilir. Anamnezde radyoterapi, radyasyona maruz kalmanın olması ve bu bulgularla tanı konur.

GASTROİNTESTİNAL CERRAHİ SONRASI İSHAL

Postgastrektomik veya Postvagotomik İshaller

Gastrik rezeksiyon sonucu incebağırsak tipi ishal önemli bir problemdir. Dumping sendromu olarak bilinen bu tablonun iki şekli vardır.

Erken dumping sendromu: Özellikle bol sulu ve/veya karbonhidratlı yiyeceklerin süratle incebağırsaklara ulaşması ve hiperosmolar kimus nedeniyle barsak lümenine aşırı sıvı geçişi ve bazı enterik nöropeptidlerin etkisi ile oluşan bu tablonun belirtileri yüzde kızarma ("*flushing*"), ortostatik baş dönmesi, bulantı, karın ağrısı ve ishaldir. Yemekten sonraki 30-60 dk içinde görülür.

Geç dumping sendromu: İncebağırsaklara ulaşan aşırı karbonhidrat yüküne cevap olarak salgılanan çok miktarda insüline bağlı gelişen hipoglisemi bu tablodan sorumludur ve huzursuzluk, çarpıntı, terleme, fenalık hissl ve mental konfüzyon gibi belirtiler olur. Yemekten birkaç saat sonra ortaya çıkar. Hastaların sık sık ve azar azar yemek yemesi ve karbonhidrattan fakir beslenme ile semptomlar önemli ölçüde azalır. Günümüzde kanser dışı mide hastalıklarında rezeksiyon çok nadirdir ve bu problem azalmıştır.

Sadece vagotomi ve mide drenaj ameliyatlarından (piloroplasti veya rezeksiyonsuz gastrojejunostomi) sonra da benzer mekanizmalarla ishal olabilir. Trunkal vagotomi sonrası % 25 hastada ishal olabilirken, yüksek selektif vagotomi ile bu nadir bir komplikasyon haline gelmiştir.

İntestinal Rezeksiyon Sonrası İshal

Emilim düzeyinin azalmasına bağlı olarak ishal oluşur. Ancak problemin boyutu rezeksiyonun yeri ve uzunluğu ile belirlenir. Örneğin terminal ileumda 30-40 cm lik bir rezeksiyon ciddi ishal nedeni olabilirken (emilim düzeyinin azalması yanı sıra, yağ ve safra asidleri malabsorbsiyonu sonucu kolona geçen bu maddelerin, katartik etkileri ile su ve elektrolit emilimini engellemesine bağlı), proksimal ileum ve jejunumdan ancak 150-200 cm lik bir rezeksiyondan sona ciddi ishal problemi olabilir.

İleostomi Sonrası İshal

Total kolekotomili (terminal ileumun 10 cm veya daha azını içine alan) ve ileostomili hastalarda veya ileoanal "*pouch*" oluşturulan hastalarda, emi-

lim yüzeyinin azalması, bakteriyel aşırı gelişim veya "*pouchitis*" gibi nedenlerle ishal sık rastlanan bir problemdir.

Postkolesistektomik İshal

Kolesistektomi yapılan hastaların %10-20sinde kronik ishal bulunabilir ve sebep olarak safra asidleri malabsorbsiyonu ve/veya barsak geçiş zamanının hızlanması gösterilmektedir.

ENDOKRİN HASTALIKLARDA İSHAL

Diabetes Mellitus Hastasında İshal

İyi kontrol edilmemiş ve uzun süreli insüline bağımlı diabeti olan hastalarda ishal olabilir. İshalli hastalarda diğer otonom nöropati belirtilerinin (ortostatik hipotansiyon, impotans, nörojenik mesane, pupil disfonksiyonu, anhidroz, retrograd ejakülasyon gibi) sık olması, ishalden otonom nöropatiye bağlı motilite bozukluğunun (hipomotilite) sorumlu olduğunu düşündürür. Sık, sulu, gece ve sırtüstü yatar pozisyonda daha sık, fekal inkontinensle birlikte olabilen ve aralıklı ataklarla karakterli bir ishaldir. Hafif steatore bulunabilir. İntestinal bakteri aşırı gelişimi, ekzokrin pankreas yetersizliği, çölyak hastalığı, tatlandırıcı olarak osmotik aktif maddelerin (sorbitol) alınması ve şekersiz ancak sorbitollü çiklet çiğnenmesi gibi faktörler diabetik hastalardaki diğer ishal nedenleridir.

Tiroid ve Paratiroid Hastalıklarında İshal

Hipertiroidi hem intestinal motiliteyi, hem de sekresyonu arttırarak ishal yapar. Hastalarda hipertiroidinin diğer belirtileri vardır. Tiroid testleri ile tanı konur. Hipotiroidide intestinal hipomotiliyete bağlı aşırı bakteri gelişimi ishale (steatore) yol açabilir. Tiroidin medüller karsinomunda salgılanan kalsitonin gerek intestinal motiliteyi, gerekse sekresyonu arttırarak ishal yapar. Paratiroid hastalıklarında ishal nadir görüler bir problemdir.

Nöroendokrin Tümörlere Bağlı İshal

Peptid hormonlar salgılayan bu tümörler, sindirim kanalının değişik yerlerinde (incebağırsak, pankreas, vb.) lokalizedir ve sıklıkla karaciğer metastazı ile klinik belirti verir hale gelirler. Bu tümörlerin birden fazlasının bir arada olması ile karakterli multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları tanımlanmıştır (Tablo VII-28).

Zollinger Ellison Sendromu (Gastrinoma)

Pankreas adacık hücrelerinin gastrin salgılayan tümörü (gastrinoma) sonucu hipergastrinemi (sıklıkla > 1000 pg/mL) ve buna bağlı mide asidi hipersekresyonuna bağlı, multipl, atipik yerleşimli, tedaviye dirençli ve/veya

sık nüks eden ülserler ve ishal ile karakterli bir sendromdur. Motilite artışı, sekresyon artışı, aşırı aside bağlı bağırsakta emilimin bozulması ve pankreas enzimlerinin aside bağlı inaktivasyonu ishal sebepleridir.

Tablo VII-28- Multipl endokrin neoplaziler (MEN)

Men tip 1 (Werner sendromu)

- Hiperparatiroidi (paratiroid adenomu)
- Tiroidin meduller karsinomu
- Pankreas endokrin tümörü - Gastrinoma %25, -İnsülinoma, Glukagonoma, VIPoma olabilir.

Men tip 2A (Sipple sendromu)

- Tiroidin meduller karsinomu
- Feokromositoma
- Hiperparatiroidi

Men tip 2B

- Tiroidin meduller karsinomu
- Feokromositoma
- Multipl mukoza nöromaları

Karsinoid Sendrom

Hemen daima intestinal orijinli (%95'i appendiks. rektum veya ince barsakta lokalize, midede çok nadir) olan bu nöroendokrin tümörler endokrin hücrelerden (Argentaffin hücreler-Argentaffinoma) çıkar. Nadir olarak bronşlarda ve overlerde karsinoid tümör bulunabilir. Klinik tablo hemen daima uzak metastazlardan (en sık karaciğer) sonra oluşur ve "*habis karsinoid sendrom*" adını alır. Başlıca semptomlar ishal, yüzde kızarma ve ateş basması ("*flushing*") ve bronşial karsinoidli hastalarda astım ataklarıdır. Bazı hastalarda sağ kalbte endomiyokardial fibröz ve sağ kalp yetersizliği (karsinoid kalp hastalığı) bulunabilir. Sadece sağ kalbin tutulmasının sebebi, kalbteki patolojiden sorumlu tutulan serotoninin sol kalbe ulaşmadan akciğerlerde yıkılmasıdır. Semptomların sebebi tümörden salgılanan serotonin ve diğer peptid hormonlardır. Sekretuvar ishali olan bir hastada, idrarda serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asid (5-HIAA) düzeyinin yüksekliği ve karaciğerde tümör (metastaz) olması tanı koydurucudur.

VIPoma

Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) salgılayıcı pankreatik tümörlerdir. VIP tipik bir sekretogog olup, bol sulu (hemen daima > 1 L/gün) bir sekretuar ishal ile birlikte hipoklorhidri ve hipopotasemi yapar. Zayıflama, halsizlik sıktır. İshal koleradaki görünüme benzediği için pankreatik kolera denilmiştir. Semptomatik hastalarda karaciğer metastazı sıktır. Aç karna plazma VIP düzeyinin > 200 pg/mL olması tanı koydurucudur.

GLUTEN ENTEROPATİSİ (Çölyak hastalığı)

İncebağırsak tipi ishal ve malabsorbsiyon sendromu ile karakterli bir hastalıktır. Tahıllarda (buğday arpa, yulaf, çavdar) bulunan, suda erimeyen protein yapısındaki glutene maruz kalan incebağırsak mukozasında oluşan değişiklikler sonucu meydana gelen emilim bozukluğu ana patolojidir. Glutenin alkolle muamelesi sonucu ortaya çıkan gliadin (glutamin ve prolinden zengin polipeptid) toksik olan maddedir. Genetik predispozisyon ve immun mekanizmalar sonucu gliadine karşı oluşan otoantikorların oluşturduğu "antikora bağımlı hücresel immun sitotoksisite" patogenezde en çok üzerinde durulan konudur. Sonuç intestinal mukozada hasar, villus kaybı ve emilim bozukluğudur. En sık proksimal incebağırsak (duodenum ve üst jejunum) olmak üzere tüm incebağırsak tutulabilir. Çocukluk çağında başlar. Bazı tipleri yıllarca asemptomatik kalıp erişkin yaşta aşikar hale gelebilir. Klinik tablo, hastalığın incebağırsaktaki yaygınlığına paralel olarak oral demir tedavisine dirençli bir demir eksikliği anemisinden, ağır bir malabsorbsiyon sendromuna kadar değişken olabilir. Çocuklarda büyüme geriliğine sebep olur.

Tipik gastrointestinal belirtiler ishal (incebağırsak tipi, yağlı-steatore), gaz distasyonu, kilo kaybı ve halsizliktir. Karın ağrısı tipik bir belirti değildir. İshalden emilim bozukluğu ve sekresyon sonucu dışkı volümünün artması yanı sıra, kalınbağırsağa ulaşan yağ, karbonhidratlar ve proteinlerin etkisi sorumludur. Anemi (demir eksikliği, vit. B12 ve folat eksikliği), osteopenik kemik hastalığı (kalsiyum emilimi bozuk), nörolojik semptomlar (kas zaafiyeti, periferik nöropatiler vb.), kadınlarda amenore, menarşta gecikme ve infertilite, erkeklerde impotans ve infertilte olabilir. Malabsorbsiyon sendromunun bütün bağırsak dışı belirtileri görülebilir. Hipoalbüminemiye bağlı ödemler ve hipokalsemiye bağlı tetani (Chvostek ve Trousseau belirtileri) ağır vakalarda bulunabilir. Hiposplenizm erişkin hastaların %50'sinde vardır. Tanı trombositoz, Howell-Jolly cisimcikleri ve deforme eritrositlerin görülmesi ile konur. Dışkıda yağ artmıştır (Sudan III tarama testi pozitif). D-ksiloz başlıca proksimal incebağırsaktan emildiği için, D-ksiloz testi tanıda yararlıdır. Serumda IgA ve IgG tipi antigliadin antikorları ve IgA tipi antiendomisyal antikoru (en duyarlı olan) gösteren testler tanıda önemlidir. İncebağırsak filminde malabsorbsiyonun nonspesifik bulguları (dilatasyon, ödem, flokülasyon, segmantasyon) olabilir. Üst gastrointestinal endoskopide duodenal mukoza ödemli, plileri silinmiş veya tarak dişi gibi görünümde olabilir veya normaldir. Duodenum distalinden alınan endoskopik biyopsilerde; subtotal-total villus atrofisi, lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu ve kript hiperplazisi gluten enteropatisini düşündürmelidir. Glutensiz diyetle klinik düzelme olması ve patolojik bulguların düzelmesi tanıyı teyid eder. intestinal lenfoma, Crohn hastalığı ve tüberküloz ayırıcı tanıda önemlidir. Gluten enteropatili hastalarda intestinal lenfoma veya karsinoma ve özofagusta squamoz hücreli karsinoma riski yüksektir.

TROPİKAL ENTEROPATİ-SPRUE

Postinfektif tropikal malabsorbsiyon olarak da isimlendirilir. Tropikal bölge insanları veya ziyaretçilerinde görülen, akut intestinal infeksiyonlara bağlı olarak gelişen nonspesifik mukozal hasar sonucunda ortaya çıkan malabsorbsiyon sendromu tablosu olarak tanımlanır. Hastalarda bakteriyel aşırı gelişim bulgusu olması ve antibiyotiklerle düzelme bunu destekler. Kronik ishal, karın ağrısı, iştahsızlık, halsizlik ve malabsorbsiyonun diğer bulguları bulunabilir.

WHIPPLE HASTALIĞI

Nadir bir sistemik hastalık olup, başta incebağırsaklar olmak üzere bir çok doku ve organı tutabilir. Belirgin ishal ve intestinal malabsorbsiyon tablosuna ek olarak, deride hiperpigmantasyon, lenfadenopati, artralji ve artrit, plörit, perikardit, valvüler endokardit, göz ve santral sinir sistemi tutulması görülebilir. Hastaların bağırsak biyopsilerinde çok sayıda gram pozitif basillerin görülmesi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle düzelme infeksiyöz etiyopatogenezi gösterir. Biyopside lamina propriada PAS pozitif glikoprotein ve basiller içeren makrofajlarla infiltrasyon ve lenfatik dilatasyon tanı koyducu bulgulardır. Granülomlar oluşabilir.

KRONİK PANKREATİT (Ekzokrin Pankreas Yetersizliği)

Kronik pankreatitin en önemli belirtisi karın ağrısıdır. Hastaların bir kısmında belirgin steatore (bol miktarda, yağlı, pis kokulu ishal) vardır ve bu pankreasın ekzokrin fonksiyonlarının %10'un altına indiğini gösterir. Böyle bir steatorede günlük dışkı yağ miktarı sıklıkla > 15 g.dır. Alkol, safra taşları, nütrisyonel faktörler, heredite, kronik pankreatit etiyolojisinde önemlidir. Hastaların %20-40'ında sebep bulunamaz (idyopatik). Diabetes mellitus sıktır. Karın ağrısı, iştahsızlık ve zayıflama en önemli belirtilerdir. Ekzokrin pankreas testleri fonksiyonlarının değerlendirilmesi yanı sıra, görüntüleme (direkt film, ultrason, bilgisayarlı tomografide kalsifikasyon ve diğer bulgular) ve endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ile tanı konur. Pankreas karsinomunu ekarte etmek zordur.

İNTESTİNAL LENFOMA

Gastointestinal lenfoma; primer olarak sindirim sistemini tutan, değişik klinik antiteleri içeren bir grup hastalığı içerir. Bunlardan sadece IPSID ("*immunoproliferatif small intestinal disease*") diğerlerinden farklı olarak, sadece sindirim sistemine özgü bir patolojidir. Diğerleri IPSID-dışı incebağırsak lenfoması, MALT lenfoma ("*mucosa associated lymphoid tissue lymphoma*"), multip lenfoid polipozis ve enteropati ile birlikte T hücreli lenfoma olarak sıralanabilir. İshal IPSID için tipik bir bulgudur, diğerlerinde olmayabilir. IPSID

başta Akdeniz, Kuzey Afrika ve Ortadoğu ülkelerinde ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda görülen, sıklıkla ikinci ve üçüncü dekaddaki gençlerde rastlanan bir hastalıktır. Karın ağrısı, ishal, kilo kaybı klasik belirtileridir. İncebağırsak tipi ve bazen steatore karakterinde bir ishal vardır. Çomak parmak, ödem ve anemi diğer bulgulardır. Serum veya incebağırsak aspiratında immunelektroforezle saptanan "alfa-ağır zincir" (alfa ağır zincir hastalığı veya Akdeniz tipi lenfoma da denir) isimli paraproteinin varlığı tanı koydurucu bir bulgudur. En sık distal incebağırsak tutulur, ancak sıklıkla hastalık diffuz olarak incebağırsağı tutar. Biyopside intestinal mukozada plazma hücreleri ve lenfositlerin oluşturduğu yoğun infiltrasyon görülür. Hastalığın geç döneminde bu hücreler habis karakter kazanabilir ve lenfoma gelişir. Erken dönemde geniş spektrumlu antibiyotiklerle sağlanan remisyon, hastalığın etiyopatogenezinde bakteriyel infeksiyonların rolünü gösterir.

SEKRETUVAR VİLLÖZ ADENOM

Kolon polipleri sıklıkla asemptomatiktir. Kanama dışında önemli bir belirti bulunmaz. Büyük kütle oluşturanlar kabızlık yapabilir. Ancak bazı villöz adenomlarda sekretuvar ishal olabilir. Bunlar genellikle rektum veya sigmoide yerleşmiş (distalde fazla emilim alanı olmayan) ve 3-4 cm büyüklüğünde poliplerdir. Günde 0,5-3 L arasında değişen dışkı volümü bildirilmiştir. Elektrolit dengesizliği ve metabolik asidoz bulunabilir. Tümörden salgılanan bir sekretogog (prostaglandin E2?) suçlanır.

EOZİNOFİLİK GASTROENTERİT

Gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde dokunun eozinofilik infiltrasyonu ile karakterli bir hastalıktır. En sık mide ve incebağırsak tutulur. Tanı için 1) Gastrointestinal semptomların bulunması; karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kilo kaybı, demir eksikliği anemisi, malabsorbsiyon, obstrüksiyon (müsküler tabaka infiltre ise), eozinofilik asit (subserozal tabaka infiltre ise) gibi. 2) Bir veya birden çok hastalıklı bölgede dokuda eozinofilik infiltrasyonun gösterilmesi, 3) Gastrointestinal sistem dışı eozinofilik tutulma, hastalık olmamalı, 4) Paraziter infestasyon olmamalı. Tanı kriteri olmamakla birlikte, periferik kanda eozinofili önemli bir bulgudur ve hastaların %80'inde vardır. Tanıya giden ilk bulgu çoğu kez, sindirim sistemi yakınmaları (ishal dahil) olan bir kişide periferik eozinofili tesbit edilmesidir. Ayırıcı tanıya bir çok hastalık girer (Tablo VII-29). İnfiltre mide mukoza plileri kaba ve nodülerdir. Radyolojik olarak mide ve/veya incebağırsak plilerinde kabalaşma, ödem saptanabilir. Endoskopide ek olarak ülserasyonlar görülebilir. Hastalıklı kısımdan biyopsiler alınır. Görünüm normal bile olsa mide ve üst incebağırsaktan çok sayıda biyopsi alınmalıdır. Hastalık mukozada ise tanı kolaydır. Daha derin dokuları tutan tiplerde endoskopik biyopsi yetersiz kalır.

Tablo VII-29 Gastrointestinal sistemde eozinofilik infiltrasyon

Eozinofilik gastroenterit	Konnektif doku hastalığı-Vaskülitler
– Mukoza hastalığı	Sistemik mastositoz
– Kas tabakası hastalığı	Crohn hastalığı
– Seroza hastalığı	Gluten enteropatisi
Paraziter hastalıklar	Kanser, lenfoma
İlâçlar	İnek sütü proteini duyarlılığı

MİKROSKOPİK KOLİT-KOLLAJEN KOLİT

Mikroskopik kolit ifadesi, kronik sekretuvar tip bir ishali olan, ancak radyolojik ve endoskopik olarak ince ve kalınbağırsakları normal, sadece kolon biyopsilerinde mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu tesbit edilebilen bir klinik tabloyu tanımlar. Eğer biyopside subepitelyal kollajen depolanması-kollajen bant (nonnal kollajen tabaka 1-7 mikron iken, hastalarda bu 8-100 mikron arası olabilir) varsa buna kollajen kolit denir. Bu iki patoloji, aynı hastalığın farklı evre bulguları olarak kabul edilir. Kollajen kolitin mikroskopik kolitli hastaların bazılarında zamanla ortaya çıktığı kabul edilir. Tanı endoskopik biyopsi ile konur. Etiyoloji bilinmemektedir. Otoimmunite veya infeksiyöz ajanlar suçlanır. Hastalarda günde 400-1400 mL. yi bulan sekretuvar ishal vardır, kolonun emilim kapasitesi azalmıştır. Mikroskopik kolitin diğer otoimmun hastalıklarla (romatoid artrit, tiroid hastalıkları, diabetes mellitus gibi) ilişkilendirilir.

İNTESTİNAL LENFANJİEKTAZİ

Daha sık olarak çocuklar ve gençlerde görülen, klinik olarak ödem, asit, hipoalbuminemi ve ishal ile karakterli bir hastalıktır. Karaciğer ve böbrek hastalığı olmaksızın belirgin hipoalbuminemi ve yukardaki klinik belirtiler akla intestinal lenfanjiektaziyi getirmelidir. Sebebi bağırsak yolu ile aşırı protein kaybıdır ("*protein loosing enteropathy*"). Periferik kanda lenfopeni, hipogammaglobulinemi (IgA, IgG, IgM düzeyleri düşük) ve incebağırsak biyosisinde mukoza ve submukozada dilate lenfatik kanalların olması ile tanı konur.

KABIZLIK-KONSTİPASYON

Prof. Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU

Defekasyon (dışkılama) alışkanlığı, sayısı, zamanı ve miktarı kişiden kişiye ve hatta toplumdan topluma önemli değişiklikler gösterir. Kabızlık ile kastedilen nedir? Tıpkı ishal konusunda olduğu gibi, uygun sorularla hastanın sorununun ne olduğu tam anlaşılmalıdır. Çünkü bir semptom olan kabızlığın tanımı; seyrek dışkılama, zor dışkılama, dışkı kıvamının aşırı katı-sert olması, az miktarda dışkılama ve dışkılama sonrası rahatlayamama gibi unsurları içerir. Normal olarak dışkılama sayısı günde 3 ile üç günde 1 arasında değişebilir. Kişinin yakınması yoksa bu sınırlar içinde sorun yok demektir. Üç günde bir veya haftada iki kereden az dışkılama kabızlık olarak değerlendirilmelidir. Seyrek dışkılama, feçesin bağırsakta kalış süresinin uzaması ve su emiliminin artması nedeniyle daha katıdır ve zorlukla ("*straining*") çıkarılır. Bu zorlama veya zorlanma; kabız kişilerde sık olan ***anal fissür*** (anal kanal yüzeyinde yırtılma ve buna bağlı ağrı, kanama) ve ***hemoroid*** gibi komplikasyonlara yol açar. Rektal prolapsus (dışkılama sırasında rektum mukozasının dışarı çıkması) ve soliter rektum ülseri kronik kabızlık ve zorlanma sonucu gelişebilen diğer komplikasyonlardır.

Kronik kabızlık sorunu olanlarda görülen bazı diğer belirtileri ve komplikasyonları tanımak gerekir. ***Obstipasyon*** ("*obstipation*"): Çok uzun süren kabızlık ve buna bağlı bağırsak tıkanması tablosudur. Hiç dışkı çıkarılamaz. Aşırı kabızlık sonucu bağırsakta uzun süre kalan taşlaşmış (su çok emilmiş) dışkıya ***fekalom*** denir ve bağırsak tıkanması yapar. Obstipe kişilerde, fekalomların barsak yüzeyine temas yerlerinde ülserasyonlar (***sterkoral ülserler***) ve perforasyon gelişebilir. Bu daha çok yaşlılarda ve çocuklarda görülebilen bir problemdir. ***Fekal inkontinens***: Bu az miktarda ve sık, yumuşak, sulu bir dışkılamanın istemsiz olarak meydana gelmesidir. Çoğu kez nedeni (özellikle çocuklarda, seyrek ve büyük, kalın dışkı çıkaranlarda) altta yatan kronik kabızlıktır. Rektum dışkı ile doludur ve yeni oluşan taze dışkı onu aşarak (taşma fenomeni) dışarı çıkar. Rektal tuşe yapıldığında rektum sert dışkı (bazen fekaloid) ile dolu bulunur. Rektumun boşaltılması ile hasta rahatlar ve fekal inkontinens (ishal!) durur. Çoğu kez bu hastalara yanlış olarak,

ishal tanısı ile anti-ishal ilâçlar verilir. Bu durumu daha da kötüleştirir. Rektal tuşe fizik muayenenin ayrılmaz bir parçasıdır. Diğer taraftan dışkının tamamının istemsiz olarak dışarı çıkması durumuna ***enkoprezis*** (*"enconpresis"*) denir. Uygunsuz bir ortamda, ani psikolojik travmalar sonucu ve organik nörolojik bozukluğu olanlarda görülür. Kronik kabızlık problemi olanlarda mesane fonksiyon bozuklukları ve idrar yolları infeksiyonları sıktır. Prostat akıntısı (prostatore) bulunabilir. Nedeni üriner sistem, genital organlar ve anorektal bölgenin bulunduğu pelvik tabanın ortak bir nöromüsküler ünit olmasıdır. ***Anismus*** (spastik pelvik taban sendromu, rektoanal dissinerji) kronik kabızlık problemi olan kadınlarda daha sık görülen ve defekasyon sırasında olması gereken relaksasyon yerine sfinkter ve kaslarda kasılma olması durumudur. Cinsel tacize uğramış kadın ve çocuklarda daha sıktır.

Akut (yeni başlamış) kabızlık problemi olan erişkinde mutlaka organik hastalık (sıklıkla tümör) düşünülmelidir. Dışkılama alışkanlığında değişme (sıklıkla kabızlık ve/veya dışkı çapının İncelmesi şeklindedir, bazen ishal olabilir) ve/veya dışkıda kan olması akla tümörleri getirmelidir. Ağır emosyonel travmalar akut kabızlık nedeni olabilir. Klinik pratikte asıl sorun kronik kabızlıktır. Kronik kabızlığı anlamak için normal defekasyonu bilmek gerekir.

Defekasyon mekanizması: Normal kolonun peristaltik hareketleri ile distale gelen feçes sigmoid kolonda birikir ve belli miktara ulaşınca, çoğu kez gastrokolik refleksin (yemek yenmesi, midenin dolması ile uyarılır) etkisi ile rektuma geçer ve rektumun gerilmesi ile defekasyon hissi uyarılır. Tuvalete giden kişi istemli olarak (rektumun kontraksiyonda olduğu esnada anal sfinkteri gevşeterek) rektal kütleyi dışarı çıkarır. Defekasyon hissi istemli olarak, anal sfinkter kasılarak ertelenebilir. Bunun sık yapılması rektumun duyarlılığını azaltarak kabızlığa neden olabilir. Rektum defekasyonun hemen öncesi dışında boştur. Defekasyon sonrası tamamen boşalan rektum gevşer ve hasta rahatlama hisseder. Bunun olmaması daha çok rektosigmoid spazm ve yeterli gevşemenin olmamasına bağlıdır. Rektumun iltihabi hastalıklarında veya rektum tümörlerinde de benzer şikayetler (**tenezm**) bulunabilir.

Konstipasyon patolojinin yerine göre ikiye ayrılır.

1) Kolon tipi konstipasyon: Sorun kalınbağırsak motilitesi bozukluğudur. Dışkının bağırsaktan geçiş süresi uzundur. Kalınbağırsak uzamış (dolikokolon) ve geniş (megakolon) olabilir. Bu daha çok sigmoid kısmında belirgindir. Motilite azalmıştır (hipotonik konstipasyon). Diğer taraftan artmış motilite de (spastik konstipasyon) feçesin normal ilerlemesini bozar ve karın ağrılarının olduğu bir kabızlığa sebep olabilir. Az miktarda, sık ve sert dışkı çıkarılır (irritabl bağırsak sendromu). Kadınlarda daha sıktır. Tuşede rektum boştur. Organik nedenlere bağlı veya fonksiyonel olabilir.

2) Rektum tipi konstipasyon: Kolon fonksiyonları ve transit normaldir. Normal miktarda dışkı ile rektumda defekasyon hissi uyarılmaz. Giderek

artan miktarlarda dışkı kütlesi gerekir. İstemli ertelemeler, psikolojik bozukluklar, anal fissür gibi ağrılı patolojiler bunda rol oynar. Tuşe yapılınca rektumun dolu olduğu görülür. Fonksiyonel veya organik olabilir.

Kronik İdyopatik (Fonksiyonel) Konstipasyon

Herhangi bir organik hastalığın bulunmadığı kronik kabızlık halidir. Yukarda belirtilen mekanizmalarla olur. Sorun kolorektal motor fonksiyonlar ve refleks mekanizmalardaki bozukluktur. Kişilik yapısı, hareketsiz yaşam, yanlış beslenme, davranış bozuklukları, psikolojik bozukluklar (anksiyete, depresyon, emosyonel labilite, vb.) rol oynayabilir. Bu hastalarda tanı ve motor bozukluğun tipini belirlemek amacıyla detaylı anamnez ve fizik muayene yanısıra, şu incelemeler yapılır; baryumlu-çift kontrast kolon grafisi, radyonüklеid sintigrafi ile kolon geçiş zamanının tayini, kolorektal basınç ölçümleri, defekasyonun dinamik incelenmesi (defekografi veya balon proktografi) ve anorektal basınçların ölçülmesi. Bu incelemelerle belirlenecek patolojinin tipi tedaviyi yönlendirir. Diğer konstipasyon nedenleri Tablo VII-30'da verilmiştir.

Tablo VII-30- Konstipasyonun sekonder (organik) sebepleri

1) Diyet (az posalı beslenme, az su alma)

2) İlaçlar: Alüminyum ve/veya kalsiyumlu antasidler
Antikolinerjikler, antidepresanlar, anestezikler
Antihipertansifler (kalsiyum kanal blokerleri, vb.)
Antispazmotikler, dopamin agonistleri
Diüretikler (hipopotasemi), bizmutlu ilaçlar
Analjezikler, Antiepileptikler, diğerleri

3) Kolorektal hastalıklar
Bağırsak lümenini daraltan-tıkayan (tümör, herni, iltihap, cerrahi girişim)
Müsküler bozukluklar (miyotonik distrofi, segmental dilatasyon, divertiküler hastalık, skleroderma, dermatomiyozit)
İrritabl bağırsak sendromu
Anal kanal patolojileri (darlık, anal fissür, prolapsus, konjenital anomaliler)

4) Nörolojik bozukluklar
Santral patolojiler (Parkinson hastalığı, tümörler, serebrovasküler aksidan)
Medulla patolojileri (Multipl skleroz, tümör, neningosel, "Shy-Drager" sendromu, tabes dorsalis, sifiliz, travma)
Periferik nörolojik bozukluklar
Aganglionoz (Hirschsprung hastalığı-konjenital megakolon)
Hipo-hiper ganglionoz
Ganglionöromatoz (primer, Von Recklinghausen hastalığı)
Otonom nöropati (paraneoplastik, primer psödoobstrüksiyon)

5) Metabolik ve endokrin hastalıklar

Diabetes mellitus	Panhipopitüitarizm
Porfiria	Hipotiroidi
Amiloidoz	Hipertiroidi
Üremi	Hiperparatiroidi
Hipopotasemi	Feokromositoma

KOLOREKTAL KANSERLER

Özellikle 40 yaşın üzerindeki kişilerde, daha önce olmayan kabızlık yakınmasının veya daha geniş anlamda dışkılama alışkanlığında herhangi bir değişikliğin (kabızlık yanı sıra sık dışkılama, dışkının çapının incelmesi, dışkıda kan olması gibi) ciddiyetle değerlendirilmesi gerekir. İlk olarak rektal tuşe ve daha sonra diğer muayeneler ve radyolojik-endoskopik incelemeler yapılmalıdır. Endoskopik biyopsi ile kesin tanı konur. Özellikle rektum veya sol kolonda polip ve/veya kanser saptandığında proksimal kolonda endoskopik ve/veya radyolojik olarak incelenmelidir. Başka polip veya kanser odakaları olabilir ve bu ihtimal sol kolonda lezyon olmayanlara göre çok yüksektir.

Sağ kolon geniş olduğundan, kabızlık ve tıkanma için tümörün çok büyük olması gerekir. Hastalar daha çok dışkıda gizli kan pozitifliği, rektal kanama, demir eksikliği anemisi gibi belirtilerle tanınır. Sol kolon tömürlerinde kabızlık ve tıkanma nisbeten daha sıktır. Aslında tümörün kabızlık yapacak boyutlara ulaşmış olması prognoz açısından kötü bir işarettir ve tedavi şansının az olduğunu gösterir. Amaç daha önce tanıyı koymaktır. Bu nedenle dışkıda gizli kan ve/veya sigmoidoskopiyi içeren prospektif tarama uygulamaları geliştirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Kanser Birliği; 50 yaşın üzerindeki kişilerde her yıl dışkıda gizli kan tayini ve rektal tuşe muayenesi ve 3-5 yılda bir sigmoidoskopi yapılmasını önerir.

Yüksek riskli gruplar: Herediter polipozis sendromları (Familyal Adenomatöz Polipozis = FAP ve Gardner sendromu) prekanseröz bir lezyondur ve aile hikayesi olanlar puberte çağından itibaren yılda bir veya iki kez fleksibl sigmoidoskopi ile izlenmelidir. FAP otozomal dominant geçişlidir ve çocuklarda olma ihtimali %50'dir. Kolonda yüzlerce adenomatöz polip vardır ve sonunda mutlaka kanser (25-30 yaşlarında gelişir). Bu nedenle erken tanıya gidilmeli ve kanser gelişmeden kolektomi yapılmalıdır.

Ailede herediter non-polipöz kolorektal kanser (HNKK) olanlar, 25 yaşından itibaren her yıl dışkıda gizli kan ve 2-3 yılda bir kolonoskopi yapılarak izlenmelidir. HNKK tanısı; en az birisi birinci derecede akraba olmak üzere 3 akrabada kolorektal kanser olması, en az iki jenerasyonda kolorektal kanser varlığı ve kolorektal kanser olanlardan en az birinin 50 yaşın altında olması ile konur. HNKK sadece kolona lokalize ise buna tip A (veya Lynch sendromu I) denir. Kolon dışı kadın genital kanseri veya diğer kanserlerin olması halinde ise HNKK tip B (veya Lynch sendromu II) denir.

Herediter kolorektal kanserler bütün kolorektal kanserlerin sadece %5'ini oluşturur. Diğerleri sporadik kanser vakalarıdır ve çoğu kez kolorektal adenomatöz polip zemininde gelişirler. Bu nedenle herhangi bir nedenle kolonoskopi yapılan ve polip saptanan kişilerde, bu polipler endoskopik polipektomi ile çıkarılmalı ve histolojik inceleme yapılmalıdır. Adenomatöz poliplerde prospektif takip gerektirir.

Diğer bir riskli grup ise kronik iltihabi bağırsak hastalığı (ülseratif kolit ve Crohn hastalığı) olanlardır. Özellikle 10 yılı geçen ve yaygın koliti olanlarda endoskopik takip gerekir.

Daha önce kolorektal adenomatöz polipi olan (çıkarılmış) veya küratif tedavili kanser hikayesine sahip kişilerde prospektif olarak kolonsokopi ve serum testleri (CEA: carcinoembrionic antigen) ile izlenmelidir. CEA tanı değeri düşük olan, ancak yüksek ise preoperativ evreleme ve ameliyat sonrası takipte yararlı olan bir tümör göstergesidir.

Genel olarak ileri yaş (> 40 yıl), yüksek yağlı ve az posalı beslenme, çevresel karsinojenlere maruz kalma (bakteriler, kızarmış yiyecekler), aşırı bira tüketimi ve selenyum azlığı diğer risk faktörleridir. Bol taze sebze, meyve yenilmesi, A ve C vitaminleri ve aspirin ile non-steroid aniinflamatuvar ilâçların ise koruyucu etkileri olduğu belirtilmektedir.

Crohn hastalığı, intestinal tüberküloz, kolon divertikülozu olanlarda divertikülit atakları zemininde gelişen darlıklar, büyük polipler, diğer organik darlık sebepleridir.

MEGAKOLON

Megakolon (veya megarektum); radyolojik olarak kolon çapının rektosigmoid bölgede > 6,5 cm, inen kolonda > 8 cm ve çekumda > 12 cm olması halinde kullanılan bir tanımlamadır ve değişik nedenlerle olabilir.

Konjenital Megakolon (Hirschsprung Hastalığı)

Burada başta rektum ve sigmoidde (ve nadiren bütün kolonda) olmak üzere, intramüral sinir pleksuslarının olmamasına (aganglionoz) bağlı bir darlık ve proksimalinde ise ileri derecede genişleme söz konusudur. Tam kat rektal biyopside submukozal ve myenterik pleksusa ait nöral hücrelerin olmaması ile tanı konur. Anal sfinkterde rektal distansiyona normal cevap olan gevşemenin olmaması en tipik fonksiyonel bozukluktur.

Yeni doğanlarda tablo ileusu andırır. Rektumun boşaltılması ile karın rahatlar. İleri yaşlarda ise ciddi kabızlık ve tekrarlayan fekal impaktlar tipiktir. Baryumlu grafi, sigmoidoskopi ve gerekirse tam kat biyopsi ile tanı konur.

Akkiz (Edinsel) Megakolon

Kronik kabızlık yapan bütün hastalıklarda görülebilir. En tipik örnekleri rektal ve/veya kolonik tip kronik idyopatik kabızlık, kolon motilitesini ve/veya defekasyon mekanizmalarını bozan endokrin ve nörolojik hastalıklardır. **Chagas hastalığı** akkiz megakolonun iyi bilinen bir diğer sebebidir. Etkeni ***Trypanasoma cruzi***'dir ve salgıladığı nörotoksin ile kolonda aganglionoza sebep olur. Güney Amerika ülkelerinde daha sık görülür.

SARILIKLAR

Icterus

Prof. Dr. Atilla ÖKTEN

Sarılık terimi (ikter-icterus) safra pigmentinin, yani bilirubinin plazmada birikimine bağlı olarak deri, mukoza ve skleraların sarıya boyanmasını ifade eder. Normalde plazmada bulunan bilirubin miktarı 0.3-1mg/dL'dir. Bu miktar 2-3 mg/dL'ı geçince sarılık gözle görülür. Hiperkarotenemi, atebrin ve pikrik asid zehirlenmelerinde de deride sarılığı taklit edecek boyanmalar olabilir. Fakat skeralarda ve mukozalarda sarılık görülmez. Normal serum bilirubininin büyük kısmını konjüge olmamış bilirubin (indirekt, non-konjuge veya serbest bilirubin), az bir kısmını ise konjüge bilirubin (direkt veya bağlı bilirubin) oluşturur. Konjüge olmamış bilirubine serbest denmesinin nedeni glukuronik asidle henüz birleşmemiş oluşudur. İndirekt denmesinin sebebi ise van den Bergh'in diazo reaktifi ile reaksiyon vermemesidir. Reaktif ile reaksiyon verebilmesi için, önce alkolde eritilmesi gerekir. Dolayısıyla, indirekt bir reaksiyon söz konusudur. İndirekt bilirubin suda erimez, idrara geçmez ve serum albuminine bağlı olarak taşınır. Direkt bilirubin ise suda erir, idrara geçer ve yine serum albuminine bağlı olarak taşınır. Normal serum direkt bilirubin düzeyi 0.3 mg/dL'yi, indirekt bilirubin düzeyi ise 0.7 mg/dL'yi aşmaz. Çeşitli sarılık nedenlerine değinmeden önce bilirubin metabolizmasını kısaca özetlemek gerekir.

BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Normal yaşam süreleri olan 120 günü dolduran eritrositler retikülоendotelial sistemde, yani yeni ismi ile ***mononukleer fagositer sistemde*** parçalanırlar. Dalak, karaciğer ve kemik iliği mononukleer fagositer sistemden zengin dokulardır. Ortaya çıkan henoglobinden globulin ayrılır. Geriye *hem* parçası kalır. Hemin mikrosomal hem oksijenaz enzimi aracılığı ile paraçalanması ile biliverdin ve biliverdin redüktaz enzim aracılığı ile de biliverdinden bilirubin oluşur. Normal fizyolojik şartlarda, bilirubinin % 65-75 i hemoglobinden, % 25-35 i hemoglobin dışı hem ve hemoproteinlerden oluşur. Hemoglobin dışı kaynaklardan oluşan bu bilirubine ***şant bilirubinemisi*** *(shunt bilirubinemia)* denir. Bir gram hemoglobinden 35 mg bilirubin meydana

gelir. Normal erişkinlerde günlük bilirubin yapım miktarı ortalama 250-350 mg arasında değişir. Oluşan bilirubin indirekt bilurubin olup, serum albuminine sıkı ve reversibl bir şekilde bağlanarak karaciğere taşınır. Sülfonamidler, salisilatlar, bazı antibiotikler, tiroksin ve serbest yağ asidleri rekabet nedeniyle bilirubinin albumine bağlanmasını kısıtlayabilirler. Ayrıca, serum albumini azaldığında, bağlayabileceği bilirubin miktarı da azalır. Bir molekül albumin 2 molekül bilirubin bağlar. Karaciğer hücresinin (hepatositin) sinusoidal membranında bulunan taşıyıcı bir protein aracılığı ile bu bilirubin hepotosit tarafından alınır. Buna bilirubinin "*uptake*" veya karaciğer hücresi tarafından alınması denir. Alınan bu bilirubin sitoplazmada konjuge edileceği yere kadar taşınır. Buna bilirubinin taşınması veya transportu adı verilir. Bu taşınmazda Z ve özellikle Y proteini büyük bir rol oynar. Mikrosomlara gelen bu bilirubin glukuronosil transferaz enzimi aracılığı ile glukuronik asidle konjuge olur. Bilirubin monoglukuronid (BMG) ve bilirubin diglukuronid (BDG) meydana gelir. Buna bilirubinin konjugezonu denir. Konjuge olan bilirubin safra kanalikküllerinden ekskrete edilir. Buna bilirubinin ekskresyonu denir. Bu nedenle serbest bilirubin hepatosit ilişkisi bilirubinin uptake'i, transportu, konjugezonu ve ekskresyonu olmak üzere 4 basamaktan geçer Safra yollarına geçen bilirubin, özellikle terminal ileum ve kalın bağırsakta bulunan, bakteriel beta-glukuronidaz enzimi aracılığı ile dekonjuge edilir ve parçalanır. Oluşan ürobilinojen renksiz olup, renkli olan ürobiline dönüşür. Ürobilinojenin % 80 ni dışkı ile (günde 260 mg a kadar) atılır. Geriye kalan % 20 si ise enterohepatik dolaşıma katılır. Bunun büyük bir kısmı karaciğer tarafından tekrar safra yollarına, değişikliğe uğramadan reekskrete edilir. Çok az bir kısmı ise idrarla atılır. İdrarla atılan günlük ürobilinojen miktarı 5 mg dan azdır.

HİPERBİLİRUBİNEMİLER

Serum total bilirubin düzeyinin % 1 mg ı aşmasına hiperbilirubinemi denir. Yüzde 2-3 mg arasında skleralarda sarılık fark edilir. Hiperbilirubinemiler indirekt hiperbilirubinemiler (indirekt bilirubinin hâkim olduğu) ve direkt hiperbilirubinemiler (direkt bilirubinin hâkim olduğu) olmak üzere 2 ana gruba ayrılır. İndirekt hiperbilirubinemiler de aşırı yapıma (hemoliz), hepatik alınmanın (*uptake*) azalmasına ve bilirubinin konjugezonunun azalmasına bağlı olmak üzere üç alt gruba ayrılır. Direkt hiperbilirubinler de herediter direkt hiperbilirubinemiler ve kolestaz olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Hiperbilirubinemi nedenleri Tablo VII-31'de gösterilmiştir.

I. Bilirubin Yapımının Artması

Bu tip indirekt hiperbilirubinemide serumda serbest bilirubin artmıştır. Suda erimediği için, idrara geçmez. İdararda sadece ürobilinojen artmıştır. Dışkıda da sterkobilinojen arttığı için dışkı koyu renktedir. Sarılık genellikle

Tablo VII-31. Hiperbilirubinemi nedenleri

I. İndirekt hiperbilirubinemiler
A. Aşırı yapım
Hemoliz, ineffektif eritropoiesis, açlık?
B. Hepatik "uptake"in azalması
ilaçlar (flavaspidik asid, rifampisin, kontrast madde), açlık, sepsis, Gilbert sendromu?,
C. Hepatik "konjugezonun" azalması
Gilbert sendromu, Crigler-Najjar sendromu, neonatal sarılık, edinsel konjugezon defektleri,
II. Direkt hiperbilirubinemiler
A. Herediter direkt hiperbilirubinemiler
Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu
B. Kolestaz
İntrahepatik kolestaz
Ekstrahepatik kolestaz

hafiftir ve skleralarda hâkimdir. Şayet cildde de sarılık söz konusu ise saman sarısı renktedir (*flavin ikter*). Başlıca örneğini ***hemolotik sarılıklar*** oluşturur.

II. Bilirubinin Hepatik Alınmasının (Uptake) Azalması

Burada da artan bilirubin yine indirekt bilirubindir. Hepatosit tarafından bilirubinin alınmasında bir defekt vardır. Aşırı bilirubin yapımı yoktur. Yine idrarda bilirubin bulunmaz. Ayrıca, dışkı ile atılan bilirubin miktarı da azalmıştır. İlâçlar (flavaspidik asid, rifampisin, kontrast madde), açlık, sepsis ve Gilbert sendromunda bu tip sarılık görülür.

III. Bilirubinin Hepatik Konjugezonunun Azalması

Bu tip sarılıklarda da artan bilirubin yine indirekt bilirubindir. İdrarda bilirubin bulunmaz. Bilirubinin uptake ve hücre içi transportunun normal olmasına rağmen konjugezonu bozuktur. Gilbert sendromu, Crigler-Nejjar sendromu, neonatal sarılık ve edinsel konjugezon defektleri (ilâç inhibisyonu, hepatoselüler hastalıklar ve sepsis) bu tip sarılıkların başlıca nedenleridir.

IV. Hereditler Direkt Hiperbilirubinemiler

Bu tip hiperbilirubinemilerde artan bilirubin direkt bilirubindir. İdararda bilirubin bulunur, dışkı normal renktedir. Konjuge olan bilirubinin hücre içi ekskresyonununda defekt söz konusudur. Başlıca örneklerini Dubin-Johnson ve Rotor sendromları oluşturur.

V. Kolestaz

Kolestaz, intrahepatik en küçük safra sekresyon aygıtı olan safra kanalikülleriden itibaren Vater ampullasına kadar olan alanda herhangi bir nedenle safra akımının engellenmesine verilen isimdir. Şayet patoloji intrahe-

patik yollarda ise *intrahepatik kolestaz*, ekstrahepatik yollarda ise ***ekstrahepatik kolestazdan*** bahsedilir.

Kolestaz komplet veya inkomplet olabilir. Komplet kolestazda, idrarda bilirubin bulunur, ürobilinojen bulunmaz ve dışkı renksizdir (***Akolik dışkı***). Genelde ekstrahepatik kolestazda cerahhi tedavi gerektiği için bu tip kolestaza "cerrahi kolestaz", "obstrüktif sarılık" veya "mekanik ikter" gibi terimler de kullanılmıştır. Kolestazın başlıca bulgularını ikter, kaşıntı, akolik dışkı ve koyu renkli idrar oluşturur. Cild rengi yeşile çalan bir sarılık (*verdin ikter*) veya kolestaz uzamış ise kara sarılık (***melas ikter***) şeklindedir. Plazmada yüksek oranlarda direkt bilirubin hâkimeyeti vardır. Safra asidleri, kolestaz enzimleri, kolesterol ve trigliseridlerin kan düzeyleri artmıştır.

Bu bilgilerin ışığı altında sarılıklı bir hastanın değerlendirilmesinde aşağıdaki özelliklere dikkat edilmesi gerekir. Öncelikle dikkatli bir anamnez alınmalı, iyi bir klinik muayene yapılmalı ve gerekli laboratuvar testlerinden yararlanılmalıdır. Hastanın yaşı, sarılığın başlangıç tarzı, daha önce sarılık atakları geçirip geçirmediği araştırılmalıdır. Sarılığın süresi, yakın akrabalarda sarılık bulunup bulunmadığı. dövme veya injeksiyonların yapılıp yapılmadığı, kan transfüzyon varlığı veya yokluğu hastanın hikayesinde ısrarla aranması gereken özelliklerdir. Sarılıkla birlikte karın ağrısı, bulantı, kusma, sigaraya karşı isteksizlik, ateş, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi belirtilerin varlığı veya yokluğu hakkında da gerekli bilgiler edinilmelidir. Ayrıca, sarılık ve kaşıntı ilişkileri de dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Kaşıntı izlerinin varlığı veya yokluğuna da dikkat çekilmelidir. Sarılıklı bir hastanın fizik muayenesinde, özellikle verdin veya melas ikteri olan bir hastada, ekstrahepatik kolestazdan şüphe edildiğinde *Courvoisier-Terrier* belirtisinin varlığı veya yokluğu da araştırılmalıdır. Duktus sistikusun koledoğa açıldığı yerin altındaki obstrüksiyonlarda, özellikle pankreas başı karsinomasında, dikkati çeken bu belirtinin başlıca özellikleri, hastanın sarılıklı oluşu, safra kesesinin ele gelmesi ve kese palpasyonunun ağrısız oluşudur. Hidrops veziküler ayırıcı tanısında büyük önem taşır. Akut kolesistitin önemli bir klinik bulgusu olup, sarılıksız bir hastada ağrılı olarak ele gelen safrakesesini ifade eder. Hepatoselüler sarılıklarda, hepatosit ve bilirubin ilişkisi (bilirubinin uptake'i, transportu, konjugezonu ve ekskresyonu) bozulduğu için, hem indirekt, hem de direkt bilirubin artışı söz konusudur. Hastanın cild görünümü kırmızıya çalan sarılık (***rubin ikter***) şeklindedir. İdrarda bilirubinüri, ürobilinojenüri vardır, serumda direkt ve indirekt bilirubin birlikte artmıştır. Karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin patolojik bulgular dikkati çeker. Hepatoselüler sarılığın tipik örneğini akut hepatitler, özellikle akut viral hepatitler, oluşturur.

Kaşıntı (Pruritus)

Kaşıntı sık görülen bir belirtidir. Deri hastalıklarında, kronik böbrek ve karaciğer hastalıklarında önemli bir belirti olarak karşımıza çıkabilir. Ayrıca, Hodgkin hastalığı veya Hodgkin dışı lenfomalarda da kaşıntı olabilir. Yaşlı şa-

hislarda, sadece cild kuruluğu dahi kaşıntı sebebi olabilir. Pruritus ani, anal deride lokalize müziç bir kaşıntıdır. Sindirim sistemi hastalıkları açısından değerlendirildiğinde, kaşıntı, kolestazın (intra ve ekstrahepatik) önemli bir klinik belirtisidir. Primer biliyer siroz, gebeliğin tekrarlayan kolestazı ve idiopatik tekrarlayan kolestazda kaşıntı sarılığa öncülük eder. Hasta günlerce, haftalarca kaşınır, daha sonra sarılık ortaya çıkar. Diğer kolestaz nedenlerinde ise sarılıktan bir müddet sonra kaşıntı dikkati çeker. Kaşıntının gerçek nedeni bilinmiyor. Kaşıntı ve safra asidleri arasındaki ilişki tam açıklığa kavuşmuş değildir.

SARILIKLARIN TEŞHİSLERİNDE KULLANILAN LABORATUVAR TESTLERİ

Bilirubinüri-ürobilinojenüri

Bilirubinüri, viral hepatit ve ilaç sarılığının ilk bulgusudur. Ürobilinojenin devamlı yokluğu koledoğun komplet obstrüksiyonunu düşündürür. Bilirubinüri olmaksızın, devamlı ürobilinojenüri varlığı hemolitik sarılığı destekler. Akolik dışkı, kolestazı yansıtır. Dışkıda gizli kan bulunması periampuller tümör, gastrointestinal tümor ve portal hipertansiyon tanısına yardımcı olur.

Serum Bilirubinleri

Serum total bilirubini normalde en çok 1 mg/dL'dir. Bunun 0.3 mg/dL'sini direkt ve 0.7 mg/dL'sini ise indirekt bilirubin oluşturur. Hiperbilirubinemi sarılığın göstergesidir ve sarılığın izlenmesinde yararlı bilgiler verir.

Serum Aminotransferazları

AST(GOT), ALT, (GPT) normal değerleri 40 ü/mL nin altındadır. Karaciğer hücre hasarının arttığı hallerde, özellikle akut hepatitlerde, her ikisi de artar. ALT artışı ön plandadır. Viral hepatitte AST/ALT oranı birin altında; akut alkolik hepatitlerde ise oran birin üzerindedir. Miyokard infartüsü ve bazı kas hastalıklarında da AST artar. Ayrıca tanıda ve anikterik hepatitlerde dikkatli olmak gerekir. Aminotransferazların yüksek değerleninin bazen kolanjit ve kolanjiolit vakalarında da bulunabileceği unutulmamalıdır.

Serum Kolestaz Enzimleri

Başlıcaları alkalen fosfataz, gamma glutamil transferaz (GGT), lösin aminopeptidaz (LAP) ve 5-nükleotidaz'dır. Kolestazın varlığını gösterirler. Kolestaz dışında, karaciğer tümörlerinde (primer ve sekonder), kronik alkolizmde de özellikle GGT artar. Alkolün bırakılması ile değerler azalır. Yine, pankreatitlerde, pankreas tümörlerinde, böbrek yetersizliğinde, ağır diabette ve hidantoin derivesi kullananlarda GGT artabilir. Kolestaz tanısı için en çok kullanılan enzimler alkalen fosfataz ve GGT'dir. Serum albumin ve globulin düzeyleri kısa süreli sarılıklarda önemli değişiklikler göstermezler. Kronik he-

patoselüler hasarlarda ise albumin azalır, globulinler, özellikle gamma globulin artar. Kolestatik sarılıklarda alfa 2 ve beta globulin değerleri yükselir.

Hemogram Özellikleri

Hepatoselüler hasarlarda lökosit sayısı normal veya azalmıştır. Lenfositoz vardır. Lökositoz alkolik hepatit ve fülminan hepatitte söz konudur. Yine lökositoz akut kolanjit ve tümöral hastalıklara dikkati çeken bir bulgu olabilir. Hemolitik bir sarılık şüphe edildiğinde, retikülosit sayası, eritrosit morfolojisi, frajilite testi, Coombs testi ve kemik iliği biyopsileri yapılmaladır.

Protrombin Zamanı

Pıhtılaşma faktörlerinin büyük bir kısmı karaciğerde yapılır. Bunlardan II, VII, IX ve X uncu faktörlerin yapımları için K vitamine ihtiyaç vardır. Klinikte, karaciğer hastalıklarında pıhtılaşma faktörlerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan test protrombin zamanıdır. Hepatoselüler hasarın ağır olduğu durumlarda prognostik değeri oldukça yüksek bir testtir. Özellikle fülminan hepatit vakalarında, hastalığın izlenmesi ve tedavisinin değerlendirilmesinde yararlıdır. K vitaminine cevap vermeyen protrombin zamanı uzaması hepatoselüler hasarı, aksi ise kolestazı göstirir.

Serum Kolesterol Ve Trigliserid Değerleri

Serum kolesterol ve trigliserid değerleri kolestazda artarken, karaciğerin parankim hastalıklarında hasar çok ağır olmadıkça, fazla değişiklik görülmez. Kolestaz vakalarında serum kolesterolün artmasının yanısıra, plazmada kolesterol ve fosfolipidden zengin anormal bir lipoprotein (lipoprotein X) görülür. Kolestaz için tipiktir, intra ve ekstrahepatik kolestazın ayırımında yararlı değildir.

Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri sarılıkların tanısı için yeterli olmayabilir. Teşhisin kesinleştirilmesi gerekir. Bu amaçla kullanılan tanı yöntemleri noninvazif ve invazif olmak üzere 2 gruba ayrılır. Öncelikle, noninvazif yöntemlerden yararlanmak gerekir. Bunlar US, BT, NMR ve kolesintigrafidir. İnvazif yöntemler ise perkütan transhepatik kolanjiografi, (PTK), endoskopik retrograd pankreatokolanjiografi (ERPK), karaciğer ponksiyon biyopsisi, peritoneoskopi ve gerektiğinde mini laporotomidir.

HİPERBİLİRUBİNEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI VE ÖZELLİKLERİ

I. İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİLER

A. Aşırı Yapım

Aşırı yapım nedeniyle, bilirubinin hepsi direkt bilirubine çevrilip safra yol-

larına atılamaz ve kanda indirekt bilirubin artar. Sarılık saman sarısı renktedir (*Flavin ikter*), dikkat edilmediği takdirde gözden kaçabilir. İdrarda bilirubin bulunmaz, ürobilinojen artmıştır. Dışkı koyu renklidir (sterkobilinojen atılımı artmıştır). Bu gurubun prototipi hemolitik sarılıklardır.

1. Hemolitik Anemilere Bağlı Sarılıklar

Mononükleer fagositer sistemde (RES) paraçalanan eritrositlerden açığa çıkan hemoglobinden bilirubin oluşur. Hemolitik anemide kan bilirubin düzeyi % 5 mgl aşmaz. Tamamı indirekt bilirubindir. Sarılık hafiftir. Hemolitik anemilerde ön planda olan belirtiler daha çok anemiye bağlıdır. Ateş, baş ağrısı ve ekstremitelerde ağrı bulunabilir. Serum aminotransferazları ve kolestaz enzimleri normaldir. Ayrıcı tanıda familyal indirekt hiperbilirubinemileri dikkate almak gerekir.

2. Şant Hiperbilirubinemisi

Normal fizyolojik şartlarda, bilirubinin % 70'i hemoglobinden, % 30 u ise hemoglobin dışı hem ve hemoproteinlerinden oluşur. Hemoglobin dışı kaynaklardan oluşan bu bilirubine sant bilirubinemisi denir. Şant hiperbilirubinemisi seyrek görülen bir tablodur. Şant hiperbilirubinemisine örnek olarak megaloblastik anemiler, sideroblastik anemi, talasemi, kurşun zehirlenmesi ve eritropoietik porfiryalar gösterilebilir.

3. Aşırı Bilirubin Yapımı

Kalsifiye veya prostetik kalp kapakları, hematomların reabsorbsiyonu, ve akciğer infarktüsünde, geniş göllenmelerde eritrositlerin yıkımına bağlı olarak aşırı bilirubin yapımı ve dolayısıyla sarılık görülebilir. Açlıkta da aşırı bilirubin yapımı olup, olmadığı tartışmalıdır.

B. Hepatik "uptake" in azalması

Sağ kalp yetersizliğinde, dolaşım zamanı uzadığı için RES'de oluşan bilirubinin sinusoidlere ulaşması yavaşlar, bu da hiperbilirubinemiye neden olabilir. Spontan veya cerrahi portakaval şantları sonrası da hiperbilirubinemi görülebilir. Sulfonamidler, salisilatlar ve sistemik asidoz albuminden bilirubinin ayrılmasına neden olarak, yine indirekt hiperbilirubinemiye yol açabilir.

Hepatosit tarafından "*uptake*" yapılan bilirubinin yaklaşık % 25 i tekrar plazmaya döner. Bu dönüşü asgariye indiren sistem ligandin'dir (Y-proteini denilen ve sitoplazmada bulunan bir proteindir). Ligandin azalması neonatal sarılığa katkıda bulunabilir. Bazı ilâçlar, örneğin flavaspidik asid, *fougère male* zehirlenmesi (eskiden teniasis tedavisinde kullanılan), kontrast maddeler, BSP ve rifampisin; ve organik anyonlar bilirubin uptake ve hücre içi transportunu etkileyerek, indirekt hiperbilirubinemiye sebep olabilirler. Bu basamakta indirekt hiperbilirubineminin başlıca nedeni *Gilbert hastalığı*dır.

Bu hastalıkta sadece *uptake*'de değil konjügezonda da parsiyel bir defekt söz konusudur.

C. Hepatik "konjügezonun" azalması

Bilirubinin konjügezanında rol oynayan enzim, bilindiği gibi UDP-glukuronil transferanz enzimidir. Bu enzim ya hiç yoktur, ya azalmıştır veya genetik-eksojen ajanlarla inhibe edilmiştir. Sonuçta indirekt hiperbilirubinemi söz konusudur. *Crigler-Najjar sendromu, Arias sendromu* (Crigler-Najjar Tip II), *Gilbert sendromu, neonatal sarılık, Lucey-Driscoll* sendromu, ve *anne sütü sarılığı* bu basamağın başlıca örnekleridir.

Crigler-Najjar Sendromu

Çok nadir görülen bu sendromda otosomal resesif kalıtımla geçen, UDP - glukuronosil transferaz enziminin yokluğu söz konusudur. Serumda indirekt bilirubin miktarı 20 mg/dL nin üzerindedir. Ağır bir sarılık ve onun yol açtığı "kernikterus" tablosu ile hasta neonatal dönemde ölebilir. Safrada bilirubin yoktur ve fenobarbital tedavisine cevap vermez. Bilirubin "uptake" defekti yoktur. Karaciğer transplantasyonu tek ümit ışığı olabilir.

Arias Sendromu (Crigler-Najjar tip II)

Çok seyrek görülen bu sendromda da UDP - glukuronosil transferaz enziminin inkomplet eksikliği vardır. Normal enzim aktivetesinin % 5-10 kadar bir aktivite vardır. Serum bilirubin düzeyi 10-20 mg/dL arasındadır. Sarılık 10 yaşından önce görülür. Kernikterus nadirdir ve erişkin yaşlara kadar yaşam süresi uzayabilir. Bu sendromda safradaki indirekt bilirubin oranı düşüktür ve mono-glukuronidler % 50 yi aşar, dolayısıyla safrada bilirubin vardır. Fenobarbital tedavisi etkili olur ve indirekt hiperbilirubinemi azalır. Hemoliz belirtileri ve karaciğer hastalığı yoktur. Prognoz iyidir, erişkin yaşa kadar asemptomatik sarılık devam eder.

Gilbert Sendromu

Genetik indirekt hiperbilirubinemiler içerisinde nisbeten sık görülen tipi oluşturur. Toplumda görülme sıklığı % 5 civarındadır. Erkeklerde daha sık görülür. Otosomal dominant bir geçiş vardır ve ailevidir. UDP - glukuronosil transferaz enzim eksikliği ile birlikte bilirubinin uptake ve hücre içi transportunda da defektler söz konusudur. Serum bilirubin düzeyi % 6 mg/dL yi aşmaz. Genellikle sarılık 18 yaşından sonra ortaya çıkar ve dikkati çeker. Kronik, hafif oynamalar gösteren bir indirekt hiperbilirubinemi vardır. Stress, açlık, sarılığı artırabilir. Hemoliz ve karaciğer hastalığı ekarte edildikten sonra, tanı için 400 kalorilik bir diyet (lipidler 1/3'ünden fazla olmayacak) uygulanabilir veya intravenöz 50 mg nikotinik asid verilebilir. Bilirubin düzeyi 2-3 misli artarsa, tanı doğurur. Karaciğer biyopsisi gereksizdir. Selim bir hastalık olup, ayırıcı tanı açısından önem taşır (Tablo VII-32'ye bakınız).

Tablo VII-32. Herediter İndirekt Hiperbilirubinemilerin Ayırıcı Tanısı

	C. Najjar sendromu	Arias sendromu	Gilbert sendromu
İnsidens	Nadir	Seyrek	% 5
Cins	E/K 1	E/K: 1	E/K: 2-7:1
UDPG transferaz aktivitesi	Yok	Belirgin az	Az
Birlikte uptake defekti	Yok	Yok	Var
Serum uptake düzeyi	% 20 mg	% 10-20 mg	% 6 mg
Tanınma yaşı	Neonatal	İlk dekad	2. dekad
KC. histolojisi	Normal	Normal	Normal
Kolesistografi	Normal	Normal	Normal
Fenobarbital etkisi	Yok	Var	Var
Prognoz	Kernikterus	İyi	İyi

Neonatal Sarılık

UDP - glukuronosil transferaz enziminin görevini tam yapabilmesi için birkaç gün geçmesi gerekmektedir. Dolayısıyla, yeni doğanların bir kısmında ve prematürelerin çoğunluğunda, doğumun 2 ci gününde sarılık başlar, genelde 5 mg/dl nin altındadır. İki hafta devam edebilir. Yeni doğanın fizyolojik sarılığı veya "*icterus neonatrum*" denir. Hemoliz belirtileri yoktur ve idrarda bilirubin bulunmaz.

Lucey - Driscoll Sendromu

Buna "geçici ailevi neonatal hiperbilirubinemi" de denir. Çok seyrek görülür, annede de sarılık vardır. Hem annenin, hem de yeni doğanın serumunda, UDP - glukuronosil transferaz enzimini inhibe eden bir faktörün bulunduğu sanılmaktadır. Sarılık ilk birkaç günde başlar, kernikterus yapacak düzeylere ulaşabilir ve 3 haftada geriler.

Anne Sütü Sarılığı

Anne sütü ile beslenen bebeklerin % 2-4 ünde görülebilir. Sarılık ikinci haftadan itibaren başlar ve 1 ci ayda zirve yapar. 12 ci haftaya kadar devam edebilir. Bilirubin düzeyi 10 mg/dL yi aşabilir. Anne sütünde bulunan bir steroid hormonun(3 alfa, 20 beta pregnanediol) konjugezon enzimini inhibe ettiği kabul edilmektedir. Yine, anne sütünde bulunan beta-glukuronidaz'ın bağırsakta bilirubini indirekt bilirubine çevirdiği ve emilimini arttırdığı ileri

sürülmektedir. Anne sütünde bulunan serbest yağ asidleri konjugezonu inhibe edebilir. Anne sütü kesilince sarılık gerilemeye başlar. Nadiren bazı ilâçlar da (Novobiocin) konjugezonu inhibe edebilir.

II. DİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİLER

A. Herediter Direkt Hiperbilirubinemiler

1. Dubin - Johnson Sendromu

Selim, kronik, intermitant sarılıkla seyreden, otosomal resesif kalıtımla geçen, ailevi bir sendromdur. Direkt bilirubinin safra kanalikküllerine ekskresyonunda bir defekt vardır. Sıklıklı 2 ci ve 3 cü dekadlarda görülür. Sarılık, gebelik, cerrahi girişim veya infeksiyonla artabilir. Oral kontraseptifler de sarılığı arttırabilirler. Kaşıntı yoktur, safra asidleri ve alkalen fosfataz düzeyleri normaldir. Safraya bazı organik anyonların da ekskresyonlarında defekt vardır. Bilirubinin en az % 60 ı direkt bilirubindir ve serum düzeyi 5 mg/dL yi nadiren geçer. Hastaların çoğunda oral kolesistografi ile safrakesesi ve safra yolları gösterilemez, buna karşılık kolesintigrafi (Teknisyum 99 - HİDA ile) ile safrakesesi ve safra yolları görülebilir. Yine, BSP testinde, 90 cı dakikada serumdaki retansiyon tanı koydurucudur. Ayrıca, total koproporfirin ekskresyonu normaldir, idrarda koproporfirinin izomer I'nin III' e oranının % 80 den fazla oluşu bu sendrom için patognomik bir bulgudur. Ancak, konjenital eritropoietik porfiryanın bulunmaması gerekir. Karaciğer ponksiyon biyopsisi yapıldığında, çıplak gözle, materyelin koyu renkli oluşu ve histopatolojik incelemede Dubin-Johnson pigmentinin varlığı (melaninle ilgili olduğu söylenen) bu hastalık için tipiktir. Nitekim, bu nedenle siyah karaciğer sarılığı da denmektedir. Prognozu iyidir, selim bir hastalıktır, tedaviyi gerektirmez. Kolestatik karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında önemlidir.

2. Rotor Sendromu

Dubin-Johnson sendromuna benzeyen bu herediter direkt hiperbilirubinemide direkt bilirubinin ekskresyon defekti ile birlikte hepatik uptake ve depolanma defekti de söz konusudur. Klinik belirti ve bulguları Dubin-Johnson sendromuna benzer. Başlıca ayırıcı özellikleri şunlardır: Karaciğerde özel bir pigment birikimi yoktur, total koproporfirin ekskresyonu 6 kat artımşıtr. İsomerlerin oranı % 80 nin altındadır. (Ayırıcı tanı için tablo VII-33 e bakınız).

Prognozu iyidir, ayırıca tanıda önem kazanır.

Bu herediter direkt hiperbilirubinemiler dışında, nadiren sepsis veya Hodgkin hastalığında da direkt hiperbilirubinemiye yol açan selektif defektler oluşabilir. Defektlerin nedeni bilinmiyor.

Direkt hiperbilirubinemiler kolestazla birlikte olabilir veya olmayabilir. Kolestazda, direkt bilirubin artışı yanında, safra asidleri, kolestrol, trigliserid-

ler, kolestaz enzimleri (alkalen fosfataz, GGT) de artmıştır. Klinikte sarılıkla birlikte kaşıntı da vardır.

B. KOLESTAZ

Direkt bilirubin ekskrete edildikten sonra, safra kanalikküllerinden Vater ampullaya kadar uzanan safra yollarında herhangi bir nedenle, diğer safra komponentleri ile birlikte, engellendiği takdirde, kolestaz söz konusudur ve kolestatik karaciğer hastalıklarından bahsetmek gerekir. Kolestaz karaciğer içi safra yollarındaki bir nedenle olmuş ise *intrahepatik*, karaciğer dışı safra yollarındaki bir nedenle oluşmuş ise *ekstrahepatik* (mekanik ikter, obstrüktif sarılık, cerrahi kolestaz) kolestazdan söz edilir.

Tablo VII-33. Herediter Direkt Hiperbilirubinemilerin Ayrıca Tanısı

	Dubin-Johnson Sendromu	Rotor Sendromu
İnsidens	Nadir	Nadir
Cins	E/K: 1:1	E/K: 1:1
Geçiş şekli	Otosomal resesif	Otosomal resesif
Serum bilirubin düzeyi	2-5 mg/dL	2-5 mg/dL
Tanınma yaşı	2 ci dekad	Değişik yaşlar
BSP retansiyonunda 2 ci yükselme	Var	Var
Per os kolesistografide safrakesesi	Görülmez	Görülür
HIDA - Kolesintigrafi	Görülür	Görülmez
KC. görünümü	Siyah pigment	Normal
İdrarda total kopro-porfrin ekskresyonu	Normal	Altı kat artma
Koproporfirin I: III	% 80 nin üstünde	% 80 nin altında
Fenobarbital etkisi	Kesin değil	Kesin değil
Prognoz	İyi	İyi

İNTRAHEPATİK KOLESTAZ NEDENLERİ

1. Akut Viral Hepatit (Kolestatik Form)

Pratikte, en sık rastlanan intrahepatik kolestaz nedenlerindendir. Özellikle A ve E tipi akut viral hepatitlerde kolestaza rastlanır. Kolestazlı vakalarda sarılık uzun sürer, belirgin bir kaşıntı vardır. Tablo bir kolestazı andırır. Verdin ikter, kaşıntı, koyu renkli idrar ve akolik dışkı başlıca klinik bulgulardır. Kolestaz 8-29 hafta sürebilir, serum bilirubin düzeyi 20 mg/dL yi aşabilir. Kolestaz enzimleri, özellikle alkalen fosfataz ve GGT artar. Aminotransferazlar ise hafif yüksektir, tanı koydurucu nitelikte değildir. Karaciğer ponksiyon biyopsisinde belirgin kolestaz bulguları vardır. Bu formun, ekstrahepatik kolestazdan ayırt edilmesi büyük önem taşır. Bu nedenle, US, BT, PTK vev ERPK'dan yararlanı-

lır. Aksi takdirde, ekstrahepatik kolestaz sanılarak ameliyat edilebilir. Ayrıca, anamnez, ilâca bağlı sarılık olasılığı yönünden iyici incelenmelidir. Prognoz çok iyidir, iyileşme tamdır.

2. Alkole Bağlı Karaciğer Hastalığı

Alkole bağlı başlıca 3 tip klinik tablo görülebilir. Bunlar ***karaciğer yağlanması, alkolik hepatit*** ve ***karaciğer sirozudur***. Kolestaz, bu tiplerin hepsinde görülebilir. Alkole bağlı hepatosteatozda rastlanma oranı % 19, alkolik hepatitte % 18, sirozda % 15 ve siroz ile alkolik hepatitte ise % 32 dir. Ateş, ikter ve polinükleozlu lökositoz tablosu ile ekstrahepatik kolestazı taklit edebilir. Bu açıdan dikkatli olmak gerekir. Başlıca laboratuvar bulguları, eritrosit sedimantasyonunun hızlanması, hiperdirektbilirubinemi, kolestaz enzimlerinde, özellikle GGT'de artma ve yüksek aminotransferaz değerlerdir. AST/ALT oranının ikinin üzerinde olması tipik bir bulgudur. Karaciğer ponksiyon biyopsisi tanıyı kesinleştirir.

3. Primer Biliyer Siroz

İntrahepatik kolestazın klinikte rastlanan nedenlerindendir. Ülkemizde nadir görülen bir siroz tipidir. Hasar karaciğer içi interlobuler ve septal safra kanallarındadır (Sirozlar bölümüne bakınız).

4. Primer Sklerozan Kolanjit

Primer sklerozan kolanjit, intra ve ekstrahepatik safra kanallarının iltihabı ve daraltıcı fibrozu ile karakterize, nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Biliyer sirozla sonuçlanır. Üç tipi vardır: Küçük safra kanallarını tutan *(smal duct PSC)*, büyük safra kanallarını tutan *(Large duct PSC)* ve *kombine tipi*. Bazı vakalar ülseratif kolit veya Crohn hastalığı ile birliktedir. Primer sklerozan kolanjit genç erkeklerde daha sık görülür. Asemptomatik olabileceği gibi, karın ağrısı, halsizlik, ateş, ikter ve kaşıntı gibi klinik belirtilerle birlikte olabilir. İkter, pruritus, hepatosplenomegali başlıca klinik bulguları oluşturur. Eritrosit sedimantasyon hızının artması, kolestaz enzimlerinin 3-5 kat yükselmesi, direkt hiperbilirubinemi başlıca klinik bulguları meydana getirir. PTK ve ERPK safra kanallarının lokal ve yaygın, yer yer daralmalar ve genişlemelerle tipik hasarının gösterilmesi ile, tanı kesinleştirilebilir. Kolanjiokarsinoma riski fazladır.

5. İlâçlar

İntrahepatik safra kanalikküllerinde hasar yaparak, kolestaza yol açan çeşitli ilaçlar vardır. Bilirubinin karaciğer hücresine geçişini veya konjugezonunu inhibe eden ilâçları, daha önce belirtmiştik. Şimdi, söz konusu edilecek ilaçlar, hepatoselüler hasar yapmadan, saf kanaliküler, hepato-kanaliküler ve duktular kolestaza neden olan ilaçlardır.

Kanaliküler kolestaz yapan başlıca ilâçlar, östrojen, testosteron ve deriveleri ile siklosporin A'dır. Östrojen Na-K-ATPase aktivetisini inhibe ederek, safra asidlerine bağımlı olmayan safra akımını azaltır. Bu ilaçlara bağlı kolestaz, ilaçların dozu ve süresi ile ilgilidir. İştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik ve sarılıkta başlar. Kaşıntı bulunur. Fizik muayenede ikter ve hepatomegali vardır. Kolestaz enzimleri (alkalen fosfataz, GGT) 3 mislinden fazla artmıştır. Aminotransferazlarda artış fazla değildir. Eozinofili yoktur.

Karaciğer biyopsisi normal yapı ile birlikte, santral bir kolestaz gösterir. Bu gruptaki başlıca ilâçlar testosteron deriveleri, noretandrolon, metiltestosteron, norandrostenolon, stanozolol ve megestrol'dur. İlacı bırakınca sarılık ve diğer bulgular geriler. Siklosporin A, vesikül transportunu inhibe ederek, kanaliküler kolestaza neden olur.

Hepato-kanaliküler kolestaz yapan ilaçlar fenotiazinler (özellikle klorpromazin, Largactil), eritromisin, nitrofurantoin, haloperidol ve oral antidiabetikler (klorpropamid, tolazamid, gliburid, glibenklamid ve asetoheksamid) gibi ilâçlardır. Bu ilâçlara bağlı kolestazın en önemli özellikleri dozla ilgil olmamaları ve aşırı duyarlığı bağlı olmalarıdır. Ateş ve eozinofili tipik bulgulardır. Kaşıntı sarılığa öncülük eder. Sarılık 1-4 hafta devam edebilir. Karaciğer biyopsisinde portal zonlarda kolestaz bulguları görülür. Belirgin bir mononükleer hücre birikimi (özellikle eozinfiller) görülür.

Duktular kolestaz yapan başlıca ilaç benoksiprofen'dir. Safra kanal ve kanalikküllerinde koyulaşmış safra trombüsleri görülür. Çevresinde iltihabi reaksiyon yoktur. Hastalar karaciğer ve böbrek yetersizliği ile kaybedilebilir.

Seftriakson (Rocephin) adlı antibiotik tedavisine bağlı olarak safra çamuru vakaları bildirilmiştir. Hasta asemptomatik olabileceği gibi, biliyer kolik tarif edebilir. Doza bağlıdır. Safra çamurunun başlıca komponentini seftriaksonun kalsium tuzları oluşturur. Az miktarda, bilirubin ve kolesterol da içerir.

6. İdyopatik Rekurran Kolestaz

Nadir rastlanan bir hastalık tablosudur *(Benign idiopathic recurrent intrahepatic cholestasis)*. Tekrarlayan kolestaz (kaşıntı, sarılık) hecmeleri ile karakterizedir. Nedeni bilinmiyor. Ailevi bir sıklık söz konusu olabilir. Tanı konuncaya kadar vakaların yarısı bir safrakesesi ve safra yolu girişimi anamnezi verir. Tablo kaşıntı ile başlar, halsizlik, bulantı, kusma ve zayıflama bulunabilir. Sarılık gittikçe artar. Kan bilirubin düzeyi 20 mg/dL'yi aşabilir. Alkalen fosfatazın yüksekliğine rağmen, GGT nin yükselmemesi tipik bir bulgudur. İntra ve ekstrahepatik tüm nedenler elimine edildikten sonra, tanı kolaylaşır. Sarılık 3-4 ay devam edebilir. Karaciğer ponksiyon biyopsisinde, safra trombüsleri ile birlikte, santrilobuler bir kolestaz görülür. Remisyonlarda histoloji ve karaciğer fonksiyonları normaldir.

7. Gebeliğin Tekrarlayan Kolestazı

Gebeliğin son 3 ayında görülür. Hafif vakalarda, kaşıntı tek bulgu olabilir. Sarılık nadiren koyu olabilir, genelde kaşıntının öncülük ettiği hafif bir sarılık söz konusudur. Karaciğer ve dalak büyük değildir. Doğumdan sonra sarılık kaybolur ve 1-2 hafta içinde kaşıntı da yok olur. Kolestaz sonraki gebeliklerde tekrarlar. Serumda direkt bilirubin, alkalen fosfataz artışı vardır. GGT yine normaldir. Aminotransferazlar genelde normaldir, hafif yükselmeler görülebilir. Serum safra asidleri artmıştır. Karaciğer histopatolojik tetkiki hafif fokal kolestaz bulguları gösterir. Etiyolyojisi bilinmiyor. İlk gebelikte tanı güç olabilir. Gebelikte görülen diğer kolestaz sebepleri ekarte edilmelidir. Sıklıkla ailevi bir özellik gösterir. Prognozu gerek anne, gerekse bebek bakımından son derece selimdir.

8. Arterio-Hepatik Displazi (Alagille Sendromu, İntrahepatik Safra Yolları Hipoplazisi)

Bebeklerde ve çocuklarda, hatta erişkinlerde de görülebilir. Otosmal dominant bir geçiş vardır. Defekt 20 ci kromozomun kısa kolundadır. Kronik interahepatik kolestazlı hastaların tipik bir yüz görünümü vardır. Geniş bir alın, çökük gözler, yassı bir burun, küçücük bir çene ve üçgen bir yüz. Verdin ikter, kaşıntı, hepatomegali ve splenomegali vardır. Sendromatik ve non-sendromatik olmak üzere iki tipi vardır. Sendromatik tipte iskelet değişlikleri (kelebek vertebra), pulmoner arter stenozu, retinal pigmantasyon, posterior embriotokson (konjenital kornea çevre opasitesi) görülebilir. Nonsendromatik tipte bu bulgular söz konusu değildir. Karaciğer histopatolojik tetkiki, interlobuler safra kanalların azlığını veya yokluğunu gösterir. Tanı cerahhi biyopsi ile kesinleştirilebilir. Hastalık prognozu, sendromatik tipte daha iyidir. Zamanla biliyer siroz gelişebilir.

9. Diğer Nedenler

İntrahepatik kolestazın diğer nedenleri arasında, Hodgkin hastalığı, intrahepatik kolanjiokarsinoma, çeşitli safra asidleri genetik defektleri (***Byler hastalığı, Zellweger sendromu*** gibi), total parenteral besleme, sarkoidoz sayılabilir.

III. HEPATOSELÜLER SARILIKLAR

Hepatoselüler sarılıklarda, bilirubin-hepatosit ilişkisi her basamakta (bilirubinin "*uptake*"i, transportu, konjügezonu, ekskresyonu) bozulmuştur. Dolayısıyla, serumda indirekt ve direkt bilirubin artmıştır. Rubin ikter söz konusudur. İdrarda bilirubinüri ve ürobilinojenüri vardır. Genellikle aminotransferazlar çok artmıştır, kolestaz enzimlerin de hafif artışlar olur. Histopatolojik tetkikte hepatit bulguları vardır. Bu grubun prototipini "Akut viral hepatitler" oluşturur.

AKUT VİRAL HEPATİTLER

Akut viral hepatitler (AVH) çeşitli viruslarla oluşan, kendine özgü klinik, biyoşimik, immunoserolojik ve morfolojik özellikleri olan sistemik viral infeksiyonlardır. AVH'e neden olan başlıca hepatotrop viruslar, hepatit A virusu (HAV), hepatit B virusu (HBV), hepatit C virusu (HCV), hepatit D (delta) virusu (HDV) ve hepatit E virusu (HEV) dur. Ayrıca, Epstein-Barr virusu (EBV), sitomegalovirus (CMV), herpes simpleks ve suçiceği virusları da AVH'e sebep olabilirler.

HAV, 27 nm çapında, tek sarmallı RNA içeren bir enterovirustur. HAV'a karşı iki tip antikor oluşur. Bunlar anti-HAV İgM, ve anti-HAV IgG sınıfı antikorlardır.

HBV en iyi bilinen virus olup, 42 nm çapında, çift sarmallı DNA içeren hepadna viruslar sınıfına dahil, insanda infeksiyon yapan yegâne virustur. Hepatit B virusunun kılıfını hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), iç kısmını (core) ise hepatit B core antijeni (HBcAg), HBV-DNA'sı, DNA polimeraz ve hepatit Be antijeni (HBeAg) oluşturur. Hepatit B yüzey antikoru (Anti-HBs) HBsAg'ye; Hepatit Be antikoru (Anti-HBe) HBeAg'ye ve Hepatit B core antikorları (anti- HBc IgM ve anti-HBc IgG) HBcAg ye karşı oluşan antikorlardır. HBcAg karaciğer dokusunda bulunur, serumda bulunmaz.

HCV, 50-60 nm çapında, tek sarmallı, kılıflı bir RNA virustur. HCV ye karşı anti-HCV (IgM ve IgG) antikorları oluşur. Çok çeşitli genotipleri vardır.

HDV, 35-40 nm çapında, tek sarmallı RNA içeren, defektli, bilinen en küçük insan virusudur. Kılıfı yine HBsAg den ibarettir. HDVAg ve buna karşı oluşan Anti-HDV (total ve Ig M antikorları vardır).

HEV, yine tek sarmallı, RNA içeren 32-34 nm çapında, kılıfsız bir virustur. HEV e karşı anti-HEV (total ve IgM) antikorları oluşur. HAV ve HEV epidemiyolojik özellikleri açısından birbirlerine benzerler. Fekal-oral yolla bulaşırlar, kronikleşme söz konusu değildir. Kuluçka dönemleri 15 - 60 gün arasında değişir. HBV, HCV ve HDV virusları ise benzer özellikler gösterirler. Parenteral yolla bulaşırlar ve kronikleşme özelikleri vardır. Kuluçka dönemleri 30-180 gün arasında değişir. Kuluçka dönemleri açısından değerlendirildiğinde en kısa kuluçka dönemi olan HAV'u, en uzun kuluçka dönemi olan ise HBV'udur. Tüm virusların önemli özellikleri tablo 4'de belirtilmiştir.

Tüm AVH tiplerinde temel patolojik hasar hemen hemen birbirinin aynıdır. Esas lezyon tüm karaciğerin akut iltihabıdır. Karaciğer hücre nekrozu, lökosit ve histiosit infiltrasyonu ile birliktedir. Patolojik bulgular lobüler hepatit ve portal hepatit olmak üzere 2 grupta toplanabilir. Lobüler hepatitte karaciğer hücre hasarı tüm lobüllerde görülür, fakat yaygınlık derecesi değişiktir. Santrilobüler bölgelerde daha belirgindir. Tüm bu pleomorfizme ragmen, retikülin çatısı iyi korunmuştur ve anatomik tam iyileşme kuraldır. Portal alanlar, yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ve ödemle genişlemişlerdir.

Safra kanal hasarı nadir bir bulgudur. Morfolojik bulgulara dayanılarak AVH'lerin tanısı konamaz. Ancak, mikroskobik incelemede buzlu cam görünümü ve özel histoşimik analizlerle HBsAg'nin gösterilmesi B tipi AVH için tipik bir bulgu olabilir. Portal alanlarda yoğun lenfoid toplulukları, safra kanallarının hasarı ile birlikte olan kolanjit ve lobül içinde yağlanma C tipi AVH için karakteristik sayılabilir.

Hastalığın preikterik (prodrom), ikterik ve postikterik (iyileşme) olmak üzere 3 devresi vardır. Başlıca klinik formlar ise, 1. İkterli form, 2. İktersiz (anikterik form, 3. Kolestatik form, 4. Subfülminan form ve 5. Fülminan form dur.

İkterli Form

Prodrom dönemi 1-2 hafta sürer. Bu dönemde hastalar, gripal infeksiyona, gastroenterite, romatoid artrite, serum hastalığına (ürtiker) benzer bir tablo, ya da ateş, baş ağrısı, halsizlik ve çabuk yorulma gibi genel belirtilerle hekime baş vururlar. İştahsızlık erken bir belirtidir. Karaciğer bu devrede büyük ve ağrılıdır. İkterik döremde ise, idrar rengi koyulaşır, sarılık hızla gelişir. Sarılığı kaşıntı izler ise de, 1 haftadan fazla sürmez. Hepatomegali vardır, 1/5 vakada splenomegali de bulunabilir. Bu dönem 2-4 hafta devam eder. Postikterik dönemde sarılık geriler, karaciğer küçülür ve normal büyüklüğüne döner. Hasta kendini iyi hissetmeğe başlar. Bu dönem de 1-2 hafta devam eder. Klinik, biyoşimik ve histopatolojik tam iyileşme 6 ayda olur.

Anikterik Form

Hastalığın abortif şeklidir. Klinik belirti ve bulguların silik olduğu bu vakalar, çoğunlukla gözden kaçar. Karaciğer büyük ve hassas olabilir. Aminotransferaz değerleri yüksek bulunur, tanı karaciğer ponksiyon biyopsisi ile kesinleştirilir.

Kolestatik Form

Kolestaz bölümüne bakınız.

Subfülminan Form

Bazı vakalarda ateşle birlikte sarılık devam eder, 3-10 hafta içinde ölümle sonlanan vakalar yanında, 1-3 yıl içinde siroz gelişen vakalar da vardır. Sebat eden belirgin sarılık, asit, ödem, hepatomegali, hepatoselüler yetersizlik bulguları ve ensefalopati bulguları subfulminan gidişi gösterir. Serum albumini azalır, gamma globulin düzeyi yükselir, protrombin zamanı uzar ve eritrosit sedimantasyon hızı artar. Submasif nekroz ve köprüleşen nekrozlar en önemli histopatolojik bulgulardır. Prognoz kötüdür, sirozla sonlanır.

Fülminan Form

Ağır karaciğer yetersizliği belirtilerinin 1-2 hafta içinde ortaya çıktığı AVH

Tablo VII-34. Hepatit Virusların Özellikleri

Özellikleri	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Virus çapı (nm)	27	42	30-60	35	32
Nükleik asid	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Kuluçka dönemi (gün)	30	70-80	50	35 ?	42
Çapraz immünite	Yyvar	yok	yok	yok	yok
Homolog immünite	var	var		var	?
Fekal-oral buluşma	nadir	yok	yok	yok	var
Parenteral buluşma	yok	var	var	var	yok?
Taşıyıcılık	yok	var	var	var	yok
Kronikleşme riski	yok	var	var	var	yok
HCC riski		var	var	?	yok

tablosuna denir. Hızlı bir seyri, ensefalopati ve ölümle sonuçlanır. Karaciğer makroskopik olarak küçük ve yumuşaktır. Masif nekrozun çok belirgin olmasına karşın, rejenerasyon yok denecek kadar azdır. İnatçı kusma, fetor hepatikus, flapping tremor, bilinç bulanıklığı veya kaybı, ajitasyon, başlıca klinik bulguları oluşturur. Ateş yükselir, sarılık gittikçe koyulaşır ve karaciğer matitesi küçülür. Protrombin zamanı çok uzaklaşır. Genellikle ölümle sonlanır.

D tipi AVH 3 değişik tablo gösterir: 1. *Koinfeksiyon*: Aynı zamanda hem B tipi, hem de D tipi AVH vardır. Her iki virus hemzaman olarak alınmıştır. Mortalite oranı % 2-20 arasında değişir. Kronikleşme ise % 5 civarındadır. Bu hastalık için bifazik aminotransferaz yükselmeleri tipiktir. İlk yükselmeler HBV, ikinci yükselmeler ise HDV ile ilgilidir. 2. *Süperinfeksiyon*: Kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda ek olarak HDV nin alınması ile ortaya çıkar. Prognozu koinfeksiyona göre daha kötüdür, kronikleşme oranı çok yüksektir (% 70). Kronik hepatit gelişir. 3. *Kronik delta hepatiti*: HDV infeksiyonunun kronikleşmesi ile ortaya çıkar.

C tipi AVH: Klinik ve laboratuvar bulgularının daha silik olması, ikterik formun çok daha seyrek (% 5-10 vakada) görülmesi başlıca özellikleridir. Transfüzyon anamnezi tanıda yardımcı olabilir. İkter ve hepatomegali başlıca klinik bulguları oluşturur.

E tipi AVH: Klinik tablo A tipi AVH e benzer. Genç erişkinleri etkiler ve genillikle şifa ile sonuçlanır. Ülkemizde son derece nadir görülür. Gebeliğin son 3 ayında yakalanan hastalarda, kolestatik bir seyir göstererek ölümle (%25) sonlanabilir. Kronikleşme söz konusu değildir.

Hepatit B virusuna bağlı ekstrahepatik tablolar: Poliartrit, artralji, poliarterit (sistemik nekrotizan vaskülit), glomerülonefritler, kriyoglobulinemi, papüler akrodermatit, polinöropatiler, Guillain-Barré sendromu ve polymyalgia rheumatica.

Hepatit C virüsüne bağlı ekstrahepatik tablolar ise esansiyel mikst kriyo-globulinemi, membranoproliferatif glomerülonefrit, Sjogren sendromu, porfiria cutanea tarda ve aplastik anemidir.

Laboratuvar Bulguları

Akut viral hepatitte tanı değeri olan başlıca laboratuvar bulguları şunlardır:

Serum aminotransferazları (eski deyimle transaminazlar) AVH tanısı için gerekli en önemli biyoşimik analizleridrir. Hepatoselüler hasarın en iyi serum göstergeleri ***aspartat aminotransferaz*** (AST; eski deyimle glutamik okzalasetik transaminaz, GOT) ve ***alanin aminotransferaz*** (ALT; eski deyimle glutamik piruvik transaminaz, GPT)dir. Genel olarak normalin 10 misli ve üzerindeki değerler için tanı içir. yeterlidir. Ayrıca, AST/ALT oranı birin altındadır. AVH'in prodrom döneminde aminotransferazlar yükselmeye başlar, ikterin başlangıcında en yüksek düzeylere çıkar, iyileşme döneminde normale iner. Fülminan formda, çok yüksek serum seviyeleri olmayabilir. Genel olarak ikter, hepatoselüler ritelikte olduğu için, bilirubinüri ve ürobilinojenüri birlikte görülür. Kolestatil formda ise, bilirubinüri bulunur, ürobilinojenüri bulunmaz. Bunlarda dışkı akoliktir. İdrar analizi ile hepatitin seyri de izlenebilir. AVH'te genellikle lökopeni vardır. Atipik lenfositler görülebilir. AVH'te eritrosit sedimantasyon hızı normaldir. Serumda hem direkt, hem de indirekt bilirubin düzeyi artmıştır. Kolestazda, direkt bilirubin, hemolizde indirekt bilirubin artışı belirgin olabilir. Anikterik formda serum bilirubin düzeyi normaldir. Protrombin zamanı AVH'te uzayabilir. Fülminan ve subfülminan formda prognoz açısından önem taşır.

Akut viral hepatit tanısı genellikle kolaydır, bazen teşhiste güçlük olabilir. Özellikle kolestatik vakalarda, ekstrahepatik kolestazdan ayırt etmek gerekir. Bu nedenle, karaciğer ponksiyon biyopsisi yapılabilir. Normal seyirli bir AVH için karaciğer ponksiyon biyopsisine gerek yoktur.

Akut viral hepatit tanısı, anamnez, fizik muayene ve biyoşimik testlerle kesinleştirilebilir. Tanıdan sonra yapılması gereken iş, hepatitin tipinin belirlenmesidir.

A tipi AVH tanısı için yapılması gereken serolojik test anti-HAV-IgM'dir. Bu test, yeni geçirilmiş veya geçirilmekte olan A tipi AVH in en iyi göstergesidir. Pozitiflik 6 ay kadar devam eder. Anti - HAV IgG geçirilmiş ve eski bir infeksiyonu gösterir.

B tipi AVH tanısı için HBsAg ve anti-HBc-IgM den yararlanmak gerekir. Ülkemizde en sık görülen hepatit tipleri bu ikisi olduğu için ve ekonomik ol-

ması amacıyla öncelikle bu testlere bakılması gerekir. Bunlar negatif ise, diğer tiplerin serolojik göstergelerine bakmak gerekir. Anti-HBc-IgM pozitifliği 3-12 ay kadar devam eder. B tipi AVH tanısında son derece önemli ve teşhis koydurucu bir serum göstergesidir.

C tipi AVH tanısı için Anti-HCV bakmak gerekir. Ancak, ALT yükselmesinden 7-8 hafta sonra pozitifleşir. İlk 2 ayda tanı güçlüğüne sebep olabilir. Anti-HCV IgM bu açıdan önem kazanır, daha erken tanı koymayı sağlayabilir. HCV-RNA tanı için çok güvenilir olmasına rağmen, rutin olarak bakılamamaktadır.

Akut delta (D) hepatitinin serolojik tanısı oldukça güçtür. Delta tipi koinfeksiyon tanısı HBsAg, Anti-HBc-IgM ve anti-HDV ile konur; süperinfeksiyon tanısı için HBsAg ve Anti-HDV ye bakmak yeterlidir. Anti-HDV titreleri yüksektir.

E tipi AVH tanısı için ise, anti HEV ve anti-HEV-IgM den yararlanılır. Ülkemizde çok seyrek görülen bir AVH tipidir. AVH'lerin serolojik değerlendirilmesi Tablo VII-13'de gösterilmiştir.

İnfeksiyöz Mononükleoz

Epstein-Barr virusunun (EBV) neden olduğu bu hastalıkta (Glanduler fever, Pfeiffer hastalığı) vakaların çoğunda hepatosplenomegali bulunur. Vakaların üçte birinde aminotransferazlar yükselir, hafif bir sarılık bulunabilir. Anjin, hepatosplenomegali, adenomegali ve ateşi olan genç hastalarda infeksiyöz mononükleozdan şüphe etmek gerekir. Lökositoz, özellikle lenfomonositoz ve anormal lenfositler, dikkati çeker. Paul-Bunnel, Monotest ve daha güvenilir olan EBV- IgM den tanı için yararlanılır. (Adenomegaliler bahsune bakınız).

Erişkinlerde sitomegalovirus (CMV), herpes simpleks virusu (HSV) ve diğer viruslara bağlı akut hepatitlere çok seyrek rastlanır. Özellikle immun yetersizliği olan şahıslarda görülebilir.

Leptospirosis (Weil Hastalığı)

Leptospira icterohaemorrhagiae spiroketi ile oluşan, ateş, kas ağrıları, gözde kanlanma, sarılık ve böbrek iltihabı ile seyreden ve çoğu kez hepatorenal sendroma yol açan bir hastalıktır. Genellikle kemirici hayvanlarda (sıçan) hastalık yapar. Diğer leptospira serotipleri ile de insanlarda hastalık oluşabilir. Özellikle kanalizasyon işçilerinde görülür. Kuluçka dönemi 1-2 haftadır. Baş ağrısı, ileri derecede halsizlik, şiddetli kas ağrıları, konjunktivit, deri ve mukoza ağrıları ile hastalık başlar. Baldır ağrıları tipiktir. Hastaların %80 inde 4 üncü ile 7 ci gün arasında sarılık başlar. Hepatoselüler nitelikte-dir. Aminotransferaz artışları 5 kat kadardır, nadiren yüksek bilirubin düzeyleri görülebilir. Proteinüri, silindirüri, hematüri ve pyüri gibi glomerülonefrit bulguları dikkati çeker. Hepatorenal sendrom sonucu vakaların %10 unda

Tablo VII-35. Akut Viral Hepatitlerin Serolojik Tanısı

	Anti HAV İgM	Anti HBc İgM	HBsAg	Anti HCV	Anti HDV	Anti HEV
A Tipi AVH	+	-	-	-	-	-
B Tipi AVH	-	+	+	-	-	-
C Tipi AVH	-	-	-	-/+	-	-
D Tipi AVH						
Koinfeksiyon	-	+	+	-	+	-
Süperinfeksiyon	-	-	+	-	+	-
E Tipi AVH	-	-	-	-	-	+

ölüm görülebilir. Lökositoz ve polinükleoz vardır. Serum kreatin fosfokinaz değerlerinin, normalin 5 katı kadar artması, AVH ile ayırıcı tanıda önemli bir ipucu olabilir. Tanı, özel besi yerlerinde leptospiraların üretilmesi ile mümkündür. Ayrıca, idrar ve kan örnekleri, karanlık saha mikroskobu ile incelenerek, leptospiralar görülebilir. Weil hastalığının serolojik teşhisinde, aglütinasyon lizis yöntemi de yararlı olabilir. Ancak, antikorların 2 ci haftadan itibaren kanda bulunabileceği unutulmamalıdır. Erken tanı için, ELİSA ile, spesifik IgM sınıfı antikorlardan da yararlanılabilir.

Akut Toksik Hepatitler

Çeşitli maddelere bağlı olarak gelişir. Hepatoselüler "zon 3" nekrozu, yani santrilobular nekroz ile karakterizedir. Başlıca toksik hepatit nedenleri şunlardır:

Endüstride kullanılan eriticilerle zehirlenme görülebilir. Akut karbon tetraklorür zehirlenmesi bunun en güzel örneğidir. Zehirlenme, yangın söndürücü aygıtlardan ve kuru temizleyicilikte görülmektedir. Organizmaya solunum veya sindirim yolu ile girer. Karaciğerde hidropik dejenerasyon, yağlanma ve hepatoselüler zon 3 nekrozu yapar. 48 saat içinde sarılık gelişir, karaciğer büyük ve hassastır. Belirgin aminotransferaz yükselmeleri görülür. K vitamine yanıt vermeyen protrombin uzaması vardır. Akut dönemde ölüm, böbrek yetersizliğine bağlıdır. Trikloretilen, klorfenoten (DDT), aflatoksin ve sarı fosfor zehirlenmeleri de benzer tablolar yaparlar. Sarı fosfor 60 mg gibi küçük miktarlarda bile öldürücüdür. Fülminan bir gidişle 4 gün içinde ölüm kaidedir.

Mantar Zehirlenmesi

Sonbahar mevsiminde sık görülür. Amanita phalloides ölümle sonuçlanan vakaların çoğundan sorumludur. Amanita virosa ve Amanita verna nadir vakalardan sorumlu olabilir. Ölüm dozu genel olarak 50 gram kabul edilmekte olup, bu orta boy 3 mantar demektir. Başlıca toksik madde alfa-

amanitindir. Bu toksinler ısıya dayanıklıdır, pişirilmekle harap olmazlar. Karaciğer hasarı amanita grubu mantar zehirlenmesinin geç bir komplikasyonudur. Hastalığın 3 dönemi vardır. İlk dönem mantarın yenmesinden 8-12 saat sonra başlar. Bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrıları ve ishal görülür, 3-4 gün devam eder. İkinci dönemde belirgin iyileşme görülür. Üçüncü dönem ise hepatorenal ve santral sinir sistemi lezyonlarını içerir. Karaciğerde santrilobuler nekroz görülür. İltihabi infiltrasyon yoktur. Ölümle sonuçlanan vakalarda yağlanma görülür.

Akut İlaç Hepatitleri

Bazı ilaçlar klinik, biyoşimik ve histopatolojik olarak AVH'lerden ayırt edilemeyen bir tabloya neden olabilirler. İlaçlar oluşturdukları toksik metabolitlerle veya bu metabolitlerin hücre proteinleri ile birlikte hapten rolü oynamaları sonucu karaciğer hasarı meydana getirirler. Başlıca örnekleri parasetamol, isoniazid, metildopa ve halotan'dır.

Paracetamol (Asetaminofen) Zehirlenmesi

Akut toksik hepatitin en önemli sebeplerinden biridir. İntihar amacı ile sık olarak alınmaktadır. Parasetamol karaciğerde sitokrom p450 enzimi aracılığıyla toksik metabolite dönüşür, sonra bu glutationla konjüge edilerek zararsız hale getirilir. Aşırı dozlarda (10-15 g) alındığında fazla miktarda toksik metabolit oluşur. Mevcut glutation yeterli olamaz ve hepatoselüler zon 3 nekrozu görülür. Yağlanma görülebilir, iltihabi infiltrasyon çok geri plandadır. İlk birkaç saat içinde bulantı ve kusmaya yol açar. Bu bulgular gerilerken, 24-48 saat içinde hepatoselüler nekrozun klinik ve biyoşimik bulguları görülür. Bunlar yüksek aminotransferaz düzeyleri, protrombin zamanı uzaması ve hepatik ensefalopatidir. Fülminan karaciğer yetersizliği ile hasta kaybedilebilir.

İsoniazid (INH)

Tüberküloz tedavisinde oldukça sık kullanılan bu ilaç, karaciğerde, metabolitleri ile hasar yapar. Asetilasyondan sonra, isoniazid, asetil hidrazine dönüşür. Bu da sitokrom p450 enzimi aracılığı ile toksik metabolite dönüşür. Hızlı asetilasyonda toksik metabolit oluşmaz. INH zehirlenmeleri iki klinik tablo yapar. Birinci tip hafif olup, INH alanların %10unda görülür, aminotransferazlarda orta derecede artış olur, ilaç kesilmese de iyileşir. İkinci tip ise seyrek görülür. Görülme oranı %1 civarındadır. Akut viral hepatite benzer bir tablo ile belirir. Prognozu ağır olup, %10 oranında ölüm bildirilmiştir. Rifampisinin mikrosomal enzimler üzerine indükleyici etkisi bilindiğinden, INH ile birlikte kullanılması halinde daha ağır seyirl fülminan karaciğer yetersizliğine neden olabilir.

Metildopa

Anti-hipertansif olarak kullanılan metildopa, yine toksik metabolitleri ile karaciğer hasarına neden olur. İlacı kullananların %15 inde sadece aminotransferaz yükselmeleri görülebilir. Reaksiyonlar ilk üç ay içinde ortaya çıkar ve prodrom döneminde kısa süreli ateş vardır. İlâç kesildiğinde klinik iyileşme kaidedır.

Halotan

Halotanın da karaciğerde oluşan metabolitleri toksiktir. Bunlar yağ dokusunda depo edilir ve yavaş yavaş salgılanır. Bu nedenle şişman hastalarda halotan hepatiti daha sık görülür. İlk bulgu titreme ile yükselen ateştir. Ameliyattan bir hafta sonra halsizlik, bulantı, kusma ve sağ hipokondrium ağrısı vardır. Sarılık ateşten sonra ortaya çıkar ve 2-4 hafta devam eder. Hepatosplenomegaliye nadir rastlanır. Aminotransferazlar artar, protrombin zamanı uzar. Ayrıca, enfluran, metoksi luran ile de benzer tablolar bildirilmiştir. İsofluranın böyle bir etkisi yoktur.

Akut hepatite benzer hasar yapan diğer ilaçlar ketokonazol, disulfiram, diklofenak ve verapamildir.

Akut alkolik hepatite benzer tablolar yapan başlıca ilaçlar ise perhexiline maleate (anti-anginal bir ilaç), amiodarone (anti-aritmik bir ilaç), sentetik östrojenler (prostat karsinomasında yüksek dozlarda kullanıldığında) ve nifedipine'dir.

KRONİK HEPATİTLER

Kendilerine özgü klinik, biyoşimik, immuno-serolojik ve histopatolojik bulguları olan bir hastalık grubudur. Akut hepatit anamnezi verenlerde, hastalık altı ayı aştığı halde devam eder. Bugüne kadar çok çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Son olarak, 1993 yılından beri etiyoloji, histopatoloji, tedavi ve prognoz açısından değerlendirilen bir sınıflandırma benimsenmiştir. Bu değerlendirilmelere göre, artık kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit, kronik lobüler hepatit terimlerinin geçerliliğini kaybettiği anlaşılmaktadır. Kronik hepatitler etiyolojilerine göre, kronik viral hepatitler (B, B+D ve C tipi), otoimmun hepatit, kronik ilâç hepatitleri ve Wilson hastalığı ile Alfa 1-antitripsin eksikliği gibi genetik metabolik hastalıklar sonucu oluşan kronik hepatitler ve nedeni bilinmeyen (kriptojenik) kronik hepatitler olarak sınıflandırılmaktadır. Histopatolojik değerlendirme ise iltihap ve nekroz aktivitesi (portal ve lobüler), fibrozun varlığı, yokluğu ile varsa yaygınlık derecesine göre yapılmaktadır. Buna göre histopatolojik bulgular 4 devreye ayrılır. Gerek portal, gerekse lobüler iltihabi olay hafiften ağıra göre derecelendirilmiştir. Fibrosis ise yokluktan siroza kadar uzanır. Tüm bu histopatolojik bulgular Knodell ve arkadaşlarının belirttikleri histolojik aktivite indeksine göre yapılmaktadır.

Kronik hepatitler dört farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilirler: 1. Asemptomatik vakalar, 2. Akut hepatit tablosu gibi görülen vakalar, 3. Akut hepatit olarak başlayan, iyileşme olmaksızın kronikleşen vakalar ve 4. Anamnezde var olan bir hepatit hikâyesinden belirsiz bir süre sonra veya böyle bir hikâye olmaksızın ortaya çıkan vakalar.

Kronik hepatitte başlıca klinik belirtiler, halsizlik, çabuk yorulma, sağ hipokondriumda huzursuzluk, dispepsi ve sarılık olabilir. Başlıca klinik bulgular ise ikter, hepatomegali, splenomegali ve hepatoselüler yetersizlik bulguları olabilir. Ülkemizde en sık rastlanan kronik hepatitler B ve C tipi kronik hepatitlerdir. Erkeklerde daha sık görülürler. Oto-immun hepatit genç ve orta yaşlı kadınlarda daha sıktır. Bulgulara ilave olarak şunlar bulunabilir. Ateş, amenore ve diğer otoimmun hastalıklarda (Hashimoto tiroiditi, Coombs pozitif hemolitik anemi, ülseratif kolit, Sjögren sendromu) birliktedirler. Eritrosit sedimantasyon hızının artması, belirgin hipergammaglobulinemi (3 g/dL nin üzerinde), otoantikorların varlığı, steroid tedaviye iyi yanıt başlıca özelliklerini oluşturur.

Laboratuvar bulguları arasında ürobilinojenüri, bilirubinüri, lökopeni, trombositopeni ve anemi bulunabilir. Başlıca bulgular ise aminotransferaz yükselmeleri (AST, 5-20 misli) ve protein elektroforezinde albumin azalması ile gammaglobulinin artmasıdır. Tanı için karaciğer ponksiyon biyopsisi gerektiğinden protrombin zamanı ve diğer hemorajik diatez testlerine de bakmak gerekir.

Anamnez, fizik muayene, biyoşimik ve histopatolojik incelemelerle kronik hepatit tanısı kesinleştirildikten sonra etiyolojik araştırma yapmak gerekir. Bu amaçla, öncelikle ülkemiz koşullarında, HBsAg ve Anti-HCV ye bakılmalıdır. Çünkü erişkinlerde en sık görülen kronik hepatitler, B ve C tipi kronik hepatitlerdir. HBsAg pozitif ise, delta'nın da birlikte olup olmadığını anlamak için anti-HDV ye bakmak yeterlidir. Bu pozitif ise, B ve D tipi bir kronik hepatit söz konusudur. Şayet sadece HBsAg pozitif ise, HBeAg, anti-HBe ve HBV-DNA'ya bakılmalıdır. HBsAg ve HBeAg pozitif ise replikatif dönemde bir B tipi kronik hepatit vardır. HBV-DNA da pozitiftir. Eğer, HBsAg ve Anti-HBe pozitif, HBeAg ve HBV-DNA negatif ise nonreplikatif bir B tipi kronik hepatit vardır. B tipi kronik hepatitte HBsAg ve HBV-DNA'sı pozitif olduğu halde, HBeAg negatif ise B tipi kronik hepatitin mutantları var demektir.

Serolojik testlerle kronik viral hepatitler elimine edildikten sonra otoantikorlara (ANA, SMA, LKM-I ve SLA) bakmak gerekir. Otoimnun hepatitin klinik, biyoşimik özellikleri olan bir hastada doku (HLA) grupları ve antinükleer antikor (ANA), düz kas antikoru (anti-aktin antikor veya Smooth muscle antibody-SMA), karaciğer-böbrek mikrosomal antikorlar tip-1 (LKM-1) ve solübl karaciğer antijenine karşı antikorları (SLA) gibi otoantikorlara bakmak gerekir. ANA pozitif ise tip 1 otoimmun hepatit, LKM-1 pozitif ise tip 2 oto-

immun hepatit, SLA pozitif ise tip 3 otoimmun hepatitten bahsedilir. Tip 1 otoimmun hepatit, klasik lupoid hepatit dediğimiz tipi oluşturur.

Otoantikorlar da negatif ise anamnezde ilaçlar araştırılmalıdır. Kronik hepatit yapan başlıca ilaçlar, oksifenisatin, metildopa, isoniazid (INH), nitrofurantion, papaverin ve ketokonazol'dur. İlaçlar bırakıldığında belirti ve bulgular geriler. Nadiren bu gruptada otoantikorlar pozitif olabilir.

Genetik metabolik hastalıkların kendine özgü klinik ve biyoşimik özellikleri vardır. Çok az bir kısım kronik hepatitte sebep bulunamaz (Kriptojenik kronik hepatit). Kronik hepatitle karışabilen ve ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken hastalıklar ise AVH, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit ve otoimmun kolanjittir.

EKSTRAHEPATİK KOLESTAZ NEDENLERİ

Ekstrahepatik kolestazda karaciğer dışı safra yollarında (sağ ve sol hepatik kanaldan Vater ampullasına kadar uzanan alanda) mekanik bir nedenle safra akımı engellenmiştir. Başlıca etiyoloji nedenler koledokolityaz, periampuller tümörler (özellikle pankreas başı karsinoması, Vater ampulla tümörü-VAT), kolanjiakarsinoma, paraziter hastalıklar (hidatik kist, askariasis, fascioliasis, striktürler (primer ve sekonder), pankreatitler, ekstrahepatik safra yolları atrezi ve hipoplazisi, koledok kisti, hemobili ve duodenum divertikülüdür.

Kolestaz, sarılık ve kaşıntı ile başlar, sebep ve süreye göre verdin ve melas ikter görülebilir. Tıkanma komplet ise, dışkı akolik, idrar koyu renklidir. Kaşıntı izleri dikkati çeker. Kolestazın uzun süre devam etmesi steatore, osteomalasi ve osteoporoza yol açabilir. Biyoşimik analizlerde kolestaz enzimlerinin (alkalen fosfataz; GGT) 3-10 misli arttığı dikkati çeker. Ayrıca direkt bilirubin, safra asidleri, kolesterol, trigliseridler de artar.

Koledokolityaz

Ekstrahepatik kolestazın başlıca nedenlerindendir. Klasik bulguları, intermitant sarılık, tekrarlayan biliyer kolikler ve titreme ile yükselen ateşten ibarettir. Buna "Charcot triyadı" adı verilir. Koledokolityaz semptomsuz olabileceği gibi ateş, sarılık, ağrı, konfüzyon, hipotansiyon, böbrek yetersizliği ve şoka varan ağır bir klinik tablo da gösterebilir. Bu tabloya ***"kolanjitis lenta"*** denir. Kolestatik sarılık hafif veya ağır olabilir. Kan bilirubin düzeyi nadiren 10 mg/dl yi aşar. Kolestaz enzimleri artar. AST ve ALT de hafif yükselmeler görülür. Çok seyrek olarak AVHi düşündüren aminotransferaz yükselmeleri görülebilir. Ultrasonografide (US) karaciğer içi safra yolları genel olarak genişlemiş değildir. Nadiren genişlemiş olabilir. Koledoktaki taşı göstermede de genel olarak yetersiz kalır. Bilgisayarlı tomografi (BT) daha yararlı bilgiler verebilir. Kesin tanı için perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK) ve özellik-

le endoskopik retrograd pankreatokolanjiografi (ERPK)den yararlanılır. ERPK ile tanı konulabileceği gibi, taşın çıkarılması ile cerrahi girişimsiz tedavi de yapılmış olur. Koledokolityazla ayırıcı tanıya girmesi gereken bir klinik tablo da, ***Mirizzi sendromu***'dur. Bu sendromda kese boynunda veya sistik kanaldaki bir taşın koledok kanalına basısı ile bir ekstrahepatik kolestaz oluşur. Koledokolityaz veya kolanjiokarsinomu taklit eden bir tablo ile karşımıza çıkar. Tanı PTK veya ERPK ile kesinleştirilir.

Periampuller Tümörler

Ekstrahepatik kolestazın 2 ci önemli nedenidir. Periampuller tümörler denince ilk akla gelen, pankreas başı karsinomasıdır. Yine Vater ampulla tümörü, koledoğun bu kısmında bulunan kolanjiokarsinoma ve duodenumun bu bölümünden çıkan duodenal karsinoma da bu grupta kabul edilir. Pankreas başı karsinoması Vater ampulla tümörüne göre 10 kat daha fazla görülür. Başlıca klinik bulgular, ağrı, sarılık ve kilo kaybıdır. Ayrıca iştahsızlık ve kaşıntı da sık rastlanan bulgulardır. Ağrı sürekli ve göbek ile ksifoid arasına lokalizedir. Bele ve sırta doğru yayılma gösterir. Öne eğilince ağrı hafifler. Dik durmak veya arkaya doğru eğilmek ağrıyı artırır. Ağrı ile birlikte kilo kaybı ve iştahsızlık vardır. Verdin ve melas ikter görülebilir. Bu, genelde kaşıntı ile beraberdir. Vakaların bir kısmında verdin ikter ve kaşıntı ile birlikte karaciğer altında. armut gibi ağrısız ve gergin safra kesesi palpe edilebilir. Buna "Courvoisier-Terrier" bulgusu veya delili denir. US ve BT ile karaciğer içi ve dışı safra yollarının genişlediği ve pankreas başında bir kütlenin varlığı gösterilebilir. Ayrıca PTK veya ERPK ile de tanı kesinleştirilebilir.

Doğrudan doğruya Vater ampullasından başlayan kanserler daha küçükken bile safra akımını durdururlar. Bu tümörler kolaylıkla ülserleşip ve nekrozlaşıp düşebildiği için, baslangıçta sarılık intermitant olabilir. Yine kanama sıktır ve akolik dışkı ile karışan kan, dışkıya gümüş rengini verir. Dışkıda gizli kan pozitiftir veya melena görülebilir. Genellikle sessiz bir kolestaz dikkati çeker. Karında ve belde ağrı nadirdir. Duodenoskopi ile tümörü görme olanağı vardır. Kesin tanı PTK veya ERPK ile konulabilir. Bu bölgeden çıkan kolanjiokarsinoma ve duodenal karsinoma çok nadirdir. Klinik tablo yine bir ekstrahepatik kolestaz tablosudur. Bu bölge tümörlerinin birbirinden ayırt edilmesi her zaman kolay değildir. Ameliyatta dahi güçlükler söz konusudur. Bu nedenle periampuller tümörler terimi genel anlamda tercih edilmekte ve bu deyim kullanılmaktadır.

Kolanjiokarsinoma

Karaciğer içi ve dışı safra yollarından çıkan habis tümörlere kolanjiokarsinoma denir. Ekstrahepatik kolestazın sık görülen nedenlerinden biridir. Tümörün lokalizasyona göre klinik tablo değişebilir.

Ülseratif kolit, primer sklerozan kolanjit, karaciğerin fibropolikistik hasta-

lıkları, Uzak Doğuda görülen bazı paraziter hastalıklar (Clonorchis sinensis, Opisthorsis viverrini)ın komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir. Safra taşlarının rolü bilinmemektedir. Genel olarak ileri yaşlarda görülür ve erkeklerde biraz daha sıktır. Sarılık başlıca klinik bulguyu oluşturur. Sarılığı kaşıntı izler. Sarılık gittikçe koyulaşır. verdin veya melas bir nitelik kazanır. Ağrı epigastrium ve sağ hipokondriuma lokalizedir, devamlılık gösterir. Vakaların 1/3ünde rastlanır. Kilo kaybı ve steatore görülebilir. Verdin bir ikter ve kaşıntı izleri dikkati çeker. Kolanjit bulguları nadirdir. Ancak, bir girişim (cerrahi, endoskopik veya perkütan) söz konusu ise. görülebilir. Hepatomegali vardır ve kolestatik hipatogemali özellikleri gösterir. Dalak perkütabl veya palpabl değildir. Asite nadiren rastlanır. Biyokimyasal bulgular ekstrahepatik kolestazın varlığını gösterir. Kesin tanı için noninvazif veya invazif yöntemlerden yararlanılır. US ve BT de karaciğer içi ve dışı safra yollarının geniş olduğu görüldüğü gibi, tümör ve tümörün lokalizasyonu da gösterilebilir. PTK ve ERPK tanıda daha yararlı ve lokalizasyonu gösteren önemli tanı araçlarıdır. Kolanjiokarsinomaların %58i proksimal safra yollarından, %17si orta safra yollarından, %18i distal safra yollarından çıkar. Geriye kalan %7 ise diffüzdür. Tümör hilusda sağ ve sol hepatik kanalların birleştiği yerde lokalize ise buna ***Klatskin tümörü*** adı verilir.

Seyrek olarak tıkanma sarılığının sorumlusu karaciğer hilusundaki metastazlardır. Hilusdaki lenf nodüllerinin safra kanallarına basısına veya yaygın karaciğer metastazına bağlı olabilir. US bu ayırımda son derece yararlı bir yöntemdir. Kolanjiokarsinoma ile ayırıcı tanıda dikkate alınması gerekir.

Safra Yollarının Selim Striktürleri

Safra yollarındaki selim (habis tümör dışı nedenlere bağlı) darlıkların en önemli sebebi safra yollarının cerrahi girişim sırasında hasarı veya bağlanması gibi yanlış uygulamalardır. Ayrıca, karaciğer transplantasyonu, kronik iltihabi hastalıklar (primer sklerozan kolanjit, kronik pankreatit) ve karın travmaları sonrası da görülebilir. Bir kısmında da sebep bulunmayabilir. Post-kolesistektomik dönemde görülen striktürler kadınlarda daha sıktır. Hastaların %70i 50 yaşın altındadır. Komplet darlık söz konusu ise, ameliyattan 3-7 gün sonra. kolestatik tipte sarılık dikkati çeker. Safra kanal hasarlarının büyük bir kısmı parsiyeldir. Sarılık sinsi başlayabilir veya geç olarak ortaya çıkabilir (3-4 ay sonra). Kolestatik sarılık, kolanjit hecmeleri (ateş, ağrı, terleme, koyu renkli idrar ve akolik dışkı) ile birlikte de olabilir. Biyoşimik analizler, intermitant, kronik kolestaz bulgularını yansıtır. Alkalen fosfataz, GGT ve safra asidlerinin serum düzeyleri yükselmiştir. Sarılık olmaksızın dahi bu bulgular bir biliyer striktürü düşündürmelidir. Kesin tanı PTK ve ERPK ile konabilir. ERPK tercih edilmelidir. Bu yöntemle safra yollarındaki genişlemeler ve striktürün lokalizasyonu gösterilebilir.

Paraziter Hastalıklar

Başlıca üç paraziter hastalık (hidatik kist, askariasis ve fassioliasis) eks-

tra hepatik kolestaza neden olabilir. Bunlardan en sık görüleni, hidatik kiste bağlı ekstrahepatik kolestazdır. Hidatik kist, ya safra yollarına açılarak, ya da safra yollarına bası yaparak bir kolestaz tablosu oluşturur. Başlıca özelliği kolestaz bulguları ile birlikte eozinofilinin varlığıdır. Bu özellik fassioliasisde daha dikkat çekicidir. Kesin tanı US, BT ve ERPK ile konabilir. Uzak Doğuda ise, sık olarak Clonorchis sinensis kolanjit, karaciğer absesi ve pigment taşlarının oluşmasında önemli yeri olan bir parazittir.

Hemobili

Karaciğer ponksiyon biyopsisi, PTK ve safra drenajı için uygulanan protezler en sık görülen hemobili nedenleridir. Ayrıca, trauma, karaciğer tümörleri ve hepatik arter anevrizmaları nedenler arasında sayılabilir. Klinik tablo çok şiddetli ağrı ve kolestazla ortaya çıkar. Kanamanın derecesine göre melena veya gizli kanama olabilir. Gelip geçici olduğu gibi, cerrahi girişim ile arter bağlanmasını gerektirecek kadar fazla da olabilir. Hemobili'den şüphe edildiğinde tanı, PTK veya ERPK ile kesinleştirilebilir.

Diğer Nedenler

Diğer nedenler arasında ***akut ve kronik pankreatitler, duodenum divertikülleri, ekstrahepatik safra yolları atrezi ve hipoplazileri, koledok kisti, hepatik arter anevrizması ve HIV (Human immunodeficiency virus)'e bağlı biliyer sistem tutulmaları*** sayılabilir. Akut pankreatitte, pankreasdaki ödem, pankreas içinden geçen koledoka bası yaparak, kolestaz nedeni olabilir. Kronik pankreatitte, koledok alt ucunda tıkanma oluşabilir ve bir ekstrahepatik kolestaz nedeni olarak karşımıza çıkabilir. Yine Vater ampullasına yakın bir duodenum divertikülü de intermitant bir kolestaz nedeni olabilir. HIV infeksiyonunda görülen başlıca biliyer sistem anormallikleri intra ve ekstrahepatik sklerozan kolanjit, papilla stenozu ve taşsız kolesistittir. Papilla stenozu ve sklerozan kolanjitte kolestazın tipik klinik ve biyoşimik bulguları vardır. Dört ayrı tip kolanjiopati dikkati çekmiştir. Bunlar, sklerozan kolanjit ve papilla stenozu, papila stenozu, sklerozan kolanjit ve ekstrahepatik safra yollarında uzun striktürler'dir. Kesin tanı, ERPK ile teyit edilebilir.

ÖZET

SARILIKLAR

Bilirubin Metabolizması
Hiperbilirubinemiler
Hiperbilirubinemi Nedenleri
Klinik ve Laboratuvar Testleri
I – İndirekt Hiperbilirubinemiler
A. Aşırı Yapım

1. Hemolitik anemilere bağlı sarılık
2. Şarıt bilirubinemisi
3. Diğer nedenler

B. Hepatik "Uptake"in azalması

C. Hepatik "Konjugezyonun" azalması

1. Crigler-Najjar sendromu
2. Arias sendromu
3. Gilbert sendromu
4. Neonatal sarılık
5. Lucey-Driscol sendromu
6. Anne sütü sarılığı

II – Direkt Hiperbilirubinemiler

A. Herediter direkt hiperbilirubinemiler

1. Dubin-Johnson sendromu
2. Rotor sendromu

B. Kolestaz

İntrahepatik Kolestaz Nedenleri

1. Akut viral hepatit (Kolestazlı form)
2. Akut alkolik hepatit
3. Primer biliyer siroz
4. Primer sklerozan kolanjit
5. İlâçlar
6. İdyopatik rekurran kolestaz
7. Gebeliğin tekrarlayan kolestazı
8. Arterio-hepatik displazi (Alagille sendromu)

Ekstrahepatik Kolestaz Nedenleri

1. Koledokolityaz
2. Periampuller tümörler (pankreas başı karsinoması, Vater ampulla tümörü)
3. Kolanjiokarsinoma
4. Safra yollarının selim striktürleri
5. Paraziter hastalıklar (hidatik kist, askariasis, fassioliasis)
6. Hemobili
7. Diğer nedenler

III – Hepatoselüler Sarılıklar

A. Akut viral hepatitler

B. İnfeksiyöz mononükleoz

C. Leptospirosis (Weil hastalığı)

D. Akut toksik hepatitler

1. Endüstride kullanılan eriticiler
2. Mantar zehirlenmesi
3. Parasematol zehirlenmesi

E. Akut ilaç hepatitleri

1. İsoniazid hepatiti
2. Metildopa hepatiti
3. Halotan hepatiti

F. Kronik hepatitler

HEPATOMEGALİLER

Prof. Dr. Atilla ÖKTEN

Karaciğer, organizmanın en büyük bezi olup, 1200-1500 gram ağırlığındadır. Erişkin bir insanın vücud ağırlığının 1/50sini oluşturur. Sağ ve sol olmak üzere iki lobu vardır. Sağ lob sol lobun 6 misli kadardır. Ayrıca, arka yüzde kaudat lob ve alt yüzde kuadrat lob yer alır. Ön yüzde lig. falsiparum, arka yüzde lig. venosum ve alt yüzde lig. teres denilen bağlarla diafragramaya asıllıdır. Karaciğer hilusundaki damarlar da askı görevini yaparlar.

Karaciğer hastalıklarına yaklaşım, karaciğer yapı ve fonksiyonları ile ilgili temel bilgilerin hatırlanmasını gerektirir. Karaciğer 4 ayrı yapı elemanından oluşur: Karaciğer parankim dokusu, damarlar, safra boşaltım sistemi ve ekstraselüler matriks.

A. Karaciğer parankimi parankimal hücreler (hepatositler) ve nonparankimal hücrelerden ibarettir. Nonparankimal hücreler, retiküloendoteliyal sistem (RES) veya mononükleer fagositer sistem de denilen Kupffer hücreleri, sinüsoidal endotel hücreleri, lipositler (İTO veya yağ depolayan hücreler) ve "pit" hücrelerinden oluşur. Hepatositler karaciğerin esas hücreleri olup, yüzlerce metabolik görevin yürütülmesinden sorumludur. Endotel hücreleri sinüsoidleri döşer ve sinüsoidlerle Dissé mesafesi arasında, porları geniş bir bariyer oluşturur. Kupffer hücreleri endotelyuma tutunan mobil makrofajlardır. Lipositler ise, hepatositler ve endotel hücreleri arasındaki Dissé mesafesinde bulunurlar. Pit hücreleri endotelyuma tutunan oldukça mobil, doğal katil lenfositlerden ibarettir.

B. Karaciğer kan dolaşımı özellik gösterir. Karaciğere gelen kan, total kan debisinin 1/4ünü oluşturur ve ortalama 1.5 litre/dakikadır. Karaciğere kan, hepatik arter ve portal ven olmak üzere iki yolla gelir. Hepatik arter karaciğere gelen kanın %30 unu getirir. Çöliyak arterden çıkar, sistik ve gastroduodenal dalları verdikten sonra karaciğere girer, sağ ve sol loblara dağılır. Hepatik arter içindeki basınç, aortadaki basınç kadardır. Portal ven, splenik ven, superior ve inferior mezenterik venlerin pankreas başı arkasında, ikinci lomber vertebra seviyesinde, birleşmeleri sonucu oluşur. Hilustan karaciğere girerek, hepatik arterle birlikte dallanır. Karaciğere gelen kanın %70 ini içerir ve oksijen satürasyonu hepatik arter oksijen satürasyonuna

yakındır. Portal kan akımı yaklaşık 1000-1200 mL/dakikadır. Portal ven basıncı ise 7 mmHg veya 150-25 mm sudur. Bağırsaklardan emilen besin maddelerini karaciğere getirir. Hepatik venler sağ, orta ve sol olmak üzere üç daldan oluşurlar. Başlangıç noktaları terminal hepatik venüller (santral venler)dir. Terminal hepatik venüller birleşerek, sublobüler venleri ve bunlar da birleşerek hepatik venleri meydana getirirler. Hepatik venler sağ atriuma yakın bir uzaklıkta inferior kaval vene açılırlar. Kaudat lob ayrı bir venle inferior kaval-vene açılır.

Karaciğere giren lenf damarı yoktur. Fakat karaciğerde Dissé aralığından başlayıp, tüm organı drene eden ve albuminden zengin bir lenf damar ağı vardır.

C. Safra boşaltım sistemi karaciğer içi ve dışı olmak üzere iki gruba ayrılır. Karaciğer içi (intrahepatik) safra yollarını safra kanalikülleri, duktuluslar (eski deyimle Hering kanalı veya kolanjiol), interlobuler safra kanalları, septal ve segmenter safra kanalları meydana getirirler. Sağ ve sol hepatik kanallar birleşerek hepatik kanalı, hepatik kanal sistik kanalla birleşerek koledok kanalını yapar ve bu sonuncusu duodenumun 2ci kısmına açılır.

D. Ekstraselüler matriks normal karaciğerden ziyade karaciğer fibrozisi ve sirozunda büyük önem taşır. Normal karaciğerde ekstraselüler matriks karaciğer yaş ağırlığının %0.6sından daha azını oluşturur. Ekstraselüler matriks, proteinlerden (kollajen, elastin), yapısal glikoproteinlerden, proteoglikonlardan ve glikozaminoglikanlardan oluşur. Bu konunun önemi karaciğer fibrogenezisinde yadsınamaz.

Karmaşık yapısı ve organizmanın biyokimya laboratuvarı olması nedeniyle, karaciğerin çok çeşitli görevleri vardır. Başlıcaları şunlardır:

1. Safra yapımı, 2. Karbonhidrat, özellikle glükoz metabolizması, 3. Protein-aminoasid metabolizması, 4. Kolesterol-lipoprotein metabolizması, 5. Koagülasyon, 6. Vitamin metabolizması, 7. Hem, porfirin ve bilirubin yapımı, 8. Metallerle ilgili fonksiyonlar, 9. İlâç ve toksik maddelerle ilgili fonksiyonlar, 10. Enterohepatik dolaşımla ve 11. Bağışıklık sistemi ile ilgili fonksiyonlar.

Karaciğer Fizik Muayenesindeki Özellikler

Karaciğer fizik muayenesi iç hastalıkları semiyoloji kitabımızda yazılmıştır, burada tekrarlanmayacaktır. Bazı özelliklere değinilecektir.

Karaciğerin rotasyonları yanlış olarak hepatomegali sanılabilir. Ön-arka eksenindeki rotasyonla sağ lob aşağı düşer, sol lob ksifoid altına çekilir. Sağ lob aşağı doğru uzamış sanılır (Riedel lobu). Transvers eksendeki rotasyonla ön kenar aşağı inerken, arka kenar yukarı çıkar. Her hepatomegalide üst sınırı saptamak gerekir. Çünkü, amfizem, astma, plevrada sıvı, pnömotoraks ve göğüs deformasyonlarında karaciğer aşağı itilmiş olabilir, üst sınırı 7 ci veya daha alttaki interkostal aralıklardadır.

Hepatobiliyer Sistem Hastalıklarında Tanı Yöntemleri

Hepatobiliyer sistem hastalıklarında yararlanılan tanı yöntemleri, karaciğer ve safra yolları hastalıklarının teşhisi, hastalıkların ağırlık derecesi, tedavinin değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesinde büyük yararlar sağlarlar. Bu yöntemleri biyokimyasal testler, noninvazif ve invazif tanı yöntemleri şeklinde toplayabiliriz.

Karaciğer Fonksiyonlarının Biyokimyasal Testleri

Teşhis ve tedavinin değerlendirilmesi için yararlanılan testlerdir. Hepatoselüler hasar ve kolestazla ilgili olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Aminotransferazlar (transaminazlar) akut hepatoselüler hasarın en iyi serum göstergeleridir. Hepatositin hem stiplasmasında, hem de mitokondrimunda bulunan bir enzim olan AST (aspartat aminotransferaz, GOT) karaciğer dışında kalp, iskelet kası, böbrek ve beyin gibi birçok dokuda bulunurken, sitoplasmik bir enzim olan ALT (alanin aminotransferaz, GPT) başlıca karaciğerde bulunur ve daha spesifiktir. Aminotransferazlar akut hepatitlerde ve dolaşım yetersizliklerinde çok belirgin artışlar gösterirken, kronik karaciğer hastalıkları ve safra yolu hastalıklarında minimal artışlar gösterirler. Laktik dehidrojenazın karaciğer isoenzimi (LDH5), özellikle karaciğer tümörlerinde, serum değeri artan bir enzimdir. Glutamat dehidrojenaz ise, alkolik karaciğer hastalıklarının iyi göstergesi olabilir. Kolinesteraz karaciğerde yapılan ve hastalıklarında serum değeri azalan bir enzimdir.

Başlıca kolestaz enzimleri, alkalen fosfataz, gamma glutamil transpeptidaz (GGT), lösin aminopeptidaz ve 5'-nükleotidaz'dır. En sık kullanılanlar ise alkalen fosfataz ve GGTdir. Normal şahıslarda serum alkalen fosfatazın kaynağını karaciğer ve kemik oluşturur. Kolestatik hastalıklar ve karaciğer tümörleri en belirgin serum alkalen fosfataz yükseklikleri gösterirler. Ayrıca, en yüksek serum alkalen fosfataz değerlerinin primer biliyer sirozda olabileceği unutulmamalıdır. GGT yükselmesi alkalen fosfataz yüksekliklerinin karaciğer orijinli olduğunu gösterir. Çünkü, GGT kemiklerde bulunmaz. Alkol alışkanlığını saptamada da yararlı bir testtir.

Karaciğer hastalıklarının tanısında kullanılan diğer testler içerisinde en önemlileri serum protein elektroforezi, protrombin zamanı tayini, safra asidlerini araştırılması ve eski önemini kaybetmiş olan bromsulfalein (BSP) testidir. Hipoalbuminemi, poliklonal hipergammaglobulinemi kronik karaciğer hastalıklarının, özellikle karaciğer sirozunun en önemli biyoşimik bulgusudur. Pro-trombin zamanı tayin hepatoselüler hasarın ağır olduğu durumlarda (fülminan karaciğer yetersizliğinde) prognostik değeri oldukça yüksek bir testtir. Aç karına ve postprandiyal (yemekten 2 saat sonra) safra asidleri tayini, günümüzde karaciğer fonksiyonlarını değrelendirmek için kullanılan önemli testlerden biridir. BSP testinin günümüzde yegane endiksyonu Dubin-Johnson ve Rotor sendromlarının ayırıcı tanısıdır.

Anamnez, klinik ve laboratuvar verileri hepatobiliyer sistem hastalıklarının teşhisi için her zaman yeterli olmazlar. Tanının kesinleştirilmesi gerekir. Bu amaçla kullanılan yöntemler noninvazif ve invazif olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

Başlıca noninvazif tanı yöntemleri direkt karın filmi, oral ve iv kolesistografi, karaciğer sintigrafisi, kolesintifrafi, ultrasonografi (US), bilgisayarlı eksensel tomografi (BT) ve nükleer magnetik rezonans (NMR) dır. Günümüzde en sık kullanılanları ise US ve BT dir.

US, hepatobiliyer sistem hastalıklarına yaklaşımda en yararlı ve güvenilir yöntemlerden biridir. Soliter hepatomegalilerin ve kolestazların ayrıca tanısında, baş vurulması gereken ilk noninvazif tanı yöntemi olmalıdır. Kistler, tümörler, abseler ve steatozun tanısında kolaylıklar sağlar. Kolestaz tanısında US nin 3 önemli katkısı vardır. Genişlemiş safra yollarını gösterir, tıkanmanın yerini belirler ve bazen tıkanmanın nedenini ortaya koyar.

BT nin US ye üstünlüğü, bağırsak gazları fazla olan kişiler ve şişmanlarda da yapılabilmesi ve kontrast madde verilebilmesidir. Çapı 2 cm den büyük solid lezyonları ve genişlemiş safra yollarını gösterir. Tanıda duyarlılığı % 90 civarındadır. Pahalı ve radyasyon riski taşıyan bir yöntemdir.

NMR, noninvazif yöntemlerin en iyisidir. Organların yapıları hakkında daha iyi ve net fikirler verir. Tek sakıncası pahalı oluşudur.

Hepatobiliyer sistem hastalıklarının tanısında kullanılan invazif yöntemler, karaciğer ponksiyon biyopsisi, peritoneoskopi (laparoskopi), perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK), endoskopik retrograd pankreatokolanjiografi (ERPK) ve anjiografidir. Ayrıca, portal hipertansiyon tanısında, özofagogastroskopi, arterioportografi, splenoportografi, portal manometri ve çeşitli hemodinamik incelemelerden yararlanılır.

Hepatomegalileri 6 gruba ayırarak incelemek, hastalıkların nedenlerini ve tanılarını kolaylaştırmak yönünden gereklidir.

KONJESTİF HEPATOMEGALİLER

Bu grup hepatomegalilerin en önemli özellikleri, büyük, künt kenarlı, ağrılı, yumuşak ve düzgün yüzeyli olmalarıdır. Konjestif bir hepatomegali karşısında konjestiyonun (stazın) lokalizasyonuna göre aşağıdaki hastalıkları düşünmek gerekir.

Veno-okluzif Hastalık

Terminal hepatik venüllerin (santral venlerin) tıkayıcı hastalığıdır (veno-occlusive disease, VOD). Hastalık ilk defa Jamaika'da pyrrolizidine alkaloidleri içeren yöresel çayın içilmesi sonucu çocuklarda bildirilmiştir. Ayrıca, antimetabolitler, immunosupressif ilaçlar (azathioprine, mitomycin-C, busulphan, cyclophosphamide), total vücud ışınlanması, ve kemik iliği transplantasyonunundan sonra görülebilir. Akut, subakut ve kronik bir seyir gösterir.

Akut vakalarda, ikter, asit ve ağrılı hepatomegali vardır. Bu dönemde iyileşme olabilir veya subakut döneme geçer. Bu dönemde hepatomegali ve tekrarlayan asit söz konusudur. Kronik dönem karaciğer sirozu ve Budd-Chiarl sendromu ile karışır. Tanı, karaciğer ponksiyon biyopsisi, hepatik ven kateterizasyonu ve kavografi ile kesinleştirilir. Karaciğer ponksiyon biyopsisinde terminal hepatik venül çevresinde (Zon 3 de) ağır konjestiyon, bu damarların fibrozu ve obliterasyonu görülür.

Budd-Chiari Sendromu

Karaciğer dışı hepatik venlerin tıkanması sonucu ortaya çıkan tabloya verilen addır. Konjestif hepatomegali ile birlikte asit ve karın ağrısı vardır. Splenomegali bulunabilir, fakat hepatomegali daima ön plandadır. Klinik tablo, akut, subakut ve kronik olarak gelişebilir. Akut Budd-Chiari'de karaciğer aniden ağrılı olarak büyür. Bulantı, kusma ikter ve şokla sonlanabilir. Hepatik venüllerin tıkayıcı hastalığından ayırt edilmelidir. Veno-okluzif hastalıkta ve Budd-Chiari sendromunda boyun venleri dolgun değildir ve karaciğere basmakla boyun venleri dolgunluğu artmaz, yani hepatojugeler reflü negatiftir. Asit, proteinden zengindir. Başlıca etiyolojik nedenler, polisitemia vera, paroksismal noktürnal hemoglobinüri, oral kontraseptifler, Behçet hastalığı ve gebeliktir. Ayrıca, çeşitli tümörler (hepatoselüler karsinoma, sürrenal ve böbrek tümörleri), antikoagülan faktör eksiklikleri (Antitrombin III, Protein C ve S gibi), konjenital "*Web*"ler, antifosfolipid sendromları da hepatik venlerin tıkanmasına neden olabilir. Takriben vakaların yarısında bir neden bulunmayabilir. Tanı, karaciğer ponksiyon biyopsisi, hepatik ven kateterizasyonu ve kavografi ile kesinleştirilir. Prognoz genellikle kötüdür. Semptomatik tedavi uygulanır. Son yıllarda gelişen cerrahi tekniklerle, meso-atrial şantlardan yararlanan vakalar bildirilmiştir.

Konstriktif Perikardit

Geçirilmiş akut perikarditlerden sonra görülen ve yapışıklıklardan oluşan adezyonlar, herhangi bir klinik belirti ve bulgu vermezler. Nedeni çok kez bilinmeyen ve bir kısım vakada tüberküloza bağlı olan konstriktif perikarditlerdeki yapışıklıklar ise sert fibröz bir dokudur, hatta bazen kireçlenerek "*Zırhlı kalp*" görünümünü verir. İşte bu zırh, kalbin diyastolik gevşemesini önleyerek hipodiyastoliye ve venöz basınç artmasına neden olur. Ayrıca, hepatik venler de bu fibröz örgü ve şeritlerden etkilenebillir. Sonuç olarak karaciğerde pasif bir konjestiyon oluşur. Henüz ödem görülmeden, karaciğer büyümeye başlar. Zamanla karaciğer büyür ve kıvamı sertleşir. Bir süre sonrada asit toplanmaya başlar. Bu tabloya ***Pick'in yalancı sirozu*** denir. Başlıca bulgular, boyun venlerinin dolgunluğu, büyük konjestif hepatomegali, asit, nadiren ödem, pulsus paradoksus ve kalp seslerinin derinden gelmesidir. Tanıda ekokardiografi ve kalp kateterizasyonundan yararlanılır. Perikardektomi hastalığın gerilemesini sağlar.

Triküspid Yetersizliği

Triküspid yetersizliği (TY) genellikle fonksiyoneldir. Ağır mitral darlığı veya yetersizliği vakalarında bulunur. Hepatomegali çok erken bir bulgudur ve ağır şekillerinde karaciğer palpasyonunda sistolik bir pulsasyon alınır. Bu belirti TY için spesifik bir bulgudur. Yine boyun venleri de dolgun ve pulsatildir. Asit erken görülen bir bulgudur. Konjestif kalp yetersizliği veya TY ne bağlı olan hepatomegalilerde, henüz fibröz doku yerleşmemişse ve karaciğer ağrılı ise, karaciğer üzerine basılınca boyun venlerinin daha dolgunlaştığı görülür. Çünkü, karaciğerdeki kan dolaşıma atılır. Buna *"hepato-juguler reflü"* denir ve tedavi ile karaciğerin küçülebileceğini gösterir. Karaciğer stazına ait en erken laboratuvar bulgusu, idrarda ürobilinojen artışıdır. Karaciğer fonksiyon testleri başlangıçta normal bulunur. Konjestif hepatomegalinin tanısı için aşağıdaki bulguların bulunması gerekir:

— Eforla artan, dinlenmekle geçen karaciğer ağrısı.

— Efor dispnesi, çarpıntı, taşikardi,

— Boyun venlerinde dolgunluk ve basınç artışı,

— Dispepsi, iştahsızlık, kabızlık,

— Oligüri, idrar renginin koyulaşması,

— İstirahatle, tuzsuz diyetle, diüretik tedavi ve kardiotoniklerle karaciğerin küçülmesi, kilo kaybı.

Sağ Kalp Yetersizliği

Saf sağ kalp yetersizliklerinde, sol kalp yetersizliğinin total kalp yetersizliğine dönüştüğü hallerde, büyük venlerde basınç artışı nedeniyle staz başlayınca, ilk olarak karaciğer büyümeğe başlar (Konjestif-Staz karaciğeri). Başlangıçda ödem yoktur. Hasta sağ hipokondriumunda künt bir ağrı duyar. Bu ağrı eforla artar. Başlangıçta karaciğer yumuşak, ağrılı, künt kenarlı, düzgün yüzeyli ve birkaç parmak veya göbeğe kadar büyüktür. Bir staz karaciğerinin kenarı konjestif siroz geliştikten sonra keskinleşir ve aynı zamanda kıvamı sertleşir. Ödemin kaybolmasına ve dispnenin azalmasına karşın hepatomegali ve asit devam ediyorsa, ***konjestif siroz (kardiyak siroz)*** yerleşmiştir. Glisson kapsülü kalınlaşmış olan bu karaciğere ***"Hindistan cevizi karaciğeri"*** *(Nutmeg liver)* adı verilmiştir. Bu dönemde subikter veya ikter bulunabilir.

Kalp hastalıklarında karaciğer histopatolojik değişikliklerini Prof. Dr. Egeli hocamız incelemiş ve bu değişiklikleri 5 döneme ayırmıştır:

a) Basit hiperemi dönemi: Burada sadece sinusoidlerde dilatasyon ve hiperemi vardır.

b) Sinusoidal dilatasyonun çok fazla olduğu ve staz belirtilerinin bulundu-

ğu dönem: Bu dönemde ileri derecede sinusoidal dilatasyon yanında, hepatositlerde çeşitli dejenerasyonlar (granüler, hidropik, yağlı) vardır.

c) Flebosklerоz döremi: Bu dönemde sinusoidlerde belirgin kan birikimi, karaciğer hücre dizilerinde atrofi, terminal hepatik venül ve sublobüler ven dallarında kalınlaşma, hyalinleşme görülür. Bu bulgular zon 3 te çok belirgindir.

d) İnisyal fibroz dönemi: Bağ dokusu sahneye hakimdir. Özellikle zon 3 te (santral bölge) olmak üzere portal alanlarda da vardır.

e) Konjestif siroz (kardiyak siroz) dönemi: Siroz tam anlamıyla söz konusudur.

Kalp hastalıklarında görülen bu karaciğer değişikliklerinin oluşmasında iki önemli faktör rol oynar: a) sağ atriumda basınç artışı ve b) hipoksemi. Sağ atrium basınç artışı kolaylıkla hepatik venlere ve dolayısıyla terminal hepatik venüllere ve sinusoidlere iletilir. Zon 3 te sinusoidal dilatasyon ve hemoraji oluşur.

Kalp yetersizliği nedeniyle kalp debisi azalır. Bu durum karaciğere kan akımının azalmasına neden olur. Dolayısıyla karaciğer oksijenlenmesi azalır (hipoksi). Bu da zon 3 nekrozuna ve bu bölgenin kollaps ve fibrozuna yol açar. Kardiyak siroz oluşur.

İNFEKSİYÖZ HEPATOMEGALİLER

Bu grup hepatomegalilerin başlıca özellikleri büyük, künt veya keskin kenarlı, ağrılı veya ağrısız, yumuşak veya orta sertlikte ve düzgün yüzeyli olmalarıdır. İnfeksiyonun akut ve kronik oluşana göre hepatomegali özellikleri değişebilir. Etkenler değişik mikroorganizmalardır (virus, bakteri, mantar ve parazit). İnfeksiyöz hepatomegaliye neden olan akut infeksiyonlar, akut viral hepatitler, Weil hastalığı, infeksiyöz monoükleoz, tifo, bruselloz, milier tüberküloz, sıtma ve sepsisler'dir.

Akut viral hepatitler ve Weil hastalığı için Sarılıklar bölümüne bakınız.

İnfeksiyöz Mononükleoz

Epstein-Barr virusu (EBV) ile oluşan, ateş, boğaz ağrısı ve lenfadenomegali ile seyreden bir hastalıktır. Hastaların % 10 kadarında sarılık bulunur. Hepatosplenomegali yumuşak, ağrılı ve fazla büyük değildir. Bu hastalıkta çevre kanında genellikle lökositoz ile birlikte lenfositoz vardır. Ayırıcı tanıda akut viral hepatit ve akut lökoz dikkate alınmalıdır. Tanı heterofil antikorlar ve EBV - IgM ile kesinleştirilir. (Kan Hastalıkları bölümüne bakılması).

Tifo

Salmonella typhi ile oluşan, insanlara özgü, akut ve sistemik bir infeksiyon hastalığıdır. Ateş, karın ağrısı, infeksiyöz nitelikte hepatosplenomegali, lökopeni ve relatif bradikardi başlıca klinik ve laboratuvar bulguları oluşturur. Tifoda kesin tanı için kan kültürü yapılmalıdır. Tifo basilinin "O" antijenine karşı

oluşan antikorların endemik olmayan bölgelerde 1/80, endemik bölgelerde 1/160 veya daha fazla olması tanı açısından değerlidir. 2 ci haftadan itibaren titre artmaya başlar, 5 ci ve 6 cı haftalarda en yüksek titreye ulaşır.

Bruselloz

Brucella cinsi bakterilerle oluşan, başlıca klinik belirti ve buguları ateş, aşırı terleme, artralji, kilo kaybı ve hepatosplenomegali olan bir hastalıktır. Adenomegali vakaların yaklaşık olarak % 30 unda görülür. Kronikleşmeye eğilimli bir hastalıktır. Karaciğerin histopatolojik tetkikinde granülomalar (granülomatoz hepatit) görülebilir. Tanısında en sık kullanılan yöntem Wright testidir. Tanı için 1/40 ve daha yüksek titrelerde pozitiflik yeterlidir. Antikorlar 2 ci, 3 üncü haftadan itibaren yükselmeğe başlar. Gittikçe artan titrelerin gösterilmesi tanı bakımından değerlidir.

Milier Tüberküloz

Primer tüberkülozu takiben veya post primer tüberkülozun seyrinde, tüberküloz basilinin herhangi bir odaktan dolaşıma karışarak akciğerlerde ve diğer organlarda (meninksler, plevra, periton, kemikler, karaciğer, dalak) çok sayıda yaygın granülomalar meydana getirmesine miller tüberküloz denir. Yüksek ateş, hepatosplenomegali, meninkslerin tutulmasında relatif bradikardi ve dalgınlığın varlığı, tifo ile karıştırılmasına (Landouzy'nin tifobasillozu) sebep olabilir. Lökositoz, bazen lökemoid reaksiyon, sedimantasyonun hızlanması bulunur.

Sıtma (ilgili bölüme bakınız).

Sepsis

Mikroorganizmaların, özellikle bakterilerin ve toksik bakteri ürünlerinin kan dolaşımını istila etmesi sonucu ortaya çıkan, doku ve organ fonksiyonlarının bozulmasına yol açan, ağır ve sistemik bir hastalıktır. Sepsisin en önemli klinik bulgusu titreme ile yükselen ateştir. Taşikardi ve taşipne vardır. Ateş genellikle 38.5 C yi aşar. Sepsisde karaciğer ve dalak büyüyebilir. Sarılık görülebilir. Sepsisde lökositoz veya lökopeni olabilir, sola kayma ile birliktedir. En iyi tanı aracı kan kültürüdür, en az üç kültür örneği alınmalıdır.

Kala-azar

Bir retiküloendoteliyal sistem (mononükleer fagositer sistem) hastalığıdır. Etkeni Leishmania donovani'dir (leishmaniasis). Tatarcıkların insanı sokması sonucu bulaşır. Ateş, anemi, hepatosplenomegali, lökopeni, sedimantasyon hızlanması ve hipergammaglobulinemi ile kendini gösteren kronik seyirli bir hastalıktır. Uzun süren ateşi, hepatosplenomegalisi, pansitopeni ve hipergammaglobulinemisi olan bir hastada kala-azar akla gelmelidir.

Histoplasmozis

Histoplasma capsulatum ile oluşan derin mikozlardandır. Dissemine olduğunda, karaciğer ve dalak tutulabilir. Granülomatöz formda granülomalar histolojik olarak sarkoidoz granülomalarına benzer. Kupffer hücrelerinde Histoplasma capsulatum görülebilir.

Bu nedenle karaciğer ponksiyon biyopsisi tanı açısından yararlıdır.

Karaciğer Aktinomikozu (Soliter hepatomegaliler konusuna bakınız)

Karaciğer Tüberkülozu (Soliter hepatomegaliler konusuna bakınız)

İNFİLTRATİF HEPATOMEGALİLER

Bu grup hepatomegalilerin tipik özellikleri, büyük, orta sertlikte veya sert olmaları, keskin kenarlı, düzgün yüzeyli ve ağrısız oluşlarıdır. İnfiltrasyon, madde veya hücre olabilir. Biriken başlıca maddeler, trigliserid, diğer lipidler, glikojen, galaktoz, amiloid, mukapolisakkarid ve metaller (demir, bakır) olabilir. Başlıca hücre infiltrasyonları yapan hastalıklar lösemi, lenfoma ve myeloproliferatif hastalıklardır. Sarkoidozda da hücre infiltrasyonu söz konusudur.

Karaciğer Yağlanması (Hepatosteatoz) (Solitler hepatomegali konusuna bakınız).

Karaciğer Amiloidozu (Soliter hepatomegali konusuna bakınız).

Glikojen Depo Hastalıkları (Glikojenozlar)

Bu hastalıklarda dokularda aşırı ve anormal glikojen birikimi söz konusudur. On iki ayrı tipi vardır. Tip V ve tip VIII dışında, hepsi karaciğeri etkiler. Genetik hastalıklardır ve otosomal resesif geçerler. Tip I (***Von Gierke hastalığı***) glikojenoz en sık görülen tiptir. Glikoz - 6 - fosfataz enzim eksikliği vardır. Karaciğer büyük, orta sertlikte ve düzgün yüzeylidir. Başlıca bulgular, hipoglisemi nöbetleri ve hepatomegalidir. Splenomegali yoktur. Nöbetler halinde kusma ve ishal bulunabilir. Tip III ve tip IV siroza neden olabilir.

Galaktozemi

Bu hastalıkta karaciğer ve eritrositlerde galaktoz metabolizması için gerekli olan galaktoz -1 fosfat üridil transferaz enzim eksikliği vardır. Toksik etkiler dokularda galaktoz-1 fosfat birikimi ile ilgilidir. Otosmal resesif geçer. Bebeklerde yeme güçlükleri, malnutrisyon, bulantı, kusma, ishal ve sarılık görülebilir. Zeka geriliği, katarakt ve siroz yaşayanlarda görülen geç bulgulardır.

Mukopolisakkaridozlar

Çeşitli mukopolisakkaridlerin (dermatin sülfat, heparin sülfat, keratin sül-

fat) yıkımı ile ilgili spesifik lisosomal enzim eksikliğine bağlı bir grup lisosomal depo hastalıklarıdır. Hepatosplenomegali vardır. Hurler hastalığı (gargoylism) örnek verilebilir.

Alfa-1 Antitripsin Eksikliği

Alfa-1 antitripsin karaciğerde granüllü endoplasmik retikulumda yapılır Serum alfa-1 globulinin % 80-90 nı oluşturur. Tripsin ve diğer proteazların inhibitörüdür. Alfa-1 antitripsin geni 14 cü kromosomdadır. Başlıca klinik belirti ve bulgular, akciğer ve karaciğerle ilgilidir. Akciğerde kronik obstrüktif akciğer hastalığı sonucu amfizem gelişir. Bebeklerde, hepatik-kolestatik karaciğer hastalığı, çocuklar ve erişkinlerde ise siroz ve siroz komplikasyonları başlıca hastalık tablosunu oluşturur. Tanı, serum alfa-1 antitripsin tayini ve karaciğer ponksiyon biyopsisinde diyastaza rezistan ve PAS pozitif granüllerin gösterilmesi ile konur.

Herediter Tirosinemi

Bu otosomal resesif hastalıkta fumaril asetoasetat hidrolaz enzim eksikliği söz konusudur. Tirosin yıkımının son evresini katalize eder. Noksanlığında tirosinin anormal metabolitleri başlıca karaciğer ve böbreklerde birikir. Akut form bebeklerde görülür ve hayatın ilk yılında karaciğer yetersizliği sonucu ölümle sonlanır. Kronik form ise, gelişme geriliği, siroz, ağır hipofosfatemik raşitzm ve renal tubuler defektler gösterir.

Pankreasın Kistik Fibrozu

Otosomal resesif genle geçen bu hastalığın görülme sıklığı 1/2000 dir. Yaklaşık % 5 taşıyıcılık vardır. Sorumlu gen 7 ci kromosomdadır. Başlıca tutulan organlar, akciğer, pankreas ve hepatobiliyer sistemdir. Hastaların % 20 sinde kolestatik siroza (biliyer siroz) rastlanır. *Mucoviscidosis* ismi ile de anılan bu hastalığın tanısı, terde yüksek sodium bulunmasına dayanır.

Gaucher Hastalığı

Bu nadir, familyal hastalıkta lisosomal beta-glukose-rebrosidaz enzim eksikliği söz konusudur. Bu nedenle, özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde, beta-glukoserebrosid birikimi vardır. Üç tipi bilinir.

Tip I (Kronik adult form): Erişkinlerde görülür. Hepatosplenomegali, spotan kemik fraktürleri ve kemik ağrıları vardır. Gözlerde pupillanın her iki yanında pinguküla (sarımtrak rente yağlı gürünüm), femurun alt ucunda radyolojik olarak, Erlenmeyer şişesi görünümü, sternal veya karaciğer ponksiyon biyopsisi ile Gaucher hücrelerinin gösterilmesi tanıyı kesinleştirir.

Tip II (akut, infantil form): Bu form hayatın ilk aylarında ortaya çıkar ve 2 yaşından önce ölümle sonlanır. Mental bozukluklar, ilerleyici kaşeksi, hepatosplenomegali, başlıca klinik bulguları oluşturur.

Tip III : Erişkinlerde nörolojik hastalık seklinde belirgindir.

Niemann-Pick hastalığı

Bu nadir, ailevi ve otosomal resesif geçen hastalıkta eksik olan sfingomyelinaz enzimidir. Bu, sfingomyelinin lisosomal birikimine yol açar. İki tipi vardır.

Tip A (akut nöronopatik form): Bebeklerde görülür ve 2 yaşından önce ölümle sonlanır. İştahsızlık, kilo kaybı ve gelişme geriliği, yüzeysel lenf bezlerinin büyümesi ve hepatosplenomegali vardır. Gözdibi muayenesinde, makülada retinal dejenerasyona bağlı olarak kiraz kırmızısı lekeler görülebilir. Niemann-Pick hücrelerinin saptanması, tanı koydurucudur.

Tip B (kronik, non-nöronopatik form): Neonatal kolestaz ile birliktedir. Portal hipertansiyonlu inaktif siroz bulguları görülür.

İNFİLTRATİF, REJENERATİF VE DEJENERATİF HEPATOMEGALİLER

Bu grup hepatomegaliler, büyük, orta sertlikte ve sert, keskin kenarlı, düzgün yüzeyli veya nodüllü ve ağrısızdırlar. Başlıca neden karaciğer sirozudur.

SİROZLAR

Siroz, normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküller yapının bozulması ile karakterize kronik, ilerleyici, yaygın bir karaciğer iltihabıdır. Tanımlamadan da anlaşılacağı gibi temel histopatolojik bulgular fibroz doku artışı ve rejenerasyon nodülleridir. Siroz ve fibroz terimleri eş anlamlı değildir. Sirozda bağ dokusu artışı ve rejenerasyon nodülleri vardır. Karaciğer fibrozunda ise rejenerasyon nodülleri yoktur (örneğin konjenital hepatik fibroz). Sadece, rejenerasyon nodülleri varlığı da siroz değildir (örneğin parsiyel nodüler transformasyon).

Karaciğer sirozu çeşitli nedenlerle oluşabilir. Batı ülkelerinde, alkol başlıca neden ise de, ülkemizde başlıca neden viral hepatitlerdir.

Siroza yol açan başlıca viral hepatitler B, C ve D (delta) hepatitlerdir. Tüm sirozların yaklaşık % 50 sinin sebebi B tipi viral hepatittir. Ülkemizde alkolik siroz, bütün sirozların % 10-15 ini oluşturur. Alkol ve viral hepatitler dışında, konjestiyon, kolestaz, ilaç ve toksik maddeler, konjenital metabolizma bozuklukları (Wilson hastalığı, hemokromatoz, alfa-1-antitripsin eksikliği, tirosinemi, vb.) ve otoimun nedenlerle de (otoimun hepatit) siroz meydana gelebilir. Yine, sirozların % 20-25 inde herhangi bir neden saptanmayabilir (kriptojenik siroz). Nutrisyonel faktörlerin eksikliğine bağlı olarak siroz değil, Kwashiorkor hastalığı gelisir. İnfeksiyon hastalıkları (sıtma, sifiliz) siroza yol açmaz.

Morfolojik görünümlerine göre sirozlar mikronodüler (nodüller 1 cm den

küçük), makronodüler (nodüller 1 cm den büyük) ve mikst nodüler olabilir. Alkolik sirozlar, genellikle mikronodüler, viral hepatit orijinli sirozlar ise makronodüler veya mikst nodülerdir.

Karaciğer sirozu her yaşta görülebilir ise de 5 ci ve 6 cı dekadlarda daha sık görülür. Erkeklerde biraz daha fazladır. Sinsi bir hastalıktır ve uzun yıllar sessiz kalabilir. Karaciğer sirozunun klinik bulguları iki grupta toplanabilir:

A. Portal hipertansiyon bulguları (splenomegali-hipersplenizm, serbest asit ve portal tipte kollateral dolaşım).

B. Hepatoselüler yetersizlik bulguları (periferik veya çevresel bugular). Başlıcaları arteryel örümcek, palmar eritem, jinekomasti, tırnak değişiklikleri (beyaz tırnak, lunula kaybı), Dupuytren kontraktürü, kas kaybı, vb. dir (Detaylı bilgi için iç hastalıkları semiyoloji kitabına bakınız). Alkole bağlı karaciğer sirozunun tipik özellikleri hepatomegali ve hepatoselüler yetersizlik bulgularından zengin olmasıdır. Viral hepatit orjinli sirozlarda ise, portal hipertansiyon bulguları ön plandadır ve splenomegali-hipersplenizm belirgindir. Asit oluştuğunda siroz, klinik olarak dekompase dönemdedir. Vakaların yaklaşık % 70 i kliniğe dekompanse dönemde gelir. Asit oluşmamışsa, siroz latent veya kompanse dönemdedir. Bu kuralın geçerliliği günümüzde azalmaktadır. Asit transüda niteliğindedir (Asitler bölümüne bakınız). Genel olarak sirozların 1/3 ü asemptomatik veya non-spesifik belirtilerle tesadüfen teşhis edilir. Başlıca klinik belirtiler halsizlik, karın şişliği, dispepsi, karın ağrısı ve libido kaybıdır. Bu yakınmalarla gelen hastaların başlıca fizik muayene bulguları hepatomegali ve splenomegalidir. Dalak büyümesi vakaların % 70-80 inde bulunur. Subikter ve ikter, biliyer sirozlar dışında, nadirdir, vakaların % 10 unda görülür. Ayrıca hematemez-melena (özofagus varis kanaması), hepatik ensefalopati, hepatoselüler karsinoma ve çevresel bulgularla da hastalar hekime başvurabilirler.

Karaciğer sirozunun başlıca laboratuvar bulguları, ürobilinojenüri, ikter varsa, birlikte bilirubinüri ve hipoalbuminemi ile hipergammaglobulinemidir. Protein elektroforezi yapıldığında albuminin azaldığı (%3.5 g/dL nin altında), ve gammaglobulinin arttığı (%1.5 g/dL nin üzerinde) görülür. Gammaglobulin artışı poliklonal olup, beta-gamma köprüleşmesi gösterir. İmmunglobulinlerin hepsi artmakla birlikte, IgG artışı ön plandadır. IgA artışı, alkolik siroz için, IgM artışı ise primer biliyer siroz için tipiktir.

Hipersplenizmin bulunup bulunmadığı (anemi, lökopeni, trombositopeni) araştırılmalıdır. Ülkemizdeki sirozların yarısından fazlasında hipersplenizm söz konusudur. Hepatosit fonksiyonunu yansıtan serum bilirubin düzeyleri, protrombin zamanı ve aminotransferazlar düzeyi, aktivite bakımından yararlıdır. Hastanın prognozu hakkında da fikir verebilirler.

Kesin teşhis için karaciğer ponksiyon biyopsisi ve laparoskopiden yararlanılır. Protrombin zamanı uzun ise ve trombositopeni varsa, peritoneoskopi

altında ponksiyon yapılmalıdır. Siroz tanısı kesinleştikten sonra, nedenler ve prognozu etkileyen faktörler araştırılmalıdır. Bu amaçla alkol anamnezi, viral hepatit serolojik göstergeleri (HBsAg, Anti-HCV, Anti-HDV) ve daha sonra diğer siroz nedenleri araştırılmalıdır. Prognoz açısından ise Child evrelendirilmesi (A, B, C) ve özofagus varislerine bakılmalıdır. Sirozun başlıca komplikasyonları, özofagus varis kanaması, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit, fonksiyonel böbrek yetersizliği ve hepatoselüler karsinomadır.

Alkolik Siroz

Batı ülkelerinde sirozun başlıca nedenidir. Ülkemizde, son yıllarda artmakla birlikte, %10-15 oranında etiyolojik rol oynar. Günde 80-160 mL saf alkol kullananların %10-20 sinde uzun yıllar sonra siroz görülmektedir. Kadınlar alkole daha hassastır. Alkole bağlı en sık görülen hasar, karaciğer yağlanmasıdır. Daha sonra alkolik hepatit ve siroz oluşur. Bu tip sirozun başlıca klinik özellikleri, çevresel bulgulardan zengin oluşudur. Yine hepatomegali önemli klinik bulgudur. Buna karşılık splenomegali ve hipersplenizm geri plandadır veya yoktur.

Biliyer Sirozlar

Bu tip sirozların özelliği, uzun süre devam eden sarılıkla birlikte olması ve son döneme kadar asitin bulunmamasıdır. Bu tip asitsiz, fakat ikterli siroza *"Cirrhose avec ictère, sans ascite"* denir. Biliyer sirozun iki tipi vardır:

A. Primer Biliyer Siroz

Orta yaşlı kadın hastalarda kaşıntının öncülük ettiği ikterik bir siroz tipidir. Bilinmeyen nedenlerle portal alanlardaki interlobüler ve septal safra kanallarında hasar oluşur. Lezyon, kronik, non-süpüratif, destrüktif kolanjit tarzındadır. Histolojik olarak 4 evresi vardır: Evre I de belirgin safra kanal hasarı vardır. Evre II de, duktular proliferasyon görülür. Evre III de presirotik bulgular (nedbeleşme ve köprüleşen nekroz) vardır. Evre IV de ise tipik biliyer siroz bulguları görülür.

Başlıca klinik bulguları, pruritus, ikter ve hepatosplenomegalidir. Ayrıca, diğer otoimmun hastalıklar da sık görülebilir. Başlıcaları, romatoid artrit, Sjögren sendromu, dermatomyozit, otoimmum tiroidit, vb.dir.

Terminal dönemde asit oluşur. Biyoşimik triyadı, kolestaz enzim yüksekliği (alkalen fosfataz, GGT), IgM artışı ve AMA (anti-mitokondriyal antikor) pozitifliğidir. Ayırıcı tanıda otoimmun hepatit dikkate alınmalıdır.

B. Sekonder Biliyer Siroz

Ekstrahepatik kolestaz nedeniyle (striktür, taş ve iltihabi olaylar) oluşan biliyer siroz tipidir. İkter, hepatomegali ve splenomegali, ksantelasma ve ksantomalar başlıca klinik bulgulardır. Tanı noninvazif (US, BT) ve invazif (PTK ve ERPK) yöntemlerle kesinleştirilir.

Hemokromatoz

Karaciğer, pankreas, kalp, gonadlar ve cildde aşırı demir birikimi sonucu siroz, diabetes mellitus ve cild renginin koyulaşması (bronz diabet) ile kendini gösteren bir hastalıktır. Orta yaşlı erkeklerde kadınlardan 10 misli daha sık görülür. Nadir rastlanan genetik bir demir metabolizması bozukluğudur. Karaciğer çok büyür, düzgün yüzeyli ve serttir. Daha sonra splenomegali de buna eklenir. Ölüm nedeni çoğu kez kalp yetersizliğidir. Karaciğer fonksiyonları bozulmamış, sert ve büyük hepatomegalili ve diabetli hastalarda serum demiri ve ferritini yüksek, total demir bağlama kapasitesi normal ise karaciğer biyopsisi şarttır. Özel demir boyası ile demir birikimi gösterilebildiği gibi karaciğer dokusunda kantitatif demir ölçümü de yapılabilir. Hepatoselüler karsinoma riski fazladır.

Wilson Hastalığı (Hepato-Lentiküler Dejenerasyon)

Karaciğer, beyin (özellikle bazal ganglionlarda), kornea, böbrek ve eritrositlerde aşırı bakır birikimi ile karakterize otosomal resesif geçen, nadir görülen, genetik bir bakır metabolizması hastalığıdır. Genetik defekt 13 cü kromozomdadır. Başlıca klinik bulguları akut ve kronik karaciğer hastalığı, ekstrapiramidal nörolojik bulgular (disartri, istemsiz hareketler, tremor, vb.) ve Kayser-Fleischer halkasından oluşur. Ayrıca hemolitik anemi ve Fanconi sendromu görülebilir. Başlıca tanı bulguları, Kayser-Fleischer halkası, seruloplasmin azalması (20 mg/dL nin altındaki değerler) ve idrarla atılan bakır miktarının artması (idrarla, 24 saatte 00 mikrogramdan fazla) dır. Ayrıca, karaciğer biyopsi materyelinde de kantitatif bakır tayini yapılabilir.

Ayrıca siroz tipleri arasında alfa l-antitripsin eksikliği, tirosinemi, galaktozemi, Hindistan tipi çocukluk dönemi sirozu gibi çok nadir rastlanan sirozlar da söz konusudur.

KOLESTATİK HEPATOMEGALİLER

Bu grup hematomegaliler kolestaz zemininde gelişir. Kolestaz intrahepatik veya ekstrahepatik nedenlere bağlı olabilir. Hepatomegalinin başlıca özellikleri, büyük, yumuşak veya orta sertlikte, ağrılı veya ağrısız, düzgün yüzeyli ve künt veya keskin kenarlı olmasıdır.

Kolestaz, safranın duodenuma ulaşamaması sonucu kanda ve dokularda safra içeriğinin artışı olarak tanımlanabilir. Kolestaz sendromunun başlıca klinik bulguları ikter (verdin veya melas ikter), pruritus (kaşıntı), koyu renkli idrar ve akolik dışkıdır. Başlıca biyoşimik bulgular ise, hiperdirektbilirubinemi, kolestaz enzim artışları (alkalen fosfataz, GGT, LAP ve 5-nukleotidaz), safra asidlerinin artışı, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemidir. Ayrıca bilirubinüri ve ürobilinojenürü bulunabilir. Kolestaz komplet ise, dışkı akoliktir ve idrarda sadece bilirubinüri vardır. İnkomplet ise, dışkı kısmen akoliktir ve idrarda ürobilinojenüri ve bilirubinüri bulunur. İntrahepatik kolestazda, safra

akımını engelleyen patoloji intrahepatik safra yollarındadır. Başlıca intrahepatik kolestaz nedenleri, akut ve kronik hepatitler, primler biliyer siroz, çeşitli ilaç ve toksik maddeler, gebeliğin tekrarlayan kolestazı, idyopatik rekürran kolestaz, intrahepatik safra yolları hipoplazisi-atrezisi, Caroli hastalığı, kist, tümör, ve granüloma basılarıdır.

Başlıca ekstrahepatik kolestaz nedenleri ise, görülme sıklığına göre, koledokolityaz, periampuller tümörler (pankreas başı karsinoması, Vater ampulla tümörü, kolajiokarsinoma), paraziter hastalıklar (hidatik kist, askariasis, fascioliasis), striktürler (iatrojenik, primer), konjenital hipoplazi-atrezi, koledok kisti, kronik pankreatitler, vb. (Sarılıklar bölümüne bakınız).

SOLİTER HEPATOMEGALİLER

Soliter hepatomegali deyimi ile sistemik bir hastalık olmaksızın, oldukça büyük bir karaciğerle karşılaşılmasını anlıyoruz. Bu karaciğer büyüklüğünü, akut veya kronik bir karaciğer hastalığı ile açıklamak mümkün değildir. Palpasyon özellikleri nedene göre değişir. Başlıca sebepler, karaciğer tümörleri, hidatik kist, karaciğer yağlanması ve karaciğer abseleridir. Diğer nadir nedenlere de değinilecektir.

Karaciğer Tümörleri

Karaciğer tümörleri primer ve sekonder olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Primer karaciğer tömürleri de selim ve habis olmak üzere 2 grupta incelenebilir.

Başlıca *selim tümörleri*, hemanjiomalar, hepatoselüler adenoma, kolanjioma, fokal nodüler hiperplazi ve kistadenomadır. Nadir olarak mezenkimal hamartoma, lipoma ve fibromalara da rastlanabilir.

Primer habis tümörler içinde en sık rastlanan ise hepatoselüler karsinomadır. Çocuklarda hepatoblastoma görülebilir. Diğerleri ise, kolanjiokarsinoma, anjiosarkoma ve kistadenokarsinamodır. Özellikle sekonder (metastatik) karaciğer tümörleri, soliter hepatomegalinin en sık rastlanan nedenidir.

Metastatik Karaciğer Tümörleri

Karaciğer, tümör metastazlarının en sık görüldüğü organdır. Primer tümörlerinden 20 kat daha sık görülür. Karaciğerin bol ve çift kaynaklı kanla beslenmesi, yapı ve fonksiyon şartları ile ilgilidir. Başlıca kan yolu ile yayılım söz konusudur. Metastaz yapan başlıca tümörler, mide, kolon, pankreas, akciğer, meme, orofarinks, mesane ve özofagus kanserleridir. Genellikle orta ve ileri yaşlarda, en sık 40-50 yaş arasında ve her iki cinste de, eşit oranlarda görülür. Sağ üst kadran ağrısı, dolgunluk hissi, kilo kaybı, halsizlik ve iştahsızlık başlıca şikâyetleri oluştururlar. Bazen hasta, sağ hipokondriumdaki bir kütleyi palpe edebilir. Hepatomegali, vakaların %90 ından fazlasında bulunur. Karaciğer birkaç cm den, tüm karnı dolduran bir kütle şeklinde palpe edilebilir. Palpasyonla hassas, ağrılı ve yüzeyi nodülerdir. İkter ve

asit geç klinik bulgulardır. Yaklaşık olarak vakaların yarısında primer tümörle ilgili herhangi bir bulguya rastlanmaz.

Başlıca biyoşimik bulgular, eritrosit sedimantasyon hızında artma, alkalen fosfataz ve GGT de yükselmedir. Fizik muayenede özellikleri belirtilen soliter hepatomegali ile birlikte, bu bulgular metastatik karaciğer tümörlerinin triyadını oluşturur. Ayrıca, AST, LDH değerlerinde de artmalar görülebilir. Anemi ve lökositoz bulunabilir. Kesin tanı US, BT ve laparoskopi ile konabilir. Peritoneoskopi altında biyopsi yapmak da mümkündür.

Hepatoselüler Karsinoma

Karaciğerin primer habis tümörleri içerisinde en sık rastlananıdır. Görülme sıklığı ülkelere göre büyük değişiklikler gösterir. Güneydoğu Asyada ve Afrikada sık, Amerika ve Avrupada daha az görülür. Ülkemizde sık rastlanan tümörler arasında yer alır. Hepatoselüler karsinomalı hastaların %70-80 inde zeminde siroz vardır. Özellikle HBV ve HCV na bağlı sirozlarda ve hemokromatozda bu risk daha fazladır. Ayrıca, HBV taşıyıcılarında da hepatoselüler karsinoma riski oldukça fazladır. Yine, HBV taşıyıcılarının %1.4 ünde hepatoselüler karsinoma geliştiği halde, kontrol grubunda bu oran %0.005dir. Dolayısıyla, HBV nun hepatoselüler karsinoma oluşmasında en önemli etiyolojik faktör olduğu daima hatırlanmalıdır. Son yıllarda, özellikle Japonya, ABD. Güney Afrika, İtalya ve İspanyadan yayınlanan çalışmalarda, HCV ve hepatoselüler karsinoma arasındaki ilişkilere değinilerek bu virusun da etiyolojide önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca, androjenik ve östrojenik seks hormonları, aflatoksin, bazı parazitler (Clonorchis sinensis) de etiyolojik faktör olarak rol oynayabilirler.

Hepatoselüler karsinomanın sık görüldüğü ülkelerde rastlanma yaşı 40, seyrek görüldüğü ülkelerde ise 50-60 yaşlarıdır. Erkeklerde 4-8 defa daha sık görülür. Başlıca klinik belirtiler, sağ hipokondrium ağrısı, iştahsızlık, halsizlik, ateş ve kilo kaybıdır. Siroz olmaksızın oluşan hepatoselüler karsinomadaki yegane klinik bulgu, soliter hepatomegalinin varlığıdır. Sirozlu hastalarda ise, mevcut belirti ve bulgular arasında hepatoselüler karsinomanın varlığı biyopsi veya otopside, tesadüfen ortaya çıkar. Sirozlu bir hastada hepatoselüler karsinomadan aşağıdaki belirti ve bulgularla şüphe etmek gerekir: 1. Sirozlu bir hastada sebepsiz hızlı bir kötüleşme, 2. Karaciğerin aniden ve hızla büyümesi. 3. Asitin hemorajik bir nitelik kazanması, 4. Sağ üst kadran ağrısı. 5. Metabolik bazı bulguların bulunması (rekürran ve izahsız ateş, hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi, edinsel porfirya, hiperkolesterolemi, disfibronojenemi ve anormal protrombin yapımı gibi). 6. Karaciğer üzerinde arteriyel bir üfürümün bulunması, hepatoselüler karsinoma için spesifik bir bulgu olabilir.

Başlıca metastaz yerleri akciğer, kemik ve beyindir.

Başlıca biyoşimik bulgular, eritrosit sedimantasyon hızının artması, alka-

len fosfataz ve GGT yükselmesidir. Ayrıca, AST (GOT), LDH yükselmeleri ile birlikte lökositoz ve eritrositoz bulunabilir. Proteinogramda gamma-globulin ve alfa 2-globulin artışı bulunabilir. Serum alfa 1-fetoproteini (AFP) tanıda en önemli serolojik göstergedir. Normal değeri, erişkinde 10 mg/ml nin altındadır. Hepatoselüler karsinomada oldukça yüksek değerler bulunabilir. 500-1000 mg/mL gibi yüksek değerler tanı koydurucudur. Tanı değeri %85-90 arasında değişir. AFP, bir tarama testi olarak da son derece önemlidir. Serum ferritini artmıştır. Tanıda noninvazif yöntemlerden (US, BT, NMR) ve invazif yöntemlerden (karaciğer ponksiyon biyopsisi, laparoskopi ve anjiografi) yararlanılır. Genellikle vasküler yapılardan zengin olduğu için biyopsi yaparken dikkatli olmak gerekir. US ve BT kontrolünde, ince iğne biyopsisi daha az tehlikelidir.

Kolanjiokarsinoma

Soliter hepatomegali yapan kolanjiokarsinomalar, intrahepatik safra yollarından çıkan primer habis karaciğer tümörleridir. Başlıca etiyolojik faktörler, klonorşiasis, fibrokistik karaciğer hastalıkları, primer sklerozan kolanjit, anabolik steroidler ve thorotrasttır. Seyrek görülen bu tümörün klinik belirti ve bulguları hepatoselüler karsinomaya benzer. En önemli fark, ikterin varlığı ve AFP nin normal oluşudur. Tanı yöntemleri aynıdır.

Hepatoblastomalar

İki yaşın altındaki çocuklarda görülür. İştahsızlık, kilo kaybı, ateş ve nadiren ikter vardır. Hepatomegali başlıca klinik bulgudur. Fokal kalsifikasyonlar görülebilir. Serum AFP düzeyinde belirgin artma vardır. Prognoz hepatoselüler karsinamaya göre daha iyidir. Rezeksiyon yapılabildiği takdirde, 5 yıllık yaşam süresi %36 civarındadır.

Anjiosarkoma (Haemangio-endothelioma)

Karaciğerin oldukça nadir görülen ve en habis tümörlerinden birisidir. Hepatoselüler karsinomadan ayırt edilmesi son derece güçtür. Başlıca etiyolojik nedenler. vinil klorid, arsenik, thorotrast, anabolik steroidler, radium ve hemokromatosis'dir. 60-70 yaş arasında görülür, erkeklerde biraz daha sıktır. Başlıca şikâyetler, karın ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık ve halsizliktir. Başlıca klinik bulgular ise hepatomegali, asit ve ikterdir. Anjiosarkoma rüptürü ve hemoperitoneuma bağlı olarak akut batın sendromu tablosu görülebilir. Yaşam süresi 6 ay kadardır.

Hemanjiomalar

Karaciğerin en sık görülen selim tümörleridir. Genel olarak birkaç mm ile birkaç cm arasında değişen, tek veya çoğunlukla birden fazla sayıda, koyu kırmızı renkli tümörlerdir. Nadiren 10 cm veya daha büyük olabilir. Kapiller ve kavernomatöz olmak üzere 2 tipi vardır. Orta yaşlılarda ve kadınlarda

daha çok görülür. Hepatomegali en sabit bulgudur. Asemptomatik olabilir ve tesadüfen teşhis edilebilir. Tümör üzerinde üfürüm duyulabilir. Belirtiler, komşu organlara basıya ait olabilir. Tanıda US, BT ve anjiografiden yararlanmak mümkündür.

Hepatoselüler Adenomalar

Düzgün yüzeyli ve kapsüllü, nadir rastlanan selim tümörlerdir. Tek veya mültipl olabilir. Sıklıkla sağ lobta lokalizedir. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda daha sık görülür. Tümör hiçbir belirti göstermeksizin, tesadüfen bulunabilir. Karın ağrısı ile birlikte, sağ üst kadranda bir kütle palpe edilebilir. Rüptür ve hemoperitoneum nedeniyle akut batın sendromu tablosu ile de karşımıza çıkabilir. Karaciğer selim tümörlerinin biyoşimik bulguları yoktur. Tanı yine US, BT, anjiografi ve karaciğer sintigrafisi ile konabilir. Multipl hepatoselüler adenomalar glikojenosis Tip I ile birlikte de görülebilir.

Fokal Nodüler Hiperplazi

Bu selim tümöre de seyrek görülür. Hepatoselüler adenoma ile ayırıcı tanısı gerekir. Karın ağrısı ve yine rüptür, kanama nedeniyle akut batın sendromu tablosu ile karşımıza çıkabilir. Bazen saplı olabilir. Teknisyum sülfür kolloid ile yapılan karaciğer sintigrafisi, hepatoselüler adenomadan ayırt edilmesinde en önemli yöntemdir. Adenomalar radyoaktif maddeyi tutmazlar, çünkü Kupffer hücreleri yoktur. Halbuki fokal nodüler hiperplaziler isotop maddesini tutarlar. Çünkü Kupffer hücreleri vardır. US, BT ve NMR ayırıcı tanıda yeterli değildir.

Kolanjioma ve kistadenomalar çok nadir olup, orta yaşlı kadınlarda görülürler. Başlıca klinik bulgular, karın ağrısı ve karında kütledir. Nadiren kolestaz görülebilir. Hepatobiliyer kistadenomalar basit soliter kistler ve hidatik kistlerle karıştırılmamalıdır.

KARACİĞER KİSTLERİ

Karaciğerin kistik hastalıkları, paraziter ve konjenital olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

Karaciğerin Paraziter Kistleri

Hidatik Kist Hastalığı

Echinococcus granulosus'un sebep olduğu karaciğerin kist hidatiği paraziter bir hastalıktır ve ülkemizde soliter hepatomegalinin 2 ci önemli nedenidir. Bizde endemik olarak rastlanan bir hastalıktır. Parazit köpeklerde yaşar, ara konak sıklıkla koyun ve sığırdır. İnsana ise, genellikle köpeğin dışkısı ile saçılan yumurtaların ağızdan alınması ile bulaşır. Yumurtaların kitinöz kılıfı

mide sıvısında erir, serbest kalan embriolar incebağırsak mukozasından kan dolaşımına geçer, portal venle karaciğere gelir, tek keseden ibaret kistler yapar. Embrioların çoğu karaciğer sinüsoidlerinde tutulur, bu nedenle hidatik kiste %70 oranında karaciğerde rastlanır. Sinüsoidlerden kurtulanlar, akciğer kapiller yatağında yakalanırlar. Bu nedenle 2 ci sık görülme yeri de akciğerlerdir.

Kistin bir kütikülası, onun içinde de jerminatif membranı yer alır. Kistin içi berrak, renksiz ve antijenik bir sıvı ile doludur. Jerminatif tabakada skoleksler vardır. Bu tabakadan yavru kistler oluşur. Kistin kütikülasını örten fibröz bir bağ dokusu söz konusudur. Buna kistin kapsülü denir.

Hidatik kiste bağlı klinik belirti ve bulgular, kistin lokalizasyonu, büyüklüğü, canlı veya ölü olmasına bağlıdır. Asemptomatik olabilir ve tesadüfen saptanabilir. En sık, karaciğerin sağ lobuna yerleşir. Sağ hipokondrium ağrısı, dolgunluk hissi ve belirgin şişlikle dikkati çekebilir. Yegâne bulgu büyük bir hepatomegali olabilir. Kistin başlıca komplikasyonları, kist rüptürü, basılar, safra yollarına açılma, infeksiyon ve membranöz glomerülittir.

Rüptür periton içine olursa, periton içinde mültipl kistlerin oluşmasına ve karın distasyonuna sebep olur. Ayrıca; kaşıntı, ürtiker ve şok tablosu görülebilir. Basılar safra yollarına olduğunda kolestaz, portal ven üzerine olduğunda portal hipertansiyon, hepatik venlere olduğunda Budd-Chiari sendromuna yol açabilir. Safra yollarına açılması kolanjit tablosu, infekte olması karaciğer absesi tablosuna neden olur. Komplike olmamış hidatik kistlerde, eritrosit sedimantasyon hızı, alkalen fosfataz ve GGT normaldir. Weinberg ve Casoni testleri eski değerlerini yitirmişlerdir. Bugün için kullanılan testler kompleman fiksasyon ve indirekt hemaglütinasyon testleridir. Vakaların % 85 inde pozitif sonuç verirler. Ayrıca, periferik kanda, %7den fazla eozinofili, hastaların %30 unda bulunabilir.

Başlıca tanı yöntemleri US ve BTdir. Gerektiğinde laparoskopiden de yararlanmak mümkündür.

E. Alveolaris küçük ve çok sayıda alveoler kistler yapar. Ülkemizde, Doğu Anadolu, özellikle Kars-Erzurum yaylası ve Trakyada rastlanır. Kliniği hidatik kistten ziyade, metastatik karaciğer tümörü kliniğine benzer. Metastazlar yapabilir (akciğer ve beyin). Düşünüldüğü takdirde tanı, çeşitli yöntemlerle kesinleştirilebilir.

Karaciğerin Konjenital Kistleri

Karaciğerin konjenital kistik hastalıkları, polikistik karaciğer hastalığı, mikrohamartomalar, konjenital hepatik fibroz, konjenital intrahepatik safra yolları dilatasyonu (*Caroli hastalığı*) ve koledok kistleridir. Bunlara "Fibropolikistik karaciğer hastalıkları" da denir. Konumuz nedeniyle sadece polikistik karaciğer hastalığı ve soliter karaciğer kistleri üzerinde durulacaktır.

Poliristik Karaciğer Hastalığı

Nadir rastlanan, otosomal dominant kalıtımla geçen ve 4 cü ve 5ci dekadlarda klinik belirti ve bulgulara neden olan konjenital bir anomalidir. Kistler, portal alanlarda mevcut olan intrahepatik safra kanallarının defektli gelişmesi sonucu oluşurlar. Sıklıkla böbrek, pankreas, akciğer ve over kistleri ile birlikte bulunurlar. Başlıca klinik bulgu abdominal distansiyon, karın ağrısı ve kistik nodüllerin palpe edildiği hepatomegalidir. Portal hipertansiyon bulguları son derece nadirdir. Tanı, US, BT ve laparoskopi ile kesinleştirilebilir.

Soliter Karaciğer Kisti

Çok nadir görülür. Hidatik kist ayırıcı tanısında önem kazanır. Kesin tanı laparotomi ile konulabilir.

KARACİĞER YAĞLANMASI (HEPATOSTEATOZ)

Ülkemizde soliter hepatomegalinin 3 cü önemli nedenidir. Morfolojik olarak karaciğer yağlanması 2 ana gruba ayrılır.

Makrovesiküler yağlanmanın başlıca nedenleri obezite, Kwashiorkor sendromu, malabsorpsiyon sendromu, intestinal bypass, total parenteral beslenme, çeşitli metabolik hastalıklar (D. mellitus, galaktozemi, glikojenozlar, Wilson hastalığı), alkol, ilaçlar (steroidler) ve viral hepatitlerdir (C ve D hepatiti).

Mikrovesiküler yağlanma nedenleri ise şunlardır: Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, Reye sendromu, sodium valproat zehirlenmesi, üre siklusu enzimlerinin konjenital eksiklikleri, intravenöz tetrasiklin uygulanması (özellikle gebelerde) ve fosfolipidozlar. Makrovesiküler yağlanmada nüve hücrenin kenarına itilmiştir. Değişiklikler 3 cü zon bölgesinde çok belirgindir. Mikrovesiküler yağlanmada ise çekirdek hücrenin ortasında bulunur, nukleolusları belirgindir.

Hastanın bir şikâyeti bulunmayabilir. Başka nedenlerle hekime başvurulduğunda karaciğer büyüklüğü bulunabilir ve bunun nedeni hepatoseatoz olabilir. Bazen karaciğer lojunda ağrı ve hassasiyet bulunabilir. Karaciğer yağlanmasında karaciğer büyük, yumuşak veya orta sertlikte, künt kenarlı ve ağrısızdır. Laboratuvar bulguları arasında GGT ve AST (GOT) yükselmeleri dışında belirgin bir özellik dikkati çekmez.

Karaciğer yağlanması tanısı için US, BT ve karaciğer ponksiyon biyopsisiden yararlanılır. En güvenilir ve kesin tanı yöntemi karaciğer ponksiyon biyopsisidir. Morfolojik olarak yağlanma ve tipini gösterir, fakat sebebi hakkında fikir vermez. Karaciğer yağlanmasının sık görülen 3 nedeni, şişmanlık (obezite), D. mellitus ve alkolizmdir. Karaciğer yağlanması bazen fokal olabilir. Fokal karaciğer yağlanması, biyopsi yapılıncaya kadar, tanı güçlüklerine sebep olabilir.

KARACİĞER ABSELERİ

Başlıca 2 gruba ayrılır: Pyojen karaciğer abseleri ve karaciğer amib absesi.

Pyojenik Abseler

Çeşitli büyüklüklerde (0.5 ve 20 cm arasında değişen) geniş nekrotik doku hasarı içeren, tek veya mültipl odaklı iltihabi bir hastalıktır. Pyojen mikroorganizmalar karaciğere kolanjik yol, portal piyemi, hepatik arter bakteryemisi ve direkt infeksiyonla gelebilir. İatrojenik de olabilir (karaciğer biyopsisi, perkütan biliyer drenaj, hepatik arter bağlanması). Bazı vakalarda bir neden bulunamaz. Başlıca etkenler, E. coli, P. vulgaris, S. fecalis, S. aureus ve S. typhi'dir.

Başlıca klinik belirtiler, üşüme ve titreme ile yükselen ateş, karın ağrısı, terleme, iştahsızlık, bulantı ve kilo kaybıdır. En önemli bulgu ise ağrılı, hassas ve büyük hepatomegalidir. Subikter ve nadiren ikter görülebilir. İkter, süpüratif kolanjitle birlikte olan abselerde belirgindir. Başlıca laboratuvar bulgular ise, polinükleozlu lökositoz, eritrosit sedimantasyon hızının artması, alkalen fosfataz, GGT ve aminotransferazlarda hafif yükselmedir. Orta derecede bir anemi daima vardır. Tekrarlanan kan kültürleri, neden olan mikroorganizmaları saptayabilir. Kesin tanı, US, BT ve NMR gibi non-invazif yöntemlerle konabilir.

Amib Absesi

Yurdumuzda, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde sık rastlanır. Vakaların %70 inde tek ve büyük bir kavite halinde, sağ lobdadır. Amibli dizanterinin bir komplikasyonu olarak görülür. Ağrılı, hassas ve büyük bir hepatomegali, intermitant veya remittant nitelikte ateş ve sağ hipokondrium ağrısı, başlıca klinik bulguları oluşturur. Klinik amibli abselerde sinsi bir başlangıç vardır. Subfebril ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve halsizlik bulunabilir. Sarılık seyrek olarak görülür. Biyoşimik bulgular, pyojen abselerin bulgularına benzer. Tanı US, BT ve NMR gibi non-invazif yöntemlerle kesinleştirilebilir.

KARACİĞER TÜBERKÜLOZU

Çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkar.

1. *Granülomatöz hepatit*: Esas lezyon granülomalardır.

2. *Tüberküloz kolanjiti:* Son derece nadirdir. Karaciğere gelen basillerin safra yollarına geçmesi sonucu ortaya çıkan ikter, ateş ve sağ hipokondrium ağrısı ile karakterizedir.

3. *Tüberküloz pileflebiti*: Portal lenf nodüllerinden kazeöz materyelin portal vene açılması ile oluşur. Çok ağır bir tablodur ve ölümle sonuçlanır.

4. *Tüberkülomalar*: Çok nadir görülürler. Fibröz bir kapsülle çevrili beyaz, düzensiz, kazeöz, mültipl abselerden oluşur. Çıplak gözle metastatik ka-

raciğer tümörü. Hodgkin hastalığı ve karaciğer aktinomikozundan ayırt edilmesi güçtür. Klinikte soliter hepatomegali ile kendini gösteren tablo budur. İzahsız bir ateş ve hepatomegali karşısında tüberkülozu hatırlamak gerekir.

KARACİĞER AKTİNOMİKOZU

Karaciğerin çok nadir infeksiyonlarından biridir. Bağırsakta, özellikle çekum bölgesinde yerleşen Actinomyces israelii'nin portal ven yolu ile veya direkt yayılması sonucu karaciğere ulaşması ile hastalık başlar. Lezyonlar çok sayıda sarı yeşil ve beyaz renkli abselerden ibarettir. Başlıca klinik belirtiler, ateş, terleme, zayıflama ve toksik bir tablonun varlığıdır. Başlıca klinik bulgu ise ağrılı, hassas ve büyük hepatomegalidir.

KARACİĞER SİFİLİZİ

Genel olarak sifiliz 2 ci ve 3 cü devrelerinde karaciğeri tutar. 2 ci dönemde, karaciğerde milier, küçük granüloma odakları oluşur. Belirtisiz seyredeceği gibi, hafif sarılık ve hepatit bulguları mevcut olabilir. Alkalen fosfataz düzeyleri çok yüksektir. Serolojik bulgular pozitiftir. Sifilizin 3 cü devresi, gomların oluşma safhasıdır. Gomlar tek veya çok sayıda olabilir. Bunlar fibröz bir kapsülle çevrili kazeöz bir materyel içerirler. Nedbeleşme ile iyileşen gomlar karaciğere klasik hepar lobatum görünümü verirler. Büyük, intizamsız, soliter hepatomegali dışıda belirli bir klinik bulgu bulunmayabilir. Karaciğer sirozu ve metastatik tümörlerle karışabilir. Serolojik bulguların pozitif oluşu ve karaciğer ponksiyon biyopsisl ile tanı kesinleştirilir.

Konjenital sifilizde, sert, üzeri düzgün, büyük bir karaciğer bulunur. Serolojik testlerin pozitifliği ile tanı kesinleştirilebilir.

KARACİĞER AMİLOİDOZU

Soliter hepatomegalinin nadir nedenlerindendir. Sert, ağrısız, düzgün yüzeyli, keskin kenarlı, oldukça büyük bir hepatomegali karşısında karaciğer amiloidozundan şüphe etmek gerekir. Ayrıca, yine amiloid birikimine bağlı olarak splenomegali de bulunabilir. Karaciğerde amiloid birikimi sinusoidal ve portal alanlarda oluşur. Ayrıca, intrahepatik safra kanallarını döşeyen epitelin altında da birikim söz konusu olabilir. Sinusoidal yerleşim olduğunda, hepatoselüler yetersizlik bulgularının geri planda, portal hipertansiyonun (Sinusoidal tipi) ön planda olduğu bir klinik tablo ile karşılaşırız. Prognoz kötüdür. Alkalen fosfataz yükselmesi dışında, diğer biyoşimik testler normaldir. Sarılığa %5 oranında rastlanır. Ağır intrahepatik kolestaza çok seyrek rastlanır. Kolestatik tipte de prognoz oldukça kötüdür.

Tanı için jinjival, rektal ve karaciğer aspirasyon biyopsisinden yararlanmak mümkündür. Histolojik olarak, homojen, amorf ve eozinofilik bir madde birikimi dikkati çeker. Kongo kırmızısı veya metilen mavisi ile boyanması tipiktir. Kongo kırmızısı ile boyanmış kesitlerin polarize mikroskopla incelenmesinde, yeşil birefrenjan fibrillerin görülmesi tipiktir. Elektron mikroskopisinde 10 nm uzunluğunda, dallanma göstermeyen fibriller teşhisi kesinleştirir.

HIV (HUMAN İMMUNODEFİCİENCY VİRUS-İNSAN İMMUN YETERSİZLİK VİRUSU) İNKEKFİYONUNDA KARACİĞER TUTULMASI

En sık rastlanan bulgu hepatomegalidir. Genelde semptomsuz olabileceği gibi, sağ üst kadran ağrısı, dolgunluk hissi ve palpabl kütle bulunabilir. Fizik muayenede, hastaların %60-73 ünde hepatomegali bulunur. Ateş vardır, serum aminotransferazlarında 5 mislinin altında yükselmeler ve alkalen fosfataz yükselmesi dikkat çeker. Genelde bu hepatomegali yağ birikimine, intrahepatik tümör infiltrasyonuna veya karaciğer infeksiyonuna nonspesifik yanıta bağlıdır. Karaciğerde makrovesiküler yağlanma en sık bildirilen değişikliklerdir. İntrahepatik granümolara karaciğer ponksiyon biyopsisinde %48 oranında rastlanabilir. Granümolar iyi oluşmamıştır, hücreden fakirdir ve santral nekroz göstermezler. Tipik olarak dev hücreler yoktur. Başlıca neden Mycobacterium avium intracellulare'dir. M. tuberculosis, C. neoformans, H. capsulatum ve C. albicans gibi bakteri ve mantarlar da neden olabilir. Granülomatöz hastalık, yüksek serum alkalen fosfataz seviyesi ile birliktedir. Nadiren sarılık görülebilir. CMV hepatiti de sık rastlanan fırsatçı infeksiyonlardandır. Karaciğerde Kaposi sarkoması ve lenfomaya ait belirti ve bulgular da görülebilir. Lenfomada kilo kaybı, ateş, terleme şikâyetlerine ek olarak sarılık ve kaşıntı da görülebilir. Alkalen fosfataz yükselmesi oldukça tipiktir. Karaciğerde görülen diğer değişikliklere peliosis hepatis, anjiosarkomatöz değişiklikler ve sinusoidal genişlemeler dahildir.

ÖZET

HEPATOMEGALİLER

Konjestif Hepatomegaliler

- Veno-okluzif hastalık
- Budd-Chiari sendromu
- Konstriktif perikardit
- Triküspid yetersizliği
- Sağ kalp yetersizliği

İnfeksiyöz Hepatomegaliler

- Akut viral hepatitler
- Weil hastalığı
- İnfeksiyöz mononükleoz
- Tifo
- Bruselloz
- Miliyer tüberküloz
- Sıtma
- Sepsis
- Kala-azar
- Histoplasmozis
- Karaciğer aktinomikozu
- Karaciğer tüberkülozu

İnfiltratif Hepatomegaliler

- Karaciğer yağlanması

Karaciğer amiloidozu
Glikojen Depo Hastalıkları
Galaktozemi
Mukopolisakkaridozlar
Alfa-1 antitripsin eksikliği
Herediter tirosinemi
Pankreasın kistik fibrozu
Gaucher hastalığı
Niemann-Pick hastalığı

Infiltratif, Rejeneratif ve Dejeneratif Hepatomegaliler

Sirozlar

Kolestatik Hepatomegaliler

İntrahepatik kolestaz
Ekstrahepatik kolestaz

Soliter Hepatomegaliler

Karaciğer tümörleri (metastatik, primer)

Hepatoselüler karsinoma
Kolanjiokarsinoma
Hepatoblastomalar
Anjiosarkoma
Hemanjiomalar
Hepataselüler adenomalar
Fokal nodüler hiperplazi
Kolanjioma

Karaciğerin kistik hastalıkları
Hepatosteatozlar
Karaciğer abseleri (pyojenik, amip apseleri)
Karaciğer tüberkülozu
Karaciğer aktinomikozu
Karaciğer sifilizi
Karaciğer amiloidozu
AİDS (Edinsel immun yetersizlik sendromu)

ASİT
(Ascites)

Prof. Dr. Atilla ÖKTEN

Asit, Yunanca "Askos" kelimesinden orijinini alır ve torba anlamına gelir. Periton boşluğunda serbest sıvı toplanmasına asit (*ascites*) denir. Çok önemli ve sık rastlanan klinik bir bulgudur. Karnın fizik muayene ilkeleri asitli hastalar için de geçerlidir. Diffüz karın şişliğinin en sık rastlanan nedenlerinden biridir. İnspeksiyonla şu özellikler dikkati çeker. Karın diffüz olarak şiştir, yan akıntılar silinmiştir ve karın kurbağa karnı görünümünü almıştır. Asit fazla olduğunda karın oldukça şiş ve gergindir (*"Tense"* asit). Solunuma az katılır. Göbek platosu silinmiş, hatta göbek dışa doğru fırlamış olabilir (Göbek fıtığı). Göbek-ksifoid mesafesi uzamıştır ve göbek aşağıya doğru kaymıştır. Karın duvarında gerilmeden ötürü derialtı çatlamaları (verjetürler) görülebilir. Asit varlığını anlamanın en iyi yöntemi karın perküsyonudur. Karın perküsyonu ile normal şahıslarda timpanik bir ses alınır. Ksifoidden başlayarak yapılan ışınsal perküsyonla açıklığı yukarı bakan bir konkav matitenin alınması asiti gösterir. Karın yanlarında matitenin üst sınırı göbek hattına göre daha yukarıdadır. Diğer diffüz karın şişliği nedenlerinden olan over kisti, mesanenin idrarla aşırı dolu olduğu haller ve gebelikte ise matitenin üst sınırı konvekstir, yani açıklığı aşağı bakan bir matite sınırı söz konusudur. Asitin varlığı kanıtlandıktan sonra, yapılacak ikinci muayene asitin serbest olup, olmadığının saptanmasıdır. Bu husus iki yöntemle doğrulanır. Birincisi pozisyonla yer değiştiren matitenin varlığının gösterilmesidir. Bunun için, asit matitesine uyan bir matite alanı, özellikle karnın yanlarında, saptandıktan sonra bu matitenin hastanın pozisyonu ile yer değiştirip, değiştirmediğine bakılır. Karnın sağ yanında bir matite alanı saptanır, hastanın sol yanına yatması söylenir, biraz bekledikten sonra saptanan matite alanı tekrar perküte edilir. Mat ses yerini timpas sese bırakmışsa, yani sıvı yer değiştirmişse, asitin serbest olduğuna karar verilir. Aynı işlem sol taraftan da tekrarlanabilir. Bazan, özellikle peritonitis tüberkülozada, peritondaki yapışıklıklar nedeni ile asit serbest değildir ve matite yer yer tesbit edilebilir (dama tahtası matitesi). İkinci yöntem ise dalgalanma hissi (*sensation de flot*) ile asitin serbest olduğunun gösterilmesidir. Bunun için bir el ayası karnın bir tarafına yerleştirilir, diğer el ile karnın diğer tarafına fiskeler tarzında darbeler vurulur.

Bu darbelerin oluşturduğu dalgalanmalar, karnın diğer tarafına konan el ayasında hissedilir. Bu yöntem *"tense"* asitte oldukça yararlıdır. Asit az ise, ya hasta kendi elinin, ya da bir yardımcının elinin kenarı ile orta hatta karın duvarına hafifçe bastırması gerekir. Asit az olduğu takdirde. karın şişliği dikkati çekmeyebilir. Bu durumda, özellikle inguinal bölgelerin, çok iyi perküte edilmesi gerekir. İnguinal bölgelerde açıklığı yukarı bakan bir matite varlığı asiti düşündürmelidir. Asit çok az ise, inguinal bölgelerin perküsyonu ile matite alınamaz. Bu durumda asit varlığından şüphe ediliyorsa, hasta diz-dirsek pozisyonuna getirilerek göbek çevresi perküte edilir, matitenin alınması asit varlığını gösterir.

Asit varlığında, karaciğer, dalak veya bir kütlenin aranması için özel bir muayene usulü uygulanır. Karın palpasyonunda olduğu gibi yine inguinal bölgelerden başlamak üzere, karnın tüm bölgelerine el hareketleri ile küçük darbeler vurulur. Bu darbe sırasında sıvının itilmesi ile büyümüş bir organ veya yabancı kütle söz konusu ise, parmak uçları bunlara çarpar. Buna buz parçası belirtisi (*signe de glaçon*) adı verilir. Böylece büyümüş organ veya kütlenin sınırları ve nitelikleri saptanabilir. Asiti olan hastalarda karın oskültasyonu büyük bir önem taşımaz.

Asitin ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken diğer diffüz karın şişliği nedenleri meteorizm, pnömoperituan, over kisti, dolu mesane, hidronefroz, aşırı obezite ve karında oluşan diğer kistik hastalıklardır. Meteorizm de (bağırsaklarda gaz birikimi), ve pnömoperituan (periton boşluğunda hava birikimi) perküsyonla artmış bir timpanik ses alınır. İkisini ayırt etmede yararlı bilgi karaciğer perküsyonu ile sağlanabilir. Pnömoperituanda periton boşluğunda serbest hava bulunduğu için karaciğer matitesi kaybolmuştur. Halbuki, meteorizmde gaz gastro-intestinal boşlukta bulunduğu için, perküsyonla normal karaciğer matitesi alınır. Diffüz karın şişliğinin bir diğer nedeni olan over kistinde ise açıklığı aşağı bakan bir matite saptanır. Dolu mesanede yine açıklığı aşağı bakan bir matite bulunur. Göbeğe kadar çıkan mesaneyi (*globe vésicale*) tanımak kolaydır. Mesanenin palpasyonu ile idrar damlayabilir. Bir kateterle mesane boşaltılabilir, şişlik kaybolur. Çok genişlemiş bir hidronefroz da (üretero-pelvik bileşke darlığına bağlı) karında asimetrik şişme yapar. Lomber bölgede de kabarıklık yapmış olduğu inspeksiyonla fark edilebilir. Ayrıca, pankreasın gerçek veya psödokistleri, büyük hidatik kistler ve mezenter kistleri de diffüz karın şişliğine neden olabilirler.

Karnın fizik muayenesi dışında, asit varlığını veya yokluğunu saptamak için USden de yararlanılır. US ile saptanabilen en az asitik sıvı miktarının 100 mL olduğu bildirilmiştir.

Parasentez ve Asitik Sıvının Analizi

Asitin kesin varlığını ve niteliklerini belirlemek için periton ponksiyonu yapılır. Buna parasentez denir. Periton ponksiyonu genellikle soldan, göbek-

le spina iliaka anterior-superioru birleştiren hattın 1/3 dış noktasından yapılır. Parasentez komplikasyonu %1 in altındadır. Görülen komplikasyon ise karın duvarı hematomu olabilir. Bağırsak perforasyonları son derece nadirdir. 50-100 mL kadar asitik sıvı alınarak analizi yapılır. Alınan asitik sıvının niteliklerine göre transüda veya eksüda sıvı söz konusu olabilir. Klasik asitik sıvı ayırımı olan bu ayırım günümüzde önemini kaybetmiştir. Fakat, yine de kullanıldığı için özelliklerine değinilecektir. Asitik sıvının transüda veya eksüda olduğunu diyebilmek için sıvının, yoğunluk (dansite), protein miktarı, hücre sayısı ve Rivalta reaksiyonu açısından değerlendirilmesi gerekir. Asitik sıvının dansitesi 1.015, total proteini %2.5 g, hücre sayısı 300/mm^3 altında ise ve Rivalta reaksiyonu negatif ise, asitik sıvı *transüda*dır. Dansite 1.018, protein %2.5 g ve hücre sayısı 500/mm^{3}den fazla ise ve Rivalta reaksiyonu pozitif ise asitik sıvı eksüdadır.

Asitik Sıvının Makroskopik Görünümü

Asitik sıvı çoğunlukla berrak ve sarımtrak renktedir. Sarılıklı hastaların asitik sıvısı, bilirubinin serum düzeyine göre, koyu sarımtrak olabilir. Melas renkte koyu bir asitik sıvı biliyer perforasyon işaretidir. Bulanık asitik sıvı polimorf nüveli lökositlerin varlığını gösterir. Mutlak nötrofil sayısı 1000/mL altında ise sıvı çok az bulanıktır. 5000/mL nin üzerinde ise sıvı bulanık ve 50,000 mL nin üzerinde ise sıvı pürülan bir sıvıdır. Asitik sıvı kanlı olabilir. Eritrositlerin 10,000/mL sayısı pembemsi bir görünüm için sınır bir değerdir. Bunun üzerindeki sayılar, özellikle 20,000/mL, sıvıya kanlı bir görünüm verir. Traumatik olabileceği gibi çeşitli nedenlere de bağlı olabilir. Hepatoselüler karsinoma, carcinomatosis peritonei ve peritonitis tüberküloza başlıca nedenlerdir. Asitik sıvı süt gibi bir görünüm gösterebilir. Böyle sıvılarda trigliserid konsantrasyonu 200 mg/dL, hatta 1000 mg/dL nin üzerindedir. Pankreatik asitte, asitik sıvıdaki eritrositler pankreas enzimlerinin etkisi sonucu hemolize olduklarından, çay renginde görülebilir. Kanlı asit santrifüje edildiğinde, eritrositler alta çöker ve üst kısım renksiz olur. Hemorajik pankreatitte, oldukça koyu renkli (siyaha çalan) bir sıvı görünümü vardır. Habis melanomada da benzer bir görünüm vardır.

Asitik Sıvının Analizi

Asitik sıvının analizi, asitlerin ayırıcı tanısında son derece yararlıdır. Rutin araştırılması gereken analizler, hücre sayısı, total protein, albumin ve asitik sıvının kültürüdür. Lökosit sayısı için üst sınır 500/mL, polimorf nüveli lökosit için ise 250/mL dir. Asitik sıvının infeksiyonu, yüksek lökosit ve yüksek polimorf nüveli lökosit sayısının başlıca nedenidir. Spontan bakteriyel peritonit, asitik sıvının en sık görülen infeksiyonudur. Ayrıca, tüberküloz peritonit ve peritoneal karsinomatosisde de yüksek lökosit sayıları vardır, fakat polimorf nüveli lökosit yerine, lenfosit artışı hakimdir. Şilöz asitlerde de lökosit sayısı, lenfatiklerin rüptürü nedeniyle artabilir. Asitik sıvının total protein

konsan-trasyonu transüda ve eksüda asit ayırımında yıllarca kullanılmıştır. Son yıllarda %2.5 g dan fazla total protein konsantrasyonunun, eksüda asit saptanmasında %56 oranında doğru olduğunu gösterilmiştir. Bu nedenle, eksüda-transüda kavramı bir sorun olarak karsımıza çıkar. Yine, total protein konsantrasyonu spontan bakteriyel peritonite eğilimi saptamada (1g/dL den az ise eğilim fazla) ve sekonder bakteriyel peritoniten ayırıcı tanıda yararlı olabilir. Sekonder bakteriyel peritonitte, total protein konsantrasyonu 1 g/dL den fazladır. Ayrıca, laktat dehidrojenaz düzeyi serumdaki düzeyinden yüksek ve glükoz düzeyi 50 mg/dL nin altındadır. Polimikrobiyal bir infeksiyondur. Serum-asit albumin farkı, asitik sıvı analizinin önemli parametrelerinden biridir. Serum-asit arasındaki onkotik basınç farkını yansıtan en iyi parametredir. Asitin portal hipertansiyonla ilişkisinin belirlenmesinde önemli bir kriter olduğu vurgulanmıştır. Bu farkın 1.1 g/dL den fazla olması, portal hipertansiyonu, az olması ise portal hipertansiyonun yokluğunu gösterir. Bunun doğruluk oranı %97 dolayındadır. Bu kritere dayanarak, asitler portal hipertansiyona bağlı ve bağlı olmayanlar diye iki gruba ayrılabilir. Son yıllarda asitik sıvının kan kültür şişelerine yatak başı inokülasyonunun duyarlılığının %85 oranında olduğu saptanmıştır. Halbuki konvansiyonel yöntemlerle kültür pozitifliği %50yi geçmemektedir.

Asitik sıvının analizinde ihtiyari bakılması gereken incelemeler ise glükoz laktat dehidrojenaz, amilaz ve Gram boyamalarıdır. Asitik sıvının glükoz konsantrasyonu serum glükoz konsantrasyonuna benzer. Ancak, asitik sıvıda bulunan lökositler veya bakteriler tarafından kullanılırsa glükoz konsantrasyonu azalır (sekonder bakteriyel peritonitte glükoz konsantrasyonun azaldığı gibi). Asitik sıvının amilaz konsantrasyonu pankreatik asit ve peritoneal kaviteye bağırsak perforasyonlarının tanısında yararlı olabilir. Pankreatik asitlerde, asitik sıvı amilaz konsantrasyonu 2000 1000 IU/Ldir. Asitik sıvı/serum oranı ise 5 civarındadır. Asitik sıvının Gram boyası asitik sıvıya bağırsak perforasyonunu ayırt etmede yararlı olabilir. Spontan bakteriyel peritonitte bakterileri göstermede tanı değeri %10 civarındadır. Ayrıca, asitik sıvıda tüberküloz basili araması ve sitolojik tetkiklerde yapılabilir. Yine, pH, laktat konsantrasyonu, kolesterol ve fibronektine bakılabilir.

Asit Patogenezi

A – *Portal hipertansiyona bağlı asitlerde* patogenez çok karmaşıktır. Çeşitli görüşler (underfilling veya overfilling teori) ileri sürülmüştür. Sonuçta, portal hipertansiyona bağlı asitlerde aşağıdaki faktörlerin rol oynadığı belirlenmiştir.

1. Karaciğer hastalığı nedeniyle albumin sentezinin azalması sonucu plazma onkotik basıncında azalma, 2. Karaciğer içi vasküler yapının obstrüksiyonu sonucu portal hipertansiyon oluşması, 3. Karaciğer lenf drenajının bozulması ve karaciğerde lenf yapımının artması, 4. Effektif plazma volümü-

nün azalması sonucu volüm reseptörlerinin uyarılması (Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi, sempatik sinir sistemi, renal prostaglandinler, antidiüretik hormon, kallikrein-kinin sistemi, atrial natriüretik hormonu etkiler) ve sonuçta sodyum retansiyonu oluşur, 5. Peritonun kapiller membran değişiklikleri.

B – *Portal hipertansiyona bağlı olmayan asitlerde* patogenez nedenlere göre değişiklikler gösterir. Peritoneal karsinomatosisde, peritonun tümör hücreleri ile infiltrasyonu sonucu proteinli bir sıvının eksüdasyonu söz konusudur. Habis tümörlere bağlı şilö asitler, tümörlerin lenf nodüllerini infiltre etmelerine ve lenfatiklerin rüptürüne bağlıdır. Yüksek debili ve düşük debili kalp yetersizliklerinde de asit oluşur. Yüksek debili kalp yetersizliğinde, periferik vasküler direncin azalması tuz ve su retansiyonunu başlatır. Düşük debili kalp yetersizliklerinde ise, kalp debisinin azalması ilk olaydır. Sonuçta, her iki durumda da, effektif kan volümü azalıp, devreye renin-anjiotensin, aldosteron sistemi, ADH, ve sempatik sinir sistemi girer. Renal vazokonstriksiyon sonucu, tuz ve su retansiyonu oluşur.

Peritoneal tüberkülozda da, tıpkı peritoneal karsinomatosiste olduğu gibi, yaygın tüberküllere bağlı olarak proteinli bir sıvının eksüdasyonu söz konusudur.

Pankreatit ve biliyer sızmalara bağlı asitlerde olay bu sızmalara ve peritonun şimik irritasyonunu bağlı olabilir.

Nefrotik sendromda da asit oluşur. Bunun patogenezinde hipoproteinemi ve idrarla aşırı proetin kaybına bağlı olarak effektif volüm azalmasının rol oynadığı ileri sürülmüştür. Volüm reseptörlerinin uyarılması sonucu ADH, renin-anjiotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemi aktive olur, sonuçta tuz ve su birikimi görülür.

ASİT NEDENLERİ

Asitlerin ayırıcı tanısında klinik bulgularla yetinmemeli, mümkün olan her vakada parasentez yapmalı ve asitik sıvının nitelikleri incelenmelidir. Asit nedenleri portal hipertansiyona bağlı (transüda) ve portal hipertansiyona bağlı olmayan (eksüda) olmak üzere iki gruba ayrılarak ele alınacaktır.

Portal Hipertansiyona Bağlı (Transüda) Asit Nedenleri

Portal hipertansiyonun başlıca fizik muayene bulguları splenomegali, portal tipte kollateral dolaşım ve asittir. Özellikle, postsinusoidal portal hipertansiyonda (intrahepatik ve ekstra hepatik) asit vardır. Presinusoidal portal hipertansiyonda (intrahepatik ve ekstrahepatik) genel anlamda asit söz konusu değildir. İlave faktörlerle geçici asit oluşabilir. Örneğin, bir portal ven trombozunda asit yoktur, fakat, özofagus varis kanaması sonucu geçici asit oluşabilir. Çünkü, sadece portal hipertansiyon asit oluşumu için yeterli bir

neden değildir. Portal hipertansiyona bağlı asit söz konusu ise, şu hastalıklar düşünülmelidir.

Karaciğer Sirozu

Portal hipertansiyonun başlıca nedeni karaciğer sirozudur. Karaciğer sirozu en sık rastlanan asit nedenidir. Yapılan bir çalışmada, asit nedenleri arasında karaciğer sirozunun %69 oranında rol oynadığı saptanmıştır. Asitli hastaların %5 inde asit oluşumundan iki sebep sorumlu tutulabilir. Karaciğer sirozunda asit nedeni olarak siroz dışında, peritoneal karsinomatoz, peritonitis tüberküloza ve hepatoselüler karsinoma rol oynayabilir. Böyle asitlere mikst asit adı verilir. Karaciğer sirozunda "tense" asite rağmen bacaklarda ödem ve nefes darlığı yoktur. Hastada, karaciğer sirozunun hepatoselüler yetersizlik bulguları (arteryel örümcek, palmer eritem, jinekomasti, tımak değişiklikleri, vb.) bulunabilir. Detaylı bilgi için hepatogemaliler bölümüne bakılması).

Budd-Chiari Sendromu (Hepatik Venlerin Tıkanması)

Akut, subakut ve kronik olarak gelişebilir. Çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Asit, hepatomegali ve karın ağrısı başlıca bulguları oluşturur. Asit aniden birikir, karaciğer kısa sürede büyür ve ağrılıdır. "*Tense*" asite rağmen boyunda venöz dolgunluk yoktur. Genelde prognoz iyi değildir.

Hepatik Venüllerin Tıkayıcı Hastalığı (Veno-Okluzif Hastalık-VOD)

Terminal hepatik venüllerin (santral venlerin) tıkayıcı hastalığıdır. Budd-Chiari sendromu ile karıştırılabilir. Ayırıcı tanıda, karaciğer ponksiyon biyopsisi, hepatik ven kateterizasyonu ve kavografi yararlı bilgiler bağlar. Karaciğer dışı ana hepatik venlerin açık olduğu ve tıkanmanın terminal hepatik venül veya sublobüler venlerde olduğu gösterilir.

Akut Alkolik Hepatit

Alkolik hepatit, karaciğer yağlanmasına benzeyen oldukça hafif bir klinik tablodan, hepatoselüler yetersizliğin hakim olduğu ve hayatı tehdit eden tabloya kadar değişen bir klinik tablo gösterebilir. Ağır formlarda, ateş, sarılık, asit ve diğer hepatoselüler yetersizlik bulguları ve üzerinde üfürüm duyulabilen oldukça büyük, sert bir hepatomegali bulunabilir. Birlikte hepatik ensefalopati bulgularının bulunması prognozun ağır olduğunu gösterir.

Subfülminan Hepatik Yetersizlik

Çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Ülkemizde başlıca nedeni, viral hepatitlerdir. Sebat eden sarılık, asit, ödem, hepatomegali, hepatoselüler yetersizlik bulguları ve hepatik ensefalopati, başlıca klinik bulguları oluşturur. Bu tablo bilinmediği takdirde, sirozla karıştırılabilir. Sağlam bir şahısta, 1-3 ay içinde hızla bu tablonun gelişmesi subfülminan yetersizliği akla getirmelidir. Bu süre içinde ölümle sonuçlanabileceği gibi, 1-3 yıl içinde siroz gelişebilir.

Konjestif Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliğine bağlı asit, günümüzde seyrek rastlanan bir bulgudur. Tüm asit nedenlerinin %5 ini oluşturur. Asit, çok kez ödemden sonra görülür. Ayrıca, venöz dolgunluk, siyanoz ve konjestif hepatomegali diğer önemli bulgularını oluşturur. Asite neden olan başlıca kalp hastalıkları, mitral darlığı, triküspid darlığı veya yetersizliği, kardiomiyopatiler ve kor pulmonaledir.

Konstriktif Perikardit

Konstriktif perikarditte (*Pick hastalığı*) asit erken bir bulgudur. "*Tense*" asite rastlanabilir. Asitle birlikte, konjestif nitelikte büyük bir hepatomegali vardır. Boyun venleri dolgundur ve pulsatil değildir. Radyolojik incelemede, kalp gölgesi çevresinde kalsifikasyon görülebilir. Bulunduğu zaman çok değerli olan bir bulgu da üçüncü sesin varlığıdır.

Miksödem

Letarji, depresiyon, kilo artması, derinin kaba, sert ve ödemli görünümü, saçların ve kaşların dökülmesi, kabızlık, soğuğa direncin azalması gibi hipotiroidi belirti ve bulguları yanında asit de oluşabilir. Bu asit, yüksek albumin gradientli, yani portal hipertansiyona bağlı (transüda asit) asit özellikleri gösterir. Asitin miksödemdeki kalp yetersizliği nedeniyle oluştuğu kabul edilmektedir.

Portal Hipertansiyona Bağlı Olmayan (Eksüda) Asit Nedenleri

Bu gruptaki asitlerde serum-asit albumin farkı 1.1 g/dL den fazladır. Düşük albumin gradientil asit de denir. Başlıca nedenleri şunlardır.

Peritoneal Karsinomatosis (Carcinomatosis Peritonei)

Seyrek görülür ve tüm asit nedenlerinin %12sini oluşturur. Periton, karın içi organ tümörlerinin mutad yayılma yeridir. Karaciğerden sonra metastatik tutulmanın en sık görüldüğü yerdir. Karın şişliği, asit ve bazen ağrı ile kendini belli eder. Asit çok hızlı toplanır, karın gergin ve ağrılıdır. Asit, eksüda nitelikli ve bazen hemorajiktir. Yaşlı bir hastada kanlı asit, periton kanserini düşündürmelidir. Tümör sindirim kanalında, karaciğerde, safra yollarında, pankreasta bulunabildiği gibi, kadınlarda genital organlarda (özellikle overlerde) da bulunabilir. Hodgkinde ve habis lenfomalarda da asit oluşabilir. Mide kanserli kadın hastalarda overlere metastaz, pelviste tümöral kütle ve hemorajik asit bulunabilir. Buna ***Krukenberg tümörü*** denir. Sitoloji tanıda çok yardımcıdır. Kesin tanı için laparoskopi ve laparoskopik biyopsi gerekir.

Ayrıca, peritonu örten mesotel hücrelerinden orijinini alan habis mesoteliomalara da rastlanabilir. Bunlar sık görülmeyen ve asbest ile uğraşanlarda daha fazla rastlanan tümörlerdir. Erkeklerde ve 50 yaşın üzerinde daha sık görülür. Karında ağrı, iştahsızlık, kilo kaybı ve asit klinik belirti ve bulguları

oluşturur. Tüm peritonu tutar, kütle oluşumu ve ileusa sebep olabilir. Kesin tanı için laparoskopi ve laparoskopik biyopsi gerekir. Psödomiksoma peritonei periton boşluğunun tamamen koyu, yapışkan ve şeffaf bir madde ile dolması ve şişmesi ile karakterizedir. Müsin tabiatlı bu madde over ve apendiksin kistadomu veya over, bağırsak ve safra yollarının müsinöz adenokarsinomalarının peritona yayılması sonucu ortaya çıkar.

Peritoneal Tüberküloz

Hasta 40 yaşın altında ise, eksüda karakterinde asit ve ateş söz konusu ise, ister tüberküloz anamnezi olsun, ister olmasın, özellikle ülkemizde, öncelikle peritonitis tüberkülozayı düşünmek gerekir. İnfeksiyon, kan yolu ile yayılma sonucu meydana gelebileceği gibi, mezanter lenf düğümlerinin veya tuba uterinaya yerleşmiş hastalığın peritona yayılması sonucu da oluşabilir. Palpasyonda karın duyarlılığı, sıvı ve ele gelen kütleler dikkati çeker. Nonspesifik peritonit. peritoneal karsinomatosis ve karaciğer sirozu ile ayırıcı tanıya girer. Kesin tanı, laparoskopi ve laparoskopik biyopsi ile konabilir. PPD pozitifliği tanıda yardımcı olabilir.

Pankreatik Asit

Pankreatik asite akut veya kronik pankreatitin komplikasyonu olarak rastlanır. Pankreatik kanal rüptürü veya psödokistin rüptürü sonucu pankreatik asit oluşur. Pankreatik asit bakteriyel infeksiyonla komplike olabilir. Bu kombinasyon sıklıkla yanlış tanıya ve ölüme neden olur. Asitik sıvının amilaz düzeyi oldukça yüksektir. Amilaz konsantrasyonu 2000 1000 lu/L kadardır.

Biliyer Asit

Safrakesesi veya safra yollarının rüptürü sonucu peritonda patolojik bir sıvı birikimi söz konusudur. Koyu safra ile boyalı bir asitik sıvı dikkati çeker. Asitik sıvı bilirubin düzeyinin 6 mg/dL üzerinde olması veya serum bilirubin seviyesinden yüksek olması biliyer asiti düşündürmelidir.

Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendromda başlıca bulgular masif proteinüri. hipoproteinemi, anazarka (ödem ve asit), hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemidir. Asitik sıvının transüda. yani düşük albumin gradientli olduğu dikkati çeker. Nefrotik sendromu ve asiti olan çocuklarda pnömokoksik peritonit komplikasyonu görülebilir. Karın ağrıları ile birlikte ateş vardır. Hemodializ uygulanan hastalarda da, henüz nedeni iyi anlaşılmayan. asit oluşabilir. Buna "***nefrojen dializ asiti***" adı verilir. Yapılan dikkatli araştırmalarla bunların bir kısmında kronik karaciğer hastalığının varlığı saptanmıştır.

Ayrıca, genç kadınlarda ateş ve nötrositik asit karşısında klamidia peritonitini de düşünmek gerekir. Günümüzün ***Fitz-Hugh-Curtis sendromu*** olarak kabul edilir. Yine. kollajen doku hastalıklarında da asite rastlanabilir.

Hemoperitoneum

Dış gebelik rüptüründe, karaciğer adenomalarının ve hepatoselüler karsinomaların rüptüründe ve traumalarda da periton boşluğunda kan birikimi dikkati çekebilir.

ASİT KOMPLİKASYONLARI

Başlıca komplikasyonlar, spontan asit infeksiyonları, sekonder bakteriyel peritonit ve abdominal hemilerdir.

Spontan Asit İnfeksiyonu

Karın içinde cerrahi olarak tedavi edilebilir bir infeksiyon odağının yokluğunda meydana gelen asit infeksiyonuna spontan asit infeksiyonu denir. Asitik sıvının lökosit, polimorf nüveli lökosit (pnl) sayısı ve kültürüne dayanılarak, spontan asit infeksiyonları üç gruba ayrılabilir.

1. ***Spontan bakteriyel peritonit***: Spontan asit infeksiyonunun prototipini oluşturur. Tanı için a) lökosit sayısı 500/mL, pnl sayısı 250/mL den fazla olmalı. b) asitik sıvıdan kültüründe bakteri üremeli.

2. ***Monomikrobik, non nötrositik bakterasit***: Tanı için a) lökosit sayısı 500/mL; pnl sayısı 250/mL den az olmalı, b) pozitif asitik sıvı kültürü yeterli.

3. ***Kültür negatif, nötrositik asit***: Tanı için a) lökosit sayısı 500/mL, pnl sayısı 250/mL den fazla olmalı, b) asitik sıvı kültüründe bakteri üremeli, c) son yedi gün antibiotik kullanılmamış olmalı, d) asitik sıvı pnl sayısını arttıran diğer sebeplerin (tüberküloz peritonit, peritoneal karsinomatozis, pankreatit gibi) bulunmamalı.

Spontan asit infeksiyonları karaciğer sirozlu, subfulminan karaciğer yetersizlikli ve nefrotik sendromlu vakalarda görülebilir. Karaciğer sirozunun prognozu ciddi ve ağır bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir. Görülme oranı %10-25 dir. Spontan bakteriyel peritonitte en sık görülen klinik belirti ve bulgular ateş, karın ağrısı ve karında hassasiyettir. Değişik derecelerde hepatik ensefalopati, bağırsak seslerinde azalma ve hipotansiyon bulunabilir. Tanı için asitik sıvı analizi gerekir. Serum-asit albumin farkı 1.1 g/dL den fazladır (yüksek albumin gradientli). Asitik sıvı kültürü için konvansiyonel kültür yöntemleri başarılı değildir. Kan kültür şişelerine, yatak başı en az 10 mL asitik sıvı inokülasyonu ile % 93e varan başarılı sonuçlar alınmıştır. Gram yöntemi ile boyamada bakterinin saptanabilmesi için gereken eşik bakteri konsantrasyonu 10,000/mL dir. Genelde hemokültür ve asitik sıvı kültürünün bakteri florası, birbirinin aynıdır. Etkin bakterilerin %74 i enterik, %26 sı bağırsak dışı orijinlidir.

Sekonder Bakteriyel Peritonit

Tanı için a) pozitif asitik sıvı kültürü (birden fazla bakteri cinsi), b) pnl sayısı 250/mL den fazla, c) karın icinde cerrahi olarak tedavi edilebilir bir in-

feksiyon odağının varlığı (bağırsak perforasyonu, perirenal abse) gereklidir. Fizik muayene bulguları spontan ve sekonder bakteriyel peritonit ayırıcı tanısında yetersizdir. Ayırıcı tanı için en değerli ipuçları asitik sıvı analizi, görüntüleme yöntemleri ve tedavi ile tekrarlanan parasentez ile sağlanabilir. Asit analizinde a) total protein 1 g/dL den fazla, b) asitik sıvıda glükoz 50 mg/dL den az ve c) asitik sıvı LDH düzeyi normal serum seviyesinden fazla ise, sekonder bakteriyel peritonit söz konusudur. Ayakta direkt karın radyogramında diafragmalar altında serbest hava görülmesi, sindirim kanalının baryumlu radyogramlarında kontrast maddenin dışarı kaçtığının tespiti, perforasyona bağlı sekonder bakteriyel peritonit tanısını koydurur ve laparotomiyi gerektirir. Asit bilirubini 6 mg/dL den fazla ise, yani safralı asitik sıvı varlığında, biliyer perforasyon söz konusudur. Sekonder bakteriyel peritonitte, asitik sıvı kültüründe ve Gram boyasında genellikle birden fazla bakteri saptanabilir. Özellikle, polimikrobiyal asit infeksiyonlu bir hastada anaerob bakterilerin izole edilmesi, perforasyon peritonitini düşündürmelidir.

Abdominal Herniler

Asitli hastalarda abdominal herni sık görülür. Başlıca lokalizasyonları umbilikal, insizyonel ve inguinal bölgelerdir. Umbilikal hernilere asitli karaciğer sirozunda %17 oranında rastlandığı bildirilmiştir.

ÖZET

ASİTLER

Asitin Fizik Muayenesi

Asitik Sıvının Analizi

Asit Patogenezi

Portal Hipertansiyona Bağlı (Transüda) Asit Nedenleri

1. Karaciğer sirozu
2. Budd-Chiari sendromu
3. Veno-okluzif hastalık
4. Akut alkolik hepatit
5. Subfulminan hepatik yetersizlik
6. Konjestif kalp yetersizliği
7. Konstriktif perikardit
8. Miksödem

Portal Hipertansiyona Bağlı Olmayan (Eksüda) Asit Nedenleri

1. Peritoneal karsinomatosis
2. Peritoneal tüberküloz
3. Pankreatik asit
4. Biliyer asit
5. Nefrotik sendrom
6. Hemoperitoneum

Asitin Komplikasyonları

1. Spontan asit infeksiyonları
2. Sekonder bakteriyel peritonit
3. Abdominal herniler

BÖLÜM VIII
ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI

BÖBREĞİN YAPISI, FONKSİYONLARI VE ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVEN

I. BÖBREĞİN YAPISI

A) BÖBREĞİN ANATOMİSİ

Böbrekler lomber vertebraların her iki yanında, retroperitoneal olarak yerleşmiş organlardır. Birbirine daha yakın olan üst kutupları 12. torakal, daha uzak olan alt kutupları ise 3. lomber vertebra hizasındadır. Karaciğer ile komşuluğundan dolayı, sağ böbrek 1-2 cm daha aşağıdadır. Normal erişkin böbreğinin uzunluğu 12 cm (yaklaşık 3 lomber vertebra), eni 6 cm, kalınlığı 3 cm'dir. Bir böbreğin ağırlığı 130 ile 170 g arasında değişir.

Böbrek parenkiması kolay soyulan ince fibröz bir kapsül ile örtülüdür. Bu kapsülün üzerinde ***perinefrik yağ***, onun da üzerinde areolar bir zar (Gerota fasyası) vardır. Gerota fasyasının etrafında ***paranefrik yağ*** dokusu bulunur.

Böbreğin uzunlamasına kesitinde iki bölüm görülür: 1. Korteks, 2. Medulla (Şekil VIII.1).

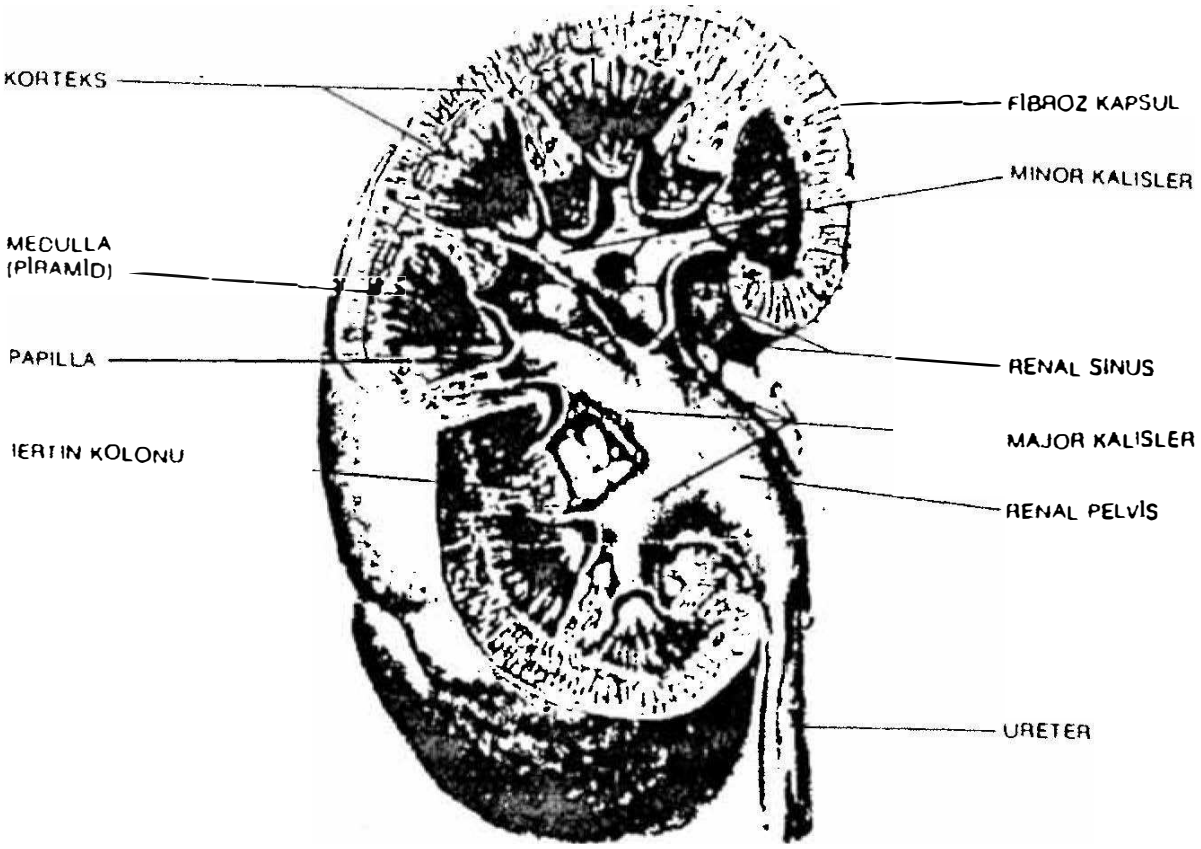
Korteks, böbreğin çevresinde, dış kısmındadır ve kalınlığı yaklaşık 1 cm'dir. Korteks dokusu, medullada ila (piramidler arasında), Bertin kolonları adı ile pelvis renalise doğru uzanır. Kortekste glomeruller, proksimal ve distal tubulusların ve Henle kulplarının bir bölümü yer alır.

Medulla böbreğin iç kısmında bulunur; uzunluğu 1.5 cm ve taban genişliği 0.5 cm olan 12-18 adet piramid'den meydana gelir. Piramidlerin tabanı kortekse dayanır; tepesi ise papilla adını alarak bir ***minör kaliks*** içerisine doğru çıkıntı yapar. Her bir papillanın tepesinde 15 veya daha fazla sayıda kollektör kanal deliği vardır. İdrar, bu deliklerden minör kalikslere ve pelvise boşalır. Medullada kollektör borular, Henle kulpları ve vasa rektalar vardır.

İki ile 4 minör kaliksin birleşmesi ile bir *major kaliks* meydana gelir. Genellikle 3 tane olan major kaliksler de birleşmesiyle, 10 - 11 mL hacmin-

deki *renal pelvis* oluşur. Pelvis, böbreğin konkav olan medialindeki bir aralıktan (hilus) dışarı çıkarak *üreter*'e dönüşür. Böbrek hilusunda, ayrıca, *renal arter*, *renal ven*, *lenfatikler* ve *sinir pleksusu* vardır.

Böbreğin pelvisi, damarları, lenfatik ve sinirleri bir miktar yağ dokusu ile birlikte renal sinus adı verilen, böbrek içerisindeki bir boşlukta yerleşmiştir (Şekil VIII.1).



Şekil VIII.1. Böbreğin değişik kesitlerde makroskopik görünümü. (Netter FH: Kidneys, Ureters and Urinary Bladder. 1979. The Ciba Collection of Medical Illustrations. Volume 6'dan değiştirilerek).

B. BÖBREĞİN KANLANMASI

Böbrekler aortadan ayrılan renal arter'ler ile kanlanır. Renal arterler hilusa gelince ön ve arka iki dala ayrılır. Ön dal, böbrek pelvisinin önünde seyrederken 4 segmental dal verir: Apikal, üst, orta ve alt. Bu arterler aynı isimdeki segmentleri kanlandırır. Arka dal ise pelvisin arkasında seyreder; genellikle posterior segmenti, bazen de apikal segmenti kanlandırır. *Segmental arter*'ler Bertin kolonlarına girince *interlober arter*'ler, piramidlerin tabanında da arkuat arter'ler adını alır. Arkuat arterlerden kortekse doğru dik olarak *interlobüler arteriyol*'ler çıkar; bunlardan *afferent arteriyol*'ler ayrılır. Afferent arteriyoller glomerul kapiler yumağı'nı oluşturduktan sonra, *efferent arteriyol*'ler ile devam eder. Efferent arteriyoller kortikal glomerullerde peritubuler kapiler yumağı yapar; jukstameduller glomerullerde ise, iki

dala ayrılır. Dallardan biri peritubuler kapilerlere dönüşür, diğeri ***vasa rekta spuria***'yı oluşturur. Bu damarlar Henle kulpu etrafında dallanır ve medullayı besler. Peritubuler kapilerler kortekste ***interlobuler ven***'lere, daha sonra da arkuat ven'lere; *medullada* ise, ***vena rekta***'lar ile doğrudan arkuat venlere açılır. Sonra sırasıyla ***interlober, segmental, renal vena***'lar aracılığıyla *vena cava inferior*'a gelen kan, sistemik venöz dolaşıma katılır.

Böbreğe gelen kanın %75 i kortekse, %25 i medullaya gider. Bu kanın ancak %1 i papillaya ulaşabilmektedir. Glomerule kanı getiren ve götüren damarların arteriyol karakterinde olması, glomerul içi hidrostatik basıncın ve böbrek kan akımının sistemik kan basıncından oldukça az etkilenmesine yol açar. Efferent arteriyolün konstriksiyonu ve dilatasyonu ile glomerul kapilerleri içindeki basınç hızla ve kolaylıkla değiştirilebilmektedir. Bu nedenle, sistemik kan basıncı 80 ile 180 mmHg arasında değişse bile, otoregülasyon ile böbrek kan akımı değerleri aynı düzeyde tutulur.

C) BÖBREĞİN HİSTOLOJİSİ

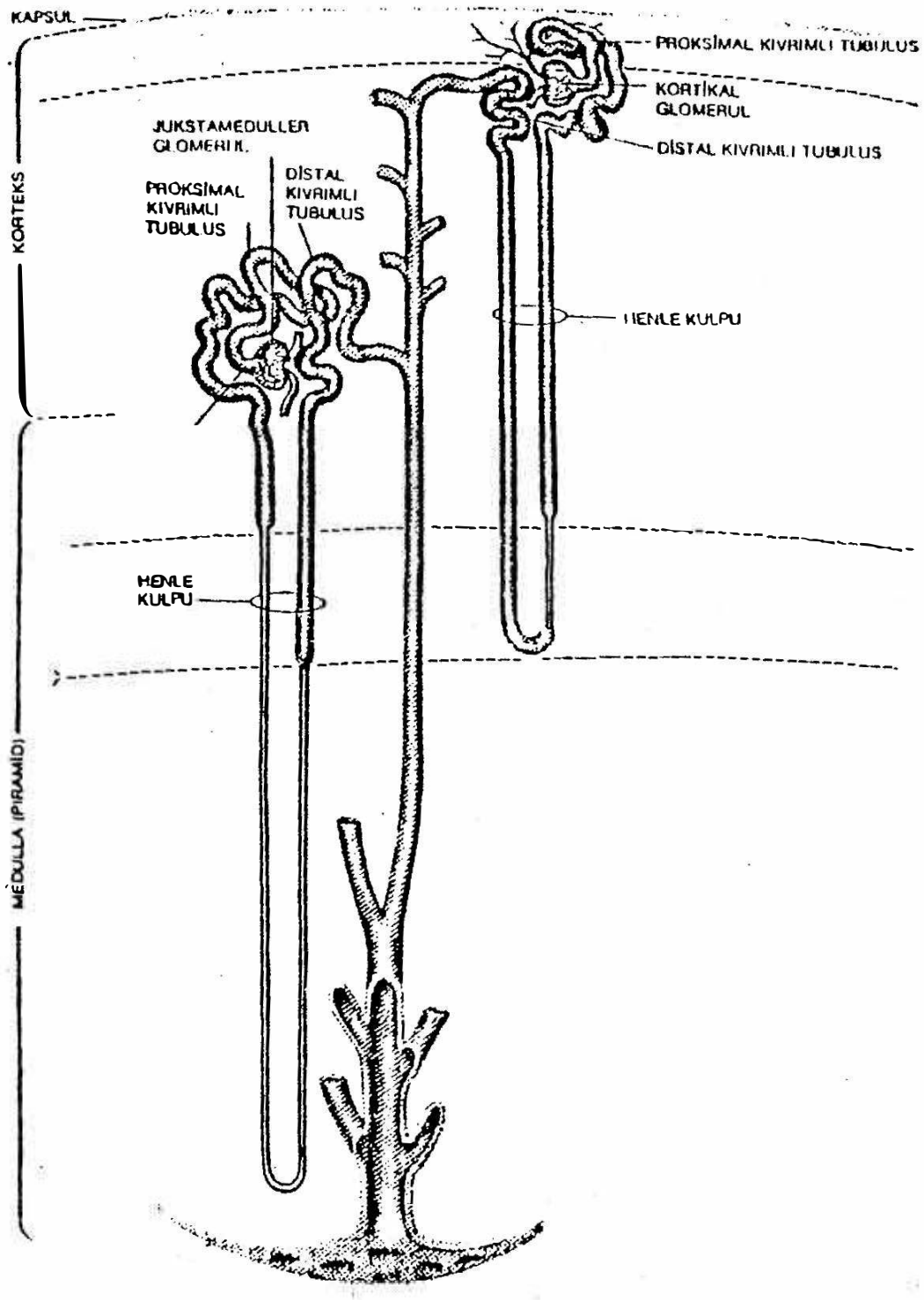
NEFRON

Nefron, böbreğin fonksiyonel ünitesidir. Her bir böbrekte yaklaşık 1,200,000 tane nefron vardır. Nefron, 1.***Glomerul***, 2.***Tubuluslar*** (proksimal tubulus, Henle kulpu, distal tubulus ve toplayıcı kanallar)'dan oluşur./Glomeruller, proksimal ve distal tubulusun kıvrımlı kısımları kortekste; proksimal ve distal tubulusların düz kısımları ile Henle kulpu ve kollektör kanallar medullada bulunur. Nefronların %85 i korteksin dış kısmında (***kortikal nefron***); %15 i ise medullaya yakın kısımda (***jukstameduller nefron***) yer alır (Şekil VIII.2).

1. Glomerul

Glomerul, afferent arteriyolden kaynaklanan bir kapiler yumağıdır. Afferent arteriyol, glomerule damar kutbundan girer ve 4 ile 8 dala ayrılır. Bu kapilerler birbirleri ile birleşerek, kendi aralarında çok sayıda anastomozlar yapar; sonunda tüm dallar bir araya gelerek efferent arteriyolü oluşturur ve yine damar kutbundan glomerulu terk eder (Şekil VIII.3). Afferent arteriyolden ayrılan her dal ve onun yaptığı kapiler yumağı, ortasındaki mesangium ile birlikte bir ***glomerul lobülü***'nü veya ***segmenti***'ni oluşturur. İki böbrekteki glomerullerin toplam damar yüzeyi 1.5 m^2'dir.

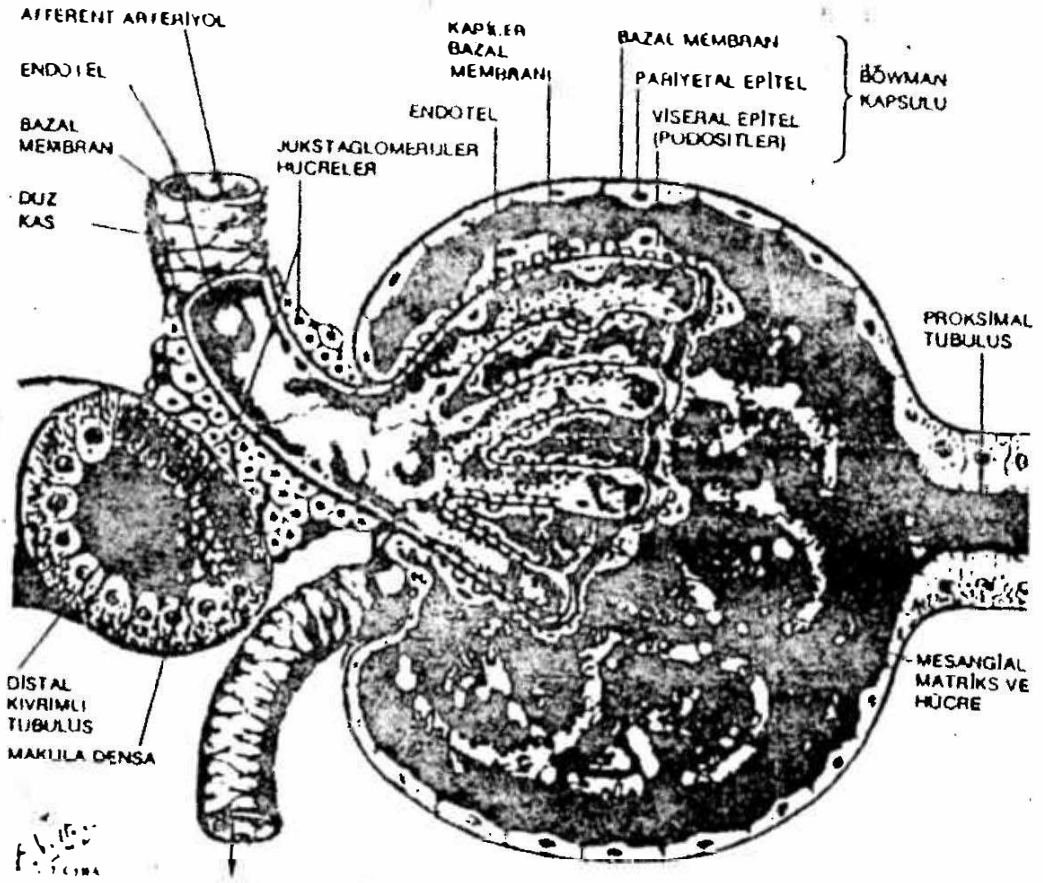
Glomerul kapiler duvarı, endotel hücrelerinden ve bunun altındaki glomerul bazal membranından oluşur. Bazal membran kollajen benzeri bir proteinden ve sialik asidten zengin bir glikoproteinden yapılmıştır, 3 tabakası vardır: ***Lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara externa.*** Glomerul kapilerlerinin mesangiuma bakan tarafında bazal membran yoktur.



Şekil VIII.2. Kortikal ve jukstamedüller nefronların şematik görünümü. (Netter FH: Kidneys Ureters and Urinary Bladder. 1979. The Ciba Collection of Medical Illustrations. Volume 6'dan değiştirilerek).

Glomerul kapiler yumağının etrafında pariyetal ve viseral yaprakların çevrelediği Bowman boşluğu bulunur. Bu boşluğun pariyetal yaprağı tek sıralı yassı epitel hücrelerinden meydana gelir. Viseral yaprak ise, viseral epitel hücrelerinden (*podosit*) oluşur. Podositlerin gövdesinden çıkan ayaksı çı-

kıntılar (*pedicel*), glomerul kapileri bazal membranı üzerine oturur (Şekil VIII.3). Pedicellerin arasında çok dar bir aralık (*slit pore*) ve bu aralığı döşeyen çok ince bir membran vardır.



Şekil VIII.3. Glomerulun ve jukstaglomerüler aparatüsün histolojik görüşümü. (Netter FH: Kidneys, Ureters and Urinary Bladder. 1979. The Ciba Collection of Medical Illustrations. Volume 6'dan değiştirilerek).

Endotel hücresi, bazal membran ve podositlerden oluşan üçlü yapı süzme membranı'nı meydana getirir. Bu membran ince delikli bir süzgeç görevi yapar; glomerüler filtrat oluşurken kanın şekilli elemanlarının ve molekül ağırlığı 70,000 daltonun üzerinde olan maddelerin Bowman boşluğuna geçişine engel olur. Süzme membranı (-) yüklü olduğu için, dolaşımdaki (-) yüklü molekülleri iterek, filtre olmalarına büyük ölçüde engel olur.

Mesangium, glomerul lobüllerinin ortasındaki kısımdır. Fagositik özelliği olan mesangial hücreler'den ve tip IV, tip V kolajen, fibronektin, *laminin*, heparin sülfat ve kondroitin sülfat proteoglikanlarını içeren kompleks bir ekstrasellüler ara maddeden (***mesangial matrikes***) meydana gelmiştir.

2. Tubuluslar

Tubuluslar, değişik anatomik ve fonksiyonel segmentlerin birleşmesinden oluşan tubuler yapılardır. Transport (reabsorbsiyon ve sekresyon) gö-

revlerini yaparak, bir günde ortalama 180 litre olan glomeruler filtratı, yaklaşık 1 litre civarındaki idrar haline dönüştürürler. Tubuluslar, Bowman boşluğundan başlar, böbrek pelvisinde sonlanır; başlıca bölümleri şunlardır: ***Proksimal tubulus*** (kıvrımlı ve düz kısım), ***Henle kulpu, distal tubulus*** (düz ve kıvrımlı kısım), ***kortikal kollektör tubulus ve meduller kollektör kanal*** (Şekil VIII.2).

Proksimal tubulus: Tubulusun en uzun kısmıdır. Silindirik tipteki hücrelerinin yüzeyinde çok sayıda mikrovillus ile glükoz ve amino asidlerin emiliminde rol oynayan enzimler vardır. Hücreler, yanlarından uzanan lateral çıkıntılarla birbirlerinin içine kenetlenir. Kıvrımlı kısım kortekste, düz kısım ise, hem korteks hem de medullada seyreder.

Henle kulpu: Şekli bir firketeyi andırır. Proksimal tubulusun düz kısmının bir bölümü, ince kısımlar ve distal tubulusun düz kısmının bir bölümünden oluşur. İnce kısımların epiteli yassıdır; mikrovillusları hemen hiç yoktur. Jukstameduller nefronların Henle kulpları uzun, kortikal nefronlarınki kısadır.

Distal tubulus: Proksimal tubulustan daha kısadır. Hücreleri daha basık ve mikrovillusları daha az sayıdadır. Distal tubulusun, kortekste, kendi glomerulunun damar kutbuna dokunan bölümündeki hücreleri ince uzundur ve nüveleri birbirine yakındır (***makula densa***).

Toplayıcı kanallar: Kortikal nefronların distal tubulusları ***kollektör tubuluslar***'a ve daha sonra ***kollektör kanallar***'a açılır. Jukstameduller nefronların distal tubuluslarının bir kısmı kollektör tubuluslara açılırken, diğer bir kısmı aralarında birleşerek kemerler yaparlar. Bu kemerler doğrudan kollektör kanala açılır. Söz konusu kanallar, papillanın tepesinde sonlanır ve idrarı minor kalikslere boşaltır.

Bir tubulusun uzunluğu 50-55 mm, her iki böbrekteki tubulusların toplam uzunluğu ise 120 km dir.

JUKSTAGLOMERULER APARATUS

Afferent arteriyol, efferent arteriyol, distal tubulusun bu arterlere dokunan kısmı (makula densa) ve mesangiumun glomerul dışına taşmış hücrelerinden (kutup yastığı) oluşan dörtlü yapıya *jukstaglomeruler aparatus* adı verilir (Şekil VIII.3). Afferent arteriyol duvarının epiteloid karakter almış granüllü hücrelerinde renin sentezi yapılır. Bu proteolitik enzim, gereği halinde, dolaşıma verilir.

İNTERSTİSYUM

Nefronlar arasında yer alan ara dokudur. Böbrek korteksinde çok azdır; medullada kollektör borular etrafında ise daha belirgindir. Burada bulunan bazı hücreler prostaglandin sentezi yaparlar.

II. BÖBREĞİN FONKSİYONLARI

Böbreğin çok yönlü fonksiyonları vardır. Bunların başlıcaları: 1. Günlük metabolizma sonucunda açığa çıkan zararlı artıklardan vücudu temizlemek, 2. Sıvı-elektrolit dengesini sağlamak, 3. Asid-baz metabolizmasını düzenlemek, 4. Karaciğer ile birlikte ilaçların detoksifikasyon ve eliminasyonunda rol almak, 5. Endokrin fonksiyonlar: D-vitamini aktivasyonunu sağlamak, bazı enzimleri, sistemik ve yerel hormonları (renin, eritropoetin, kallikrein, prostaglandinler ve renomedüller vazodepressör lipidler) salgılamak ve 6. Değişik diğer fonksiyonları (metabolik interkonversiyonlar, hormonların ve küçük molekül ağırlıklı proteinlerin katabolizması) yerine getirmektir.

Böbrekler, sayılan fonksiyonlardan ilk 4'ünü idrar oluşturarak sağlar.

A. BÖBREĞİN İDRAR OLUŞTURMASI

Böbreğin idrar oluşturması iki aşamada gerçekleşir: 1. Glomeruler filtrasyon, 2. Tubuler transport.

1. Glomeruler Filtrasyon

Sağlıklı erişkinde bir dakikadaki kalp atım hacmi 5600 mL, böbreklerden geçen kan miktarı ise 1200 mL dir. (Hematokrit %45 olarak kabul edilirse, bu değer yaklaşık 650 mL plazma akımına eşittir). Kalpten atılan total debinin yaklaşık %20 sinin böbreklere gelmesi, bu organların çok fazla miktarda kanlandığını gösterir. Böbrekler kendilerine gelen kandan, önce glomeruler filtratı, daha sonra da idrarı oluştururlar. Böbreklere bir dakikada gelen 650 mL plazmadan 130 mL si süzme membranından Bowman boşluğuna geçer ve burada toplanır (*glomeruler filtrat*). Yaklaşık %20 değerinde olan, glomeruler filtrat/böbrek plazma akımı oranına *filtrasyon fraksiyonu* denir.

Glomeruler filtratın oluşmasında 3 faktör rol oynar: 1.Glomerul kapilerleri ile Bowman boşluğu arasındaki onkotik basınç farkı, 2.Glomerul kapilerleri ile Bowman boşluğu arasındaki hidrostatik basınç farkı ve 3. Filtrasyon sabitesi (Bu sabite total kapiler yüzey alanı ile geçirgenliğinin bir fonksiyonudur).

Sağlam glomerullerden protein geçemeyeceği için, pratikte, Bowman boşluğunun onkotik basıncı ihmal edilebilir. Plazmanın onkotik basıncı plazmayı glomerul kapilerleri içinde tutmaya, dolayısı ile filtrasyonu önlemeye yöneliktir ve ortalama değeri 32 mm Hg'dır. Bowman boşluğunun hidrostatik basıncı da filtrasyona ters yönde etki gösterir ve ortalama 18 mmHg'dır. O halde, toplam 50 mmHg'lık bir basınç glomeruler filtrasyonun oluşumuna karşı gelir. Filtrasyonun oluşabilmesi için, intraglomeruler hidrostatik basınç bu değerin üzerinde olmalıdır. İntraglomeruler hidrostatik basınç, sistemik kan basıncının yaklaşık %60'ı kadardır ve hayvan deneylerine göre, ortala-

ma 60 mmHg kadardır. Sonuçta, normal şartlar altında, glomeruler filtrasyonu oluşturan net filtrasyon basıncı= 60mmHg - 50mmHg = 10mmHg'dır. Sistemik kan basıncının 85 mmHg'ya düşmesi halinde (85x60/100=51 mmHg) filtrasyon ancak sağlanabilir (Söz konusu değerler deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen ortalama rakamlardır ve kişiden kişiye büyük farklılıklar gösterebilir; örneğin, pek çok sağlıklı insan, kan basıncı değeri 70-80 mmHg düzeyinde olduğu halde normal olarak idrar yapmaktadır).

Glomeruler filtrasyonun oluşumunu sağlayan söz konusu fizyolojik olaylar aşağıda sayılan patolojilerin ortaya çıkmasıyla bozulur:

A. Değişik etyolojili şoklarda arteriyel kan basıncının filtrasyonu oluşturabilecek değerlerden daha aşağıya inmesiyle glomeruler filtrasyon ve dolayısıyla idrar yapımı önce azalır, daha sonra tamamen durur.

B. Komplet ve inkomplet üriner obstrüksiyonlarda da, Bowman boşluğundaki hidrostatik basınç artacağı için filtrasyon yine azalır ve durur.

C. Değişik glomeruler hastalıkların seyrinde glomerulosklerоz gelişince, glomerullerin hem yüzey alanı, hem de geçirgenliği azalır. Böylece, ***filtrasyon sabitesi*** düşer, idrar miktarı azalır ve böbrek yetersizliği tablosu ortaya çıkar.

Bir günde 1440 dakikanın bulunduğu düşünülürse, günlük toplam glomeruler filtratın yaklaşık 180 litre olduğu hesap edilir. Normal bir erişkinin günlük idrar miktarı ise, ancak 1-1.5 litredir. Glomeruler filtratın bu kadar azalarak konsantre idrar haline dönüşebilmesi tubulusların transport fonksiyonu sayesinde gerçekleşir.

2. Tubuler Transport

Glomeruler filtrata geçen maddelerin tubuluslar hizasında geri emilmesi ve/veya sekrete edilmesine tubuler transport adı verilir. Değişik maddelerin tubuler transportu aşağıda özetlenmiştir:

Su: Glomeruler filtrattaki suyun %60 ile %80 i proksimal tubulustan, %15 ile %20 si Henle kulpunun inen kolundan (çıkan kol suya karşı geçirgen değildir), %9 ile %10 u distal tubulustan absorbe edilir. Kollektör kanallarda, glomeruler filtratın %10-%15 i. ancak antidiüretik hormonun (ADH) varlığında geri emilebilir. Diabetes insipidusdaki poliüirinin nedeni, kollektör kanallara gelen suyun ADH yokluğu nedeniyle geri emilememesidir.

Sodyum: Glomeruler filtrata geçen Na'un %99 undan fazlası aktif olarak geri emilir. Bu emilimin yaklaşık %65 i proksimal tubulusta, %25 i Henle kulpunda, %8 ile %9 u da distal tubulusta olur. Filtrata geçen Na'un %1 inden azı kollektör kanallara gelir. Distal tubulustan geri emilim aldosteron etkisi altındadır. Normal tuzlu diyette, bir günde alınan ve idrarla atılan Na miktarı 120-250 mEq civarındadır; alımın azalması ve/veya hipovolemi durumlarında idrarla Na kaybı tamamen ortadan kalkar.

Potasyum: Nefron boyunca K geri emilimi Na'a benzerlik gösterir. Ancak çok önemli bir farkı, gereken hallerde distal tubulus ve toplayıcı kanallardan sekrete edilebilme özelliğidir. Normal bir diyetle, bir günde alınan ve idrarla atılan K miktarı 50-100 mEq civarındadır. Hipopotasemi halinde idrarla K atılması azalır, ama sıfır düzeyine indirilemez.

Glükoz: Glomeruler filtrata geçen glükozun tamamı proksimal tubulusdan aktif olarak geri emilir. Ancak, kan şekeri %200 mg ı geçince, proksimal tubulusu kısa olan nefronların reabsorbsiyon kapasitesi aşılır ve glükozüri görülür. Tubulusların boyu birbirinden farklı olduğu için, başlangıçta, kan şekeri % 200 mg ın üzerine çıktıkça uzun tubuluslu nefronlar daha fazla glükozu geri emerler. Bu nedenle glikozürideki artış kan şekerindeki artışa paralel değildir. Kan şekeri %350 mg a çıktığı zaman ise, tubulusların tümünün glükozu geri emme kapasitesi (***tubuler maksimal glükoz reabsorbsiyon kapasitesi=TmG***) aşılır. Bu düzeyden itibaren tubulusların hepsi glükoz kaçırmaya başlar ve glikozürinin miktarı, kan şekerindeki artışa paralel olarak artar.

Glomerullerden süzülen az miktardaki ***protein ve amino asidler***'in tamamı proksimal tubulustan geri emilir.

Kalsiyum ve ***Fosfor*** gibi iyonların idrarla atılan miktarı vücudun gereksinimine göre değişkenlik gösterir; bir günlük değer, normalde, Ca için yaklaşık 200 mg, P için 1000 mg civarındadır.

Yukarıda sayılan maddelerin çok büyük bir bölümü tubuluslardan geri emildiği halde, günlük metabolizma sonucunda ortaya çıkan üre, ürik asid, kreatinin gibi protein metabolizması artıkları ya hiç emilmez veya az miktarda geri emilir. Böylece, kanda toplandığı zaman toksik olabilen bu maddelerin önemli kısmı idrarla atılır; vücut zararlı artıklardan temizlenmiş olur.

Böbreklerin asid-baz dengesindeki rolü 'Asidoz ve Alkaloz' bölümünde anlatılmıştır.

B. BÖBREĞİN ENDOKRİN FONKSİYONLARI

Böbreklerin yapımında veya aktifleşmesinde rol oynadığı başlıca hormon, enzim ve otakoid maddeler (lokal hormonlar) şunlardır:

1) Eritropoetin: Anemi veya diğer nedenlere bağlı böbrek iskemisi sonucunda salgılanır. Salgılanma yeri büyük olasılıkla distal tubulustur. Kemik iliğindeki eritrosit prekürsörlerinin farklılaşmasını, proliferasyonunu ve olgunlaşmasını sağlar.

2) Renin: Jukstaglomeruler aparatustan salgılanan proteolitik bir enzimdir. Hipovolemi, hiponatremi, hiperpotasemi ve sempatik uyarılar, salgılanmasını artırır. Renin, dolaşımdaki angiotensinojene etki ederek angiotensin-I'i oluşturur. Öncelikle akciğer kapilerlerinde bulunan bir konverting enzim, angiotensin-I'i angiotensin-II'ye dönüştürür. Ancak, yapılan araştırmalarda

vücudun bütün dokularında renin-angiotensin sisteminin tüm elemanlarının lokal olarak bulunduğu, sentez edildiği, depolandığı ve aktif rol oynadığı saptanmıştır. Angiotensin-II vazokonstriktör bir maddedir; ayrıca, surrenal bezden aldosteron salgılatır, susama merkezini uyarır ve direkt etki ile tubuluslarda Na emilimini artırır. Tüm bu etkiler Na ve volüm eksikliğini gidermeye yöneliktir.

3) D vitamini hidroksilasyonu: Kolekalsiferol vücuda girdikten ve karaciğerde 25 inci C atomuna bir -OH kökü aldıktan sonra, böbreğe gelir. Böbrekte 1 inci C atomuna bir -OH kökü daha alır. En aktif D vitamini, bu 2 - OH köklü, 1,25 - dihidroksikolekalsiferoldür. Başta bağırsaklardan Ca emiliminin sağlanması olmak üzere, D vitaminin tüm fizyolojik etkilerini gösterir.

4) Prostaglandinler: 20 C atomlu doymamış yağ asidleridir. Böbrek korteksi ve medullasından hem vazodilatatör (PGE2 ve PGI2) hem de vazokonstriktör (tromboksan) etkili prostaglandinler salgılanır. Prostaglandinlerin arteriyel kan basıncı, böbrek kan akımı, glomeruler filtrasyon, böbreklerden Na ve su atılması ve renin sekresyonu üzerinde etkileri vardır. Bradikinin, angiotensin-II, ADH, katekolaminler ve değişik nedenlere bağlı böbrek iskemisi prostaglandinlerin salınımını uyarır.

5) Kallikrein-kinin sistemi: Kallikrein, kininojen isimli plazma substratından kinin oluşturan proteolitik bir enzimdir. Başlıca kininler kallidin ve bundan oluşan bradikinindir. Söz konusu maddeler böbrek kan akımını, glomeruler filtrasyonu ve idrarla Na atılmasını artırır; arteriyel kan basıncını düşürür. Az tuzlu diyet, antidiüretik hormon, prostaglandinler, angiotensin-II ve aldosteron kallikrein-kinin sistemini aktive eder. Kininaz isimli enzimler kininleri hızla yıkar.

6) Renomedüller vazodepresör lipidler: Böbrek medullasından salgılanan, hızla etki eden, kuvvetli vazodilatasyon sağlayan maddelerdir. Fizyolojik etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir.

C. BÖBREĞİN DİĞER FONKSİYONLARI

Böbrekler laktik asid, alfa-ketoglutarik asid gibi bazı organik asidleri glükoza çevirirler (glikoneogenez); böylece plazma pH'sının sabit tutulmasına yardımcı olurlar. Ayrıca, ß2-mikroglobulin, hafif zincirler gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerin ve insülin, parathormon, kalsitonin, glukagon, büyüme hormonu gibi peptid hormonların katabolizmasında da önemli rol oynarlar.

III. ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

I. İDRAR İNCELEMESİ

Böbrek hastalıklarının tanısında idrar incelemesi çok önemli bir yer tutar. Doğru tanı için, çoğu kez, idrarı hekimin bizzat incelemesi gereklidir.

İnceleme için alınan idrar örneği taze olmalıdır. Bir saatten fazla bekleyen idrarda keton cisimler uçar, bilirubin okside olur, bakteriler çoğalır, pH yükselir, sedimentteki hücre ve silindirler parçalanır. Bu nedenle idrarı evde toplayarak laboratuara getirtmek yerine, hastanede yaptırmalı ve hemen incelemeye almalıdır.

Günlük idrar toplamalarında, idrarın bozulmaması için toplama kabının serin bir yerde saklanması ve kabın ağzının bir kapakla örtülü tutulması gerekir. Bazı maddelerin bir günlük idrardaki kantitatif miktarlarını ölçmek için, toplama kaplarına ölçülecek maddenin cinsine göre değişen özel koruyucular, (örneğin vanilil mandelik asid dozajı için HCl), eklenir.

Kültür yapmak için idrar örneğinin alınması sırasında temizliğe çok dikkat edilmelidir. Özellikle kadınlarda vaginal akıntının idrara bulaşması, tanıda yanlışlıklara neden olabilir. Bu nedenle önce sabunlu su, sonra imkan varsa izotonik NaCl solüsyonu ile önden arkaya (vulvadan anüse) doğru bir kaç kez ardı ardına temizlik yapılmalıdır. Erkeklerde de, glansın aynı şekilde bir kaç kez silinmesi gereklidir. Temizlikten sonra yapılan idrarın ilk 1/3 lük bölümü dışarı atılır, daha sonraki kısım rutin inceleme kabına ve gerek varsa, kültür için steril bir kaba alınır. Bu bölgenin antiseptiklerle temizlenmesi, idrar kültürü için alınan örneklerde üremeyi önleyebilir.

Bazı hastalıkların tanısında, bir günlük idrarın miktarı ve idrarla atılan hormon ve metabolitlerin kantitatif ölçümü yol göstericidir. O nedenle, 24 saatlik idrar toplamak gerekli olur. Hasta, bu işlem için idrar toplamaya günün belli bir saatinde başlar ve tam o saatte idrarını tuvalete yapar. Daha sonra yapacağı tüm idrarları temiz bir kapta biriktirir. 24 saat sonra, bir gün önce idrarını toplamaya başladığı saatte, kaba tekrar idrar yapar. Böylece 24 saatlik idrar biriktirilmiş olur. Günlük idrar hacmi, vücudun hidrasyon durumuna, idrarla atılacak osmotik aktif maddelerin miktarına ve böbreklerin konsantrasyon yeteneğine göre değişir; bu miktar genellikle 800-1500 ml arasındadır. İdrar hacmindeki patolojik değişimler "Oligüriler, Anüriler ve Üremik Sendrom" ve "Poliüriler" bölümlerinde anlatılmıştır.

Günümüzde idrar incelenmesi, pratikliği açısından, çoğu kez kağıt şeritler ile yapılmaktadır. Bu yöntem ile, idrardaki değişik parametreleri incelemek için, muhtelif kimyasal maddeler emdirilmiş kağıt indikatörler kullanılır. Bunların verdiği renk reaksiyonunun şiddetine göre de yarı kantitatif ölçümler yapılır. Ancak söz konusu metod bazen yanlış pozitif veya negatif sonuçlar verebilir, bazen de kağıt şeritlerin temini güç olabilir. O nedenle, her hekim rutin idrar incelemesi yapmasını bilmelidir.

Rutin idrar tahlilinde aşağıda sayılan parametreler incelenir.

İdrarın Renk ve Görünümü

Normal idrar berraktır ve rengi açık sarı ile koyu sarı arasında değişir; bu

rengi ürokrom pigmenti verir. İdrar yoğun ise daha koyu, dilüe ise daha açık renklidir.

Çalkalanan her idrar köpürebilir ancak köpük hemen kaybolur. İdrarda bilirubin, safra asidi ve protein varsa köpük 2 dakikadan daha uzun süre kaybolmaz. Bilirubine ait köpük sarıdır.

İdrarın renk ve görünümü hakkında, "Bulanık İdrar", ve "Hematüriler ve İdrardaki Diğer Renk Değişiklikleri" bölümlerinde ayrıntılı bilgi verilmiştir. Sediment incelemesi dışında, tüm bulanık idrarları önce süzmeli, sonra diğer araştırmalara geçmelidir.

İdrarın Kokusu

İdrarın kendine özgü bir kokusu vardır. Üre zamanla amonyağa dönüştüğü için bekleyen idrar yoğun bir şekilde amonyak kokar. Bazı yiyecekler (örneğin çemen, kuşkonmaz) ve ilaçlar (örneğin B1 vitamini) idrara özel koku verir. Ketoasidozda aseton kokusu vardır. İdrarda çok sayıda koliform bakteri varsa fena bir koku duyulur.

İdrarın Dansitesi

Sağlıklı bir böbrek 1001 ile 1030 arasında değişen yoğunluklarda idrar çıkarabilir. Sabah idrarı genellikle daha yoğundur. Normal sınırlar içinde değişen dansitelerde idrar çıkarmaya ***normostenüri***, yüksek dansiteli idrar çıkarmaya ***hiperstenüri***, düşük dansiteli idrar çıkarmaya ***hipostenüri***, glomeruler filtrat (dolayısıyla plazma) ile aynı dansitede idrar çıkarmaya ***izostenüri*** denir.

İdrarın dansitesi ile miktarı arasında çoğu kez ters bir orantı saptanır. İdrar miktarı arttıkça dansite düşer, azaldıkça dansite yükselir. Bu kurala uymayan 2 durum vardır: Diabetes mellitusta glükozürinin diüretik etkisi nedeniyle poliüri vardır, ancak glükoz idrarın dansitesini de yükseltir. İkinci durum kronik böbrek yetersizliğinin terminal oligoanürisidir. Burada glomeruler filtratın çok azalmasına bağlı olarak idrar miktarı azdır, böbreklerin idrarı konsantre etme yeteneği de kaybolduğu için izostenüri saptanır.

Hiperstenüri şu durumlarda görülür: Diabetes mellitus, mannitol veya hipertonik dekstroz uygulamaları, masif proteinüri ile giden böbrek hastalıkları (litrede 10 g protein dansiteyi 0.003, litrede 10 g şeker dansiteyi 0.004 yükseltir), iyotlu kontrast madde ile yapılan radyolojik incelemeler. Ayrıca, sağlıklı kimselerde değişik nedenlere bağlı olarak dezhidratasyon gelişirse ve efektif intravasküler volüm azalırsa hiperstenüri görülebilir.

Hipostenüri'de idrarın dansitesi 1010 un altındadır. Çok fazla su içenlerde, diabetes insipidusta, kronik böbrek yetersizliğinin ve akut tubuler nekrozun poliüri dönemlerinde hipostenüri saptanır.

İzostenüri idrar yoğunluğunun 1010 civarında bulunmasıdır. Böbrek yetersizliğinin terminal döneminde görülür. Kronik böbrek hastalıklarının seyri sırasında önce konsantrasyon yeteneği, daha sonra dilüsyon yeteneği kaybedilir ve son dönemde plazma ile aynı dansitede idrar çıkarılır.

İdrarın yoğunluğu dansimetre (ürinometre, hidrometre) ile ölçülür. Bu aletlerin üzerinde ısıyı gösteren bir derece ve dansite değerlerini gösteren rakamlar vardır. Sağlam bir dansimetre ile 15 derecedeki damıtık suyun dansitesi 1.000 i göstermelidir. Bu ölçümün yapılabilmesi için en azından 50 mL idrar bulunması gereklidir. Dansimetre, içerisinde rahatça yüzebileceği idrar dolu bir kap içerisine (epruvet) konur ve yüzdürülür. İdrarın üst düzeyine dansimetrede uyan rakam dansite değeri olarak okunur. Dansimetreler 15 dereceye göre ayarlanmıştır. İdrarın ısısı bundan fazla ise her 3 derece için bulunan dansite değerine 0.001 eklenir, 15 derecenin altındaki her 3 derece için de bulunan değerden 0.001 çıkarılır. Glükozüri ve proteinürinin bulunduğu durumlarda bu maddelerin de kantitatif ölçümleri yapılmalı ve bulunan dansite değeri düzeltilmelidir. Dansiteyi ölçecek kadar idrar yoksa, kağıt indikatörler az miktarda idrara batırılır ve yoğunluk hakkında fikir sahibi olunur. Tesadüfen alınan bir idrar örneğinde dansitenin 1018 in üzerinde bulunması böbreğin konsantrasyon yeteneğinin iyi olduğunu düşündürür. Daha az yoğun idrarlar hakkında tek bir örneğe bakarak yorum yapmamalıdır. Çünkü kişinin hidrasyon durumuna bağlı olarak değişik idrar yoğunlukları saptanabilir.

Dilüe idrarlarda proteinüri yanıltıcı olarak gözden kaçabilir. Bu nedenle dansitesi 1015 den düşük idrarlarda patolojik bulgu saptanamamasını ihtiyatla karşılamalı ve inceleme birkaç kez yinelenmelidir.

İdrarın Osmolaritesi

Bir eriyiğin osmolaritesi, o eriyikte bulunan partiküllerin (moleküllerin ve iyonların) sayısına bağlıdır. Osmolarite ölçümünde partiküllerin büyüklüğü önemli değildir. Bir litre eriyikte, iyonlarına ayrılmayan maddelerin 1 molekül gramının oluşturduğu osmotik basınç 1 osmol'dür. İyonlarına ayrılan maddelerin oluşturacağı osmolarite ise şöyle bulunur: O maddenin 1 molekül gramı, eriyikte ayrılacağı iyon sayısına bölünür. Çıkan miktar kadar maddenin solüsyona katılması 1 osmollük basınç oluşturur. Örneğin 1 molekül glükoz (180 g), eriyikte iyonlarına ayrılmadığı için, 1 osmollük basınç oluşturur. Bir molekül NaCl (58.5 g) ise, solüsyonda Na+ ve Cl- iyonlarına ayrılacağı için, 29 g (58.5/2) NaCl ün oluşturacağı osmotik basınç 1 osmoldür. Vücut sıvılarında bulunan maddelerin miktarları azdır, bu nedenle osmol yerine, 1/1000 i olan *miliosmol* kullanılır. Osmolarite ne kadar yükselirse donma noktası o kadar alçalır. Bir osmollük artış, donma noktasını 1.86 C düşürür. Osmolarite bu prensibe göre çalışan *osmometre*'ler ile ölçülür.

Dansite ile osmolarite çoğu kez birbirine paralel olarak artar ve azalır.

Ancak idrarda protein, şeker, radyokontrast ajanlar gibi yoğun maddelerin bulunması dansiteyi, osmolariteye göre daha fazla yükseltir. İdrar dansitesinin son 2 rakamının 40 la çarpılması kabaca osmolariteyi verir. (Örneğin 1007 dansiteli bir idrarın osmolaritesi 280 mOsm/L civarındadır).

Normalde idrar osmolaritesi 50 mOsm/L kadar düşük ve 1200 mOsm/L kadar yüksek olabilir.

İdrarın Reaksiyonu

Böbrekler metabolizma sonucunda açığa çıkan non-volatil asidleri dışarı atan, böylece vücudu asidozdan koruyan organlardır. Normalde 1 günde kg başına 1 mEq non-volatil asid oluşur. Böbreklere gelen bu asidin bir kısmı dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4) bir kısmı da amonyum sülfat [$(NH_4)2SO_4$] şeklinde atılır; az bir kısmı ise serbest H iyonu şeklinde ekskrete edilir (pH tayinlerinde ölçülen, bu serbest H iyonudur). İdrarın pH'sı, kabaca, turnusol kağıdı ile değerlendirilir. Mavi turnusol kağıdının kırmızılaşması idrarın asid; kırmızı turnusol kağıdının mavileşmesi de alkali olduğunu gösterir. Metil kırmızısı veya bromtimol mavisi gibi indikatörlerin emdirildiği kağıt şeritler ile daha ayrıntılı ölçümler yapmak da mümkündür. Bu şeritlerin idrara batırılması ile ortaya çıkan renk, bir renk cetveli ile karşılaştırılır ve idrarın pH'sı tam olarak öğrenilebilir.

Sağlıklı bir böbrek alınan besinlere ve metabolizmanın durumuna göre değişmek üzere, idrar pH'sını 4 ile 8 arasında değiştirebilir.

Organizmanın asid baz dengesine bağlı olarak idrarın pH'sı da değişir ve optimum kan pH'sı sağlanmaya çalışılır; asidozlarda idrar asiditesi artar, alkalozlarda idrar alkali çıkar, böylece vücudun metabolik dengesi korunur. Bu durumun bazı istisnaları vardır. Asidotik bir hastada alkali idrar, distal renal tubuler asidoz veya üriner infeksiyon sırasında görülür. Alkalozlu bir hastada asid idrar ise, hipopotasemiyi düşündürür.

Normalde, idrar pH'sı asid olmasına rağmen, günlük aktiviteye bağlı olarak değişkenlik de gösterebilir. Uyku sırasında solunum derinliği azaldığı için respiratuar asidoz oluşur, sabah idrarı bu nedenle hemen her zaman asiddir. Yemekten sonra ise, mideye asid salgılanması artar ve idrar alkali çıkar.

Sürekli asid idrar: Metabolik ve respiratuar asidozda, dezhidratasyonda, ağır hipopotasemide, gutta, ateşli hastalıklarda, amonyum klorür, askorbik asid gibi asid valanslı ilaçları alanlarda, fenilketonüri, alkaptonüri gibi metabolik hastalıklarda ve fazla miktarda etle beslenen insanlarda görülür.

Sürekli alkali idrar: Üreaz içeren bakterilerle oluşan üriner sistem infeksiyonlarında, respiratuar ve metabolik alkalozda, hiperemeziste, nazogastrik sonda ile mide sıvısının sürekli dışarı alındığı durumlarda, primer hiperaldosteronizmde, Cushing hastalığında, distal renal tubuler asidozda, karbonik anhidraz inhibitörü, tiazid grubu diüretik, sodyum bikarbonat alanlarda, Fanconi sendromunda ve vejetaryenlerde görülür.

Proteinüri

Normalde, idrara 1 günde 150 mg kadar protein geçebilir. Bazen bu proteinüri, yoğun idrarlarda saptanır ve hekimi patolojik proteinüri bulunduğu yanılgısına düşürebilir. Tersine olarak, bazı dilüe idrarlarda 250-300 mg/gün düzeyindeki proteinüri bile gözden kaçabilir. Klinik olarak böbrek hastalığının düşünüldüğü durumlarda, değişik dansitedeki idrar örneklerini aralıklı olarak incelemek gereklidir.

Proteinüri böbrek parenkim hastalıklarından kaynaklanabilir veya toplayıcı sistemin değişik hastalıkları sırasında ortaya çıkabilir. "Proteinüriler" bölümünde söz konusu nedenler hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir.

İdrardaki proteini kalitatif olarak saptamak için ısıtmak veya şimik maddeler ile çöktürmek gerekir. Proteinüri ne kadar fazlaysa çöküntü sonucunda oluşan bulanıklık da o kadar koyu olur. Proteinüriyi kantitatif belirlemek için Esbach yöntemi kullanılır. Kağıt indikatörlerle ise, kolayca, yarı kantitatif ölçümler yapmak mümkündür. Bu metodların uygulanması özetle şöyledir:

Kaynatma yöntemi: Bir deney tübüne, santrifüje edilerek içindeki şekilli elemanlardan ayrılmış idrar konulur. Tüp, idrarın üst seviyesi hizasında, kaynayıncaya kadar ısıtılır. Bulanıklık oluşursa proteinüri, fosfatüri veya karbonatüri söz konusudur. Daha sonra tübe bir kaç damla %5 lik asetik asid eklenir. Böylece, hem kalevi idrarlarda beyaz bir bulanıklık veren fosfat ve karbonatların erimesi sağlanır; hem de pH proteinlerin izoelektrik noktasına yaklaştığı için, proteinler daha insolübl olur ve kolayca çöker. Tüp siyah bir zemine doğru tutulur ve oluşan bulanıklığın derecesi, subjektif olarak eser ile 4(+) arasında değerlendirilir.

Sülfosalisilik asid yöntemi: Bir deney tüpündeki idrarın üzerine, %20'lik sülfosalisilik asid solüsyonundan bir kaç damla damlatılır. Sigara dumanı gibi bir bulanıklığın saptanması proteinüriyi gösterir. İdrarda tolbutamid, paraaminosalisilik asid, penisilin, sülfonamid gibi ilaçların, radyografik kontrast ajanların bulunması durumunda ve üratüride yalancı (+) sonuçlar alınabilir. Bence Jones proteinürisi de bu yöntemle saptanabilir, ancak idrarın ısıtılması ile kaybolur.

Kağıt indikatörler: Tetrabromfenol mavisinin emdirildiği kağıtları içeren şeritler idrara batırılıp çıkarılır. Sarıdan yeşile kadar değişen renklere göre proteinürinin yarı kantitatif değerlendirilmesi yapılır. Bu yöntemle Bence Jones proteinürisi saptanamaz; ranitidin alan hastalarda ve alkali idrarda yalancı (+) sonuç alınabilir. Ancak, pratik olduğu için yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Kantitatif tayin (Esbach yöntemi): İdrardaki proteinin Esbach ayıracı (1 g pikrik asid + 2 g sitrik asidin 100 mL damıtık suya tamamlanmasıyla elde edilir) ile çöktürülmesi ilkesine dayanır. Bu deney için kullanılan Esbach tüplerindeki U harfine kadar idrar, R harfine kadar ayıraç konur ve

üzerine 1-2 damla %5 lik asetik asid eklenir. Tüp, birkaç kez baş aşağı çevrilerek idrarla ayıracın iyice karışması sağlanır ve dik duracak şekilde bir spora yerleştirilir. 24 saat sonra çöken proteinin miktarı tüpün üzerindeki rakamlardan g/L olarak okunur. Esbach tüpünde okunan rakam günlük idrar miktarı ile çarpılır ve 1 günlük proteinüri hesaplanır. Esbach tüpünde 12 g a kadar taksimat vardır. Daha fazla proteinürinin olduğu durumlarda idrar yarı yarıya sulandırılır ve bulunan değer 2 ile çarpılır.

Bence Jones proteinürisi: Bence Jones proteinleri, sadece lambda veya kappa tipindeki hafif zincirlerden oluşan ve ağır zincirleri bulunmayan immunoglobulinlerdir. Molekül ağırlığı 45,000 civarındadır; bu nedenle kolaylıkla idrara geçebilir. Myelomda, nadir olarak da, lösemi, Hodgkin hastalığı ve lenfosarkomda, Waldenström makroglobulinemisinde saptanır. Bu protein 60 C da çöker. Çöküntü 100 C da kaybolur, 60 C a kadar soğutulunca tekrar ortaya çıkar. Deneyin uygulanmasında, idrar tüpü içinde termometre bulunan, su dolu daha büyük bir kabın içerisine dik olarak yerleştirilir. İdrarın pH sı 5 e getirilir. Su kabı alttan ısıtılır. Bence Jones proteinürisi varsa, 60 C da idrarda bulanıklık görülür, ısı 100 C a çıkınca bu görünüm kaybolur. Su, (dolayısı ile idrar), soğutulurken 60 C civarında tekrar bulanıklık saptanır, ısının daha aşağı düşmesi ile idrar berraklaşır. İdrarda Bence Jones proteinleri ile beraber albumin de varsa idrarı önce kaynatmalı ve albumini çöktürmeli, filtre kağıdından süzülen idrarda Bence Jones proteinürisi yukarıda anlatılan şekilde aranmalıdır.

Bence Jones proteinürisini daha sağlıklı bir şekilde saptayabilmek için idrarda protein elektroforezi ve immunoelektroforez yapılmalıdır.

Glikozüri ve Ketonüri

İdrarda glükoz ve keton cisimlerin aranması "Hipo ve Hiperglisemiler, Glikozüriler" bölümünde anlatılmıştır.

Bilirubinüri

Vücuttaki bilirubinin %85 i retiküloendotelyal sistemde, yaşlanmış eritrositlerin yıkılması ile ortaya çıkar; %15 i ise, sitokrom, miyoglobin, hem içeren enzimlerin aynı yerde yıkılması ve kırmızı seri genç hücrelerinin kemik iliğinde parçalanması ile oluşur. Plazmaya geçen bilirubin proteine bağlanarak (indirekt bilirubin) karaciğere gelir; burada glukuronik asidle birleşir ve bilirubin diglukuronid (direkt bilirubin) haline dönüşür. Bu bilirubin daha sonra safra kanalları yoluyla bağırsağa atılır. Eğer kolestaz söz konusu ise veya karaciğer hücrelerinde hasar varsa kandaki direkt bilirubin artar. Direkt bilirubin suda erir ve serumda %2 mg düzeyini aşınca idrara geçer. İndirekt bilirubin ise suda erimediği için idrara geçemez. Bilirubinli idrarın rengi kırmızı-kahverengidir. Çalkalanırsa sarı renkli köpük oluşur ve bu köpük uzun süre kaybolmaz. Bilirubinli idrar ile temas eden iç çamaşırları sarı renge boyanır.

Bilirubinüriyi arastıran deneylerin ilkesi, oksidleyici ajanlar ile bilirubini biliverdine çevirmeye dayanır. Bu amaçla bir deney tüpünün içindeki idrara, tüpün kenarından sızacak şekilde Rosin miyarı (alkol ile 10 defa sulandırılmış tendürdiyot) yavaşça akıtılır. İdrarla ayıraç arasında yeşil renkli biliverdin halkasının görülmesi bilirubinürinin varlığını kanıtlar. İdrarda bilirubini aramak için konsantre nitrik asidin kullanıldığı Gmelin deneyi ve demir klörür solüsyonun kullanıldığı Fouchet deneyi de yapılabilir.

Ürobilinojenüri

Safra yoluyla bağırsağa gelen direkt bilirubin buradaki bakterilerin etkisiyle ürobilinojene dönüşür. Ürobilinojenin bir kısmı dışkı ile atılır, diğer bir kısmı bağırsaktan emilerek kana karışır. Bu ürobilinojen hem karaciğere gelerek tekrar bağırsağa atılır, hem de idrarla çıkar. Normalde, idrarla atılan ürobilinojenin miktarı bir günde 4 mg'ı geçmez.

Ürobilinojen öğleden sonraki (saat 14-16 arasında) idrarlarda daha fazladır. Işıkta durmakla ürobiline dönüşür, bu nedenle ürobilinojeni taze idrarda aramalıdır. Ürobilinojenüriyi aramak için Ehrlich'in para-dimetilaminobenzal-dehit ayıracı (kesif HCl: 100 mL, damıtık su: 100 mL, P-dimetilaminobenzal-dehid: 4 g) kullanılır. Bir deney tüpüne 10 mL idrar konur, üzerine 1 mL Ehrlich ayıracı eklenir, karıştırılır ve 10 dakika beklenir. Sonra beyaz bir zemin üzerinde, oluşan renk incelenir. Ürobilinojenürinin miktarına bağlı olarak, açık pembeden kırmızıya kadar değişen bir renk gözlenir. Normalde idrarın rengi ya aynı kalır veya çok hafif bir pembelik saptanır. Ürobilinojenüriye kabızlık, aşırı hemoliz, karaciğerin fonksiyonunu bozan değişik hastalıklar, konjestif kalp yetersizliği ve karaciğer hipoksisi durumlarında rastlanır. Ayrıca, viral hepatitler, streptokok infeksiyonları, malarya, pnömoni gibi infeksiyon hastalıkları da ürobilinojenüriye yol açar. Yoğun antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda bağırsak bakteri florası ortadan kalkacağı için ürobilinojenüri kaybolabilir.

Bilirubinürili idrarda ürobilinojenüri aranacağı zaman daha doğru sonuç alabilmek amacıyla bilirubini idrardan uzaklaştırmak gereklidir. Bunun için 20 mL idrara %10 luk $CaCl_2$ eriyiğinden 2 mL ve sulu amonyak eriyiğinden de 2 mL katılır, karıştırılır ve süzülür. Süzüntüde önce bilirubin aranır. Eğer bilirubinüri hala varsa anlatılan işlemle bilirubin ortamdan tekrar uzaklaştırılır. Bilirubinüri yoksa tarif edildiği şekilde, ürobilinojen aranır.

Ürobilinüri

Ürobilin taze idrarda yoktur; ürobilinojenli idrarın beklemesi ile oluşur. Ürobilinüri *Schlesinger* deneyi ile saptanır. Schlesinger ayıracı %90 lık 100 mL alkolde erimiş 10 g çinko asetattır. Deney sırasında ayrıca 5 g iyod ve 10 g potasyum iyodürün 100 mL damıtık suda eritilmesi ile elde edilen Lugol eriyiği de kullanılır. Deney'in yapılışı şu şekildedir: 5 mL idrara 2-3

damla lugol eriyiği eklenir. Ürobilinojenin ürobiline dönmesi için 10 dakika beklenir. Sonra bu karışımın üzerine 5 mL çinko asetat eriyiğinden konur ve bir süzgeç kağıdından filtre edilir. Eğer ürobilin varsa süzüntüde yeşilimsi bir floresans görülür.

Bilirubinürili idrarda. ürobilinüri aramak gerektiğinde. ürobilinojenüri bölümünde bahsedildiği şekilde, bilirubin idrardan uzaklaştırmalı ve daha sonra deney anlatıldığı şekilde yapılmalıdır.

Hemoglobinüri

Hemoglobinüri benzidin deneyi ile saptanır. Deney şöyle uygulanır: İki kısım idrara benzidinin yoğun asetik asid içindeki eriyiğinden bir kısım eklenir. Bunun üzerine de bir kısım %3 lük hidrojen peroksid konur. Mavi rengin oluşması hemoglobinüriyi gösterir. Spektroskopla incelemede, oksihemoglobin biri sarı diğeri yeşilde olan 2 koyu çizgi. methemoglobin ise, sarı ve yeşil yanında, kırmızı renkte de ortaya çıkan 3 absorbsiyon çizgisi verir. Orthotolidine emdirilmiş kağıt indikatörlerde hemoglobin reaksiyonunun saptanmasına karşın idrar sedimentinde eritrosit görülmemesi hemoglobinüri lehinde bir bulgudur. Hemoglobinüriye yol açan nedenler hakkında "Hematüriler ve İdrardaki Diğer Renk Değişiklikleri" bölümünde bilgi verilmiştir.

İdrarda Nitritler

Normalde idrarda nitrit bulunmaz; E. Coli veya proteus cinsi bakteriler ortamda bulunduğu zaman. nitratları nitrite çevirirler. Kağıt indikatörler ile nitrit testinin (+) bulunması üriner infeksiyonu gösterir.

İdrar Sedimenti

İdrarın, santrifüje edilerek içindeki şekilli elemanların çöktürülmesiyle elde edilen bölümüne sediment denir.

Sediment incelemesi taze idrarda yapılmalıdır. Çünkü idrarın beklemesiyle eritrosit, lökosit ve silindirler hızla bozulur. Eğer inceleme gecikecekse, idrarı serin bir yerde saklamalı ve alkali idrarlara birkaç damla %5 lik asetik asid damlatılarak silindirlerin bozulmasının önüne geçilmelidir. Böylece alkali ortamda fosfatın çökmesi ve sediment bulgularını gizlemesi de önlenir. Asetik asid ayrıca, sedimentteki polimorf nüveli lökositlerin sitoplazmik granüllerini de temizler, nüveyi daha net görünür hale getirerek diğer hücrelerden kolaylıkla ayrılmasını sağlar. Makroskopik hematürilerde eritrositler sedimentteki diğer şekilli elemanları örter ve tanı güçlüğüne yol açabilir. Bu tür idrarları ya santrifüje etmeden incelemeli veya az miktarda glasial asetik asid damlatarak eritrositleri lizise uğratmalıdır.

Alınan idrar örneği, dakikada 2000-3000 devirle ve 3 ile 5 dakika süre ile santrifüje edilir. Bu işlem bitince tüp yavaş bir şekilde başaşağı çevrilir ve

sedimentin üstündeki idrar boşaltılır. Daha sonra tekrar doğrultulan tüp bir elde tutulur; diğer elin orta parmağı ile tüpün dibine birkaç fiske vurularak, sediment süspansiyon haline getirilir. Sonra bu süspansiyondan 1 damla, temiz bir lam üzerine akıtılır ve üzeri lamelle kapatılır. Kapatma işlemi sırasında lam ile lamel arasına hava girmemesine dikkat etmelidir.

Sediment önce küçük (10x), daha sonra büyük (40x) büyütme ile incelenir. Silindirler daha çok lamelin kenarında toplanmaya meyillidir, o nedenle küçük büyütme ile yerleri saptandıktan sonra büyük büyütme ile cinsleri tayin edilir. İnceleme sırasında kondansör diyaframının kısılması ile ışığı kırma indeksi idrara çok benzeyen hyalin silindirlerin daha net görülebilmesi sağlanır. Refraktil indeksi suya yakın olan hücrelerin daha net görülebilmesine faz-kontrast mikroskopisi de yardımcı olur. Bazı kristallerin ve yağın rahat bir şekilde saptanması için, polarize ışığın kullanılması yararlıdır. Sedimentteki elemanların miktarları hiç değilse 10 büyük büyütme sahası incelendikten sonra ortalama değer olarak verilir.

İdrar sedimentindeki şekilli elemanlar kantitatif olarak da sayılabilir. Bu amaçla belirli bir zaman süresi içinde toplanan idrar hacmi ölçülür ve 10 mL si alınıp santrifüje edilir, süpernatanttaki 9 mL atılır. Geri kalan 1 mL lik idrardan pipetle örnek alınır ve özel kamaralarda sayım yapılır. İdrar volümüne göre bir saatte idrarla çıkan hücre sayısı hesaplanır.

Sediment incelenmesi sırasında bazı boyaların kullanılması hekime yardımcı olur. Gram boyası ile kok ve basiller, Ziehl-Neelsen boyası ile aside dirençli bakteriler, Hansel boyası ile eozinofiller, Papanicolaou boyası ile de malign hücreler daha net bir şekilde saptanır. Sternheimer-Malbin boyasıyla bazı lökositler şiş ve büyük olarak görülür, sitoplazmik granüllerinde aktif brownian hareketler dikkati çeker (*glitter cell*). Önceden bu hücrelerin kronik piyelonefrit için spesifik olduğu sanılmış, ancak daha sonra tüm hipotonik idrarlarda görülebileceği anlaşılmıştır.

İdrar Sedimentinin Şekilli Elemanları

a) Makroskopik doku ve taşlar: Mukus ve hücrelerden oluşan doku parçaları idrarda bazen çıplak gözle görülebilir. Nekrotizan papillitte tüm bir papillanın veya bir kısmının idrarla geldiği saptanabilir. Taşların makroskopik görünüşü çoğu kez yapısı hakkında fikir verir. Kalsiyum okzalat taşları kahverengisiyah ve duta benzer görünümdedir. Fosfat taşları sarı-beyazımsı renktedir ve yumuşaktır. Ürik asid taşları sarı kahverenklidir, küçük ve serttir. Sistin taşları sarı-yeşil, ksantin taşları sarı-kırmızı renklidir.

b) İdrar Sedimentinin Mikroskopik İncelenmesi

Eritrositler: Küçük, yuvarlak, bikonkav ve açık sarı renkli olarak görülürler. İdrarın osmotik etkisi ile şekilleri değişik olabilir. Konsantre idrardaki eritrositler küçüktür ve akantositleri andırır; hipotonik idrarda ise, daha şiş-

kin ve şeffaf görünürler. Sağlıklı kimselerde, her büyük büyütme sahasında 0-1 eritrosit saptanabilir. Bir günde, idrarla 130, 000 kadar eritrosit atılabilir. Bu sayının 1 milyonun üzerine çıkması kesinlikle patolojiktir.

İdrar sedimentindeki eritrositler mantar hücreleri ile karışabilir. Şu noktalara dikkat etmelidir: Eritrositler tam yuvarlaktır ve dallanma göstermez. Mantar hücreleri daha küçüktür, ovaldir ve tomurcuklanır. Ayrıca, küçük Ca okzalat kristalleri de eritrositlere benzer, ancak bu kristallerin büyüklüğü birbirinden çok farklıdır. Alkali idrardaki eritrositler hızla lizise uğrar. Normal idrar pH sında ve toplayıcı sistemden olan kanamalarda eritrosit morfolojisi normal olduğu halde, böbrek parenkiminden kaynaklanan hematürilerde eritrositlerin dismorfik olduğu görülür. Gerek bu konuda, gerekse hematüriye neden olan hastalıklar hakkında "Hematüriler ve İdrardaki Diğer Renk Değişiklikleri" bölümünde bilgi verilmiştir.

Polimorfonükleer lökositler: Eritrositlerden biraz daha büyüktür. Nüvenin tipik şeklinin görülebilmesi ile kolayca tanınır. (İdrar sedimentinde lenfosit, monosit ve plazma hücreleri de bulunabilirse de, özel yöntemler ile boyamadan bu hücreleri tanımak zordur). Kantitatif bir inceleme yöntemi olan Addis sayımları ile sağlıklı kimselerde bir günde idrarla 650,000 kadar lökosit ve epitel hücresinin atıldığı saptanır. Söz konusu sayının 2 milyonu aşması mutlak bir patolojiyi gösterir. Ancak bu yöntem günlük uygulamada sık kullanılmaz ve idrar ile atılan lökositlerin miktarı hakkında bilgi sahibi olmak için çoğu kez idrar sedimentinin incelenmesi yeterli olur. Normal bir sedimentte erkekte 1-2 lökosit, kadında 3-5 lökosit bulunabilir. Lökosit sayısının daha fazla olmasına piyüri adı verilir; bu sayının her alanda 30 u geçmesi halinde mebzul piyüriden söz edilir. Piyüri çoğu kez üriner sistem infeksiyonunu gösterir. Beş-on lökositin bir araya gelerek kümeler oluşturması halinde. infeksiyon olasılığı daha fazladır; ancak, non-infeksiyöz diğer bazı hastalıkların seyrinde de piyüri görülebilir (Bkz. Bulanık İdrar).

Epitel Hücreleri

Böbrek tubulus epitelleri: Lökositlerden biraz daha büyüktür, sitoplazmaları granüllüdür. Çoğu kez lökositler ile karışabilir. Nüvesinin görülmesiyle polimorflardan ayrılabildiği halde diğer mononükleer beyaz seri hücrelerinden net bir şekilde ayrılamaz. Başta akut glomerulonefrit, piyelonefrit, akut tubuler nekroz ve malign nefroskleroz olmak üzere, bütün parenkimal böbrek hastalıklarının seyrinde idrar sedimentinde tubulus epitel hücreleri görülür. Pigmentürinin söz konusu olduğu durumlarda bu hücreler pigmentler ile boyanır.

Lipidüri halinde, epitel hücreleri yağ taneciklerini içlerine alarak oval yağ cisimleri'ni oluşturur. Yağ tanecikleri ışığı çift kırıcıdır (corps birefringents), renkleri koyu kahverengidir ve polarize ışıkta daha kolay görünür. Yağ taneciklerinin büyük olduğu durumlarda polarize ışıkta, karanlık sahada malta haçı şeklinde görünüm ortaya çıkar.

Değişici epitel hücreleri: Oldukça büyüktür, tek bir nüvesi vardır ve tabanı daha düz, üst kısmı ovaldir. Kuyruğa benzer çıkıntılar içerir. Üriner sistem infeksiyonları ve diğer irritan durumlarda, örneğin sonda uygulamalarında, görülür.

Yassı epitel hücreleri: İdrar sedimentinin en büyük ve sık rastlanan hücre türüdür. Görünümleri değişiktir, çok kenarlı, veya şemsiye şeklinde olabilir. Vaginadan, üretradan veya mesane boynundan idrara geçer. Patolojik bir anlamı yoktur.

Silindirler: Silindirler distal nefronda meydana gelir. Ana matrikslerini, Henle kulpunun çıkan kolundan salgılanan bir protein (Tamm-Horsfall proteini) oluşturur. Tamm-Horsfall proteini, proteinürisi bulunan hastalarda daha fazla salgılanır. Böylece silindir matriksleri daha kolay ortaya çıkar. Distal tubulusta idrar asiditesinin ve yoğunluğunun artması yanında, idrar akımının yavaşlaması da silindirlerin oluşmasını kolaylaştırır. Tamm-Horsfall proteini yüksek pH de kolayca erir ve bu nedenle alkali idrarda silindirler çabuk ortadan kalkar.

İdrar sedimentinde rastlanılan başlıca silindirler şunlardır:

Hyalen silindir: En sık rastlanan silindir türüdür. 24 saatte 10,000 e kadar varabilen sayılarda idrarla atılır. Berrak ve homojendir, zor fark edilir. Proteinüriye yol açan tüm hastalıklarda ve nadiren sağlıklı kişilerde de görülür. Bu silindirlerin bir ucu bazen giderek daralır ve silindiroid adını alır. Hyalen silindirler hemoglobinüri, myoglobinüri ve bilirubinüri hallerinde bu pigmentlerle boyanır.

Granülö silindir: Protein matrikse yapışmış ince veya kaba granüller içerir. Bu granüller normal serum proteinlerinin matrikse çökmesi ile oluşur. İçlerinde bazen hücre ve yağ artıkları bulunur. Primer ve sekonder glomeruler hastalıklarda, malign nefrosklerozda, akut tubuler nekrozda görülür. Bazen ağır egzersizlerden sonra ve ateşli durumlarda da saptanır.

Eritrosit silindiri: Matriks içerisine yerleşmiş, bazıları sağlam bazıları ise dejenere olmuş eritrositlerden oluşan silindir türüdür. Boyasız preparatlarda açık pembe, bazen paslı kırmızı ve esmer renkte görülür. Glomeruler kanamayı gösterir. Akut ve kronik glomerulonefritlerde, lupus nefritinde, malign nefrosklerozda, Henoch Schönlein purpurasında, böbrek biyopsisi sonrasında, renal travmada, kortikal nekrozda, ateşli hastalıklarda, çok ağır egzersizlerden sonra görülebilir. Hematürinin glomerul kaynaklı olduğunu göstermesi bakımından çok önem taşır.

Lökosit silindiri: Tamm-Horsfall proteninin içinde polimorfonükleer lökositlerin bulunduğu silindir türüdür. Piyelonefrit seyrinde sık olarak görülür. Ayrıca, proliferatif glomerulonefrit ve interstisyel nefritlerde saptanabilir. İnflamasyonun böbrek parankiminde olduğunu gösterir.

Epitelyal silindir: Matriks içinde fazla miktarda epitel hücrelerinin bulunduğu silindir tipidir. Lökosit silindirleri ile karışabilir. Miyoglobinüri, hemoglobinüri, bilirubinüri durumlarında bu pigmentlerle boyanır. Ağır proteinürili hastalarda fazla miktarda yağ içerebilir. Epitelyal silindirler akut tubuler nekrozda ve aktif glomerulonefrit seyrinde görülür.

Mikst silindir: Eritrosit, lökosit ve epitel hücrelerini içerir. Çoğu kez glomerulonefritlerde saptanır.

Balmumsu silindir: Diğer silindirlerden daha geniş, açık sarı renkli, keskin ve yer yer kırık kenarlı olması ile ayrılır. Tüm kronik böbrek hastalıklarının seyrinde, bazen de akut glomerulonefrit ve akut tubuler nekrozda görülür. Spesifik bir hastalığa işaret etmez; ancak varlığı mutlaka bir böbrek hastalığı olduğunu göstermesi bakımından önem taşır.

Yağlı silindir: Çok sayıda yağ damlacıkları içerir. Protein matriks bu nedenle görülemez. Yağ damlacıkları büyük olduğu zaman polarize ışıkta malta haçı görünümü verir. Nefrotik sendromlu hastalarda saptanır.

Silindirlerin çok geniş olan özel bir tipinin ilerlemiş böbrek yetersizlikleri için patognomonik olduğu bilinmektedir (***böbrek yetersizliği silindirleri***). Bu silindirlerin oluşma yeri kollektör kanallardır. Normalde bir kollektör kanala 50 civarında nefronun tubulusları boşaldığı için ortaya çıkan yüksek akım bu tip silindirlerin oluşmasını engeller. Pek çok nefronun harab olduğu son dönem böbrek yetersizliğinde kollektör kanallara gelen filtrat miktarı azalır; akımın yavaşlaması ile bu hizada silindirler oluşabilir. Böbrek yetersizliği silindirleri yukarıda anlatılan ve hepsi distal nefronda ortaya çıkan silindirlere bir istisna oluşturur.

İdrar sedimentinde sayılanlardan başka nadir olarak kristal silindirleri, bakteriyel inklüzyon silindirleri, safra, miyoglobin ve hemoglobin ile yoğun şekilde boyanmış silindirler de görülebilir.

İdrar Sedimentinin Diğer Elemanları

Bakteri: Distal üretrada ve vaginada fazla miktarda bakteri bulunduğu için santrifüje edilmiş idrar sedimentinde görülmesi her zaman üriner infeksiyona işaret etmez. Ancak temizlik kurallarına uyularak alınan ve özellikle santrifüje edilmemiş idrar örneklerinde bakterilerin gözlenmesi koloni sayısının 100,000 den fazla olduğunu ve üriner infeksiyonu gösterir. Üriner infeksiyonların çoğuna neden olan basiller sedimentte kolaylıkla fark edilir. Koklar daha seyrek olarak infeksiyona yol açar; kesin tanıları için idrar sedimentinin Gram boyası ile boyanması gereklidir. Ziehl-Neelsen boyası mikobakterileri saptamakta yararlıdır. Mantarlar sedimentte sık görülmelerine rağmen, nadiren semptomatik üriner infeksiyona neden olur. Kadın hastaların idrarında sık olarak trichomonas paraziti de görülür. Kuyruğu ve çok hızlı hareketleri ile kolaylıkla tanınır.

Spermatozoid: Cinsel ilişkiden sonra alınan idrar örneği sedimentinde spermatozoid görülebilir. Prostatektomiden sonra ejakulat mesaneye boşaldığı için, bu hastaların da idrarında sıklıkla spermatozoidler saptanır.

Kristaller: İdrarda ürik asid, ürat, kalsiyum okzalat, kalsiyum fosfat gibi değişik kristaller bulunabilir. Bunların patolojik bir anlamı yoktur. Çoğunlukla yoğun idrarların sedimentinde görülür. Fazla miktarda bulunmaları, halk arasında "kum dökmek" olarak isimlendirilir ve taş düşürmenin bir ön işareti olarak yorumlanır. Yanlış bir bilgidir.

Üç tür kristalürinin idrar sedimentinde saptanması önemlidir: Sistin, lösin ve tirozin kristalleri. Sistin kristalleri sistinüride, lösin ve tirozin kristalleri ise akut karaciğer nekrozunda görülür.

Sulfonamid alan hastaların idrarlarında bu ilaca ait kristaller de görülebilir.

Malign tümör hücreleri: Özellikle boşaltıcı sistemin tümörlerinde, sedimentin özel boyalarla boyanması ile saptanabilir.

Artefaktlar: İdrar sedimentinde çok değişik artefaktlar da bulunabilir. Dışarıdan karışan yağ damlacıkları, tozlar, iplik parçaları, saç, sigara külü v.b pek çok madde mikroskop altında değişik şekillerde görünerek hekimi yanıltabilir.

II. KANIN BİYOKİMYASAL İNCELENMESİ

Günlük uygulamada böbrek fonksiyonlarını incelemek amacıyla en çok kullanılan yöntemler, kanda *üre* (veya üre azotu) ve kreatinin düzeylerini ölçmektir.

Üre, karaciğerde amonyaktan ve amino asidlerden sentez edilir. 100 g proteinin yıkılmasından 35 g üre oluşur. Normalde serum üresi 18-40 mg/dL dir. Bazı laboratuarlarda bu ölçüm kan üre azotu (BUN=Blood urea nitrogen) olarak verilir. BUN değerinin 2.1 ile çarpılmasıyla kan üre düzeyi bulunur.

Kreatinin, kaslarda bulunan kreatin ve fosfokreatinin yıkılması sonucunda ortaya çıkar; serum düzeyi 0.7-1.4 mg/dL dir.

Normalde, BUN/serum kreatinin oranı 10/1 ile 15/1 arasında değişir. Bu oranın 20/1 i aştığı durumlarda şu olasılıkları akla getirmelidir: Gastrointestinal kanama, fazla proteinli gıda alımı, parenteral amino asid solüsyonlarının verilmesi, katabolizma artışı (kortizon kullanımı, infeksiyonlar), anabolizmanın önlenmesi (tetrasiklin kullanımı), prerenal böbrek yetersizliği, akut glomerulonefrit, obstrüktif nefropati, kas kütlesi erimiş kaşektik hastalar. Söz konusu oranın azaldığı durumlarda ise, karaciğer yetersizliği (üre sentezi azalacağı için) ve crush sendromu (nekroza uğramış kaslardan fazla miktarda kreatinin açığa çıkacağı için) düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyonlarının %50 si kaybolana kadar kanda üre ve kreatinin düzeyleri artmaz; o halde bu iki maddenin retansiyonunun saptanması, böbrek fonksiyonlarının yarısından fazlasının kaybedildiğini gösterir.

Yetersizlik ilerledikçe serum fosfor ve ürik asid düzeylerinin de arttığı saptanır. Normalde serum fosfor değeri 3-4.5 mg/dL, ürik asid değeri de 2.5-7.5 mg/dL arasında değişir. Böbrek yetersizliğine bağlı hiperfosfatemi ve hiperüriseminin saptanması, fonksiyonların yaklaşık %80 oranında azalmış olduğunu gösterir. Serum K düzeyinin artışı, genellikle çok daha ileri böbrek yetersizliğine işaret eder. Glomeruler filtrasyon ancak 5 mL/dk nın altına inince üremiye bağlı hiperpotasemi saptanır.

Görüldüğü gibi, değişik maddelerin kan konsantrasyonlarının incelenmesi böbrek fonksiyonları hakkında ancak kabaca fikir verir. Daha ayrıntılı bilgi sahibi olmak için klirens testleri yapılmalıdır.

III. KLİRENS TESTLERİ

Bir dakikada belli bir maddeden temizlenen plazma miktarına o maddenin klirensi denir. Klirens kısaca C harfiyle gösterilir ve hesaplanmasında C=U/PxV formülü kullanılır. (U:Klirensi hesaplanan maddenin idrardaki konsantrasyonu, P:Aynı maddenin plazmadaki konsantrasyonu, V:Bir dakikadaki idrar hacmi). Klirensin birimi mL/dak.dır.

Klirens testleri 1 saatlik, 2 saatlik, 5 saatlik, 24 saatlik vb. yapılabilir. Çünkü burada önemli olan 1 dakikalık idrar hacmidir. 1 saatlik klirens testinde, toplanan idrar 60 a, 2 saatlikte 120 ye, 24 saatlikte ise 1440 a bölünür ve 1 dakikalık idrar miktarı hesaplanır. Uzun süreli klirens testlerinin üstünlüğü idrar toplamadaki yanlışlıkları en aza indirgemesi, kısa süreli olanların üstünlüğü ise, hastayı sürekli olarak idrar toplamakla oyalamaması ve poliklinik şartlarında yapılabilmesidir.

Örnek olarak 2 saatlik bir klirens testinin yapılışını ele alalım: Hasta aç karnına laboratuara gelir. İçebildiği kadar (500-1000 mL) su içer ve gürültüsüz bir odaya yatırılır. Yarım saat sonra tuvalete gider ve mesanesindeki tüm idrarı boşaltır. Miksiyonun bittiği andan itibaren 2 saat süre ile, idrarını damıtık su ile yıkanmış temiz bir kapta toplar. Bu sürenin ortasında kan alınır. Sonuçta, toplanan idrar miktarının 120 ye bölünmesiyle 1 dakikalık idrar hacmi (V), bu idrarda klirensi hesaplanacak maddenin konsantrasyonu (U), ve alınan kan örneğinde klirensi hesaplanacak maddenin plazma konsantrasyonu (P) tayin edilir. Söz konusu değerler formüldeki yerine konularak klirens hesaplanır.

24 saatlik klirens yapılmasında ise, 1 günlük idrar toplanır, 1440 a bölünerek 1 dakikalık idrar hacmi bulunur. İdrar toplanmasının bittiği sabah alınan kan örneğinde P, toplanan idrar örneğinde U değerleri tayin edilir ve klirens hesap edilir.

Bir madde glomerulden süzüldükten sonra, tubuluslar düzeyinde geri emilime uğramazsa ve salgılanmazsa o maddenin klirensi, glomeruler filtrat değerini gösterir. Bu tür maddelere en iyi örnek *inülin*'dir. ***İnülin klirensi*** 130 mL/dak.dır. Ancak, bu madde eksojendir ve parenteral uygulama zorunluğu vardır; onun için inülin klirensinin yapılması pratik değildir. Günlük uygulamada glomeruler filtrasyon miktarını saptamak için en sık kullanılan yöntem ***kreatinin klirensi***'nin hesaplanmasıdır. Kreatinin tubuluslardan az miktarda sekresyona uğramasına rağmen, bu miktar ihmal edilebilinecek kadar küçüktür. O nedenle kreatinin klirensinin hesaplanması da yaklaşık olarak glomeruler filtrat değerini verir. Kreatinin klirensi değerlendirilirken iki nokta göz önünde tutulmalıdır:

1) Hastada böbrek yetersizliği ilerledikçe, kreatinin tubuluslardan giderek artan oranlarda sekrete edilir. Böylece yanıltıcı olarak böbrek fonksiyonları olduğundan daha iyi bulunabilir. Ancak bu değer 20 mL/dak.nın üzerinde olduğu sürece kreatinin klirensi böbreğin gerçek fonksiyonunu yansıtır.

2) Fazla miktarda et yenilmesinden sonra, serum kreatinin düzeyi 0.5-1.0 mg/dL kadar artabilir. Tok karnına yapılan klirens incelemesi bu nedenle yanlış sonuçlar verebilir.

İdrar toplanmasına gerek kalmadan ve idrarda kreatinin düzeyi ölçülmeden, aşağıdaki formül ile kreatinin klirensi kolayca hesap edilebilir:

$$Ccre = \frac{(140\text{-yaş}) \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times Pcre}$$

(Ccre:Kreatinin klirensi, Pcre:Plazma kreatinin düzeyi. Kadınlar için, bu formülde çıkan değeri 0.85 sabit sayısı ile çarpmak gerekir).

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla sık olarak ***üre klirensi*** de hesaplanmaktadır. Üre, glomeruler filtrata geçtikten sonra tubuluslarda bir miktar geri emilime uğrar. Dakikalık idrar hacminin az olması, tubuluslar hizasındaki akımının da yavaş olduğu anlamına gelir. Böylece, daha fazla miktarda üre kana geri emilir ve klirens değeri yanıltıcı olarak düşük bulunur.

Bu faktörler göz önüne alınarak, üre klirensi 2 şekilde tarif edilir:

*1) **Maksimal üre klirensi***: Dakikalık idrar hacmi 2 mL den fazla olduğu zaman, bilinen $C=U/P \times V$ formülü ile hesaplanır. Normal değeri 75 mL/dak dır.

*2) **Standart üre klirensi:*** Dakikalık idrar hacmi 2 mL nin altında olduğu zaman, ampirik olarak bulunmuş olan $C = U/P \times \sqrt{V}$ formülü uygulanır. Normali 54 mL/dak dır.

Pratikte, mutlak üre klirens değerlerinin verilmesi (çoğu kez standart veya maksima olarak belirtilmediğinden dolayı) karışıklığa neden olur.

Bunun önüne geçmek için üre klirensi standart veya maksima oluşu göz önüne alınarak, normalin % si olarak bildirilir.

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için üre klirensi ölçümleri giderek daha az kullanılmaktadır.

IV. BÖBREK PLAZMA AKIMININ HESAPLANMASI

Böbrek plazma akımını hesaplamak için de klirens prensibinden yararlanılır. Glomerullerden süzülen ve tubuluslardan sekrete edilen, ancak hiç geri emilmeyen para-aminohippurik asid (PAH) klirensi bu amaçla kullanılır. Renal arter ile böbreğe gelen PAH, böbrek tarafından kandan tamamiyle temizlenir ve böbrek veninde hemen hemen hiç bulunmaz. Bu yüzden PAH klirensi böbrekten geçen plazmanın miktarını gösterir. Normalde PAH klirensi 600-660 L/dak dır. Bu değer kadınlarda biraz daha düşüktür.

V. TÜBÜLÜS FONKSİYON TESTLERİ

Glomeruler filtrata geçen maddelerin transportu (reabsorbsiyon ve sekresyonu) tubuluslarda yapılır. Değişik maddelerin transportu birbirinden farklı olduğu için, tubulus fonksiyonlarını araştıran testlerin sayısı çok fazladır.

Burada önemli olanları özetlenecektir:

1. Konsantrasyon ve dilüsyon testleri: Total vücut sıvısının miktarına bağlı olarak idrarın konsantre ve dilüe edilmesi tubulusların görevidir. Normal bir böbrek, idrarın dansitesini 1001 ile 1030, osmolaritesini de 50 ile 1200 mOsm/L arasında değiştirebilir. İdrar medullada konsantre edildiğinden dolayı, bu bölgeyi tutan değişik hastalıklar erken dönemde, konsantrasyon bozukluğuna yol açar. Bu bozukluğu saptayabilmek için kullanılan *konsantrasyon testi* aşağıdaki şekilde yapılır:

Şahıs testin yapılmasından 1 gün önce, öğleden itibaren sıvı gıda almaz, test tamamlanana kadar kuru besinler yer. Testin yapılacağı sabah saat 08:00 den öğle 12:00 ye kadar her saat başı idrar yapar. Bu idrarların dansitesi ölçülür. Eğer saatlik idrar miktarları çok az ise iki örnek birleştirilerek dansite ölçülür. Bu test ile idrar örneklerinden birinde dansitenin 1.023 veya osmolaritenin 850 mOsm/L nin üzerinde bulunması, böbreklerin konsantrasyon yeteneğinin iyi olduğunun işaretidir. 1.023 ün altındaki değerler, gebelik, ödemli haller, diyetteki protein veya tuzun noksan olduğu durumlar dışında, böbrek hastalığını gösterir. Bu test, belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu, diabetes mellitus, myelom ve Addison hastalığı bulunan kimselere uygulanmaz.

Dilüsyon testi: Testin yapılacağı gün şahıs aç bırakılır ve oral yoldan 1200 mL su 20-30 dakikada içirilir. Üç saatlik süre içinde her yarım saatte

bir idrar yaptırılarak yoğunluğuna bakılır. Normal kimselerde, hiç olmazsa 1 örnekte, idrar dansitesi 1.003 den, idrar osmolaritesi de 80 mOsm/L den düşük olmalıdır.

2. İdrarı asidleştirme (NH_4Cl) testi: Diğer vücut sıvılarına göre idrarın pH sı daha düşüktür, çünkü proteinlerin yıkılması ile oluşan non-volatil asidler idrarla atılmaktadır.

Böbreklerin idrarı asidifikasyon yeteneğini araştırmak için NH_4Cl tolerans testi yapılır. Testin ilkesi hastaya oral yoldan NH_4Cl vererek metabolik bir asidoz oluşturmaya ve sonra idrarın ne kadar asid olabileceğini araştırmaya dayanır. Uygulama şöyledir: Hastaya kg başına 0.1 g NH_4Cl verilir ve 6 ile 8 saat süre ile idrar toplatılır. Normalde, idrar pH sının 5.4 den daha aşağı düşürülebilmesi beklenir. Zaten asidozu olan hastalara ayrıca NH_4Cl yüklemeye gerek yoktur. Bu test böbrek yetersizliği olan hastalara uygulanmaz.

3. İdrar elektrolit düzeyleri: Elektrolitler, glomeruler filtrata kandaki konsantrasyonlarına eşit oranda geçer ve tubuluslar bu elektrolitlerin çok önemli bir kısmını geri emer. Özellikle kanda elektrolit dengesizliğinin bulunduğu durumlarda idrar elektrolitlerini ölçmek, tubulus fonksiyonları hakkında yararlı bilgiler verir.

Normal tuzlu bir diyette idrarla atılan Na miktarı, 1 günde 120-250 mEq dolayındadır. Hipovolemi halinde, eğer surrenal fonksiyonları normal ise, böbrekler idrarla atılan Na miktarını 20 mEq/L'den daha aşağı düşürebilmelidir.

Böbrekler yoluyla bir günde atılan K miktarı 50 ile 100 mEq arasında değişir. Hipopotasemik bir hastada idrar K konsantrasyonu 20 mEq/L nin altında bulunmalıdır. Eğer bu miktarın üzerinde bir değer saptanır ise, böbrek yoluyla olan kayıp da hipopotasemiye katkıda bulunmaktadır.

İdrarla atılan *Cl*, *Ca*, *Mg* ve *P* düzeyleri hem tubuler, hem de sistemik bazı patolojileri gösterebildiği için önem taşır.

4. İdrardaki değişik maddelerin düzeyleri: İdrarda *amino asid*, HCO_3 ve glükoz gibi maddelerin tayini proksimal tubulus fonksiyonlarını değerlendirmek açısından önemlidir. Söz konusu maddelerin serum düzeyleri normal olduğu halde, tek tek veya toplu halde idrarla kaybedilmeleri değişik tubulopatileri (renal glikozüri, aminoasidüriler, Fanconi sendromu, vb.) düşündürür.

Düşük molekül ağırlıkları nedeniyle *β_2 mikroglobulin, lizozim* gibi proteinler serbestçe idrara geçerler; ancak tubuluslar tarafından tamamen geri emilirler. İdrarda bu maddelerin saptanması da tubulus fonksiyon bozukluğuna işaret eder.

VI. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Değişik görüntüleme yöntemleri (radyolojik incelemeler, ultrasonografi, radyoizotop teknikleri ve magnetik rezonans görüntüleme) üriner sistemin yapı ve fonksiyonlarının incelenmesinde sıklıkla kullanılır. Bu yöntemler ile böbreklerin sayısı, lokalizasyonu, boyutları ile obstrüktif lezyonların varlığı ve yeri saptanır; tümöral veya kistik kütleler ve böbrek damarları görüntülenir; perkütan biyopsi ve nefrostomi gibi invazif tanı ve tedavi yöntemleri için traje belirlenir.

A. Radyolojik İncelemeler

Direkt üriner sistem grafisi: Bu inceleme yöntemi ile radyoopak taşlar görülebilir. Karında aşırı gaz yoksa, böbrek konturları da saptanır. Ayrıntılı bilgiler vermemesine rağmen kolayca yapılabilmesi nedeniyle günlük uygulamada sık kullanılır.

Ürografi (intravenöz piyelografi): Böbreklerin hem yapısını, hem de fonksiyonunu gösteren yararlı bir yöntemdir. Hastaya damardan 25-40 g (kg başına 300-600 mg) iyodlu madde verilir. Bu iyotlu maddeler triiodobenzoik asid türevleridir. Sodyum ve/veya meglumine içeren non-opak katyonlar ile iyot içeren radyoopak anyonların (diatrizoate, metrizoate veya iothalamate) birleşmesinden meydana gelmiştir. Damara verilen kontrast ajan glomerullerden süzülür. tubuluslardan suyun geri emilmesi ile de giderek konsantre olur.

Kontrast maddenin parenkimada yoğunlaşmasıyla birlikte, böbrekler 1 ile 3 dakika içinde diffüz ve hafif opak bir şekilde görünür hale gelir (***nefrogram***). Kontrast maddenin injeksiyonundan 5 dakika sonra nefrogram fazı kaybolurken, pelvikalikseal sistem, üreterler ve mesane görünür (***piyelogram***). Nefrogram ve piyelogram fazları böbreğe gelerek filtre olan kontrast maddenin miktarı ve tubuluslarda konsantre edilebilmesi ile yakından ilgilidir. Bu nedenle hastalar 1 gece önceden susuz bırakılır ise, idrarın daha yoğun olması ve böbreklerin daha net görülebilmesi sağlanır. Ancak, zorunlu poliüri döneminde böbrek yetersizliği, diabetes mellitus ve diabetes insipidusu bulunan hastaların susuz bırakılması sakıncalıdır. Miyelomlularda bu incelemenin yapılması kontrendikedir.

Minütlü ürografi: Bu inceleme yönteminde, kontrast maddenin damara verilmesinden sonraki ilk 5 dakikalık süre içinde her dakikada 1 film çekilir. Özellikle renovasküler hipertansiyonun tanısında yararlıdır. Bu durumda, stenotik arterli böbrekte nefrogram ve piyelogram fazları gecikir. Normal renal arterli böbrekte bu fazlar geçtikten ve kontrast madde mesaneye atıldıktan sonra, hastalıklı tarafta nefrogram ve piyelogram görünür hale gelir.

Ürografi ile birlikte tomografinin de çekilmesiyle böbrek konturları daha net bir şekilde saptanabilir.

Son zamanlarda, kontrast madde olarak osmolaritesi düşük non-iyonik ajanların (iohexol, iopamidol, ioxoglate v.b) kullanılması ile daha iyi sonuçların alındığı bildirilmektedir. Bu maddeler daha az yan etkiye sahiptir ve daha iyi görüntü sağlar; ancak çok pahalı oldukları için sık kullanılmazlar.

İntravenöz piyelografinin ilerlemiş böbrek yetersizliği bulunan hastalarda (BUN 75 mg/dL den fazla) çekilmesinde bir anlam yoktur. Çünkü böbrekler kontrast maddeyi süzerek konsantre edemezler; nefrogram ve piyelogram fazları oluşmaz.

Kontrast ajanlara bağlı akut böbrek yetersizliği hakkında "Oligüriler, Anüriler ve Üremik Sendrom" bölümünde ayrıntılı bilgi verilmiştir.

Retrograd piyelografi: Bu inceleme yönteminde hastaya önce sistoskopi yapılır. Sonra üreteral kateterizasyon uygulanarak üreterlere ve pelvikaliks-seal sisteme kontrast madde injekte edilir. Böylece üreter ve pelvisteki lezyonlar net bir şekilde görülür. Ancak, yüksek infeksiyon riski nedeniyle sık kullanılan bir yöntem değildir.

Antegrad piyelografi: Hidronefrotik böbreğe veya kist içine perkütan yoldan opak madde verilmesiyle yapılan bir incelemedir.

Voiding sistoüretrografi: Alt üriner sistemin anatomik yapısını ve vesikoüreteral reflünün varlığını en iyi gösteren yöntemdir. Hastaya önce mesane kateterizasyonu uygulanır. Daha sonra, bir izotonik NaCl solüsyonuna %12.5-%30 yoğunlukta karışım oluşturacak şekilde kontrast madde eklenir. Söz konusu solüsyon, 75 cm yüksekliğe asılır ve yerçekiminin etkisi ile mesane doldurulur. Bu sırada üreterlere doğru taşma olup olmadığı (***pasif reflü***) araştırılır. Spot filmler çekildikten sonra mesane kateteri çekilir. Hastaya miksiyon yaptırılır ve işeme sırasında reflünün olup olmadığı (***aktif reflü***) incelenir. Mesane boşaltıldıktan sonra da filmler çekilerek inceleme tamamlanır. Voiding sistoüretrografi, vesikoüreteral reflü, alt üriner sistem anomalileri ve enürezisin incelenmesinde çok yararlı bir yöntemdir.

Renal arteriyografi ve venografi: Radyokontrast ajanlarla böbrek damarlarının görüntülenmesidir. Arteriyografik inceleme, renal arter stenozunu ve tümöral kütlelerin tipini araştırmak için kullanılır. Kistik lezyonlar avasküler olduğu halde, solid tümörlerde çok sayıda, değişik çaplı ve düzensiz halde yerleşmiş damarlar mevcuttur. Transplantasyon öncesinde donörlerin böbreklerini incelemek ve hangisinin alınacağına karar vermek için de arteriyografik inceleme yapılır. Renal venografi ise, vena renalis trombozunu ve böbrek kanserinin venöz invazyonunu görüntülemek amacıyla kullanılan bir yöntemdir.

Bilgisayarlı tomografi: Bilgisayarlı tomografik inceleme, X ışınları vasıtasıyla ortaya çıkan görüntülerin bilgisayar aracılığı ile dilimler şeklinde kesilmesi ve bu görüntülerin kaydedilmesi ilkesine dayanır. İnceleme, kontrast

ajan kullanılarak veya kullanılmaksızın yapılabilir. İntravenöz piyelografi ve ultrasonografi ile kesin tanının konulamadığı kistik ve tümöral patolojiler bu yöntem ile saptanabilir; böylece 0.5-1 cm çapındaki lezyonları bile görüntülemek mümkün olur. Bilgisayarlı tomografi, obstrüktif üropatiye bağlı pelvikaliektaziyi de gösterebilir.

B. Ultrasonografi

Yüksek frekanslı ses dalgalarının dokulardan yansıması veya içinden geçiş özelliklerine dayanan bir araştırma yöntemidir. Dokular içerdikleri su, yağ, kollajen, mineraller ve diğer solid yapıların miktarına göre, ses dalgalarına karşı farklı geçirgenlik gösterir. Ses dalgalarının buradan geçişi veya geriye doğru yansımasının transduser ile kaydedilmesi dokuların yapısı, şekil ve boyutları hakkında bilgi verir.

Üriner sistemin ultrasonografik incelenmesi ile böbreğin boyutları saptanır, korteks, medulla ve renal piramidler ayırt edilebilir. Üreterler genişlemedikçe görülemez. Bu yöntem ile 2.5-3 cm den büyük lezyonlar net bir şekilde saptanır, daha küçük olanlar da bazen görünür fakat ayırıcı tanı kesin olarak yapılamaz.

Açıklanamayan akut böbrek yetersizliğinde, kontrast ajanlara bağlı toksisite riskinin yüksek olduğu hastalarda, gebelerde ve kistik olduğu düşünülen böbrek hastalıklarının tanısında ultrasonografi öncelikle uygulanması gereken görüntüleme yöntemidir.

Ağır hidronefroz ve erişkin tipte polikistik böbrek hastalığında bu teknik ile kesin tanı konulabilir. Sayılanların dışındaki durumlarda ultrasonografi, diğer görüntüleme yöntemlerine ek bilgi sağlayan yardımcı bir incelemedir.

C. Radyoizotoplarla Görüntüleme Yöntemleri

Bu inceleme şeklinde, böbrekler tarafından ekskrete edilen bazı maddeler radyoizotoplarla işaretlenir ve damar yoluyla hastaya verilir. Bir kaydedici kamera, söz konusu ajanın böbreğin vasküler, parenkimal ve boşaltıcı sistemlerinden geçişi sırasında yaydığı radyasyonu ve dolayısı ile görüntüleri kaydeder, böylece dinamik çalışmalar gerçekleştirilir. Statik çalışmalarda ise radyoizotop aktivitesinin lokal birikimi incelenir.

Radyoizotoplarla incelemede kullanılan ajanlar 2 kısımdan oluşur. 1. Taşıyıcı molekül: Ajanın in vivo dağılımını sağlayan kısımdır. Örneğin dietilentriaminpentaasetik asid (DTPA), dimerkaptosüksinik asid (DMSA), glukoheptonat (GHA), ortoiodohippurik asid (Hippuran) gibi. 2.Radyoaktif işaretleyici: Radyoaktivite yayarak görüntülerin saptanmasını sağlayan kısımdır. Örneğin teknesyum 99m perteknetat (Tc^{99m}) veya radyoaktif iyod-131 (I^{131}) gibi.

Günlük uygulamada en sık kullanılan ajanlar, özellikleri ve kullanma indikasyonları aşağıda özetlenmiştir:

Tc-DTPA, inüline benzer şekilde glomeruler filtrata geçtikten sonra tubuluslardan geri emilmez veya sekrete edilmez. Bu nedenle glomeruler filtrasyon ve böbrek perfüzyonunun değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılır. Tc-GHA çok amaçlı bir ajandır; hem fonksiyonların hem de parenkimin morfolojik incelenmesinde yararlı bilgiler sağlar. Tc-DMSA, en net parenkimal görüntüleri sağlar. Böbrek morfolojisinin ve her iki böbrek fonksiyonunun ayrı ayrı değerlendirilmesinde önem taşır. I^{131} Hippuran ise tubulus fonksiyonları ve ekskresyonun değerlendirilmesinde kullanılır; çünkü bu ajanın %80 i tubulustan atılmakta ve ancak %20 si glomeruler filtrasyon ile süzülmektedir.

Radyoizotoplarla görüntüleme 2 ana başlık altında incelenir:

1. Statik görüntüleme: Bu yöntemde, böbrek parenkimi içinde biriken ve uzun süre orada kalan ajanlar (örneğin Tc^{99m}-GHA veya Tc^{99m}-DMSA) kullanılmaktadır. Statik görüntüleme yöntemi ile fonksiyonel böbrek dokusunun boyutları ve değişik yapısal defektler hakkında bilgi sahibi olunur.

2. Dinamik görüntüleme: Burada, radyofarmasötik ajan intravenöz yoldan verilir. Daha sonra bölgesel radyoaktivite kamerayla görüntülenir. Böylece vasküler, renal parenkimal ve toplayıcı sistemin görüntüleri elde edilir. Radyoaktivitenin görünüp kaybolması 1 saniye gibi kısa zaman süreleri içinde bile kaydedilebilir. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar Tc^{99m}-DTPA ve I^{131} Hippuran'dır. Dinamik inceleme renogram adı verilen, ordinatta radyoaktivitenin, absiste ise zamanın kaydedildiği eğrilerin analizi ile yapılır. Bir renogram eğrisinin 3 fazı vardır. 1. Vasküler faz: İnjeksiyondan sonraki ilk 15-20 saniyedir. Böbreğin kanlanmasını ve glomeruler filtrasyonu gösterir. Bu safhada kamera ile görüntülenen bölgede, aktivitede hızlı bir artış saptanır. 2. Parenkimal faz: Sonraki 3 ile 5 dakikada ortaya çıkar. Ajanın tubuluslardan ekskrete edilmesini temsil eder ve aktivitede daha yavaş bir artış ile karakterizedir. 3. Ekskretuar faz: Radyoaktif maddenin toplayıcı sisteme boşaldığı fazdır. Böbrek parenkimindeki aktivite giderek azalır ve toplayıcı sistem görünür hale gelir. Bu safha genellikle, radyofarmasötiğin verilmesinden 7 ile 35 dakika sonra ortaya çıkar. Dinamik inceleme, özellikle böbreklerin fonksiyonlarının asimetrik olduğu doğumsal, vasküler ve ürolojik bozuklukların tanısında yararlıdır.

Radyoizotoplarla yapılan incelemelerin radyolojik incelemelere göre başlıca 3 üstün yanı vardır: 1 . Kontrast madde ve röntgen ışınları kullanılmadığı için bu ajanlara bağlı yan etkiler söz konusu değildir. 2. İncelemelerin yapılması kolaydır ve hızla sonuç alınır. 3. Her iki böbreğin fonksiyonlarının kantitatif olarak ayrı ayrı değerlendirilebilmesine olanak verir.

Bu inceleme yöntemleri kontrast ajanların kullanılmasının risk taşıdığı hastalarda, renovasküler hipertansiyonda, obstrüktif üropatilerde, böbrek tümörlerinin tanısında, vesikoüreteral reflüde ve post-transplant dönemde böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılır.

D- Magnetik Rezonans Görüntüleme

Lezyonları görüntülemek için magnetik alanları kullanan yeni bir yöntemdir. Hastanın radyasyona ve iyodlu kontrast ajanlara maruz kalma riski yoktur. Bu teknik ile, böbrek kan akımındaki değişiklikler ayrıntılı bir şekilde gösterilebilir. Vasküler yapıların açıklığı veya tümör ile infiltrasyonu ve obstrüksiyonu (örneğin vena renalis trombozu) saptanabilir. Ayrıca, bu yöntemle hidronefrozun, kistik ve solid tümöral oluşumların ayırıcı tanısı kolaylıkla yapılabilir

VII. BÖBREK BİYOPSİSİ

Böbrek hastalıklarının kesin tanısını koymak için çoğu kez biyopsi gerekli olur. Biyopsi ile, tanının konulması yanında hastalığın diffüz olup olmadığı ve böbrek tutulmasının ağırlığı da anlaşılabilir. Bu işlem için perkütan (kapalı) iğne biyopsisi veya cerrahi (açık) biyopsi yöntemi kullanılır. Kapalı böbrek biyopsisinde, radyolojik veya ultrasonografik yöntemler ile böbrek görüntülenir ve Vim Silverman ya da *through-cut* iğneleri ile lomber bölgeden girilerek biyopsi yapılır. Kapalı yöntemle parça alınamazsa veya biyopsi için hastanın kooperasyonu sağlanamazsa (çoğu kez küçük çocuklarda) lokal veya genel anestezi uygulanarak cerrahi yöntem ile biyopsi yapılır. Elde edilen doku örnekleri ışık, immunofloresan ve elektron mikroskopisi ile incelenerek kesin tanı konur.

Tüm yararlı yönlerine rağmen, böbrek biyopsisi invazif bir inceleme yöntemidir. Seyrek de olsa bazen nefrektomiye, hatta ölüme (%0.1 den az oranda) yol açabilen komplikasyonları vardır. Bu nedenle indikasyonlarının, kontrindikasyonlarının ve komplikasyonlarının iyi bilinmesi gereklidir.

Böbrek biyopsisinin indikasyonları: Bu inceleme yöntemine, çoğu kez nefrotik sendrom etyolojisinin araştırılmasında başvurulur. Ancak diabet, amiloidoz gibi bilinen nedenlere bağlı nefrotik sendromlarda biyopsi yapmak gereksizdir. Sistemik hastalıklarda böbrek tutulmasının derecesini belirlemek, akut nefritik sendromun uzaması halinde altta yatan hızlı ilerleyen veya kronikleşmiş glomerulonefriti açığa çıkarmak için de biyopsi yapılabilir. Ayrıca, akut böbrek yetersizliğinin uzaması veya transplant fonksiyonunun bozulması durumunda da bu inceleme yöntemi yol göstericidir. Asemptomatik üriner anomalilerin varlığında böbrek biyopsisi indikasyonu tartışmalıdır. Bu konuda "Proteinüriler" ile "Hematüriler ve İdrardaki Diğer Renk Değişiklikleri" bölümlerinde bilgi verilmiştir. Son döneme gelmiş böbrek yetersizliğinde biyopsi yapmanın pratik bir yararı yoktur.

Böbrek biyopsisinin komplikasyonları: 1- Hematüri: Makroskopik hematüri olguların %5 ile %10 unda görülür, Çoğu kez 1-2 gün içinde spontan geriler, nadiren 2-3 hafta sürebilir. Kontrolsuz hipertansiyon, fibrotik küçük böbrekler ve hemorajik diyatez varlığında kanama riski artar. Makroskopik hematürinin uzaması halinde cerrahi girişim gerekebilir. Mikroskopik hematüri hemen her biyopsiden sonra görülür; önem taşımaz. Kanama komplikasyonlarını en aza indirgemek için biyopsiden sonra hasta hiç değilse 12 saat yataktan kalkmamalı, üç hafta süre ile de ağır beden hareketleri ve spor yapmamalıdır. 2- Perinefrik hematom: Oldukça sıktır. Asemptomatik hematomlara %85 e kadar varan oranlarda rastlanır. Olguların %1-2 sinde lomber ağrı ve kütle, hematokritte düşme görülür. Bazen cerrahi girisim gerekli olur. 3- Arteriyovenöz fistül ve anevrizma. 4- İnfeksiyon. 5- İleus. 6- Dalak, karaciğer, bağırsak yaralanmaları. 7- Böbrek pelvisi ponksiyonu sonucunda ürinoma. 8- Pnömotoraks. 9- Böbrek kanserinin yayılması.

İlk ikisi dışındaki komplikasyonlara nadiren rastlanır.

Böbrek biyopsisinin kontrindikasyonları: 1- Kanama diyatezi. 2- Fonksiyone eden tek böbrek, 3- Kontrolsuz hipertansiyon. Bunların varlığında biyopsi yapmamalıdır.

Böbreğin kistik ve tümöral lezyonlarında, abselerde, piyelonefritlerde ve hidronefrozda biyopsi yapılırsa yan etkiler çok daha sık görülür. Bu hastalarda risk ve yarar oranı tartılmalı, duruma göre karar vermelidir. Üremiye bağlı belirti ve bulguları olan hastalarda önce diyaliz uygulanmalı, daha sonra biyopsi yapılmalıdır.

BÖĞÜR AĞRISI ve RENAL KOLİK

Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVEN

I. BÖĞÜR AĞRISI

Böğür (veya boşluk) yukarıda göğüs kafesi, aşağıda krista ilyaka, iki yan tarafta vertebral kolon ve karın yan duvarı ile sınırlanmış olan bölgeye verilen isimdir. Bu bölgede duyulan ağrılar pek çok önemli patolojiye işaret edebileceği için dikkatle değerlendirilmelidir. Böğür ağrısına en sık neden olan durumlar aşağıda sayılmıştır:

1. Böbreğe Bağlı Böğür Ağrıları

Böbrek parenkimasının şişmesi: Böbrek parenkimasının şişmesi sonucunda kapsülün gerilmesi böğürde ağrı hissedilmesine neden olur, çünkü hem böbrek kapsülünün, hem de böğürün duyu sinirleri medulla spinalisin T10 - T12 segmentlerinden kaynaklanır. Ağrı genellikle künt ve sabittir, derinden gelir, renal koliğe göre çok daha hafiftir, ayakta uzun süre kalındığı zaman veya günün sonunda daha fazladır ve bulantı , kusma ile birlikte değildir.

Pek çok hastalıkta böbrek parenkiması şişerek böbrekler büyür, ama ağrıya yol açan mekanizmalar genellikle birbirinden farklıdır. Akut glomerulonefrit ve akut interstisyel nefritte böbrek parenkimasındaki inflamasyon, nefrotik sendrom ve vena renalis trombozunda hidrostatik basınç artışı ile onkotik basınç azalışı böbrekteki şişmeden sorumludur. Akut üriner obstrüksiyonda ise, tubuler dilatasyon böbreğin büyümesi ile sonuçlanır. Üreteropelvik bileşke darlığında fazla miktarda sıvı alınmasını izleyen saatlerde daralmış pasajdan idrar geçişi zor olacağı için böbrekte şişme ve ağrı meydana gelebilir. Değişik etyolojili böbrek kistleri bazen hızla büyüyerek kapsül distansiyonuna yol açabilir. Bazı böbrek kanserleri de çok hızla büyüyerek künt böğür ağrısı ile kendini belli edebilir.

Perinefrik inflamasyon: Altta yatan hastalık böbrek kapsülünün dışında inflamasyona yol açarsa ağrılı bir tablo ortaya çıkabilir. Böbrekler, damarları ve boşaltıcı sistemi retroperitoneal aralıkta gövdenin arka duvarının hemen

önünde yer alır. Bu nedenle perinefrik inflamasyona, gövde arka duvarının inflamasyonu hemen her zaman eşlik eder ve lokalize böğür ağrısı, kas spazmı ve duyarlığı ortaya çıkar. Postür ile şiddeti değişmeyen renal koliğin aksine, perinefrik inflamasyonun ağrısı hareket ve sarsıntı ile artar. Onun için hastalar hareketsiz yatmayı tercih ederler.

Perinefrik inflamasyona en sık yol açan nedenlerden biri ağır seyreden ve renal kapsülden etrafa yayılan akut piyelonefrittir. Böbreğin infarktüsü, kist rüptürü, tümör kanaması veya nekrozu ve travmaya sekonder olarak idrarın perinefrik aralığa sızması da perinefrik inflamasyona ve bu bölgede ağrıya yol açabilir. Piyelonefrit seyrinde ortaya çıkan ve renal kapsüle çok yakın bölgelerdeki inflamasyon uygun tedavi ile gerileyebilir. Ama hastada diabetes mellitus, üriner obstrüksiyon veya immunosupresyona yol açan başka nedenler varsa bu inflamasyon perinefrik abse şekline dönebilir. Düz üriner sistem grafisinde böbrek konturlarının veya psoas kasının lateral sınırının seçilememesi veya tutulan tarafta başka bir nedene bağlanamayan plöral effüzyon saptanması da perinefrik abseyi düşündürür. Absenin klinik tablosu perinefrik inflamasyona göre çok daha gürültülüdür ve hastada genel durum hızla bozulur. Perinefrik aralığın doğal drenaj yolu bulunmadığı için ortaya çıkan abse veya nekrotik doku cerrahi girişim ile boşaltılmalıdır.

2. Böbrek Dışı Nedenlere Bağlı Böğür Ağrısı

Retroperitoneal bölge ile yakın komşuluğundan dolayı, büyük damarlarda ve pankreasta gelişen patolojilere veya retroperitoneal tümörlere bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon perirenal bölgeye yayılabilir.

Akut pankreatit seyrinde salgılanan proteolitik ve lipolitik enzimler bu bölgede ağır kanama ve inflamasyona neden olabilir. Aort anevrizmasının perinefrik aralığa rüptürü, retroperitoneal sarkom veya lenfomalar veya uterustan ve tubalardan kaynaklanan pelvik infeksiyon ve tümörler de böğür ağrısına yol açabilir. Tüm bu hastalıklarda klinik bulgular perinefrik inflamasyonun bulguları ile benzerlik gösterir.

Lokomotor sistemin değişik hastalıkları da böğür ağrısına neden olabilir. Intervertebral disk hastalıkları ve degeneratif osteoartroz lomber kas spazmı ve böğür ağrısı ile kendini gösterebilir. Bu hastalardaki fizik muayene bulguları ve ateş, lökositoz gibi doku inflamasyonuna ait belirtilerin olmaması tanıya yardım eder.

II. RENAL KOLİK

Üriner kanalın akut obstrüksiyonunda ortaya çıkan şiddetli ve kolik tarzındaki ağrılı tabloya renal kolik adı verilir. Boşaltıcı kanalın, içindeki yabancı cismi atmak için yaptığı hiperperistaltizm ve spazm ağrının kolik özelliğini meydana getirmektedir. Ağrının şiddeti obstrüksiyonun gelişme hızı ile

yakından ilgilidir. Kronik olarak gelişen obstrüksiyonlarda hiç ağrı duyulmayabileceği halde, akut obstrüksiyonlarda çok şiddetli ağrı ortaya çıkar. Renal koliğin tipik şeklinde tanı konulması kolaydır. Hasta çok huzursuzdur ve genellikle beli öne bükük halde ve eli ile ağrılı bölgeyi tutarak dolaşır. Yattığı zaman bacaklarını karnına çeker. Hastanın rengi soluk ve yüzü terle kaplıdır. Genellikle bulantı ve kusma koliğe eşlik eder.

Renal Kolik Ağrısının Özellikleri

Ağrının şiddeti: Renal kolik insanın hayatta duyabileceği en şiddetli ağrılardan biridir. Etkili analjeziklerin henüz bulunmadığı dönemlerde bu ağrıyı çekmemek için kendini pencereden atan hastalar bildirilmiştir. Doğum yapan hanımlar, doğum sırasında çekilen ağrının renal kolik ile karşılaştırıldığında çok hafif kaldığını ifade ederler. Üriner kasların obstrüksiyonu yenmek için yaptığı her bir kontraksiyon sırasında hasta şiddetli ağrı ile kıvranır. Kolik peryotlarının arasında da hasta rahat değildir ve obstrüksiyon açılana kadar şiddetli ve sürekli bir ağrı mevcuttur.

Ağrının lokalizasyonu ve yayılması: Obstrüksiyonun ortaya çıktığı yere göre, ağrı değişik bölgelerde ortaya çıkar ve yayılabilir.

Üreteropelvik bileşke veya proksimal üreter obstrüksiyonunda ağrı o taraf boşluğunda lokalize olur ve buradan karnın üst ve alt bölgelerine ve kasığa yayılabilir.

Orta üreter bölgesindeki obstrüksiyonda ağrı önce belde veya boşlukta ya da karın boyunca lateral bölgeden aşağıya doğru yayılan bir bant şeklinde ortaya çıkabilir.

Üreterin alt 1/3'ünde ortaya çıkan obstrüksiyonlarda ağrı karnın ön-yan bölgesinde, kasıkta veya aynı taraftaki testiste ya da vulvada başlar. Bazen bel kısmında, boşlukta da başladığı olur.

Yukarıdan başlayan ağrılar hemen her zaman karnın alt bölgesine, skrotuma, penise vaya labiaya yayılır. Üreterovesikal bileşkede obstrüksiyon olustuğu zaman ağrı dış genital organlarda hissedilir ve disüri, pollakiüri ve üretra ağrısı ortaya çıkabilir. Ağrının hafif olduğu bazı durumlarda tüm bu şikayetlere sistitin yol açtığı düşünülebilir. Bazen üreterin sonunda yerleşen bir taş skrotum, penis veya labiada kronik ağrıya yol açar.

Ağrının başlaması ve sonlanması: Ağrı bazen hafif şiddette, boşlukta veya karnın yan duvarında bir el ayası genişliğindeki bant şeklinde ve karnın alt bölümüne veya kasığa doğru yayılan bir alanda acıma, tırmalanma gibi bir hisle başlar. Çok hafif olduğunda bu his fark edilmeyebilir. Bundan 20 - 30 dakika sonra ağrı hızla artar ve tipik kolik şeklini alır. Bazen ise aşırı bir beden hareketinden veya sarsıntılı bir yolculuktan sonra aniden şiddetle ortaya çıkar. Obstrüksiyon ortadan kalktıktan sonra ağrı da aniden geçer.

Hasta büyük bir rahatlık hisseder; çoğu kez de yorgunluğun etkisi ile uyuyakalır.

Renal Koliğe Yol Açan Nedenler

Üriner sistem taşları en sık rastlanılan nedendir. Taşın hareket etmesi durumunda, en sık üreter olmak üzere, üriner kanalın herhangi bir bölümündeki kasların yaptığı kontraksiyonlar ağrının ana nedenini oluşturur.

Kan pıhtıları da oldukça sık olarak renal koliğe yol açabilir. Travmalara, perkütan böbrek biyopsi uygulamasına, üriner kanalın benign veya malign neoplazmlarına, böbrek kistlerine, renal vasküler malformasyonlara, renal tüberküloza veya böbrek infarktüsüne bağlı masif kanamalar sonucunda ortaya çıkan pıhtıların üriner obstrüksiyon yapması renal koliğe yol açabilir.

Nekrotizan papillit seyrinde kopan papilla parçalarının yaptığı akut obstrüksiyon bir diğer renal kolik nedenidir. Nekrotizan papillite en sık olarak orak hücreli anemi, diabetes mellitus, analjezik nefropatisi, kronik alkolizm, şiddetli akut piyelonefrit ve üriner obstrüksiyon sırasında rastlanır.

Üriner kanalın benign veya malign neoplazmları da renal kolik tablosu ile ortaya çıkabilir. Burada nekroza uğrayan bir tümör parçası üriner kanala düşmekte, oluşturduğu obstrüksiyon da kolik tarzında ağrıya yol açmaktadır. Mobil polipoid tümörler de ileri geri hareket ederek kısa süreli kolik ataklarına yol açabilir.

Vesikoüreteral reflü bazen atipik ve kolik tarzında bir ağrıyı taklit edebilir. Miksiyon sırasında idrarın üreterlere doğru kaçması hastalarda şiddetli ağrıya yol açabilir.

Fizik Muayene Bulguları

Kolik ağrısı çeken hasta ajite ve huzursuzdur. Ağrının şiddetinin azaldığı dönemde o taraf lomber bölgesine yapılan kaba perküsyon çok ağrılıdır. Hasta olduğu yerde zıplar ve muayenenin tekrarını istemez. Bağırsak sesleri genellikle azalmıştır ve paralitik ileus tablosu görülebilir. Özellikle sağ böbrekte ureteropelvik bileşke darlığında ortaya çıkan obstrüksiyonlarda yansıyan ağrı ve kas spazmı intraperitoneal bir hastalığı (özellikle de akut kolesistiti) taklit eden fizik muayene bulgularına neden olabilir.

Laboratuar Bulguları

Renal kolik oluşturan hastalıkların hemen hepsi hematüriye de yol açar. Bu nedenle hastalarda makroskopik veya mikroskopik hematüri sıklıkla bulunur. Nadiren, üreter taşları tam obstrüksiyona yol açarsa ve aşağıya hiç idrar akımı vermezse hematürinin görülmediği de olur. Düz üriner sistem grafisinde koliğe yol açan taş kalsiyum okzalat, kalsiyum fosfat, sistin veya struvite taşı gibi radyoopak ise, böbrek pelvisi, üreter trajesi, üreterovesikal bileşke hiza-

sında görüntü verebilir. Ürik asit taşı, kan pıhtısı, nekrotik papilla veya diğer dokular ise radyolusenttir ve düz filmde görülmez. Bazen kolik tarafındakl böbrek, obstrüksiyon nedeni ile, diğer böbreğe göre daha büyük bulunur.

Ultrasonografi, hem nonopak, hem de opak taşların görüntülenmesini sağlar ve boşaltıcı sistemin dilatasyonu hakkında bilgi verir. Ancak, bazı üreter taşlarında sakroilyak eklemlere süperpozisyon nedeni ile yanılgılar ortaya çıkabilir.

İntravenöz piyelografide de hem opak ve nonopak taşlar görüntülenir, hem de üretero-pelvikaliektazi hakkında bilgi sağlanır. Ancak ağrı çeken hastaya bu inceleme yapılmamalıdır; çünkü obstrüksiyona uğramış böbrekte görüntü alınamayabilir ve bazı yazarlarca öne sürülen görüşlere göre, kontrlateral böbreğin vasküler yapıları şiddetli ağrı nedeniyle spazm yaptığı için bu böbrek de görünmeyebilir.

Bunlar dışında hastada primer olaya (örneğin papiller nekrozda diabete, tümör olgularında tümöre veya pıhtı koliğinde kanamaya yol açan nedene) ait laboratuar bulguları saptanabilir.

Atipik Renal Kolik

Akut koliğe yol açan patolojiler bazen çok daha hafif ağrılar ile seyredebilir. Örneğin, bir kaliksin infundibulumunda obstrüksiyona yol açan taş hafif kolik ağrılarının nedeni olabilir. Nadiren ureteropelvik bileşkeyi subap tarzında tıkayan tümörler de şiddetli, ama çok kısa süreli kolik nedeni olabilirler.

Renal Koliği Taklit Eden Diğer Ağrılar

Renal kolikli hasta çoğu kez diğer ağrılar ile karıştırılmayacak bir klinik tablo ile hekime başvurur. Buna rağmen özellikle atipik formlarda ve yansıyan ağrının söz konusu olduğu durumlarda diğer ağrılı sendromlar ile ayırıcı tanının yapılması gereklidir. Bu tablolar aşağıda sıralanmıştır:

Safra koliği: Sağ renal koliğin hipokondra yayıldığı, bulantı, kusma ve karında hassasiyet gibi refakat belirtilerinin ön planda olduğu durumlarda, özellikle piyelonefrit de mevcutsa ve ona bağlı ateş, lökositoz ve sepsisin yol açtığı subikter gibi belirtiler varsa tablo bir taşlı kolesistit ile karıştırılabilir. Burada böbrek kaynaklı ağrının daha arkada ve daha şiddetli olması, hematüri ve piyürinin bulunması renal kolik lehinedir. Ayrıca safrakesesi ile ilgili ağrılarda kolik paterninin çok belirgin olmaması, ağrının daha az şiddetli olmakla birlikte daha sürekli olması ayırıcı tanıda önemlidir. Fizik muayenede sağ hipokondrun çok hassas olması, ağrının sağ omuza ve subskapuler bölgeye yayılması da safra koliğini düşündürür.

Akut apandisit: Akut apandisit ağrısı genellikle periumblikal bölgede

başlar ve 4 - 6 saat sonra sağ alt kadrana lokalize olur. Bu aşamada bir üreter alt uç taşının ağrısını taklit edebilir. Ayırıcı tanıda şu noktalar önemlidir: Ağrının şiddeti renal koliğe göre daha azdır. Apandisitli hasta ajite değildir, sakin şekilde yatmayı tercih eder. Fizik muayenede apandisitli hastanın sedimentinde de lökosit ve eritrosit saptanabilir ama bu hücrelerin sayısı renal kolikli hastanın idrarında rastlanana göre çok daha az sayıdadır. Akut apandisitte sık olarak görülen ateş ve lökositoza komplike olmamış üriner infeksiyonda rastlanmaz.

Divertiküloz, divertikülit ve irritabl kolon sendromu: Sol kolona ait hastalıklar, sol üreter alt uç obstrüksiyonlarını taklit edebilir. Bu bölgedeki üreter patolojileri bazen tenezme de yol açtığı için yanılgı oranı artabilir. Ayırıcı tanıda bağırsak kaynaklı ağrıların şiddetinin çok daha az olması, karında lokalize hassasiyetin saptanması, divertikülitte defans ve rebound bulunabilmesi, olguların % 25 inde dışkıda gizli kan bulunması ve hematürinin görülmemesi önem taşır. İrritabl kolon sendromlu hastalarda genellikle diyare bulunması ve bağırsak seslerinin artması da tanı için yardımcıdır.

Lokomotor sisteme ait ağrılar: L_4 - L_5 ve L_5 - S_1 düzeylerindeki intervertebral disklerin protrüzyonu kalçaya, kasığa ve uyluğa yayılan ağrılara neden olarak alt üreter obstrüksiyonuna benzer semptomlara yol açabilir. Disk ağrıları genellikle belirli hareket ve postürler ile artar, hasta sakin yattığı zaman hafifler. Bulantı, kusma, ağrının abdominal yayılması, üriner semptomlar ve hematürinin bulunmaması da ayırıcı tanıda yararlıdır.

Komplet disk rüptüründe ise ağrı çok belirgin olarak bacağın arkasına yayıldığı ve bazen nörolojik defektlere yol açtığı için ayırıcı tanı kolaylıkla yapılır.

Genital hastalıklar. Bazen üreterovesikal bileşkedeki obstrüksiyon, ağrının yayılması nedeni ile, dış genital organlara ait ağrıları taklit edebilir. Ancak hastada idrar bulgularının olmaması ve dış genital organlarda lokalize bir patolojinin saptanması ayırıcı tanıyı sağlar.

Üriner sistem infeksiyonları ve

Akut intermittan porfiri, ailevi Akdeniz humması (FMF) ve kurşun zehirlenmesi gibi sistemik diğer bazı hastalıklar da nadiren böbrek koliği ile ayırıcı tanı yapılmasını gerekli kılar.

Renal Kolikli Hastaya Yaklaşım

1. Renal koliği olan hastanın klinik tablosu çok tipiktir ve çoğu kez fizik muayene ve laboratuar incelemesine bile gerek kalmadan tanı konulabilir. Buna rağmen bazı atipik olgular üriner sistem dışındaki hastalıkları taklit edebilir. Bu hastalıklar içinde safra koliği, üriner infeksiyon, böbrek parenkimasının veya paranefrik aralığın inflamasyonu, akut apandisit, diskal hemi,

lokal genitoüriner hastalıklar, divertikülit ve irritabl kolon sendromu ilk akla gelenleridir. Sayılan hastalıkların ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken noktalar metinde verilmiştir.

2. Renal kolik olduğu düşünülen hastaya fizik muayeneden hemen sonra idrar tahlili yapmalı ve düz üriner sistem grafisi çekmelidir. Olguların çok büyük bir kısmında mikroskopik, bazen de makroskopik hematüri bulunur. Koliğe yol açan taş radyoopak ise düz grafide görüntülenebilir, ayrıca ağrı duyulan taraftaki böbrek obstrüksiyon nedeniyle diğer böbreğe göre daha büyük bulunabilir.

3. Hastanın ağrısı kesildikten sonraki ilk fırsatta üriner sistemin ultrasonografik incelemesi yapılmalıdır. Böylece hem opak, hem de nonopak taşlar görülebilir, bunun yanında obstrüksiyonun üriner sistemde yol açtığı dilatasyon saptanabilir.

4. Daha sonraki aşamada intravenöz piyelografi çekilmesi tanıya yardımcı olur. Bu inceleme ile nonopak taşların veya pıhtı ya da doku parçalarının görüntülenmesi mümkündür. Ayrıca üriner sistemin anatomisi ortaya konabilir. Ağrılı durumda bu incelemenin yapılması önerilmez.

5. Renal koliği olan hastaların idrarlarını bir gazlı bezin üzerine yapmaları yararlıdır. Böylece koliğe neden olan taş, pıhtı veya doku parçaları bezin üzerinde kalır ve tanıyı koymak kolaylaşır. Bu işleme kolik geçtikten sonra da günler boyunca devam etmelidir, çünkü bazen mesaneye düşen obstrüktif lezyon uzun bir aradan sonra üretradan atılabilir.

6. Renal kolik hastaya çok acı çektiren bir problemdir. O nedenle intraabdominal bir patolojinin bu tabloyu taklit ettiği kuvvetle düşünülmüyorsa, bir yandan incelemeler yürütülürken öte yandan hastanın ağrısı nonnarkotik veya narkotik analjezikler ile bir an önce kesilmelidir.

ÖZET

Böğür ağrısına yol açan hastalıklar

A. Böbrek kaynaklı ağrılar

1. Böbrek parenkimasının şişmesi

Akut nefrit
Nefrotik sendrom
Vena renalis trombozu
Üriner obstrüksiyon
Piyelonefrit
Kistik böbrek hastalıkları
Böbrek adenokarsinomu

2. Perinefrik inflamasyon

Böbrek infarktüsü
Akut piyelonefrit
Kist rüptürü
Böbrek tümörü
Travma

B. Böbrek dışı nedenlere bağlı ağrılar

Lokomotor sistemden kaynaklanan ağrılar
Retroperitoneal tümörler
Pankreatit
Aort anevrizması

Renal koliğe yol açan hastalıklar

1. Üriner sistem taş hastalığı
2. Nekrotizan papillit
3. Üriner kanalda pıhtı
4. Üriner kanalda tümör dokusu

BÜYÜMÜŞ BÖBREK

Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVEN

Böbrekler, retroperitoneal bölgede diyafragma ve kaburgaların altında yer alır. Bu yüzden palpe edilmeleri güçtür. Karaciğer ile komşuluğu nedeniyle, sağ böbrek sol böbrekten biraz daha aşağıdadır. Sağ böbreğin alt kutbu gevşek karın duvarlı, zayıf kimselerde ve özellikle çok doğurmuş kadınlarda bazen palpe edilebilir. Ancak, sol böbrek çok büyümedikçe veya yer değiştirmedikçe ele gelmez.

Bazı astenik kimselerde, diğer organlarla birlikte veya yalnız başına böbreklerde düşüklük bulunabilir (***nefroptoz***). Düşük böbreklerden biri veya her ikisi pelvise kadar inebilir; pozisyonla ilgili olarak yukarı ve aşağı doğru yer değiştirebilir (***mobil böbrek***). Hasta yatar durumda muayene edilirse organ ele gelmediği halde, oturtulursa veya ayakta muayene edilirse rahatlıkla palpe edilebilir. Bu hastalarda böbrek çok aşağı düşünce üreter kıvrım yapar, pelviste idrar retansiyonu ortaya çıkar ve belde şiddetli ağrı duyulur (***Dietl krizi***). Bir süre sonra böbrek normal lojuna dönünce üreter açılır ve poliüri ile birlikte ağrı geçer.

Büyüyen veya aşağıya doğru sarkan böbrek orta çizgiye, göbeğe yaklaşır. Bazen bu büyüme diğer organlara ait patolojileri taklit eder. Sağ böbrek büyümesi karaciğerin kist ve tümörleri, değişik nedenlere bağlı hepatomegaliler, safrakesesi hidropsu, sağ kolon tümörleri; sol böbrek büyümesi ise splenomegaliler, dalak kist ve tümörleri ve sol kolon tümörleri ile karışabilir. Daha nadir olarak, karın içindeki ve pelvisteki diğer organlara ait patolojiler de böbrek büyümesine benzer bulguları verebilir.

Ayırıcı tanıda şu noktalara dikkat etmelidir:

Öncelikle, hastadan ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Subjektif yakınmalar altta yatan hastalığın böbreğe veya diğer karın organlarına ait olduğu konusunda hekimi yönlendirebilir.

Böbreklere uyan lojda palpe edilen kütlenin fizik muayene bulguları da hekim için yol göstericidir. Şöyle ki:

Bazı karaciğerlerde bulunan Riedel lobu aşağıya ve sağa doğru sarkar. Kıvamı böbreğe benzediği ve solunumla yer değiştirdiği için karışıklığa

neden olabilir. Ancak Riedel lobunun kenarı keskindir ve ballotman vermez; ayrıca böbreğin lokalizasyonu göbeğe daha yakındır.

Karaciğer kist ve tümörleri de büyümüş böbreği taklit edebilir; daha yüzeysel olmaları ve ballote etmemeleri ayırıcı tanıda önemlidir.

Safrakesesinin hidropsu ve tümörleri, benzer şekilde yüzeyseldir ve ballotman vermezler.

Sağ ve sol kolon tümörleri de büyümüş böbrekle karışabilir. Solunumla yer değiştirmemeleri, mobilitelerinin azlığı ve sert olmaları ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Splenomegaliler sol böbreğin büyümesini taklit eder. Dalağın kenarının keskin, önde ve perkütabl oluşu, Traube alanını kapatması, kenarının çentiği ve çoğu kez ballotman vermemesi yol göstericidir.

Over, uterus, diğer pelvis organları, omentum, mezenter, pankreas tümörleri ve kistleri de büyümüş böbrek ile karıştırılabilir. Söz konusu patolojilerin lokalizasyonu ve kıvam farklılıkları ayırıcı tanıda önemlidir.

Anamnez ve fizik muayene bulguları ile tanı konulamadığı zaman, değişik laboratuar incelemeleri, ürografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlere başvurulur hemen her zaman kesin tanı konur.

Böbreği büyüten başlıca hastalıklar şunlardır:

BÖBREK TÜMÖRLERİ

Böbrek Adenokanseri (*Renal hücreli karsinom, hipernefroma, Grawitz tümörü*)

Böbreğin malign tümörleri içinde en sık rastlanılanıdır. Tüm kanserlerin yaklaşık %6 sını oluşturur. Erkeklerde kadınlara göre 2 misli fazladır ve 55-60 yaşlarında daha çok görülür.

Etyoloji: Böbrek adenokanseri sigara, puro içenlerde, kadmiyuma maruz kalanlarda, HLA BW44 ve DR8 antijeni olanlarda daha sıktır. Ayrıca, von HippelLindau hastalığı, at nalı böbrek, polikistik böbrek ve edinsel kistik hastalık da bu tümöre zemin hazırlamaktadır.

Klinik ve laboratuar bulguları: Böbrek adenokanserinin klasik klinik bulguları makroskopik hematüri, boşluk ağrısı ve palpabl tümördür. Ancak bu triad olguların yalnızca %10 unda vardır. Hematüri, makroskopik olarak hastaların %60 ında, mikroskopik olarak ise tümünde görülür. Ağrı, künt ve süreklidir. Palpasyonda, böbrek serttir ve yüzeyi düzensizdir; çevre dokuya infiltrasyonundan dolayı mobilitesi azalmıştır. Bazen tümör uzak metastazlarını yaptığı zaman bile böbrek palpe edilmeyebilir. Tümörün vena cava ile vena renalisi infiltre etmesiyle alt ekstremite ödemi ve varikosel görülür.

Böbrek adenokanseri pek çok sistemik belirti ve bulguya da neden olur. Bunların başlıcaları halsizlik, iştahsızlık, ateş, kilo kaybı, anemi, eozinofili, lökemoid reaksiyon, trombositoz, sedimentasyon hızlanması ve vasküler tümörlerdeki yüksek debili kalp yetersizliğidir. Ayrıca, bu tümörler hormon veya hormon benzeri maddeler salgılayarak *paraneoplastik sendrom*lara yol açar. Böbrek adenokanserinin salgıladığı maddelerin önemlileri aşağıda yazılmış, neden oldukları klinik ve laboratuar bulguları da parantez içinde gösterilmiştir: Prolaktin (galaktore), parathormon ve prostaglandinler (hiperkalsemi), renin (hipertansiyon), gonadotropinler (feminizasyon, maskülinizasyon), glukokortikoidler (Cushing sendromu), eritropoetin (eritrositoz).

Tümörün yayılması çevre dokuya (karaciğer, kolon, pankreas, duodenum) invazyon veya uzak dokulara hematojen metastazlar şeklindedir. Bu metastazlar en çok kemik ve akciğerlerde görülür. Az sayıda olguda primer tümörün çıkarılmasından sonra metastazlarda da gerileme saptanır.

Patoloji: Böbrek adenokanseri proksimal kıvrımlı tubulus epitelinden çıkar. Makroskopik olarak gri-sarı renktedir. Düzensiz olan yüzeyinde çok sayıda kanama alanları vardır. Bu bulgu tümörün çok vasküler olmasından kaynaklanmaktadır. Histopatolojik incelemede kendisi büyük, nüvesi küçük, kolesterol yüklü berrak hücreler ve daha az sayıda granüllü hücreler görülür. Bu tümörlerin böbrekteki sürrenal artıklarından çıktığı düşünülerek, önceden hipernefroma adı verilmiştir. Ancak, yanlış bir terimdir ve artık kullanılmamaktadır.

Tanı: Klinik belirti ve bulguların yanı sıra, görüntüleme yöntemleri de tanıda büyük önem taşır. Bazı olgularda kesin tanı için kistik tümörlerin aspirasyon sıvısının sitolojik incelenmesi veya ameliyat piyesinin histopatolojik incelenmesi gerekli olur.

Nefroblastoma *(Wilms' tümörü)*

Nefrojenik blastemden çıkan bir tümördür. Olguların üçte ikisi 4 yaşın altındadır ve %80 inde, çok büyük olan tümör kütlesi anne veya baba tarafından fark edilir. Lomber ağrı, iştahsızlık, bulantı, kusma, hematüri ve hipertansiyon bulunabilir. Tanı değişik görüntüleme yöntemleri ile konur.

Renal Adenoma

Böbreğin sık rastlanılan tümörlerinden biridir. Üç cm.den küçük olanlar benign olarak kabul edilir, daha büyük olanlar prekanserözdür. Küçük olanların da ileride ne tür bir gelişim göstereceği kestirilemediği için, çoğu kez nefrektomi yapılır.

Diğer Böbrek Tümörleri

Böbreğin, *oncocytoma, hamartoma, leiomyoma, hemangioma* gibi selim;

değişici epitel hücreli ve yassı epitel hücreli kanseri gibi habis tümörleri de vardır. Söz konusu tümörler daha nadirdir.

POLİKİSTİK BÖBREK

Herediter böbrek hastalıkları arasında en sık rastlanılanı polikistik böbrektir. Yaklaşık, 1250 doğumda 1 oranında görülür. Otozomal dominan geçiş gösteren erişkin tipi ve otozomal resesif geçiş gösteren infantil tipi vardır.

Erişkin tipte polikistik böbrek hastalığı'nda, kistler hem kortekste hem de medullada homojen bir dağılım gösterir. Boyutları genellikle 1 mm ile 5 cm arasında değişir. Zamanla çapları artar ve böbrek parenkimini harap eder. Kistlerin duvarı yassı epitel hücreleri ile çevrilidir. İçlerinde berrak, renksiz, bazen sarı renkte bir sıvı vardır. Olguların %30 unda karaciğerde, %10 unda pankreasta ve %5 inden azında dalakta da kistler bulunur. Oldukça sık (%10 ile %40 vakada) rastlanılan intrakranyal anevrizmalar subaraknoidal kanamaya yol açarak ölüm nedeni olabilir. Ancak çapı 1 cm nin altında olan anevrizmaların rüptüre olması beklenmez ve bu tür anevrizmalara müdahale edilmez.

Klinik belirtiler çoğu kez 30-40 yaşlarında, bazı olgularda ise, 60-70 yaş civarında görülür. Hastalık genini taşıyanlarda belirtiler 80 yaşına kadar mutlaka ortaya çıkar. Elli yaşına kadar olan hastaların yaklaşık %25 inde ve 65 yaşına kadar olan hastaların %75 inde son dönem böbrek yetersizliği tablosu görülür; yani, her olgu terminal üremi tablosuna gitmez. Hastaların %50 ile %70 inin soygeçmişinde kistik hastalık öyküsü vardır. Başlıca klinik belirti ve bulgular bel, böğür ve karında künt ağrı, mikroskopik veya makroskopik hematüri, palpabl böbrekler, hafif proteinüri, sık tekrarlayan üriner infeksiyon, hipertansiyon, anemi veya eritrositozdur. Bu hastalarda böbrek taşlarının insidensi de artmıştır. Böbreklerin konsantrasyon yeteneği erken dönemde bozulduğu için, poliüri ve noktüri sıktır. Hastalığın tanısından sonra son dönem böbrek yetersizliği yerleşene kadar geçen süre genellikle 8 ile 13 yıl arasında değişir.

Aile öyküsü, karnın her iki yanında büyük, üzeri kistlerle kaplı böbreklerin palpe edilmesi ve ultrasonografik inceleme ile tanı çoğu kez kolaylıkla konur. Bazı olgularda, bilgisayarlı tomografi de tanıya yardımcı olur. Polikistik böbrek tanısını koyabilmek için her böbrekte en azından bir kist bulunmalı ve hiç değilse bir böbrekte 2 veya daha fazla sayıda kist saptanmalıdır. Polikistik böbreği olan ve 40 yaşına gelmiş hastalarda klinik bulgu olmasa bile ultrasonografide mutlaka kistler saptanır. Yani, 40 yaşın altında negatif bir ultrasonografi bulgusu polikistik böbrek hastalığı ihtimalini tamamen ortadan kaldırmaz Bilgisayarlı tomografi daha küçük kistleri de gösterebilir ve negatif bir bulgu ile tanıdan uzaklaşma yaşını 20-25 e kadar indirir.

İnfantil tipte polikistik böbrek hastalığı daha nadirdir. Başlıca 4 türü

vardır. Bunlar; perinatal, neonatal, infantil ve juvenil şekillerdir. Perinatal tipte hastalar doğumdan hemen sonra ölürler. Diğer şekiller daha ileri yaşlarda ve ergenlik döneminde fark edilir. Bu hastalarda, böbrek fonksiyon bozukluğu yanında hepatik fibroz görülür. Böbrek yetersizliğinden başka portal hipertansiyon da önemli bir ölüm nedenidir.

BASİT BÖBREK KİSTİ

Basit böbrek kistlerine çok sık rastlanır. Çocuklarda da görülmesine rağmen, yaş ilerledikçe insidensi artar. Elli yaşın üzerindeki kimselerin yaklaşık yarısında, böbreklerde basit kist saptanır. Bu kistlerin tubuler obstrüksiyon sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Klinikte hematüri, künt böğür ağrısı ve nadiren palpabl kütle ile kendini gösterir. Kistlerin sekonder infeksiyonu sonucunda böbrek abseleri ortaya çıkabilir. Çoğu kez radyolojik ve ultrasonografik incelemeler sırasında rastlantı sonucu fark edilir.

Kistlerin duvarından bazen böbrek kanseri çıkabilir; veya tersine olarak, bazı böbrek kanserlerinde kavitasyon ve kist oluşumu görülebilir. Perkütan iğne aspirasyonu ile elde edilen sıvının sitolojik incelenmesi benign ve malign kistlerin ayırıcı tanısında önem taşır. Malign özellikli kistlerin sıvısında LDH yüksektir.

OBSTRÜKTİF ÜROPATİLER - HİDRONEFROZ

Üriner obstrüksiyon, böbreklerde önemli yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açar. Obstrüksiyon akut ve komplet ise, böbrek fonksiyonları kısa zamanda durur; eğer erken dönemde ortadan kaldırılmazsa kalıcı böbrek hasarı ortaya çıkar. Obstrüksiyonun parsiyel olduğu durumlarda ***hidronefroz*** gelişir.

Hidronefroz, böbrek pelvisi ve intrarenal toplayıcı sistemlerin üriner obstrüksiyona bağlı ileri derecede dilatasyonudur. Tedavi edilmezse parenkimal atrofi ile sonuçlanır. Üremik hastaların %15 ile %25 indeki böbrek fonksiyon bozukluğunda üriner obstrüksiyonun katkısı vardır.

Etyoloji: Üriner obstrüksiyon üç ana nedene bağlı olarak ortaya çıkar:

1. Boşaltıcı sistemde mekanik engel (taş, tümör, pıhtı, konjenital darlık ve malformasyonlar, prostat hiperplazisi, vb.),

2. Boşaltıcı sistem dışındaki tümör veya dejeneratif olayların dıştan basısı (pelvik tümör, retroperitoneal fibroz, aort anevrizması, vb.).

3. Fonksiyonel obstrüksiyonlar (medulla spinalis travması, diabet, multipl skleroz gibi hastalıklara bağlı nörojenik mesane).

Klinik ve laboratuar bulguları: Klinik tablo obstüksiyonun yerine, akut veya kronik, komplet veya parsiyel, unilateral veya bilateral oluşuna göre değişiklik gösterir. Hastaların çoğunda, künt bir böğür ağrısı vardır. Bu ağrı böbreğin distansiyonuna bağlıdır ve aynı tarafta kasığa doğru yayılabilir.

Fazla miktarda sıvı alımı ile distansiyon artacağı için, ağrı da artar. Bu nedenle, su içmekle artan intermittan böğür ağrısı üriner obstrüksiyonu akla getirmelidir. Eğer obstrüksiyon alt üriner sistemde ise miksiyon bozuklukları sıktır. Hareket eden taş veya pıhtıya bağlı obstrüksiyonlarda kolik atakları görülür. Bazı olgularda üriner infeksiyona bağlı belirti ve bulgular, nekrotizan papillit, hipertansiyon ve polisitemi saptanır. Diğer bazılarında ise, rutin muayene sırasında ve raslantı sonucu hidronefrotik böbrekler palpe edilir veya sinsi seyreden böbrek yetersizliği tablosu ve üremik sendrom ortaya çıkar. Hastalığın kendine özgü idrar veya biyokimyasal bulgusu yoktur. Üriner infeksiyonla komplike olgularda proteinüri, piyüri; böbrek yetersizliğinin ilerlediği olgularda azotlu madde retansiyonu bulunur.

Tanı: Obstrüktif üropatinin tanısı en çabuk ve basit bir şekilde, ultrasonografik inceleme ile konur. Ürografi ile birlikte nefrotomografinin de yapılması tanı konulmasını kolaylaştırır. Ürografi çekilirken opak maddenin verilmesinden sonra, erken dönemde bazen görüntü saptanamaz ve 24-36 saat sonra alınan geç filmlerde pelvis ve toplayıcı sistem görünür hale gelir.

Altta yatan nedeni aramak için bazı olgularda bilgisayarlı tomografi, retrograd ve perkütan antegrad piyelografi, sistoskopi ve *voiding* sistoüretrografi gerekli olur. Obstrüksiyon intermittan ise veya hasta çok dezhidrate ise bu incelemeler sırasında tipik pelvikaliektazi bulunmayabilir.

Böbrek fonksiyonlarında belli bir miktar bozulma olsa bile, obstrüksiyonun ortadan kaldırılması ile klinik ve laboratuar bulgularında çoğu kez düzelme görülür.

Piyonefroz hidronefrotik böbreğin pürülan iltihabıdır. Ateş, lomber ağrı, genel durum bozukluğu vardır. Drenaj yapılmadan iyileşme sağlanamaz.

PERİNEFRİK HEMATOM

Travma, renal arter anevrizması rüptürü, böbrek biyopsisi veya ameliyatı sonrasında intrarenal veya perinefrik (perirenal) hematomlar görülebilir. Klinikte lomber bölge ağrısı, ateş ve hematüri sıktır. Kan kaybı fazla ise hipovolemik şok tablosu yerleşir. Devam eden kanamalarda acil cerrahi girişim yapılmazsa hasta kaybedilir.

RENAL VE PERİNEFRİK ABSE

Soliter veya multipl böbrek abseleri çoğu kez stafilokokların metastatik implantasyonu sonucunda ortaya çıkar. Fizik muayenede sıklıkla furonkül veya başka bir deri infeksiyonunun varlığı saptanır. Abse sağ böbrekte daha sık görülür. Klinikte ani ortaya çıkan üşüme, titreme ve ateş yükselmesi vardır. Piyüri, kortikal abselerde gözlenmediği halde medüller olanlarda mevcuttur. Tanı, klinik bulgular ve değişik görüntüleme yöntemleri ile konur.

Abseler bazen spontan olarak boşaltıcı sisteme drene olurlar; ancak çoğu kez drenaj için cerrahi girişim gerekir.

Perinefrik (perirenal) abse renal parenkimal absenin perinefrik aralığa rüptürü, stafilokokların hematolojik yolla implantasyonu, perinefrik hematomun sekonder infeksiyonu ve kolon kanseri veya divertiküllerinin bu bölgeye fistülize olması sonucunda ortaya çıkar. Bazen de taşlı piyelonefritin bir komplikasyonu olarak gelişir. Klinik bulgular böbrek absesinde görülenlere benzer. Akut piyelonefritli bir hastada tedaviye kısa sürede yanıt alınamazsa bu komplikasyondan şüphelenmelidir. Tedavide antibiyotiklerle birlikte cerrahi drenaj uygulanır.

Perinefrik flegmon'da, ağrı ile birlikte ateş ve lökositoz da vardır. Böbrek büyümemiştir; ancak etrafındaki flegmondan ötürü büyümüş izlenimini verir.

KSANTOGRANULOMATOZ PİYELONEFRİT

Böbrekte tümöral büyüme, granulom ve abse formasyonu ile kendini gösteren bir kronik piyelonefrittir. Genellikle ünilateraldir; nadiren bilateral olabilir. Histopatolojik incelemede lipid yüklü makrofajların varlığı ve böbrek parenkiminin ileri harabiyeti dikkati çeker. Hastalık çoğu kez *Proteus mirabilis* ve *Escherichia coli*'nin neden olduğu ve üriner obstrüksiyon ile komplike bakteriyel infeksiyonların seyrinde görülür.

Klinik belirtiler arasında ateş, boşluk ağrısı, kilo kaybı, tekrarlayan üriner infeksiyonlar ve hematüri dikkati çeker. Hastaların çoğunda diabet, obstrüktif üropati veya üriner sistemde taş hastalığı öyküsü vardır.

Patolojik incelemede, tutulan böbrek diffüz olarak veya kutuplardan birinde, tümöral bir kütle şeklinde büyümüştür, çoğu kez etraf dokuya yapışıktır. Pelvikalikseal sistem dilatedir ve pürülan bir sıvı içerir. Makroskopik incelemede kanser ile karıştırılır. Histopatolojide büyük, köpüklü makrofajlar, kronik iltihabi infiltrasyon ve nekrotik doku saptanır.

Ksantogranulomatöz piyelonefritte ameliyattan önce tanı konulması çok güçtür. Ürografilerde, tutulan böbrek büyük ve nonfonksiyonedir. Ultrasonografide çoğu kez taş ve hidronefrozla birlikte tümöral kütle saptanır. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme de her zaman doğru tanıya götürmez.

Ksantogranulomatöz piyelonefritli böbrekler kesin tanı konulamadığı için, çoğu kez ameliyatla çıkarılır ve ancak ameliyat piyesinin incelenmesiyle tümörden ayırt edilebilir.

BÜYÜMÜŞ BÖBREKLİ HASTAYA YAKLAŞIM

1. Bir hastada fizik muayene ile büyümüş böbrek saptanınca öncelikle idrar tahlili ve rutin biyokimyasal incelemeler yapılmalıdır. Bu incelemeler bazı hallerde lezyonun benign veya malign oluşu hakkında fikir verebilir.

Daha sonra değişik görüntüleme yöntemlerine geçilir.

2. Ürografi ile birlikte nefrotomografi tanıda önem taşır. Bu yöntemle böbreğin hem yapısı, hem de fonksiyonları hakkında bilgi sahibi olunur. Böbreklerde kalsifikasyon saptanması durumunda adenokanser akla gelmelidir.

3. Ultrasonografi çoğu kez ürografi ile birlikte değerlendirilen bir inceleme yöntemidir. Lezyonun solid veya kistik olduğu bu metodla ayırt edilir. Kist duvarının düzensiz olması malignite lehinde bir bulgu olarak yorumlanır. Kistik lezyonların ultrasonografi rehberliğinde aspirasyonu ve alınan sıvının sitolojik incelemesi ile doğru tanı konulabilir.

4. Ultrasonografide solid lezyon veya duvarı düzensiz kistik lezyon saptanırsa, kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. Burada yağ dansitesinde lezyonlar bulunursa hasta klinik izlemeye alınır. Ancak solid bir lezyonda kontrast artışı ve vasküler tümör görünümü varsa, zaman geçirmeden cerrahi girişim yapılmalıdır.

5. Ameliyat indikasyonunun konulmasında renal anjiografi de yol gösterici-dir. Bu inceleme ile neovaskülarizasyonun saptanması, malign bir tümörün söz konusu olduğunu ve cerrahi girişimin mutlak gerekli olduğunu düşündürür.

6. Tüm incelemelere rağmen bazı olgularda (örneğin, ksantogranulomatoz piyelonefrit) kesin tanı ancak ameliyat piyesinin incelenmesi ile konulabilir.

ÖZET

BÜYÜMÜŞ BÖBREK

Böbrek tümörleri
- Böbrek adenokanseri
- Nefroblastoma
- Renal adenoma
- Diğer böbrek tümörleri

Polikistik böbrek
Basit böbrek kisti
Hidronefroz
Perinefrik hematom
Renal ve perinefrik abse
Ksantogranulomatoz piyelonefrit

PROTEİNÜRİLER

Prof. Dr. **Mehmet Şükrü SEVEN**

Proteinüri, idrarda protein bulunmasıdır. Önceden kullanılan albuminü i terimi artık terk edilmiştir; çünkü albuminüri ile seyreden böbrek hastalıklarının hemen hepsinde bir miktar globulinüri de bulunur. Sağlıklı erişkinlerde 24 saatlik idrarda 150 mg a kadar varan düzeyde ***fizyolojik proteinüri*** görülebilir. İdrarla atılan protein miktarının bir günde 250 mg ı aşması, altta yatan bir hastalığı düşündürür.

Fizyolojik proteinürinin yaklaşık 1/4 ü albumin, kalanı globulindir. Başlıca 3 kaynağı vardır:

1. Glomerulden süzülerek filtrata geçen ve tubulustan tamamen geri emilemeyen plazma proteinleri. Söz konusu proteinlerin çoğunu (10-15 mg/gün) albumin oluşturur, ayrıca düşük molekül ağırlıklı diğer proteinler (immunoglobulinlerin hafif zincirleri, ß2-mikroglobulin vb.) de idrarla çıkabilir.

2. Tubulus hücreleri tarafından salgılanan veya tubuler hasar sonucunda idrara sızan böbrek dokusu proteinleri. Bu tür proteinlerden en önemlisi Henle kulpunun çıkan kolu tarafından sentez edilen ***Tamm-Horsfall mukoproteinidir***; günde 40 mg a kadar varan düzeylerde salgılanır.

3. Mesane ve üretra epitelleri tarafından sekrete edilen üriner kanal proteinleri.

Rutin olarak kullanılan ısıtma, sülfosalisilik asid ve kağıt indikatörler gibi laboratuar yöntemleriyle fizyolojik proteinüri genellikle saptanamaz. Ancak, bazen yoğun idrarlarda hafif pozitif reaksiyonlar görülür ve bu durum yanlış olarak patolojik proteinüri şeklinde değerlendirilir. Dilüe idrarlarda ise, proteinin de konsantrasyonu azalacağı için patolojik düzeydeki proteinüriler bile saptanmayabilir. Patolojik proteinüri genellikle gündüzleri daha fazladır. Yorulmakla, ateşli hastalıklarda ve bol proteinli diyetle beslenmede daha da artar.

Proteinüri, bazen genital sistemle ilgilidir. Örneğin, kadınlarda genital akıntı ve menstruasyon kanının, erkeklerde prostat sekresyonu ve spermanın idrara karışması, yanlış bir şekilde böbrek hastalığının kanıtı olarak yorumlanır. Proteinüri saptanan hastanın genital akıntısının bulunup bulunma-

dığını öğrenmek, idrar örneğini almadan önce bu bölgenin temizliğini dikkatli olarak yapmak ve orta akım idrarını incelemek yanılgıları en aza indirger. Hücresel elemanların fazla miktarda idrara karışması sonucunda ortaya çıkan proteinüriyi ayırt edebilmek için, idrarı önce santrifüje etmeli, daha sonra süpernatantta proteinüriyi araştırmalıdır.

Proteinüri saptandığında, 24 saatlik idrardaki miktarı mutlaka ölçülmelidir. Erişkinlerde, idrarla çıkarılan protein miktarının 3.5 g/1.73m^2/gün'ün üzerinde olması ***masif proteinüri*** olarak adlandırılır (1.73 m^2, 70 kg ağırlığında, normal boy ve kilodaki bir erişkinin vücut yüzeyldir). Çocuklarda masif proteinüri kriteri olarak 40 mg/m^2/saat değeri kullanılır. Masif proteinüri, bazı istisnalar dışında (örneğin malign nefroskleroz), daima glomeruler bir patolojiyi gösterir. Günlük proteinüri miktarının daha az olması halinde, glomeruler hastalıklar yanında tubulointerstisyel hastalıklar veya fonksiyonel proteinüriler söz konusu olabilir. Fonksiyonel proteinüri çoğu kez 24 saatte 0.5 g dan da daha azdır ve bazı günler hiç saptanamaz.

Son yıllarda çok önem kazanan özel bir proteinüri şekli ***mikroalbuminüri***'dir. Mikroalbuminüri, idrarda standart yöntemler ile bulunamayan ancak hassas immunoassay metodları ile saptanabilen albumin ekskresyonu anlamına gelir. Diabetik hastalarda mikroalbuminürinin bulunması, nefropatinin gelişmekte olduğunu gösterir; yokluğu ise daha iyi bir prognoza işaret eder. Ancak, dikkat edilmesi gereken nokta, bazı hastalarda mikroalbuminüri gelişmeden de diabetik böbrek lezyonlarının ortaya çıkabileceğidir. Bunun yanında, böbreklerin tamamen sağlam olduğu durumlarda, minimal değişiklik hastalığı seyrinde veya belirgin histopatolojik lezyonu bulunan nefropatilerde de mikroalbuminüri gözlenebilir. Özetle, mikroalbuminüri, diabetik böbrek lezyonlarının gelişme riskinin yüksek olduğunu gösteren çok değerli bir bulgu olmasına rağmen, bu hastalığa özgü değildir; varlığı veya yokluğu ihtiyatla değerlendirilmelidir.

Proteinürinin miktarı ile patolojik anatomik lezyonun tipi, ağırlığı ve tedaviye cevabı arasında kesin bir ilişki yoktur. Örneğin, minimal lezyonlu glomerulonefritlerde günlük proteinüri miktarı çok yüksek düzeylere erişebildiği halde (bazı olgularda 30-40 g /gün), glomerullerde ışık mikroskobu ile saptanabilen bir lezyon yoktur ve tedaviye yanıt çok iyidir. Buna karşılık pek çok ilerleyici ve tedaviye dirençli glomerulonefrit tipinde günlük proteinüri miktarı masif düzeye erişmez.

İdrarla atılan proteinler küçük molekül ağırlıklı ise (albuminüri gibi), ***selektif proteinüri***'den söz edilir. İdrarda bu proteinlerin yanısıra büyük molekül ağırlıklı olanlar da saptanırsa, ***nonselektif proteinüri*** bahis konusudur. Selektivite, proteinürinin miktarı ile değil, kaybedilen proteinin cinsi ile ilgilidir. Glomeruler hastalıklarda lezyonlar ilerledikçe ultrafiltrata daha büyük moleküllü proteinler geçmeye başlar ve selektivite bozulur. Selektif proteinüriler çoğunlukla minimal lezyonlu glomerul hastalıklarında, nonselektif olan-

lar ise daha belirgin histopatolojik lezyonlu glomerulonefritlerde (membranoproliferatif, mesangial proliferatif glomerulonefrit vb.) görülür. Proteinürinin selektivitesi altta yatan hastalığın tedavisinin yönlendirilmesinde önemlidir. Selektif proteinüri ile giden hastalıklar tedaviye daha iyi yanıt verirler. Selektivitenin ölçülmesinde, molekül ağırlığı büyük olan bir proteinin klirensinin, molekül ağırlığı küçük olan bir proteinin klirensine oranlanmasından yararlanılır. Örneğin IgG (mol. ağırlığı: 155,000) klirensinin, transferrin (mol. ağırlığı: 90,000) klirensine oranı, bu ölçüm için kullanılabilir: (UIgG/PIgG) / ($U_{transferrin}/P_{transferrin}$). Burada U ve P harfleri, sırasıyla, maddenin idrar ve plazmadaki yoğunluklarını göstermektedir. Hesaplama sonucunda ortaya çıkan 0.1 den küçük değerler yüksek derecedeki selektiviteyi, dolayısı ile de daha hafif glomeruler hasarı gösterir.

Proteinüri bulgusunun böbrek hastalıklarındaki yeri konusunda son yıllarda ilginç değerlendirmeler yapılmaktadır. Pek çok deneysel çalışmada, primer hastalıktan bağımsız bir şekilde, bizzat proteinürinin de böbrek hastalığında progresyona yol açabileceği ve hastalığın son döneme gidişini çok hızlandırabileceği konusunda veriler elde edilmiştir. Aşağıda sayılan mekanizmalar bu fizyopatoljide rol oynamaktadır:

1. Filtrata süzülen protein, glomerul kapiler bazal membranı ve epitel hücrelerinden geçerken veya Bowman boşluğuna geldikten sonra proksimal tubulus tarafından geri emilirken adı geçen yapılarda değişik toksik etkiler gösterir.

2. Proteinüri ile birlikte mesangiumda makromoleküllerin tutulması da artar. Söz konusu bulgunun fizyopatolojisi net anlaşılamamıştır. Ancak hangi mekanizma ile olursa olsun, burada biriken makromoleküller mesangial hücre proliferasyonu ve mesangial matriks yapımının artışı için bir stimulus oluşturur.

3. Proteinüri ve bunun sonucunda ortaya çıkan hipoproteinemi, lipoprotein sentezini artırır, böylece hiperlipidemiye yol açar. Hiperlipidemi glomerulosklerоz gelişimini hızlandırır.

4. Proteinüri, plazma proteinlerinde değişikliğe ve böylece trombosit agregasyonunda artışa yol açar; pıhtılaşma kaskadını aktifleştirir. Bu mekanizmada da glomerulosklerоza katkıda bulunur.

5. Proksimal tubulusun süzülen proteini geri emme kapasitesinin aşıldığı durumlarda distal nefronda silindirler oluşabilir; epitel hücre hasarı ve bunu izleyen interstisyel inflamasyon görülür.

Tüm bu nedenlere bağlı olarak, hastalığın prognozu primer olayın yanısıra, proteinürinin şiddeti ve süresi ile de yakından alakalıdır. Onun için, altta yatan hastalık tedavi edilemese bile, değişik ilâçlar (angiotensin konverting enzim inhibitörleri, nonsteroidal antiinflamatuar ajanlar, antiagreganlar, vb.)

ile proteinürinin semptomatik olarak azaltılması konusunda yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Mevcut proteinürinin azalması durumunda 3 olasılık söz konusudur:

1. Böbrekteki lezyon iyileşmektedir,

2. Masif proteinüri sonucunda hipoproteinemi geliştiği için kandan idrara süzülecek proteinin miktarı azalmıştır,

3. Böbrek hastalığı çok ilerlemiş ve proteini süzecek glomeruller skleroze olmuştur (son dönem böbrek yetersizliğine gidiş).

Proteinüriler değişik şekillerde sınıflandırılmakta ise de, son yıllarda fizyopatolojiye göre yapılan tasnifler daha çok kullanılmaktadır. Buna göre proteinüriler: 1. Fonksiyonel proteinüriler, 2. Glomeruler proteinüriler, 3. Tubuler proteinüriler ve 4. Taşma-yüklenme (*over-flow*) proteinürileri başlıkları altında incelenmektedir.

I. FONKSİYONEL PROTEİNÜRİLER

Bu tür proteinürilerde morfolojik olarak böbrekler normaldir, ancak idrarda sürekli veya aralıklı bir şekilde protein saptanmaktadır. Fonksiyonel proteinürilerin patogenezi böbrek kan akımındaki değişiklikler ile açıklanır. Buna göre:

1) Glomerul kapilerleri içindeki protein konsantrasyonunda lokal artış, 2) Süzme membranında permeabilite artışı, 3) Transglomeruler hidrostatik basınç artışı ve 4) Efektif filtrasyon alanında artışın ortaya çıkması proteinüriye yol açabilmektedir.

Başlıca fonksiyonel proteinüriler şunlardır:

Ortostatik proteinüri: Yatar durumda proteinüri olmadığı halde, ayakta proteinürinin ortaya çıkmasıdır. Günlük proteinüri miktarı 2 g ı geçmez. İdrar sedimenti, böbrek fonksiyonları ve görüntüleme yöntemleri ile yapılan incelemeler normaldir. Gelişme çağında ve uzun boylularda daha sıktır. Çoğu kez geçicidir, ileri yaşlarda kaybolur ve prognoz iyidir. Ortostatik proteinürinin tanısı için şu yöntem uygulanır: Hasta, akşam saat 21:00 den ertesi gün saat 08:00'e kadar yatar ve bu dönemdeki idrarını bir kapta toplar. Bunu izleyen 3 saatlik sürede ise ayakta dolaşır ve 2 inci bir kaba idrar toplar. Birinci örnek normal bulunduğu halde, 2 incisinde proteinüri saptanması ortostatik proteinüriyi gösterir.

Efor proteinürisi: Ağır eforlardan sonra belirir ve dinlenmekle kaybolur.

Febril proteinüri: Bütün ateşli hastalıkların seyrinde görülebilir. Primer hastalığın tedavisinden sonra kaybolur.

Kalp yetersizliğine bağlı proteinüri: Sağ kalp yetersizliğinde nefrotik

düzeylere varabilen proteinüri görülür; bazen hematüri ve silindirüri de saptanır. Hastalık tedavi edilince proteinüri de geriler.

Generalize tonik-klonik konvülziyonlar'dan sonra ve

Aşırı soğuk ve sıcakta kalma sonucunda da proteinüri ortaya çıkabilir.

II. GLOMERÜLER PROTEİNÜRİLER

Glomerüllerdeki süzme membranının geçirgenliğinin artması sonucunda ortaya çıkar. Bu geçirgenlik artışına: 1. Membrandaki morfolojik değişiklikler, 2. Elektronegatif yüklerin azalması, 3. İmmunkomplekslerin glomerulde depolanması sonucunda meydana gelen inflamatuar reaksiyonlar ve 4. Kimyasal aracılar neden olmaktadır.

Günlük proteinüri miktarı 0.2 ile 20 g arasında değişkenlik gösterebilir. Bu tür proteinürilerin çoğunu albuminüri oluşturur, çünkü albuminin molekül ağırlığı globulinlere göre daha düşüktür ve plazmadaki oranı globulinlerden daha fazladır.

Glomeruler proteinüriye yol açan hastalıklara geçmeden önce, glomeruler hasarın yol açtığı major klinik sendromlar kısaca gözden geçirilecektir.

GLOMERÜLER HASTALIKLAR SEYRİNDE GÖRÜLEN MAJOR KLİNİK SENDROMLAR

A) Akut Nefritik Sendrom

Ani olarak başlayan ve 1) Patolojik idrar bulguları, 2) Ödem, 3) Hipertansiyon ve 4) Böbrek fonksiyonlarında değişik derecelerde azalma ile karakterize olan bir klinik tablodur.

1) Patolojik idrar bulguları:Hematüri, nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ve bazı olgulardaki oligüriyi kapsar. Hematüri, nefritik sendromda makroskopik veya mikroskopik olabilir. Glomeruler hasar sonucunda eritrositlerin süzme membranından sızmasına bağlıdır. Eritrositlerin çoğu dismorfiktir ve sedimentte eritrosit silindirlerine sık rastlanır. Proteinüri de, hematüriye benzer şekilde, süzme membranı geçirgenliğinin artmasının bir sonucudur. Günlük miktarı istisnalar dışında 3 g ın, olguların çoğunda ise, 1 g ın altındadır. Nonselektif olan bu proteinüri sıklıkla fibrin yıkım ürünleri ve fibrinopeptidleri de içerir. Oligüri, her hastada bulunmayabilir. Glomerulotubuler dengenin bozulmasının bir sonucudur; yani glomeruler filtrat azalmış, ancak tubuler geri emilim aynı kalmıştır. Filtratın büyük bir kısmının geri emilimi, günlük idrar miktarının azalması ile sonuçlanır. Bazen mutlak anüri de görülebilir. Akut nefritik sendromlu hastaların idrar sedimentinde, ayrıca lökositler, renal tubulus epitel hücreleri, çok sayıda hyalen ve granülö silindirler de saptanabilir.

2) Ödem: Tipik olarak yüz, gözkapakları (bufissür) ve ellerde başlar, daha sonra alt ekstremitelerde ve genital bölgede de görülür. Nefritik ödem serttir ve sabahları daha fazladır. Oligüri sonucunda gelişen tuz ve su retansiyonu ile birlikte, kapiler geçirgenliğini artıran kapillaritisin de ödem oluşmasında rolü vardır.

3) Hipertansiyon: Tuz ve su retansiyonunun yol açtığı bir volüm hipertansiyonu şeklindedir. Plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri genellikle düşüktür.

4) Böbrek fonksiyon bozukluğu: Bazen glomeruler filtrasyonda hafif azalmalar şeklinde olduğu halde, bazen diyaliz gerektirecek kadar ağır olabilir.

Akut nefritik sendromda, kural olmamakla beraber, çoğu kez spontan iyileşme görülür.

Akut nefritik sendroma yol açan hastalıklar Tablo VIII-1 de özetlenmiştir.

Tablo VIII-1: Akut Nefritik Sendroma Yol Açan Hastalıklar

A. Postinfeksiyöz akut glomerulonefritler

1. Poststreptokoksik akut glomerulonefritler
2. Nonstreptokoksik akut glomerulonefritler
   Bakteriyel infeksiyonlar: İnfektif endokardit, shunt nefriti, sepsis, pnömokoksik pnömoni, sekonder sifiliz.
   Viral infeksiyonlar: Hepatit B, infeksiyöz mononükleoz, echo ve coxackievirus infeksiyonları.
   Parazitik infeksiyonlar: Sıtma, toksoplazmoz.

B. Noninfeksiyöz akut glomerulonefritler

1. Primer glomeruler hastalıklar: Membranoproliferatif glomerulonefrit, Berger hastalığı, mesangial proliferatif glomerulonefrit.
2. Multisistemik hastalıklar: Sistemik lupus eritematosus, Henoch-Schönlein purpurası, diğer vaskülitik sendromlar.
3. Değişik durumlar: Serum hastalığı, Guillain-Barré sendromu.

B) Hızlı İlerleyen Glomerulonefrit

Akut nefritik sendromdakine benzer bulguları olan klinik bir tablodur; ancak daha sinsi ve yavaş bir şekilde başlar. Bu nedenle önceden subakut glomerulonefrit olarak da isimlendirilmiştir. Akut nefritik sendromdan en önemli farkı klinik seyirdedir. Bu hastalık tablosunda spontan iyileşme çok nadirdir. Tedavi edilmezse, hatta çoğu kez tedaviye rağmen, haftalar veya aylar içerisinde son dönem böbrek yetersizliği gelişir.

Hızlı ilerleyen glomerulonefrite yol açan nedenler Tablo VIII-2 de gösterilmiştir.

Tablo VIII-2: Hızlı İlerleyen Glomerulonefrite Yol Açan Nedenler

A. Primer glomeruler hastalıklar

İdyopatik hızlı ilerleyen glomerulonefritler

Diğer primer glomeruler hastalıkların üzerine eklenmiş hızlı ilerleyen glomerulonefriller

B. İnfeksiyöz hastalıklar

Poststreptokoksik glomerulonefrit

İnfektif endokardit.

Viseral sepsis

Hepatit B infeksiyonu

C. Mültisistemik hastalıklar

Sistemik lupus eritematosus

Henoch-Schönlein purpurası

Sistemik nekrotizan vaskülitler

Romatoid artrit

Goodpasture sendromu

D. İlâçlar

Penisillamin, rifampisin, allopurinol, hidralazin

C) Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendrom masif proteinüri (bir günde, vücudun 1.73 m^2 si için 3.5 gramdan fazla veya kısaca bir günde 3.5 g dan fazla), hipoalbuminemi, hiperlipidemi, lipidüri ve ödem ile karakterize bir tablodur. Tipik nefrotik sendromda hipertansiyon, hematüri ve azotlu madde retansiyonu yoktur. Eğer bu belirti ve bulgular da tabloya eklenirse karışık (*mixed*) nefrotik sendrom dan bahsedilir; söz konusu duruma çoğu kez, minimal değişiklik hastalığı dışındaki, primer glomeruler hastalıkların seyrinde rastlanır.

Nefrotik sendroma yol açan nedenler çok fazla sayıdadır. Bunların önemlileri Tablo VIII-3 de gösterilmiştir

Aşağıda sayılanlar içinde, ülkemizde nefrotik sendroma en sık yol açan nedenler amiloidoz, diabet ve primer glomeruler hastalıklardır. Primer glomeruler hastalıklara bağlı olanlara idyopatik nefrotik sendrom adı da verilir.

Nefrotik sendromun klinik ve laboratuar bulguları hakkında aşağıda kısa bilgiler verilmiştir:

1. Proteinüri: Nefrotik sendromdaki proteinüri başlıca 3 mekanizma ile oluşur: a) Süzme membranında histopatolojik lezyonlar vardır ve bu lezyonlardan sızan protein ultrafiltrata geçer. Total süzme yüzeyinin çok az bir kısmı hasara uğrasa bile, çok fazla miktarda proteinüri ortaya çıkabilir. Bu tür lezyonlar ışık mikroskopu ile görülebilir. b) Süzme membranının biyo-

kimyasal yapısındaki değişiklikler sonucunda negatif yükler kaybolur; böylece proteinler glomerüler filtrata kolaylıkla geçer. Bu değişiklikler ışık mikroskopisinde saptanamaz, ancak özel boyama teknikleri ile glomerul kapiler duvarının anyonik yapısında azalma olduğu gösterilebilir. c) Yapısal veya biyokimyasal herhangi bir defekt olmasa bile glomeruler düzeydeki hemodinamik değişiklikler de bazen nefrotik sınırlara varan proteinüriye yol açabilir.

Tablo VIII-3: Nefrotik Sendroma Yol Açan Nedenler

I. Primer Glomeruler Hastalıklar

Minimal değişiklik hastalığı
Mesangial proliferatif glomerulonefrit
Fokal ve segmental glomeruloskleroz
Membranöz nefropati
Membranoproliferatif glomerulonefrit
Yarımay oluşumu ile seyreden glomerulonefritler

II. Diğer Nedenler

İnfeksiyonlar: Poststreptokoksik glomerulonefrit, endokardit, shunt nefriti, sekonder sifiliz, lepra, hepatit B, edinsel immün yetersizlik sendromu, infeksiyöz, mononükleoz, sıtma, şistozomiyaz, filaryaz

İlâçlar: Organik altın, civa (inorganik, organik ve elementer), penisillamin, eroin, probenesid, kaptopril, tridione, mesantoin, perchlorate, antivenom, antitoksinle , kontrast ajanlar

Neoplaziler: Hodgkin hastalığı, lenfomalar, lösemiler, karsinomlar, melanom, Wilms tümörü

Müllisistemik hastalıklar: Sistemik lupus eritematosus, Henoch-Schönlein purpurası, vaskülitler, Goodpasture sendromu, dermatomyozit, dermatitis, herpetiformis, amiloidoz, sarkoidoz, Sjögren sendromu, romatoid artrit

Heredofamilyal hastalıklar: Diabete mellitus, Alport sendromu, orak hücre hastalığı, Fabry hastalığı, nail-patella sendromu, lipodistrofi, konjenital, nefrotik sendrom.

Değişik hastalıklar: Gebelik toksemisi, tiroidit, miksödem, malign obesite, renovasküler, hipertansiyon, vesikoüreteral reflü ile beraber kronik interstisyel nefrit, kronik rejeksiyon, arı ve böcek sokmaları.

Nefrotik sendromdaki proteinürinin miktarı glomeruler filtrasyonun düzeyine, plazma proteinlerinin konsantrasyonuna ve diyetle alınan proteinin miktarına bağlı olarak günden güne büyük değişiklikler gösterebilir. İleri hipoalbuminemi durumunda, böbrek lezyonu aynı kaldığı halde, proteinüride yanıltıcı azalmalar olabilir.

2. Hipoalbuminemi: Erişkinlerin karaciğerinde bir günde 12 ile 14 g albumin sentez edilir. Bu miktar nefrotik sendromda artar. Ancak idrarla olan kayıplar günlük albumin sentezi kapasitesini aşınca serum albumin düzeyi %3 g ın altına düşer. Nefrotik düzeyde proteinürinin yeni başladığı durumlarda, masif proteinüriye rağmen hipoalbuminemi görülmeyebilir.

Nefrotik sendromda albuminin dışındaki diğer serum proteinlerinde de değişiklikler gözlenir. Serum protein elektroforezinde a2 ve ß-globulinler

artar; immunoglobulin düzeylerinde altta yatan hastalığın cinsine göre artma veya azalmalar saptanır. Pıhtılaşma faktörlerinin serum düzeyleri de nefrotik sendromda farklılıklar gösterir. Faktör V, VII, VIII-von Willebrand ve X artar, hiperfibrinojenemi görülür, antitrombin III düzeyleri ise çoğu kez normal bulunur veya hafifçe azalır. Faktör IX, XI, XII ve antiplazminin serum düzeyleri sıklıkla azalmıştır. Trombosit agregasyonundaki artış ve protein C ile protein S fonksiyonlarındaki bozukluklar da göz önüne alınırsa, nefrotik sendromda prokoagülan faktörlerin arttığı; antiagregan, antikoagülan ve fibrinolitik aktivitenin azaldığı ortaya çıkar. Endotel hasarı ve staz da bu faktörlere katkıda bulunarak hastalarda tromboembolik komplikasyonların sık görülmesine neden olur.

Nefrotik sendromlu hastalarda kalsiyum bağlayan proteinlerdeki azalmaya bağlı hipokalsemiler görülür. Ancak, iyonize kalsiyum aynı oranda düşmediği için tetani nadirdir. Diğer metalloproteinler ve hormon bağlayan proteinlerin düzeyinde meydana gelen azalmalar da değişik komplikasyonlara zemin hazırlar. Serum albumini 2 g/dL nin altına inince tırnaklarda enlemesine paralel çizgiler ortaya çıkar ve lunula kaybolur.

3. Hiperlipidemi: Nefrotik hastalarda, erken dönemlerden başlamak üzere kolesterol ve fosfolipid düzeylerinde artış görülür. Zamanla bu artışlar daha belirgin hale gelir. Trigliserid düzeyi, başlangıçta değişken olduğu halde, nefrotik sendromun ileri dönemlerinde kural olarak yüksek bulunur.

Kolesterol fraksiyonlarının durumu özetle şöyledir: Hastalığın erken döneminden itibaren çok düşük dansiteli lipoproteinler ve orta dansiteli lipoproteinler artar. Düşük dansiteli lipoproteinler normaldir veya hafifçe artmıştır; yüksek dansiteli lipoproteinler ise normalden düşüktür. Tüm bu bozukluklar ateroskleroza zemin hazırlar. Lipoprotein elektroforezinde hastaların yaklaşık %60 ında tip 2a veya tip 2b, %30 unda tip 5 ve %10 unda tip 3 veya tip 4 hiperlipoproteinemi paterni görülür.

Bu hastalarda hiperlipidemiye yol açan en önemli fizyopatolojik mekanizma, serum albumininin ve onkotik basıncının azalmasıdır. Azalmış onkotik basınç hepatik lipoprotein sentezini artırarak hiperlipidemiye yol açar. Hiperlipidemide ayrıca, lipid klirensini azaltan lipoprotein lipaz ve lesitin-kolesterol asiltransferaz enzim aktivitesindeki azalmanın da önemli rolü vardır. Nedeni bilinmeyen bir şekilde, amiloidoza ve sistemik lupus eritematosusa bağlı nefrotik sendromlarda hiperlipidemi olmayabilir.

4. Lipidüri: İdrar sedimentinde serbest yağ, oval yağ cisimleri (kolesterol esterleri içeren dejenere böbrek tubulus epitel hücreleri) ve yağlı silindirler görülür. Bunların hepsi polarize ışıkta ve karanlık sahada malta haçı şeklinde görünüm verir. Lipidürinin miktarı, serum lipid düzeylerinden ziyade, proteinürinin ağırlığı ile paralellik gösterir.

5. Ödem: Nefrotik sendromdaki ödem soluk, soğuk ve ağrısızdır. Bellr-

gin ödem saptanmadan önce kilo artışı dikkati çeker. Oluşmasında plazma onkotik basıncının azalması önemli rol oynar. Bundan başka, tuz ve su retansiyonunun da ödem gelişmesinde önemli yeri vardır. Tuz ve su retansiyonunda, hipovolemiye sekonder olarak artmış olan renin-angiotensin-aldosteron sistemi aktivitesi rol oynayabilir; ancak bu konu tartışmalıdır. Atrial natriüretik peptidlere böbrek tubulus hücrelerinin direnç göstermesi de tuz ve su retansiyonuna yol açabilir. Klinikte bazı nefrotik sendrom olgularında anazarka tarzında yaygın ödem vardır.

Komplikasyonlar: Nefrotik sendromun seyrinde özellikle 3 komplikasyona sık rastlanır:

1. Hiperkoagülabilite: Amiloidoz, lupus nefriti, membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefrite bağlı nefrotik sendromlu hastalarda daha sık görülür. Renal, pulmoner ve periferik venlerde %10 ile %40 gibi değişik oranlarda tromboemboliye neden olur.

2. Akut böbrek yetersizliği: Efektif plazma hacmindeki azalma, kısaca nefrozarka olarak da isimlendirilen intrarenal ödem, bilateral akut vena renalis trombozu, ağır proteinüriye bağlı tubuler obstrüksiyon, viseral epitel hücrelerinde ileri dejenerasyona bağlı olarak slit pore ların obliterasyonu ve kullanılan değişik ilâçların nefrotoksisitesine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Stabil giden bir hastada böbrek fonksiyonlarında hızla kötüleşme saptanırsa bu komplikasyonu düşünmelidir.

3. Ağır protein-kalori malnütrisyonu: Proteinürisi uzun süre yüksek düzeyde seyreden hastalarda görülür.

Nefrotik sendromun diğer komplikasyonları şunlardır:

4. Hiperlipideminin yol açtığı iskemik kalp hastalığı,

5. İmmunoglobulin ve kompleman düzeyindeki azalmalara bağlı bakteriyel infeksiyonlar,

6. Metalloproteinlerin kaybı ile ortaya çıkan eser element yetersizlikleri,

7. D vitamini kaybına bağlı osteomalasi ve sekonder hiperparatiroidi,

8. İlâçları bağlayan proteinlerin düzeyindeki azalmalar nedeniyle plazmadaki serbest ilaç düzeylerinin artması ve buna bağlı toksisite,

9. Transferrin kaybına bağlı ve demire dirençli anemi,

10. Fanconi sendromu.

11. İrreverzibl şok.

D) Kronik Glomerulonefrit

Primer glomeruler hastalıklardan herhangi birinin kronik, ilerleyici dönemi "kronik glomerulonefrit" terimi ile ifade edilir. Bu hastalarda klinik bulgular sinsidir. Değişik derecelerde proteinüri, hematüri ve hipertansiyon sıklık-

la görülür. Oldukça yavaş, ancak ilerleyici bir sekilde seyreden böbrek fonksiyon bozukluğu, sonunda hastaları dönüşümsüz üremik sendrom tablosuna sokar. Kronik üremik sendromlu olguların çok büyük bir kısmında altta yatan neden kronik glomerulonefrittir.

E) Asemptomatik Üriner Anomaliler

Bu hastalarda hematüri ve/veya nefrotik düzeyde olmayan proteinüri vardır; ancak söz konusu bulgulara ödem, hipertansiyon ya da böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik etmez. Bu anormallikler çoğu kez rastlantı sonucunda saptanır. Sürekli veya intermittan olabilir. Yapılan incelemelerde bazı hastalarda primer glomeruler hastalıklar, multisistemik veya heredofamilyal hastalıklar saptanırken, çoğu kez herhangi bir neden de bulunamaz. Prognoz genellikle iyidir.

* * *

Yukarıda anlatılan klinik tablolara ve glomeruler proteinürilere yol açan glomeruler hastalıkların başlıcaları şunlardır:

A. PRİMER GLOMERULER HASTALIKLAR

Bu başlık altında incelenen hastalıklarda; patoloji ya sadece glomerullerdedir veya diğer yapılar da lezyona uğradığı halde glomerul tutulmasına ait klinik belirti ve bulgular çok ön plandadır. Ekstrarenal bulgular glomerul hasarına eşlik eden fonksiyonel bozuklukların bir sonucudur.

1. AKUT NEFRİTİK SENDROM TABLOSUNA YOL AÇAN PRİMER GLOMERULER HASTALIKLAR

Akut nefritik sendrom tablosuna yol açan primer glomeruler hastalıklar (akut glomerulonefritler) iki ana başlık altında incelenir: 1) İnfeksiyöz kaynaklı olanlar, 2) Noninfeksiyöz nedenlere bağlı olarak ortaya çıkanlar (Tablo VIII-1).

Postinfeksiyöz Akut Glomerulonefritler

Poststreptokoksik Akut Glomerulonefrit (PSGN)

A grubu beta-hemolitik streptokok infeksiyonu ile oluşan ve akut nefritik sendrom tablosu ile seyreden bir hastalıktır.

Etyoloji ve epidemiyoloji: Streptokokların hücre duvarı antijenine (M protein) göre yapılan sınıflandırmada bazı serotiplerin daha sık olarak hastalığa neden olduğu bulunmuştur. Nefritojenik suş olarak adlandırılan bu tiplerden başlıcaları 12, 1, 2, 3, 4, 18, 25, 49, 55, 57 ve 60 dır. Nefritojenik bir

streptokok epidemisinden sonra klinik olarak saptanabilen PSGN oranı %10-12 dir. M proteinine karşı immunite tipe özgüdür; uzun süreli ve koruyucudur. Bu nedenle aynı şahısta PSGN epizodlarının nüksü sık değildir.

Üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra ortaya çıkan PSGN en çok 6 ile 10 yaş arasındaki çocuklarda görülür; erkeklerde, kış mevsiminde ve belli coğrafik bölgelerde daha sıktır. Deri infeksiyonunu izleyen PSGN ataklarına ise, sosyoekonomik düzeyi düşük olan topluluklarda ve tropikal bölgelerde daha fazla rastlanır. Sıklığı her iki cinste aynıdır, yaz aylarında daha çok ortaya çıkar.

Patogenez: Poststreptokoksik akut glomerulonefritin patogenezinde immun olaylar önemli yer tutar. Kural olarak, üst solunum yolu infeksiyonu veya deri infeksiyonu ile PSGN atağı arasında bir latent dönem bulunur (Bu süre farengeal infeksiyondan sonra 6 ile 10 gündür; deri infeksiyonlarından sonra latent dönem daha uzundur ve ortalama 2 haftadır). Söz konusu infeksiyonlardan sonra streptokok antijenleri kana geçer. Latent süre içerisinde bu antijenlere karşı antikorlar oluşur. Antijen ve antikorların birleşmesi immunkompleksleri meydana getirir. Bu reaksiyonlar sırasında antikor çok fazla ise kompleksler hızla büyür ve retiküloendotelyal sistem tarafından hemen fagosite edilerek dolaşımdan temizlenir. Antijen çok fazla ise meydana gelen kompleksler küçüktür, çok solübldür ve dokulara karşı affinitesi azdır. Ancak, antijen ve antikor oranları birbirine eşit ise veya antijen biraz daha fazla ise kompleksler orta büyüklüktedir, dolaşımda uzun süre kalır ve glomerul kapilerlerine oturarak değişik immun reaksiyonları başlatır. Kompleksler subendotelyal bölgeye, subepitelyal bölgeye, glomerul bazal membranının içine veya mesangiuma granüler tarzda yerleşir. Bu yerleşme sonrasında; 1. Kompleman sistemi, 2. Hageman faktörü (F XII) aktive olur. 3. Trombosit agregasyonu ve 4. Polimorfonükleer ve mononükleer hücrelerin kemotaksisi görülür. Tüm bu reaksiyonlar vazoaktif aminlerin, sitokinlerin (en çok interlökin 1), serbest oksijen radikallerinin ve kininlerin salınmasına neden olur. Trombosit agregasyonu ile mikrotrombüsler oluşur, mesangial matriks ve hücreler artar. Sayılan hücre ve değişik maddeler yanında, biriken lökositlerin lizozomlarından açığa çıkan proteolitik enzimler de doku hasarına yol açar. Glomerul kapilerleri, matriks ve hücre reaksiyonu ile giderek sıkışır, intraglomeruler dolaşım bozulur, glomeruler filtrasyon azalır. Öte yandan, tubuluslarda hasar olmadığı için geri emilim fonksiyonu normaldir (glomerulotubuler imbalans); buna bağlı olarak zaten az olan glomeruler filtratın çok büyük bir bölümü geri emilir, su ve tuz tutulur. Sonuçta, glomerulonefritin klinik ve laboratuar bulguları ortaya çıkar.

Klinik bulgular: Akut glomerulonefrit 2 yaşından küçüklerde ve çok yaşlılarda nadirdir. Çocuklarda ve gençlik çağında daha sık görülür. Klinik bulgular streptokoksik infeksiyondan 5 gün ile 6 hafta (en sık 2 hafta) sonra ortaya çıkar. İnfeksiyonun hemen ardından latent dönem olmaksızın nefritik

sendrom tablosunun görülmesi, kronikleşmiş bir glomerulonefritin akut alevlenmesi olarak yorumlanır.

Akut glomerulonefritte en dikkat çeken bulgulardan biri olan ödem sıklıkla gözkapaklarından başlar (*bufissür*) ve sabahları belirgindir. Bunun ardından sert pretibial ödem ve genital bölge ödemi görülebilir. Az sayıda olguda masif proteinüri ve nefrotik tipte ödem de saptanabilir (*erken nefrotik sendrom*).

Hipertansiyon olguların %60-70 inde vardır. Hipervolemiye bağlıdır. Genellikle hafif veya orta şiddettedir. Sistolik kan basıncı 180 mm Hg yı nadiren aşar. Çoğunlukla 3-4 gün sürer ve geçer; ancak bazen şiddetlidir; akut sol kalp yetersizliği ve hipertansif ensefalopatiye yol açabilir.

İdrar bulguları içinde, klinikte en çok dikkati çekeni hematüri'dir. İdrar tipik olarak "et yıkantı suyu" veya "kola" rengindedir; çünkü eritrositler glomerullerden süzüldükten sonra, tubuluslardan geçerken hemolize uğramakta ve ortaya çıkan hemoglobin, asid ortamın etkisiyle hematine dönüşmektedir. Nadir de olsa, masif hematüri ile giden bazı olgularda pıhtı koliği görülür. Akut glomerulonefritte, kural olarak, makroskopik hematüri 10 günden kısa sürer. Oligüri çoğu kez 4-5 gün sürer ve geçer. On günden fazla uzaması, hızlı ilerleyen glomerulonefrite dönüşümü veya akut tubuler nekrozun da tabloya eklendiğini düşündürür. Nadir bazı olgularda mutlak anürl görülebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğuna hastaların yaklaşık %12 sinde rastlanılmakta ve bu durum bazen diyaliz gerektirecek kadar ağır olabilmektedir.

Bunlardan başka bazı hastalarda künt lomber bölge ağrısı, başağrısı, halsizlik ve iştahsızlık gibi nonspesifik yakınmalar vardır.

Özetle, akut glomerulonefritte klinik tablo çok değişkendir. Hastalık, olguların bir kısmında silik seyreder ve rastlantı sonucu fark edilir. Diğer bir kısmında ise ağır böbrek yetersizliği tablosu, hatta ölüm; görülebilir.

Laboratuar bulguları: İdrar incelemesinde dansite yüksektir. Bu hipersteniüri bir hafta kadar sürer ve daha sonra izostenürik değerlere iner. Sedimentte granülö silindirler yanında eritrosit silindirlerin de görülmesi ve dismorfik eritrositlerin varlığı, hematürinin glomeruler kaynaklı olduğunu gösterir. Proteinüri genellikle günde 2 g dan azdır, ancak %20 olguda nefrotik düzeye erişebilir. Proteinüri sıklıkla 2-3 haftada kaybolur. Mikroskopik hematüri ve az miktarda proteinüri bazı olgularda 1-2 yıl kadar sürebilir. Bazen, akut nefrit geçirmiş olgularda idrar sedimenti tamamen düzeldikten sonra da, üst solunum yolu infeksiyonlarını izleyen günlerde mikroskopik hematüri ve eser proteinüri atakları gözlenebilir; ancak bu bulgular kısa sürede düzelir.

Kanın incelenmesinde, streptokokların eksoenzimlerine karşı antikorlar saptanır. Söz konusu bulgu, PSGN e özgü değildir, ancak bir streptokok in-

feksiyonu geçirilmiş olduğunun kanıtıdır. Bu antikorlardan başlıcaları; antistreptolysinO (ASO), antistreptokinase (ASK), anti-deoxyribonuclease B (ADNAase B), antinicotinyl adenine dinucleotidase (ANADase) ve antihyaluronidase (AH) dir. Sayılan antikorlar içinde en sık kullanılanı ASO dur; infeksiyondan 1 ile 3 hafta sonra 200 Todd ünitesinin üzerine yükselir ve aylarca yüksek kalır. Antibiyotik tedavisinin çok erken başlatıldığı olgularda ve cilt infeksiyonlarından sonra gelişen akut glomerulonefritlerde bu antikor normal düzeyde bulunabilir. AH, ADNAase B ve ANADase ise streptokoklarla oluşan, hem üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra hem de cilt infeksiyonlarından sonra yükselir. Streptozyme testi bu antijenlerden beşini birden kullanan duyarlı bir testtir. Kısa sürede sonuç vermesi, hastalığın erken döneminde (+) olması ve ucuzluğu nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmuştur.

Hastaların %90 ından fazlasında, ilk 2 haftadan sonra, serumda hemolitik kompleman aktivitesi (CH_50), C_3 ve properdin düzeyleri azalır (çünkü bu maddeler glomerule çökmektedir), ve ancak 8 ci haftada normale döner. C_1q ve C_4 düzeyleri ise sıklıkla normal bulunur. Söz konusu bulgular, alternan yoldan kompleman aktivasyonunu gösterir.

Diğer laboratuar bulguları arasında, sedimantasyon hızlanması, çoğu kez dilüsyona bağlı anemi ve hiponatremi ile böbrek yetersizliği gelişmişse, azotlu madde retansiyonu dikkati çeker. Proksimal tubulustan aşırı geri emilime bağlı olarak idrar Na u düşüktür. Radyolojik ve ultrasonografik incelemede böbrek boyutlarının normal olduğu saptanır. Olguların ancak %25 inde, boğaz kültüründe beta-hemolitik streptokoklar üretilebilir.

Patolojik anatomi: Makroskopik olarak böbrekler büyük ve hafif ödemlidir. Histopatolojik incelemede glomeruller büyük ve şişkindir, lobülleşme barizdir. Diffüz, endokapiler proliferatif glomerulonefrit saptanır. Mesangial matriks ve hücreler artmıştır. Ayrıca, glomerullerde polimorfonükleer hücre infiltrasyonu gözlenir. Bu hücre infiltrasyonunun çok ön planda olduğu olgularda "eksüdatif" formdan söz edilir. Ağır olgularda Bowman boşluğu epitel hücrelerinin proliferasyonu yarımay oluşumuna ve hızlı ilerleyen glomerulonefrit tablosuna yol açabilir. Bu duruma hastaların %5 inden azında rastlanır. İmmunofloresan incelemede çoğu kez subepitelyal lokalizasyonlu olan, ancak subendotelyal, intramembranöz ve mesangial bölgede de oturabilen immun depolanmalar görülür. Granüler şekilde olan bu kompleksler, IgG, C_3 ve properdin içerir. Elektron mikroskopik incelemede aynı lokalizasyonlarda elektron yoğun birikimler saptanır. Söz konusu birikimler yaklaşık 8 hafta sonra ortadan kalkar. İyileşme döneminde, hücresel proliferasyon 3 ile 6 ay içerisinde kaybolur.

Mikroskopik incelemede aşağıdaki bulguların saptanması kronikleşmeyi düşündürür: 1.Alacalı görünüm (glomeruler lezyonların değişik yaşta olmaları, bazı glomerullerin tamamen skleroze olması), 2. Bowman boşluğu pari-

etal ve viseral yaprakları arasında yapışıklıklar, 3. Yarımayların varlığı ve 4. İleri interstisyel reaksiyon.

Prognoz ve komplikasyonlar: Çocuklarda, epidemik formlarda prognoz çok iyidir. Hastaların çoğunda 1 - 2 hafta içinde klinik belirti ve bulguların düzeldiği görülür. Çok az sayıda hastada hızlı ilerleyen glomerulonefrit ve böbrek yetersizliği ya da diğer komplikasyonlara bağlı ölüm görülebilir. Sporadik olgularda ise prognoz daha ciddidir ve kronik glomerulonefrite ilerleme daha sıktır. Erişkinlerde hastalığın gidişi, kural olarak, çocuklardan daha kötüdür. Epidemik olanlar nisbeten daha iyi seyrettiği halde, sporadik olguların 1/3 ü ile yarısında, böbrek fonksiyonları giderek bozulur. Bazen haftalar veya aylar içinde, bazen ise uzun yıllar sonrasında son dönem böbrek yetersizliği tablosu gelişir.

Hastalığın 3 major komplikasyonu vardır. Bunlar 1. Akut böbrek yetersizliği, 2. Hipertansif ensefalopati ve 3. Akut akciğer ödemidir.

Nonstreptokoksik akut glomerulonefritler: Bu konuda sekonder glomeruler hastalıklar bölümünde bilgi verilmiştir.

Noninfeksiyöz Akut Glomerulonefritler

1. Primer glomeruler hastalıklar: Membranoproliferatif glomerulonefrit, Berger hastalığı ve mesangial proliferatif glomerulonefrit akut nefritik sendrom tablosuna neden olabilir. Ancak, bu hastalıklar daha sık olarak nefrotik sendroma ya da asemptomatik üriner anomalilere yol açtıkları için ilgili bahislerde incelenecektir.

2. Mültisistemik hastalıklar: Bunlar arasında sistemik lupus eritematosus, Henoch-Schönlein purpurası ve diğer vaskülitik sendromlar önem taşır. Bu hastalıklarda prognozu sıklıkla böbrek yetersizliği belirlemektedir. Söz konusu hastalıklar hakkında sekonder glomeruler hastalıklar bölümünde bilgi verilecektir.

3. Değişik durumlar: Serum hastalığı, Guillain-Barré sendromu gibi durumlarda da seyrek olarak akut glomerulonefrit tablosu ortaya çıkabilmektedir.

2. HIZLI İLERLEYEN GLOMERULONEFRİT TABLOSUNA YOL AÇAN PRİMER GLOMERULER HASTALIKLAR:

Hızlı ilerleyen glomerulonefrit (HİGN), klinikte böbrek fonksiyonlarının kısa zamanda kaybına yol açan, histopatolojik incelemede ise glomerullerin %50 sinden fazlasında yarımay oluşumu ile kendini gösteren bir hastalıktır. Böbrek yetersizliği haftalar ya da bir kaç ay içinde ortaya çıkar ve spontan iyileşme çok nadiren görülür.

Hızlı ilerleyen glomerulonefritler 4 ana nedene bağlı olarak ortaya çıkar (Tablo VIII-2):

A. Primer glomeruler hastalıklar,

B. İnfeksiyöz hastalıklar.

C. Multisistemik hastalıklar,

D. Bazı ilaçların kullanımından sonra.

A. Primer Glomeruler Hastalıklar

Bu başlık altında incelenen HİGN ya idyopatiktir, ya da diğer primer glomeruler hastalıkların (örneğin membranöz glomerulonefrit, membranoproliferatif glomerulonefrit, Berger hastalığı, vb.) üzerine eklenir.

İdyopatik Hızlı İlerleyen Glomerulonefrit

Bu hastalık erkeklerde daha sıktır, geniş bir yaş grubunda görülür ve miniepidemiler yapabilir.

Etyoloji: Hastalığın nedeni bilinmez, ancak bazen volatil hidrokarbonlara maruz kalma öyküsü vardır.

Klinik bulgular: Başlangıçta hafif ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı, boşluklarda ağrı gibi nonspesifik yakınmalar vardır. Bir süre sonra hematüri, oligüri ve azotlu madde retansiyonu ortaya çıkar. Böbrek yetersizliği tam olarak geliştiği zaman ise, üremiye özgü klinik ve laboratuar bulguları görülür. Bu hastalarda kan basıncı sıklıkla normaldir veya hafifçe yükselmiştir.

Laboratuar bulguları: Proteinüri her zaman vardır, bazen masif olabilir. Ancak, nefrotik sendromun diğer belirti ve bulguları hemen hiç görülmez; çünkü hipoalbuminemi ortaya çıkmadan önce, son dönem böbrek yetersizliği tablosu yerleşir. Proteinüri tipik olarak nonselektiftir ve idrarda yüksek oranda fibrin yıkım ürünleri bulunur. İdrar sedimentinde dismorfik eritrositler çok sık görülür; ayrıca eritrosit silindirlerine de rastlanır. Kanın biyokimyasal incelenmesinde böbrek yetersizliğine ait laboratuar bulguları vardır.

Patoloji ve patogenez: Histopatolojik incelemede, ışık mikroskopisi ile glomerullerde yarımayların varlığı görülür. Bu lezyonlar ekstrakapiler hücre proliferasyonu sonucunda ortaya çıkar. Tipik klinik tablonun görüldüğü olgularda, glomerullerin %70 inden fazlasında yarımaylar vardır. Özel boyalar ile bu lezyonların içerisinde hemen her zaman fibrinle ilgili antijenler saptanır. Yarımayların oluşumunda bu antijenlerin varlığı önem taşır, çünkü fibrin Bowman boşluğundaki epitel hücrelerinin çoğalmasını uyarır (hücresel yarımay). Daha sonra bu hücrelerin yerini fibröz doku alır (fibröz yarımay) ve glomerul kapilerleri zamanla sıkışarak skleroze olur. Mikroskopik incelemede bazal membranda yırtılmalar da sıklıkla görülür.

Hızlı ilerleyen glomerulonefritlerin patogenezinde rol oynayan değişik mekanizmalara göre 3 tipe ayrılır:

1. Tip I hızlı ilerleyen glomerulonefrit. Olguların %5 ile %20 sinde serumda glomerul bazal membranına karşı antikorlar saptanır. IgG yapısında olan bu antikorlar çizgisel bir şekilde glomerul bazal membranına oturur. Böylece, kompleman aktivasyonu ortaya çıkar, nötrofil ve makrofajlar glomerulleri infiltre eder. Daha sonraki olaylar akut glomerulonefritin patogenezinde anlatıldığına benzer şekilde gelişir ve glomerul hasarı oluşur. Hastalarda sıklıkla HLA-DR_2 antijeni mevcuttur.

2. Tip II hızlı ilerleyen glomerulonefrit. Olguların %40 kadarında immunofloresan mikroskopisi ile, IgG nin glomerul bazal membranında granüler tarzda depolandığı görülür. Yani bir immunkompleks hastalığı mevcuttur. Bu tip patogenez genellikle infeksiyöz hastalıkların, multisistemik hastalıkların ve bazı primer glomeruler hastalıkların seyrinde gelişen HİGN için söz konusudur. Bu mekanizma ile oluşan glomerulonefritler çoğu kez yaşlı hastalarda ortaya çıkar. Klinikte konstitüsyonel semptomlar sıktır. C_3 düzeyleri düşüktür ve kanda dolaşan immunkompleksler saptanır.

3. Tip III hızlı ilerleyen glomerulonefrit. Kalan %40 olguda, glomerullerde immunoglobulinler veya kompleman saptanamaz. Serumda glomerul bazal membranına karşı antikor da yoktur. Bu grup hastalar da yaşlıdır. Patogenez tam bilinmemekle birlikte, sistemik vaskülitlerin böbrek tutulması olduğu düşünülmektedir. Kanda anti-nötrofil sitoplazmik antikorlara sıklıkla rastlanır.

Prognoz: Hızlı ilerleyen glomerulonefritlerin prognozu kötüdür. İnfeksiyonlara bağlı olan ve patogenezinde immunkomplekslerin rol oynadığı olgularda nadiren spontan iyileşmeler görülür. Tanı erken dönemde konulabilirse, tedaviden bazen olumlu yanıt alınır. O nedenle, klinik olarak HİGN den şüphe edildiğinde hemen böbrek biyopsisi yapmalıdır. Ancak, tüm tedavilere rağmen olguların yaklaşık yarısı tanının konulmasından 6 ay sonra düzenli diyaliz tedavisine gereksinim duyar. Hastalar erken dönemde transplantasyon programına alınmamalı ve anti-GBM antikorları dolaşımdan kaybolana kadar beklenmelidir. Aksi halde, kısa zamanda benzer lezyonlar allograftta da nüksedebilir ve organ kaybedilir.

Hızlı ilerleyen glomerulonefritlerin bir kısmı, diğer primer glomeruler hastalıkların üzerine eklenir. Burada, başlangıçta, membranöz glomerulonefrit, membranoproliferatif glomerulonefrit, ya da başka bir primer glomeruler hastalığa ait klinik ve laboratuar bulguları vardır. Ancak, günün birinde, klinikte bu hastalıktan beklenmeyecek şekilde hızla ilerleme görülür. Biyopsi yapılacak olursa, glomerullerin çoğunda yarımayların varlığı saptanır.

B- İnfeksiyöz Hastalıklar

Hızlı ilerleyen glomerulonefrite neden olan başlıca infeksiyon hastalıkları poststreptokoksik glomerulonefrit, infektif endokardit, viseral sepsis ve hepatit

B infeksiyonudur. Bu hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan HİGN in prognozu idyopatik olanlara göre daha iyidir. Tedavi ile veya spontan olarak şifa görülebilir.

C- Multisistemik Hastalıklar

Sistemik lupus eritematosus, HenochSchönlein purpurası, sistemik nekrotizan vaskülitler, romatoid artrit ve bazı malign hastalıklar da HİGN e yol açabilir.

Olguların bir kısmında böbrekler ile birlikte akciğerler de tutulur. Bu tabloya Goodpasture sendromu adı verilir.

Goodpasture Sendromu

Pulmoner kanama, glomerulonefrit ve anti-GBM antikorlarının varlığı ile kendini gösteren bir hastalıktır. Erkeklerde kadınlara göre 6 misli daha sıktır. Çoğu kez genç erişkin yaşlarda görülür.

Etyoloji ve patogenez: Genetik faktörler hastalığın ortaya çıkmasında önemlidir. HLA-DR_2 antijeni bulunanlarda, bulunmayanlara göre hastalık 3-4 misli daha sıktır. Patogenezde glomerul bazal membranı ve alveol bazal membranı ile çapraz reaksiyon veren antikorlar önemli rol oynar.

Klinik ve laboratuar bulguları: Klinikte çoğu kez pulmoner kanama önce başlar. Dispne, hemoptizi ve balgamda hemosiderin yüklü makrofajlar görülür. Akciğer grafisinde yer yer yoğun gölgeler (hemorajik infiltrasyonlar) vardır. Günler veya haftalar içinde hematüri, proteinüri ve böbrek fonksiyonlarının hızla kaybı ortaya çıkar. Olguların yarıdan fazlası ilk görüldüğü zaman üremik tablodadır. Bazen hastalığın öncesinde gripal bir infeksiyon öyküsü vardır.

Patoloji: Böbrekteki erken histolojik lezyon fokal proliferatif ve nekrotizan bir glomerulonefrittir. Kısa süre sonra yarımaylar görülür. Muhtemelen tubulus bazal membranında da antikor depolanmasına bağlı olarak ileri interstisyel hücre infiltrasyonu mevcuttur. İmmunofloresan yöntemle kapiler duvarları boyunca çizgisel IgG ve C_3 depolanması saptanır.

Tanı ve prognoz: Tanıda klinik bulgular yanında serumda anti-GBM antikorlarının saptanması ve böbrek biyopsisi büyük önem taşır. Prognoz genellikle kötüdür, hastaların %30 'a yakın bir bölümü pulmoner kanama sonucunda kaybedilir. Diğer hastalarda sıklıkla son dönem böbrek yetersizliği tablosu gelişir. Çok az sayıda olguda erken tanı ve tedavi olumlu sonuçlar verebilir.

Ayırıcı tanı: Bir hastada hemoptizi ve üremik sendrom tablosu ile karşılaşıldığında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar şunlardır: Sistemik lupus eritematosus, Wegener granulomatozu, poliarteritis nodosa ve diğer sistemik

vaskülitler, sol kalp yetersizliği ile komplike akut glomerulonefrit, tüberküloza bağlı amiloidozun yaptığı böbrek yetersizliği, vena renalis trombozunun yol açtığı pulmoner emboli.

D. Bazı İlaçların Kullanımından Sonra

Penisillamin, rifampisin, hidralazin ve allopurinol gibi ilaçların kullanılması sırasında seyrek olarak HİGN tablosu ortaya çıkabilir. Sorumlu ajanın erken dönemde kesilmesi ile bazen iyileşme görülür.

3. NEFROTİK SENDROM TABLOSUNA YOL AÇAN PRİMER GLOMERÜLER HASTALIKLAR

Nefrotik sendromun nedenleri çok fazladır (Tablo 8-3). Ancak günlük uygulamada bu duruma en sık primer glomeruler hastalıklar, diabet ve amiloidoz yol açmaktadır.

Klinikte sıklıkla nefrotik sendrom tablosu ile seyreden primer glomeruler hastalıklardan başlıcaları şunlardır:

Minimal Değişiklik Hastalığı

Minimal değişiklik hastalığı (MDH), çocuklarda görülen nefrotik sendromların yaklaşık %75 inden, erişkinlerde görülenlerin ise %20 sinden sorumludur. Işık mikroskopisi ile glomeruller normal bulunduğu için bu ismi almıştır. Hastalık önceden lipoid nefroz olarak da adlandırılmış, ancak sonradan bu terim terk edilmiştir.

Patogenez: Hastalığın patogenezi tam bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda glomerul kapiler duvarındaki polianyonun oluşturduğu negatif yüklerin kaybolduğu saptanmıştır. Ayrıca, Hodgkin hastalığı seyrinde de sıkça görülmesi ve bazı viral infeksiyonlardan sonra spontan remisyonların ortaya çıkması patogenezde T lenfositler ile ilgili bir bozukluğun rol oynadığını düşündürmektedir. Bu hipoteze göre söz konusu hücreler tarafından bir lenfokin salınmakta, kanda dolaşan bu faktör glomeruler polianyonu yıkmakta veya nötralize etmekte, böylece süzme membranının geçirgenliği artmakta ve proteinüri ortaya çıkmaktadır.

Klinik Bulgular: Hastalık en sık 2-6 yaş arasındaki erkek çocuklarda görülür, ancak erişkinleri de tutabilir. HLA-B8 ve HLA-B12 antijeni olanlarda daha sıktır. İleri yaşlarda ortaya çıktığında subklinik bir lenfoma yönünden ayrıntılı incelemeler yapılmalıdır. Klinikte, tipik nefrotik sendrom bulguları saptanır. İleri hipoalbuminemiye bağlı hipovolemi varsa böbrek perfüzyonu azalır ve akut böbrek yetersizliği tablosu ortaya çıkabilir.

Laboratuar bulguları: İdrar incelemesinde en önemli bulgu masif proteinüridir. İdrarla atılan günlük protein miktarı bazen 40 g'ı aşabilir. Proteinüri

çoğu kez selektiftir. İdrar sedimenti fakirdir. Kan incelemelerinde nefrotik sendromun tipik bulgularına ek olarak, IgG nin düştüğü ve IgM nin arttığı dikkati çeker.

Patoloji: Histopatolojik olarak ışık mikroskopisi ile glomeruller normal bulunur. İmmunofloresan incelemede çoğu kez immunoglobulin birikimi saptanamaz. Nadiren glomerullerde az miktarda IgM ve C_3 görülür. Elektron mikroskopik incelemede ise, Bowman boşluğunun viseral epitel hücrelerinde (podositlerde) ayaksı çıkıntıların silindiği görülür.

Prognoz: Hastalığın klinik gidişinde %25-40 oranında spontan remisyonlar ortaya çıkar. Steroid ve/veya sitotoksik ilaçlarla tedaviye genellikle olumlu yanıt alınır. İlaçların kesilmesinden sonra nüksler sıktır. Tedaviye dirençli olguların uzun süreli takibinde, aynı hastalığın uzantıları olarak da kabul edilen mesangial proliferatif glomerulonefrit veya fokal segmental glomeruler sklerozun ortaya çıktığı görülebilir.

Mesangial Proliferatif Glomerulonefrit

Mesangial proliferatif glomerulonefrit, heterojen bir hastalık grubunun biyopsi bulgusudur. Berger hastalığı (IgA nefropatisi), iyileşmekte olan postinfeksiyöz glomerulonefritler, sistemik lupus eritematosus, Henoch-Schönlein purpurası ve Alport sendromunun belirli dönemlerinde biyopsi yapılması halinde bu histopatolojik tablo görülebilir. Çoğu kez ise, belirli bir neden saptanamaz.

Patoloji ve patogenez: Histopatolojik incelemede glomeruller diffüz olarak tutulmuştur. Işık mikroskopisi ile, glomerullerde mesangial matriks artışı, endotel ve mesangial hücre proliferasyonu ve mononükleer hücre infiltrasyonu saptanır. İmmunofloresan mikroskopi ile yapılan incelemede altta yatan hastalığa göre değişen bulgular vardır. Örneğin, Berger hastalığında IgA, poststreptokoksik glomerulonefritte IgG depolanması ön plandadır. Bazen IgM depolanmaları (*IgM nefropatisi*) ve/veya nonspesifik IgG depolanmaları bulunur ya da hiç immunoglobulin bulunmaz. Olguların çoğunda mesangiumda C_3 oturması da saptanır. Elektron mikroskopide mesangiumda elektron yoğun depolanmalar dikkati çeker.

Hastalığın patogenezi kesin olarak bilinmez, ancak muhtemelen bir immun kompleks hastalığı söz konusudur.

Klinik ve laboratuar bulguları: Erkeklerde biraz daha sık görülür. Mesangial proliferatif glomerulonefritin seyrinde, nefrotik sendrom, nefritik sendrom veya asemptomatik üriner anomalilerin klinik ve laboratuar bulguları gözlenebilir. Hastaların yaklaşık % 30 unda hipertansiyon vardır.

Prognoz: Bazı olgularda böbrek fonksiyonları çok uzun bir süre boyunca normal seyrettiği halde, özellikle nefrotik sendrom tablosuyla ortaya çıkan

diğer bazılarında kısa sürede fokal segmental glomeruler skleroza ve son dönem böbrek yetersizliğine gidiş görülür.

Fokal Segmental Glomeruler Skleroz

Erkeklerde sık görülen, bazı glomerullerin bazı segmentlerinin skleroza gitmeleri sonucunda nefrotik sendroma ve son dönem böbrek yetersizliğine yol açabilen bir hastalıktır.

Etyoloji ve patogenez: Primer olarak veya pek çok diğer hastalığın seyrinde sekonder şekilde ortaya çıkar. Sekonder nedenlerden başlıcaları şunlardır: Reflü nefropatisi, diabetes mellitus, edinsel immun yetersizlik sendromu, preeklampsi, ünilateral böbrek agenezisi veya hipoplazisi, yaşlanma, kronik rejeksiyon ve böbrek donörlerindeki lezyonlar. Skleroz gelişiminin patogenezi tam bilinmez. Mesangial disfonksiyon sonucunda ortaya çıkan kapiler vasodilatasyon, intraglomeruler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon bu lezyonlardan çoğu kez sorumlu tutulur.

Klinik bulgular: Olguların 2/3 ünden fazlası nefrotik sendrom tablosu ile hekime başvurur; tüm nefrotik sendromların yaklaşık %10 u fokal segmental glomeruler skleroza bağlıdır. Kalan olgular asemptomatik üriner anomali veya böbrek yetersizliği tablosu ile hekime gelir.

Laboratuar bulguları: Tipik değildir. Tubulus fonksiyon testleri bozukluğu, nonselektif proteinüri, steril piyüri ve hematüri sık rastlanan idrar bulgularıdır. Proteinürinin nefrotik düzeyde olması kötü bir prognoz işaretidir; bu hastalarda tanıdan yaklaşık 10 yıl sonra son dönem böbrek yetersizliği tablosu yerleşir.

Patoloji: Böbrek biyopsisinde, ışık mikroskobu ile bazı glomerullerin (fokal) ve tutulan glomerullerin bazı segmentlerinin (segmental) sklerozu görülür. Mesangial matrikste genişleme, PAS pozitif intrakapiler hyalen depolanmalar, fokal epitel hücre proliferasyonu ve Bowman kapsülüne yapışıklıklar da saptanabilir. İmmunofloresan incelemede, sklerotik lezyonlarda granüler ve nodüler IgM ve C_3 depolanması görülür. Elektron mikroskobunda bütün (skleroz görülen ve görülmeyen) glomerullerde minimal değişiklik hastalığındaki lezyonların aynısı vardır. Tüm bu histopatolojik bulgular, jukstameduller nefronlarda daha sıktır.

Söz konusu lezyonların böbrek transplantasyonu sonrasında allograftta nüks oranı yüksektir. Çocuklarda, hızlı seyreden ve klinikte nefrotik sendrom bulgularının ön planda olduğu olgularda ve doku antijenlerinin donör ile çok benzer olduğu hastalarda nüks oranı daha da artar.

Membranöz Nefropati

Erişkinlerde nefrotik sendromun en çok rastlanılan nedenlerinden biridir, 40-50 yaşındaki erkeklerde daha sık, çocuklarda ise seyrek görülür.

Etyoloji ve patogenez: Membranöz nefropati, idyopatik olabildiği gibi pek çok diğer hastalığın seyri sırasında sekonder olarak da ortaya çıkabilir. Bunlar arasında; infeksiyonlar (hepatit B, sıtma, sifiliz, endokardit, lepra), maligniteler (lenfoma, lösemi, solid tümörler), ilaçlar (altın, penisillamin, kaptopril, probenesid, civa bileşikleri), mültisistemik hastalıklar (sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, dermatomiyozit, diabetes mellitus), gebelik ve böbrek transplantasyonu sayılabilir. HLA-DR_3 antijeni olanlarda hastalık daha fazla görülür.

Hastalığın patogenezinde subepitelial bölgedeki immun depoların yol açtığı inflamatuar reaksiyonlar önemli rol oynar. Bu depolanmalar, komplemanın C_5b-9 komponentini harekete geçirerek süzme membranında hasara ve proteinüriye yol açar. İltihabi hücre reaksiyonu az olduğu için membranöz glomerulonefrit yerine membranöz nefropati terimi daha sık kullanılır.

Klinik bulgular: Membranöz nefropatili hastaların %80 inden fazlası hekime nefrotik sendrom tablosuyla başvurur. Kalan hastaların çoğunda asemptomatik üriner anomaliler vardır. Hipertansiyon nadirdir. Membranöz nefropati tanısı konulduğu zaman çoğu kez böbrek fonksiyonları iyi durumdadır.

Hastalığın en önemli 2 komplikasyonu antiglomeruler bazal membran nefriti gelişmesi ve vena renalis trombozudur. Bu durumlarda komplikasyonlara ait klinik bulgular ön plana çıkar.

Laboratuar bulguları: Hastalığa özgü laboratuar bulgusu yoktur. Ancak sekonder bir nedeni ayırt edebilmek için ayrıntılı incelemeler yapılmalıdır. Özellikle, yaşlı hastalarda gizli bir malignitenin altta yatabileceği her zaman göz önünde tutulmalıdır.

Patoloji: Histopatolojik incelemede ışık mikroskopisi ile subepitelyal bölgede PAS (+) madde birikimi ve kapiler duvarlarının yaygın bir şekilde kalınlaştığı görülür. Gümüşleme boyası ile bazal membrandan dikensi çıkıntıların subepitelyal bölgeye doğru uzandığı saptanır. Zamanla glomerul bazal membran maddesi subepitelyal depolanmaların yerini alır; böylece bazal membran ileri derecede kalınlaşır. Hücresel reaksiyon ya hiç yoktur veya çok azdır. İmmunofloresan incelemede subepitelyal bölgede IgG ve C_3 birikimi, elektron mikroskopisinde aynı bölgede elektron yoğun madde depolanması saptanır.

Prognoz: Klinik seyir değişkendir; %25 olguda spontan remisyonlar görülebilir. Diğer olgularda yaklaşık 15 yıllık bir sürede son dönem böbrek yetersizliğine gidiş görülür.

Membranoproliferatif Glomerulonefrit

(Lobuler glomerulonefrit, hipokomplemantemik glomerulonefrit, mezangiokapiler glomerulonefrit): Daha çok gençlerde görülen ve nefrotik send-

rom, hipokomplemantemi, bazal membran kalınlaşması ve hücre proliferasyonu ile karakterize olan bir hastalıktır.

Patogenez ve patolojik anatomi: Bu hastalığın 2 ayrı tipi vardır:

Tip-I membranoproliferatif glomerulonefrit: Bir immunkompleks hastalığıdır. Hastaların çoğunda, kanda dolaşan immunkompleksler saptanır. Bu hastalıktakine benzer lezyonlar sistemik lupus eritematosus, bazı malign hastalıklar, shunt nefriti, subakut bakteriyel endokardit ve transplant rejeksiyonunda da görülür.

Böbreğin histopatolojik incelenmesinde glomerul kapiler duvarında kalınlaşma, mesangial matriks ve hücre artışı ile birlikte glomerullerde lobülasyon saptanır. Gümüşleme boyası ile bazal membran hizasında çift kontur görünümü vardır. Bazı olgularda, az sayıda yarımay oluşumu gösteren glomeruller de dikkati çeker. İmmunofloresan inceleme ile C_3, IgG ve IgM nin mesangiumda ve glomerul kapiler duvarında subendotelyal lokalizasyonda granüler şekilde depolandığı görülür. Elektron mikroskopik incelemede subendotelyal ve mesangial bölgede elektron yoğun depolanmalar vardır.

Tip-II membranoproliferatif glomerulonefrit: Histopatolojik olarak tip-I e benzer, ancak daha sık yarımay gelişimi dikkati çeker. Glomerul ve tubulus bazal membranı ile Bowman kapsülü boyunca çok fazla miktarda PAS (+) depolanmalar ve C_3 birikimi vardır (yoğun depolanma hastalığı). Tip-I e göre granüler IgG depolanmaları daha azdır. Elektron mikroskopik incelemede, bazal membrandaki lamina densanın yerini, koyu boyanan homojen bir maddenin aldığı görülür. Bazal membran çok kalınlaşmıştır.

Tip-II membranoproliferatif glomerulonefritli hastaların kanında, C_3 nefritik faktör bulunur. (C_3 nefritik faktör. C_3 konvertaza karşı oluşmuş, IgG tipinde bir otoantikordur. C_3 konvertazı inhibe eden proteinlerden koruyarak stabilize eder. böylece C_3 sürekli olarak yıkılır). Bu faktör hastalığın nedeni değil, bir göstergesidir.

Klinik bulgular: Her iki tipte bulgular birbirine benzerlik gösterir. Hastalık 5 ile 30 yaş arasında fazla görülür. Tip-I, tip-II ye kıyasla 2 misli daha sıktır. Ancak cinsiyet yönünden bir farklılık görülmez; kadın ve erkekler hastalığa eşit oranlarda yakalanır. Tip-I ve tip-II membranoproliferatif glomerulonefrit çocuk ve erişkinlerde görülen nefrotik sendromların ortalama %10 undan sorumludur. Olguların yaklaşık %50 si nefrotik sendrom, %20 si nefritik sendrom, kalanı da asemptomatik üriner anomali tablosu ile hekime başvurur.

Laboratuar bulguları: Tip-I de hem klasik hem de alternan yoldan kompleman aktivasyonu bulguları vardır; tip-II de ise yalnızca alternan yol aktivasyonuna ait bulgular görülür. İdrarın incelenmesinde proteinüri ve hematüri yanında, fibrin yıkım ürünlerinin ve C_3 ün bulunması da dikkati çeker. Kesin tanı, biyopsi ile konur.

Prognoz: Klinik seyir değişkendir. Hastaların yarısı tip-I de 15 ile 20 yılda; tip-II de ise 6 ile 10 yılda son dönem böbrek yetersizliği tablosuna girer.

4. KRONİK GLOMERÜLONEFRİT

Kronik glomerulonefrit, tek başına ayrı bir hastalık antitesi değildir; ancak yukarıda bahsedilen glomeruler hastalıkların hepsinin, son dönem böbrek yetersizliği gelişmeden önceki progresif dönemini temsil eden bir klinik tablodur. Mesangial proliferatif glomerulonefrit, IgA nefropatisi, fokal segmental glomeruler skleroz, membranöz nefropati, membranoproliferatif glomerulonefrit gibi hastalıklar kronik glomerulonefrite yol açmaktadır. Son dönem böbrek yetersizliklerinin önemli bir bölümünden kronik glomerulonefrit sorumludur.

Kronik glomerulonefritin, hemen her zaman, terminal böbrek yetersizliği ile sonuçlanmasının nedeni belli değildir. Altta yatan hastalığın aktivitesinin ve böylece glomeruler hasarın devamı, hipertansif nefroskleroz, intraglomeruler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon bu tür bir prognozun muhtemel nedenleridir (Bkz. Kronik üremik sendrom).

Klinikte, çoğu kez hipertansiyona veya primer hastalığa ait belirtiler vardır. Bazen, rutin muayene sırasında idrar bozukluklarının saptanması ile farkına varılır. Bu hastalarda *latent kronik glomerulonefrit* in varlığından söz edilir. Bunun yanısıra, bazı olguların farkına çok geç varılır ve hastalar ancak ilerlemiş böbrek yetersizliği tablosu ortaya çıktıktan sonra hekime gelir.

Kronik glomerulonefritin kendine özgü laboratuar bulgusu yoktur. Altta yatan primer hastalığa ve zamanla son dönem böbrek yetersizliği tablosuna ait bulgular saptanır.

Klinikte kronik glomerulonefriti, primer nefroskleroz ve kronik tubulointerstisyel nefropati gibi nonglomeruler hastalıklardan ayırt etmek zor olabilir. Ancak, masif proteinüri, dismorfik eritrositler veya eritrosit silindirlerinin varlığı glomeruler bir patolojiyi düşündürür.

Patolojik anatomik incelemede erken dönemde, primer hastalığa ait lezyonlar saptanır; geç dönemde ise son dönem böbrek yetersizliğinin nonspesifik bulguları vardır. Böbrekler simetrik olarak küçük ve üzerleri granüllüdür. Korteks incedir, pelvikalikseal yapılar iyi korunmuştur. Histopatolojik olarak, glomeruller hücreden fakir ve sklerotiktir. Tubuler atrofi, periglomeruler ve interstisyel fibroz sıktır.

Kronik glomerulonefritin prognozu altta yatan nedene göre değişir. Hastalığın tanısından son dönem böbrek yetersizliğine kadar geçen süre 40 yıla kadar uzayabilir. Bu olgularda tanı çoğu kez retrospektif olarak konur.

5. ASEMPTOMATİK ÜRİNER ANOMALİLER

Ödem, hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu bulunmaksızın, hematüri ve/veya nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ile seyreden hastalıklara verilen genel isimdir. Söz konusu bulgular çoğu kez rastlantı sonucunda saptanır, sürekli veya intermittan da olabilir. Başlıca nedenleri şunlardır:

IgA Nefropatisi (Berger Hastalığı)

Avrupa, Avustralya ve Amerika da en sık rastlanılan primer glomeruler hastalıktır.

Etyoloji ve patogenez: Henoch-Schönlein purpurasının monosemptomatik ve ön planda böbrek tutulması ile giden bir formu olduğu düşünülmektedir. Berger hastalığı bir immunkompleks nefritidir. İmmunkomplekslerin çoğu, yüksek oranda salgısal IgA içerir. Ancak, söz konusu komplekslerde yer alan antijenlerin cinsi ve kaynağı tam bilinmemektedir.

Klinik bulgular: IgA nefropatisi, genç erkeklerde daha sıktır. En önemli klinik bulgusu üst solunum yolu infeksiyonları ile birlikte veya onu hemen izleyen günlerdeki makroskopik hematüri ataklarıdır. Hematüri genellikle 2-6 gün sürer; ancak mikroskopik olarak çoğu kez ataklar arasında da mevcuttur. Hematüriye bazen hafif ateş, dizüri, halsizlik ve boşluk ağrısı da eklenebilir. Kalan hastalarda tanı, asemptomatik üriner anomali bulgusu nedeniyle yapılan incelemeler sırasında konur. Genellikle tanının ilk konulduğu aşamada böbrek fonksiyonları bozulmamıştır.

Laboratuar bulguları: Hastaların yaklaşık yarısında serum IgA düzeyi yüksektir. Dolaşımda IgA içeren immunkomplekslerin varlığı dikkati çeker. Serum kompleman düzeyi ise normaldir. Proteinüri, günde 3 g ı nadiren geçer.

Patoloji: Histopatolojik incelemede fokal segmental proliferatif bir glomerulonefrit görülür. IgA, C_3 ve daha nadiren IgG içeren immunkompleksler glomerullerin mesangiumunda oturmuştur. Az sayıda, yarımaylı glomeruller de saptanabilir. Önkolun volar yüz derisinin histopatolojik incelenmesi ile deri kapilerlerinde de, IgA ve C_3 depolanmaları görülebilir.

Prognoz: Hastalığın prognozu genellikle iyidir. Olguların %50 si yaklaşık 20 yılda son dönem böbrek yetersizliği tablosuna girer. %15-20 olguda ise hızlı bir seyir gözlenir ve 6 ay içerisinde diyaliz gereksinimi ortaya çıkar.

Bel Ağrısı Hematüri Sendromu

Erkeklerde de rastlanmasına rağmen, daha çok oral kontraseptif kullanan kadınlarda görülür. Ataklar halinde makroskopik hematüri ile birlikte tek ya da iki taraflı künt bel ağrısı vardır. Bazen hafif ateş olabilir. Patogenezi

belli değildir. Böbrek biyopsisinde patolojik bulgu yoktur veya minimal değişiklikler saptanır.

İnce Bazal Membran Hastalığı

Benign rekürran hematüri olarak da isimlendirilir. Elektron mikroskopik incelemede bazal membranın ince olduğu görülür. Kliniği Berger hastalığına benzer. Proteinüri hafiftir ve prognozu iyidir.

B. SEKONDER GLOMERÜLER HASTALIKLAR

Sekonder glomeruler hastalık terimi ile, böbrek dışı doku veya organların öncelikle tutulduğu ve glomeruler patolojinin sonradan bu bozukluğa eklendiği hastalık grubu anlaşılır. Böbrek ile ilgili belirtiler bazen siliktir, bazen ise primer hastalık tablosundan daha ön plana geçer. Sekonder glomeruler hastalıklardan başlıcaları şunlardır:

1. MÜLTİSİSTEM HASTALIKLARI

Sistemik Lupus Eritematosus

Lupuslu hastaların %70 ile %90 ında asemptomatik üriner anomaliden böbrek yetersizliği tablosuna kadar değişen derecelerde, böbrek tutulması (lupus nefriti) görülür. Böbrek biyopsisi yapılması halinde ise, hastaların hemen hepsinde histopatolojik bozukluklar saptanır.

Bu hastalıktaki lezyonların patogenezinde en önemli rolü kanda dolaşan immunkompleksler oynar; ancak antidoku antikorları ve in situ immunkompleks oluşması da bazen önem kazanır. Dolaşan immunkompleksler, değişik endojen antijenler ile reaksiyona giren otoantikorlardan oluşmuştur. En önemli antijen kaynağı tek sarmallı ve çift sarmallı DNA dır.

Klinikte çoğu kez böbrek dışındaki doku ve organların, bazen ise böbreğin tutulmasına bağlı belirti ve bulgular ön plandadır. Laboratuar incelemeleri sırasında saptanan serolojik bozukluklar (tek sarmallı ve çift sarmallı DNA ya karşı antikorlar, C_3, C_4, C_{1q} düzeylerindeki azalmalar ve dolaşan immunkompleksler) genellikle hastalığın ekstrarenal aktivitesi ile paralellik gösterir.

Lupus nefritinin incelenmesinde halen en çok, Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan ve histopatolojik kriterlere dayanan bir sınıflandırma kullanılmaktadır. Buna göre sistemik lupus eritematosusun seyrindeki böbrek lezyonları 5 ana başlık altında incelenir:

I. Normal böbrekler: Nadiren (hastaların %5 inden azında) ışık, immunofloresan ve elektron mikroskopisi ile böbrekler tamamen normal bulunur.

II. Minimal veya mesangial lupus nefriti: Hastaların yaklaşık %15 inde görülür. Böbrek tutulmasının en erken ve hafif şeklidir. IgG, IgM, IgA ve C_3

ün mesangial depolanması vardır. Klinikte çoğu kez asemptomatik üriner anomaliler ile kendini gösterir. Prognozu iyidir.

III. Fokal proliferatif lupus nefriti: Lupuslu hastaların yaklaşık %20 sinde görülür. Glomerullerin yarısına yakın bir bölümünde fokal proliferatif değişiklikler saptanır. Mesangial ve daha nadiren, suberidotelyal bölgelerde IgG, IgM, IgA ve C_3 depolanması hemen tüm glomerullerde mevcuttur. Hastaların hepsinde proteinüri, %20 den daha azında nefrotik sendrom ve böbrek yetersizliği vardır. Genel olarak prognozu iyidir ve 5 yıllık sürvi %90 ın üzerindedir. Bazı hallerde diffüz proliferatif lupus nefritine geçiş görülebilir.

IV. Diffüz proliferatif lupus nefriti: Lupustaki glomeruler lezyonların en sık (hastaların %50 den fazlası) ve en ağır tipidir. Diffüz mesangial ve endotel hücre proliferasyonu, fokal hücresel nekroz, hematoksilen cisimleri, fibrinoid nekroz ve "*wire loop*" (subendotelyal depolanmaya bağlı olarak kapiler bazal membranlarının çok kalınlaşması) lezyonları görülür. Glomerullerde kısa yarımaylar, mikrotrombüsler ve mesangial alanda polimorf infiltrasyonu sıktır. İnterstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibröz doku oluşumu saptanır. İlerlemiş olgularda kronik sklerotik lezyonlar ve tubuler atrofi de vardır. İmmunofloresan incelemede mesangium ve kapiler duvarında, granüler şekilde oturmuş immunoglobulin ve kompleman komponentleri, elektron mikroskopide ise aynı bölgelerde elektron yoğun depolanmalar görülür. Proteinüri, olguların çoğunda nefrotik düzeye varır.

Klinikte, hastalığın diğer sistemik belirtileri yanında, nefrotik sendrom ve böbrek yetersizliği bulguları da sıklıkla mevcuttur. İdrar sedimenti genellikle çok aktiftir; lökositler, eritrositler, değişik yapıda silindirler ve böbrek tubulus epitel hücreleri görülür (teleskopik sediment).

Diffüz proliferatif lupus nefriti saptandığı zaman, olguların %75 inde böbrek fonksiyonları bozuktur. Prognoz oldukça ağırdır.

V. Membranöz lupus nefriti: Primer glomeruler hastalıklarda anlatılan membranöz nefropatiye çok benzer. Hastaların yaklaşık %15 inde görülür. Prognoz genellikle iyidir.

Lupus nefritinin tedavisinde son yıllarda çok önemli gelişmeler sağlanmış ve klinik gidiş önemli ölçüde düzeltilebilmiştir. Tedavi sırasında, antinükleer antikorun kaybolması ve serum kompleman komponentlerinin normal düzeylere gelmesi olumlu işaretlerdir.

Henoch-Schönlein Purpurası

Nontrombositopenik purpura, büyük eklemlerde daha belirgin olan artralji, karın ağrısı (bazen gastrointestinal kanama) ve glomerulonefritle giden bir hastalıktır. Çoğu kez hematüri ve akut nefritik sendrom tablosuyla kendini gösteren böbrek tutulması, hastaların yaklaşık %30 unda görülür.

Patogenez belli değildir, ancak IgA içeren ve kanda dolaşan immunkompleksler böbrekteki lezyonların oluşmasında muhtemelen önemli rol oynamaktadır. Klinik bulgular ve böbrekteki histopatolojik lezyonlar IgA nefropatisi ile benzerlik gösterir; sistemik bulguların varlığı ve daha ağır seyretmesi ile bu hastalıktan ayrılır.

Böbrek bulgularının ortaya çıkmasından önce, çoğu kez bir infeksiyon atağı vardır. Hastaların bir kısmında nefrotik sendrom, hızlı ilerleyen glomerulonefrit ve son dönem böbrek yetersizliği tablosu görülür. Kalan olgularda ise asemptomatik üriner anomaliler saptanır.

Olguların yaklaşık yarısında serum IgA düzeyi yükselmiştir. Böbrek biyopsisinde tipik olarak fokal nekrotizan glomerulonefrit saptanır; bazen mesangial proliferatif glomerulonefrit veya yarımaylı glomerulonefrit de görülebilir. İmmunofloresan incelemede mesangial alanda IgA, IgG ve kompleman depolanması görülür.

Prognoz çocuklarda iyi olduğu halde erişkinlerde ağırdır ve nadir olmayarak son dönem böbrek yetersizliği ile sonuçlanır.

Goodpasture sendromu

Hızlı ilerleyen glomerulonefrit bölümünde anlatılmıştır.

Sistemik Vaskülitler

Damarların inflamatuar ve bazen nekrotizan lezyonları ile kendini gösteren bir hastalık grubudur. Başlıcaları, poliarteritis nodosa, Wegener granulomatozu, hipersensitivite vasküliti, romatoid vaskülit, temporal arterit ve Takayasu arteritidir. Henoch-Schönlein purpurası ve sistemik lupus eritematosusta da vaskülitik lezyonlar görülebilir.

Poliarteritis nodosa: Böbrek tutulması olguların %90 ında vardır. Klinikte, hipertansiyon ve hematüri ön planladır. Proteinüri genellikle nefrotik düzeye varmaz. İdrar sedimenti çok aktiftir. Böbreklerin histopatolojik incelenmesinde arkuat ve interlobuler arterlerde vaskülitik lezyonlar, bazen de yarımaylı glomerulonefrit görülebilir. Bazı hipertandü olgularda renal kortikal nekroz da gelişerek son dönem böbrek yetersizliğine yol açabilir.

Wegener granulomatozu: Üst ve alt solunum yolu ile birlikte sıklıkla böbrekleri de tutan bir hastalıktır. Klinikte hematüri, proteinüri, hafif böbrek fonksiyon bozukluğu ile kendini gösterir. Biyopside çoğu kez fokal nekrotizan proliferatif glomerulonefrit görülür, bazı olgularda diffüz glomerulonefrit ve yarımay oluşumu da saptanır. İyi tedavi edilmezse böbrek yetersizliği ile sonuçlanabilir.

Hipersensitivite vasküliti: Küçük damarlarda immunkomplekslerin oturması ile karakterize bir hastalıktır. Olguların yaklaşık %50 sinde böbrek tutul-

ması vardır. Hastalık bazen asemptomatik üriner anomali tablosuyla seyrettiği halde, bazen glomerullerde ileri nekrotizan lezyonlar ve yarımay oluşumu görülür. Prognoz, histopatolojik bulgulara paralel olarak değişkendir.

Romatoid artrit: Bu hastalıkta sekonder amiloidoza bağlı böbrek yetersizliği görülebilir. Tedavide sıklıkla kullanılan altın bileşikleri ve penisillamin de nefrotik sendroma yol açabilir. Bunlardan başka, hastalığın seyrinde böbreklerde vaskülitik lezyonlar, bazen de membranöz veya proliferatif glomerulonefrit ortaya çıkabilir.

Diğer sistemik vaskülitlerin (temporal arterit, Takayasu arteriti, vb.) seyrinde de böbrek tutulması sık görülür. Hastaların prognozunu, çoğu kez ekstrarenal bulgular belirler.

Diğer Multisistemik Hastalıklar

Mikst konnektif doku hastalığı, seronegatif artropati, Sjögren sendromu, tekrarlayan polikondrit ve sarkoidoz gibi hastalıklarda değişik derecelerde böbrek tutulması gözlenir.

2. KARACİĞER HASTALIKLARI

Karaciğer hastalıklarında değişik glomeruler lezyonlar ortaya çıkabilir.

Hepatit B yüzey antijenemisi ile birlikte olan kronik aktif hepatit'in seyrinde membranöz veya tip-I membranoproliferatif glomerulonefrit görülebilir. Patogenezde HBsAg ye karşı gelişen antikorların oluşturduğu immunkompleksler rol oynar. Serum C_3 düzeyi düşüktür.

Akut viral hepatit'lerde, diğer postinfeksiyöz nefritlerdekine benzer şekilde geçici proteinüri ve hematüri atakları görülebilir.

Sirotik karaciğer hastalıkları seyrinde diffüz glomerulosklerоz ortaya çıkabilir. Sirozlu hastalarda bazen görülen fonksiyonel böbrek yetersizliği hepatorenal sendrom adını alır (Bkz. "Oligüriler, Anüriler ve Üremik Sendrom").

3. NEOPLAZİLER

Akciğer, kolon, mide, göğüs gibi organlardan kaynaklanan solid tümörü bulunan hastalarda membranöz, proliferatif veya yarımay oluşumuyla giden glomerulonefritler görülebilir. Patogenezde tümör antijenlerine karşı antikor oluşması ve bu immunkomplekslerin böbreğe oturması önemli rol oynamaktadır. Tümörün eksizyonu ile böbrek lezyonlarında da gerileme olabilir.

Bazen de tümörlere sekonder amiloidozun böbreği infiltre ettiği görülür. Bu durum klinikte çoğu kez nefrotik sendrom tablosu ile seyreder.

Lenfoma ve lösemiler de glomeruler bozukluklara yol açabilir. Hodgkin lenfoması seyrinde minimal değisiklik hastalığına bağlı nefrotik sendrom gö-

rülebilir; patogenezde T lenfosit fonksiyon bozukluğu muhtemelen önemli rol oynamaktadır. Hodgkin hastalığında ayrıca, membranöz nefropati, fokal proliferatif glomerulonefrit ve amiloidoza bağlı böbrek lezyonları da saptanabilir.

4. İNFEKSİYÖZ HASTALIKLAR

İnfektif Endokardit

Bu hastalığın gidişi sırasında asemptomatik proteinüri ve hematüriden hızlı ilerleyen glomerulonefrite kadar değişen derecelerde böbrek tutulması görülebilir. Lezyonlar çoğu kez, Staphylococcus aureus veya Streptococcus viridans infeksiyonuna bağlı olarak gelişen immunkompleks nefriti sonucunda ortaya çıkar. Kompleman, klasik ve alternan yoldan aktive olarak böbrek hastalığına yol açar. Çok ağır seyreden olgular dışında, infeksiyon tedavi edildikten sonra böbrek bulguları normale döner. Biyopside fokal proliferatif glomerulonefrit, mesangial ve subendotelyal alanlarda IgG, IgM ve C_3 birikimleri görülür. Önceden, patogenezde embolik olayların rolü olduğu düşünülmüş, ancak daha sonra bu varsayımın geçersiz olduğu bulunmuştur.

Shunt Nefriti

Hidrosefaluslu çocukların tedavisinde kullanılan ventriküloatriyal shuntların infekte olması ile, infektif endokarditte anlatılana benzer bir tablo oluşur. Burada, sorumlu ajan çoğu kez Staphylococcus albus'tur.

Viseral Abseler ve Diğer Bakteriyel İnfeksiyonlar

Bu hastalıklarda proteinüri ve hematüri ile birlikte akut böbrek yetersizliği tablosu da ortaya çıkabilir. Histopatolojik incelemede, çoğu kez yarımay oluşumuyla giden glomerulonefrit vardır. Patogenezi belli değildir. Muhtemelen immunkomplekslerin rolü yoktur. Hastaların yaklaşık yarısında böbrek fonksiyonları iyileşirken, diğer yarısında geri dönüşümsüz böbrek yetersizliği görülür.

Sayılanların dışında, sepsis, pnömokoksik pnömoni, tifo, sekonder sifiliz ve meningokoksemi gibi bakteriyel infeksiyonların seyrinde de değişik histopatolojik tiplerde glomerulonefritler ortaya çıkabilir.

Edinsel İmmun Yetersizlik Sendromu (AIDS) ve Diğer Viral İnfeksiyonlar

Son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında proteinüri, %10 kadarında da nefrotik sendrom tablosu görülür. Bu hastalarda değişik etyolojili infeksiyonların ve uyuşturucu madde bağımlılığının sık olması, söz konusu lezyonların ortaya çıkışında rol oynar. Nefrotik sendromlu hastaların böbrek biyopsilerinde çoğu kez fokal segmental glomerulosklerоz görülür. Prognoz kötüdür.

Hepatit B, infeksiyöz mononükleoz, kabakulak, kızamık, su çiçeği, echovirus ve coxsackieviruse bağlı viral infeksiyonlar sırasında da böbrek lezyonları görülebilir.

Protozoal İnfeksiyonlar

Malarya ve toxoplasmosis seyrinde nadiren glomeruler lezyonlar görülür. Malaryaya bağlı olarak gelişen böbrek hastalığı sıklıkla nefrotik sendrom tablosu ile seyreder.

5. HEREDOFAMİLYAL HASTALIKLAR

Diabetik Nefropati

Son dönem böbrek yetersizliğine neden olan hastalıklar içinde diabetin oranı giderek artmaktadır. Önceden kardiyak ve serebral komplikasyonlar ile kısa sürede kaybedilen bu hastalar, tedavi imkanlarının artması ile daha uzun süre yaşatılabilmekte, böylece kısmen geç dönemde ortaya çıkan son dönem böbrek yetersizliği komplikasyonu daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde halen kronik diyaliz programına alınan hastaların 1/3 ne yakın bölümünü diabetikler oluşturmaktadır.

Diabetik hastaların böbreklerinde ortaya çıkan lezyonların tümüne birden diabetik nefropati adı verilir. Bu terim, glomerulosklerozu, arterionefrosklerozu, kronik intertisyel nefrit, papiller nekroz ve değişik tubuler lezyonları kapsar. Önceden sıklıkla kullanılan "***Kimmelstiel-Wilson Sendromu***" terimi ile de diabet, nefrotik sendrom ve hipertansiyonun bir arada bulunması anlaşılır.

Diabetiklerin hemen tümünde, glomerullerde yapı ve fonksiyon bozukluğu vardır. Son dönem böbrek yetersizliğine gidiş, tip-I diabetlerin %30 ile %50 sinde görülür;- bu oran tip-II diabetiklerde daha düşüktür, çünkü hastalık süresi çoğu kez daha kısadır.

Patogenez: Diabetik nefropatinin patogenezinde "hiperfiltrasyon"un önemli rol oynadığı son yıllarda bulunmuştur. Bu hastalarda diabetin başladığı ilk yıllarda glomeruler filtrasyon hızı, aynı yaştaki sağlıklı kimselere göre %20 ile %40 oranında daha fazladır. Bu fazlalık, diabetiklerde glomerulden geçen kan akımının artmasıyla ilgilidir. Diabetik hastalardaki hiperglisemiye ek olarak vazodilatatör etkili büyüme hormonu, glukagon ve prostaglandinlerin serum düzeylerinin artması ve vazokonstriktör etkili angiotensin-II nin serum düzeyinin azalması gibi biyokimyasal değişiklikler efferent ve özellikle afferent arteriyolün genişlemesiyle sonuçlanır. Böylece glomerulden geçen kan miktarı artar. Bu artış, glomerul içindeki kan basıncını yükseltir (intraglomeruler hipertansiyon). Öte yandan hiperglisemin proteinleri denatüre edici etkisi, süzme membranının geçirgenliğini artırır. Söz konusu olaylar hem glomeruler filtrasyonu fazlalaştırır, hem de proteinlerin süzme membranından daha kolay geçebilmesine yol açar. Kan proteinlerinin Bowman boş-

luğuna süzülmesi proteinüriye yol açarken, mesangiuma gecmesi mesangial matriks artışına neden olur. Mesangiumun genişlemesi ve bunun sonucunda beliren glomeruloskleroz kapilerleri sıkıştırır, oblitere eder. Lezyona uğrayan glomerul sayısı giderek artar ve böbrek yetersizliği gelişir.

Klinik ve laboratuar bulguları: Diabetik nefropatinin temelini oluşturan glomeruler lezyonların ilerlemesi klinikte 3 aşamada incelenir:

1. *Gizli diabetik glomerulopati*: Bu dönemde hastalarda böbrek tutulmasına ait herhangi bir klinik belirti ve bulgu yoktur. Laboratuar incelemelerinde ise, glomeruler filtrasyon hızında artış dikkati çeker. Rutin laboratuar yöntemleri ile proteinüri saptanamaz. Ancak duyarlı immunoassay metodları ile yapılan incelemelerde, albuminüri gösterilebilir. Altı aylık bir süre içinde en az iki defa, günde 30 ile 300 mg veya dakikada 20 ile 100 µg arasında değişen miktarlarda albuminüri saptanması mikroalbuminüri olarak adlandırılır (Sağlıklı erişkinlerde de dakikada 15 µg ın altında veya 1 günde 2.5 ile 26 mg arasında albuminüri görülebilir). Diabet kliniklerinde izlenen insüline bağımlı diabetiklerde mikroalbuminüri prevalansı % 20 civarında bulunmuştur. - Mikroalbuminürinin miktarı egzersizle ve hiperglisemi ile artar.

Bu aşamada böbrekler normalden büyüktür. Söz konusu büyüme böbrek kan akımının artışı ile ilgilidir. Hipertansiyon nadirdir. Gizli diabetik glomerulopati dönemi yaklaşık 10 yıl sürer.

2. *Belirgin diabetik glomerulopati*: Rutin laboratuar yöntemleri ile proteinürinin saptanması (günlük proteinüri miktarının 300 mg ın üzerine çıkması) bu döneme geçişi gösterir. Proteinürinin düzeyi böbrekteki hasarın derecesi ile orantılı bir şekilde giderek artar. Bir süre sonra da nefrotik sınıra erişir. Bu dönemde, gizli diabetik glomerulopati döneminde artmış olan glomeruler filtrat önce normal düzeye iner, sonra her ay için yaklaşık 1 ml/dak hızında azalmaya devam eder. Hiperglisemi olduğu halde glomeruler filtrat değerinin normal bulunması, diabetik bir hastada böbrek fonksiyonlarının azalmaya başladığını gösterir. Sürekli proteinüri tip I diyabetiklerde kötü bir prognoz işareti olmasına karşın, tip II diyabetiklerde bu kadar önemli olmayabilir. Tip II diyabetikler daha yaşlı oldukları için, bu hastalarda (prognozu diyabetik nefropatiden daha iyi olan) primer nefroskleroz da proteinürinin nedeni olabilir. Yapılan tarama çalışmalarında diyabetik nefropatili hastaların 1/3 e yakın bölümünde hematüri de saptanmıştır.

Belirgin diabetik glomerulopati döneminde ödem ve hipertansiyon ortaya çıkar. Bu hastalarda serum albumin düzeyi 3 - 4 g/dL düzeyinde olsa bile bazen nefrotik ödem saptanabilir. Bu durumun nedeni kapiler geçirgenliğin artmasıdır. Hipertansiyonun yeterli şekilde tedavi edilememesi hastalığın ilerlemesini hızlandırır. Diabetik nefropatinin seyrini olumsuz yönde etkileyen bir diğer faktör de üriner infeksiyonlardır. Bu hastalarda üriner infeksiyona, diabetik olmayanlara göre daha sık rastlandığı konusu tartışmalıdır.

Glikozüri, lökosit fagositozu ile antikor sentezinin bozulması ve nörojenik mesaneye bağlı olarak ortaya çıkan idrar retansiyonunun tedavisi için kateterizasyon uygulamaları muhtemelen infeksiyona zemin hazırlamaktadır. Ancak, üriner infeksiyonun insidensi diabetik olmayanlarla aynı olsa bile, komplikasyonlarının diabetiklerde çok daha sık olduğu kesindir. Bu komplikasyonlardan en önemlisi nekrotizan papillittir. Ayrıca, perinefrik abse ve ksantogranulomatoz piyelonefrit de diabetiklerde sıktır. Belirgin diabetik glomerulopati dönemi yaklaşık 7-8 yıl sürer.

3. *İlerlemiş diabetik glomerulopati*: Azoteminin ilk defa ortaya çıkmasıyla başlar ve 2-3 yıl içinde son dönem böbrek yetersizliği tablosu yerleşir. Hastalar kalan yaşamlarını ya kronik diyaliz programı ya da transplantasyon ile sürdürebilirler. Bu dönemde diğer organ ve sistemlerde de diabetik komplikasyonlar daha belirgin hale gelir. Retinopati, otonom nöropati, koroner arter hastalığı ve periferik vasküler yetersizlik sıklıkla görülür. Böbrek fonksiyon bozukluğunun her aşamasında, diğer nedenlere bağlı olarak böbrek yetersizliği gelişmiş hastalara kıyasla, diyabetik hastalar klinik olarak daha halsiz ve bitkindirler.

Diabetik hastalarda kontrast ajanların kullanılmasıyla yapılan radyolojik incelemeler, özellikle azotlu madde retansiyonu da gelişmişse, sıklıkla akut böbrek yetersizliğine yol açar. Bu nedenle diabetik nefropatili hastalarda kontrastlı inceleme indikasyonu çok dikkatli konulmalıdır. Bu tür incelemenin yapılması mutlaka gerekli ise, araştırmanın yapılmasından 1 saat kadar önce 25 g mannitol verilerek osmotik diürez sağlanması akut böbrek yetersizliğine karsı koruyucu olabilir. Bu hastalarda non-iyonik kontrast ajanları tercih etmelidir. Kontrast ajanlara bağlı akut böbrek fonksiyon bozukluğu genellikle 3 ile 10 gün içinde iyileşir.

Patoloji: Kronik böbrek yetersizliği aşamasına gelmiş diabetiklerin yaklaşık yarısında böbrek boyutları normal veya normalden büyüktür. Kalan hastaların böbreği küçüktür. Diabetik nefropatinin kesin tanısı biyopsi ile konur. Gözlenen başlıca histopatolojik değişiklikler şunlardır:

a) Nodüler interkapiler glomerulosklerоz (Kimmelstiel - Wilson lezyonu): Glomerulde bir veya birden fazla sayıda, oval, aselüler, PAS (+) boyanan nodüllerin saptanmasıdır. Bu nodüller ve efferent arteriyolün hyalinizasyonu diabetik nefropatinin en tipik histopatolojik bulgularıdır.

b) Diffüz interkapiler glomerulosklerоz: Daha sık rastlanır, ancak nonspesifiktir. Mesangium, PAS (+) boyanan amorf bir maddenin infiltrasyonu ile diffüz olarak genişlemiştir.

c) Bazal membran kalınlaşması

d) Hyalen lezyonlar: Üç şekilde görülür 1) Fibrin kepi: Glomerul lobüllerinin periferinde, kapiler bazal membranı ile endotel hücresi arasında oluşan

homojen bir yapıdır. 2) Hyalen trombüs: Fibrin kepinin endotel hücresini geçmesi ve damar lümenini tıkamasıyla oluşur. 3) Kapsül damlası: Bowman kapsülünün parietal yaprağı ile bazal membranı arasında madde birikmesidir.

İnterstisyumda görülen kronik iltihabi reaksiyon ve Armanni-Ebstein hücreleri nonspesifik bulgulardır.

İmmunofloresan mikroskopide glomerullerde IgG, IgA ve IgM saptanır. Bu bulgular olayın immun kaynaklı olduğunu göstermez; süzme membranında geçirgenlik artışına bağlıdır.

Diabetik hastalarda böbrek tutulmasını saptamak için her zaman biyopsi yapmak gereksizdir. Göz dibinde proliferatif retinopatinin bulunması, böbreklerde glomerulosklerozun varlığının da bir göstergesidir. Proteinüri ve nefromegalinin de bulunması durumunda biyopsi yapılmadan tanı kesinleşir. Öte yandan nefrotik diabetik bir hasrada, diabetik retinopati saptanmazsa böbrek patolojisine yol açabilecek bir başka olayın varlığı araştırılmalı ve böbrek biyopsisi yapılmalıdır.

Prognoz: Diabetik nefropatili hastalar aynı glomeruler filtrat düzeyine sahip diğer böbrek hastalarından daha kötü bir klinik seyir gösterirler. Glomerulopatinin ikinci ve üçüncü aşamasına gelmiş olgularda son dönem böbrek yetersizliği kaçınılmazdır. Yüksek kan basıncının kontrolü ve diğer böbrek komplikasyonlarının tedavisi progresyonun hızını azaltabilir.

Hiperfiltrasyon teorisi de göz önüne alınarak, diyette protein kısıtlanması, kan şekerinin yakın takibi ve konverting enzim inhibitörlerinin kullanılması diabetik nefropatide yaygın olarak uygulanan tedavi yöntemleridir. Bu tedavilere mikroalbuminürinin saptanmasıyla birlikte başlanılırsa olumlu sonuçlar alınabilir. Üremik dönemde ise, diyaliz ve transplantasyon, başarıyla uygulanır. Ancak, diğer nedenlere bağlı böbrek yetersizlikli hastalara göre, bu tedavilerin komplikasyonları diabetiklerde daha sıktır.

Alport Sendromu

Otozomal dominan veya X e bağlı geçiş gösteren, sensorinöral sağırlık ve herediter nefritle giden bir hastalıktır. Çoğu kez oftalmolojik bulgular (spherophakia ve lenticonus) da bulunur.

Hastalık erkeklerde daha sıktır ve ağır seyreder. Rekürran hematüri ve bazen nefrotik sınırlara varabilen proteinüri vardır. Yirmi ile 30 yaşları arasında son dönem böbrek yetersizliği ile sonuçlanır.

Histopatolojik incelemede, ışık mikroskopisi bulguları nonspesifiktir; fokal segmental proliferasyon ve fokal skleroz alanları görülebilir. Elektron mikroskopik incelemede, glomerul ve tubulus bazal membranında düzensizlik ve lamina densanın ince lamellere ayrıldığı saptanır. Patogenezde, bazal membranın kollajen veya nonkollajen bir komponentinin genetik olarak eksik olduğu, böylece söz konusu bulguların ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Orak Hücre Hastalığı

Anormal bir hemoglobinin (HbS) varlığı sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Böbrek lezyonları meduller ve glomeruler olarak iki bölümde incelenir. Çoğu kez medullanın tutulması ön plandadır. Böbreğin bu bölümü kortekse göre daha hipertonik ve kısmen de hipoksiktir. Ayrıca vasa rektalardaki kan akımı yavaştır. Bu faktörler eritrositlerde oraklaşma fenomenini artırır; böylece dolaşım bozulur; tubuluslarda iskemi ve papiller nekroz ortaya çıkar. Glomeruler lezyonlar membranöz veya membranoproliferatif glomerulonefrit tipindedir. Medulla iskemisi sonucunda tubuloepitelyal antijenlerin dolaşıma geçmesi ile oluşan immunkompleksler muhtemelen immunkompleks nefritine ve glomeruler lezyonlara yol açmaktadır.

Klinikte ağrısız makroskopik hematüri, fonksiyonel tubulus bozuklukları (örneğin nefrojenik diabetes insipidus) ve nefrotik sendrom görülebilir. Bazı olgular son dönem böbrek yetersizliği ile sonuçlanır.

Nail-Patella Sendromu (Herediter osteo-onikodisplazi)

Distrofik tırnaklar, bir veya her iki patellanın yokluğu, ilyak kemiklerde boynuzu andırır çıkıntılar ve böbrek tutulması ile seyreden bir hastalıktır.

Böbrek bulguları arasında hematüri ve, bazen nefrotik düzeylere varabilen, proteinüri dikkati çeker. Elektron mikroskopik incelemede bazal membrandaki güve yeniği manzarası tipiktir. Prognozu iyidir.

Fabry Hastalığı (Angiokeratoma corporus diffusum)

X e bağlı geçen bir glikosfingolipid metabolizması bozukluğudur. Nötral glikosfingolipidler böbreklerde ve diğer pek çok dokuda birikir. Angiokeratomalar, genç erişkin yaşlarda koroner yetersizliği, serebral iskemi ve görme bozukluğu sıktır.

Böbrek yetersizliği yavaş bir şekilde ilerler.

Konjenital Nefrotik Sendrom

Doğum sırasında veya hemen ertesinde görülen, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Ağır bir nefrotik sendrom tablosu vardır. Hastalar ilk yıl içerisinde kaybedilir.

6. İLÂÇLAR, AŞILANMALAR, ALLERJENLER

Bazı ilâçlar glomeruler lezyonlara ve nefrotik sendroma yol açabilir. Bunlardan bazılarının nefrotoksisitesi oldukça fazladır. Eroin kullanımı fokal segmental skleroz, mesangiokapiler glomerulonefrit ve amiloidoz ile sonuçlanabilir. Organik civa bileşikleri, altın ve penisillamin, minimal değişiklik hastalığı ve membranöz glomerulonefrit nedeni olabilir. Pek çok diğer ilacın kullanımı da değişik glomeruler lezyonlara ve nefrotik sendroma yol açabilir

(Bkz. Tablo VIII-3 ve toksik nefropatiler). Sorumlu ilâcın erken dönemde kesilmesi ile lezyonlar genellikle geri döner.

Çocuk felci ve su çiçeği aşıları, arı ve yılan zehirleri, radyografik kontrast maddeler ve çok sayıda diğer ajan da nefrotik sendromun etyolojisinde rol oynayabilir.

7. DİĞER NEDENLERE BAĞLI PROTEİNÜRİLER

Gebelikte Proteinüri

Normal bir gebelik sırasında bazı fizyolojik değişiklikler ortaya çıkar; vücutta 500 ile 900 mEq Na ve 6 ile 8 litre civarında su birikir, buna rağmen periferik vasküler direncin azalmasına bağlı olârak arteryel kan basıncı düşer. Glomeruler filtrasyon gebelik ilerledikçe artar. Bu artış 12 inci haftada maksimum olur ve gebelik öncesine göre %30 ile %50 oranında daha yüksek değerler saptanır. Sonuç olarak BUN ve serum kreatinin düzeyleri sağlıklı gebelerde giderek azalır. Gebelik sırasında glikozüri ve aminoasidüri görülebilir. Üreterler anlamlı şekilde dilate olur.

Bu anatomik ve fonksiyonel değişikliklerin ortaya çıkmasında başlıca iki faktör rol oynar: 1. Büyümüş uterusun üreterler ve mesane üzerine yaptığı bası ve 2. Gebelik sırasında ortaya çıkar hormonal değişiklikler

Gebe bir kadında proteinüri saptanırsa aşağıdaki olasılıklar düşünülmelidir:

A) *Preeklampsi-eklampsi (gebelik toksemisi)*: Gebelik sırasında hipertansiyon, ödem ve proteinürinin ortaya çıkmasına preeklampsi denir. Bu tabloya konvülziyonlar da eklenirse eklampsi söz konusu olur.

Hastalığın insidensi ülkelere göre değişmek üzere, %2 ile %25 arasında farklılık gösterir, ortalama %6-7 civarındadır. Preeklampsi sosyoekonomik düzeyi düşük yörelerde, ilk defa gebe kalanlarda, hipertandü ve diabetiklerde, kolajen hastalığı olanlarda, çoğul gebeliklerde ve mol hidatiformlu hastalarda daha sıktır.

Preeklampsi'nin başlangıcı çoğu kez gebeliğin 32 inci haftasından sonradır, ancak bazen 24 üncü haftadan itibaren görülebilir. Mol hidatiformlu gebelerde ilk trimesterde de ortaya çıkabilir.

Klinikte hipertansiyon, ödem ve proteinüri dikkati çeker. Gebeliğin 3üncü trimesterinde kan basıncının 140 85 mmHg nın üzerinde olması veya gebeliğin erken dönemine kıyasla, sistolik kan basıncının 30 mmHg, diastolik kan basıncının da 15 mmHg veya daha fazla artması hipertansiyon olarak kabul edilir. Az miktarda ödem tüm gebelerde görülebilir, preeklampside ödem daha yaygındır. Proteinüri genellikle günde 2 g dan azdır. Bazen nefrotik düzeylere ulaşabilir. Preeklamptik bir hastada başka bir neden olmadan konvülziyonlar başlarsa, eklampsiden söz edilir. Eklampsinin prodromal dö-

neminde hastada huzursuzluk, karın ağrısı, baş ağrısı ve görme bozukluğu ortaya çıkar. Ardından tonik ve klonik kasılmalar görülür. Bu nöbetlere bağlı olarak fetal ölüm oranı %20 ye, maternal ölüm oranı da %5 e kadar çıkabilir. Eklampsi bir yerde hipertansif ensefalopatiye benzer. Ancak nöbetin tek nedeni hipertansiyon olmadığı gibi, sadece antihipertansif ilaçlar ile de tedavi edilemez.

Hastanın durumu doğumdan 12 ile 24 saat sonra düzelir. Proteinüri 6 ile 8 hafta kadar devam edebilir.

Gebelerde glomeruler filtrasyon hızının gebe olmayanlardan daha fazla olduğu belirtilmişti. Bu nedenle, preeklampsi durumunda böbrek fonksiyonlarında bir miktar azalma olsa bile BUN ve serum kreatinin düzeyleri normal bulunabilir. Ancak serum ürik asid düzeyinin erkenden yükselmesi tipiktir ve eklampsinin habercisi olarak kabul edilir. Plazma renin aktivitesi, aldosteron ve angiotensin-II düzeyleri sağlıklı gebelere göre daha düşüktür.

Histopatolojik incelemede en önemli lezyon glomerul endotel hücrelerindedir. Bu hücreler şişmiştir ve sitoplazmalarında vakuoller vardır (*glomeruloendotelyoz*). Böylece vasküler lumen daralır ve glomerul iskemik kalır. Doğumdan sonra böbrek lezyonlarının tamamen kaybolması için gereken süre 4 hafta ile 2 yıl arasında değişir.

Ayrıca, beyinde peteşiyal kanamalar, karaciğerde kanama ve nekroz alanları ve kalpte subendokardiyal nekroz görülebilir. Uterusta ise, desidual damarların lumeni fibrinoid materyal ve köpük hücreleri tarafından daraltılmış veya tıkanmıştır (*ateroz*).

Gebelik toksemisinin patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen fizyopatolojik mekanizmalardan biri şöyle özetlenebilir: Normal gebelerde intervillöz aralara kan getiren arterlerin endotelinde trofoblast, lamina elastika internada ise trofoblast ve fibrin içeren amorf madde invazyonu vardır. Böylece spiral arterlerin çapı, gebe olmayan kadınlara kıyasla 4 ile 6 misli artar. Preklamptik gebelerde, muhtemelen immunolojik bozukluklar sonucunda, söz konusu fizyolojik trofoblast implantasyonu gerçekleşmez. Bu şekilde plasenta perfüzyonunun azalması dolaylı olarak pek çok sistemik bozukluğa yol açar. Şöyle ki: Normalde endotel hücrelerinin, vasküler kompartımanın bütünlüğünü sağlamak, intravasküler koagülasyonu önlemek, immun ve inflamatuar yanıtları ve altındaki vasküler düz adalenin kontraktil özelliklerini düzenlemek gibi pek çok görevi vardır. Endotel hücreleri, aktive olması veya hasara uğraması sonucunda bu görevlerini yapamadığı gibi, prokoagülan, vazokonstriktör ve mitojen özellikli maddeler salgılarlar.

Fizyolojik trofoblastik invazyonun olamaması sonucunda iskemik kalan plasentadan salgılanan fibronektin, endotelin, von Willebrand faktörü ve tromboksan gibi bazı maddeler annenin vasküler endotel hücrelerinin yuka-

rıda sayılan fizyolojik fonksiyonlarını bozarlar; böylece tüm damarlarda dolaşan pressör ajanlara karşı aşırı hassasiyet ortaya çıkar. Artmış pressör aktivite organ damarlarında ileri vazospazma ve perfüzyon bozukluğuna yol açar. Endotelin fizyolojik antikoagülan özelliğinin kaybolması ve artmış prokoagülan sentezi pıhtılaşma kaskadını aktive eder; ortaya çıkan vazospazm ve mikrotrombüsler organ perfüzyonunu daha da bozar; sonuçta diğer tüm organlar ile birlikte plasenta perfüzyonu da giderek azalır, buradan salgılanan ve endotel hücre fonksiyonunu bozan maddeler daha fazla artar, ortaya bir fasit daire çıkar. Hastalığın prognozu değişken olmakla birlikte doğum olana kadar, gerçek iyileşme hiç görülmez.

Preeklampsideki fizyopatolojik olayların bir diğer açıklaması da şöyle yapılmaktadır:

Normalde de uteroplasental dokudan renin salgılanmaktadır, ancak uteroplasental iskemi sonucunda bu dokulardan salgılanan renin artar, prostaglandinler ise azalır. Bu faktörlerle birlikte, tuz ve su retansiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan hipervolemi ve damar cidarındaki Na miktarının artışı hipertansiyona yol açar. Hipervolemiye sekonder olarak renal renin salınımı inhibe olduğu için plazmadaki total renin düzeyi artmaz. Fizyolojik pH da uteroplasental renin çok az miktarda angiontensin-II oluşturur, bu nedenle plazma angiotensin-II düzeyi de düşüktür. İskemik trofoblastik dokudan tromboplastin salınımı, hafif bir intravasküler koagülasyona yol açar. Ortaya çıkan fibrinin glomerulde depolanması ile "*glomeruloendotelyoz*" görülür.

Gebelik toksemisinin erken tanısında "yuvarlanma" ("*roll-over*") testi değer taşır. Bu testte, 28-32 haftalık gebe sol lateral dekubitus pozisyonunda yatar. Kan basıncı stabilize olduktan sonra sırtüstü durumuna döner. Hemen ve 5 dakika sonra tekrar kan basıncı ölçümleri yapılır. Diastolik kan basıncında 20 mmHg veya daha fazla bir artış, %90 oranında tokseml gelişeceğini gösterir.

Preeklampsi seyrinde bazen hiç problemsiz normal doğumlar olabileceği gibi, bazen de anne ve/veya fetusta aşağıda sayılan pek çok komplikasyon görülebilir: Akut kortikal nekroz, akut tubuler nekroz, serebral kanama, kortikal körlük, retina dekolmanı, HELLP (hemoliz, karaciğer enzimlerinde artma, trombopeni) sendromu, karaciğer rüptürü, dissemine intravasküler koagülasyon, akciğer ödemi, larinks ödemi, abruptio plasenta, intrauterin fetal asfiksi ve ölüm.

Preeklampsi ve eklampsi doğumdan sonraki yaşamda hipertansiyona ve böbrek yetersizliğine yol açmaz.

Preeklampsiyi, hamilelik öncesinde varolan ve gebeliğin ilk trimestrinden itibaren ödem, hipertansiyon ve proteinürinin artması ile ağırlaşan kronik böbrek hastalığından ayırt etmek gereklidir. Son iki durumda, gebelik sonlandırıldıktan sonra da belirti ve bulgular devam eder. Atipik seyreden bazı olgularda kesin tanı gebelikten sonra yapılan böbrek biyopsisi ile konur.

B) *Gebelikte üriner infeksiyon*: Gebelikte uterusun mekanik basısı ve hormonal etkiler ile toplayıcı sistemde dilatasyon ve staz oluşur. Böylece, bakteriler üst üriner sisteme daha kolay çıkarak infeksiyona yol açarlar.

Gebelerde %7 ye kadar varan oranlarda asemptomatik bakteriüri saptanır. Bakteriüri halinde hem %20 ile %30 gibi yüksek bir sıklıkta akut piyelonefrit görülür, hem de erken doğum daha sıktır. Bu nedenle periodik idrar kültürleri yapmalı ve asemptomatik bakteriürileri tedavi etmelidir.

C) *Gebelikte kronik böbrek hastalığı*: Böbrek fonksiyonları normal ise veya hafif derecede bozulmuşsa, gebelik altta yatan böbrek hastalığının seyrini değiştirmez. Glomeruler filtratın artışına bağlı olarak günlük proteinüri miktarı nefrotik düzeye çıkabilir; ama doğumdan sonra gebelik öncesindeki değerlere dönüş görülür. Bu hastalar gebelik süresince sık olarak kontrole çağırılmalı ve periyodik olarak kreatinin klirensleri ölçülmelidir.

Ancak, böbrek yetersizliği sistemik lupus eritematosusa bağlı ise veya böbrek fonksiyonlarında anlamlı bir kayıp (serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl den fazla) varsa, ya da kontrolsüz bir hipertansiyon söz konusu ise hamileliğe izin verilmemelidir. Bu hastalarda böbrek fonksiyonları hızla kötüleşebilir. Erken doğum ve fetal ölüm riski de oldukça fazladır.

D) *Gebelikte akut böbrek yetersizliği*: Bu konuda "Oligüriler, Anüriler ve Üremik Sendrom" bölümünde bilgi verilmiştir.

Amiloidoz

Amiloid, ekstraselüler, hyalin görünümünde, eozinofilik boyanan, fibriler yapıda bir proteindir. Krezil viole ile mavi zeminde ergıvani renk alır (metakromazi) ve kongo boyası ile kırmızıya boyanır. Amiloidin yapısı değişik tip amiloidozlarda birbirinden farklıdır. Primer amiloidozda ve multipl miyelomda AL proteini (hafif zincirlerin N-terminali), sekonder amiloidozda ve ailevi Akdeniz ateşine bağlı amiloidozda AA proteini (plazma hücreleri ve hepatositlerin serumdaki SAA proteininden yaptığı bir protein), diğer heredofamilyal amiloidozlarda ve senil amiloidozda prealbumin, endokrin tümörlere bağlı amiloidozda ise kalsitonin ve insülin amiloid proteinini oluştururlar.

Etyoloji: Bazı olgularda belli bir neden saptanamaz (primer amiloidoz), bazen ise amiloid birikimi değişik hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkar (sekonder amiloidoz). Amiloidoza yol açan başlıca nedenler şunlardır:

1. Kronik inflamatuar hastalıklar (romatoid artrit, spondilitis ankilopoetika, Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit vb.).

2. Kronik infeksiyonlar (tüberküloz, osteomiyelit, bronşektazi, vb.).

3. Neoplaziler (karsinomlar, Hodgkin hastalığı, tiroid meduller kanseri, insülinoma vb.).

4. Heredofamilyal hastalıklar (ailevi Akdeniz ateşi, nöropatik ve nefropatik ailevi amiloidozlar).

Patogenez: Amiloidozun patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Burada immunolojik faktörler muhtemelen önemli rol oynar. Hastalarda B lenfosit aktivasyonunda artış, T lenfosit fonksiyonlarında ise azalma olduğu gösterilmiştir.

Klinik bulgular: Klinikte 1. Primer hastalığa ait belirtiler, 2. Amiloid depolanmasının yaptığı belirtiler (örneğin hepatosplenomegali, incebağırsak amiloidozuna bağlı malabsorbsiyon sendromu, restriktif kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetersizliği, vb.) dikkati çeker.

Böbrek amiloidozunda başlangıçta sadece proteinüri görüldüğü halde, hastalığın ilerlemesi ile nefrotik sendrom tablosu ortaya çıkar. Ülkemizde nefrotik sendromun en önemli nedenlerinden biri, ailevi Akdeniz ateşine bağlı olarak gelişen amiloidozdur.

Laboratuar bulguları: İdrar incelemesinde hafif veya nefrotik düzeyde proteinüri vardır, sediment genellikle fakirdir. Kan incelemelerinde primer hastalığın, ve eğer ortaya çıkmışsa, nefrotik sendromun bulguları saptanır.

Tanı: Dişeti, rektum veya böbrek biyopsisi ile konur. Çok basit bir yöntem olan. karın cilt altı yağı aspirasyon biyopsisi de tanı için yol göstericidir.

Patoloji: Makroskopik incelemede böbrekler büyük ve soluktur. Histopatolojik incelemede primer amiloidozda glomerul tutulması ya hiç yoktur veya noktasal birikimler şeklinde çok geri plandadır. Damar cidarındaki birikimler daha belirgindir. Sekonder amiloidozda ise, glomerullerde amiloid birikimi barizdir. Bu tipte, hücreleri kenara iten ve bütün mesangiumu tutan (mesangial) form ile, erken dönemde hem kapilerlere, hem de mesangiuma oturan (diffüz) form görülür. Bazal membranın subepitelyal tarafında dikensi çıkıntı (spike)'lar dikkati çeker. İler dönemlerde glomerullerde skleroz gelişir. Tubuluslarda da atrofi ve dilatasyon ile tiroid görünümü ortaya çıkar. Potasyum permanganat ile muameleden sonra sekonder amiloid kongo boyasını tutamaz; bu yöntem primer ve sekonder amiloidozun ayırımında önem taşır.

Amiloidoza bağlı olarak gelişen nefrotik sendromda vena renalis trombozu sıktır.

Prognoz: Son dönem böbrek yetersizliğinin gelişmesine kadar geçen süre ortalama olarak, proteinürinin saptanmasından sonra 7 yıl, nefrotik sendromdan sonra ise 3 yıldır. Sekonder amiloidozda, primer neden ortadan kaldırılırsa nadiren iyileşme görülebilir.

Aşırı Obezite

Aşırı obez kişilerde bazen nefrotik sendrom tablosuna yol açabilen fokal segmental glomeruler sklerozun gelişebildiği bildirilmiştir. Zayıflayınca glomerullerdeki lezyonlar ve nefrotik sendrom gerilemektedir.

Transplant Rejeksiyonu

İyi fonksiyone eden transplantlı hastaların idrarında bile, genellikle eser proteinüri saptanır. Nefrotik düzeye varan proteinüri çoğu kez kronik rejeksiyonun bir bulgusudur. Ayrıca, orijinal hastalığın transplantta nüksü veya de novo glomerulonefritler de nefrotik düzeyde proteinüriye neden olabilir.

Hemolitik Üremik Sendrom ve Trombotik Trombositopenik Purpura

Hemolitik üremik sendrom: Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile seyreden bir hastalıktır. Çoğu kez çocuklarda üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra veya verotoksin oluşturan Escherichia coli'nin neden olduğu gastroenteritlerden 3 ile 10 gün sonra görülür. Erişkinlerde ise, gebelikte, postpartum dönemde, oral kontraseptiflerin ve antineoplastik ilaçların kullanılması ile birlikte ortaya çıkabilir.

Hastalığın patogenezi tam bilinmez; ancak, dolaşan bir faktörün glomerul endotel hücrelerinde hasara yol açtığı, bunu da fibrin depolanması ve trombüs oluşumunun izlediği varsayımı kabul görmektedir.

Klinikte olguların çoğunda akut böbrek yetersizliği tablosu görülür. Bazen komplet anüri ortaya çıkar.

Laboratuar bulgularında mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, serumda bilirubin düzeyinin ve fibrin yıkım ürünlerinin artması ve haptoglobin düzeyinin azalması dikkati çeker.

Histopatolojik incelemede arteriyollerde intima hiperplazisi, intrakapiler fibrin trombüsleri ve fokal nekroz alanları görülür. Bazı olgularda bilateral kortikal nekroz vardır. Çocuklarda spontan iyileşme sık olduğu halde, erişkinlerde prognoz kötüdür.

Trombotik trombositopenik purpura: Hemolitik üremik sendroma çok benzer. Başlıca farkları şunlardır: 1. Genç erişkinleri daha sık tutar. 2. Çoğu kez ateş görülür. 3. Nörolojik bulgular ön plandadır. 4. Akut böbrek yetersizliği ancak %10 olguda vardır.

Böbrek tutulmasının en önemli bulgusu hematüri ve bazen nefrotik düzeylere varabilen proteinüridir. Prognoz hemolitik üremik sendromdan daha kötüdür, 3 ay içinde olguların yaklaşık %75 i ölür.

Siyanotik konjenital kalp hastalıkları, kronik kor pulmonale ve esansiyel mikst kriyoglobulinemi'de de nefrotik düzeylere varabilen proteinüri görülür.

III. TUBULER PROTEİNÜRİLER

Plazmada bulunan pek çok peptidler ve küçük molekül ağırlıklı proteinler normalde glomerulden serbestçe süzülür; daha sonra tubuluslar tarafın-

dan geri emilir. Tubuluslarda fonksiyon bozukluğu olduğu zaman, bu proteinler ve çok az miktarda da albumin idrarla atılır (tubuler proteinürl). Burada, günlük proteinüri miktarı hemen her zaman 2 g ın altındadır. Tubuler proteinüriye sıklıkla, tubulointerstisyel hastalıklar'ın seyri sırasında rastlanır. Bu hastalık grubunda tubuler ve interstisyel yapılar, glomerul ve böbrek damarlarına göre daha ön planda lezyona uğrar. Ancak çoğu kez, zamanla glomeruller de olaya katılır ve böbrek fonksiyonları giderek bozulur. Son dönem böbrek yetersizliğinin yaklaşık 1/3 ünden bu hastalık grubu sorumludur.

Yakın zamana kadar tubulointerstisyel hastalıkların çoğuna "kronik piyelonefrit" tanısı konulmaktaydı. Son zamanlarda ise, bu hastalıkların pek azında infeksiyonun rol oynadığı saptanmıştır. Eksojen ve endojen toksinler, immunolojik ve vasküler bozukluklar söz konusu lezyonlardan öncelikle sorumlu tutulmaktadır.

Etyolojide bazı farklılıklar göstermesine rağmen, bu hastalık grubunun pek çok ortak klinik ve laboratuar özellikleri vardır. Proksimal tubulus disfonksiyonunda glikozüri, fosfatüri, bikarbonatüri, aminoasidüri, ürikozüri, hipopotasemi ve hiponatremi sıktır. Söz konusu defektler izole olabildiği gibi kombine de olabilir (*Fanconi sendromu*). Distal tubulus fonksiyon bozukluğunda ise, distal renal tubuler asidoz, hiperpotasemi, hiponatremi ve nefrojenik diabetes insipidus tablosu ortaya çıkabilir.

Tubulointerstisyel hastalıklarda renal endokrin bozukluklar da sıktır. Eritropoetin salgısının azalmasına bağlı anemi ve D vitamininin aktifleşmesindeki bozukluğa bağlı renal osteodistrofi erken dönemde belirebilir. Bu hastalarda ***hiporeninemik hipoaldosteronizm*** de görülebilir. Burada, mevcut böbrek yetersizliği ile açıklanamayacak düzeyde metabolik asidoz ve hiperpotasemi vardır. Na kısıtlaması ve postural değişikliklere rağmen, hiporeninemi görülür. Renin yetersizliğine bağlı olarak aldosteron düzeyleri de düşüktür.

Tubulointerstisyel hastalıklarda proteinüri, nefrotik sınıra hemen hlç varmaz ve çoğunlukla ß2-mikroglobulin, lizozim, immunoglobulin hafif zincirleri gibi düşük molekül ağırlıklı proteinlerden oluşur. Nedeni, bu proteinlerin süzme membranından filtrata kolayca geçebilmesi ancak, defektli tubuluslardan aynı oranda geri emilememesidir.

Böbreklerin histopatolojik incelemesinde; akut gelişen hastalıklarda interstisyel ödem, polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu ve yama tarzında tubuler hücre nekrozu; kronik gelişenlerde ise, interstisyel fibröz, mononükleer hücre infiltrasyonu, tubuler atrofi ve dilatasyon dikkati çeker. Bulguların nonspesifik özelliğinden dolayı böbrek biyopsisi ile kesin etyolojik tanı çoğu kez konulamaz.

Tubulointerstisyel hasara ve tubuler proteinüriye yol açan başlıca durumlar şunlardır:

A. Toksinler

Böbrekler, kan dolaşımı en fazla olan organlardan biridir. Bu nedenle diğer dokulara göre, toksinlerle daha fazla karşı karşıya gelir. Ayrıca, böbrek tubulus hücrelerinin metabolizmasının yüksek oluşu, glomerul kapilerlerinin yüzey alanının çok geniş olması, asid ortam ve bazı maddelerin transportlan sırasında böbrek dokusunda konsantre hale gelmeleri böbreklerde toksik hasarın sık görülmesine yol açar.

Eksojen bazı kimyasal maddeler ve fiziksel faktörler veya kanda anormal konsantrasyonlara ulaşan kalsiyum, ürik asid gibi endojen maddeler böbreklere toksin olarak etki edebilir. Bu toksinlere maruz kalma sonucunda ortaya çıkan böbrek hastalıklarına ***toksik nefropatiler*** adı verilir.

Toksik nefropati tanısı çoğu kez ancak anamnez ile konulabildiği için, hastaların ayrıntılı sorgulanması ve uğraştıkları işin niteliği önem taşır. Diğer böbrek hastalıklarından farklı olarak, sorumlu ajanın kesilmesiyle lezyonlar daha fazla ilerlemez, hatta gerileyebilir.

Toksik nefropatide steril piyüri sık görülür. Boşaltıcı sistemin değişicl epitel hücreli kanserinin insidensi de artmıştır.

Toksik maddenin eksojen veya endojen oluşuna göre, bu nefropatiler iki ana başlık altında incelenir.

A) Eksojen Toksinler

En önemli eksojen toksinler değişik yapıdaki ilaçlardır.

I. Analjezik nefropatisi: Kuzey Avrupa ülkelerinde kronik böbrek yetersizliğinin en sık rastlanılan nedenlerinden biridir. Analjeziklerin daha çok kullanılmasına bağlı olarak. tüm dünyada giderek artmaktadır. Kadınlarda 3-5 misli daha sıktır. Böbrek lezyonunun oluşması için 1 ile 3 yıl süreyle, günde 1 g veya toplam 2 kg fenasetinin diğer analjeziklerle, özellikle aspirinle, alınması yeterli olmaktadır. Fenasetin ve aspirin tek başlarına da böbrek hasarı oluşturabilirler. ancak ikisinin birlikte kullanılması daha risklidir. Aspirinin mitokondrilerde oksidatif fosforilasyonu önlemesi ve renal prostaglandinlerin sentezini inhibe etmesi böbrek dokusunda hipoksi ve nefrotoksisiteyi artırmaktadır.

Bu hastalarda böbrek fonksiyonları yavaş bir şekilde bozulur; tubulointerstisyel hastalıklara ait klinik ve laboratuar bulguları ortaya çıkar.

Bazı olgularda papiller nekroz veya nekrotizan papillit (papillanın ve etrafındaki medullanın bir bölümünün iskemik nekrozu) de görülür. Papilla uçlarının üretere düşmesi, renal kolik ve hematüriye yol açar. Nekrozun papillalarda olmasının nedeni, fenasetinin bir metaboliti olan asetaminofenin papillalarda kortekse göre 10 misli yüksek konsantrasyonda birikmesidir . Toksik maddenin bu kadar yoğun olması nekroza yol açmaktadır. Ürografide, düşen papillaların yerini opak maddenin doldurması (yüzük arazı) tipik-

tir. Nekrotizan papillit tek veya her iki böbrekte oluşabilir ve bazen akut böbrek yetersizliğine yol açabilir. Prognoz, nekroza uğrayan papillaların sayısı ve büyüklüğüne bağlı olarak değişir. Papiller nekroza, ayrıca, akut ve kronik piyelonefrit, diabetes mellitus. orak hücreli anemi ve obstrüktif nefropati seyrinde de rastlanılabilir.

II. Diğer eksojen ajanlar

1. Penisilinler: Penisilinlerin nefrotoksisitesi fazla değildir ancak, başta metisilin olmak üzere. amoksisilin. ampisilin, karbenisilin ve mezlosilin akut interstisyel nefrite yol açabilir.

Akut interstisyel nefritte, ön planda, ödem ile tubulusların birbirinden ayrıldığı görülür. Mononükleer hücreler (özellikle T lenfositleri), eozinofiller ve nötrofil polimorflar interstisyumu infiltre eder. Ağır olgularda tubulus hücrelerinde nekroz vardır, ancak fibroz görülmez. Bu olgulardan bazılarının patogenezinde humoral olaylar ön planda rol oynamaktadır ve kanda antitubuler bazal membran antikorları saptanır. Diğer bazı olgularda ise hücresel immun mekanizmaların yer aldığı düşünülmektedir.

Klinikte semptomların başlamasından yaklaşık iki hafta önce penisilin veya bir türevini kullanma öyküsü vardır. Bu süre iki gün ile bir ay arasında değişebilir. İlacın dozu ile, oluşan lezyonların ağırlığı arasında bir korelasyon yoktur. Hematüri, nefrotik düzeyde olmayan proteinüri, piyüri, ateş, eozinofili. azotlu madde retansiyonu sık görülür. Benzer bulgularından dolayı akut glomerulonefritle karışabilir. Bazı olgularda idrarla Na kaybı, hiperkloremik metabolik asidoz da saptanır. Tam iyileşme için çoğu kez birkaç ay gerekir. Kısa süreli kortikosteroid tedavi ile iyileşme hızlandırılabilir. Benzer lezyonlara sülfonamidler, antitüberküloz ilaçlar ve allopurinol uygulamasında da rastlanılır.

2. Tetrasiklinler: Tetrasiklinler protein sentezini inhibe eder ve amino asidleri üreye çevirerek kan üre azotunu artırır. Bu grup ilaçlardan olan doxycycline ve minocycline böbrek yetersizliğinde kanda birikmez ve güvenle kullanılabilir.

3. Kurşun nefropatisi: Kurşun içeren boyalı oyuncaklar ile oynayan çocuklarda ve bazı sanayi kollarında çalışan işçilerde görülür. Renal glikozüri, aminoasidüri ve ilerleyici azotemi ile farkına varılır. Hipertansiyon ve hiperürisemi sıktır. Diğer kronik renal yetersizlik hiperürisemilerinde akut gut artriti çok seyrek olduğu halde, kurşun zehirlenmesine bağlı hiperürisemilerde akut artritler sıktır. Bu hastalarda kurşun zehirlenmesinin diğer belirtileri (abdominal kolik, anemi, nöropati ve ensefalopati) de görülebilir.

Diğer ağır madenlere (Cr, Hg, Au, Cu, Bi, vb.) uzun süreli maruz kalma durumunda da, tubulointerstisyel nefropatiler ortaya çıkabilir.

4. Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)'a bağlı nefropati: Son yıllarda, değişik romatolojik hastalıkların tedavisinde bu ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, diğer etkileri yanında vazodilatatör prostaglandinlerin sentezini de inhibe etmektedir. Prostaglandinler, özellikle hipovolemi halinde böbrek kan dolaşımının sağlanmasında önemli rol oynar. Bundan başka natriüretik, renin salınımını uyarıcı ve antidiüretik hormonun etkilerini önleyici rolleri vardır. Prostaglandinlerin sentezi inhibe olunca aşağıdaki fizyopatolojik olaylar görülebilir:

a. Böbrek yetersizliği: Akut interstisyel nefrit, diffüz vaskülit, nekrotizan papillit, hiponatremik ve hipovolemik hastalarda böbrek dolaşımının bozulması sonucunda ortaya çıkar.

b. Su ve tuz retansiyonu görülebilir.

c. Hiperpotasemi ve metabolik asidoz ortaya çıkabilir. Bu durumun nedeni renin sentezinin inhibe olması ve sekonder hipoaldosteronizm gelişmesidir.

d. Bazı olgularda minimal değişiklik hastalığındakine benzer bulgular ile nefrotik sendrom tablosu görülebilir.

5. Lityum tuzları: Lityum, psikiyatride manik-depresif hastalığın tedavisi için kullanılan bir ilaçtır. Tubulointerstisyel hasara yol açarak, poliüri ve nefrojenik diabetes insipidus nedeni olabilir. Bu ilacı alan hastalarda böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir.

6. Cyclosporine: 1982 yılında kullanıma giren etkin bir immunosupresif ajandır. En önemli toksik etkisini renal arterlerde vazokonstriksiyon yaparak gösterir. Akut dönemde ilaç kesilirse veya dozu azaltılırsa hızlı klinik düzelme görülür. Kronik toksisite halinde ise proteinüri belirir veya mevcut proteinüri daha fazla artar, hipertansiyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. Histopatolojik incelemede yama tarzında interstisyel fibroz ve tubuler atrofi saptanır. Ayrıca böbrek damarlarında fibroz ve glomerullerde fokal segmental skleroz görülür.

7. Kaptopril: Konverting enzimi inhibe ederek etki gösteren bir antihipertansiftir. Bilateral renal arter stenozlu veya stenotik arterli tek böbrekli hastalarda kullanılması halinde akut böbrek yetersizliğine neden olur. Kaptoprile bağlı allerjik interstisyel nefrit ve membranöz nefropati de görülebilir.

8. Altın ve D-penisillamin: Romatoid artrit tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Membranöz nefropati ve nefrotik sendrom tablosuna yol açabilirler.

9. Cisplatin, methotrexate, nitrosurealar, mitomycin-C gibi, neoplastik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da değişik derecelerde nefropatiye sebep olabilirler.

Akut tubuler nekroz yaparak toksik nefropatiye neden olan antibiyotik-

ler, radyokontrast ajanlar, glikoller gibi maddelerden "Oligüriler, Anüriler ve Üremik Sendrom" bölümünde bahsedilmiştir.

B) Metabolik (Endojen) Toksinler

Vücutta zaten mevcut olan (endojen) bazı maddelerin serum konsantrasyonlarının değişik nedenlere bağlı olarak çok artması veya azalması böbrekler üzerine toksik etki yapabilir. Bu şekilde toksik nefropatiye yol açabilen başlıca durumlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Akut hiperürisemi nefropatisi: Hematolojik malign hastalıkların seyrinde spontan olarak veya kemoterapi sırasında, serum ürik asid düzeylerinin çok yükselmesi ile ortaya çıkar. Tubuluslarda obstrüksiyon ve bunun neden olduğu akut böbrek yetersizliği tablosu vardır. Serum ürik asid düzeyi sıklıkla 20 mg/dL nin, bazen ise 60 mg/dL nin üzerindedir. İdrarda ürik asid/kreatinin 1/1 oranındadır veya daha da yüksektir. Kemoterapi öncesinde allopurinol verilerek ürik asid sentezinin yavaşlatılması, hastayı hidrate ederek idrar miktarının artırılması ve alkali uygulaması ile idrar pH sının yükseltilmesi ürik asidin presipitasyonunu azaltır ve nefrotoksisiteyi önler.

Kemoterapi uygulamasına bağlı hücre lizisi sırasında çok miktarda fosfat da açığa çıkar. Bu nedenle intrarenal kalsiyum fosfat çökmeleri de böbrek yetersizliğine katkıda bulunur.

2. Kronik hiperürisemi nefropatisi: Serum ürik asid düzeyi uzun süre ve orta derecede yüksek seyrederse ortaya çıkar. Bu tabloya gut nefropatisi adı da verilir.

Kronik hiperürisemi nefropatisinde başlıca 2 klinik tablo görülür:

I. Ürik asid taşları: Hiperürisemili hastaların %10 ile %20 sinde gözlenir. Non-opak taşlardır ve direkt grafide saptanamazlar. Taş, böbrek pelvisi içinde olabilir ve semptom vermeyebilir. Üretere düşen taş ise, renal kolik nedeni olur ve obstrüktif nefropatiye yol açar.

II. Kronik tubulointerstisyel nefrit: Gut veya asemptomatik hiperürisemisi olan hastalarda, böbrek parenkiminde ürik asid ve monosodyum ürat kristalleri oturur. Bu depolanmalar mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibröz doku gelişimlne yol açar. Ürik asid kristallerinin distal tubulus ve kollektör kanallarda yaptığı staza bağlı olarak, olguların 1/4 ünde bakteriüri ve piyelonefrit görülür. Gutlu hastalarda sıklıkla hipertansiyon ve hiperlipidemi de bulunduğu için böbrek damarlarında dejeneratif değişiklikler sıktır. Hastalık klinikte yavaş bir seyir gösterir, serum ürik asid düzeylerinin düşürülmesi prognozu daha da iyileştirebilir.

3. Hiperkalsemi nefropatisi: Hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olan durumlarda kronik bir tubulointerstisyel nefropati gelişebilir. İnterstisyumda kalsiyum birikir (nefrokalsinoz). Tubulusların özellikle konsantrasyon yete-

neği bozulur, poliüri ve noktüri ortaya çıkar. Tedavi edilmezse glomerullerde de lezyonlar başlar ve üremik sendrom görülür (Bkz. Poliüriler).

4. Hipopotasemi nefropatisi: Bir aydan uzun süren hipopotasemilerde, tubulus fonksiyonları bozulur, proteinüri, aminoasidüri, izostenüri ve poliüri görülür. Hipopotasemi tedavi edilince böbrek fonksiyonları da düzelir (Bkz. Poliüriler).

5. Diğer metabolik toksinler: Hiperokzalüri, sistinoz ve Fabry hastalığında da değişik derecelerde tubuler hasar ortaya çıkabilir.

B. İnfeksiyöz Hastalıklar

Akut piyelonefrit: Böbrek interstisyumunun iltihabıdır Patolojik incelemede yer yer mikroabseler saptanır. Çoğu kez asendan yolla böbreğe ulaşan Escherichia coli bu tabloya neden olur. Klinikte titreme ile yükselen ateş, bel ağrısı, dizüri ve pollakiüri görülür. İdrar sedimentinde bol lökosit ve lökosit kümeleri vardır. Proteinüri günde 1-2 g civarındadır; nefrotik düzeye erişmez.

Kronik piyelonefrit: Sinsi seyirli bir tubulointerstisyel hastalıktır. Bazı olguların antesedanında sık nüks eden komplike üriner sistem infeksiyonları olduğu halde, bazen hiçbir predispozan neden saptanamaz. Böbreklerin konsantrasyon yeteneğinin erken dönemde bozulmasına bağlı olarak poliüri ve noktüri sık görülür. İdrar sedimenti, bir mikroabse pelvikalikseal sisteme drene olmadığı sürece, fakirdir. Proteinüri günde 1 g civarı civarındadır; nefrotik düzeye erişmez.

C. Neoplaziler

Bazı solid tümörlerin ve lenfomaların nefrotik sendroma yol açabildiği önceden anlatılmıştı. Bu hastalıkların seyrinde, yaklaşık %50 oranında, tümör hücreleri böbrekleri infiltre edebilir. Ancak, kemoterapiler sırasında ortaya çıkan akut ürik asid nefropatisi dışında bu hastalarda böbrek yetersizliği nadirdir. Proteinüri, tubulus fonksiyon bozukluğuna bağlıdır ve çoğu kez molekül ağırlığı düşük proteinleri içerir.

Sık olarak böbrek lezyonlarına neden olan multipl miyelom hakkında, "Proteinüriler" bölümünde bilgi verilmiştir.

D. İmmun Bozukluklar

Patogenezinde immun olayların rol aldığı bazı hastalıklarda önemli ölçüde tubulointerstisyel hasar görülebilir. Bu tip lezyonların prototipi akut interstisyel nefrittir. Ayrıca Sjögren sendromunda, amiloidozda, transplant rejeksiyonunda ve edinsel immun yetersizlik sendromunda glomeruler lezyonların yanısıra, tubulointerstisyel alanda da mononükleer hücre infiltrasyonu, za-

manla fibroz doku gelisimi ve değisik yapıda immunoglobulinlerin birikimi görülür. Söz konusu hastalıklarda nefrotik düzeyde proteinüri oldukça sıktır.

E. Vasküler Hastalıklar

İdrarın oluşabilmesi için böbreklerin yeterli volüm ve basınçta kanla perfüze olmaları gereklidir. Böbrek arter veya veninde ortaya çıkan patolojiler glomeruler filtrat oluşumunu olumsuz yönde etkiler. Bu bozukluğun uzun sürmesi ve tedavi edilememesi durumunda da, böbreklerde hızla veya sinsi bir şekilde yapısal hasar meydana gelir. Öncelikle, böbrek damarlarını tutarak nefropatiye yol açan başlıca hastalıklar şunlardır:

1. Arteriyoler nefroskleroz: Glomeruler ve değişik tubulointerstisyel hastalıkların ileri dönemlerinde, bu hastalıklara sekonder olarak nefroskleroz gelişir. Yeterince tedavi edilmemiş ve uzun sürmüş hipertansiyonlarda ise, altta yatan bu tür patolojiler olmadan da, böbreklerde skleroz ortaya çıkabilir. Bu durum, ***arteriyoler nefroskleroz*** veya ***primer nefroskleroz*** olarak adlandırılır.

Hipertansiyonun esansiyel veya sekonder olmasının nefroskleroz gelişiminde bir önemi yoktur. Mühim olan yüksek kan basıncının damar cidarlarında hasara yol açmasıdır. Bu hasar sonucunda böbreklerin bazı bölgelerinin iskemik kalması ile skleroz ortaya çıkar.

Primer nefroskleroz klinikte, benign ve malign form olarak, 2 ana başlık altında incelenir:

A) Benign nefroskleroz: Uzun süreden beri hipertansif olan, ancak arteriyel kan basıncı çok yüksek düzeylerde seyretmeyen hastalarda görülen bir tablodur. Klinik olarak hipertansiyona veya komplikasyonlarına bağlı nonspesifik belirti ve bulgular (ensede ve sabahları daha belirgin olan baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, yorgunluk, vb.) vardır. Hastalığın tipik histopatolojik lezyonu afferent arteriyol duvarında, homojen, eozinofilik bir madde birikimine bağlı, kalınlaşmadır (hyalinoz). Yüksek kan basıncının endotelde hasara yol açması sonucunda plazma proteinleri ve lipidler damar cidarında depolanmakta ve söz konusu görünüme yol açmaktadır. Ayrıca interlober arterlerin lamina elastika internasında reduplikasyon vardır. Lezyonların giderek artması sonucunda vasküler lumen daralır, glomerul ve tubuluslarda iskemik hasar oluşur.

İdrarın incelenmesinde çoğu kez 1 g dan daha az olan proteinüri dikkati çeker. İdrar sedimenti genellikle fakirdir; bazen mikroskopik hematüri, nadiren hyalen ve granülo silindirler görülebilir.

Benign nefrosklerozda son dönem böbrek yetersizliğine gidiş nadirdir; klinik seyir genellikle yavaştır. Anemi ya hiç yoktur veya hafiftir. Bu hasta-

larda ürokromik cilt rengi ancak geç dönemde görülür. Ayrıca, koroner skle-rozu, kardiyak hipertrofi, hipertansif göz dibi değişiklikleri de bulunur.

B) Malign nefrosklerоz: Malign hipertansiyonun böbreklerde yol açtığı bir komplikasyondur. Etkin şekilde tedavi edilmezse olguların %80 ile %90 ı bir yıl içinde kaybedilir. Malign nefrosklerozda kan basıncında ani yükselme (çoğu kez diyastolik kan basıncı 130 mmHg nın üzerinde) ile birlikte, böbrek fonksiyonlarında hızla kötüleşme vardır. Bu hastalarda merkezi sinir sistemi bulguları, kardiyak dekompansasyon ve göz dibinde papilla ödemi de saptanır.

Hastalık 30-40 yaşındaki erkeklerde daha sık görülür. Nörolojik belirtiler (baş ağrısı, şuur bulanıklığı, fokal veya generalize nöbetler), kalp yetersizliği ve görme kaybı sıktır. Böbrek lezyonlarına bağlı olarak makroskopik veya mikroskopik hematüri, nefrotik düzeylere varabilen proteinüri ve serum kreatininde hızlı artış mevcuttur. Plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri hemen her zaman yüksektir. Bazı olgularda mikroanjiopatik hemolitik anemi bulguları vardır.

Böbreklerin histopatolojik incelenmesinde 2 bulgu dikkati çeker: *1. Fibrinoid nekroz* (arteriyol duvarlarının fibrin içeren eozinofilik bir madde ile infiltrasyonu), 2. İnterlobüler ve afferent arteriyollerde daha belirgin olan *endotel proliferasyonu*. Söz konusu lezyonlar sonucunda damar cidarı giderek kalınlaşır ve lumen daralır. Bu lezyonlar glomerullerde de görülebilir ve global skleroz ortaya çıkar. Ancak, söz konusu değişiklikler tüm glomerulleri tutmaz.

Antihipertansif tedavi ile malign nefrosklerozun ilerlemesi durdurulabilir veya yavaşlatılabilir.

2. Renal arter tromboz ve embolisi: Aterosklerotik renal arterler üzerinde trombus gelişimi klinikte çoğu kez sinsi olarak seyreder. Renal arter embolisinde ise şiddetli bel ağrısı, lomber hassasiyet, bulantı, kusma, ateş, hematüri ve lökositoz ortaya çıkar. Böbrek fonksiyonları hızla bozulur. Patolojik incelemede böbrek infarktüsü saptanır. Her iki durumda da günlük proteinüri miktarı azdır.

3. Vena renalis trombozu: Bir veya her iki vena renaliste tromboz oluşumu akut ya da kronik böbrek yetersizliği tablosuna yol açabilir. Nefrotik sendrom (özellikle membranöz glomerulonefrit, membranoproliferatif glomerulonefrit ve amiloidoza bağlı olanlar), travma, çocuklarda ileri dezhidratasyon, vena renalislere dıştan bası, gebelik ve oral kontraseptiflerin kullanılması durumlarında vena renalis trombozu ortaya çıkabilir.

Böbrek venalarının trombüsle tıkanması kanın geride göllenmesine ve fonksiyonların durmasına yol açar. Bir süre sonra da, hemorajik infarktüs görülür. Zamanla böbrek atrofiye uğrar.

Vena renalis trombozu bazen çok sinsi seyreder ve klinikte sadece hafif

bel ağrısı bulunur. Bazı diğer olgularda ise, tekrarlayan pulmoner emboliler görülür ve ateş, titreme, şiddetli lomber ağrı ile akut böbrek yetersizliği tablosu ortaya çıkar. İdrar incelemesinde, hematüri ve nefrotik düzeylere varabilen proteinüri sıktır. Önceden vena renalis trombozunun nefrotik sendroma yol açtığı sanılırdı. Ancak günümüzde bu düşüncenin yanlış olduğu saptanmıştır. Vena renalis trombozu nefrotik sendroma neden olmaz; onun bir sonucudur.

Hastalığın kesin tanısı selektif renal venografi ile konulabilir. Olguların bir kısmında antikoagülan, fibrinolitik tedavi ve trombektomi yararlı olabildiği halde, çoğu kez böbrek yetersizliği gelişir.

4. Renal arter stenozu: Bazen nefrotik düzeye varabilen proteinüriye yol açar. Bu bulgu, artmış angiotensin-II düzeyinin glomerulde yaptığı fonksiyonel dolaşım bozukluğu ile açıklanır. Lezyonun cerrahi olarak düzeltilmesi ile proteinüri kaybolur.

F. Herediter Böbrek Hastalıkları

Tubulointerstisyel bölgede lezyon yapan herediter hastalıkların en önemlisi kistik böbrek hastalıklarıdır. Bunlar, polikistik böbrek, meduller kistik hastalık ve meduller sünger böbrek başlıkları altında incelenir:

1. *Polikistik böbrek*: Proteinüri hemen her zaman günde 1 g ın altındadır; nefrotik düzeye hiç erişmez. Bu konuda "Büyümüş Böbrek" bölümünde bilgi verilmiştir.

2. Meduller kistik hastalık: İdrarda konsantrasyon bozukluğu, poliüri, böbrekten tuz kaybı, anemi ve azotemi ile karakterize olan nadir bir hastalıktır. Bu hastalığa nefronoftizi ve (bazı ailelerde retinitis pigmentosa ile birlikte görüldüğü için) renal-retinal displazi adı da verilmiştir.

Patolojik anatomik incelemede medullada ve kortikomeduller bölgede 1-5 mm büyüklüğünde, multipl kistlerin varlığı görülür. Tubuler atrofi ve periglomeruler fibroz da sıktır. İlerlemiş olgularda glomeruller skleroze olur. Böbrekler genellikle asimetrik bir şekilde küçülmüştür.

Hastalığın otozomal resesif geçen juvenil şekli ve otozomal dominan geçen erişkin şekli vardır. Juvenil tipte, bulgular 5-10 yaş civarında belirgin hale gelir. Hastalarda polidipsi, poliüri, böbrekle tuz kaybı, halsizlik ve gelişme geriliği görülür. Yaklaşık 10 yıllık bir süre içinde son dönem böbrek yetersizliği tablosu gelişir. Erişkin tipte ise, hastalığın klinik bulguları, gelişme geriliği dışında, juvenil şekile benzer. Tanının konulması bazen 50-60 yaşı bulur ve hastalar ancak daha sonra replasman tedavisine gereksinim duyarlar.

Bu hastalıkta proteinüri genellikle çok azdır, bazen ise hiç saptanamayabilir.

3. *Medüller sünger böbrek*: Bellini kanallarının kistik genişlemesi ile kendini gösteren bir hastalıktır. Yaklaşık, 1/5,000 oranında görülür. Herediter geçiş tarzı bilinmez. Bazı yazarlar tarafından konjenital bir anomali olduğu öne sürülür.

Böbreklerin boyutları genellikle normaldir. Bazen hafif asimetri görülür. Histopatolojik incelemede genişlemiş toplayıcı kanallar içinde kalsium okzalat içeren taşlar saptanır.

Hastalık çoğunlukla 20-50 yaşlarında klinik belirti verir. Hematüri, üriner infeksiyon ve renal kolik atakları en sık rastlanılan semptom ve bulgulardır. Tekrarlayan infeksiyonlar sonucunda zamanla kronik piyelonefrit gelişebilir.

Direkt üriner sistem grafisi ve intravenöz piyelografide çok sayıda küçük taşın bir "çiçek buketi" gibi medullaya doğru yayılım göstermesi tipiktir.

Hastalık benign bir seyir gösterir, son dönem böbrek yetersizliğine gidiş nadirdir.

G. Değişik Durumlar

1. Radyasyon nefriti: Beş haftadan kısa bir süre içinde 2300 rad dan fazla radyasyona maruz kalmış hastalarda ortaya çıkabilen bir tablodur.

Klinikte bazı olgularda akut radyasyon nefriti görülür. Burada, radyasyondan 4 ile 6 ay sonra, hızla ilerleyen böbrek yetersizliği, hipertansiyon ve anemi dikkati çeker. Diğer bazı olgularda ise, radyasyondan yıllar sonra ortaya çıkan kronik gidişli böbrek yetersizliği saptanır. Ayrıca, benign veya malign hipertansiyon, asemptomatik veya nefrotik düzeylerde proteinüri ile seyreden olgular da vardır.

Histopatolojik incelemede, erken dönemde tubuler nekroz, küçük arterlerin intima ve mediasında kalınlaşma görülür. İleri dönemde ise, glomerullerde skleroz, tubuler atrofi ve interstisyel fibroz saptanır. Olguların yarıdan fazlasında son dönem böbrek yetersizliği ortaya çıkar.

2. Balkan nefropatisi: Yugoslavya, Romanya ve Bulgaristan'ın belirli bölgelerinde görülen endemik bir hastalıktır. Nedeni muhtemelen bu çevrede bulunan bir toksin veya virustur. Bölgeyi terk edenlerde hastalık oluşmaz. Ancak diğer yörelerden buraya gelenlerde nefropati ortaya çıkar. Hastalarda tubulointerstisyel nefritlere özgü bulgular vardır. İki ile üç yıl içinde son dönem böbrek yetersizliği tablosu gelişir.

3. Kronik üriner obstrüksiyon: İdrar akımında tam obstrüksiyon durumunda toplayıcı sistemde staz oluşur, hidrostatik basınç çok yükselir ve böbrek fonksiyonları hızla bozulur. Parsiyel obstrüksiyonda ise hidrostatik basınç daha az artar; hidronefroz gelişir. Bu zeminde sıklıkla infeksiyon ortaya çıkar ve bir süre sonra böbrek fonksiyonları bozulur. Son dönem böbrek yetersizliğine yol açan nedenler arasında, obstrüktif nefropatilere oldukça sık rastlanır.

4. Vesikoüreteral reflü: Üreterovesikal bileşkedeki sfinkter mekanizmasının yetersizliğine bağlı olarak, miksiyon sırasında idrarın bir kısmının mesaneden üreterlere ve bazen böbreğe taşması halidir. Tanı, voiding sistoüretrografi ile konur. Erken dönemde tedavi edilmezse tubulointerstisyel hasar yanında, fokal glomeruloskleroza da yol açabilir. Bu durumda proteinüri nefrotik düzeylere erişir.

5.Tubulopatiler: Böbreğin en önemli görevlerinden biri glomeruler filtrata geçen maddelerin transportu (tubuler reabsorbsiyon ve sekresyon) ve böylece vücudun biyokimyasal dengesinin sağlanmasıdır. Her bir maddenin transportu nefronun özel bölümlerinde olmaktadır. Örneğin, proksimal tubulus, filtre olan Na, K, Cl, bikarbonat, glikoz, amino asidler, ürik asid, fosfat ve düşük molekül ağırlıklı proteinleri geri emer. Henle kulpu, hem divalan katyonların, hem de sodyum klorürün önemli bir kısmının emilim yeridir. Distal tubulusta, aldosteronun da etkisiyle Na emilir, H ve K iyonları sekrete edilir. Terminal kollektör kanallarda ise, antidiüretik hormon, epitel hücrelerinin suya geçirgenliğini artırarak, suyun geri emilimini sağlar ve böylece konsantre idrar çıkarılabilir.

Genetik ve edinsel pek çok faktör nefronun belirli segmentlerini etkileyerek, bu bölgede transportu yapıları değişik maddelerin vücuttan kaybına veya retansiyonuna neden olur. Söz konusu transport defektlerinin yol açtığı klinik ve laboratuar bozukluklarına nefron transport defektleri ya da kısaca tubulopatiler adı verilir. Tubulopatilerde bazen tek bir solütün transportu etkilenir (örneğin renal glikozüri), bazen aynı yapıda bir grup solütün transportu bozulur (örneğin aminoasidüriler). bazen ise o nefron segmentinde emilen veya sekrete edilen solütlerin tümünün birden transportu bozulmuştur (örneğin Fanconi sendromu).

Tubulopatiler, tutulan nefron segmentindeki transport defektlerinin yol açtığı klinik sendromlara göre sınıflandırılabilir. Özet bir sınıflama Tablo VIII-4 de verilmiştir.

Aşağıda sayılan hastalıklardan, glikozüriler "Hipo ve Hipergliseımiler, Glikozüriler" bölümünde, proksimal ve distal renal tubuler asidoz "Asidoz ve Alkaloz" bölümünde, nefrojenik diabetes insipidus ise, "Poliüriler" bölümünde anlatılmıştır. Diğer hastalıklardan nsbeten sık görülenler hakkında, özet bilgiler burada sunulacaktır.

Renal aminoasidüriler

Bazik, nötral, dikarboksilik aminoasidüriler ve iminoglisinüriler başlıkları altında incelenir.

Bazik aminoasidüriler (Sistinüri): Sistin, lizin, arginin ve ornitinin böbrek tubuluslarından ve bağırsaklardan transportunda bozukluk vardır. Klinikte sistin taşlarının oluşumu ile karakterizedir.

Tablo VIII-4. Değişik Tubulopatilerin Yol Açtığı Klinik Sendromlar

Proksimal nefron

I. Selektif transport defektleri

1. Renal glikozüriler
2. Renal aminoasidüriler
3. Proksimal renal tubuler asidoz
4. Hiperürikozüriler
5. Ca ve P emilim bozuklukları

II. Nonselektif transport defekti

Fanconi sendromu

Henle kulpu

Bartter sendromu

Distal nefron

I. Selektif transport defekti

Distal renal tubuler asidoz

II. Non-selektif transport defekti

Distal renal tubuler asidoz ile birlikte hiperpotasemi ve renal tuz kaybı

Kollektör kanallar

Nefrojenik diabetes insipidus

Yukarıda sayılan amino asidlerin herbirinin selektif transport defektleri (lizinüri, argininüri, omitinüri), ayrıca görülebilir.

Nötral aminoasidüriler (Hartnup hastalığı): Metiyonin, triptofan ve histidinin idrarla kaybı söz konusudur. Klinikte, pellegraya benzer deri döküntüleri, serebellar ataksi ve psikiyatrik bozukluklar dikkati çeker.

Dikarboksilik aminoasidüriler: Çok nadirdir. Glutamik ve aspartik asidüri görülebilir. Mental geriliğe neden olur.

İminoglisinüri: Prolin, hidroksiprolin ve glisinin idrarla kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Çoğu kez klinik belirti yoktur.

D Vitaminine dirençli raşitizm

X e bağlı dominan geçiş gösteren bir hastalıktır. Hiperfosfatüri, hipofosfatemi, raşitizm veya osteomalasi ve yüksek dozda D vitaminine direnç ile kendini gösterir.

Doğumdan sonraki ilk 6-12 ay içinde, büyümenin yavaşlamasıyla farkına varılır. Tubuler fosfat emiliminin azalması sonucunda hipofosfatemi belirir ve kemik mineralizasyonu azalır. Raşitizm, osteomalasi ve kemik anomalileri sıktır. Erken dönemde fosfat ile birlikte aktif D vitamini verilirse tedavide başarılı olunur.

Fanconi sendromu

Proksimal tubulusta emilen maddelerin tümünün idrarla kaybedilmesi sonucunda ortaya çıkan bir klinik tablodur. Fanconi sendromu primer (idyopatik veya genetik) olabilir veya diğer genetik hastalıklar (sistinoz, Lowe sendromu, galaktozemi, tirozinemi, Wilson hastalığı, herediter fruktoz intoleransı), multipl miyelom, sekonder hiperparatiroidi, miadı geçmiş tetrasiklin kullanımı, ağır metal (Pb, Cd, Hg) zehirlenmeleri, bazı tubulointerstisyel hastalıklar (meduller kistik hastalık, Sjögren sendromu), amiloidoz ve transplant rejeksiyonu gibi durumlarda görülebilir.

Fanconi sendromunda proksimal tubulusdaki emilim bozukluğu nedeniyle idrarla fosfat, amino asidler, protein, bikarbonat, ürik asid ve kalsiyum kaybedilir. Klinikte, bu kayıplara bağlı olarak raşitizm veya osteomalasi, gelişme geriliği, proksimal renal tubuler asidoz ve hipopotasemiye bağlı belirtiler görülür.

Herediter tipi otozomal resesif geçiş gösterir; cücelik ve hipofosfatemik raşitizm sıktır. Histopatolojik incelemede proksimal tubulusta "kuğu boynu" deformitesi saptanır.

Erken farkına varılarak ve idrarla olan kayıplar yerine konulursa ve altta yatan hastalık da benign ise, Fanconi sendromunun prognozu iyidir.

Bartter sendromu

Otozomal resesif geçen, hipopotasemi, artmış plazma renin aktivitesi, hiperaldosteronizm, angiotensin-II infüzyonuna duyarsızlık ve jukstaglomeruler apparatusta granüler hücre hiperplazisi ile kendini gösteren bir hastalıktır. Hipopotasemiye bağlı poliüri ve adale paralizisi en sık görülen klinik bulgudur.

Bartter sendromunda, primer defekt Henle kulpunun çıkan kolundan NaCl emiliminin bozulmasıdır. Tuz ve su kaybının bir sonucu olarak hipovolemi gelişir, plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyleri artar, böylece hipopotasemi ortaya çıkar. Hipopotasemi renal meduller interstisyel hücrelerde PGE_2 ve PGI_2 salınımını uyarır. Bu maddelerin vazodilatatör etkisine bağlı olarak angiotensin-II infüzyonu ile kan basıncı yükselemez. Eksik maddelerin tamamlanması, aldosteron antagonistleri ve prostaglandin inhibisyonu ile tedavide başarılı sonuçlar alınır.

IV. TAŞMA PROTEİNÜRİLERİ

Bu tür proteinüriler, normalde serumda bulunmayan veya az miktarda bulunan proteinlerin konsantrasyonunun artması sonucunda ortaya çıkar. Serumda ve/veya idrarda anormal proteinlerin varlığı elektroforez ile gösterilebilir. Söz konusu proteinler, genellikle düşük molekül ağırlıklıdır ve glomeruler filtrata kolaylıkla geçebilir. Belirli bir zaman biriminde süzülen protein miktarı tubuler maksimal geri emilim gücünü aşarsa, idrara taşar.

Taşma proteinürilerine neden olabilen başlıca hastalıklar şunlardır:

I. Multipl Miyelom

Myelomlu hastaların yaklaşık yarısında değişik derecelerde böbrek tutulması vardır, 1/4 ünde ise böbrek yetersizliği ortaya çıkar. Myelomlu hastalarda gözlenen proteinüri bazen, tamamen hafif zincirlerden oluşur. Bu hastalarda glomeruller sağlamdır. Bazı olgularda ise, glomeruller de hastalığa yakalanır ve tüm plazma proteinleri idrara geçer. Günlük proteinürinin miktarı çoğu kez 1 ile 10'g arasında değişkenlik gösterir.

Multipl miyelomda böbrek bozuklukları 3 ana başlık altında incelenir:

1. Silindir nefropatisi veya miyelom böbreği: Bir tubulointerstisyel lezyondur. Burada, içleri eosinofilik silindirlerle dolu olan atrofik tubuluslar ile hem tubuluslar etrafında hem de intertisyumda çok nüveli dev hücreler görülür. Silindir nefropatisi hemen her zaman Bence Jones proteinürisi ile birliktedir. Söz konusu proteinlerin tubulusta yüksek konsantrasyona erişmesi ve tubulus sıvısının asid ortamı silindir oluşumuna yol açar. Silindirler intrarenal obstrüksiyona ve böbrek yetersizliğine neden olur. Bence Jones proteinürisi, böbrek tubulus hücreleri üzerine direkt toksik etki de gösterebilir.

2. Tubulopatiler: Multipl miyelom seyrinde sık görülür. Bunlar bazen izole renal tubuler asidoz, bazen nefrojenik diabetes insipidus, bazen ise Fanconi sendromu şeklindedir. Hastalarda çoğu kez önce Fanconi sendromu gözlenir, bunu izleyen aylar veya yıllar içinde de altta multipl miyelomun yattığı saptanır.

3. Amiloid veya nonamiloid paraprotein depolanması: Amiloidoz miyelomlu hastaların %10 ile %15 inde görülür. Amiloid interstisyumda birikirse klinik belirtiler siliktir ve böbrek yetersizliği görülmez. Bazı olgularda amiloid glomerullerde toplanır, masif proteinüriye ve kısa sürede böbrek yetersizliğine yol açar. Diğer bazı olgularda ise, glomerullerde nonamiloid paraproteinler (kappa hafif zincirleri) nodüller şeklinde oturur.

Multipl miyelomun seyrinde akut böbrek yetersizliğine %2 ile %4 oranında rastlanır. Bu komplikasyon özellikle ürografik inceleme amacıyla hastaya kontrast madde verilmesi sırasında görülür. Nedeni, inceleme öncesinde hastanın susuz bırakılması ve idrarın konsantre olmasıdır. Böylece Bence Jones proteinleri tubuluslarda daha fazla çöker. İyodlu maddelerin toksik etkisi tubuler hasarı daha çok artırır. Onun için miyelomlulara ürografik inceleme yapılmamalıdır.

Bu hastalarda sık görülen hiperkalsemi ve hiperürisemi de böbrek yetersizliğine katkıda bulunur.

Miyelom hücrelerinin böbreği infiltre etmesine bağlı üremik sendrom tablosu nadir görülür.

II. Benign Monoklonal Gammopati

Primer bir neden olmaksızın kanda IgG, IgA, IgM veya diğer immunoglo-

bulinlerin monoklonal artışı ile karakterize bir hastalıktır. Proteinüri hafiftir ve böbrek yetersizliği görülmez.

III. Diğer Durumlar

Primer amiloidoz'da,bazen monoklonal hafif zincirler kanda artarak idrara geçer. ***Myoglobinüri*** ve ***hemoglobinüri***'de de, söz konusu düşük molekül ağırlıklı proteinler kanda çok artar ve idrarla atılır.

PROTEİNÜRİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

1. Proteinürili bir hastada, öncelikle bu bulgunun sürekli veya geçici özellikte olup olmadığı ayırt edilmelidir. Konsantre, alkali idrarlarda, yoğun egzersizden sonra veya yüksek ateşli dönemde alınan idrar örneklerinde proteinüri saptanması durumunda hemen ileri incelemelere geçilmemeli, idrar tahlili bir süre sonra yinelenmelidir. Ayakta ve yatarken alınan idrar örneklerinin incelenmesiyle, ortostatik proteinürinin varlığı anlaşılabilir.

2. Sürekli proteinüri saptanması durumunda, iyi bir anamnez ve fizik muayene yol gösterici olabilir. Böylece, sistemik bir hastalığın böbrek komplikasyonu (örneğin diabet), eksojen veya endojen toksik nedenlere bağlı olabilen glomeruler ve/veya tubuler hastalıklar ya da diğer proteinüri nedenleri ayrıntılı incelemelere gerek kalmadan ortaya çıkarılabilir. Ayırıcı tanıda, idrar incelemesinde piyüri ve özellikle hematürinin saptanması önem taşır. Dismorfik eritrositlerin ve/veya eritrosit silindirlerinin varlığı glomeruler kaynaklı proteinüriyi düşündürür. Yoğun piyüri ve bakteriüri ile birlikte proteinüri, değişik etyolojili tubulointerstisyel hastalıkları akla getirir. Tam idrar incelemesine ek olarak kan sayımı, serum üre ve kreatinin düzeyleri başta olmak üzere, biyokimyasal incelemelerin yapılması, hem böbrek fonksiyonlarını ortaya koymak, hem de primer nedeni saptayabilmek açısından yararlıdır.

3. Proteinürinin kalitatif tayini tanıda yol gösterici olabilir. Glomerul kaynaklı proteinürilerde, albuminüri globulinüriye göre daha fazladır. Çoğu kez albuminüri/total proteinüri oranı %60 ı geçer. Tubuler proteinüride ise, albumin idrardaki proteinin ancak %10 ile %20 sini oluşturur. İdrardaki albuminin ß2mikroglobuline oranı, proteinüri kaynağının belirlenmesinde yardımcıdır. Normalde albumin/ß2-mikroglobulin oranı 50 ile 200 arasında değişir. Glomeruler kaynaklı proteinüride bu oran 1000 in üzerinde olduğu halde tubuler proteinüride 15 in altındadır. İdrar protein elektroforezi ve immunoelektroforez, miyelom başta olmak üzere, değişik hastalıkların tanısında yardımcı olur.

4. Proteinürinin 24 saatlik kantitatif tayini ve nefrotik düzeyde olup olmadığının saptanması tanıya yaklaşım açısından çok önemlidir. [24 saatlik idrar toplanmasının güç olduğu durumlarda idrardaki protein/kreatinin (her ikisi de mg/dL biriminden) oranından yararlanılır. Bu oran 3.5 un üzerinde ise,

nefrotik düzeyde proteinürinin varlığı kabul edilir]. Nefrotik proteinüri, bazı istisnalar dışında, hemen her zaman glomeruler bir patolojiyi düşündürür.

5. Görüntüleme yöntemleri, proteinürinin nedenini ortaya çıkarmakta bazen yararlı olabilir. Düz üriner sistem grafisi ve ürografi böbreğin boyutları, konfigürasyonu, değişik anatomik lezyonları ve fonksiyonları hakkında bilgi verir. Ancak, ilerlemiş böbrek yetersizliği varsa, kontrast madde yeterince süzülemeyeceği için ürografi başarılı olmaz. Ayrıca, daha hafif yetersizlik durumlarında böbrekler görüntülenebilse bile, kontrast ajanlara bağlı nefrotoksisite riski, böbrek fonksiyonları normal olan kimselere göre daha fazladır. O nedenle, ürografi için mutlak indikasyon yoksa, böbrek yetersizlikli hastalarda yan etkisi olmayan ultrasonografi tercih edilir. Son yıllarda kullanım alanına giren bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme, ultrasonografiye göre daha ayrıntılı bilgiler sağlar.

6. Nefrotik düzeyde proteinürinin bulunduğu durumlarda, diğer klinik ve laboratuar bulguları ile proteinüriye neden olabilecek bir hastalık saptanamamış ise, böbreğin histopatolojik incelenmesi gerekli olur. Amiloidoz gibi tüm dokularda lezyonlara yol açan bir hastalıktan şüpheleniliyorsa, komplikasyonları daha az olan karın ciltaltı yağı aspirasyon biyopsisi, rektum veya gingiva biyopsisi öncelikle yapılabilir. Ancak, gerek amiloidozda, gerekse proteinüriye neden olan diğer hastalıklarda böbrek biyopsisinin tanı değeri daha yüksektir.

Proteinürinin nefrotik düzeyde olmadığı durumlarda böbrek biyopsisi indikasyonu tartışmalıdır. Bazı merkezler idrar sedimentinin benign, böbrek fonksiyonlarının normal olması ve hipertansiyon bulunmaması halinde hastayı konservatif olarak izlemeyi yeğler. Diğer bazıları ise, kontrindike bir durum yoksa, kesin tanıyı koyabilmek amacı ile nefrotik düzeyde olmayan proteinürilerde de böbrek biyopsisi yapar. Merkezimizde ikinci yaklaşım prensibi benimsenmekte ve biyopsi indikasyonları oldukça geniş tutulmaktadır.

ÖZET

PROTEİNÜRİLER

I. FONKSİYONEL PROTEİNÜRİLER

Ortostatik proteinüri
Efor proteinürisi
Febril proteinüri
Kalp yetersizliğine bağlı proteinüri
Konvülziyonlara bağlı proteinürl
Aşırı sıcakta ve soğukta kalmaya bağlı proteinüri

II. GLOMERULER PROTEİNÜRİLER

A. Prlıner Glomeruler Hastalıklar

1. *Akut nefritik sendrom tablosuna yol açan primer glomeruler hastalıklar*
   Postinfeksiyöz akut glomerulonefrltler
   Noninfeksiyöz akut glomerulonefritler
2. *Hızlı ilerleyen glomerulonefrit tablosuna yol açan primer glomeruler hastalıklar*
3. *Nefrotik sendrom tablosuna yol açan primer glomeruler hastalıklar*

   Minimal değişiklik hastalığı
   Mesangial proliferatif glomerulonefrit
   Fokal segmental glomeruler skleroz
   Membranöz nefropati
   Membranoproliferatif glomerulonefrit
4. *Kronik glomerulonefrit*
5. *Asemptomatik üriner anomaliler*

   IgA nefropatisi
   Bel ağrısı-hematüri sendromu
   İnce bazal membran hastalığı

B. Sekonder Glomeruler Hastalıklar

1. *Multisistem hastalıkları*

   Sistemik lupus eritematosus
   Henoch-Schönlein purpurası
   Goodpasture sendromu
   Sistemik vaskülitler
   Diğer mültisistemik hastalıklar
2. *Karaciğer hastalıkları*

   Hepatit B yüzey antijenemisi ve kronik aktif hepatit
   Akut viral hepatit
   Sirotik karaciğer hastalıkları
3. *Neoplaziler*
4. *İnfeksiyöz hastalıklar*

   İnfektif endokardit
   Shunt nefriti
   Viseral abseler ve diğer bakteriyel infeksiyonlar
   Edinsel immun yetersizlik sendromu ve diğer viral infeksiyonlar
   Protozoal infeksiyonlar
5. *Heredofamilyal hastalıklar*

   Diabetik nefropati
   Alport sendromu
   Orak hücre hastalığı
   Nail-patella sendromu
   Fabry hastalığı
   Konjenital nefrotik sendrom
6. *İlâçlar, aşılanmalar, allerjenler*
7. *Diğer nedenlere bağlı proteinüriler*

Gebelikte proteinüri
Amiloidoz
Aşırı obezite
Transplant rejeksiyonu
Hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura
Siyanotik konjenital kalp hastalıkları
Kronik kor pulmonale
Esansiyel miks t kriyoglobulinemi

III. TUBULER PROTEİNÜRİLER

A. Toksinler

Eksojen

Analjezik nefropatisi
Diğer eksojen ajanlara bağlı nefropatiler

Metabolik

Akut hiperürisemi nefropatisi
Kronik hiperürisemi nefropatisi
Hiperkalsemi nefropatisi
Hipopotasemi nefropatisi
Diğer metabolik toksinler

B. İnfeksiyöz Hastalıklar

Akut piyelonefrit
Kronik piyelonefrit

C. Neoplaziler

D. İmmun Bozukluklar

E. Vaskiiler Hastalıklar

Arteriyoler nefroskleroz
Renal arter tromboz ve embolisi
Vena renalis trombozu
Renal arter stenozu

F. Herediter Böbrek Hastalıkları

Polikistik böbrek
Medüller kistik hastalık
Medüller sünger böbrek

G. Değişik Durumlar

Radyasyon nefriti
Balkan nefropatisi
Kronik üriner obstrüksiyon
Vesikoüreteral reflü
Tubulopatiler

IV. TAŞMA PROTEİNÜRİLERİ

Multipl miyelom
Benign monoklonal gammopati
Diğer durumlar

BULANIK İDRAR

Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVEN

Normal idrar berraktır; deney tüpüne konulduğunda arkasındaki yazılar kolaylıkla okunabilir. Erimiş maddeler idrara bulanıklık vermez. Örneğin, proteinürinin miktarı ne kadar fazla olursa olsun idrar berrak gözükür.

Kadınlarda vagina, vulva salgısının ve mukusun, erkeklerde ise spermin karışmasına bağlı olarak idrarda hafif bulanıklık saptanabilir. İdrar örneği sonda ile alınırsa, bu tür bulanıklıklar söz konusu olmaz.

Taze idrar örneğindeki bulanıklığa eritrositler, lökositler, epitel hücreleri, silendirler, bakteriler veya mukus neden olabilir. Beklemekle idrarda bulanıklık ortaya çıkmışsa veya idrar kabının dibinde tortu oluşmuşsa, iki olasılık söz konusudur:

1) Vücut ısısında erimiş olan üratlar soğukta çökmüştür.

2) Beklemiş idrarda pH nın kalevleşmesi sonucunda fosfatlar çökmüştür.

Ürat kristalleri kiremit renkli, fosfatlar kirli beyaz renklidir. İdrar yapıldığı anda alkali ise fosfatlara bağlı bulanıklık taze idrarda da görülebilir.

Bulanık bir idrarda nedeni saptamak için şu incelemeler yapılır:

1. Deney tüpüne idrar konur. Tüpün üst kısmı aleve tutularak ısıtılır. Isıtılan kısımdaki idrar berraklaşırsa, bulanıklığın nedeni *ürat*'lardır.

2. Tüpteki idrarın üzerine 1-2 damla %5 lik asetik asid eklenir. İdrarın üst kısmı berraklaşırsa bulanıklık fosfat'lardan veya karbonat'lardan ileri gelmektedir. Bulanıklık karbonatlara bağlı ise, bu sırada karbon dioksitten oluşan gaz kabarcıklarının çıktığı gözlenir.

3. Tüpteki idrarın üzerine 1-2 damla %12 lik hidroklorik asid damlatılır. Bulanıklığın kaybolması okzalat'ların varlığını gösterir.

4. Deney tüpündeki idrara %40 lık NaOH eklenmesiyle veya santrifugasyonla idrar berraklaşıyorsa, piyüri söz konusudur.

5. Yapılan tüm deneylerde bulanıklık kaybolmazsa ve süzgeç kağıdından filtre edildiği halde idrar hala bulanıksa, bakteriüri vardır.

6. Bulanık idrar ısıtılınca, mevcut bulanıklık daha da artarsa veya berrak

idrar ısıtılınca bulanırsa bu durum proteinüriden veya fosfatlardan kaynaklanabilir. Söz konusu idrarın üzerine asid eklenmesiyle berraklaşma sağlanırsa bulanıklığın nedeni fosfatlardır.

Bulanıklığa yol açan neden idrar sedimentinin incelenmesiyle de anlaşılabilir. Bu inceleme için taze idrar gereklidir; çünkü beklemiş idrardaki hücreler ve silindirler parçalanarak yok olur ve bakteriler ürer. Ancak, soğukta bekletilen veya içine %1 lik borik asid eklenmiş idrardaki hücreler 24 saat bozulmadan kalabilir.

Sediment hazırlanırken 15 mL kadar taze idrar konik biçimli bir tüpe alınır. Sonra 3 ile 5 dakika süre ile dakikada 2000-3000 devirle santrifüje edilir. Daha yüksek santrifüj hızında silindirler parçalanabilir. Sedimentin incelenmesi ile şekilli elemanların veya kristallerin varlığı saptanarak bulanıklığın nedeni ortaya çıkarılabilir.

KRİSTALÜRİLER

Günlük uygulamada kristalüriye çoğu kez gereğinden fazla önem verilir. İdrarda "kum" olduğunu söyleyerek, üriner sistemle ilgili bazı semptom ve bulguları kristalüriye bağlamak doğru değildir.

İdrarda sistin, *tirozin* ve *lösin* dışındaki kristaller çoğu kez belirli bir patolojiyi göstermez. Sistin kristalleri sistinüride, lösin ve tirozin kristalleri ise, akut karaciğer nekrozlarında görülür. Sık rastlanılan bazı kristalürilerin nedenleri ve anlamları aşağıda özetlenmiştir:

Üratüri

Ürik asid purin içeren bileşiklerin yıkılma ürünüdür. Ekstrasellüler sıvıdaki ürik asidin %98 i monohidrojen sodyum ürat şeklindedir. Üratlardan söz edildiğinde genellikle hem ürik asid, hem de sodyum ürat anlaşılır.

İdrarda üratların varlığı, böbreğin konsantrasyon gücünün iyi olduğunun bir göstergesidir. Yoğunluğu 1.025 in üzerinde olan her idrarda soğukta üratlar çöker.

İdrardaki *üratlar* sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve amonyum tuzları halinde bulunur. Ürat kristalleri küçük, yuvarlak ve sarı kürecikler halindedir; bazen lösin ve sülfonamid kristallerini andırabilir. İdrardaki ürik asid kristalleri ise rozet, fıçı, eşkenar dörtgen ve iğne biçimlerinde bulunabilir.

Normalde, vücuttan bir günde atılan ürik asid ve değişik tuzlarının miktarı, 700 ile 900 mg arasında değişir. Gutta, asemptomatik hiperürisemilerde, myeloproliferatif hastalıklarda, sitostatik tedavide ve probenecid kullananlarda bu miktar artar.

Fosfatüri

İdrardaki fosfatlar sodyum, kalsiyum, magnezyum ve amonyum tuzları şeklinde bulunur. Kalsiyum hidrojen fosfat asid veya alkali idrarda çökebilir. Diğer fosfat kristalleri ise, yalnızca alkali idrarda çöker. Kalsiyum hidrojen fosfat kristalleri yıldız biçimindedir (*stellar fosfat*). Magnezyum amonyum fosfat kristalleri (*triple fosfat*) tabut kapağına benzer, diğer fosfat kristalleri amorftur.

Yemeklerden sonra mideden fazla miktarda asid salgılandığı için idrar alkali olur ve fosfatların çökmesi ile bulanık idrar görülebilir.

Fosfat kristalürisinin patolojik bir anlamı yoktur. Yalnız, magnezyum amonyum fosfat kristalleri üriner infeksiyonun varlığını düşündürebilir. Çün-kü, üreaz içeren bakteriler (özellikle proteus ve stafilokoklar) üreyi amonyağa çevirirler ve amonyağın da hidrolize olmasıyla NH_4^+ ve OH^- oluşur. Böylece ortaya çıkan alkali idrarda triple fosfat kristalleri çöker. Bu kristaller üriner sistemde yapısal bir anomali veya obstrüksiyon varsa taş oluşumuna zemin hazırlar. Söz konusu taşlar bazen tüm böbrek pelvisini doldurabilir (***koraliform taş***).

Okzalüri

İdrarda sodyum ve potasyum okzalat erimiş halde bulunur, ancak kalsiyum oksalat asid ya da alkali idrarda erimez. Sağlıklı erişkinlerde bir günde 15-20 mg kadar okzalat idrarla atılır. Lahana, ıspanak, domates, çay, kahve, kakao, çilek, çikolata gibi besinleri fazla yiyenlerde bu miktar artar.

Kalsiyum okzalat kristalleri mektup zarfı veya halter şeklinde olabilir. Sürekli okzalüri ile birlikte zaman zaman renal kolik ve hematüri atakları da söz konusu ise, okzalat taşı akla gelmelidir.

Yiyeceklerde okzalatla birlikte kalsiyum da fazla ise, bağırsaklarda kalsiyum okzalat oluşur ve söz konusu bileşik vücuda girmeden dışkı ile atılır. Bu nedenle, okzalat taşı düşüren kişiler okzalattan zengin besinlerle birlikte, kalsiyumu da fazla miktarda alırlar ise okzalüriyi önleyebilirler.

İdrarda ayrıca, kalsiyum karbonat, ksantin, kolesterin, bilirubin kristalleri ve ilaç alanlarda bu ilaca ait (örneğin sülfonamid) kristalleri bulunabilir. Sayılan kristalüriler patolojik bir anlam taşımaz.

BAKTERİÜRİ VE PİYÜRİLER

İdrarda bakteri bulunmasına bakteriüri denir. Sağlıklı kimselerde böbrek pelvisinde, üreterde ve mesanede bulunan idrar sterildir. Ön üretrada ise, normal şartlarda bakteri bulunur ve miksiyon sırasındaki idrarın ilk kısmı steril değildir. Ancak orta akım idrarında bakteri bulunması böbrek veya idrar yollarında infeksiyonu gösterir.

İdrar sedimentinin incelenmesinde normalde her büyük büyütme alanında erkeklerde 1-2, kadınlarda 3-5 lökosit görülebilir. İdrarda normalden fazla (büyük büyütme ile her sahada 5 den fazla) lökosit bulunmasına piyüri denir.

Piyüri Nedenleri

Piyüri, çoğu kez üriner sistemin herhangi bir yerindeki infeksiyonu gösterir (piyelonefrit, piyelit, sistit, prostatit, üretrit gibi). Ayrıca, vagina ve vulva salgısının idrara karışması, phimozis ve balanitis, yakın çevredeki bir absenin mesane veya üretraya açılması da idrar sedimentinde çok sayıda lökositin görülmesine yol açar. Sedimentte lökosit silendirlerinin varlığı, piyürinin böbrek kaynaklı olduğunu düşündürür.

Bazen idrar sedimentinde lökosit saptanmasına karşın, kültürde patojen ajan üretilemez (steril piyüri). Steril piyürinin başlıca nedenleri şunlardır: Analjezik nefropatisi, fokal segmental glomerulosklerоz, kortikosteroid ve cyclophosphamide tedavisi, mesane ülserasyonu ve tümörü, akut ateşli hastalıklar, genitoüriner sistem travması veya yabancı cismi, gebelik, transplant rejeksiyonu, ürolithiasis, nekrotizan papillit, lenfoma ve miyeloma hücrelerinin böbreği infiltre etmesi, kollajen doku hastalıkları ve antibiyotik tedavisi altındaki üriner sistem infeksiyonları. Üriner sistemin tüberküloz basili, mantar, chlamydia, ureaplasma gibi mikroorganizmalarla infekte olması da steril piyüriye yol açar. Sayılan ajanların varlığının ispatlanabilmesi için özel kültürler yapılması gereklidir. Buna karşılık üriner sistem infeksiyonu olan hastaların yaklaşık %50 sinde piyüri saptanmayabilir.

Özetle, üriner sistem infeksiyonu ile piyüriyi birbirine eşanlamlı kavramlar olarak kullanmak yanılgılara yol açar.

Piyürinin en sık rastlanılan nedeni olan üriner sistem infeksiyonları, hem insidensinin fazlalığı, hem de tanı ve tedavi sorunları yönünden özel bir önem taşımaktadır:

ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI

Tanımlar

Üriner infeksiyon: İdrarda ve/veya üriner sistem dokusunda infeksiyona neden olan bir ajanın saptanması şeklinde tarif edilir. Çoğu kez bakterilerle oluşur, ancak nadiren mantarlar ve virüsler de üriner infeksiyona yol açabilir. Kesin tanı, idrar veya doku örneğinde sorumlu ajanın üretilmesiyle konur. Kültür için sabah idrarı tercih edilmelidir. Çünkü bu idrar daha konsantredir ve koloni sayısı günün diğer saatlerinden daha yüksektir. Sabah idrarı elde edilemezse idrarın mesanede inkübe olması ve koloni sayısının artması için en az 4 saat bekledikten sonra yapılan idrar alınmalıdır.

Üriner infeksiyonla ilgili olarak sıklıkla kullanılan bazı terimler şunlardır:

Anlamlı bakteriüri: Temiz bir şekilde elde edilen taze idrar örneğinde, mL de 100,000'den fazla bakteri üremesine denir. Koloni oluşturan bakteri (ya da kısaca koloni) sayımının mL de 10,000 ile 100,000 arasında olması şüpheyle karşılanmalıdır. Tekrarlanan 2 inci kültürde de aynı mikroorganizma

ürerse, o ajana bağlı üriner infeksiyonun varlığı kabul edilir. Koloni sayısı mL de 10,000'in altında ise, idrar toplanan kaptan veya çevreden bulaşma olduğu düşünülür. Suprapubik aspirasyon veya mesane kateterizasyonu ile alınan idrar örneklerinde daha az sayıda mikroorganizmanın üremesi de üriner infeksiyonun kanıtıdır. Santrifüje edilmemiş idrarda bakteri saptanması büyük olasılıkla, ml deki koloni sayısının 100,000'in üzerinde olduğunu gösterir.

Asemptomatik bakteriüri: Semptom vermeden, idrarda anlamlı sayıda bakteri üremesi durumudur. Bu tanı en az iki kültürle doğrulanmalıdır. Asemptomatik bakteriüri tedavi edilmezse gebe kadınlarda maternal piyelonefrite, prematüre doğuma veya fetal ölüme yol açabilir.Komplike üriner infeksiyona yol açan nedenler yok ise asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmesi gerekmez.

Üretral sendrom: Anlamlı bakteriüri bulunmaksızın dizüri ve pollakiüri görülmesidir. Genç kadınlarda sık olarak rastlanılan bu duruma çoğu kez Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum ve Staphylococcus saprophyticus infeksiyonları neden olur.

Komplike infeksiyon: İntrensek bir böbrek hastalığı (diabetik nefropati, polikistik böbrek, vb.), üriner sistemde yabancı cisim (taş, sonda, vb.) veya mesanenin boşalması ile ilgili yapısal ya da fonksiyonel bir defekt (konjenital anomaliler, gebelik, nörojenik mesane, immunosupresyon, vb.) ile birlikte olan üriner infeksiyondur. Bazı kaynaklar, aksi kanıtlanmadıkça erişkin erkeklerdeki üriner infeksiyonların da komplike olarak sınıflandırılması gerektiğini öne sürer. Çünkü bu grupta ortaya çıkan infeksiyonlara çoğu kez prostat ve/veya böbreğin bakteriyel invazyonu, prostat hiperplazisi, üriner sistem taş hastalığı ve idrar retansiyonu eşlik eder.

Relaps (nüks) ve reinfeksiyon: Antibiyotik tedavisi kesildikten 1 - 2 hafta sonra yapılan kültürde aynı bakterinin üremesine relaps (nüks); tedaviden sonraki ilk 6 ay içinde ilkinden farklı bir bakteri ile infeksiyon oluşmasına da reinfeksiyon adı verilir.

Epidemiyoloji: Üriner sistem infeksiyonları toplumda çok yaygındır. Hastane dışı infeksiyonlar göz önüne alınırsa üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra 2 inci sırada yer alır. Üriner infeksiyonun sıklığı ve cinse göre dağılımı yaşla değişir. Yenidoğanda bakteriüri insidensi %1-2 arasındadır. Konjenital anomalilere daha fazla rastlanılmasına bağlı olarak, bu çağdaki erkek çocuklarda bakteriüri daha sıktır. Okul çocukluğu yaşından itibaren kızlarda semptomatik üriner infeksiyona daha çok rastlanır; bu çağlarda %1-2 oranındaki bakteriüri insidensi, her dekadda yaklaşık %1 oranında artar ve gebelikte %6 ya, ileri yaştaki kadınlarda %10 a kadar çıkar. Erkeklerde üriner infeksiyonun sıklığı, prostat hiperplazisi gelişimi ile paralellik göstererek ileri yaşlarda artar. İnfeksiyonun oluşumunda, bu hastalardaki obstrüksiyon nedeniyle uygulanan mesane kateterizasyonunun rolü büyüktür. Kateter uy-

gulanan hastalarda 3-4 gün içinde %90 oranında bakteri kolonizasyonu görülür.

Etyoloji ve patogenez: Üriner infeksiyona en sık neden olan bakteriler *Enterobacteriaceae* grubundandır. Komplike olmayan infeksiyonların %80 inden fazlasında *Escherichia coli* sorumlu ajandır. Komplike olgularda ise, *Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas* ve *stafilokoklar* da sıklıkla rol almaktadır.

Anaeroblar distal üretra ve vaginada fazla miktarda bulunduğu halde, nadiren üriner infeksiyona yol açarlar. Ayrıca, Staphylococcus epidermidis, difteroidler, laktobasiller ve Gardnerella vaginalis hem kadınlarda, hem de erkeklerde distal üretra ve deriyi sıklıkla kolonize eder ve üriner infeksiyona yol açmaz. Bu nedenle kültürde sayılan bakteriler veya birden fazla bakteri türü üremişse idrar örneğinin kontamine olduğu kabul edilmelidir. İmmun sistemi baskılanmış hastalarda, mantarlar da infeksiyona neden olabilir. Virüslerin üriner infeksiyona yol açması nadirdir; ancak bazı adenovirüslere bağlı hemorajik sistit olguları bildirilmiştir.

Sağlıklı kişilerde, distal üretra dışında üriner sistemde bakteri bulunmaz. Organizmadaki bazı faktörler üriner infeksiyon oluşmasına karşı koruyucu rol oynar. Bunlar: İdrarın turbulan akımı, üre ve osmolarite yüksekliğine bağlı antibakteriyel özelliği, asid pH sı ve mesanenin tam boşalmasıdır. Ayrıca, mesane duvarındaki polimorfonükleer lökositler, lokal oluşan antikorlar, prostat salgısının antibakteriyel özelliği de bu savunma mekanizmalarına katkıda bulunur.

Üriner infeksiyon en sık olarak assendan yolla ortaya çıkar. Bağırsaklarda fazla miktarda bulunan Gram (-) basiller, periüretral bölgeye gelerek üriner sisteme girer ve infeksiyon oluşturur. Hematojen ve lenfatik yolla yayılan mikroplar da infeksiyona yol açabilir. Bu tür yayılım, böbrekte önceden yapısal bir hasar varsa veya immunosupresyon söz konusu ise önem kazanır; normal şartlarda çok nadirdir.

İnfeksiyonun oluşumunda mikroorganizmanın sayısı ve virulansı da önemlidir. Bazı Escherichla coli suşlarının kapsül antijenlerinden zengin olması, Pfimbria tipinde yüzey plileri içermesi ve böylece üriner sistem epitel hücrelerine kolaylıkla tutunabilme özelliği daha patojen olmalarına yol açmaktadır.

Üriner infeksiyon kortekse göre medullada daha çok yerleşir. Medullanın hipertonisitesi nedeniyle lökosit mobilizasyonu ile fagositozunun güç olması ve böylece savunmanın aksaması bu durumun başlıca nedenidir.

Gebelerde, staza yol açan diğer durumlarda (örneğin: taş, nörojenik mesane, vezikoüreteral reflü) ve bazı böbrek hastalıklarında (örneğin: polikistik böbrek) üriner infeksiyona daha sık rastlanır. İnfeksiyonun diabetik hastalardaki insidensi artmamıştır; ancak yol açtığı komplikasyonlar diabetiklerde daha fazladır ve ciddi seyirlidir.

Erkeklerde üriner infeksiyona çok sık rastlanmaz. Eğer böyle bir durum saptanırsa, altta yatabilecek bir predispozan nedeni ortaya çıkarmak üzere, üriner sistem görüntüleme yöntemleriyle incelenmelidir. Kadınlarda ise, genitoüriner sistemin anatomisi nedeniyle infeksiyonlar daha fazladır ve saptandığı her durumda ayrıntılı araştırmalara gitmek gerekmez. Ancak infeksiyon çok sık tekrarlarsa, tedaviye direnç gösterirse ve komplike bir infeksiyon olma riski taşıyorsa ileri incelemeler yapılmalıdır.

Klinik ve laboratuar bulguları: Üriner sistemin infekte olan bölümüne, olayın komplike veya nonkomplike, akut ya da kronik oluşuna göre değişiklik gösterir.

1. Akut piyelonefrit: Böbreklerin akut, piyojenik infeksiyonudur. Semptomlar birkaç saat veya bir günde gelişir. Titreme ile yükselen ateş, bulantı, kusma, lomber ağrı, disüri ve pollakiüri vardır.

Fizik muayenede her iki kostovertebral açıda ve karında hassasiyet, bazen de karın kaslarında rijidite saptanır. Hastaların bir kısmında sepsis ortaya çıkabilir. İdrarın rengi çoğu kez bulanıktır ve pH sı alkalidir. Proteinüri azdır. Sediment incelemesinde piyüri, bakteriüri ve lökosit silendirleri görülür; akut fazda mikroskopik hematüri de bulunabilir. İnfeksiyon iyileştikten sonra hematürinin devam etmesi halinde taş, tümör veya tüberküloz aranmalıdır. Patojen organizma idrar kültüründe çoğu kez üretilir. Lökositoz hemen her olguda vardır.

Patolojik anatomik incelemede böbrekler büyüktür. Parenkimde, özellikle korteksde, yaygın mikroabseler bulunur. Tubuluslarda ve interstisyumda çok miktarda polimorf nüveli lökosit saptanır.

Komplike olmayan akut piyelonefrit genellikle birkaç gün içinde iyileşir. Hastalar yakın klinik izleme ile ve hiç değilse 2 hafta süre ile ayaktan uygun antibiyotikler ile tedavi edilebilir. Bununla birlikte hastalar bazen sepsisle komplike olur ve hayati tehlike ortaya çıkar. Ağır seyreden olgular mutlaka hastaneye yatırılmalı ve parenteral antibiyotikler ile tedavi edilmelidir.

2. Kronik piyelonefrit: Tubulointerstisyel hasar, böbrek korteksinde nedbeler ve kalikslerde deformiteler oluşması ile karakterize bir hastalıktır. İnfeksiyon aktif veya inaktif olabilir. Kronik piyelonefrit, komplike üriner infeksiyonların sık tekrarlaması sonucunda meydana gelir. Diabet, değişik nedenlere bağlı immunosupresyon veya üriner sistemde yapısal bir hasar söz konusu değilse, tekrarlayan basit üriner infeksiyonların kronik piyelonefrite yol açması olasılığı çok azdır.

Olguların bazısında akut piyelonefrit atakları öyküsü vardır; ancak hastalık çoğu kez sinsi bir şekilde seyreder. Konsantrasyon yeteneğinin erken dönemde bozulmasına bağlı olarak sıklıkla poliüri ve noktüri bulunur. Hipertansiyon her olguda yoktur, eğer mevcutsa tedaviye direnç gösterir.

Klinik seyir sırasında zaman zaman akut infeksiyon nöbetleri ortaya çıkabilir. Bu sırada hastanın ateşi yükselir, dizüri, pollakiüri görülür ve piyüri saptanır.

Proteinüri günde 1-2 g civarındadır, ancak bazı günlerde hiç saptanamadığı da olabilir. Hastalığın inaktif dönemlerinde sediment bulguları fakirdir; aktif dönemlerde ve mikroabselerin boşaltıcı sisteme açılması durumunda ise piyüri saptanır. Kronik pyelonefritte üriner infeksiyon ve tubuler fonksiyon bozukluğundan dolayı, idrar çoğu kez alkalidir. Bu nedenle altta yapısal bir defekt de varsa, fosfat taşları kolaylıkla oluşur ve koraliform bir şekil alır. Bazı olgularda idrarla fazla miktarda sodyum kaybı vardır (*tuz kaybettiren nefrit*).

Ürografik incelemede, böbreklerin asimetrik bir şekilde küçüldüğü görülür. Böbrek konturlarında çöküntüler vardır. Bu çöküntüler hizasındaki kaliks lerde, tipik "kuş yuvası" görünümü bozulmuş, düzleşme ve çomaklaşma ortaya çıkmıştır. Böbrek yetersizliğinin ilerlediği olgularda, opak madde süzülemeyeceği için ürografi ile yeterli sonuç alınamaz. Bazı olgularda ultrasonografik inceleme de tanı için yararlı bilgiler sağlar.

Patolojik anatomik incelemede makroskopik olarak böbreklerin küçüldüğü ve yüzeyinde nedbelere bağlı çöküntülerin bulunduğu görülür. Histopatolojide, tubuluslarda atrofi ve tubulus içindeki proteinli idrarın boyanması ile tiroid dokusuna benzer görünüm saptanır. İnterstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibrosis görülür. Piyelonefritte tutulma yamavari tarzdadır ve yer yer normal alanlar da bulunabilir. Glomerullerde hafif mesangial proliferasyon ve periglomerüler fibroz (glomerul etrafındaki fibroblastların yaptığı çevresel bir fibroz tabaka) dikkati çeker. Lezyonlar çok ilerleyince, son dönem böbrek yetersizliğinin histopatolojik tablosu yerleşir; artık etyolojiye yönelik tanı yapılamaz.

Kronik piyelonefritte son dönem böbrek yetersizliğine ilerleme, diğer böbrek hastalıklarına göre oldukça yavaştır. Pek çok olgu, ancak 15-20 yıl sonra kronik üremik sendrom tablosuna girer.

Üriner sistem infeksiyonlarından *böbrek tüberkülozu* hakkında "Hematüriler ve İdrardaki Diğer Renk Değişiklikleri" bölümünde, *sistit* ve *prostatit* hakkında ise "Miksiyon Bozuklukları" bölümünde bilgi verilmiştir.

Günlük uygulamada, bazen alt ve üst üriner sistem infeksiyonlarının ayırıcı tanısında güçlük çekilebilir. Aşağıdaki noktalar bu ayırımda yardımcı olur:

1. Alt üriner sistem infeksiyonlarında pollakiüri, dizüri gibi miksiyon bozuklukları ve suprapubik ağrı ön plandadır; çoğu kez ateş yoktur. Akut piyelonefritte ise titreme ile yükselen ateş ve lomber ağrı görülür.

2. İdrar incelemesinde konsantrasyon yeteneğinin bozulması piyelonefrit lehinedir. Proteinüri, alt ve üst üriner sistem infeksiyonlarında nefrotik sınıra

ulaşmaz; ancak piyelonefritlerde günlük miktar çoğu kez daha fazladır. Sistit ve prostatitte santrifüje edilmiş idrarın süpernatantında çoğu kez proteinüri saptanamaz. Sediment incelemesinde lökosit silindirlerinin bulunması, infeksiyonun böbreklerde olduğunu gösterir.

3. Görüntüleme yöntemleri ile yapılan incelemelerde, böbreklerde taş, üreteropelvik bileşke darlığı, kortikal nedbe ve çöküntüler, pelvikalikseal sistemin yapısının bozulması gibi bulgular piyelonefrit lehinedir.

4. Gram (-) basillerin somatik O antijenine karşı serumda antikor titrasyonunun yükselmesi renal parenkimal infeksiyonu düşündürür. Ayrıca, serumda Tamm-Horsfall proteinlerine karşı antikorların saptanması da benzer şekilde yorumlanır.

5. İdrardaki bakterilerin yüzeyinin immunoglobulinler ile kaplanmış olması renal parenkimal infeksiyonun lehindedir.

6. İdrarda laktik dehidrogenaz izoenzim-5 ve $ß_2$-mikroglobulin düzeylerinin artması infeksiyonun böbreklerde lokalize olduğunu düşündürür.

7. İnvazif bir yöntem olmakla birlikte, sistoskopi ve üreteral kateterizasyon uygulaması ile kesin tanı konulabilir. Üreterlerden gelen idrar örneklerinde üreme saptanması üst üriner sistem infeksiyonunu gösterir.

Üriner sistem infeksiyonlarının komplikasyonları: Üriner infeksiyonun başlıca komplikasyonları nekrotizan papillit, ürosepsis, böbrek absesi ve perinefrik absedir.

Nekrotizan papillit (renal papiller nekroz): Patogenezinde infeksiyon ile birlikte meduller kan akımının bozulması önem taşır. Bu nedenle, medullada iskemi yapan diabet, yaygın vasküler hastalıklar, orak hücreli anemi, analjezik nefropatisi ve üriner obstrüksiyonda nekrotizan papillite sık rastlanır. Nekroza uğrayan dokunun miktarı, piramidin ucundaki çok küçük bir alandan kortikomeduller bileşkeye kadar değişebilir.

Klinikte lomber bölgede ve üreter trajesinde kolik şeklinde ağrı, hematüri, yüksek ateş ve genel durum bozukluğu dikkati çeker. Tanı, idrar sedimentinde nekrotik papilla parçalarının saptanması ile konur. Ürografide "*yüzük arazı*" tipiktir (Bkz. 'Analjezik nefropatisi').

Ürosepsis: Altta yatan hastalığa veya uygulanan tedavilere bağlı olarak immunosupresyonu olan olgularda, üriner sistemden kaynaklanan sepsis bazen hayatı tehdit edebilir. Bu hastalarda sepsisin klinik tablosu, immun sistemi normal olanlara göre çok daha siliktir.

Böbrek absesi ve ***per nefrik*** (perirenal) abse hakkında "Büyümüş Böbrek" bölümünde bilgi verilmiştir.

Vesikoüreteral Reflü

Vesikoüreteral reflü, idrarın mesaneden üreterlere ve bazen böbreğe taş-

masıdır. Özellikle çocuklarda, üriner infeksiyona zemin hazırlayan önemli bir patolojidir. Erken tanı konularak tedavi edilemezse irreversibl böbrek hastalığına ve son dönem böbrek yetersizliğine yol açabilir. Normalde, terminal üreterin mesaneye girişindeki anatomik özellik nedeniyle istirahat halinde veya miksiyon sırasında idrar üreterlere geri gidemez. Ancak, üreterovesikal bileşkenin disfonksiyonunda üreter ostiumları tam olarak kapanamaz ve idrar böbreklere doğru taşabilir.

Vesikoüreteral reflüye yol açabilen başlıca nedenler şunlardır:

1. Konjenital olarak üreter orifislerinin lateralde olması ve bu nedenle üreterin intravesikal (intramural) kısmının kısa kalması,

2. Mesane çıkışında obstrüksiyona neden olan mesane tümörü, taşı, nörojenik mesane, posterior üretral valv ve prostat hiperplazisi gibi patolojiler,

3. Cerrahi girişimler sırasında üreterovesikal bileşkenin anatomi ve fonksiyonunun bozulması,

4. Tekrarlayan mesane infeksiyonları.

Vesikoüreteral reflüye erkek çocuklarda kızlara göre 5 misli daha fazla rastlanır. Reflü, ünilateral veya bilateral olabilir ve 5 dereceye ayrılarak incelenir:

Grade I: Reflü sadece üreterlerdedir.

Grade II: Pelvis ve kalikslere de reflü vardır ancak dilatasyon yoktur ve kalikseal forniksler normaldir.

Grade III: Grade II ye benzer; ek olarak üreterde orta ve ileri derecede dilatasyon ve kıvrımlaşma vardır. Forniksler normaldir.

Grade IV: Pelvikalikseal sistemde de dilatasyon vardır. Kıvrımlaşma artmıştır. Forniksler küntleşmiştir.

Grade V: Üreter ve pelvikalikseal sistemde çok ileri derecede dilatasyon vardır. Kalikslerde papilla izleri silinmiştir.

Klinikte reflülü hastalarda miksiyon sırasında bele doğru yayılan ağrı ve iki zamanlı miksiyon bulunabilir. En önemli belirti sık tekrarlayan üriner infeksiyonlardır. Kronik piyelonefriti olan çocukların %85 inden fazlasında, erişkinlerin %50 sinde bu patoloji saptanmaktadır. Vesikoüreteral reflü ayrıca, fokal segmental glomerulosklerozа da yol açabilir. Lezyonun erken dönemde farkına varılması ve tedavi edilmesiyle, söz konusu komplikasyonlar ve son dönem böbrek yetersizliği önlenebilir. Vesikoüreteral reflünün tanısı voiding sistoüretrografi veya radyonüklid sistografi ile konur.

İntrarenal reflü: Vesikoüreteral reflülü hastalarda, alt üriner sistem infeksiyonlarının böbrek parenkimine yayılmasında rol oynayan bir diğer patolojidir. Bazı insanlarda üst ve alt kaliks sistemlerinde yer alan papillaların uçları normal anatomik yapının aksine konkavdır ve Bellini kanalcıkları papillalara oblik değil, dik olarak açılmaktadır (***reflüye yol açan papillalar***).

Vesikoüreteral reflülü hastalarda intrapelvik basıncın artması ile, infekte idrar böbrek parenkimine girer ve infeksiyonun yayılmasına neden olur.

Üriner sistem obstrüksiyonlarının ve vesikoüreteral reflünün düzeltilerek intrapelvik basıncın azaltılması ile bu tür papillaların yol açabileceği böbrek hasarı önlenir.

ÜRİNER İNFEKSİYONLU HASTAYA YAKLAŞIM

Bu konuda genel prensipler, 'Miksiyon Bozukluğu Olan Hastaya Yaklaşım' bölümünde verilmiştir. Bazı noktalara tekrar dikkat çekmek yararlı olacaktır:

1. Komplike olmayan üriner infeksiyonlar sık olarak tekrarlasalar bile, kronik piyelonefrite yol açmaz. Komplike infeksiyonlar ise, önlenemez veya uygun şekilde tedavi edilemezse son dönem böbrek yetersizliği ile sonuçlanır. Bu nedenle, tekrarlayan üriner infeksiyonlarda değişik görüntüleme yöntemleri ve gerektiğinde endoskopik incelemeler ile üriner sistemin anatomisi ayrıntılı olarak ortaya konulmalıdır. Düzeltilebilecek yapısal hasarlar cerrahi olarak tedavi edilmelidir.

2. Özellikle çocuklarda, tekrarlayan üriner infeksiyonlarda voiding sistoüretrografi mutlaka yapılmalıdır. Geç kalınan olgularda reflünün düzeltilmesi üremik sendroma gidişi önleyemez. Erken tanı konulması durumunda ise kronik piyelonefrite, fokal segmental glomerulosklerozа ve son dönem böbrek yetersizliğine yol açabilen bu patoloji radikal olarak düzeltilebilir.

3. Steril piyürinin varlığında mantar, tüberküloz ureaplasma ve chlamydialar için de özel kültürler yapılmalıdır. Bundan başka, yukarıda sayılan ve steril piyüriye neden olabilen lokal ve sistemik patolojiler de araştırılmalı ve sürekli olarak rastgele antibiyotikler vermek yerine, altta yatan nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır.

ÖZET

BULANIK İDRAR

Bulanık İdrara Yol Açan Genel Nedenler ve Bulanık İdrarın Ayırıcı Tanısı

Kristalüriler

Üratüri
Fosfatüri
Okzalüri
Diğer kristalüriler

Bakteriüri ve Piyüri

Bakteriüri ve piyüri nedenleri
Steril piyüri
Üriner sistem infeksiyonları
Vesikoüreteral reflü - intrarenal reflü

HEMATÜRİLER VE İDRARDAKİ DİĞER RENK DEĞİŞİKLİKLERİ

Hematüriler

Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVEN

Hematüri: İdrarda kan bulunmasıdır.

Makroskopik hematüri: İdrarda çıplak gözle fark edilebilecek renk değişikliğine yol açan hematüridir. Karışan kanın miktarı çok az ise, idrarın rengi açık kırmızı veya pembedir. Birkaç ml den fazla kanın idrara geçmesi halinde koyu kirmızı renk görülür. Makroskopik hematüri varlığında 1 mL idrardaki eritrositlerin sayısı 300,000 den fazladır.

Hematüri, toplayıcı sistemden kaynaklanıyorsa idrarın rengi kırmızıdır; böbrekten geliyorsa veya mesanede uzun süre beklemişse renk koyulaşır. Hematürik taze idrar bulanıktır, fazla bekleyen idrarda ise, eritrositler hemolize uğrar: bu durumda bulanıklık kaybolur ve renk berraklaşır. Alkali idrarda renk kırmızı kaldığı halde, bekleyen asid idrarda methemoglobin oluştuğundan dolayı, kahverengiye çalan bir koyulaşma ortaya çıkar. Hematürik idrar santrifüje edilince eritrositler dibe çöker ve renk açılır.

Mikroskopik hematüri: İdrarın görünümü normaldir; ancak mikroskopla incelemede sedimentte eritrositler saptanır. Bir ml idrara, yaklaşık 8000 eritrosit karışmışsa mikroskopik hematüri söz konusu olur. Sağlıklı erkek ve kadınlarda idrar sedimentinin incelenmesinde her büyük büyütme alanında 1-2 eritrosit bulunması normal kabul edilir. Eritrosit sayısı her sahada 3 ten fazla ise kesinlikle patolojiktir. Günlük uygulamada sık kullanılmamasına rağmen, bazı durumlarda idrardaki eritrositlerin sayısının Addis yöntemi ile kantitatif olarak belirtilmesi, hematürinin değerlendirilmesinde ve izlenmesinde yarar sağlar. Özel kamaralar ile yapılan bu sayımlarda, normalde taze idrarda 1 mL de 8000 den daha az eritrosit bulunmalıdır. Sağlıklı kişilerde, yoğun egzersizlerden sonra idrarla eritrosit ekskresyonu mL de 10,000 in üzerine çıkabilir.

Kadınlarda menstruasyon durumunda idrara kan karışabilir. Bu durum, hekimi üriner sistem kaynaklı hematürinin varlığı yanılgısına düşürebillr.

İdrar sedimenti, adet kesildikten birkaç gün sonra incelenmelidir. Acil inceleme gerekli ise, idrar örnekleri kateter ile veya suprapubik aspirasyonla mesaneden alınır.

Hematüri tanısı, çoğu kez idrar sedimentinin incelenmesiyle konur. Ayrıca, orthotolidine içeren kağıt indikatörlerin idrara batırılmasıyla oluşan renk değişikliği de (*dipstick* testi) hematüriyi gösterebilir. Ancak bir noktaya dikkat etmelidir; kağıt indikatörler direkt olarak eritrositi değil, idrardaki eritrositin hemolizi ile ortaya çıkan hemoglobini gösterir. Eğer idrar taze ve konsantre ise, eritrositler lizise uğramaz ve hematüriye rağmen bu test negatif kalabilir. Fazla miktarda C vitamini alan hastalarda da yalancı negatif sonuçlar alınabilir.

Hemoglobinüri idrarda hemoglobin saptanmasıdır. Burada, intravasküler hemoliz vardır ve açığa çıkan fazla miktardaki hemoglobin glomerullerden süzülerek idrarla atılmaktadır. Miksiyon yapıldıktan sonra ortaya çıkan hemoliz sonucunda hemoglobin oluşmuşsa, ***pseudohemoglobinüri*** söz konusudur.

Hemoglobinürik idrar kırmızı veya koyu kahverenklidir, ancak görünümü berraktır. Hematürinin aksine santrifüje edilmekle idrarın rengi değişmez. Mikroskopik incelemede eritrosit yoktur. Benzidin testi pozitif sonuç verir.

Hematürisi olan hastalarda değişik klinik tablolar görülebilir. Hematüri bazen tek semptom olduğu halde bazen ağrı, pollakiüri, dizüri, proteinüri, palpabl tümör gibi belirti ve bulgularla birliktedir. Böbrek taşı veya kanserinde çoğu kez lomber ağrı vardır. Ağrının şiddetli ve kolik tarzında olması üreter taşını veya üreterden geçen bir kan pıhtısının varlığını düşündürür. Miksiyon bozuklukları ile birlikte olan hematürilerde nonspesifik veya tüberküloza bağlı sistitler akla gelmelidir. İlerlemiş prostat ve mesane kanserlerinde hematüri ile beraber sakral ağrı da bulunabilir.

İdrarın incelenmesi hematürinin böbrekten veya alt üriner sistemden kaynaklandığı konusunda hekime yardımcı olur. Eritrosit silindirlerinin ve masif proteinürinin bulunması, hematürinin glomerul kaynaklı olduğunu düşündürür. Parçalanmış eritrositlerden açığa çıkan hemoglobin protein reaksiyonu vererek, proteinüri ile birlikte olan hematürilerin ayırıcı tanısında yanılgılara yol açabilir. İdrarın santrifüje edilmesinden sonra, süpernatantta proteinüri tayini bu yanılgıyı kısmen önleyebilir. Ayrıca, eritrositlerin idrardaki lizisi ile ortaya çıkan proteinüri hiçbir zaman masif düzeye erişmez; bu bilgi de tanı için önem taşır. İdrar protein elektroforezinde hemoglobinin ß bandına göç etmesi de ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Sedimentte saptanan eritrositlerin morfolojisi de hematürinin lokalizasyonuna katkıda bulunur. Dismorfik (parçalanmış, tipik yuvarlak şekli bozulmuş, kenarları düzensiz ve hücre membranından dışarı küçük sitoplazma parçaları çıkmış) *eritrositler* glomerüler ve/veya tubulointerstisyel bir pato-

lojiyi gösterir. Şekil bozukluklarının nedeni, nefronun içinden geçerken eritrositlerin uğradığı mikrotravmalardır. Bu eritrositler en iyi şekilde, faz kontrast mikroskopu ile saptanabilir.

Dismorfik eritrositlerin hacimleri, isomorfik olanlara göre daha küçüktür. O nedenle, flow sitometri yöntemi ile eritrositlerin boyutlarının tayini de hematürinin kaynağını belirlemek açısından yararlıdır.

Hematüriye yol açan başlıca hastalıklar aşağıda sıralanmıştır:

I. ÜRİNER SİSTEM DIŞINDAKİ HASTALIKLARDA HEMATÜRİ

1. Kanama Diyatezi ve Antikoagülan Tedavi

Vasküler bozukluklara, trombosit hastalıklarına ve pıhtılaşma bozukluklarına bağlı kanama diyatezlerinin seyrinde mikroskopik veya makroskopik hematüri görülebilir.

Değişik nedenlere bağlı olarak antikoagülan tedavi gören hastalarda da hematüri saptanabilir. Böbrek taşı olanlarda bu komplikasyon daha sıktır.

2. Sistemik İnfeksiyonlar

Endokarditlerde Staphylococcus aureus veya Streptococcus viridans infeksiyonuna bağlı bir immunkompleks nefriti söz konusudur. Mikroskopik veya makroskopik hematüri atakları çoğu kez hastalık tedavi edildikten sonra kaybolur.

Kalaazar ve leptospirozis başta olmak üzere tüm ateşli hastalıkların seyrinde de hematüri görülebilir.

3. Diğer Karın Organlarına Ait Hastalıklarda Hematüri

Akut apandisit, salpenjit, divertikülit, akut pankreatit, bağırsak tüberkülozu, pelvis absesi ve çevre organların habis tümörlerinde hematüri bulunabilir.

II. ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLARINDA HEMATÜRİ

1. RENAL PARENKİMAL HASTALIKLAR

Renal parenkimal hastalıklar sırasında eritrositlerin idrara nasıl geçtiği tam olarak bilinmez. Glomerul kapilerlerindeki lokal yırtıklar veya lokal olarak oluşan trombozlar muhtemelen hematüriye yol açmaktadır.

Nefronun değişik kısımlarını tutan patolojiler hematüri nedeni olabilir:

A. GLOMERÜLER HASTALIKLAR

Glomerulleri tutan hastalıkların hemen hepsinde hematüri görülür. Söz

konusu hastalıklar hakkında ayrıntılı bilgi "Proteinüriler" bölümünde verilmiştir. Burada, bazılarına kısaca değinilecektir.

a. Primer Glomeruler Hastalıklar

Bu hastalık grubunda ya sadece glomeruller hastalanmıştır veya böbreğin diğer yapıları da lezyona uğradığı halde glomerul tutulmasına bağlı belirti ve bulgular ön plandadır. Söz konusu hastalıkların başlıcaları şunlardır:

Akut glomerulonefrit: Değişik etyolojili akut glomerulonefritlerin hepsinin tipik idrar bulgusu makroskopik hematüridir. Bu hastalıkta idrarın rengi tam kırmızı değil, et yıkantı suyu gibidir. Sedimentin incelenmesinde çoğu kez eritrosit silindirleri vardır. Akut glomerulonefrit seyrindeki hematürilerde dismorfik eritrositlerin oranı çok yüksektir. Bazen hastalık iyileştiği halde mikroskopik hematüri 1 veya 2 yıl daha devam edebilir.

Hızlı ilerleyen glomerulonefrit: Glomerullerin %50 sinden (çoğu olguda %70 inden) fazlasında yarımay oluşumu ile giden bir hastalık grubudur. Haftalar ya da aylar içinde son dönem böbrek yetersizliği ile sonuçlanır. Birlikte hemoptizi de bulunduğu zaman Goodpasture sendromu söz konusudur. Makroskopik veya mikroskopik hematüri hemen her zaman görülür. Eritrositler dismorfiktir. Erirtosit silindirlerine de sıklıkla rastlanır.

Mesangial proliferatif glomerulonefrit,

Membranoproliferatif glomerulonefrit,

Membranöz nefropati ve

Fokal segmental glomerulosklerozu,

klinikte çoğu kez nefrotik sendrom tablosuna yol açarlar. Bu hastalıkların seyri sırasında da makroskopik veya mikroskopik hematüri atakları görülebilir.

Kronik glomerulonefrit: Ayrı bir hastalık antitesi değildir. Ancak, yukarıda sayılan primer glomeruler hastalıkların hepsinin kronik dönemini temsil eden klinik bir tablodur. Kronik glomerulonefritteki hematüri çoğu kez mikroskopiktir.

Asemptomatik üriner anomaliler: Hastalardaki tek bulgu, asemptomatik ve çoğu kez rastlantı sonucu saptanan, hematüri ve/veya proteinüridir. Böbrek fonksiyonları tamamen normaldir. İdrar bulgusu sürekli veya intermittan olabilir. Bu başlık altında incelenen hastalıklardan başlıcaları şunlardır:

a) Berger hastalığı (IgA nefropatisi): Tekrarlayan hematürilere en çok neden olan glomeruler hastalıktır. Genç erkeklerde sıktır. Üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra 5-6 gün süren makroskopik ve bunu izleyen uzun süreli mikroskopik hematüri atakları vardır. IgA içeren immunkomplekslerin

yol açtığı bir immunkompleks nefritidir. Olguların yarısında serumda IgA düzeyi artmıştır.

b) Bel ağrısı-hematüri sendromu: Çoğu kez oral kontraseptif kullanan kadınlarda ortaya çıkan bir hastalıktır. Tekrarlayan hematüri atakları ile birlikte tek veya iki taraflı bel ağrısı vardır. Böbrek biyopsisinde, glomeruller ışık mikroskopisi ile normal görünür; immunofloresan incelemede ise çoğu kez C_3 depolanması vardır. Prognoz iyidir.

c) Maraton koşucularının hematürisi: Bir haftada 15 km den fazla koşan atletlerde görülür. Hematüri ile birlikte suprapubik ve perineal rahatsızlık hissi vardır. Bazen pıhtı koliği görülebilir. Yakınmalar dinlenmekle geçer. Bu hastalarda hematüri sırasında yapılan sistoskopide, mesanede kapiler konjesyon ve ekimozlar görülür. Koşu sırasında kısmen dolu olan mesanenin ileri geri hareketi ile hematürinin ortaya çıktığı düşünülmektedir. Boş mesane ile koşulursa, kanama ya hiç görülmez ya da hafif olur.

d) Benign rekürran hematüri: Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülen ve klinik belirtileri IgA nefropatisine benzeyen bir hastalıktır. Ancak, söz konusu hastalığın aksine, makroskopik hematüri çok nadirdir. Mikroskopik hematüri ise, sürekli olarak vardır. Bazen aynı ailede, birden fazla kimsede görülür. Işık mikroskopu ile yapılan incelemede, hastaların hemen hepsinde glomeruller normal bulunur. Elektron mikroskopik incelemede ise olguların yaklaşık yarısında bazal membranın inceldiği dikkati çeker (ince bazal membran hastalığı). Bu biyopsi örnekleri immunofloresan teknikle boyanırsa bazen mesangial C_3 depolanması da saptanır. Alport sendromu ile karışabilir. Ayırıcı tanı için odiyogram yapılması gereklidir. Alport sendromu ilerleyici olduğu halde ince bazal membran hastalığında prognoz iyidir ve tedavi gerekmez.

e) Diğer benign hematüriler: Sayılanların dışında, bazı hastalarda zaman zaman veya sürekli hematüri atakları vardır. Başka bir yapısal defekt veya laboratuar bozukluğu yoktur. Böbreklerin histolojik incelenmesi tamamen normaldir. Bu hastaların prognozu iyidir.

b. Sekonder Glomeruler Hastalıklar

Böbrek dışındaki doku veya organların hastalığına bağlı olarak, glomerullerde değişik lezyonların ortaya çıkması sekonder glomeruler hastalıklar başlığı altında incelenir. Burada, bazen primer hastalığın, bazen ise böbrek tutulmasının bulguları ön plandadır. Başlıca sekonder glomeruler hastalıklar şunlardır:

1. Müllisistem Hastalıkları

Henoch-Schönlein purpurası: Nontrombositopenik purpura, artralji, karın ağrısı ve glomerulonefritle karakterize bir hastalıktır. Olguların yaklaşık

%30 unda böbrek tutulması vardır. Hematüri makroskopik veya mikroskopik olabilir. Prognoz çocuklarda iyi olduğu halde erişkinlerde ağırdır.

Sistemik lupus eritematosus: Lupuslu hastalarda %90 a kadar varan oranlarda, böbrek tutulmasına ait klinik belirtiler görülür. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı bir sınıflamaya göre, bu hastalardaki böbrek lezyonları 5 evreye ayrılmıştır: 1. Normal böbrekler, 2. Minimal veya mesangial lupus nefriti, 3. Fokal proliferatif lupus nefriti, 4. Diffüz proliferatif lupus nefriti ve 5. Membranöz lupus nefriti.

Diffüz proliferatif lupus nefritinde en sık olmak üzere, bu hastalarda çoğu kez mikroskopik, seyrek olarak da makroskopik hematüri görülür.

Poliarteritis nodosa: Olguların tamamına yakınında böbrek tutulması vardır. Fokal proliferatif glomerulonefritten, yarımay oluşumu gösteren glomerulonefrite kadar değişen derecelerde histopatolojik lezyonlar saptanır. Genç bir erkek hastada karın ağrısı, hipertansiyon ve böbrek hastalığına ait bulgular varsa, öncelikle poliarteritis nodosa düşünülmelidir. Makroskopik hematüri sıktır.

Goodpasture sendromu,

Hemolitik üremik sendrom ve

Trombotik trombositopenik purpura

gibi hastalıkların seyrinde de hematüri görülebilir.

2. Heredofamilyal Hastalıklar

Alport sendromu: Otozomal dominan veya X e bağlı geçiş gösteren, sensoriyonöral sağırlık, oftalmolojik bulgular ve herediter nefritle karakterize bir hastalıktır. Tekrarlayan makroskopik veya mikroskopik hematüri atakları hastalığın en sık rastlanılan bulgusudur. Hematüri, egzersiz veya üst solunum yolu infeksiyonları sırasında artar; bu sırada bazı olgularda boşluk ağrısı veya karında rahatsızlık hissi de ortaya çıkabilir.

Orak hücre hastalığı: Orak hücre hastalığında böbrek tutulmasının ana belirtisi tekrarlayan hematüri ataklarıdır. Medulladaki hipertonisite ve hipoksi, oraklaşmayı artırmakta, sonuçta ortaya çıkan dolaşım bozukluğu medüller iskemiye neden olmaktadır. Hematürinin bu iskemiye sekonder olduğu düşünülmektedir.

Nail-patella sendromu: Distrofik tırnaklar, bir veya her iki patellanın yokluğu, dirsek eklemlerinde deformite, ilyak kemiklerde boynuza benzer çıkıntılar ve herediter nefritle giden bu hastalıkta en önemli idrar bulgularından biri mikroskopik hematüridir. Prognozu iyidir.

Fabry hastalığı: X e bağlı olarak geçen bir glikosfingolipid metabolizması bozukluğudur. Bu madde değişik dokularda birikir. Angiokeratomalar, ko-

roner ve serebral iskemi semptomları ve görme bozukluğu mevcuttur. Hematüri hemen her zaman mikroskopiktir.

3. Diğer Sekonder Glomeruler Hastalıklar

İnfeksiyöz hastalıklar, karaciğer hastalıkları, neoplaziler gibi değişik sistemik hastalıklar sırasında böbrek tutulması da varsa, hematüri görülebilir; ancak genellikle geri plandadır.

c. Böbrek Tüberkülozu

Ekstrapulmoner tüberkülozların yaklaşık %20 sini oluşturur. Böbrek tüberkülozlu hastaların yarısında akciğer tüberkülozu öyküsü vardır. Akciğer veya diğer organ tüberkülozlarından basillemi olması sonucunda mikobakteriler böbreğe yerleşir.

Patolojik incelemede, kortekste ve jukstameduller bölgede küçük granülomlar saptanır. Bunlar iyileşir veya ilerleyerek kazeöz nekroz alanları ve kavitasyonlar ile sonuçlanır. Bu dönemde makroskopik hematüri görülür. İnisyal lezyonlar bilateral olduğu halde, klinikte belirgin hale gelen renal tüberküloz çoğu kez ünilateraldir. Basillerin alt üriner sisteme yayılmasıyla, böbrek pelvisi, üreter ve mesane tübekülozu da ortaya çıkabilir.

Klinikte boşluk ağrısı, bazen inatçı hipertansiyon, makroskopik hematüri, dizüri ve piyüri görülür. Genç bir hastada subfebril ateş, sistizm belirtileri, steril piyüri ve nedeni bulunamayan hematüri varsa böbrek veya mesane tüberkülozunu düşünmelidir. Böbrek tüberkülozlu hastalarda prostatta, vesikula seminalislerde ve epididimde tüberküloz lezyonları saptanabilir. İdrarda mycobacterium tuberculosis çıkışı intermittan olabilir; bu nedenle kültür için en az 3 gün arka arkaya idrar örneği göndermelidir.

Radyolojik incelemede böbrek parenkimasının kalsifikasyonu ve ilerlemiş olgularda, papillalarda kavite oluşumu görülür. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide kavemler saptanabilir. Erken dönemde tanı konulabilirse, tedaviden çok iyi sonuçlar alınır.

B. VASKÜLER VE TÜBÜLOİNTERSTİSYEL HASTALIKLAR

Vasküler Hastalıklar

Renal arter trombozu ve embolisi: Renal arter trombozu ve embolisine bağlı komplet vasküler obstrüksiyonlar böbrek infarktüsü ile sonuçlanır. Şiddetli lomber ağrı yanında, sıklıkla makroskopik, bazen de mikroskopik hematüri görülür.

Malign hipertansiyon: Bu hastalıkta diyastolik kan basıncının 130 mmHg dan yüksek bulunması, fundusta papilla ödemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu yanında, çoğu kez mikroskopik olan hematüriye de rastlanır.

Mültisistemik hastalıklar başlığı altında kaydedilmiş olan vaskülitik sendromlar'ın seyrinde de, hem makroskopik hem de mikroskopik hematüri atakları görülebilir.

Kistik Böbrek Hastalıkları

Polikistik böbrek hastalığı: Hematüri çok sıktır. Makroskopik hematüri olguların, hiç değilse %40-50 sinde, mikroskopik hematüri ise hemen hepsinde görülür. Her iki tür hematüri de genellikle intermittandır; travmalara bağlı veya spontan olarak ortaya çıkar. Uzun süren hematüriler anemiyi daha fazla derinleştirir.

Medüller süngер böbrek: Olguların yaklaşık %30 unda hematüri vardır. Genişlemiş toplayıcı kanallar içinde oluşan taşlar hematüri yanında renal koliğe ve infeksiyona da yol açabilir.

Medüller kistik hastalık: Hematüri , genellikle nadir olmakla birlikte, bazen görülebilir.

Böbreğin basit kistleri: En sık rastlanılan, ancak klinik önemi en az olan kistlerdir. Bu tür kistlerde nadiren malign dejeneresans ortaya çıkabilir. Travma sonrasında veya spontan olarak hematüri atakları görülür.

Papiller Nekroz

Diyabetik nefropati, orak hücreli anemi, aşırı analjezik kullanımı ve üriner obstrüksiyon sırasında ortaya çıkan bir komplikasyondur. Şiddetli lomber ağrı, ateş, oligüri ve böbrek fonksiyonlarında ani bozukluk yanında makroskopik veya mikroskopik hematüri de sıktır. Prognoz, olayın unilateral veya bilateral oluşuna ve nekroza uğrayan papillanın sayısına göre değişir.

Akut Allerjik İnterstisyel Nefrit

Bu hastalığın seyrinde makroskopik hematüriye çok sık rastlanır ve eritrosit silindirleri görülebilir. Akut böbrek yetersizliği ve söz konusu idrar bulguları, hastalığın çoğu kez akut glomerulonefrit ile karışmasına neden olur.

Akut Piyelonefrit

Nadiren hematüri nedeni olabilir. Makroskopik hematüri saptanması durumunda taş, tümör veya başka bir hematüri nedeni ayrıca araştırılmalıdır.

Neoplastik Hastalıklar

Orta ve ileri yaşlı kimselerde ağrısız hematüri ile karşılaşınca böbrek veya mesane kanseri'ni düşünmelidir. Bu hastalarda ara sıra pıhtı koliğine bağlı şiddetli ağrılar da görülebilir.

Böbrek kanserinin tipik triadı hematüri, lomber ağrı ve palpabl kütledir. Söz konusu semptomlar, olguların ancak %10 unda vardır. Bazen ateş, sedi-

mentasyon yüksekliği, anemi, zayıflama gibi sistemik belirtiler ve bu (hastalarda oldukça sık görülen) paraneoplastik sendroma ait değişik bulgular da saptanabilir (Bkz. "Büyümüş Böbrek"). Böbrek kanserindeki makroskopik hematüri sürekli veya intermittan olabilir; tümörün toplayıcı sistemi invaze etmesine bağlıdır. Az sayıda olguda hematüri hiç görülmeyebilir.

Böbrek pelvisi kanseri, çocuklarda sık görülen nefroblastoma ve selim böbrek tümörleri (adenom, hemanjiom vb.) de hematüri nedeni olabilir.

C. TRAVMA

Böbrek biyopsilerinde, kesici ve delici yaralanmalarda, lomber bölgeye gelen künt travmalarda ve büyük patlamalarda (herhangi bir yaralanma olmaksızın) böbrek lezyonları oluşabilir. Hematüri makroskopik veya mikroskopiktir. Böbreğin ağrılı bir şekilde büyümesi, kanın perinefrik aralığa sızdığını ve cerrahi girişimin gerekliliğini gösterir.

2. BOŞALTICI SİSTEM HASTALIKLARI

A. BÖBREK PELVİSİ HASTALIKLARI

Böbrek Taşları

Böbrek taşları toplumun %1 ile %5 inde görülür. Bir kez taş saptanan hastada nüks oranı %50 ile %80 arasında değişir.

Böbrek taşı (*nefrolitiasis*), nefrokalsinozis ile karıştırılmamalıdır. Nefrokalsinoziste böbrek parenkiminin kalsifikasyonu söz konusudur.

Böbrek taşlarının tipleri: Beş tip taş vardır. Bunlar: 1) Kalsiyum taşları, 2) Magnezyum amonyum fosfat (struvite) taşları, 3) Ürik asid taşları, 4) Sistin taşları ve 5) Ksantin taşlarıdır.

1. Kalsiyum Taşları

Böbrek taşlarının %80 ile %95 i kalsiyum içerir. Kalsiyumlu taşlar başlıca iki şekilde bulunur. 1) Kalsiyum okzalat taşları, 2) Kalsiyum fosfat taşları. Her iki taş tipinde de idrarla atılan kasiyum miktarının fazla olması (hiperkalsiüri), çok sık rastlanılan bir bulgudur. İdrarla atılan okzalatın fazla olması (hiperoksalüri) kalsiyum okzalat taşlarının oluşumunda, fosfatların fazla olması da kalsiyum fosfat taşlarının oluşumunda önemli rol oynar. Kalsiyum taşlarının ortaya çıkmasına yol açan başlıca faktörler şunlardır:

1) Hiperkalsiüri: Bir günde idrarla atılan kalsiyum miktarının kg başına 4 mg dan fazla olmasına hiperkalsiüri denir. Hiperkalsiüri değişik nedenlere bağlı olarak görülür:

a. *Absorptif hiperkalsiüri:* Burada, bağırsaktan kalsiyum emilimi artmıştır. Böylece hiperkalsemi gelişir ve serum parathormon düzeyi düşer. Hem serum parathormon düzeyinin azalması hem de hiperkalseminin kendisi hi-

perkalsiüriye yol açar. Bağırsaktan emilim fazla olduğu halde, idrarla kayıp da fazla olduğu için serum kalsiyum düzeyi normaldir. Absorptif hiperkalsiüri çoğu kez idyopatiktir. D hipervitaminozu, yüksek kalsiyum içeren besinlerin alınması ve sarkoidozda da absorptif hiperkalsiüri görülebilir.

b. Renal hiperkalsiüri: İdrardaki kalsiyum, tubuluslar tarafından emilememektedir; nedeni bilinmez. Hiperkalsiüri, hipokalsemiye yol açar. Parathormonun salgılanması uyarılır (sekonder hiperparatiroidi). Buna bağlı olarak böbrekte 1,25-dihidroksikolekalsiferol yapımı artar. Artmış aktif D vitamini, bağırsaktan daha çok kalsiyum emilimine neden olur. Böylece serum kalsiyumu normale döner. Ancak idrarla olan kayıptan dolayı kan kalsiyumu tekrar düşer ve bu fasit daire sürer gider.

c. Rezorptif hiperkalsiüri: Primer olay serum parathormon düzeyinin artışıdır. Hiperparatiroidiye bağlı olarak kemik rezorpsiyonu artar, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ortaya çıkar. Yüksek parathormon düzeyi, ayrıca aktif D vitamini sentezini uyarır, bağırsaktan kalsiyum emiliminin artışına bağlı olarak, serum kalsiyum düzeyi daha fazla yükselir. Bu durum da hiperkalsiüriye katkıda bulunur. Rezorptif hiperkalsiüriye neden olan başlıca durumlar: Primer hiperparatiroidi, tireotoksikoz, mültipl miyelom, metastatik kemik tümörleri, immobilizasyon ve Cushing sendromudur.

2) Hiperürikozüri: Kalsiyum taşı bulunan olguların yaklaşık 1/4 ünde hiperürikozüri vardır. Bir günde idrarla atılan ürik asid miktarı 800 mg dan fazladır. Hiperürikozürinin nedeni purinden zengin diyetle beslenmedir. Bu tür taşların oluşumunda heterojen enükleasyon önemli rol oynar.

3) Renal tubuler asidoz: Distal renal tubuler asidozda kalsiyum fosfat taşları sıktır. Nedenleri, asidozun yol açtığı hiperkalsemiye bağlı hiperkalsiüri, yine asidozun neden olduğu hiperfosfatüri ile hipositratüri ve idrarın alkali olmasıdır.

4) İdyopatik kalsiyum taşları: Kalsiyum taşı olan hastaların %20 sinde herhangi bir neden saptanamaz. Serum ve idrar kalsiyum düzeyleri normal sınırlardadır.

5) Hiperokzalüri: Okzalat, böbrek taşlarının kalsiyumdan sonra en sık rastlanılan ikinci elemanıdır. İdrarla bir günde 60 mg dan fazla okzalat atılmasına hiperokzalüri denir. Hiperoksalüri ile birlikte hiperkalsiüri de varsa taş oluşması çok kolaylaşır. Hiperokzalürinin başlıca nedenleri şunlardır:

a. Primer hiperokzalüri: Otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. İki ayrı genetik tipi vardır. Her iki tipte de böbrekte tekrarlayan kalsiyum okzalat taşları, ilerleyici böbrek yetersizliği ve birçok organda kalsiyum okzalat birikimi (oksalozis) görülür. Değişik organ komplikasyonları sıktır. Prognoz kötüdür.

b. Enterik hiperokzalüri: Okzalat içeren yiyecekleri (lahana, ıspanak, çilek, domates, çikolata) çok yiyenlerde veya çok fazla askorbik asid alanlarda

görülür. Ayrıca, yağ malabsorbsiyonuna neden olan durumlarda diyetteki kalsiyum, okzalatla çökeceği yerde yağ asidlerine bağlanır. Serbest kalan okzalat da bağırsaktan emilir. Kan okzalat düzeyinin artması hiperoksalüri ile sonuçlanır.

c. *Diğer nedenler*: Antifriz olarak kullanılan etilen glikol ve anestetik bir ajan olan metoksifloran toksisitelerinde bu maddelerin organizmadaki son ürünü olan okzalat artar. Hiperokzalüri görülür. Piridoksin yetersizliği de hiperokzalüriye yol açabilir.

İdrar sedimentinde kalsiyum okzalat kristallerinin görülmesi mutlaka hiperokzalüriyi göstermez. Bu kristaller sağlıklı insanlarda da sık olarak bulunur.

2. Magnezyum Amonyum Fosfat (Struvite) Taşları

Struvite, böbrek taşlarının %10-15 ini oluşturur. Üreaz enzimi içeren organizmaların yol açtığı üriner infeksiyonlar, magnezyum amonyum fosfat ve kalsiyum fosfat taşlarına neden olur. Bu enzim, üreyi amonyak ve karbondiokside parçalar. Amonyağın hidrolize olmasıyla, amonyum ve hidroksil iyonları meydana gelir. Hidroksil iyonlarıyla oluşan alkali ortam, fosfatın disosiasyonunu artırır; daha fazla trifosfat iyonu açığa çıkar. Ayrıca, struvitin çözünürlüğü de alkali ortamda azalacağı için taşlar kolaylıkla oluşur.

Struvite taşlarına en çok yol açan infeksiyöz ajanlar proteus, providencia, klebsiella, serratia ve enterobakterdir.

Bu taşlar çok çabuk büyür. Sıklıkla böbrek pelvisini doldurur (geyik boynuzu taşları, koraliform taşlar). Klinikte çoğu kez sessiz olduğu halde bazen şiddetli hematürilere yol açabilir.

3. Ürik asid Taşları

Böbrek taşlarının %5 ile %10 unu oluşturur. Küçük, sarı kahverenklidir ve kolay parçalanır. Radyoopak olmadıkları için direkt grafilerde görülmez, ancak ürografide dolum defekti şeklinde veya ultrasonografik olarak fark edilir. Bazen geyik boynuzu taşı şeklinde olabilir.

Ürik asid, pH sı 5.5 dan düşük olan idrarda çöker. İdrar pH sı artarsa ürik asid Na ürata dönüşür. Bu tuzun erime yeteneği daha fazladır ve taş oluşumuna yol açmaz. Ürik asid taşları gut hastalığı, miyeloproliferatif hastalıklar, Lesch-Nyhan sendromu ve ileri dezhidratasyon sırasında görülür. Bazı olgularda ise, sayılan nedenler saptanamaz. Bu durumda idyopatik ürik asid taşlarından bahsedilir.

4. Sistin Taşları

Tüm taşların %1 inden azını oluşturur. Sistinüri sırasında görülür.

5. Ksantin Taşları

Çok nadirdir. Konjenital bir hastalık olan ksantin oksidaz yetersizliğinde ortaya çıkar.

Böbrek taşlarının patogenezi: Böbrek taşları, aşırı doymuş idrardaki bir nidus (çekirdek)'in kristalleşmesi, giderek büyümesi ve diğer niduslar ile birleşmesi sonucunda ortaya çıkar. Sağlıklı bir insanın idrarında bulunan kalsiyum, okzalat ve fosfat kristallerinin 1-2 litre distile suda çözülmesi mümkün değildir. Normal şartlarda bu kristallerin çökmesi beklenir. Her insanda çökme olmaması ve taş görülmemesinin nedeni, idrarda kristalizasyonu ve çökmeleri önleyen bazı inhibitör maddelerin varlığıdır. Yapılan araştırmalara göre, idrarda pirofosfat, sitrat, magnezyum, glikozaminoglikan ve glikoproteinler gibi bazı organik makromoleküller mevcuttur. Bu maddeler kristallerin çözünürlüğünü artırmakta ve aşırı yoğunluk halinde bile çökmelerini önlemektedir.

Taş oluşumunun etyopatogenezinde rol alan başlıca faktörler şunlardır:

1. Süpersatürasyon: İdrarın çok konsantre olması, taşa neden olan kalsiyum okzalat ve ürik asid gibi maddelerin fazla miktarda atılması veya idrar pH sında ortaya çıkan değişiklikler (asid pH ürik asidin, alkali pH kalsiyum fosfat ve magnezyum amonyum fosfatın satürasyonunu artırır) süpersatürasyona neden olur.

2. İnhibitör maddelerin eksikliği: Yukarıda bahsedilen inhibitör maddelerin eksikliği taş oluşmasına yol açar.

3. Staz: İdrar akımıyla sürüklenerek atılan kristaller, üriner obstrüksiyon ve staz durumunda daha kolay çöker.

4. Üriner infeksiyon: Özellikle struvite taşlarının oluşumunda önemli rol oynar.

5. Heterojen nükleasyon: Onceden oluşmuş bir kristal nüve, başka yapıdaki kristallerin çökmesine yol açabilir. Pek çok taş değişik tipteki kristalleri aynı anda içerir. Örneğin kalsiyum okzalat kristalleri, ürik asid veya sodyum hidrojen ürat kristalleri üzerinde büyür.

Böbrek taşlarında klinik bulgular ve tanı: Kalikslerde bulunan hareketsiz taşlar genellikle asemptomatiktir. Bazen künt bir lomber ağrı nedeni olsalar bile, çoğu kez ultrasonografik veya radyolojik incelemede rastlantı sonucunda fark edilir. Pelvisi dolduran koraliform (geyik boynuzu şeklindeki) taşlar da genellikle asemptomatiktir. Bu taşlar hidronefroz ve piyonefroza yol açarak, böbreklerde irreversibl fonksiyon kaybına neden olabilir.

Eğer taşlar hareket eder ve üreteropelvik açıda veya üreter darlıklarından herhangi birinde takılırsa, şiddetli kolik ortaya çıkar. Ağrı üreter trajesi boyunça kasığa, erkeklerde skrotuma, kadınlarda labialara yayılır. Bu sırada çoğu kez bulantı ve kusma da vardır.

Hastalardaki hematüri makroskopik veya mikroskopik olabilir; antikoagülan kullananlarda kanama daha şiddetlidir. Böbrek taşına bağlı hematüriler tekrarlayıcıdır. Çoğu kez ailede taş öyküsü vardır.

Ürolithiasisi bulunan olgularda fizik muayenede kaba perküsyon ile lomber hassasiyet saptanır. Bunun dışında önemli bir bulgu yoktur. Hastaların idrar sedimentinde kristal görülmesi şart değildir. Kristalüri bulunması da mutlaka taş varlığı anlamına gelmez.

Üriner sistem taşlarının tanısı en kolay ve güvenli bir şekilde ultrasonografi ile konur. Bu imkan bulunamadığı zaman, düz üriner sistem grafisi veya ürografi de taş tanısının konulmasına yardım eder. Kalsiyumlu taşlar düz grafilerde görülebilir; nonopak (ürik asid, sistin, struvite ve ksantin) taşlar ise, ürografilerde dolum defekti olarak görüntü verir.

Üriner sistem taşları, obstrüktif üropatiye, üriner sistem infeksiyonlarına ve kronik tahriş ile, nadir de olsa, tümöral gelişimlere yol açabilen önemli bir morbidite nedenidir.

Böbrek Pelvisi Tümörleri

Böbrek pelvisindeki habis tümörlerin %90 ından fazlası, değişici epitel hücreli kanserlerdir. Yassı epitel hücreli kanserlere çok daha az rastlanır. Her ikisine bağlı olarak makroskopik veya mikroskopik hematüri görülebilir.

Hidronefroz

Hidronefroz sırasında, altta yatan nedene göre değişmek üzere, çoğu kez mikroskopik bazen de makroskopik hematüri görülür.

B. ÜRETER HASTALIKLARI

Üreter Taşları

Pelvis taşlarının üretere düşmesi sonucunda ortaya çıkar. Taşlar üreter içinden geçerken darlıklardan herhangi birine (en çok alt darlığa) takılabilir. Bu durumda taşın atılabilmesi için ortaya çıkan yoğun üreter kontraksiyonları çok şiddetli kolik tarzında ağrıya, bulantı ve kusmaya yol açar. Makroskopik veya mikroskopik hematüri görülür.

Taş, tam tıkanıklığa neden olursa o taraf böbreğinde fonksiyon durur. Ürografide süzme görülmez. Sadece nefrogram (böbreğin daha opak görülmesi) fazı saptanır. Parsiyel obstrüksiyona yol açan taşlarda, taşın üstündeki üreter bölümü genişler. Tıkanıklığın uzun sürmesi halinde pelviektazi, kaliektazi ve hidronefroz gelişir.

Üreterde parsiyel veya komplet obstrüksiyon yapan taşların tedavi edilmemesi durumunda, o taraf böbreğinde dönüşümsüz fonksiyon kaybı ortaya çıkar.

Üreter Tümörleri

Üreter papillomu ve üreterin değişici epitel hücreli kanseri: Her iki tip tümöre de çok sık rastlanmaz. Bu tümörler, obstrüktif üropati yanında mikroskopik ve makroskopik hematüriye yol açabilir.

C. MESANE HASTALIKLARI

Sistitler

Nonspesifik ajanlara bağlı akut ve kronik sistitlerde miksiyon bozuklukları ile birlikte hematüri sık görülür. Cyclophosphamide kullanımında rastlanılan akut hemorajik sistit de ön planda makroskopik hematüri vardır. Sistoskopide mesanede ülserasyonlar saptanır.

Mesane Tüberkülozu

Çoğu kez böbrek tüberkülozunu izleyerek oluşur. Basillerin idrar ile mesaneye inmesi sonucunda ortaya çıkar. Hastalar genellikle gençtir. Makroskopik veya mikroskopik hematüri ile birlikte disüri, pollakiüri ve steril piyüri görülür. Tedaviye dirençli sistizm şikayetlerinde, sabah idrarından alınan örnekleri en azından 3 gün arka arkaya, Löwenstein besiyerine ekmelidir. Tanıda sistoskopi ve mesane biyopsisi de yarar sağlar.

Mesane Tümörleri

Üriner sistemi döşeyen değişici epitel hücreleri (veya ürotelyum)'un tümü karsinojenik faktörlere çok sık maruz kalır. Bu nedenle, üroteliyal neoplazmalar mültisentrik olarak başlayabilir. Boşaltıcı sistemden kaynaklanan tümörler içinde, mesaneden çıkanlar ilk sırada yer alır. Bunu böbrek pelvisi, üreter ve üretra tümörleri izler.

Mesane tümörleri 4 evrede incelenir. Evre I de papillom, evre IV de ise mesane kanseri söz konusudur. İkinci ve üçüncü evrelerde giderek artan anaplazi vardır.

Mesane papillomu: Mesanenin sağım tümörüdür. Ancak, bu tür bir tarif yanıltıcı olabilir, çünkü papillomların yarıdan fazlasında residivler görülür; %75 i 2 ile 4 yıl içinde malignite kazanır. Biyopsi ile alınan parçanın histolojik incelemesine de güvenmemelidir; çünkü yüzeysel alınan parça benign olduğu halde, derindeki kısımlarda malign dejenerasans başlamış olabilir.

Mesanenin değişici epitel hücreli kanseri: Erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. Hastalık çoğu kez 40 yaşın üstünde görülür. Anilinli boya ve kauçuk sanayiinde çalışanlarda, sigara içenlerde, tekrarlayan üriner sistem taş ve infeksiyon hastalığı olanlarda daha sıktır.

Klinikte en sık rastlanılan semptom, olguların %75 inde görülen makroskopik veya mikroskopik, sürekli veya intermitan hematüridir. Elli yaşın üze-

rindeki erkeklerde gözlenen ağrısız hematüride böbrek veya mesane kanseri mutlaka düşünülmelidir. Bu hastalarda pollakiüri ve dizüri de sıktır. İleri evrelerde üreteral obstrüksiyon semptomları ve metastazlara ait belirtiler ortaya çıkar.

Tanıda radyolojik incelemeler yararlıdır. Mesanede dolum defekti dışında, ünilateral veya bilateral üreteral obstrüksiyon ve hidronefroz görülebilir. Sistoskopik inceleme ile tümörün saptanması ve biyopsi alınması kesin tanıyı koydurur. Mesane yıkantı suyunun sitolojik incelemesi de tanıda yararlı olabilir.

Mesanenin yassı epitel hücreli kanseri: Nadirdir. Schistosoma haematobium infeksiyonu ve cyclophosphamide uygulaması predispozan nedenlerdir. Prognozu kötüdür.

Mesane Taşları

Taş, mesaneye böbreklerden gelir veya mesanenin içinde oluşur. Organik obstrüksiyona neden olan durumlarda, nörojenik mesanede, üreaz (+) ajanların yol açtığı sistitlerde taş oluşumu daha sıktır.

Mesane taşlı hastalarda dizüri, pollakiüri, miksiyon sırasında idrarın anlden kesilmesi, makroskopik veya mikroskopik hematüri görülebilir. Radyoopak taşlar direkt grafilerde saptanır. Nonopak taşların tanısında sistografi ve mesane ultrasonografisi yararlıdır.

Diğer Mesane Hastalıkları

Mesane hemanjiomu, radyasyon sistiti ve mesane varisi gibi durumlarda ve aşırı miktarda idrar retansiyonu bulunan mesanenin kateterle birden boşaltılması halinde hematüriler görülebilir.

D. PROSTAT HASTALIKLARI

Prostat hiperplazisi, kanseri ve prostatitler, makroskopik veya mikroskopik hematüri nedeni olabilir. Bu konularda "Miksiyon Bozuklukları" bölümünde bilgi verilmiştir.

E. ÜRETRA HASTALIKLARI

Üretra hastalıklarında genellikle inisiyal hematüri bulunur. Bazen, miksiyon yapılmadan da külota kan damlayabilir.

Üretritler

Gonokoksik ve nongonokoksik üretritlerde üretral akıntı, peniste kaşıntı, idrar yaparken ağrı ile birlikte hematüri görülebilir.

Üretra Taşları

Üst üriner sistemdeki taşların üretraya düşmesi ile ortaya çıkar. Miksiyon

sırasında dışarıya atılabilir veya üretrada sıkışarak mutlak anüriye ve şiddetli ağrıya neden olabilir.

Üretra Tümörleri

Üretra papillomu ve değişici epitel hücreli kanseri'nde hematüri görülebilir. Bazen, tümör çevre dokuya infiltre olur. Tanı üretroskopi ve biyopsi ile konur.

Üretrada Yabancı Cisimler

Kaza veya mastürbasyon sonucunda görülür. Nadir bir hematüri nedenidir

HEMOGLOBİNÜRİLER

Hemoliz sırasında parçalanmış eritrositlerden açığa çıkan hemoglobin, plazmada bulunan haptoglobine (bir alfa-2 globulin) bağlanır. Molekül ağırlığının büyüklüğünden dolayı, bu kompleks glomerullerden süzülerek idrara geçemez, retiküloendotelyal sisteme gider ve orada bilirubine dönüşür. Normalde, plazmada bulunan serbest hemoglobin miktarı 0.6 mg/dL yi geçmez. Kısa bir sürede oluşan fazla miktardaki intravasküler hemolizde, plazmadaki serbest hemoglobin, haptoglobinin bağlayabileceği düzeyi aşar. Haptoglobin tamamen doyduğu ve yenisinin yapılması da zaman alacağı için, açıkta kalan serbest hemoglobin glomerullerden süzülerek filtrata geçer.

Hemoglobinüri bir kez başladıktan sonra, hiç değilse 3 ile 6 gün devam eder. Çünkü, karaciğerde yeni haptoglobinin yapılabilmesi için bu kadar sürenin geçmesi gereklidir. Glomeruler filtrata süzülen bu hemoglobin tubuluslar tarafından geri emilir. Globin amino asidlere; hem, bilirubine katabolize olur. Ancak tubulusların geri emme kapasitesi aşılınca, hemoglobin idrarla çıkmaya başlar (*hemoglobinüri*).

Hemoglobinürik idrarın rengi pembeden siyaha kadar değişebilir. Bu durum, parlak kırmızı renkli oksihemoglobinin veya koyu kahverenkli methemoglobinin oluşmasına bağlıdır. Alkali idrarda oksihemoglobin, asid idrarda ise methemoglobin daha fazla meydana gelir.

Hemoglobinürili idrar santrifüje edildiğinde rengi değişmez. Sedimentte eritrosit ya hiç yoktur veya çok azdır. Spektroskopta oksihemoglobine ve methemoglobine ait absorbsiyon bantları vardır. Ayrıca, kağıt indikatörlerle veya benzidin deneyi ile hemoglobinüri saptanır.

Hemoglobinürinin başlıca nedenleri şunlardır:

Akut hemoglobinüri: Yanlış kan transfüzyonu, favizm, paroksismal soğuk hemoglobinürisi, yürüme hemoglobinürisi, yılan ve örümcek sokmaları, ilaçlara, infeksiyonlara (malarya, gazlı gangren) ve yanıklara bağlı hemolitik anemiler, hemolitik üremik sendrom.

Kronik hemoglobinüri: Paroksismal noktürnal hemoglobinüri, kardiyak hemolitik anemi ve soğuk aglutinin hastalığı.

Akut hemoglobinürinin en sık yol açtığı böbrek lezyonu akut tubuler nekrozdur. Bu konu hakkında "Oligüriler, Anüriler ve Üremik Sendrom" bölümünde bilgi verilmiştir.

MİYOGLOBİNÜRİLER

Miyoglobin çizgili ve düz kaslarda bulunan, demir içeren ve oksijen bağlayıcı özelliği olan bir proteindir. Plazmada bulunan bir a-2 globuline zayıf olarak bağlanır. Plazmanın miyoglobin bağlayabilme kapasitesi 20 mg/dL dir. Değişik nedenlere bağlı olarak plazmadaki miyoglobinin miktarı çok artınca, a-2 globulinin bağlayabilme kapasitesi aşılır: serbest miyoglobin fraksiyonu idrarla atılmaya başlar (miyoglobinüri). Savaşlar, doğal afetler ve kazalar sırasında büyük kas grupları ezilince ortaya çıkan miyoglobinüri akut böbrek yetersizliğine neden olur (***crush sendromu***). Ancak, bazen çok küçük travmalardan sonra veya kasın enerji üretim ve tüketim dengesinin bozulması halinde de miyoglobinüri ve akut tubuler nekroz görülebilir (Bkz. Oligüriler, Anüriler ve Üremik Sendrom').

Miyoglobin içeren idrar makroskopik olarak hemoglobinürik idrara benzer. Spektrofotometre ile incelenirse her iki durum birbirinden ayırt edilebilir.

İDRARDAKİ DİĞER RENK DEĞİŞİKLİKLERİ

Pek çok nedene bağlı olarak. idrarda renk değişiklikleri ortaya çıkar. Değişik idrar renklerinde ne tür olasılıkların söz konusu olduğu aşağıda özetlenmiştir:

1. Pembe-kırmızı-kavuniçi renk: Üratüri, porfirinüri, serratia marsescens infeksiyonu ve değişik türdeki ilaçların (analjezik: Antipyrine, phenazoprydine; antikoagülanlar: Phenindione, warfarin; antikonvülzanlar: Phenytoin, phensuximide; laksatifler: Phenolphthalein, senna; psikotrop ilaçlar: Sulfonal, phenothiazine, antibiyotikler: Rifampicin, azosulfisoxazole; diğer: Azathioprine, deferoxamine, mesylate, doxorubicin) ve yiyeceklerin (pancar, böğürtlen, kırmızı biber) kullanımı.

Phenolphthalein ve sennanın idrara verdiği renkler idrar asidleştirilince kaybolur; pancar ve böğürtlenin verdiği kırmızı renk ise NaOH eklenmesi ile sarıya döner.

2. Mavi-yeşil renk: Metilen mavisi, amitriptyline, indomethacin, riboflavin kullanımı, pseudomonas infeksiyonu.

3. Sarı-kahverengi renk: Bilirubinüri, B vitaminleri kullanımı.

4. Süt gibi beyaz renk: Şilüri (travmaya. neoplazilere ve gebeliğe bağlı).

5.Kahverengi-gri-siyah renk: Değişik ilaçların (antibiyotikler: nitrofu-

rantoin, metronidazole, chloroquine; antihipertansifler: Methyldopa; analjezikler: Phenacetin, salisilatlar; antiparkinsoniyen: Levodopa; adale gevşeticiler: Methocarbamol; diğer ilaçlar: Crezol, phenol, demir sorbitol sitrat) kullanımı, melaninüri ve alkaptonüri.

Melaninüri: Melanosarkom olgularında idrarla atılan fazla miktardaki melanojen bekledikçe oksitlenir ve melanine döner. Kaptaki idrar yüzeyden derine doğru siyahlaşır. Pseudomonas infeksiyonlarında da idrarla melanojen atılabilir ve idrar toplanan kapta zamanla melanine dönüşür[1].

Alkaptonüri: Homogentizik asid oksidaz enzimi noksanlığına bağlı, otösomal resesif geçiş gösteren, nadir bir hastalıktır. Kıkırdaklarda siyahlaşma (ochronosis) ile birlikte, zamanla belkemiğinde ve büyük eklemlerde dejeneratif değişiklikler ortaya çıkar. İdrarda homogentizik asid bulunur. Durmakla idrarın rengi giderek koyulaşır. Renk henüz koyulaşmamışsa, idrara Benedict ayıracının eklenmesiyle siyah renk görülür. Alkaptonüri hakkında "Eklem Ağrıları" bölümünde bilgi verilmiştir.

HEMATÜRİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Hematürili bir hastanın tedavisinin yönlendirilmesinde en önemli nokta, kanamanın yerini ve nedenini bulmaktır. Bunun için izlenecek yol şöyle özetlenebilir:

1. Hastadan ayrıntılı bir anamnez alınır. Böylece hematürinin şekli, sürekli veya intermittan olduğu, beraberindeki diğer sistemik ve üriner sistem semptomları hakkında bilgi sahibi olunur. Hematürinin eforla, alınan ilaçlarla ilgisi, hastada kanama eğilimi, kalp hastalığı (atrial fibrilasyon) ve ailevi böbrek hastalığı öyküsü hekimi yönlendirir.

2. Fizik muayenede, hemorajik diyatez ile ilgili belirti ve bulgular, kardiyak ritm bozuklukları, böbrek, mesane ve diğer karın organlarında palpe edilebilen tümöral kütle ayırıcı tanıda yararlı bilgiler sağlar. Erkek hastalarda rektal tuşe, kadın hastalarda ise rektal ve/veya vaginal tuşe mesane tabanını daha rahat inceleyebilme imkanı verir. Testis ile epididim muayenesi de yol gösterici olabilir. Böbrek ve mesane tüberkülozunda çoğu kez epididimit de vardır.

3. Hematüri kaynağını lokalize etmek amacıyla, 3 kadeh deneyinden yararlanılabilir. Bunun için hasta idrarını üç ayrı kaba yapar. İlk yapılan 10-15 mL lik idrarda hematürinin daha yoğun saptanması prostatik veya üretral kanamayı, son 10-30 mL lik idrarda saptanması ise mesane kaynaklı kanamayı düşündürür. Her üç idrar örneğinde de hematüri varsa, üst üriner sistem kaynaklı hematüriyi düşünmelidir. Mesanedeki büyük lezyonlarda da tüm porsiyonlardaki idrar kanlıdır.

---

1) İdrarda melanojen varlığı Thormahlen testi ile anlaşılır: Bir deney tüpüne 5 mL idrar konur. Üzerine 2 mL % 5 sodyum nitroprussiat eklenir. Daha sonra 2 mL NaCl ve 2 mL yoğun asetik asid konur. Melanojen varlığında kırmızı renk, mavi-yeşile döner.

4. Hematürik idrarda masif proteinürinin varlığı büyük bir ihtimalle glomeruler hastalıkları akla getirir. Sedimentte eritrosit silindirleri ve dismorfik eritrositlerin saptanması da kanamanın böbreklerden geldiğini gösterir. İdrar kültürü alt veya üst üriner sistem infeksiyonlarını ortaya çıkarabilir. Tüberküloz kültürünü, en azından 3 kez tekrarlamalıdır. Rutin biyokimyasal inceleme ve hemostaz testleri de bazen hematürinin nedeni hakkında yol göstericidir.

5. Hematürili hastalarda değişik görüntüleme yöntemleri ile üriner sistem anatomisinin incelenmesi mutlaka gereklidir. Bu nedenle, öncelikle ultrasonografi ve ürografi, yeterli sonuç alınamaz ise bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır.

6. Görüntüleme yöntemleri ile belirli bir patolojinin saptanamadığı makroskopik hematürili olgularda sistoskopi yapmak şarttır. Sistoskopi sırasında mesaneyi gözle görmek, şüpheli lezyon varsa biyopsi almak ve her iki orifisden ayrı ayrı idrar örnekleri alınmak mümkün olur. Tüm bu örneklerin histopatolojik, bakteriyolojik ve sitolojik incelemeleri tanı için yol göstericidir.

7. Özellikle renal parenkimal hastalığı olduğu düşünülen olgularda, kesin tanının konulması için böbrek biyopsisi yapmak yararlıdır. Ancak biyopsi indikasyonları hakkında görüş birliği yoktur. Bu durumun nedenleri şöyle özetlenebilir:

Böbrek fonksiyonları normalse. idrar yollarına ait yapısal bir defekt yoksa, ailede böbrek hastalığı öyküsü saptanamamışsa ve birlikte proteinüri yoksa veya çok azsa, hematüri çoğu kez hafif glomeruler patolojilere bağlıdır. Böbrek biyopsisi ile bu patolojiyi saptamak olanağı varsa da, konulacak tanı, tedavi planını değiştirmez. O nedenle pek çok merkezde biyopsi, tanı amacıyla daha ileri girişimlere son vermek, hastayı rahatlatmak veya sağlık sigortası gibi yasal işlemlere temel oluşturmak gibi indikasyonlar varsa yapılır. Aksi taktirde hasta konservatif olarak izlenir.

İndikasyonu daha geniş tutan merkezlerde ise, açıklanamayan dismorfik hematürinin saptandığı tüm olgularda biyopsi uygulanmaktadır.

8. Böbrek biyopsisi ve diğer tüm incelemelere rağmen bazı hematüri olgularında tanı koymak mümkün olmayabilir. Bu hastalarda minimal glomeruler ve/veya tubulointerstisyel patolojiler, küçük arteriyovenöz malformasyonlar veya çok küçük tümörler söz konusu olabilir. Böyle hastaları yakın izlemeye almalı ve gerektikçe incelemeleri yinelemelidir.

ÖZET

HEMATÜRİLER

I. ÜRİNER SİSTEM DIŞINDAKİ HASTALIKLARDA HEMATÜRİ

Kanama diyatezi ve antikoagülan tedavi
Sistemik infeksiyonlar
Karnın diğer organlarına ait hastalıklar

II. ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLARINDA HEMATÜRİ

1.RENAL PARENKİMAL HASTALIKLAR

A. GLOMERÜLER HASTALIKLAR

Prlmer glomeruler hastalıklar

Akut glomerulonefrit
Hızlı ilerleyen glomerulonefrit
Mesangial proliferatif glomerulonefrit
Membranoproliferatif glomerulonefrit
Membranöz nefropati
Fokal segmental glomeruloskleroz
Kronik glomerulonefrit
Asemptomatik üriner anomaliler
Berger hastalığı
Bel ağrısı-hematüri sendromu
Maraton koşucularının hematürisi
Benign rekürran hematüri
Diğer benign hematüriler

Sekonder glomeruler hastalıklar

Mıılüsistem hastalıkları

Henoch-Schönlein purpurası
Sistemik lupus eritematosus
Poliarteritis nodosa
Goodpasture sendromu
Trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom

Heredofamilyal hastalıklar

Alport sendromu
Orak hücre hastalığı
Nail-patella sendromu
Fabry hastalığı

Diğer sekonder glomeruler hastalıklar

Böbrek tüberkülozu

B. VASKÜLER VE TÜBÜLOİNTERSTİSYEL HASTALIKLAR

Vasküler hastalıklar
Kistik böbrek hastalıkları

Papiller nekroz
Akut allerjik interstisyel nefrit
Akut piyelonefrit
Neoplastik hastalıklar

C. TRAVMA

2. BOŞALTICI SİSTEM HASTALIKLARI

A. BÖBREK PELVİSİ HASTALIKLARI

Böbrek taşları
Böbrek pelvisi tümörleri
Hidronefroz

B. ÜRETER HASTALIKLARI

Üreter taşları
Üreter tümörleri

C. MESANE HASTALIKLARI

Sistitler
Mesane tüberkülozu
Mesane tümörleri
Mesane taşları
Diğer mesane hastalıkları

D. PROSTAT HASTALIKLARI

Prostat hiperplazisi
Prostat kanseri
Prostatitler

E. ÜRETRA HASTALIKLARI

Üretritler
Üretra taşları
Üretra tümörleri
Üretrada yabancı cisimler

HEMOGLOBİNÜRİLER

MİYOGLOBİNÜRİLER

İDRARDAKİ DİĞER RENK DEĞİŞİKLİKLERİ HASTALIKLARI

POLİÜRİLER

Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVEN

Bir günlük idrar miktarının 2.5 litreyi aşmasına poliüri denir. Sağlıklı bir insanın günlük idrar volümü 1-1.5 litre arasında değişir. Proteinli besinlerin az yenildiği ve içkinin fazla içilmediği ülkemizde bu miktar, günde 800 - 1000 ml dolayındadır.

İdrar, *serbest* (osmotik aktif madde içermeyen) su ve *solütler* (üre, kreatinin, ürik asid, sodyum, klor, potasyum gibi osmotik aktif maddeler) in karışımından meydana gelir. Her iki komponentte ortaya çıkan artışlar poliüriye yol açar.

İdrarla çıkarılan serbest *su miktarı* antidiüretik hormon (ADH) un kontrolü altındadır. Organizma susuz kaldığı zaman ekstraselüler sıvı hacmi azalır, serum osmolaritesi yükselir. Bu durumda hipotalamustaki osmoreseptörler uyarılır, hem susama hissi, hem de ADH salınımı artar. Böylece, daha fazla sıvı alınır, daha az idrar çıkarılır ve ekstraselüler volüm normal düzeye getirilir. Osmotik uyarının yanısıra, atriyum ve büyük damarlarda bulunan baroreseptörler de ADH salınımını ve susama merkezini uyarır.

İdrarla atılan *solütlerin miktarı* ise, endojen oluşan ve dışarıdan alınan osmotik aktif maddelerin toplamı ile paralellik gösterir. Sağlıklı bir kimsede normal şartlarda, bir günde idrarla ortalama 600 miliosmol (mOsm) miktarında solüt atılır. Bunun yaklaşık yarısını üre, kalanını sodyum, klor, potasyum ve diğer osmotik aktif maddeler oluşturur. Belli bir solüt yükünü atabilmek için gerekli olan idrar miktarı, idrarın osmolaritesi ile ilişkilidir. Örneğin, 600 mOsm solütü, 600 mOsm/L lik idrarın bir litresi, 300 mOsm/L lik idrarın iki litresi, buna karşılık 1200 mOsm/L lik idrarın ise 500 mL si vücuttan uzaklaştırarak biyokimyasal dengeyi sağlar. Atılması gereken solüt yükünün fazlalaşması, osmotik diüreze yol açarak günlük idrar miktarını artırır.

Bu temel bilgilere dayanılarak, poliüriler üç ana başlık altında incelenir:

I. Su diürezinin arttığı poliüriler

II. Solüt diürezinin arttığı poliüriler

III. Su ve solüt diürezinin birlikte arttığı poliüriler

I. SU DİÜREZİNİN ARTTIĞI POLİÜRİLER

Bu tip poliürilerde, atılan günlük solüt miktarında bir artış yoktur. Normal miktardaki solüt fazla miktarda su ile atıldığı için idrar hipotoniktir; idrar osmolaritesinin plazma osmolaritesine oranı 0.9 un altındadır.

Su diürezinin artışı:

A) Fazla miktarda sıvı alımına,

B) Böbreklerden aşırı sıvı kaybına bağlı olabilir.

A) FAZLA MİKTARDA SIVI ALIMI (PRİMER POLİDİPSİ)

Psikojenik (kompülsif) polidipsi: Hasta, psişik nedenlerle sürekli olarak su içmektedir. Böylece serum osmolaritesi düşer (normal serum osmolaritesi 285-295 mOsm/L dir). Antidiüretik hormon salınımı inhibe olur, vücuttaki fazla su atılarak osmolarite normale getirilir.

Psikojenik polidipsi, 20-50 yaşları arasındaki kadınlarda daha sıktır. Hastalar günde 4-6 litre civarında su içerek hipotonik idrar çıkarırlar. İdrar osmolaritesi 100 mOsm/L den düşüktür. Geceleri daha az su içildiği için, idrarın miktarı daha az ve yoğunluğu daha fazladır. Serum ADH düzeyi, plazmanın hipoosmolaritesine bağlı olarak, çok azalmıştır. Su içilmesi engellenebilirse poliüri de durur ve idrarın osmolaritesi yükselir. Bazen, içilen miktarda su çıkarılamazsa akut su zehirlenmesi görülür.

Metabolik faktörler (hiperkalsemi, hipopotasemi, hiperreninemi),

İlaçlar (thioridazine, chlorpromazine, antikolinerjikler) ve

Hipotalamusta susama merkezindeki organik lezyonlar (histiocytosis X, ensefalit, tümör, sarkoidoz vb.) da su içme hissini uyararak polidipsi ve poliüriye yol açarlar.

Eksojen su alımındaki artışlar yanında, endojen su oluşumunun fazlalaşması da poliüriye neden olur. Örneğin, *uzun süre soğukta kalma* halinde metabolik olaylar hızlanır ve daha fazla endojen su meydana gelir, (ayrıca terleme ile kaybedilen su miktarı azalır) böylece poliüri görülür.

B) BÖBREKLERDEN AŞIRI SIVI KAYBI

Böbreklerden aşırı sıvı kaybına bağlı poliüri, ADH nun eksikliği (santral diabetes insipidus) veya ADH a böbrek tubulus hücrelerinin duyarsızlığı (nefrojenik diabetes insipidus) sonucunda ortaya çıkar.

1. Antidiüretik hormon eksikliği

Olguların çoğunda ADH un salgılanmasında kısa süreli ve geçici bir inhibisyon söz konusudur. Diğer bazı olgularda ise, serum ADH düzeyi sürekli olarak düşüktür.

ADH Salınımının Geçici İnhibisyonu

Bazı ilaçların (narkotik antagonistlerō, clonidln, phenytoin, glukokortikoidler), alkol ve kafeinli içeceklerin kullanılması, heyecan, stres, paroksismal atriyal taşikardi. migren ve bronşiyal astma atakları ADH salınımını geçici olarak inhibe eder. Sınav kapılarında sık görülen poliürinin nedeni de aşırı strestir. Emosyonel şok durumlarında ve organik hasara yol açmayan travmalar sırasında da belirli bir süre ile ADH salınımı inhibisyona uğrarsa geçici poliüri görülebilir.

ADH salınımının sürekli inhibisyonu ise, santral diabetes insipidus hastalığında görülür.

Santral Diabetes İnsipidus

Antidiüretik hormonun devamlı eksikliği sonucunda ortaya çıkan, idrar konsantrasyon bozukluğu, poliüri ve polidipsi ile karakterize bir hastalıktır. Antidiüretik hormon, hipotalamustaki supraoptik ve paraventriküler nukleuslarda yapılır. Aksonlar yoluyla nörohipofize geçerek depolanır ve gerektikçe buradan salgılanır. Adı geçen yapılardan herhangi birinin değişik nedenlerle hasara uğraması durumunda yeterli miktarda ADH salgılanamazsa santral diabetes insipidus ortaya çıkar.

Antidiüretik hormonun tam yokluğu *komplet*, kısmi yokluğu ise *parsiyel diabetes insipidus*'a yol açar. Klinik ve laboratuar bulguları komplet diabetes insipidusta daha ağırdır.

Etyoloji: Diabetes insipidusun başlıca nedenleri şunlardır:

1) Tümörler: Değişik tümörler bu hastalığa yol açabilir.

Craniopharyngioma: Rathke kesesi artıklarından kökenini alan bir tümördür. Suprasellar yerleşim gösterir. Hipotalamusa bası yaparak ADH salınımının azalmasına, optik kiasmaya bası yaparak da bitemporal hemianopsiye neden olur. Craniopharyngiomalı olguların kafa grafisinde sella üzerinde kalsifikasyonlar görülebilir.

Primer cholesteatóma, *pinealoma*, *glioma* ve kafa içine metastaz yapan değişik kanserlerin seyrinde de santral diabetes insipidus ortaya çıkabilir..

2) Kafa travmaları: Basis craniide kırığa yol açarsa, hipofiz sapını keserek veya hipofizde harabiyet oluşturarak ADH salınımına engel olabilir.

3) Hipofizektomi, granülomatoz hastalıklar (sifiliz, sarkoidoz), histiocytosis X, merkezi sinir sistemi infeksiyonları, anevrizma ve ateroskleroz gibi vasküler lezyonlar da diabetes insipidus nedeni olabilir.

4) İdyopatik: Santral diabetes insipiduslu hastaların yaklaşık %45 inde belirli bir neden saptanamaz.

Olguların %1-2 si familyal özellik taşır.

Patogenez: Antidiüretik hormonun yokluğunda, kollektör kanallarda su geri emilemez; çünkü buradaki hücreler ancak ADH varlığında suya karşı geçirgendir. Emilemeyen serbest suyun idrarla atılması sonucunda poliüri meydana gelir.

Klinik bulgular: İlk ve en önemli semptomlar poliüri ile polidipsidir. Günlük idrar miktarı genellikle 6-7 litre dolayındadır. Seyrek olarak bazı olgular bir günde 30-40 litre kadar idrar çıkarabilir. Hasta susuz bırakılırsa da poliüri devam eder. Dezhidratasyon, susama, sinirlilik, baş ağrısı başlar; ateş ve dispne görülür. Yeterli sıvı verilmezse şok, koma ve ölüm ortaya çıkar. Ancak, içecek su bulunduğu sürece hastanın genel durumu iyidir; ileri noktüri nedeni ile oluşan uykusuzluk dışında fazla bir yakınması yoktur. Sekonder olgularda, altta yatan hastalığın belirtileri de klinik tabloya eklenir. Diabetes insipidusta susama merkezi genellikle normaldir. Eğer susama hissi bozulursa, hasta yeterli miktarda sıvı alamayacağı için kısa sürede ölüm ortaya çıkar.

Laboratuar bulguları: İdrarın dansitesi genellikle çok düşüktür (1.001-1.005 arası). Su ve tuz kısıtlaması dansiteyi çok değiştirmez. İdrarda başka patolojik bulgu yoktur. Kanın biyokimyasal analizi normal sınırlar içerisindedir. Dezhidratasyondan dolayı, hematokrit ile birlikte plazma proteinlerinin düzeyi de artabilir. Serum osmolaritesi yükselmiştir.

Üriner sistemin radyolojik incelenmesinde, poliüriye bağlı olarak böbrek pelvisi ve kalikslerinin genişlediği ve mesane kapasitesinin arttığı gözlenir.

Tanı: Klinik belirtiler ile diabetes insipidus tanısı çoğu kez kolaylıkla konur. Ancak, hastalığı psikojenik polidipsi ve nefrojenik diabetes insipidustan ayırmak için bazı testler gereklidir:

Susuzluk testi: Amacı, hastayı susuz bırakarak osmoreseptörleri uyarmaya ve ADH salgısını artırmaya yöneliktir. Hasta önce tartılır, kan ve idrar örnekleri alınır; sonra 14 saat süre ile veya vücut ağırlığının %3 ünü kaybedene kadar susuz bırakılır. Bu sırada hasta her yarım saatte bir tartılır, nabzı sayılır ve tansiyonu ölçülür. Test süresinin sonunda idrar ve serum osmolariteleri ölçülür. Sağlıklı kişilerde, idrarın volümü dakikada 0.5 mL nin altına iner, osmolaritesi de 700 mOsm/L nin üzerine çıkar. Santral veya nefrojenik diabetes insipidusta idrar miktarı dakikada 0.5 mL den fazla, idrar osmolaritesi ise, 200 mOsm/L nin altındadır. Parsiyel diabetes insipiduslu hastalarda, test sonunda idrarın miktarında kısmen azalma ve osmolaritesinde de artma görülebilir. Psikojen polidipsili hastalarda ise, idrarın miktarı azalır, osmolaritesi yükselir. Ancak, kronik poliüriye bağlı olarak böbrek medullasının hipertonisitesi azalmış olduğu için dansite artışı sağlıklı kimselerdeki kadar belirgin değildir.

Hipertonik tuzlu serum (Hickey-Hare) testi: Hastaya %2.5 luk serum sale

infüzyonu yapılır. Böylece, kan osmolaritesi artırılır. Sağlıklı kişilerde ve psikojen polidipside ADH salgısı artar ve idrar miktarı azalır. Santral ve nefrojenik diabetes insipidusta idrar miktarında bir değişiklik olmaz.

Nikotin testi: Nikotin, ADH salınımını uyaran bir ajandır. Hastaya önce bir saat içinde yaklaşık 1500 mL su içirilir. Sonra, sigara içmeyenlere 1 mg, içenlere ise 3 mg nikotin intravenöz yoldan ve 10 mL serum fizyolojik içinde verilir (Bu test için bir başka yöntem, arka arkaya 3 sigarayı içirmektir). Sağlıklı kisilerde ve psikojen polidipside idrar miktarı yaklaşık %80 oranında azaldığı halde diabetes insipidusta bir değişiklik olmaz.

Pitressin testi: Vazopressinin sudaki solüsyonundan 5 ü cilt altına veya yağlı solüsyondan 5 ü kas içine verilir. Bu amaçla desmopressin nasal spray 10 µg dozunda da kullanılabilir. Hasta 2 ile 3 saat izlenir. Santral diabetes insipiduslu hastalarda idrarın osmolaritesi, susuzluk testinde elde edilen değerlere kıyasla, %9 dan daha fazla artar.ō Primer polidipsili hastalarda da idrar osmolaritesi artar, ancak bu artış santral diabetes insipidustaki kadar belirgin değildir. Nefrojenik diabetes insipiduslu olgularda pitressin verilmesi ile idrar osmolaritesinde bir değişiklik olmaz.

ADH un kan düzeyi ölçümü: Serum ADH düzeyi, nefrojenik diabetes insipidusta normal veya yüksek bulunduğu halde santral diabetes insipidus ve primer polidipside çok düşüktür.

Prognoz: Primer hastalığın prognozu iyi ise, diabetes insipidus etkin bir şekilde tedavi edilebilir. Bu amaçla hastalara hem yeterli sıvı verilir hem de ADH ya da sentetik analogları (örneğin desmopressin) uygulanır.

2. Antidiüretik hormona böbrek tubulus hücrelerinin duyarsızlığı

Poliürilerin bir kısmında, serumda ADH düzeyi normal veya normalden daha yüksek bulunduğu halde, böbrek tubulus hücreleri bu hormona yanıt vermez (nefrojenik diabetes insipidus).

Hastalık nadiren doğumsaldır; bu durumda, komplet (ADH a tubulusların hiç yanıt vermediği) bir nefrojenik diabetes insipidus söz konusudur. Olguların çoğunda ise, edinsel bir neden vardır ve hastalıktan altta yatan diğer böbrek hastalıkları ya da bir ilaç kullanımı sorumludur. Edinsel nefrojenik diabetes insipidus hemen her zaman parsiyeldir; tubuluslar ADH a kısmen yanıt verirler.

Doğumsal Ailevi Nefrojenik Diabetes İnsipidus

X e bağlı resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Patogenezi kesin olarak bilinmez, muhtemelen kollektör kanaldaki epitel hücreleri ADH a yanıt olarak yeterli miktarda cAMP oluşturamamaktadır.

Hastalığın tipik klinik tablosu yenidoğan dönemindeki erkek çocuklarda

görülür. Hipertonik dezhidratasyon ve ateş vardır; idrar, miktar olarak çok fazla ve hipotoniktir. Erken farkedilemeyen olgularda dönüşümsüz beyln hasarı ve mental retardasyon ortaya çıkar. Kız çocuklarda nadiren, hafif seyirli nefrojenik diabetes insipidus görülür.

Tanı, plazma osmolaritesinin ve sodyumunun yüksekliğine karşın, idrarın hipotonik olması ve ADH a yanıt alınamaması ile konur. Plazma ADH düzeyi çok yüksektir. Ürografik inceleme yapıldığında kaliksler, üreter ve mesanede ileri derecede dilatasyon saptanır. Erken farkına varılır ve yeterli sıvı replasmanı yapılırsa prognoz iyidir.

Meduller kistik hastalık, polikistik böbrek, sistinoz gibi ailevi hastalıkların seyrinde de nefrojenik diabetes insipidus görülebilir. Ancak, bu durumlarda asıl hastalığa ait belirtiler ön plandadır.

Edinsel Nefrojenik Diabetes İnsipidus

Erişkinlerde ortaya çıkan diabetes insipidus çoğu kez edinseldir. Bu hastalarda değişik metabolik, farmakolojik, infiltratif, inflamatuar veya mekanik etkenlere bağlı olarak böbreğin konsantrasyon yeteneği bozulmuştur.

Hastalığın patogenezinde rol oynayan faktörlerden önemlileri şunlardır: Henle kulpunda tuz emiliminin bozulması, ADH a kollektör kanal epitelinin yanıtsızlığı, meduller kan akımının bozulması ve böbrek medullasında yapısal hasar ortaya çıkması.

Edinsel nefrojenik diabetes insipidusa yol açan başlıca nedenler aşağıda özetlenmiştir:

1. Hipopotasemi Böbreği

Değişik nedenlere bağlı hipopotasemiler bir aydan uzun sürerse, böbreklerin konsantrasyon yeteneği giderek bozulur ve poliüri ortaya çıkar.

Hipopotasemik poliürinin patogenezinde tubulus epitellerinin ADH a duyarsızlığı ve/veya intrarenal prostaglandin sentezinin artışı rol oynar. Prostaglandinler, ADH un kollektör kanal epiteli üzerindeki etkisini antagonize etmektedir.

Hipopotasemik hastalardaki poliürinin bir diğer nedeni de aşırı su içmedir. Hipopotasemi, böbrek lezyonlarına yol açmadan önce susama merkezini uyarır, böylece polidipsi ve poliüri ortaya çıkar.

Histopatolojik incelemede özellikle proksimal, daha az oranda da distal tubulus hücrelerinde, vakuollü degenerasyon bulunur. Hipopotasemi düzeltilince söz konusu lezyonlar ve böbrek fonksiyonları 1-2 ayda normale döner. Uzayan hipopotasemi, kronik piyelonefrite zemin hazırlayabilir.

Bazı kronik piyelonefritlerde, erken dönemde idrarla fazla miktarda potasyum kaybedilir (*potasyum kaybettiren nefrit*). Bu olgularda, piyelonefri-

tin yol açtığı konsantrasyon bozukluğuna hipopotaseminin etkisi de eklenir. Poliüri ve noktüri daha belirgin olur.

2. Hiperkalsemi Böbreği

Uzun süre devam eden değişik etyolojili hiperkalsemi ve hiperkalsiürilerde[1], böbreklerde anatomik ve fonksiyonel değişiklikler ortaya çıkar. Tubulusların konsantrasyon yeteneği bozulur ve poliüri başlar.

Hiperkalsemik poliürinin patogenezi kesin değildir; ancak ADH a karşı bir duyarsızlığın olduğu ve tubulus epitellerinde yeterli cAMP oluşamadığı düşünülmektedir. Ayrıca, hiperkalsiüri sonucunda Henle kulpunda NaCl transportunun bozulmasıyla, medullanın hipertonisitesi azalır, ve idrar yeterince konsantre edilemez.

Histopatolojik incelemede, erken dönemde özellikle kollektör kanal, distal kıvrımlı tubulus ve Henle kulpu epitel hücrelerinde fokal degeneratif değişiklikler saptanır. Hiperkalseminin devamı halinde tüm tubuluslar boyunca kalsiyum çöker. İleri dönemde, kalsiyum böbrek interstisyumuna da oturur (nefrokalsinoz) ve kalsiyum içeren taşlar ortaya çıkabilir. Hiperkalseminin çok uzadığı durumlarda tubulus epitellerinde nekroz görülür, intratubuler tıkaçlar, interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu ile fibroz ve glomerullerde skleroz gelişir. Son dönem böbrek yetersizliği tablosu ortaya çıkar.

Ağır hiperkalsemilerde, ayrıca renal vazokonstriksiyon görülmekte, böbrek kan akımı ve glomeruler filtrasyon azalmaktadır. Tubulointerstisyel hasar dışında, bu mekanizma da hiperkalsemik hastalardaki böbrek yetersizliğine katkıda bulunur.

Klinikte, hiperkalseminin bulgularına ek olarak poliüri, polidipsi ve hiperkalsemiye yol açan primer hastalığa ait belirtiler saptanır. İdrar incelemesinde hipostenüri ve az miktarda proteinüri sıktır. İleri dönemlerde hastalarda azotlu madde retansiyonu ortaya çıkar.

Hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin erken dönemde tedavi edilmesi ile böbreklerdeki lezyon düzelir. Ağır nefrokalsinozlar irreversibldir.

3. Kronik Tubulointerstisyel Böbrek Hastalıkları

Glomeruler filtrasyon normal değerin %20 sinin altına düştükten sonra, bütün kronik böbrek hastalıklarında konsantrasyon bozukluğu görülür. Ancak, kronik tubulointerstisyel hastalıklarda medulla ve interstisyum öncelikle hasara uğramıştır. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının henüz azalmaya

---

1) Kalsiürinin miktarı yarı kantitaütif bir şekilde Sulkowitch testi ile tayin edilir (Sulkowitch ayıracı 2.5 g okzalik asid, 2.5 g amonyom okzalat ve 5 mL glasial asetik asidin 150 mL suya tamamlanması ile hazırlanır). Eşit miktarda ayıraç ile idrarın birbirine karıştırılması sonucunda idrardaki kalsiyum miktarı ile orantılı beyaz bir çökelek görülür. Hafif bir çöküntünün olması normal idrar kalsiyumunu gösterir.

başladığı erken dönemlerde bile, idrarda konsantrasyon bozukluğu ortaya çıkar.

Kistik böbrek hastalıkları, analjezik nefropatisi, amiloidoz ve orak hücre hastalığı başta olmak üzere, medullayı tutan tüm hastalıklarda ADH a parsiyel duyarsızlık görülebilir.

4. İlaçlara Bağlı Nefrojenik Diabetes İnsipidus

Lithium carbonate, demeclocycline, amphotericin B, methoxyflurane ve diğer bazı ilâçların kullanımı sırasında nefrojenik diabetes insipidus görülebilir. Bu ilâçlar etkilerini tubulus hücrelerinde cAMP oluşumunu önleyerek göstermektedir. Sorumlu ilacın kesilmesi ile poliüri düzelir.

II. SOLÜT DİÜREZİNİN ARTTIĞI POLİÜRİLER

Solüt diürezinde, böbreklere fazla miktarda endojen veya eksojen kaynaklı organik solütler (glükoz, üre, mannitol) veya elektrolitler (NaCl, $NaHCO_3$) gelmektedir. Solütler, kendileri ile birlikte suyu da sürüklemekte ve ***osmotik diürez*** yaparak poliüriye yol açmaktadır.

A. İdrarda Organik Solütlerin Artışına Bağlı Poliüriler

Diabetes mellitus: İdrarla atılan glükoz, suyun geri emilimini azalttığı için poliüri görülür. Glikozürisi olmayan diabetiklerde poliüri yoktur. Glikozüri ne kadar fazla ise poliüri de o kadar belirgindir. Bu hastaların idrar dansiteleri yüksektir.

Yüksek proteinli diyetle beslenenlerde oluşan üre ve Mannitol uygulanması da, osmotik diüreze neden olabilir.

Son dönem böbrek yetersizliğinde, başta üre ve kreatinin olmak üzere, solütlerin kandaki düzeyleri artmıştır. Ancak bu hastalarda total nefron sayısı az olduğu için, belirgin poliüri olmaz ve günlük idrar miktarı 2-4 litre dolayında kalır. Fonksiyon yapan nefron sayısı azalınca, atılması gereken çok fazla miktardaki solüte rağmen, terminal oligoanüri görülür.

B. İdrarda Elektrolitlerin Artışına Bağlı Poliüriler

İdrarla fazla miktarda elektrolit atılması da poliüriye neden olur. İdrar elektrolit düzeylerindeki artış bazı durumlarda tubulus hasarına, diğer bazı durumlarda ise, elektrolitlerin emilimini önleyen ilaçların kullanılmasına bağlıdır.

Tuz kaybettiren nefritler: Polikistik böbrek hastalığı, medüller kistik hastalık, parsiyel üriner obstrüksiyon başta olmak üzere, bazı tubulointerstisyel hastalıklarda böbrekler NaCl ü geri ememez. İdrarla kayıba bağlı olarak serumda Na ve Cl düzeyleri düşer; efektif kan volümü, böbrek kan akımı ve

glomerüler filtrasyon miktarı azalır, kan üre azotu yükselir. Bu hastalarda serum Na ve Cl düzeylerini normal sınırlarda tutabilmek için bazen günde 20-30 g. kadar tuz vermek gerekebilir.

Postobstrüktif diürez: Bilateral komplet üriner obstrüksiyonların kaldırılmasından sonra, bazen masif düzeylere varabilen poliüri görülür. İdrar hipotoniktir ve fazla miktarda NaCl içerir.

Postobstrüktif poliürinin patogenezinde ro' oynadığı düşünülen başlıca faktörler şunlardır:

Obstrüksiyonun sürdüğü dönemdeki idrar retansiyonuna bağlı olarak hipervolemi ortaya çıkar. Buna bağlı olarak atriyumlardan *natriüretik faktör* salınır. Artmış olan bu faktör, obstrüksiyonun kaldırılmasından sonra Na ve su diürezine neden olur. Ayrıca, obstrüktif dönemde retansiyona uğramış ürenin osmotik diüreze yol açması ve obstrüksiyona maruz kalmış kollektör kanal epitellerinin ADH a yanıtının azalması (***nefrojenik diabetes insipidus***) da poliüriye katkıda bulunur.

Postobstrüktif diürez genellikle spontan olarak düzelir. Ekstrasellüler hacim ve kan kimyası normale dönünce poliüri kaybolur. Bazen, idrarla çıkan volümü yerine koymak üzere hastaya sürekli sıvı yüklenmesi, poliürinin düzelmesini önler. Biyokimyasal bulgular normale döndükten sonra, yakın klinik izleme ile, hastaya bir gün önce çıkardığı idrarın 2/3 ü kadar sıvı vererek bu problem çözülebilir.

Akut tubuler nekrozun poliüri dönemi ve
Erken posttransplant poliüri: Her iki durumda da glomeruler filtrat giderek artar ve kan üre azotu azalır. ancak erken dönemde tubulus fonksiyonları tam olarak düzelmemiştir; Na ve Cl yeterince geri emilemez . Sonuçta, hem bu elektrolitlerin, hem de henüz tamamen normal düzeylere inmemiş ürenin oluşturduğu bir osmotik diürez görülür. Tubulus fonksiyonları, çoğu kez 2-3 hafta içerisinde normale döner ve poliüri düzelir. Bu hastalarda, tubulus hücrelerinin ADH a kısmi duyarsızlıkları da söz konusudur.

Diyetle veya parenteral aşırı tuz yüklenmesi ve
Diüretiklere bağlı poliüri: Bu durumlarda idrardaki elektrolit yoğunluğu artar ve osmotik diürez ortaya çıkar. Diüretiklerin uzun süreli kullanımının yol açtığı hipopotasemi, böbreğin konsantrasyon yeteneğini bozarak poliüriyi daha fazla artırır.

Proksimal renal tubuler asidoz: Sodyum bikarbonat tubuluslardan yeterince geri emilemez. Böylece osmotik diürez ve poliüri ortaya çıkar.

III. SU VE SOLÜT DİÜREZİNİN BİRLİKTE ARTTIĞI POLİÜRİLER

Yukarıda adı geçen hastalıkların bazılarındaki poliürinin patogenezinde yalnızca su veya solüt diürezi rol oynamaktadır. Ancak sayılan pek çok diğer hastalıktaki poliüride, bu mekanizmalardan biri ön plana geçmesine

rağmen, diğerinin de önemli katkıları olabilir. Örneğin; tubulointerstisyel böbrek hasarı, akut tubuler nekrozun iyi olma dönemi, diüretiklerin kullanılması gibi durumlarda birden fazla patogenetik faktör poliüriye yol açmaktadır.

POLİÜRİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

1. Poliürili hastanın öncelikle ayrıntılı bir anamnezi alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Böylece, çoğu kez ileri araştırmalara gerek kalmadan poliüri nedeni bulunabilir. (Örneğin; psikojenik polidipsi, ilaçlara bağlı poliüri, diabetes mellitus, böbrek yetersizliğine bağlı poliüri).

2. İdrarın rutin incelenmesi yanında osmolaritesi de ölçülmeli, Na, K, Ca, üre ve kreatinin düzeyleri tayin edilmelidir. Glikozüri veya proteinüri saptanması şekerli diabet veya böbrek yetersizliğinin; hiperkalsiüri saptanması ise hiperkalsemik nefropatinin söz konusu olduğunu düşündürür.

3. İdrar ve kanın temel incelemeleri ile tanı konulamaz ise, hastada su ya da solüt diürezinin varlığı konusunda ayırıcı tanıya gidilmelidir:

Su diürezinde, idrarın dansitesi 1005 ten, osmolaritesi 200 mOsm/L den, 24 saatlik idrardaki solüt ekskresyonu 900 mOsm den düşüktür. İdrar osmolaritesi/plazma osmolaritesi oranı 0.9 dan küçüktür, fraksiyonel solüt eksresyonu[1] %3 ten azdır.

Solüt diürezinde idrar dansitesi 1010, osmolaritesi 300 mOsm/L dolayındadır. İdrar osmolaritesi/plazma osmolaritesi oranı 0.9 dan büyüktür, 24 saatlik idrarla atılan total solüt miktarı 900 mOsm den ve fraksiyonel solüt ekskresyonu %3 ten fazladır.

Kombine (su ve solüt) diürezinde ise, idrar osmolaritesi / plazma osmolaritesi oranı 0.9 dan küçük, ancak 24 saatlik idrardaki solüt miktarı 900 mOsm den büyüktür. Fraksiyonel solüt eksresyonu da %3 ten fazladır.

4. Su diürezi söz konusu ise ayırıcı tanının yapılması gereken başlıca hastalıklar primer polidipsi, santral ve nefrojenik diabetes insipidustur. Bu hastalıkların ayırımında kullanılan susuzluk, hipertonik tuzlu su, nikotin ve pitressin testleri hakkında gerekli bilgiler santral diabetes insipidus bölümünde verilmiştir.

Bazı olgularda, psikojenik polidipsi ile parsiyel nefrojenik diabetes insipi-

---

1) Herhangi bir maddenin fraksiyonel ekskresyonu, o maddenin idrarla atılan miktarının glomeruler filtrata geçen miktarına oranıdır. Kısaca, o maddenin klirensinin kreatinin klirensine oranlanması ile hesap edilebilir. Buna göre fraksiyonel solüt ekskresyonu formülü: $F_e = (C_{osm}/C_{crea}) \times 100 = (U_{osm}/P_{osm} \times V)\ (U_{crea}/P_{crea} \times V) \times 100$ şeklindedir. Burada C_{osm}: osmolar klirensi, C_{crea}: kreatinin klirensini U_{osm}: idrar osmolaritesini, P_{osm}: Plazma osmolaritesini, V: idrar volümünü, U_{crea}: İdrar kreatinini, P_{crea}: Plazma kreatinini göstermektedir. Pay ve paydadaki volümler birbirini götüreceği için formül $F_e = U_{osm}/P_{osm} \times P_{crea}/U_{crea} \times 100$ şekline gelir.

dus ve parsiyel santral diabetes insipidus arasında ayırıcı tanı yapılması güç olabilir. Çünkü, kronik poliüriye yol açan hastalıkların tümünde medullanın hipertonisitesi azalır ve bu nedenle ADH a yanıt bozulur. Ayırıcı tanı için ADH un plazma düzeyine bakmalıdır. Bu hormonun düzeyi nefrojenik diabetes insipidusta yüksek, santral diabetes insipidus ve primer polidipside çok düşüktür.

5. Solüt diürezi söz konusu ise, poliüriye neden olan solütü bulmak için idrarda Na, K ve osmolarite ölçümleri yapılmalı ve elektrolit fraksiyonu hesaplanmalıdır. Elektrolit fraksiyonu 2(UNa+UK)/Uosm formülü ile bulunur. Söz konusu değer %60 dan fazla ise poliüriye neden olan solütler elektrolitlerdir. Daha düşük değerler, organik maddelerin poliüriye yol açtığını gösterir. Bu tip poliüri yapabilecek organik madde 3 tanedir: glükoz, üre ve mannitol. Kanın biyokimyasal incelemesi ile bu organik maddelerden hangisinin poliüriden sorumlu olduğu bulunabilir.

Söz konusu laboratuar bulguları, hastanın kliniği ile de birleştirilince, çoğu kez doğru tanı konur ve tedavi yönlendirilir.

ÖZET

POLİÜRİLER

I. SU DİÜREZİNİN ARTTIĞI POLİÜRİLER

A. *Fazla miktarda sıvı alımı*

Psikojenik polidipsi
Metabolik faktörler
İlaçlar
Hipotalamik hastalıklar

B. *Böbreklerden aşırı sıvı kaybı*

Antidiüretik hormon eksikliği

Antidiüretik hormon salınımının geçici inhibisyonu
Santral diabetes insipidus

Antidiüretik hormona böbrek tubulus hücrelerinin duyarsızlığı

Doğumsal ailevi nefrojenik diabetes insipidus
Edinsel nefrojenik diabetes insipidus
Hipopotasemi böbreği
Hiperkalsemi böbreği
Kronik tubulointerstisyel böbrek hastalıkları
İlaçlara bağlı nefrojenik diabetes insipidus

II.SOLÜT DİÜREZİNİN ARTTIĞI POLİÜRİLER

A. *İdrarda organik solütlerin artışına bağlı poliüriler*

Diabetes mellitus

Yüksek proteinli diyetler
Mannitol uygulanması

B. *İdrarda elektrolitlerin artışına bağlı poliüriler*

Tuz kaybettiren nefritler
Postobstrüktif diürez
Akut tubuler nekrozun poliüri dönemi
Erken posttransplant poliüri
Dlyetle veya parenteral aşırı tuz yüklenmesi
Diüreliklere bağlı poliüri
Proksimal renal tubuler asidoz

III. SU VE SOLÜT DİÜREZİNİN BİRLİKTE ARTTIĞI POLİÜRİLER

Postobstrüktif diürez
Akut tubuler nekrozun poliüri dönemi
Erken posttransplant poliüri
Diyetle veya parenteral asırı tuz yüklenmesi
Diüretiklere bağlı poliüri
Proksimal renal tubuler asidoz

OLİGÜRİLER, ANÜRİLER VE ÜREMİK SENDROM

Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVEN

Oligüri, erişkinlerde idrar miktarının 1 günde 400 ml den (veya 1 saatte 20 mL den) az olmasıdır. Çocuklarda saatlik idrar miktarının 0.8 mL/kg dan düşük olması oligüri olarak tanımlanır.

Anüri'de 24 saatlik idrar miktarı 100 mL den azdır.

Mutlak anüri, 1 gün boyunca hiç idrar çıkarmamaya denir.

İdrar retansiyonu'nda böbreklerde idrar oluşmakta, ancak obstrüksiyona bağlı olarak, bu idrar toplayıcı sistemde birikmektedir.

Normal metabolizma sonucunda, 24 saatte açığa çıkan ve idrarla atılması gereken artık maddeler en azından 700 mOsm kadardır. Sağlıklı bir böbrek, idrarı 1400 mOsm/kg H2O ya kadar konsantre edebilir. Yani, metabolizma sonucunda açığa çıkan toksik maddeleri atabilmek için, maksimal konsantrasyona ulaşmış olsa bile, bir günde hiç değilse 500 mL idrar yapılması gerekmektedir. İdrar miktarının bu düzeyin altına inmesi ile üremik sendrom ortaya çıkar.

Üremik sendrom, idrarın miktarının azalması ve/veya niteliğinin bozulması sonucunda, vücuttan atılması gereken üre, kreatinin, ürik asid ve diğer metabolizma artıklarının kanda ve dokularda birikmesi ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Böbreğin endokrin fonksiyonlarının bozulması da, söz konusu belirti ve bulgulara katkıda bulunur. Üremik sendrom bazen hızlı olarak geliştiği halde (*akut üremik sendrom*), çoğu kez böbrek fonksiyonlarının yavaş bir şekilde azalmasıyla, aylar veya yıllar süresinde ortaya çıkar (*kronik üremik sendrom*).

I. AKUT OLİGOANÜRİLER VE AKUT ÜREMİK SENDROM

Akut üremik sendrom, önceden normal olan böbrek fonksiyonlarının saatler veya günler içerisinde bozulmasıdır. Buna bağlı olarak, azotlu madde retansiyonu ile birlikte değişik klinik ve biyokimyasal anormallikler görülür. Yukarıda, böbreklerin vücudun kimyasal dengesini, ancak yeterli miktar ve nitelikte idrar çıkararak sağlayabildiği belirtilmişti. Bu nedenle, azotlu mad-

de retansiyonu hızla artan hastaların çoğunda idrar miktarının azaldığı da saptanır. Yine bu nedenle, çoğu kez ***akut oligüri***, ***akut üremik sendrom*** ve ***akut böbrek yetersizliği*** terimleri eşanlamlı olarak kullanılır. Ancak bu terminoloji her zaman için doğru değildir. Çünkü, akut böbrek yetersizlikli olguların önemli bir kısmında günlük idrar miktarı normaldir (*nonoligürik akut böbrek yetersizliği*). Burada, idrar miktarı azalmadığı halde, laboratuar incelemeleri ile böbrek fonksiyonlarının kısa sürede bozulduğu ve akut olarak azoteminin geliştiği görülür. Nonoligürik akut böbrek yetersizliklerinin klinik ve laboratuar bulguları, oligürik olanlara göre, çoğu kez daha siliktir. Hatta, bu olguların bir kısmı, hiç klinik belirti göstermeyebilir ve rutin biyokimyasal inceleme sırasında rastlantı sonucu fark edilir.

Akut üremik sendromda böbreklerin endokrin görevleri de bozulur. Ancak hastalığın süresi genellikle kısa olduğu için, endokrin disfonksiyona bağlı önemli bir semptom çoğu kez ön plana çıkmaz; klinik ve laboratuar bulgularının ağırlığını ve prognozu metabolik bozuklukların derecesi belirler.

Bilindiği üzere, böbrekler metabolik dengeyi idrar oluşturarak sağlamaktadır. İdrarın oluşması ve dışarıya atılması da 3 aşamada gerçekleşir:

1. Böbrekler yeterli miktarda ve basınçta kanla perfüze olurlar.

2. Glomerulden geçen kanın bir kısmının filtrasyona uğraması ve tubuler transport (reabsorbsiyon-sekresyon) aşamalarından geçmesi sonucunda idrar oluşur.

3. Böbrek pelvisinde biriken idrar, boşaltıcı sistem yoluyla üretradan dışarı atılır.

Özetle, idrar oluşmasının böbrekten önceki (*prerenal*), böbrek içindeki (*intrarenal veya sadece renal*) ve böbrekten sonraki (*postrenal*) aşamaları vardır.

Bu fizyoloji gözönüne alınarak, akut oligoanüriler ve böbrek yetersizlikleri de prerenal, renal ve postrenal ana başlıkları altında incelenir.

1. AKUT PRERENAL OLİGOANÜRİLER

Akut prerenal oligoanüriler, ***akut prerenal böbrek yetersizlikleri*** olarak da adlandırılır. Böbreklerin idrarı oluşturabilmeleri için ilk koşul, yeterli miktarda kanlanmalarıdır. Sistemik kan basıncının belli bir düzeyin altına düşmesi ile glomeruler filtrasyon durur. (Bkz. "Böbreğin Yapısı, Fonksiyonları ve Üriner Sistem Hastalıklarında Tanı Yöntemleri"). Arteriyosklerotik, yaşlı hastalarda böbrek kan akımı zaten azalmış olduğu için, kan basıncı değerlerinde gençlere göre daha az miktarda düşme ortaya çıktığı zaman da idrar oluşumu durabilir.

Prerenal oligürinin diğer bir nedeni, yetersiz perfüzyon sonucunda, beyinden ADH salgılanmasının artışıdır. Böylece distal tubulusta glomeruler filtratın geri emilimi artar ve idrar miktarı daha fazla azalır.

Bu bilgiler günlük uygulamada çok önemli 2 noktayı açıklar:

1. Şoktaki hasta idrar çıkaramaz. Hastanın hemodinamisini düzeltmeden, diüretik yapmanın hiçbir yararı yoktur.

2. Klinikte şoku en iyi izleme yöntemlerinden biri, hastanın idrar miktarının takibidir.

Yeterli miktarda idrar yapılamamasına rağmen, prerenal oligüri (veya prerenal azotemi) lerin başlangıç döneminde böbrekler sağlamdır. İskeminin uzun sürdüğü durumlarda organik böbrek lezyonları da ortaya çıkar.

Kan basıncını belli bir düzeyin altına düşüren bütün nedenlerde prerenal oligüri görülebilir. Organizmada kan dolaşımının sağlanabilmesi ve dokuların normal bir şekilde perfüzyonu için 3 komponentin varlığı ve birbiriyle uyumlu şekilde çalışması gereklidir. Bunlardan ilki yeterli bir kan volümü, ikincisi bu kanın içinde dolaşacağı damar yatağı, üçüncüsü de kanı damar yatağına ve organlara gönderecek bir pompa (kalp) dır.

Söz konusu elemanlardan herhangi birinde ortaya çıkan bozukluk, dolaşım yetersizliğine ve dolayısıyla prerenal böbrek yetersizliğine yol açar.

Prerenal oligoanüriye neden olan başlıca durumlar şöyle özetlenir:

1. Hipovolemik şok: Burada, kısa sürede fazla miktarda kan veya plazma kaybı söz konusudur. Böylece damar yatağında dolaşan efektif volüm azalır. Büyük kan kayıpları, ameliyatlar, dışa ve içe kanamalar, yanıklar, ishaller, kusmalar, poliüriler, fazla miktarda asit boşaltılması ve benzeri nedenler bu tür dolaşım yetersizliğine örnek oluşturur.

2. Periferik şok: Burada kan ve plazma kaybı yoktur, ancak damar yatağının tonusu azaldığı için kan periferde göllenmiştir. Sonuçta, kan volümü normal olduğu halde bu geniş yatak doldurulamadığı için dolaşım yetersizliği görülür. Söz konusu duruma, septik şoklar, geniş sempatektomiler, şiddetli ağrılar, gangliyoplejik ilaçların kullanılması, medulla spinalis kesileri, büyük psişik şoklar ve bazı zehirlenmeler sırasında rastlanılabilir.

3. Kardiyojenik şok: Kan volümü ve damar yatağı normal olduğu halde, pompa bozukluğu nedeniyle yeterli dolaşım sağlanamamaktadır. Örnek: Akut miyokard infarktüsü, kalp tamponadı, pulmoner emboli, ağır aritmiler ve akut sol kalp yetersizliğine neden olan diğer tüm durumlar.

Hangi nedene bağlı olursa olsun, şok halinde organizma kanı beyine ve kalbe gönderebilmek için, yaygın bir vazokonstriksiyon oluşturur. Diğer organların yanısıra böbreğe gelen kan miktarının da yetersiz olması, glomerüler filtratı ve idrar miktarını azaltır.

Prerenal nedenlere bağlı oligürilerde idrar dansitesi ve osmolaritesi yüksektir, proteinüri yoktur, sediment normaldir, idrar Na u ve fraksiyonel Na ekskresyonu düşüktür. Tablo VIII-5 de prerenal ve renal safhadaki akut

böbrek yetersizliklerine ait, bazı kan ve idrar parametreleri karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Tablo VIII-5: Prerenal ve İntrarenal Akut Böbrek Yetersizliklerinde Bazı Kan ve İdrar Bulguları

	idrar dansitesi	idrar Osm (mOsm/l)	U Osm / POsm	idrar Na	U Crea / P Crea	U üre / P üre	BUN serum krea	Fr Na
Prerenal	> 1.020	> 500	> 1	< 20 mEq/L	> 40	> 8	> 10	< %1
İntrarenal	1.010	< 350	< 1	> 40 mEq/L	< 20	< 2	10	> % 3

[Uosm:İdrar osmolaritesi, Posm: Plazma osmolaritesi, Ucrea:idrar kreatinini, Pcrea:Plazma kreatinini, FrNa:Fraksiyonel Na ekskresyonu]

Yukarıda sayılan nedenlere bağlı oligürilerde, hipovolemi ve hipotansiyon erken dönemde düzeltilebilirse böbrek fonksiyonları çoğu kez normale döner ve oligüri ortadan kalkar. Ancak prerenal böbrek yetersizliğinin bulunduğu 2 özel klinik tabloda, altta yatan primer olaya bağlı olarak prognoz ağırdır: 1. Bilateral renal arter tromboz ve embolisi, 2. Hepatorenal sendrom.

Bilateral Renal Arter Tromboz ve Embolisi

Komplet bilateral renal arter obstrüksiyonlarında prerenal oligoanüri vardır. Çok erken dönemde tanı konulabilir ve renal arterler açılırsa böbrek fonksiyonları geri dönebilir, ancak bu durum nadirdir ve olguların çoğunda kısa bir süre sonra böbrek infarktüsü görülür.

Etyoloji: Renal arterlerde tıkanıklığa yol açan neden tromboz veya emboliledir. Tromboz, çoğu kez bu damarlardaki intrinsik bir patoloji sonucunda (inflamatuar, aterosklerotik veya posttravmatik) gelişir. Tromboemboller veya nadir görülen yağ embolileri ise, uzak bir organdan kaynaklanır ve sistemik dolaşımla böbreğe gelir. Tromboembolilerin en sık kaynağı kalptir. Atriyal fibrilasyon halinde bu komplikasyona daha sık rastlanır.

Klinik ve laboratuar bulguları: Hastada, ani başlayan boşluk ağrısı, lomber hassasiyet, bulantı, kusma, ateş, hematüri ve lökositoz vardır. Böbrek fonksiyonları hızla bozulur. Periinfarktüs alanından renin salgılanmasına bağlı olarak hipertansiyon da görülebilir. Renal arterlerde tam tıkanıklığa neden olmayan veya daha küçük arterleri tıkayarak sınırlı bir alanda infarktüse neden olan tromboembolilerde klinik tablo daha hafiftir.

Bu hastalara yapılan ürografik incelemede, böbreklerde süzme hiç görülmez: buna rağmen retrograd piyelografi tamamen normaldir.

Tanı: Tromboembolinin kesin tanısı için böbrek sintigrafisi veya renal anjiografi şarttır.

Aortanın veya renal arterin disseksiyonu da, tromboemboliye benzer bir şekilde, böbrek fonksiyonlarında ani durmaya yol açar.

Tek taraflı renal arter tıkanmasında bel ağrısı, ateş, bulantı, kusma ve hematüri görülür. Ancak oligüri yoktur.

Hepatorenal Sendrom

Üremiyi açıklayacak klinik, laboratuar ve anatomik böbrek lezyonu olmadığı halde, ilerlemiş karaciğer hastalıklarının seyrinde ortaya çıkan ve nedeni bilinmeyen böbrek yetersizliklerine *hepatorenal sendrom* denir.

Etyoloji ve patogenez: Çoğu kez portal hipertansiyon, asit, ve ikterle seyreden kronik karaciğer hastalıklarının bir komplikasyonu olarak görülür. Abdominal parasentez, yoğun diüretik kullanımı ve gastrointestinal kanama predispozan nedenlerdir; bazen bu faktörler olmadan da ortaya çıkabilir.

Hepatorenal sendromun patogenezi tam bilinmez. Ancak, primer patogenetik olay muhtemelen efektif intravasküler volümdeki azalmadır. Böylece ortaya çıkan hipovolemiye bağlı olarak renin ve angiotensin-II düzeyleri artar, renal sempatik sistem aktive olur, böbrek kan akımı korteksten medullaya kayar ve glomeruler filtrat azalır. Ayrıca, renal prostaglandin salınımının azalması, kallikrein kinin sisteminin suprese olması, vazoaktif intestinal peptidlerin artması da glomeruler filtrasyondaki düşüşe katkıda bulunur.

Klinik ve laboratuar bulguları: Klinikte, ön planda karaciğer hastalığı ile ilgili bulgular vardır. Zamanla oligüri ve böbrek yetersizliğine ait belirtiler de ortaya çıkar.

Hepatorenal sendromda kan üre azotu (BUN) ve serum kreatinin düzeyleri hastaların böbrek fonksiyonlarını tam olarak yansıtmaz. Çünkü BUN düzeyi iştahsızlık nedeniyle az protein alınmasına ve karaciğerde üre sentezinin bozulmasına bağlı olarak düşüktür. Hastaların çoğu kaşektik derecede zayıf olduğu için adale kütlesi azalmıştır; böylece kreatinin de az miktarda oluşur. Sonuçta, her 2 parametre de böbrek fonksiyonunu olduğundan daha iyi düzeylerde gösterir.

İdrar incelemesinde prerenal azoteminin tipik bulguları saptanır (Tablo VIII-1). Hipovoleminin derin olduğu ve uzun sürdüğü olgularda organik akut tubuler nekroz da gelişebilir. Bu durumda renal oligoanüriye ait klinik ve laboratuar bulguları ortaya çıkar.

Ayırıcı tanı: Diğer bazı hastalıklarda da, karaciğer ve böbreğin fonksiyonları aynı anda bozulabilir. Bunlara örnek olarak bazı infeksiyon hastalık-

ları (leptospiroz, sepsis), ve zehirlenmeler (karbon tetraklorür, mantar) sayılabilir. Hepatit B yüzey antijeni pozitif olan bazı olgularda immunkompleks nefritinin görülmesi de karaciğer ve böbreğin aynı etyolojiye bağlı olarak hastalanmasına örnek oluşturur. Ancak tüm bu klinik tablolar, ayrı hastalık antiteleri olarak sınıflandırılmalıdır. Hepatorenal sendrom terimi, söz konusu tablolar için kullanılmaz.

Prognoz: Hepatorenal sendromun prognozu kötüdür. Hastaların büyük bir çoğunluğu, tüm tedavilere rağmen, azotemi başladıktan sonraki birkaç hafta içinde kaybedilir. Olguların %5 ile %10 u hafif bir azotemi ile birkaç ay yaşayabilir.

Anlatılan kötü prognoza rağmen, hepatorenal sendromda böbrekler son ana kadar sağlamdır. Bu tablo içindeki hastalardan çıkarılan böbrekler, karaciğeri sağlam olan üremik hastalara transplante edilirse mükemmel bir şekilde fonksiyon yapar. Bu gözlem de, tipik hepatorenal sendromdaki böbrek yetersizliğinin, prerenal ve tamamen fonksiyonel karakterli olduğunu gösterir.

2. AKUT RENAL OLİGOANÜRİLER

Renal nedenli oligoanürilerde böbreklere yeterli miktarda kan geldiği halde, değişik faktörlere bağlı olarak idrar oluşamamaktadır.

Aşağıda sayılan durumlar renal oligoanüriye ve azotemiye yol açar:

1. Vasküler Hastalıklar

Değişik vaskülitler, malign hipertansiyon, hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura ve dissemine intravasküler koagülasyon seyrinde böbreğe renal arterler ile yeterli miktarda kan gelir; ancak küçük damarlardaki lezyonlar yüzünden bu kan glomerullere ulaşamaz. Glomeruler kan akımının bozulması, filtrasyonun azalmasına ve böylece oligüriye yol açar. Sistemik özelliği olan bu hastalıklarda tanı, değişik klinik ve laboratuar bulguları ile konur.

2. Glomeruler Hastalıklar

Akut glomerulonefritlerde bazen glomeruldeki iltihabi infiltrasyon ve mesangial artış çok ön plandadır. Glomerul kapilerleri giderek sıkışır ve tıkanır. İntraglomeruler dolaşımın durmasıyla birlikte filtrasyon da durur. Hızlı ilerleyen glomerulonefritlerde Bowman boşluğunu dolduran epitelyal ve fibröz yarımaylar filtrasyona engel olur.

Her iki hastalığa bağlı akut böbrek yetersizliğinde de, mutlak anüri görülebilir.

3. Akut İnterstisyel Nefrit

Değişik ilaçların (özellikle metisilin) kullanımı sırasında, hiperkalsemi ve

bazı infeksiyonların seyrinde veya idyopatik olarak ortaya çıkar. Burada görülen akut, yaygın interstisyel ödem tubulusları dışarıdan sıkıştırır; intrarenal obstrüksiyona yol açar ve filtratın tubuluslarda ilerlemesini engeller (Bkz. "Proteinüriler").

4. İntrarenal Presipitasyon

Tubulus içerisinde değişik maddelerin çökmesi intratubuler obstrüksiyona yol açar. Bowman boşluğundan gelen glomeruler filtrat daha fazla ilerleyemeyince, hem tubulus içinde, hem de Bowman boşluğunda hidrostatik basınç artar. Sonuçta, glomeruler filtrasyon durur. Söz konusu obstrüksiyona yol açan başlıca durumlar aşağıda sıralanmıştır:

Multipl miyelom: Hem Bence Jones proteinürisinin, hem de (bu hastalarda sık görülen hiperkalsemiye bağlı olarak) kalsiyumun veya radyolojik incelemeler sırasında kontrast maddenin tubulusta çökmesi, bu şekilde akut böbrek yetersizliğine yol açabilir. Onun için miyelomlu hastalarda ürografik inceleme yapmak kontrendikedir.

Hiperkalsemi ye neden olan diğer hastalıklar seyrinde, kalsiyum önce tubulus hücrelerine çökerek geri emilimi bozar ve poliüriye neden olur, daha sonra ise kalsiyumlu silindirlerin lumeni tıkamasıyla oligüri yerleşir.

Hiperürisemi ani olarak gelişirse ve kan ürik asit düzeyi çok yüksek değerlere ulaşırsa, akut böbrek yetersizliği görülür. Bu duruma, malign hematolojik hastalıkların kemoterapisi sırasında sık rastlanır. Ürik asid, pH sı düşük olan distal tubulus ve toplayıcı kanallarda çöker, intratubuler tıkaçlar oluşur ve idrar akımı engellenir.

Sülfonamid ve metotreksat kullanımı'nda bu ilaçlara ait kristallerin çökmesi de intratubuler obstrüksiyon ile sonuçlanabilir.

5. Akut Tubuler Nekroz

Akut böbrek yetersizliklerinin çoğundan akut tubuler nekroz sorumludur. Hatta, akut böbrek yetersizliği ve akut tubuler nekroz terimleri sıklıkla eşanlamlı olarak kullanılır. Bu kullanım doğru değildir. Çünkü, akut tubuler nekroz akut böbrek yetersizliğine yol açan nedenlerden sadece bir tanesidir.

Etyoloji: Akut tubuler nekrozun etyolojisi 4 ana başlık altında incelenir:

A. Prerenal nedenlerin uzaması

B. Pigmentlere bağlı

C. Toksinlere bağlı

D. Gebelik seyrinde ortaya çıkan

A. Prerenal nedenlerin uzamasına bağlı akut tubuler nekroz: Yukarıda sayılan prerenal faktörlerin uzaması ile tubuluslarda nekroz ortaya çıkabilir.

Nekroz oluşturabilecek iskeminin süresi kesin olarak bilinmez. Bu konuda hem hastanın yaşı ve kollateral dolaşımın durumu, hem de şokun derinliği önemlidir. Söz konusu parametrelere bağlı olarak, nekrozu oluşturabilecek iskemi süresi birkaç dakikadan birkaç güne kadar değişebilir. Ancak, genel bir kural olarak, 1 saatten uzun sürmüş iskemilerde nekrozun gelişebileceği kabul edilir.

B. Pigmentlere bağlı akut tubuler nekroz: Hemoglobinin ve miyoglobinin fazla miktarda açığa çıkması akut tubuler nekrozla sonuçlanır.

Hemoglobinüri, intravasküler hemoliz sonucunda görülür. Bu tür hemolize en sık neden olan durum, yanlış kan transfüzyonlarıdır. İntravasküler hemoliz yapan ilaçların kullanımı, infeksiyonlar, yanıklar, yılan, böcek sokmaları ve hemolitik üremik sendrom seyrinde de hemoglobinüriye bağlı akut tubuler nekroz görülebilir (Bkz. Hemoglobinüriler).

Hemoglobinin kendisi nefrotoksik değildir, ancak hemoliz sırasında eritrosit stromasından açığa çıkan diğer toksik maddeler ve anemiye bağlı iskemi, tubuler nekroza neden olur. Ayrıca, globinin Tamm-Horsfall proteini ile çökerek intratubuler obstrüksiyon yapması da patolojiye katkıda bulunur.

Miyoglobinüri de akut tubuler nekroza yol açabilir. Tipik şeklinin etyolojisinde ağır travmalara, tabi afetlere veya savaş yaralanmalarına bağlı büyük kas nekrozları rol oynar (crush sendromu). Bununla birlikte, miyoglobinüriler çoğu kez daha hafif travmalar ile, hatta görünürde hiç kas travması olmaksızın da ortaya çıkabilir (***nontravmatik rabdomiyoliz***). Aşağıda sayılan durumlarda, bu tür rabdomiyoliz sonucunda akut tubuler nekroz gelişebilir: Kas oksijen kullanımında aşırı artış (ağır egzersiz, tonikoklonik nöbetler, sıcak çarpması), kaslarda enerji üretiminin yetersiz oluşu (hipofosfatemi, hipopotasemi), kas iskemisine neden olan değişik durumlar (arteriyel yetersizlik, ilaç intoksikasyonları), infeksiyonlar (influenza) ve alkol kullanımı. Hemoglobine benzer şekilde, miyoglobinin de kendisi toksik bir madde değildir. Ancak, kaslardan açığa çıkan diğer yıkım ürünleri, miyoglobinürinin yol açtığı intratubuler tıkaçlar ve vazokonstriktör maddelerin yol açtığı iskemi, tubuler nekroza neden olur. Miyoglobinüride, serumda kreatin kinaz ve aldolaz çok artmıştır. Ürik asid ve kreatinin düzeylerindeki artış, üreye göre daha ön plandadır. Ağır hiperfosfatemi ve hipokalsemi görülebilir. Serum parathormon düzeyleri, hipokalsemiye sekonder olarak, erken dönemde çok artar.

Hemoglobinüri ve miyoglobinüri saptanınca, hastalara saatlik idrar miktarı 100-200 mL olacak şekilde, hızla izotonik NaCl veya hipertonik mannitol verilmelidir. İntravenöz $NaHCO_3$ uygulaması ile idrarın alkali yapılması, volüm deplesyonu yoksa, 40-200 mg furosemid verilmesi de tubuler nekrozu önleyebilir.

C. Toksinlere bağlı akut tubuler nekroz: Akut tubuler nekrozun sık

rastlanılan bir nedeni de değişik toksinlerdir. Tubulusa toksik etki yapabilen başlıca maddeler şunlardır:

Antibiyotikler: Akut tubuler nekroz aminoglikozid grubu antibiyotiklerin kullanılması sırasında oldukça sık görülür. Bu ilaçları kullanan hastaların %10 ile %20 sinde akut tubuler nekroz gelişebilir. Hipovolemi, ileri yaş, altta yatan diğer böbrek hastalıkları, hipopotasemi ve başka nefrotoksik ajanların veya diüretiklerin birlikte kullanılması nefrotoksik potansiyeli artırır. Nefrotoksisitesi en fazla olan aminoglikozid neomisindir. Bunu giderek azalan toksisite sırası ile kanamisin, amikasin, gentamisin, tobramisin, netilmisin ve streptomisin izler.

Daha seyrek olmakla birlikte, sülfonamidler, rifampisin, polimiksin-B, sefalosporinler, penisilinler, tetrasiklin er de akut tubuler nekroz nedeni olabilir.

Kontrast ajanlar: Ürografi, anjiografi, bilgisayarlı tomografi, vb. incelemelerin yapılmasında sıklıkla kullanılan iyotlu kontrast ajanlar, sağlıklı insanlarda fazla nefrotoksik değildir. Ancak, diabetiklerde, böbrek yetersizliği olanlarda, ileri yaşlılarda, ağır proteinüri ile seyreden hastalıklarda, diğer nefrotoksik ilaçları kullananlarda ve dezhidratasyonda toksisite riski artar. Multipl myelomda, kontrast ajanların kullanıldığı incelemelerin yapılması kontrendikedir.

Akut böbrek yetersizliği kontrast ajanların kullanımından birkaç saat veya gün sonra ortaya çıkabilir. Bu ajanlara bağlı nefrotoksisitenin patogenezinde renal arteriyoler vazokonstriksiyon, direkt tubuler toksisite, intratubuler presipitasyon ve obstrüksiyon rol oynamaktadır.

Riskli olgularda kontrast ajanla inceleme yapıldıktan bir gün sonra serum kreatinin düzeyi kontrol edilmelidir. Yine bu olgularda, ertesi gün çekilen grafilerde nefrogramın sebat etmesi radyokontrast ajanlara bağlı nefrotoksisiteyi düşündürür. Kontrast madde hastaya uygulandıktan hemen sonra 25-50 g mannitol verilmesi, akut böbrek yetersizliği riskini azaltabilir. Safra kesesi grafilerinin çekilmesinde kullanılan kontrast ajanlar da akut böbrek yetersizliğine yol açabilirler..

Yukarıda sayılan toksik maddelerden başka, anestetik ajanlar (methoxyflurane, enflurane), ağır metaller (civa, kurşun, karbon tetraklorür) ve organik çözücüler (etilen glikol) de akut tubuler nekroza yol açabilir.

Nonsteroidal antiinflamatuar ajanların ve diğer bazı maddelerin nefrotoksisitesi hakkında, "Proteinüriler" bölümünde bilgi verilmiştir.

D. Gebelik sırasında ortaya çıkan akut tubuler nekroz: Gebeliğin erken döneminde septik abortus ve hiperemezis gravidarum, geç döneminde ise, plasenta previa ve abruptio plasenta akut tubuler nekroza yol açabilir. Söz konusu durumlarda ortaya çıkabilen hipovolemi ve sepsis, akut tubuler nekrozun patogenezinde rol oynar. Preeklampsi ve eklampsi de akut tubuler nekroz nedeni olabilir.

Klinik ve laboratuar bulguları: Tipik seyirli bir akut tubuler nekrozun beş dönemi vardır.

1. Başlangıç dönemi: Bu aşamada primer olaya ait klinik ve laboratuar bulguları saptanır.

2. Tolerans dönemi: Azotlu madde retansiyonu başlamıştır; ancak henüz klinik belirti yoktur. Bu dönem çok kısa olabilir veya birkaç gün sürebilir.

3. Akut üremik sendrom dönemi (oligürik dönem): Bu dönemin tipik idrar bulgusu olan oligürinin başlıca 3 nedeni vardır. 1. Renal vazokonstriksiyon, 2. Nekrotik epitel hücrelerinin tubulusu tıkayarak intraluminal obstrüksiyona yol açması ve 3. Glomeruler filtratın lezyonlu tubulustan böbrek interstisyumu içerisine sızması.

Tipik seyirli olgularda oligüri 10-14 gün sürer. Ama bu dönem birkaç saatten, 6-8 haftaya kadar değişkenlik gösterebilir. Oligürinin 4 haftadan uzun sürdüğü olgularda böbrek biyopsisi yapmalıdır.

Akut tubuler nekrozlu hastaların %40 a yakın bir bölümü nonoligürik (günlük idrar miktarı 400 mL den daha fazla) bir seyir gösterir. Burada, idrarın 24 saatlik miktarı yeterlidir, ancak osmolaritesi düşüktür. Günlük metabolizma sonucunda organizmada meydana gelen azotlu madde miktarı idrarla atılabilenden daha fazladır. Sonuçta. kanda bu maddelerin retansiyonu ortaya çıkar. Örnek olarak, 300 mOsm/L konsantrasyonunda 1 litre idrar çıkarıldığını varsayalım. Normal metabolizma sonucunda 1 günde atılması gereken osmotik aktif madde miktarı 600 mOsm dür. Bu durumda hastanın günlük idrar volümü normal olduğu halde, azotlu madde retansiyonu oluşacaktır.

Akut üremik sendrom döneminde, (ileride "Kronik Üremik Sendrom" bölümünde ayrıntılı olarak anlatılacak olan) üremiye ait tüm klinik ve laboratuar bulguları görülebilir.

Tuz ve su yüklenmesine ait belirti ve bulgular, akut olgularda kroniklere göre genellikle daha ön plandadır. Bunun nedeni, hastalarda tubuler nekroz geliştiği halde, fazla miktarda sıvı verilmesine devam edilmesidir. Verilen sıvı idrar olarak çıkarılamayınca, hipertansiyon, kalp yetersizliği ve akciğer ödemi görülür. Klinik bulguların şiddeti hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Nonoligürik olgularda semptom ve bulgular daha hafiftir.

Akut tubuler nekrozun yerleşmesinden sonra yapılan idrar incelemesinde izostenüri, genellikle nefrotik düzeylere erişmeyen proteinüri, sedimentte çok miktarda tubulus epiteli, kahverengi pigmentli hücreler ve silindirler saptanır. Diğer idrar bulguları, prerenal akut böbrek yetersizliğindeki idrar bulguları ile karşılaştırmalı olarak, Tablo VIII-1 de sunulmuştur.

Akut üremik sendrom döneminde, kanın biyokimyasal incelenmesindeki en önemli bulgular serum üre ve kreatinin düzeylerindeki artıştır. Ateşsiz,

katabolizması aşırı olmayan oligürik bir akut tubuler nekroz seyrinde, bir günde, BÜN 10 ile 20 mg/dL, serum kreatinini ise 0.5 ile 1 mg/dL civarında artar. Katabolik olgularda bu artış çok daha fazladır. Hastalarda, söz konusu bulgular dışında hiperpotasemi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperürisemi ve metabolik asidoz sıktır.

Hematolojik incelemede, kanamaya bağlı anemi, infeksiyona bağlı lökositoz, yapım azlığına bağlı trombositopeni görülebilir. Üremik toksinlere bağlı trombosit fonksiyon bozukluğu kanama zamanının uzamasına yol açar.

Sayılanların dışında, hastalarda primer olaya ait klinik ve laboratuar bulguları da saptanır.

4. Poliüri dönemi: Tubuler nekrozun iyileşme döneminde oligüri sona erer ve idrar miktarı giderek artar. Bazen günde 10 litreye kadar varan, hatta bu miktarı aşan poliüriler görülür. Eğer bu dönemde yeterli sıvı replasmanı yapılamaz ise, hasta yeniden hipovolemiye, prerenal ve renal azotemi tablosuna girebilir. Poliürik dönem iki aşamada incelenir: 1. Erken poliürik dönem: 4-7 gün sürer, bu dönemde idrar miktarı giderek artar, ancak serum üre ve kreatinin düzeyleri, yavaş bir şekilde olsa da, artmaya devam eder, 2. Geç poliürik dönem: Üreminin hem klinik hem de laboratuar bozuklukları düzelir. Özellikle rabdomiyolize bağlı olgularda, bu dönemde hiperkalsemi görülebilir. Muhtemel nedeni, böbrekte 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezinin hızla düzelmesi ve yüksek parathormon düzeylerinin henüz normale inmemesidir.

Tipik bir olguda, diüretik fazın başlamasından 15-20 gün sonra azotlu madde retansiyonu ortadan kalkar. Kural olarak oligürik dönemin ve poliürik dönemin süreleri birbirine paralellik gösterir. Oligürinin süresi uzun ise, poliürinin süresi de uzundur veya bunun tam tersi geçerlidir.

Akut tubuler nekrozun poliürisinde rol oynayan başlıca faktörler şunlardır: Retansiyona uğramış azotlu maddelerin ve elektrolitlerin yol açtığı osmotik diürez, tubulusların konsantrasyon yeteneğini henüz kazanamamış olması, antidiüretik hormona duyarsızlık (nefrojenik diabetes insipidus), ve oligürik dönemdeki hipervoleminin yol açtığı atrial natriüretik peptidlerin serum düzeyindeki artış.

Nonoligürik akut tubuler nekrozda poliürik dönem çok belirgin değildir.

5. İyileşme dönemi: Poliürinin sona ermesi ve böbrek fonksiyonlarının normale dönmesi iyileşme dönemine girildiğini gösterir. Bu dönemde tubuluslar konsantrasyon yeteneklerini kazanır ve günlük idrar miktarı normale iner.

Bazı olgularda hafif düzeyde proteinüri uzun süre devam edebilir. Böbrek fonksiyonlarının tamamen normal değerlere dönmesi de bir yıla kadar uzayabilir.

Patoloji: Akut tubuler nekrozlu hastalarda, böbreklerin histopatolojik incelenmesinde tubulus epitellerinde nekroz, rejenerasyon, intratubuler silindirler, interstisyel ödem ve hücresel infiltrasyon görülür. Tubuler kollaps ve dilatasyon da sıktır. Nefrotoksik ajanlara bağlı tubuler nekrozda proksimal tubulus hücreleri daha fazla tutulmuştur. Burada diffüz bir nekroz saptanır. Tubulus bazal membranı sağlamdır. İskemik etyolojili akut tubuler nekrozlarda ise, lezyonlar yama tarzındadır. En çok Henle kulpunun inen ve çıkan bacağının kalın kısımlarında belirgindir. Yer yer bazal membran yırtılması (***tubuloreksis***) vardır. Tubuloreksis olan tubulus bölgesinde rejenerasyon olusamaz. İyileşme fazında yapılan biyopsilerde, yukarıda sayılan histopatolojik bozuklukların normale döndüğü görülür.

Komplikasyonlar ve Prognoz: Akut tubuler nekrozun en önemli komplikasyonları değişik sistemlere ait infeksiyonlar, sıvı-elektrolit, asid-baz dengesi bozuklukları, gastrointestinal sistem kanaması ve kalp yetersizliğidir. Ölümlerin hemen tümünden, söz konusu komplikasyonlar sorumludur. Mortalite %20 ile %90 gibi oranlarda değişkenlik gösterir. Postoperatif veya posttravmatik nedenlere bağlı akut tubuler nekrozda mortalite en yüksek, medikal nedenlere bağlı olanlarda daha düşüktür. Obstetrik zeminde gelişen akut tubuler nekrozlar en iyi prognoza sahiptir. Genel olarak nonoligürik olguların klinik seyrindeki problemler, oligürik olanlara göre çok daha azdır.

Akut üremik sendrom ve oligürinin uzaması durumunda, aşağıdaki indikasyonlar ile hasta hemen periton diyalizi veya hemodiyaliz tedavisine alınmalıdır:

1. BUN %100 mg dan fazla, 2. Serum kreatinini %10 mg dan fazla, 3. Serum K düzeyi 7 mEq/L den fazla, 4. Kan pH'sı 7.1 den, Serum HCO_3 düzeyi 10 mEq/L den düşük, 5. Üremiye bağlanan herhangi bir klinik semptom ve bulgu (perikardit, ensefalopati, gastrointestinal belirtiler vb.).

Akut böbrek yetersizlikli hastalarda bu indikasyonları beklemeden hastayı erken dönemde diyalize almak, hatta profilaktik diyaliz yapmak, prognozu olumlu yönde etkiler.

6. Diğer Nedenler

Bilateral Kortikal Nekroz

Nadir görülen bir akut böbrek yetersizliği nedenidir. Histopatolojik olarak korteksteki tüm yapıların diffüz şekilde nekroze olduğu görülür.

Gebeliğin geç döneminde görülen abruptio plasenta, preeklampsi, eklampsi gibi komplikasyonlar olguların yarıdan fazlasından sorumludur. Kortikal nekroza ayrıca, sepsis, ağır hipotansiyon ve mikroanjiopatik hemolitik anemilerin seyrinde de rastlanılır. Patogenezde ağır iskemi ve dissemine intravasküler koagülasyon rol oynamaktadır. Hamilelik sırasında görülen böb-

rek yetersizliklerinde mutlak anüri varsa, bilateral diffüz kortikal nekroz akla gelmelidir. Olguların %20 ile %50 sinde 1 ay sonra kortikomedüller bileşkede lineeer kalsifikasyon gelişir ve bu bulgu direkt grafiler ile saptanır.

Kesin tanı böbrek biyopsisi ile konur. Kortikal nekroz geri dönüşümsüzdür, etkin bir tedavisi yoktur. Hastalar ancak diyaliz veya transplantasyon ile hayatlarını sürdürebilir.

Olguların bir kısmında kortikal nekroz diffüz değil, yamalı tarzdadır. Eğer nekroze olan kısımlar çok fazla değilse, hastalar böbrek fonksiyonları azalmış bir şekilde, ancak replasman tedavilerine gereksinim duymadan, bir süre daha yaşayabilir.

Postpartum Akut Böbrek Yetersizliği

Komplikasyonsuz gebeliklerden 1 gün ile 12 hafta sonra görülebilen ve nadir rastlanılan bir akut böbrek yetersizliği tablosudur. Klinik seyir hızlı ve çoğu kez irreversibldir. Hastalarda mikroanjiopatik hemolitik anemi saptanır. Histopatolojik bulgular malign hipertansiyon veya sklerodermadakine benzer. Hastalığın patogenezi belli değildir. Tedaviden olumlu sonuç alınamaz.

Bilateral Vena Renalis Trombozu

Vena renalis trombozu nefrotik sendrom, travma, vena renalislere dıştan bası, böbrek kanserinin vena renalisleri infiltrasyonu, oral kontraseptiflerin kullanımı ve yenidoğanlarda dezhidratasyon sonucunda ortaya çıkar. Bilateral, akut ve tam obstrüksiyon özellikle küçük çocuklarda görülür. Ateş, titreme, lomber hassasiyet, hematüri ve lökositoz ile birlikte böbrek fonksiyonlarının ani kaybı vardır. Hemorajil infarktüs sonucunda böbrek rüptürü ve hipovolemik şok gelişebilir. Erişkinlerdeki parsiyel obstrüksiyonlarda çoğu kez sinsi bir tablo vardır ve pulmoner emboliler sıktır. Vena renalis trombozu nefrotik sendroma neden olmaz, onun bir sonucudur. Lupus nefriti, amiloidoz, membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefrite bağlı nefrotik sendromlarda vena renalis trombozuna sık rastlanıldığı halde; diabete, fokal segmental glomeruloskleroza ve minimal değişiklik hastalığına bağlı nefrotik sendromlarda bu komplikasyon nadirdir.

Posttransplant Akut Böbrek Yetersizliği

Erken posttransplant dönemde görülen böbrek yetersizliğinin 5 ana nedeni vardır. 1. Rejeksiyonlar, 2. Posttransplant akut tubuler nekroz, 3. CyclosporineA nefrotoksisitesi, 4. Obstrüktif nefropati ve 5. Allograft kanlanmasındaki bozukluk.

1. Rejeksiyonlar: Organizmının grafta karşı immun yanıtıdır. Değişik sınıflandırmalar olmasına karşın, zamanlama, patogenez ve histopatolojik bulgular da göz önüne alınarak, genellikle 4 ana başlık altında incelenir:

a. Hiperakut rejeksiyon: Hastanın kanında, donörün I. sınıf (HLA A, B ve C grubu) major transplantasyon antijenlerine karşı sitotoksik antikorların varlığı halinde ortaya çıkar. Birinci sınıf transplantasyon antijenleri, organizmadaki nüveli hücrelerin tümünde (bu arada allograft vasküler endotelinde de) temsil edilmektedir. Hiperakut rejeksiyonda, söz konusu antijenler ile hastanın kanında pretransplant dönemde gelişmiş antikorlar, transplantasyon operasyonu sırasında (renal arter ve venin anastomozu bittikten ve deklampaj yapıldıktan hemen sonra) hızla reaksiyona girer. İnflamatuar mediatörler açığa çıkar, kompleman sistemi ve pıhtılaşma kaskadı aktifleşir, ileri doku hasarı meydana gelir. Allograft yumuşayarak, benekli, mor bir renk alır. Histopatolojik incelemede, tüm damarlarda ve glomerullerde trombuslar, kortikal ve tubuler nekroz, polimorf infiltrasyonu saptanır. Tedavisi yoktur. Allograft aynı seansta çıkarılıp atılır. Ameliyattan önce yapılan lenfosit cross-match testi, bu komplikasyonu önceden belirlemede büyük önem taşır.Hasta ile donör arasında A,B,O kan grubu uyuşmazlığı varsa yine hiperakut rejeksiyon görülebilir. (Rh grup uyuşmazlığı böbrek transplantasyonunda önemsizdir).

b. Akselere (hızlanmış) rejeksiyon: Transplantasyondan 2 ile 6 gün sonra görülür. Ortaya çıkmasında transplantasyon antijenlerine karşı daha zayıf bir duyarlılığın söz konusu olduğu düşünülür. Olguların bir kısmından antiendotelyal ve antimonosit antikorlar sorumludur. Patogenezde öncelikle humoral, daha geri planda da, hücresel immunite rol oynar. Histopatolojik bulgular hiperakut rejeksiyondakine benzer (vasküler trombuslar, kortikal nekroz, interstisyel kanama, az miktarda mononükleer hücre infiltrasyonu). Tedaviye bazen yanıt alınabilir.

c. Akut rejeksiyon: En sık rastlanılan rejeksiyon tipidir. Transplantasyondan sonraki ilk 3 ay içinde görülür. Bazen, daha geç dönemde de akut rejeksiyon atakları ortaya çıkar. Allograftta ağrı ve hassasiyet, ateş, halsizlik, iştahsızlık gibi klinik belirti ve bulgular olguların ancak %25 inde vardır. Oligüri ve serum kreatinin düzeyinde artış saptanması durumunda diğer klinik bulgular olmasa bile akut rejeksiyondan şüphelenilir. Kesin tanı transplant biyopsisi ile konur. Patogenezde sellüler immunitenin rol oynadığı tipte, allograftta yoğun lenfosit, polimorf, makrofaj, plazma hücresi ve eozinofil infiltrasyonu vardır (***sellüler rejeksiyon***). Tedaviye yanıt çok iyidir. Patogenezde, ön planda humoral faktörlerin rol oynadığı tipte ise (humoral rejeksiyon veya vasküler rejeksiyon), böbrek arteriyollerinde trombus, endotel hücrelerinde şişme, proliferasyon ve fibroz vardır. Perivasküler dokuda lökosit infiltrasyonu, glomerullerde mesangial proliferasyon ve matriks artışı saptanır. Hiperakut rejeksiyonda rol oynayan antikorlar ameliyat öncesinde var olduğu halde, vasküler rejeksiyonda posttransplant dönemde yeni antikor sentezi söz konusudur. Erken dönemde tedaviye bazen yanıt alınabilir, ancak geç dönemde çoğu kez graft kaybı ortaya çıkar.

d. Kronik rejeksiyon: Bir akut böbrek yetersizliği nedeni değildir. Ancak, rejeksiyonlar bu bölümde anlatıldığı için, kronik tipine de kısaca burada değinilecektir. Kronik rejeksiyonda yavaş, fakat sürekli bir şekilde böbrek fonksiyon kaybı vardır. Çoğu kez transplantasyondan aylar veya yıllar sonra görülür. Patogenezinde humoral olaylar ön planda rol oynar. Patolojik anatomik olarak vasküler değişiklikler önemlidir; intimada proliferasyon, fibroz doku oluşumu ve obliterasyon vardır. Ortaya çıkan doku iskemisi, glomerullerde skleroza yol açar. Süzme membranında oluşan hasar çoğu kez masif proteinüriye ve nefrotik sendroma neden olur. Aylar veya yıllar süresinde böbrek fonksiyonları giderek azalır ve durur. Hasta tekrar diyalize döner.

Kronik rejeksiyonun ortaya çıkmasında glomeruler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon gibi nonimmunolojik mekanizmaların da rol oynadığı düşünülmektedir.

2. *Posttransplant akut tubuler nekroz*: Kadavra donörlerden yapılan böbrek transplantasyonu sonrasındaki postoperatif oligoanürinin en sık rastlanılan nedeni akut tubuler nekrozdur. Sıklığı değişik serilerde % 8 ile % 75 gibi oldukça büyük farklılık gösterir. Posttransplant akut tubuler nekrozun oluşmasında en önemli patogenetik faktör tubulus hücre iskemisidir. Kalbi çarpmayan kadavra donörlerin kullanılması, donörün yaşlı, hipovolemik, hipotandü olması ve dopamin dışındaki vazokonstriktör ilaçların uygulanması da, bu komplikasyona zemin hazırlamaktadır. Klinikte erken posttransplant dönemde graft disfonksiyonu saptanır. Genellikle transplantasyonu izleyen günler veya haftalar içerisinde böbrek fonksiyonlarında düzelme görülür. Böbrek sintigrafisi, ultrasonografi gibi yöntemler tanı konulmasında yardımcı olabilir, ancak kesin tanı için transplant biyopsisine gereksinim vardır. Bu komplikasyonun en önemli riski, altta yatabilecek bir rejeksiyon atağına ait klinik ve laboratuar bulgularını gizlemesidir.

3. *Cyclosporine-A nefrotoksisitesi*: Cyclosporine-A, 1982 yılından itibaren immunosupressif tedavide kullanılmaya başlanan çok etkili, ancak önemli derecede nefrotoksisitesi olan bir ilaçtır. Toksik etkisini renal vazokonstriksiyona yol açarak gösterir. İlacın serum düzeyinin tayini, toksisite tanısında önem taşır. Doz azaltılması veya kesilmesi halinde böbrek fonksiyonları düzelir.

4. Obstrüktif nefropati: Allograft üreterinin kıvrılması, dıştan basıya uğraması veya üreteroneosistostomide oluşan daralmalar sonucunda ortaya çıkar. Erken dönemde nedenin ortadan kaldırılması ile transplant fonksiyonları iyileşir.

5. Allograft kanlanmasındaki bozukluk: Allograftın arter veya veninde ortaya çıkan obstrüksiyonlara bağlı olarak kanlanma bozulursa idrar miktarı giderek azalır. Hızla düzeltilmezse irreversibl hasar ortaya çıkar ve graft kaybedilir.

Papiller Nekroz

Çok sayıda papillayı tutması halinde, oligoanüriye ve dönüşümsüz böbrek yetersizliğine yol açabilir. Bu konuda "Proteinüriler" bölümünde bilgi verilmiştir.

3. AKUT POSTRENAL OLİGOANÜRİLER

Akut postrenal oligoanüriler, ***akut postrenal böbrek yetersizlikleri*** veya ***akut obstrüktif üropatiler*** olarak da isimlendirilir. İdrar oluştuktan ve böbrek pelvisine veya mesaneye geldikten sonra, üriner obstrüksiyona bağlı olarak retansiyona uğrarsa, postrenal oligoanüri ve azotemi söz konusu olur. Üriner obstrüksiyondaki belirti ve bulgular obstrüksiyonun derecesine, gelişme hızına, yerine ve infeksiyonla komplike olup olmadığına göre değişir.

Komplet obstrüksiyon terimi ile idrar çıkışının tamamen engellendiği durumlar anlaşılır. Bu tür bir obstrüksiyon 4 ile 6 hafta içinde ortadan kaldırılmazsa irreversibl böbrek hasarı meydana gelir. Bu hasarın oluşmasında mekanik ve hormonal faktörler rol oynar. Akut olarak gelişen tam bir obstrüksiyon sonrasında böbrek pelvisi içindeki basınç yükselir. Papillalar yassılaşır, intratubuler basınç ve Bowman boşluğu içindeki basınç artar. Böylece glomeruler filtrat giderek azalır ve durur. Tubulus hücreleri arasındaki mesafenin de genişlemesiyle, filtrat interstisyuma ve kana geri sızar. Tubuluslarda Na, K ve H nin transportu bozulur.

Obstrüksiyonda, mekanik değişiklikler yanında intrarenal hormonal değişiklikler de gözlenir. Böbrek içinde prostaglandin I_2 (PGI_2) (prostacyclin) ve E_2 (PGE_2) oluşumu uyarılır. PGI_2 artışı renin salınımına yol açar. Böylece hem hipertansiyon, hem de böbrek korteksinde vazodilatasyon görülür. PGE_2 düzeyinin artışı ise, böbrek medullasında vazodilatasyon yapar, ADH un etkisini azaltır, Henle kulpu ve distal nefronda tuz emilimini inhibe eder. Tüm bu hormonal değişiklerin sonucunda, böbrek kan akımında, obstrüksiyondan sonraki ilk 4 ile 6 saat içinde artış gözlenir. Bu aşamalardan sonra, bilinen en kuvvetli vazokonstriktörlerden biri olan tromboksan A2 nin sentezi artar. Bu madde hem kortikal vazokonstriksiyona yol açar, hem de fonksiyone eden nefron sayısını azaltır; böbrekler iskemik hale gelir. İskemiye ve artmış intratubuler basınca bağlı olarak böbrek fonksiyonları giderek bozulur.

Yapılan deneysel çalışmalara göre, komplet obstrüksiyon bir hafta içinde kaldırılırsa, böbrek fonksiyonları tamamen geri döner. İki hafta süren obstrüksiyon böbrek fonksiyonlarında %45-50 oranında, üç ile dört hafta sürenler ise %70-85 oranında irreversibl fonksiyon kaybına yol açar. Obstrüksiyonun üzerinden 6 hafta geçtikten sonra böbrek fonksiyonlarında geri dönüş artık söz konusu değildir.

Parsiyel obstrüksiyon'larda, boşaltıcı sistemde tam olmayan bir tıkanıklık vardır. İdrar zorlukla ve kısmen dışarıya atılabilmektedir. Böbrek pelvisl

giderek dilate olur. Bazen pelviste 2-3 litre kadar idrar birikir ve hidronefroz gelişir. Buna rağmen, parsiyel obstrüksiyonlarda böbrek fonksiyonları oldukça uzun bir süre korunabilir. Korteks dokusu tamamen harap olmamışsa obstrüksiyonun kaldırılmasıyla yapısal ve fonksiyonel iyileşme görülür.

Postrenal oligoanüriye yol açan nedenlerden başlıcaları şunlardır:

Bilateral Üreter Obstrüksiyonu

Bilateral pelvis taşının aynı anda mobilize olması ve üreterleri tıkaması oldukça nadirdir. Ancak, fonksiyone eden tek böbrekli hastaların üreterleri, nadir olmayarak, taşla tıkanır ve bu durum mutlak anüri ile sonuçlanır. Böbrek taşı dışında, diğer nekrotik doku parçaları (örneğin nekrotizan papillit) veya kan pıhtıları da üreteri tıkayabilir. Bazen, ameliyatlarda üreterlerin yanlışlıkla bağlanması veya her iki üretere dıştan bası yapan büyük tümörler, kistler, ostiumları tıkayan mesane tümörleri de akut postrenal böbrek yetersizliğine yol açar.

Retroperitoneal fibroz, çoğu kez idyopatik olan, nadiren methysergide kullanımına ve travmaya bağlı olarak gelişebilen bir hastalıktır. Bazı retroperitoneal fibroz olgularında mediastende, safra yollarında, orbita boşluğunda da yaygın fibroz doku gelişimi saptanabilir; Dupuytren kontraktürü, Peyronie hastalığı ve Riedel tiroiditi birlikte bulunabilir. Hastalık erkeklerde daha sıktır. Çoğu kez kronik gidişlidir ve hidronefrozla sonuçlanır. Bazı olgularda, akut bir şekilde mutlak anüriye de yol açabilir. Hastalarda kilo kaybı, iştahsızlık, lomber ağrı, anemi ve sedimantasyon hızlanması vardır. Ürografi veya retrograd piyelografide üreterlerin medial deplasmanı görülür. Ameliyatla üreterler serbestleştirilirse semptomlar kaybolur.

Mesane Boynu Obstrüksiyonu

Mesane boynunda obstrüksiyona yol açan prostat hiperplazisi ve kanseri, mesane kanseri, kollum sklerozu, nörojenik mesane ve idrar retansiyonu yapan ilaçların kullanılması obstrüktif anüri ile sonuçlanabilir. İdrarın mesanede birikmesi halinde, mesane giderek büyür ve pelvis üstünde bir tümör gibi palpe edilir (glob vesikal). Sonda ile idrarın boşaltılmasından sonra kütlenin kaybolduğu saptanır. Bu tip mesaneleri kısa sürede hızla boşaltmak, abondan kanamalara yol açabilir (*hematuria ex vacuo*). O nedenle drenaj sırasında sondayı klampe etmeli ve mesaneyi yavaş bir şekilde boşaltmalıdır.

Üretra Obstrüksiyonu

Üretradaki taş, tümör ve yabancı cisimler de nadir olarak idrar akımına engel oluşturur.

II. TERMİNAL OLİGOANÜRİ VE KRONİK ÜREMİK SENDROM

Progresif seyirli kronik böbrek hastalıkların hepsinde nefron sayısı gide-

rek azalır. Tubulusların konsantrasyon yeteneğini kaybetmesi ile, idrar izostenürik olur. Bu dönemde biyokimyasal denge, izostenürik idrarı fazla miktarda çıkarmakla sağlanabilir (zorunlu poliüri dönemi).

Böbrek fonksiyonlarının sınırda olduğu ve vücudun gereksinimlerini ancak karşılayabildiği bu dönemde, araya giren bazı nedenler son döneme gidişi hızlandırır. Predispozan nedenler olarak isimlendirilen bu faktörlerden başlıcaları şunlardır: Sıvı elektrolit dengesizliği, sistemik ve üriner infeksiyonlar, anemi, kalp yetersizliği, arteriyel kan basıncının düşüklüğü veya yüksekliği, üriner obstrüksiyon, nefrotoksik etkili ilaçların kullanılması, gastrointestinal sistem kanaması, cerrahi girişimler, travma. Eğer, yeterli rezerv halen mevcutsa bu faktörlerin düzeltilmesi ile böbrekler bir süre daha fonksiyon yapabilir.

Hastalığın daha fazla ilerlemesiyle, nefronların sayısı iyice azalır ve terminal (dönüşümsüz) oligoanüri ortaya çıkar. Böbrekler, vücudun gereksinimlerini artık hiçbir şekilde karşılayamaz ve son dönem böbrek yetersizliği tablosu görülür.

Son dönem böbrek yetersizliğinin yol açtığı klinik ve laboratuar bulgularının hepsine birden kronik üremik sendrom adı verilir. Bu sendromda, yavaş ilerleyen, ancak dönüşümsüz böbrek hasarı söz konusudur. Terminal döneme gelince hastayı hayatta tutabilmek için "*replasman tedavileri*" adı verilen, kronik düzenli hemodiyaliz, kronik peritoneal diyaliz veya böbrek transplantasyonu gibi tedavi yöntemlerinden birini uygulamak şarttır.

Kronik Üremik Sendromun Nedenleri

Yakın zamana kadar tüm ülkelerde, kronik glomerulonefrit son dönem böbrek yetersizliğine yol açan hastalıklar arasında, ilk sırada yer almaktaydı. Ancak son yıllarda, gelişmiş ülkelerde diabetik nefropati kronik üremik sendromun en sık rastlanılan nedeni haline gelmiştir. Bunu, primer nefroskleroz, kronik glomerulonefrit, kronik piyelonefrit ve diğer tubulointerstisyel nefropatiler, polikistik böbrek hastalığı ve diğer nedenler izlemektedir.

Ülkemizde, kronik glomerulonefrit üremiye en sık yol açan hastalık olma niteliğini halen korumaktadır. 1990 yılında, İstanbul Tıp Fakültesi Kadavra Böbrek Bekleme Havuzu'na kaydolan 711 hasta üzerinde yapılan bir incelemede kronik glomerulonefriti, kronik piyelonefrit, ren polikistik, primer nefroskleroz ve amiloidoz izlemektedir. Diabetik nefropati ise ancak 6 cı sırada yer almaktadır.

Bu etyolojik dağılım farkının nedeni, gelişmiş ülkelerde diabetik hasta bakımının daha iyi olması ve nisbeten geç görülen bir komplikasyon olan böbrek yetersizliği dönemine kadar hastaların yaşatılabilmesidir. Bu hastalar, ülkemizde ve diğer gelişmekte olan ülkelerde daha erken dönemde kaybedilmektedir. Tanı konulmasındaki yöntem değişiklikleri de, diğer hastalıkların insidensindeki farklılıkları açıklayabilir.

Kronik Böbrek Hastalıklarında Son Döneme Progresyonun Patogenezi

Yukarıda sayılan hastalıkların hepsinde, böbrek dokusunun yerini fibroz dokunun almasıyla nefron sayısı giderek azalır. Altta yatan hastalığın progresyon hızına göre değişen bir süre sonunda, böbrekler vücudun gereksinimlerini artık karşılayamaz ve üremik sendrom ortaya çıkar.

Yapılan araştırmalarda çok önemli bir nokta dikkati çekmiştir: Böbrekler belli bir ölçüde hasara uğradıktan sonra, primer hastalık tamamen iyileşse bile, son dönem böbrek yetersizliğine gidiş önlenememektedir. Yani, böbrek fonksiyonları dönüşümsüz şekilde, kritik bir düzeyin altına indikten sonra, primer neden ortadan kaldırılsa bile üremik sendrom ortaya çıkmaktadır.

Burada rol oynayan değişik fizyopatolojik mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir:

Böbrek kütlesinin azalması ile birlikte sağlam kalan nefronların yükü artar. (Çünkü metabolizma sonucunda bir günde ortaya çıkan yaklaşık 600 mOsm lük solüt yükü, daha az sayıda nefron tarafından vücuttan atılacaktır). Sağlam nefronlarda ilk gözlenen histopatolojik değişiklik belirgin şekilde hipertrofidir. Bu hipertrofi ile beraber her bir nefrona düşen plazma akımı da artar (*hiperperfüzyon*), plazma akımının artışı her nefronun glomeruler filtrasyonunun artmasıyla sonuçlanır (*hiperfiltrasyon*). Söz konusu patolojilere bağlı olarak intraglomeruler hipertansiyon ortaya çıkar. Bu hipertansiyon glomerul kapilerlerinde endotel hasarına ve mikroanevrizma oluşumuna yol açar; böylece, intraglomeruler tromboz, fibroz ve glomerulosklerozu belirir. Hasara uğramış damarlarda biriken trombositlerden açığa çıkan vazoaktif maddeler ve vasküler kas proliferasyonuna neden olan "***growth (büyütücü) faktörler***" de glomerulosklerozu artırır. Growth faktörler trombositlerden başka, endotel hücrelerinden, makrofajlardan ve mesangial hücrelerden de salgılanmaktadır. İntraglomeruler hipertansiyon sonucunda mesangiuma makromoleküllerin sızması ile oluşan mesangial genişleme de glomerulosklerozu katkıda bulunur. Bu şekilde oluşan glomerulosklerozu: a) Sistemik hipertansiyona yol açar, bu durum intraglomeruler hipertansiyonu daha belirgin hale getirir, b) Glomeruler filtrasyon miktarını giderek azaltır; skleroza uğramamış nefronların yükü ve intraglomeruler hipertansiyon daha fazla artar. Böylece gelişen fasit daire, böbreklerde yaygın fibroz doku gelişimi ve fonksiyon kaybıyla sonuçlanır.

Böbrek yetersizliğinin ilerlemesinde diyetle ilgili faktörlerin de önemli rolü vardır:

Yüksek proteinli diyet'ler glomeruler hiperperfüzyona, intraglomeruler hipertansiyona ve hiperfiltrasyona yol açar, glomeruler hipertrofiyi artırır, hiperlipidemiye neden olur ve immunolojik olayları artırır.

Yüksek lipid içeren diyet'lerdeki LDL ve VLDL-kolesterol, bazal membrandaki glikozaminoglikanlara bağlanarak negatif yüklerin azalmasına ve

geçirgenliğin artışına neden olur; bazı lipoproteinler interstisyuma geçerek tubulointerstisyel hasara yol açar. Ayrıca, bazı lipoproteinler koagülasyon kaskadını aktifleştirir, intravasküler tromboz oluşumunu artırır ve glomerulosklerozun daha fazla artmasına yol açar.

Yüksek fosfor içeren diyet'ler dokularda $CaPO_4$ depolanması ile inflamatuar ve fibrotik reaksiyonlara yol açar ve sklerozu artırır.

Yukarıda anlatılan mekanizmalar, kronik böbrek hastalarının tedavisinde yeni görüşlere yol açmıştır. Son zamanlarda, bu hastalarda erken dönemden itibaren konverting enzim inhibitörleri kullanılmaktadır. Söz konusu ajanlar, hem sistemik kan basıncını düşürürler, hem de efferent arteriyolde vazodilatasyon yaparak selektif bir şekilde intraglomeruler hipertansiyonu önlerler. Benzer şekilde, böbrek hastalarında, erken dönemden itibaren protein ve fosfor kısıtlaması yaparak ve antiagregan ajanları kullanarak son döneme progresyonun geciktirilebileceği düşünülmektedir. Öte yandan, linoleik asitten zengin diyetler PGE_2 düzeyini artırırlar. Böylece trombosit agregasyonunun azalması ve immun sistemin depresyonu ile primer olay da yavaşlatılabilir.

Kronik Böbrek Hastalıklarında Adaptasyon

Kronik böbrek yetersizlikli hastalar, nefronlarının %95 ine yakın bölümünü kaybettikleri zaman bile, yaşamlarını devam ettirebilmektedirler. Bu durum, kalan nefronlardaki adaptasyon ile mümkün olur. Glomeruler filtrat azaldıkça her bir maddenin filtrasyonunda, tubuler geri emiliminde ve/veya sekresyonunda ortaya çıkan artma ve azalmalar yoluyla o maddenin serum düzeyinin normal sınırlar içerisinde tutulmaya çalışılmasına adaptasyon denir.

Adaptasyonun oluşması ve derecesi her solüt için farklıdır. Bazı solütlerde adaptasyon hiç olmaz ve glomeruler filtrasyonun %50 den fazla azalmasıyla retansiyon başlar. Üre ve kreatinin bu tip solütlere örnektir. Bazı solütlerde sınırlı bir adaptasyon söz konusudur. Örneğin, glomeruler filtrat normalin %25-30 una düşene kadar fosfat ve ürat retansiyonu görülmez; ancak daha fazla ilerlemiş yetersizliklerde bu maddelerin serum düzeyleri artar. Diğer bazı solütlerde ise, tam bir adaptasyon söz konusudur. Na, K ve Mg un serum düzeyleri terminal böbrek yetersizliği dönemine kadar normaldir. Suyun transportu da tam adaptasyon için bir örnek oluşturur.

ÜREMİK SENDROMDA KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Üremik semptomların çoğu, böbrekle atılması gereken maddelerin kanda birikmesi sonucunda ortaya çıkar. Ayrıca, renal ve ekstrarenal endokrin sistemlerdeki fonksiyonel bozukluk da üremik belirti ve bulgulara katkıda bulunur.

Böbrek yetersizliğinde, kanda çok sayıda ve değişik yapıda azotlu mad-

deler birikir. Bunların başlıcaları üre, kreatinin, ürik asid, guanidinler, aromatik aminler, fenoller, miyoinozitol, "*middle*" (orta büyüklükteki) moleküller, indoller, poliaminler ve değişik yapıdaki peptidlerdir. Bu maddelerden her biri, üreminin farklı klinik ve laboratuar bulgularından sorumludur.

Adı en çok geçen madde olmasına rağmen, sayılanlar arasında en masum olanı üredir. Buna rağmen böbrek fonksiyonları hakkında fikir sahibi olmak üzere sıklıkla kan üre düzeyine bakılmaktadır; çünkü kan üresinin ölçülmesi kolaydır ve düzeyi pek çok diğer toksik maddeninki ile paralellik gösterir.

Yukarıdaki maddeler içinde en toksik olanı poliaminlerdir (spermine, spermidine, cadaverine ve putrescine). Bu maddeler ornitinden oluşurlar. Normal metabolizmada hücrenin büyümesi ve rejenerasyonu, yara iyileşmesi, DNA-RNA sentezi, nörotransmitterlik gibi pek çok önemli görevleri üstlenir. Üremik sendromda fazla miktarda retansiyona uğramaları ile gastrointestinal, kardiyovasküler, hematolojik ve nörolojik çok sayıda belirti ve bulguya, hatta koma ve ölüme yol açarlar.

Retansiyona uğradığı kaydedilen diğer maddeler de değişik üremik semptomlara ve bulgulara neden olur. Örneğin, guanidino bileşikleri hemorajik diyateze, orta büyüklükteki moleküller nörolojik belirtilere, kreatinin halsizlik ve karbonhidrat intoleransına yol açmaktadır.

Toksik maddelerin retansiyonu dışında, üremik belirtilerin ortaya çıkmasında öne sürülen diğer bir patogenetik mekanizma *"trade-off"* hipotezidir. Bu hipoteze göre, sağlam kalan nefronlardaki fonksiyonel adaptasyonu sağlayabilmek üzere kanda düzeyi yükselen bazı hormonlar, üremik bir toksin olarak rol oynar ve bir çok belirtinin ortaya çıkmasına neden olur. Örneğin, üremik sendromdaki hiperfosfatemi ve hipokalsemiyi düzeltebilmek amacına yönelik olarak, serum parathormon düzeyleri çok artar (*sekonder hiperparatiroidi*). Ancak bu hormon, hastalardaki anemi, nörolojik belirtiler, kaşıntı, karbonhidrat intoleransı, hiperglisemi, impotans gibi değişik semptom ve bulguların ortaya çıkışına da yol açar.

Benzer şekilde, bu hastalardaki hipervolemi ve hipernatremiyi önlemek amacına yönelik olarak kan düzeyi artan *atriyal natriüretik faktör*, başta eritrositler olmak üzere, pek çok hücrede Na-K pompasını inhibe eder. Sonuçta intraselüler Na miktarı artar, hücreler hiperosmolariteye bağlı olarak şişer. Hücre ödemi, nörolojik belirtiler, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma ve diyare ortaya çıkar.

Üremik sendromda, değişik organ ve sistemlerde görülen başlıca belirti ve bulgular aşağıda özetlenmiştir:

1. Deri ile İlgili Belirti ve Bulgular

Üremik hastaların soluk, kirli sarı tipik bir renkleri vardır. Bunun nedeni

hem anemi, hem de idrarla atılamayan ürokromun deride birikmesidir. Bazı hastalarda hiperpigmentasyon görülür. İnatçı kaşıntısı olanlarda kaşıntı izleri dikkati çeker.

Üremiklerin bir bölümünde de, pıhtılaşma bozukluğuna bağlı ekimoz ve hematomlar, metastatik kalsifikasyona bağlı derialtı nodülleri saptanır. Terde yüksek konsantrasyonda bulunan üre, suyun buharlaşması sonucunda, deride beyaz kristal bir toz halinde birikebilir (üremik frost). Eritropoetinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte pek çok üremik hastanın rengi sağlıklı kişilerden ayırt edilememektedir.

2. Nöromüsküler Sistem Belirti ve Bulguları

Üremide santral veya periferik sinir sisteminin tutulmasına ait semptomlar sıktır. Santral belirtilerin başlıcaları bilinç kaybı, dikkat azalması, uykusuzluk, değişik psikiyatrik tablolar, ataksi, konuşma ve yürüme bozuklukları, konvülsiyonlar ve komadır.

Periferik nöropati, ekstremitelerin distal kısımlarını tutan, çoğu kez simetrik, mikst bir nöropatidir. Motor ve sensoriyel bozukluklar görülür. Çorap şeklinde his kusuru ve derin tendon reflekslerinde kayıp saptanabilir. Hastalarda düşük ayak ve "***huzursuz bacak sendromu***" (iyi tarif edilemeyen rahatsızlık hissi ve bacakları sürekli oynatma gereksinimi) sıktır. Otonom nöropati, kraniyal sinir tutulmasına bağlı körlük, sağırlık ve fasiyal paralizi de görülebilir. Sinirlerin histopatolojik incelenmesinde aksonal dejenerasyon ve segmental demiyelinizasyon saptanır.

Ayrıca, diyaliz tedavisindeki hastalarda , sık görülen iki nörolojik tablo vardır:

1. Diyaliz disequilibrium sendromu: Hemodiyalize yeni başlayan veya uzunca bir süre ara verdikten sonra hemodiyalize tekrar giren hastalarda görülür. Diyalizin ortasında veya sonlarına doğru baş ağrısı, bulantı, kusma, adale fasikülasyonları, tremor, desoryantasyon ve bazen jeneralize konvülziyonlar ortaya çıkar. Hasta bu tablo ile kaybedilebilir. Nedeni, kan üresinin hızla düşürülmesine rağmen, beyin dokusundaki ürenin aynı hızda azalmamasıdır. Böylece beyin dokusu hiperosmolar kalarak fazla miktarda sıvı çekmekte ve beyin ödemi tablosu ortaya çıkmaktadır. İlk diyaliz seanslarının kısa tutulması ve kan üresinin yavaş bir şekilde düşürülmesi ile bu komplikasyon önlenebilir.

2. Diyaliz demansı: Kronik diyaliz hastalarında görülen konuşma bozukluğu, apraksi, psikiyatrik şikayetler, konsantrasyon yeteneğinde azalma, istemsiz hareketler ile karakterize bir klinik tablodur. Bulgular hızla ilerleme gösterir. Hastalarla kooperasyon kurmak giderek güçleşir. Olguların çoğu 6 ile 12 ay içinde kaybedilir. Diyaliz demansı belirli çoğrafi bölgelerde hemodiyalize giren hastalarda sıktır. Bu yörelerde diyaliz için kullanılan suyun alu-

minyum içeriği fazladır. Olguların otopsisinde beyin dokusunun incelenmesinde, gri maddede fazla miktarda aluminyumun biriktiği saptanır. Söz konusu bulgular, hastalığın patogenezinde diyalizat sıvısındaki aluminyumun önemli rol oynadığını göstermektedir. Diyaliz sırasında hastanın vücuduna geçen bu madde beyinde birikmekte ve sayılan semptomlara yol açmaktadır.

Üremide nöromüsküler irritabilite artışına bağlı olarak, istemsiz hareketlere de rastlanır. Hıçkırık, adale krampları, fasikülasyonlar, flapping tremor ve tetani sıktır. Üremik bir hastada konvülziyonlar ortaya çıkarsa hipertansif ensefalopati, hiponatremiye bağlı beyin ödemi ve hipokalsemi akla gelmelidir.

3. Solunum Sistemi Belirti ve Bulguları

Son dönem böbrek yetersizliği tablosu yerleşen hastalarda ağır bir ***asidoz (Kussmaul) solunumu*** vardır. Hastaların nefesi amonyak kokar.

Hipervolemi halinde akciğerlerde staz ve ödem görülür; radyografide hilusa yakın bölgelerde kelebek kanadı şeklinde kondansasyon artışı (***üremik akciğer***) saptanır. Sıvı yüklenmesinin fazla olduğu durumlarda plevral effüzyon gelişebilir.

4. Kardiyovasküler Sistem Belirti ve Bulguları

Perikardit, son dönem böbrek yetersizliğinin en sık rastlanılan komplikasyonlarından biridir. Diyaliz imkanlarının az olduğu dönemde, çok kötü bir prognoz işareti olarak kabul edilmiştir. Çoğu kez fibrinöz tiptedir; bazen hemorajik perikardit de görülebilir ve kalp tamponadına yol açabilir. İleri dönemde kronik konstriktif perikardit de ortaya çıkabilir. Üremik hastalarda volüm yüklenmesine bağlı sol ve/veya sağ kalp yetersizliği de sıktır.

Bu hastalar çoğu kez hipertandüdür. Hipervolemi ve plazma renin aktivitesindeki artış hipertansiyonun patogenezinde rol oynayan iki önemli faktördür. Bazı olgularda görülen malign hipertansiyon etkin bir şekilde tedavi edilmezse, değişik komplikasyonlar ile kısa sürede hastanın kaybına yol açar. Amiloidoza bağlı son dönem böbrek yetersizliklerinde hipertansiyon yoktur. Hatta hastalar çoğu kez hipotandüdür.

Elektrokardiyografik incelemede, sol ventrikül hipertrofisi ve iskemik kalp hastalığı bulguları sıktır. Hastalardaki lipid metabolizması bozuklukları, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve metastatik vasküler kalsifikasyonlar, koroner yetersizliğinde rol oynayan en önemli faktörlerdir.

5. Gastrointestinal Sistem Belirti ve Bulguları

Üremik hastalarda değişik gastrointestinal belirtilere sık rastlanır. İnatçı hıçkırık, iştahsızlık, bulantı ve kusma üreminin erken döneminde rastlanılan

belirtilerdir. Bulantı, tipik olarak, hasta yemekleri görünce ortaya çıkar. Üre, hastaların ağzında amonyağa parçalandığı için neden amonyak kokar, ayrıca ağızda kötü bir tat vardır. Bazı olgularda çok sayıda ülserlerle karakterize lezyonlar (***üremik stomatit***) gelişebilir.

Üremik hastalarda, sindirim sisteminin diğer kısımlarında da mukozal ülserasyonlar sıktır. Peptik ülser, olguların 1/4 ünde vardır. Etyolojisinde, sekonder hiperparatiroidi, gastrin sekresyonundaki ve mide asiditesindeki artış önemli rol oynar. İnce ve kalınbağırsak ülserlerine bağlı kanamalar, zaman zaman ishal ve kabız atakları üremik hastalarda sık rastlanan diğer belirtilerdir.

Bu hastalarda bazen nedeni bilinmeyen bir assit saptanabilir ve çoğu kez ancak transplantasyon ile düzelir.

6. Hemopoetik Sistem Belirti ve Bulguları

Normokrom, normositik bir anemi üreminin en sık rastlanılan hematolojik bulgusudur. Bu hastalardaki aneminin patogenezinde aşağıda sayılan faktörler rol oynamaktadır: 1. Eritropoetin yetersizliği, 2. Kanda biriken toksik maddelerin kemik iliğinde supresyon yapması, 3. Ekstrakorpüsküler hemoliz (eritrosit Na-K pompasının inhibisyonuna, bazı hastalardaki mikroanjiopatiye, hipersplenizme, dializ hastalarındaki serum bakır ve çinko düzeylerinin yüksekliğine bağlı), 4. Demir ve folik asid eksikliği, 5. Dıyalıze giren hastalarda diyalizörde kan kalması, 6. Biyoşimik incelemeler için sık olarak kan alınması ve 7. Üremik hemorajik diyatez. Nadiren, polikistik böbrekli hastalarda eritrositoz da görülebilir.

Üremiklerde, lökosit kemotaksisi ve fagositozu bozulmuştur. Kanda, B ve T lenfositlerinin sayıları azalmıştır; hem nonspesifik infeksiyonlara hem de tüberküloza daha sık rastlanır.

Bu hastalarda çoğu kez kanamaya eğilim de vardır; ekimoz, purpura, epistaksis ve müköz membranlardan kanama sık olarak görülür. Trombositopeni oldukça nadirdir. Kanamanın asıl nedeni guanidinosüksinik asid birikimine bağlı trombosit fonksiyon bozukluğudur. Bu madde trombosit faktör 3 salınımında, trombosit adhezyonu ve agregasyonunda bozukluklara yol açarak kanama zamanını uzatır.

7. Metabolik ve Endokrin Sistem Belirti ve Bulguları

Karbonhidrat metabolizması: Böbrek yetersizlikli hastalarda oral glikoz tolerans testinde çoğu kez diabetik bir eğri saptanır. Bazı hallerde açlık hiperglisemisi de vardır. Karbonhidrat intoleransının en önemli nedeni, periferik dokuların insüline gösterdiği dirençtir. Bu dırencin oluşumunda kontrinsüliner etkili hormonların (glukagon, parathormon, büyüme hormonu ve katekolaminler) serum düzeylerinin artışı, metabolik asidoz ve bazı olgularda görülen hipopotasemi rol oynamaktadır.

Üremik hastalarda görülen hiperglisemi eğiliminin tersine olarak, diabete bağlı kronik böbrek yetersizlikli hastaların insülin gereksinimi zamanla azalmaktadır. Bu durumun nedenleri ise, insülinin böbreklerdeki yıkımının azalması, iştahsızlık sonucunda hastaların daha az yemeleri ve giderek zayıflamalarıdır.

Lipid metabolizması: En fazla rastlanılan lipid metabolizması bozukluğu hipertrigliseridemidir. Fredrickson sınıflamasına göre tip IV hiperlipoproteinemi sık görülür. Söz konusu bozukluğun nedeni hiperinsülinizme bağlı olarak, karaciğerde trigliserid sentezinin artışı ve/veya lipoprotein lipaz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak trigliseridlerin klirensinin azalmasıdır.

Total kolesterol düzeyi normal olmasına rağmen, HDL-kolesterolün azalması da üremik hastalarda sık görülen bir diğer bulgudur.

Endokrin sisteme ait belirti ve bulgular: Üremik hastalarda tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri normaldir. Serumda, diyaliz öncesi dönemde triiodotironin (T_3) düzeyleri, diyalize başlandığı dönemde ise tiroksin (T_4) düzeyleri çoğu kez düşüktür. Ancak, söz konusu bulgular her olguda görülmez ve hastalar klinik olarak genellikle ötiroiddir. Bu hastaların serumlarında büyüme hormonu, prolaktin ve lüteinizan hormon düzeyleri genellikle yüksek, folikül stimulan hormon ve testosteron düzeyleri düşüktür. Bu faktörlere bağlı olarak, erkek hastalarda impotans, kadın hastalarda fertilitede azalma ve sekonder amenore sık görülür.

Plazma kortizol düzeyleri üremik hastalarda çoğu kez normaldir.

Renal osteodistrofi: Üremik olgularda görülen iskelet sistemine ait bozuklukları anlatmak için bu terim kullanılır. Renal osteodistrofinin kapsamına osteomalasi, osteitis fibrosa cystica, osteoskleroz ve osteoporoz girer.

Renal osteodistrofiye ait klinik belirtiler diyaliz öncesi dönemde çok belirgin değildir. Ancak, diyalize giren hastalarda bu komplikasyon önemli bir morbidite nedenidir ve çocuklarda büyümeyi engeller.

Renal osteodistrofinin patogenezi şöyle özetlenebilir: Kronik böbrek yetersizliğinde nefron hasarının başlamasıyla birlikte serum fosfat düzeyi artar. Hiperfosfatemi, serum iyonize Ca düzeyini düşürür. Hipokalsemi parathormon (PTH) salınımını uyarır. Artmış PTH fosfatın tubuler emilimini inhibe ederek serum P ve Ca düzeylerini normale getirir, bu arada kemiklerden de Ca u mobilize eder. Kalsiyum içeriğinin azalması sonucunda kemiklerin mineralizasyonu ve direnci de azalır; yüksek PTH düzeyleri de kemik rezorpsiyonlarına yol açar. Üremik hastalarda PTH un etkisine karşı iskelet sisteminin direnci, ve PTH klirensinin azalması da sekonder hiperparatiroidiyi artırmaktadır. Öte yandan, D vitamininin böbrek hidroksilasyonundaki bozukluk sonucunda, serum 1,25 dihidroksikolekalsiferol düzeyinin düşük olması, hem barsaktan Ca emilimini önler, hem de kemiklerdeki mineralizasyonu

iyice bozarak osteodistrofinin patogenezine katkıda bulunur. Renal osteodistrofinin oluşmasında metabolik asldoz nedeniyle kemikten Ca un mobilize olması da önemli rol oynamaktadır.

Bu hastalarda radyolojik incelemede başlıca 3 tip lezyon görülür:

1. Osteoid bileşkede genişleme (*renal raşitizm*), 2. Osteitis fibrosa cystica değişiklikleri (özellikle falanksların radyal kenarı, uzun kemikler ve klavikulanın distal ucunda subperiostal rezorpsiyonlar) ve 3. Osteoskleroz (çoğu kez vertebraların üst ve alt kenarlarında belirgindir).

Bunun dışında, üremik hastalarda ***aluminyuma bağlı kemik hastalığı*** da önemli bir morbidite nedenidir. Oral yoldan alınan fosforun emilimini önlemek için kullanılan $Al(OH)_3$ preparatlarındaki ve diyalizattaki aluminyum bu hastaların kemiklerinde birikir ve osteomalasiye neden olur.

Bu hastalarda sık görülen proksimal miyopati de halsizliğe ve yürüme güçlüğüne yol açar.

8. Sıvı-Elektrolit ve Asid-Baz Metabolizması Bozukluklar

Sodyum ve su dengesi: Terminal oligoanüriye kadar vücutta su ve Na dengesi iyi bir şekilde korunur. Total vücut suyu ve Na unda hafif artışlar varsa da buna bağlı klinik belirtiler görülmez. Yalnızca, aşırı miktarda tuz ve su alınması durumunda hastalarda hipervolemiye ait klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar. Hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, ödem ve assit saptanır.

Bu hastalarda bazen görülen ve hiponatremi ile birlikte olan hipervolemi fazla miktarda su içilmiş olmasının veya elektrolitsiz parenteral sıvı verilmiş olmasının bir sonucudur. Olguların çoğunda, bir gün önceki idrar miktarına ek olarak 500 mL sıvı verilmesi ile, sıvı dengesi korunabilir. Tubulointerstisyel hastalıklara bağlı bazı böbrek yetersizliklerinde vücuttan aşırı tuz kaybı olabilir (tuz kaybettiren nefritler). Bu hastalarda hiponatremi ve hipovolemi görülür.

Henüz diyalize girmeyen üremik hastalardaki sıvı kaybı hipovolemiye yol açar ve mevcut böbrek fonksiyonlarının daha fazla kötüleşmesi ile sonuçlanır.

Potasyum: Glomeruler filtrat miktarı 5 mL/dk ya düşene kadar, üremiklerde K dengesi oldukça iyi bir şekilde korunur. Hastalarda total vücut K u ve intraselüler K genellikle azalmıştır. Bunun en önemli nedeni bulantı ve kusmalar nedeniyle hastaların K alamamaları veya aldıkları K u kaybetmeleridir. Diüretik kullananlarda ve K kaybettiren bazı tubulointerstisyel hastalıklarda idrarla kayıp da artmıştır. Üremik olgularda Na-K pompası aktivitesinin azalması, böylece intraselüler K un ekstraselüler ortama geçerek vücuttan kaybı, hücre içi K unun azalmasına yol açan diğer önemli bir nedendir. Ancak, klinikte çoğu kez gözlenen, ekstraselüler sıvıdaki K düzeyinin yük-

sek oluşudur. Bunun nedenleri; oligüri ve tubuler sekresyondaki bozukluğa bağlı K retansiyonu, katabolizma artışı ve asidoz sonucunda intraselüler K un ekstraselüler ortama geçmesi, bazı hallerde diyetle fazla K alınması, kan transfüzyonları ile vücuda fazla K girmesi ve K koruyucu diüretikler, konverting enzim inhibitörleri gibi ilaçların kullanılmasıdır.

Ayrıca, K dengesine etki eden diğer faktörler (hiperaldosteronizm, hipoaldosteronizm, renal tubuler asidoz vb.) mevcutsa bu etkenlere bağlı serum K değişiklikleri de görülür.

Fosfor: Glomerüler filtrat miktarı 25 mL/dk nın altına düşünce, serumda P retansiyonu başlar. Diyetle alınan proteinli gıdalar fazla ise, hiperfosfatemi daha belirgin olur. Üremik hastalardaki yüksek parathormon düzeyi fosfatüriyi artırır; bu kompansasyon mekanizması yüksek serum fosforunu normale çekmeye yöneliktir.

Kalsiyum: Üremiklerde çoğu kez hipokalsemi vardır, çünkü aktif D vitamini sentezindeki bozukluğa bağlı olarak barsaktan Ca emilmesi azalmıştır. Ayrıca, hiperfosfatemi de serum iyonize Ca düzeyini düşürür. Parathormonun kalsemik etkisine iskelet sisteminin direnci ve hipoproteinemik hastalarda proteine bağlı kalsiyum düzeyinin azalması da bu hastalardaki hipokalsemiye katkıda bulunur. Buna karşın, asidoz nedeniyle serum iyonize Ca oranı yüksek olduğu için üremik hastalarda hipokalsemik tetani çok nadir görülür.

Düzenli diyaliz tedavisi döneminde veya transplantasyon yapılmış bazı hastalarda paratiroid bezlerdeki hiperplazinin otonom karakter kazanması ile (tersiyer hiperparatiroidi) hiperkalsemiler ortaya çıkabilir. Hastalara tedavi amacıyla yüksek dozda aktif D vitamini verilmesi de, diğer bir hiperkalsemi nedenidir. Serum Ca u ile P u çarpımının 70 in üzerinde olması durumunda metastatik kalsifikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu kalsifikasyonlar bursalar, periartiküler dokular, kan damarları, miyokard, akciğerler ve subkutan dokularda sıktır. Kalsifikasyonların konjonktivada olması kırmızı göz sendromuna, korneada olması band keratopatiye yol açar.

Magnezyum: Glomeruler filtrat miktarının normalin %20 sinin altına inmesinden itibaren hipermagnezemi ortaya çıkar. Ancak, klinikte buna bağlı önemli bir belirti ve bulgu hemen hiç görülmez.

Asid-baz dengesi: Böbrekler, asid-baz dengesinin sağlanmasında çok önemli rol oynar. Kronik böbrek hastalığında, glomeruler filtrat miktarı %50 oranında azalıncaya kadar, arteriyel pH, serum HCO_3 düzeyi ve CO_2 nin parsiyel basıncı normaldir. Böbrek fonksiyonlarının daha fazla kötüleşmesiyle metabolik asidoz yerleşir. Başlangıçta, bu asidoz kompanse durumdadır. Yetersizliğin çok ilerlemesi durumunda, tubulus hücrelerinde amonyak sentezi ve buna bağlı olarak HCO_3 rejenerasyonu azalır. Hidrojen iyonlarının

diğer bir ekskresyon yolu olan titre edilebilen asidite de azalınca metabolik asidoz belirgin hale gelir.

Bu hastalardaki asidoz, çoğu kez artmış "anyon gap" lı (vücut sıvılarında PO_4, SO_4 ve diğer organik asidlerin birikimine bağlı) asidozdur. Bazen hiperkloremik (normal "anyon gap" lı) asidozlar da görülebilir.

Üremiklerde serum HCO_3 düzeyi çoğu kez 12-15 mEq/L dolayındadır ve kan pH sı 7.25 in altına pek düşmez. Hastalar bu asidoz ortamı içinde yaşamlarını oldukça rahat bir şekilde sürdürürler. Ancak asid yükünde ani bir artış (katabolizma artışı, ateşli hastalıklar, diabetik ketoasidoz, laktik asidoz, fazla miktarda asid valanslı madde alınması vb.) hayatı tehdit eden ağır asidoz tablosuna yol açar. Kussmaul solunumu ve bilinç kaybı ortaya çıkar. Hızla diyaliz tedavisine alınmazsa, hastalar bu tablo ile kaybedilir.

Görüldüğü gibi, üremik sendrom vücuttaki tüm organ ve sistemleri etkileyerek çok değişik belirti ve bulgulara yol açmaktadır. Söz konusu komplikasyonlar zamanında ve uygun bir şekilde tedavi edilmezse kısa zamanda ölüm kaçınılmazdır.

Ancak, 1960 lı yılların başından itibaren uygulamaya giren replasman tedavilerinde, özellikle son 15 yılda çok önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Terminal döneme gelmiş böbrek hastaları bu tedavi yöntemlerinden biri ile yaşantılarını artık rahatça sürdürebilmekte ve topluma üretici olarak katkıda bulunmaktadır.

OLİGOANÜRİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

1. Oligoanürili veya azotemik bir hastanın değerlendirilmesinde, öncelikle, mesanede idrar bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır. Bazı durumlarda (nörojen flask mesane, ileri obesite, vb.) glob vesikal net olarak palpe edilmeyebilir. Bu durumda, çok steril şartlarda, bir kez mesane kateterizasyonu denenir. İdrar retansiyonu söz konusu ise, sonda hastada takılı olarak bırakılır ve obstrüksiyonun nedeni ortadan kaldırılmaya uğraşılır. Eğer sondadan idrar gelmiyorsa kateter hemen çekilir. Oligürili hastanın idrar miktarını izlemek için sürekli sonda takılması sakıncalıdır ve her zaman infeksiyonla sonuçlanır.

2. Eğer mesanede idrar yoksa oligoanüriye yol açan nedenin akut ya da kronik olduğu ayırt edilmelidir. Bu konuda anamnez aydınlatıcı olabilir. Hastanın öyküsünde hipertansiyon, ödem, tekrarlayan idrar yolu infeksiyonları, patolojik idrar tahlili, üriner obstrüksiyon ve ailede başka böbrek hastalarının varlığı saptanırsa, kronik bir olayın altta yattığı düşünülür. Anamnezde yakın tarihte kullanılan tüm ilaçların öğrenilmesi de önem taşır; çünkü akut böbrek yetersizliği nedeni veya kronik nefropatide mevcut disfonksiyonu daha fazla artırıcı bir faktör olarak, toksik nefropatilere giderek daha sık rastlanmaktadır. Fizik muayenede periferik nöropatinin ve laboratuar incelemelerinde, idrar se-

dimentinde geniş silindirlerin saptanması, hematokrit, kan proteinleri ve serum Ca düzeylerinde düşüklüğün bulunması kronik bir nefropatiyi düşündürür. Görüntüleme yöntemleri ile böbrek boyutlarında küçülme* saptanırsa olay kroniktir.

3. Oligoanüri kronik bir böbrek hastalığının sonucunda gelişmiş ise, predispozan faktörlerin varlığı araştırılır. Özellikle tubulointerstisyel hastalıklarda, bu faktörlerin tedavisi ile böbrekler uzunca bir süre daha fonksiyone edebilir. Bir yandan bu araştırmalar sürdürülürken, öte yandan, eğer indikasyonlar varsa hasta diyalize alınır ve gerekli diğer tedaviler yapılır.

4. Akut bir oligoanüri karsısında, olayın prerenal, renal ya da postrenal olduğunun ayrılması önemlidir. Çünkü prerenal ve postrenal nedenler uygun tedavi yöntemleri ile düzeltilince böbreklerdeki organik lezyonlar önlenebilir veya en aza indirgenebilir. Hastaların fizik muayenesi (hipovolemik, kardiyojenik ve periferik şoklar gibi) değişik prerenal faktörlerin ayırıcı tanısında yardımcı olur. Efektif kan volümünün doğru bir şekilde saptanabilmesinde santral venöz basınç ölçümü yol göstericidir. Rutin idrar tahlili, idrarda ve kanda üre, kreatinin, Na ve osmolarite ölçümleri de olayın prerenal veya renal olduğu hakkında fikir verir (Bkz. Tablo VIII-1).

5. Oligoanürinin ayırıcı tanısında çok değerli bir diğer inceleme yöntemi de böbrek ve mesane ultrasonografisidir. Bu yöntemle, obstrüksiyona bağlı hidronefroz (postrenal yetersizlik) saptanırsa, engelin kaldırılmasıyla veya nefrostomi kanülü konulmasıyla idrar miktarı hızla artar (Komplet akut obstrüksiyonlarda hidronefroz her zaman gelişmeyebilir).

6. Prerenal olduğu düşünülen olgularda, uygun solüsyonlar ile volüm replasmanı yapıldığı halde idrar miktarı artmamış ise, diüretik etkili ilaçlar denenir. Bu amaçla en sık kullanılan ajanlardan biri mannitol'dur. Üç ile 5 dakika içerisinde kg başına 0.2 g dozunda [örneğin 70 kg lık bir kimseye %20 lik solüsyondan 70 mL (14 g)] mannitol verildikten sonra 2-3 saat süreyle hasta izlenir. Saatlik idrar miktarının 30 ile 50 mL olması durumunda uygulamaya yanıt alındığı ve olayın henüz prerenal olduğu düşünülür. Bu durumda hem intravenöz sıvı tedavisine devam edilmeli, hem de bölünmüş dozlarda günde 100 g kadar mannitol verilmelidir. Mannitole yanıt alınamadığı durumlarda, yüksek dozlarda (100-500 mg) furosemid de denenebilir. Diüretiklere yanıt alınamayan bazı olgularda düşük doz (1-3g/kg/dak.) dopamin infüzyonu böbrek kan akımını arttırarak idrar miktarını çoğaltabilir. Yine diürez sağlanamaz ise, böbreklerde organik lezyonun yerleştiği kabul edilir ve bu ilaçlar kesilir. Daha fazla mannitol uygulamak hipervolemi ve kalp yetersizliği, furosemid vermek ise sağırlık ile sonuçlanabilir.

*) Bazı kronik olgularda böbrek boyutları küçülmeden de son dönem yetersizlik tablosu yerleşebilir. Örneğin: diabete, amiloidoza, hızlı ilerleyen glomerulonefrite, infiltratif hastalıklara, obstrüktif üropatiye ve polikistik böbreklere bağlı yetersizliklerde böbrek boyutları normal veya normalden büyüktür.

7. Prerenal ve postrenal nedenlerin ekarte edilmesi ile renal bir oligoanürinin varlığı kesinlik kazanır. Renal etyolojiyi araştırırken idrarın oluşma aşamalarının sistematik olarak gözden geçirilmesi, doğru tanının konulmasında çoğu kez yararlıdır. Bu aşamaların her birinde oluşabilecek patolojiler sırasıyla düşünülmeli ve böbrek yetersizliğine neden olabilecek durum lokalize edilmelidir. Bu sistematiğe göre, böbreklere gelen kanı glomerule kadar taşıyan küçük damar vaskülitleri, glomerulonefritler, Bowman boşluğunu dolduran yarımaylı nefritler, tubulus içindeki presipitasyonlar, akut tubuler nekroz veya akut interstisyel ödem idrar oluşmasını engelleyen major patolojilerdir. Diğer klinik ve laboratuar bulguları da birleştirilince altta yatan nedenin bulunması kolaylaşır.

8. Oligoanüriye yol açan nedenlerin hemen tümünde, hastalarda az miktarda da olsa (günde 30-40 mL) idrar vardır. Eğer hastada 24 saatlik idrar miktarı "0" ise şu olasılıkları düşünmelidir: Bilateral (veya fonksiyone eden tek böbreğe ait) renal arter tromboembolisi, bilateral diffüz kortikal nekroz, akut glomerulonefrit, hızlı ilerleyen glomerulonefrit, bilateral komplet vena renalis trombozu ve üriner obstrüksiyon. Mutlak anüri olgularında yukarıda sayılan incelemeler yanında en kısa zamanda böbrek sintigrafisi de yapılmalıdır.

9. Bazen tüm araştırmalara rağmen oligoanürinin nedeni bulunamaz ve böbrek biyopsisi gerekli olur. Hastanın durumu biyopsiye elverişli değilse, kesin tanı konulmadan tedaviye başlanmalıdır (gerekli sıvı elektrolit replasmanı, indikasyon halinde diyaliz tedavisi ve klinik durumun gerektirdiği diğer girişimler). Bu tedaviler sırasında veya sonrasında biyopsi yapılarak kesin tanı konulabilir.

Hastayı üremik ortamın etkisine uzun süre maruz bırakmamak için, akut olduğu düşünülen olgularda diyaliz indikasyonlarını geniş tutmak yararlıdır.

ÖZET

OLİGÜRİLER, ANÜRİLER VE ÜREMİK SENDROM

I. AKUT OLİGOANÜRİLER VE AKUT ÜREMİK SENDROM

Akut Prerenal Oligoanürller

Hipovolemik şok
Periferik şok
Kardiyojenik şok
Bilateral renal arter tromboz ve embolisi
Hepatorenal sendrom

Akut Renal Oligoanüriler

1. Vasküler hastalıklar

Vaskülitler
Malign hipertansiyon
Trombotik trombositopenik purpura-hemolitik üremik sendrom

2. Glomeruler hastalıklar

Akut glomerulonefrit
Hızlı ilerleyen glomerulonefrit

3. Akut interstisyel nefritler

İlaçlar
İnfeksiyonlar
İdyopatik

4. İntrarenal presipitasyona yol açan nedenler

Multipl miyelom
Hiperkalsemi
Hiperürisemi
Sülfonamid ve metotreksat kullanımı

5. Akut tubuler nekroz

Prerenal nedenlerin uzamasına bağlı
Pigmentlere bağlı
Toksinlere bağlı
Gebelik sırasında ortaya çıkan

6. Diğer nedenler

Bilateral kortikal nekroz
Postpartum akut böbrek yetersizliği
Bilateral vena renalis trombozu
Posttransplant akut böbrek yetersizliği
Papiller nekroz
Akut Postrenal Oligoanüriler
Bilateral üreter obstrüksiyonu
Mesane boynu obstrüksiyonu
Üretra obstrüksiyonu

II. TERMİNAL OLİGOANÜRİ VE KRONİK ÜREMİK SENDROM

MİKSİYON BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Mehmet Şükrü SEVEN

Normal erişkinlerin mesanesinde 400 mL ye kadar idrar birikmesi durumunda, intravesikal basınç genellikle 20 cm H_2O düzeyini aşmaz. İdrar miktarı 400 mL yi geçince intravesikal basınç bu kritik sınırın üzerine çıkar ve giderek artar. Mesane cidarındaki duyu sinirleri uyarılır; doluluk hissi afferent yolla omuriliğe iletilir. Omurilikteki S_2, S_3 ve S_4 segmentlerinden çıkan parasempatik refleks motor uyarılar efferent yolla mesaneye döner ve miksiyon olayı başlatılır. İki yaşından sonra, sakral miksiyon merkezi üzerinde kortikal kontrol gelişir. Söz konusu refleks supresyona uğratılarak ve eksternal sfinkter ile perine kaslarının kontraksiyonu sağlanarak miksiyon olayı istemli bir şekilde ertelenebilir. Küçük çocuklarda ve S_2 segmenti üzerindeki medulla spinalis kesilerinde bu mekanizma bozulacağı için istemsiz spontan miksiyonlar olur.

Normal miksiyon sırasında, pelvis kasları ve eksternal sfinkter gevşer, mesane tabanı aşağıya doğru hareket eder. Trigon kasılır; böylece üreterlerin mesane duvarı içinde seyreden bölümü tıkanarak vesikoüreteral reflü önlenir. Detrusor kas kontraksiyonu ile mesane içi basıncı artar ve miksiyon başlar.

Günlük uygulamada sık rastlanılan miksiyon bozuklukları şunlardır:

I. POLLAKİÜRİ

Günde 5 kereden fazla miksiyon yapmaya "*pollakiüri*" denir. Sağlıklı bir insan günde 3 ile 5 kere idrar yapar. Pollakiüride 24 saatlik idrar miktarı normal veya normalden biraz fazla olabilir; ancak poliüri nedeniyle sık idrar yapmayı anlatmak için bu terim kullanılmaz. Pollakiüride sık, fakat her seferinde az miktarda idrar yapılmaktadır.

Pollakiüri dizüri ile birlikte olabilir veya olmayabilir. Eğer dizüri de mevcutsa inflamatuar bir hastalık veya mesane irritasyonuna yol açan diğer nedenler akla gelmelidir.

Pollakiürinin görüldüğü başlıca durumlar şunlardır:

1. MESANEDEN İDRAR ÇIKIŞININ ENGELLENDİĞİ DURUMLARDA POLLAKİÜRİ

Mesanenin normal kapasitesi 400 mL civarındadır. Miksiyondan sonra

mesane tam boşalmamışsa ve içinde halen idrar kalmışsa, ***idrar retansiyonu*** veya ***residüel idrar*** söz konusudur. Residüel idrar nedeniyle mesane kapasitesi azalacağı için, miksiyondan kısa bir süre sonra tekrar idrar yapma gereksinimi duyulur. Bu duruma neden olan başlıca hastalıklar şunlardır:

Prostat Hiperplazisi

Bu hastalık için önceden kullanılan prostat hipertrofisi terimi yanlıştır. Büyüyen, asıl prostat dokusu değil periüretral paraprostatik submüköz glandlardır. Üstelik patoloji hipertrofi değil, hiperplazidir. Büyüyen submüköz glandlar bir yandan üretrayı daraltır, öte yandan da prostatı perifere doğru iterek sıkıştırır.

Paraprostatik glandların hiperplazisi çoğu kez 45 yaşından sonra başlar ve insidensi, yaşlanmakla giderek artar. Seksen yaş civarındaki erkeklerin %90 ından fazlasında hiperplazi görülür. Tüm erkeklerin yaklaşık %10 u, bu hastalığın neden olduğu obstrüksiyonun ortadan kaldırılabilmesi için yaşamlarının herhangi bir döneminde cerrahi tedaviye gereksinim duyarlar.

Patogenezde dihydrotestosteron ve erkeklerde yaşlanmakla artan östradiol hormonları önemli rol oynar. Paraprostatik bölgedeki östrojene duyarlı dokular bu hormonların etkisiyle aktive olur ve hiperplaziye uğrar; prostatın diğer kısımlarını giderek sıkıştırır.

Hastalığın tanısında klinik belirtiler çok önemlidir. İdrar çapının incelmesi, idrar yapma hissine karşın miksiyonun gecikerek başlaması, idrarın uzağa fışkırmaması, miksiyon bittiği halde idrarın penis ucundan damlamaya devam ederek ayakları ıslatması, mesanenin tam boşaltılamadığı hissi, sık sık idrar yapma gereksinimi ve noktüri (***prostatizm belirtileri***) orta ya da ileri yaşlı bir erkekte prostatik obstrüksiyonu düşündürür. İnfeksiyonun da tabloya eklenmesi ile dizüri belirir. Söz konusu semptomlar geceleri veya uzun süren yolculuklarda prostat konjesyonunun artması ile, daha belirgin hale gelir. Bazı olgularda akut idrar retansiyonu veya zamanla kronik idrar retansiyonu gelişir. Bu hastalarda taşma inkontinansı da vardır. Prostatın büyüklüğü ile klinik bulgular her zaman paralellik göstermez.

Tanıda rektal tuşe ile prostatın muayenesi önem taşır. Sistografide, mesane tabanında prostat ait negatif gölge ve miksiyon sonrası çekilen grafilerde residüel idrar varlığı görülür. Miksiyon öncesi ve sonrasında yapılan ultrasonografik inceleme ile residüel idrarın miktarı ölçülebilir. Transrektal prostat ultrasonografisi bezin büyüklüğü hakkında bilgi verir.

Prostat hiperplazisi tedavi edilmezse, zamanla obstrüktif nefropatiye yol açar ve son dönem böbrek yetersizliği ile sonuçlanır. Ayrıca, başka nedenlere bağlı böbrek hastalıkları varsa bunların ilerlemesini hızlandırır. Mesanedeki residüel idrar miktarının 100-150 mL yi geçtiği durumlarda cerrahi tedavi indikasyonu vardır.

Prostat Kanseri

Erkeklerde en sık rastlanan kanşerler arasında 2. sırayı alır. (Birinci sırada akciğer, 3. sırada kolon kanseri vardır). Elli yaşından sonra giderek artan oranlarda rastlanır.

Olguların %95 inden fazlasında, tümör histopatolojik olarak adenokanser tipindedir; çoğu kez bezin periferinden ve multifokal olarak başlar.

Klinikte, tümör kütlesi belirli bir büyüklüğe eriştikten sonra, prostatizm semptomları görülür. Bazen ilerlemiş kansere rağmen belirtiler çok siliktir. Hastalığın en önemli muayene bulgusu rektal tuşe ile saptanan tümöral büyümedir. Prostat kanserleri arkaya doğru büyüdüğü için sıklıkla erken dönemde palpasyon bulgusu verir.

Tümör, yayılmasını direkt invazyon, lenfatikler ve kan yoluyla yapar. Yayılmanın evrelendirilmesinde klasik *Whitmore sınıflaması* kullanılır. Buna göre, A grubunda tümör prostata lokalizedir ve palpe edilemez. B grubunda tümör palpabldır; C de prostat dışına yayılmıştır, ancak uzak metastaz yoktur. D de ise, uzak metastazlar vardır. Prostat kanserinin kemik metastazları osteoblastik ve/veya osteolitik olabilir. En çok pelvis kemikleri, lomber ve torakal vertebralar tutulur.

Tanı, klinik belirti ve bulgular, prostat ultrasonografisi ve iğne biyopsisi ile konur. Tümörün yayılımını göstermek için, diğer yöntemler yanında magnetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografiden yararlanılır. Serumda prostata özgü antijen (PSA) ve prostatik asid fosfataz (PAP) yüksekliği, çoğu kez kemik metastazlarından sonra ortaya çıkar.

Prostatit

Prostat dokusunun akut veya kronik inflamasyonudur. Prostatit, olağan üriner infeksiyon ajanlarına veya Staphylococcus aureusa bağlı olabilir. Adi kültürlerde bakteri üretilemez ise, Chlamydia trachomatis veya Ureaplasma urealyticum'a bağlı infeksiyon düşünülmelidir. Bu organizmaları üretmek için özel kültür ortamları gereklidir. Prostatitlerdeki pollakiüri çoğu kez ağrı ile birliktedir. Klinikte 2 tür prostatit gözlenir:

Akut bakteriyel prostatit: Genç erkeklerde sıktır. Ateş ve üriner obstrüksiyon nedeni olabilir. Prostat masajı ile penisten pürülan bir akıntının gelmesi tanıda önemlidir. Ancak, masaj sırasında tehlikeli bakteriyemiler ortaya çıkabilir; o nedenle, antibiyotik tedavisine başlamadan, masaj yapmamalıdır. Akut bakteriyel prostatitin prognozu iyidir. Nadiren prostat absesi, epididimoorşit ve sepsis ile komplike olabilir.

Kronik bakteriyel prostatit: Rekürran bakteriüri ve piyürinin erişkinlerde sık rastlanılan bir nedenidir. Çoğu kez asemptomatiktir; bazen pollakiüri ve dizüri ile kendini gösterir. Bazı olgularda prostat masajı ile penisten sek-

resyon gelir. Rektal tuşe bulgusu çoğu kez normaldir. Tanı konulması güçtür. Erkeklerde tekrarlayan sistit belirtileri çoğu kez kronik prostatite bağlıdır. Prostat dokusuna antibiyotiklerin penetrasyonu az olduğu için tedavisi zordur. Bazen prostatektomi gerekebilir.

Klinikte belirgin prostatit bulguları olduğu halde, değişik kültürlerde bakteri üretilemez ise *prostatosis*'den söz edilir.

Mesane Kollumu Kontraktürü

Mesane boynunun halka şeklinde daralması ve buradaki kas dokusunun zamanla fibröz doku haline gelmesidir (***kollum sklerozu***). Doğumsal veya edinsel olabilir. Edinsel olanlar, prostatik üretranın kronik infeksiyonlarına bağlıdır.

Median Bar Sendromu

Mesane ile üretranın birleştiği yerde posterior labianın transversal kalınlaşmasıdır. Doğumsal veya edinseldir.

İnterüreteral Ligaman Hipertrofisi

İki üreter orifisi arasındaki ligamanın hipertrofiye olmasıdır. İnterüreteral ligaman, mesane boynu obstrüksiyonunda trigonum kası ile birlikte hipertrofiye uğrar; bir süre sonra da mevcut obstrüksiyonu ağırlaştırır.

Üretra Darlıkları

Üretrada tümör, infeksiyon ve instrumentasyon sonrasında darlıklar ortaya çıkabilir. Pollakiüri çoğu kez dizüri ile birliktedir. Erkek çocuklarda rastlanılan posterior üretral valv de üretrada idrar akımını engelleyen bir nedendir.

Yukarıda bahsedilen tüm patolojiler, klinikte prostatizm semptomlarına neden olur. Kesin tanı sistoskopi ile konur.

Nörojenik Mesane

Mesaneyi inerve eden otonom ve/veya somatik sinir liflerinin hasara uğraması sonucunda ortaya çıkan miksiyon bozukluğudur. Etyolojisinde çok değişik faktörler rol oynar. Medulla spinalis yaralanmaları, tümörler, tabes dorsalis, poliomyelit, mültipl skleroz, meningomyelosel, diabetes mellitus ve medullanın iskemik (aterosklerotik) hastalıklarında nörojenik mesane görülebilir. Bazı olgular idyopatiktir.

Lezyonlar, sakral miksiyon merkezinin yukarısında (suprasegmental), merkez hizasında (segmental) veya merkezin altında cauda equina ve periferik sinirlerde (infrasegmental) olabilir.

Suprasegmental lezyonlarda otomatik miksiyon söz konusudur. Hasta isteğinin dışında miksiyon yapar. Mesanedeki residüel idrar miktarı 100 cc

veya daha azdır (*nörojenik spastik mesane*). Segmental ve infrasegmental lezyonlarda ise, mesanenin duvarı gevşektir ve aşırı miktarda idrar retansiyonu vardır (*nörojenik flask mesane*). Bu hastalarda paradoks inkontinans görülür. Hastalar miksiyonu suprapubik bölgeye basınç yaparak (*Credé manevrası*) sağlayabilir.

Medullanın tam kesilerinde, spinal şoka bağlı olarak önce akut safha ortaya çıkar. Bu dönemde lezyonun düzeyine bağlı olmaksızın mesanede flask paralizi ve komplet idrar retansiyonu vardır; genellikle 2-8 hafta kadar sürer. Kronik dönemde lezyon suprasegmental ise spastik mesane, infrasegmental ise flask mesane tablosu yerleşir. Nörojenik mesanede idrar retansiyonuna karşın, kateter hiçbir engele rastlamadan mesaneye kadar gidebilir.

Bu hastalarda prognoz altta yatan nedene bağlıdır. Belirtiler kalıcı veya geçici olabilir. Kalıcı olgularda üriner infeksiyon, ürosepsis ve böbrek yetersizliği ortaya çıkabilir.

İlâçlara Bağlı Miksiyon Bozuklukları

Antikolinerjikler, gangliyoplejikler, antidepressifler, antihistaminikler ve monoaminoksidaz inhibitörleri mesanenin boşalmasını güçleştirir. Eğer altta yatan asemptomatik veya kompanse dönemde bir obstrüktif üropati varsa, bu ilâçlar çok sık olarak komplet idrar retansiyonuna yol açar. Üriner obstrüksiyonlu hastalarda, başta antikolinerjikler olmak üzere, yukarıda sayılan ilaçları kullanmamalıdır.

2. MESANE İLTİHABI VE İRRİTASYONUNA BAĞLI POLLAKİÜRİ

Sistit

Mesanenin iltihabıdır. En sık rastlanılan patojen Escherichia coli'dir. Daha az sıklıkla staphylococcus, proteus, klebsiella infeksiyonları da görülür. Genital akıntı ile birlikte olan sistitte chlamydia, trichomonas, candida ve herpesviruslar da etken olabilir. Sistit, bazen şimik irritasyona bağlıdır. Aşırı asid, alkali ve konsantre idrarlar mesaneyi irrite ederek pollakiüriye ve dizüriye yol açabilir.

Sistit, kadınlarda çok daha sıktır. Erkeklerde olduğu zaman genellikle altta yatan bir neden (instrumentasyon, üriner obstrüksiyon vb.) vardır. Hastaların yaklaşık %70 inde infeksiyon mesane ve üretranın yüzeysel mukozası ile sınırlıdır. Geri kalan %30 unda gizli bir böbrek infeksiyonu da söz konusudur.

Hastalar pollakiüri, dizüri ve suprapubik ağrıdan yakınırlar. Ağrı miksiyon sonunda artar. Ateş yoktur. Suprapubik perküsyon ile miksiyon hissinin gelmesi önemli bir bulgudur. İdrar bulanık ve kötü kokuludur, pH sı çoğu kez alkalidir. Az miktarda proteinüri, bakteriüri ve piyüri görülür. Olguların %30 unda hematüri de saptanır.

Fizik muayenede suprapubik hassasiyet dışında özellik yoktur. Eğer pollakiüri, dizüri ve piyüri ile beraber ateş, bulantı, kusma, kostovertebral ağrı gibi belirtiler de varsa böbrekten kaynaklanan bir infeksiyon düşünülür. Alt ve üst üriner sistem infeksiyonlarının ayırıcı tanısı hakkında "Bulanık İdrar" bölümünde bilgi verilmiştir.

Sistitten başka ***mesane taşı***, tümörü ve ***yabancı cisimleri*** de pollakiüriye yol açabilir. İltihabi olanların aksine, söz konusu hastalıklarda belirtiler gece daha azdır ve hematüri daha sıktır. Mesane taşlı hastalarda miksiyon sırasında idrar akımı bazen aniden kesilebilir.

3. MESANE HACMİNİN AZALMASINA BAĞLI POLLAKİÜRİ

Dıştan bası ile veya cidarındaki tümöral ve iltihabi olaylar sonucunda, mesanenin hacmi azalabilir. Böylece, az miktardaki idrar bile mesaneyi kısa sürede doldurur ve sık olarak miksiyon hissinin uyanmasına neden olur. Gebeliğin son aylarında, pelvis tümörlerinde, mesane tümörlerinde, mesane tüberkülozu ve interstisyel sistit gibi mesane duvarında fibröz dokunun arttığı durumlarda bu şekilde pollakiüri görülür.

4. PSİKONÖROZA BAĞLI POLLAKİÜRİ

Bazı nörotik kadınlarda psikonörozun diğer semptomlarına ek olarak pollakiüri de vardır. Tüm klinik ve laboratuar incelemeleri normal sınırlardadır. Hastalar psikoterapi ile rahatlar.

II. DİZÜRİ

Miksiyon sırasında ağrı veya yanma duyulmasına *dizüri* denir. Dizüri çoğu kez pollakiüri ve aşırı idrar yapma hissi ile birliktedir. Ağrı, miksiyonun başında, sonunda veya tamamında duyulabilir. Çoğu kez pubis üzerindedir. Erkekte penis içinde ve glansın hemen gerisinde de duyulur. Kadınlarda vulvada ve labiada hissedildiği zaman "***eksternal dizüri***" olarak isimlendirilir. Başlıca dizüri nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

Üriner Sistem İnfeksiyonları

İdrar kültüründe ml de 100,000 veya daha fazla sayıda koloni üretilmesi halinde, üriner sistem infeksiyonunun varlığı kabul edilir. Suprapubik aspirasyon veya üretral kateterizasyon ile alınan idrar örneklerinde, daha az sayıda koloni saptanması durumunda da üriner infeksiyon tanısı konur.

Dizüri, üst üriner sistem infeksiyonlarında da görülebilmekle birlikte çoğu kez *sistit, üretrit ve prostatit*'in bir belirtisidir.

Üretral sendrom, dizüri ve pollakiüri bulunduğu halde, idrar kültüründe anlamlı sayıda bakteri saaptanamaması halidir. Bu durumdan çoğu kez zorunlu intraselüler gram (-) bir mikroorganizma olan Chlamydia trachomatis

sorumludur. Tanı, hücre kültürleri veya floresanlı antikor tekniği ile konur. *Ureaplasma urealyticum, Mycobacterium tuberculosis* ve virüsler ile oluşan infeksiyonlarda da rutin idrar kültürleri steril kalır.

Gonore, özellikle erkeklerde sık rastlanılan bir dizüri nedenidir. Hastaların yaklaşık %80'inde, dizüri ile birlikte üretral akıntı da vardır. Bu akıntının direkt yayma ile incelenmesinde tipik intraselüler diplokoklar saptanır.

Daha çok kadınlarda görülen kronik interstisyel sistit de dizüriye neden olur. Bu hastalığın nedeni bilinmez. İdrar incelenmesinde piyüri ve hematüri sıktır. Tanı sistoskopi ile konur. Biyopside yüzeysel inflamasyon, submukosal ödem ve vazodilatasyon vardır.

Vaginitis eksternal dizürinin en sık rastlanılan nedenidir. Hastalarda vaginal akıntı, vulvada kaşıntı ve disparoni vardır. Çoğu kez *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* ve *Neisseria gonorrhea* bu durumdan sorumlu ajanlardır.

Menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda sık görülen ve östrojen yetersizliğine bağlı olan ***atrofik vaginitis*** de dizüriye yol açar.

Değişik nedenlere bağlı vaginitislerde tanı jinekolojik muayene ve bakteriyolojik incelemeler ile konur.

Vulvitis de oldukça sık rastlanılan bir dizüri nedenidir.

Şimik İrritanlar

Kontraseptif kremler, banyo köpükleri ve genital bölgeye uygulanan deodoran aerosoller eksternal dizüri nedeni olabilir. Cyclophosphamide alan hastalarda ilacın aktif kısmı olan akrolein mesanede yüksek konsantrasyona ulaşır; bunun oluşturduğu irritasyon da dizüri ve hematüriye yol açabilir.

Diğer Nedenler

Mesane ve üretrada tümör, taş, yabancı cisim bulunması halinde ve mesane irradiasyonunda çoğu kez miksiyon sonunda dizüri duyulur. Meatus üretra ülserasyonları, Reiter sendromu ve Behçet hastalığı gibi durumlarda da nadiren dizüri olabilir.

Psikosomatik Nedenler

Özellikle orta ve ileri yaşlı kadınlarda, bazı hallerde dizüri yakınmasına rağmen hiçbir neden saptanamaz. Hastalarda noktüri ve pollakiüri yoktur. Ayrıntılı bir anamnez ile başka psikosomatik yakınmalar da saptanır. Bu olgularda, hem altta yatabilecek sinsi bir patolojiyi açığa çıkarmak, hem de hastayı psikolojik yönden rahatlatmak için endoskopik inceleme gerekebilir.

III. NOKTÜRİ

Gece miksiyon hissi ile uykudan uyanarak idrar yapmaya ***noktüri*** (nocturia, nycturia) denir. Bu durum:

1. Sağlıklı bireylerde alışkanlığa bağlı olabilir. Gece geç saatlerde fazla miktarda su, kahve, çay, alkol içenlerde ve meyve yiyenlerde de görülebilir.

2. Diabetes mellitus, diabetes insipidus, kronik böbrek yetersizliğinin poliüri dönemi başta olmak üzere, poliüriye yol açan bütün hastalıklarda rastlanan bir bulgudur.

3. Konjestif kalp yetersizliği veya bacaklarında varisi olan hastalarda ödem sıvısının gece sistemik dolaşıma geçmesi ve efektif intravasküler volümün artması sonucunda ortaya çıkabilir.

4. Diüretik etkili ilâçların geç vakitte alınması bir başka noktüri nedenidir.

5. Pollakiüriye neden olan organik hastalıklarda da noktüri görülür; ancak psişik kökenli pollakiürilerde noktüri yoktur.

IV. ENÜREZİS

Uyku sırasında idrar kaçırmaya *enürezis* denir. Söz konusu durum gece olursa ***enürezis nokturna*** adını alır. Bu hastalar gecede 1-2 kez yataklarını ıslatırlar. Enürezis için mesanenin dolu olması şart değildir.

Yenidoğanda, miksiyonu sakro-spinal refleks arkı yönetir ve 2 yaşından küçük çocuklarda enürezis fizyolojiktir. Sinir sistemi geliştikçe spinal refleks arkının üzerinde kortikal inhibisyon ortaya çıkar ve miksiyon ile defekasyon istemli bir şekilde kontrol edilir. Buna karşın bazen ailevi olarak, mesane kontrolu daha ileri yaşlarda gelişir. Üç yaşın üzerindeki çocukların yaklaşık %10 unda enürezis görülür.

Patolojik enürezise yol açan nedenler şunlardır:

1. Poliüri ile seyreden hastalıklar,

2. Genitoüriner sisteme ait doğumsal patolojiler (phimosis, meatus urinaria darlığı, posterior üretral valv) ve iltihabi durumlar (balanitis, vulvitis),

3. Üriner sistem infeksiyonları,

4. Diğer nedenler (spina bifida, nörojenik mesane, kabızlık, bağırsak parazitozu, hipotiroidi, epilepsi),

5. Emosyonel faktörler. Olguların yarıdan fazlasında söz konusu durum rol oynar. Bu çocuklarda değişik psişik bozukluklar ve antisosyal davranışlar vardır. Bazen enürezis ikinci bir kardeşin doğmasından sonra ortaya çıkar. Bunun nedeni, büyük kardeşin ilgiyi kendi üzerine çekmek istemesidir.

Enürezisli olgularda önce aile ile konuşmalı ve psişik bir sorun olup olmadığı araştırılmalıdır. Daha sonra fizik muayene yapılmalı ve özellikle genitoüriner sistem ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir. İdrar, kan ve dışkı incelemeleri, sakrolomber vertebra grafisi ve ürografi tanı konulmasında yardımcı olur. Bazı olgularda sistoskopi, elektroensefalografi gibi özel inceleme yöntemlerine de gereksinim duyulur

V. İNKONTİNANS

İdrarını tutamamaya *inkontinans* denir. Başlıca 5 tip inkontinans vardır:

1. Gerçek inkontinans: İdrar yapma hissi duymadan sürekli olarak idrar kaçırma halidir. En sık rastlanılan nedenleri şunlardır: Mesane ekstrofisi, epispadyas, ektopik üreteral orifis, fistüller (vesikovaginal, üterovaginal, vesikoperineal, üreteroperineal), mesanenin nörojenik fonksiyon bozuklukları, pelvise yapılan cerrahi müdahalelerde komplikasyon olarak üretra sfinkterinin kesilmesi, doğum sırasında sfinkterin hasara uğraması. Söz konusu nedenlerden çoğu cerrahi olarak düzeltilebilmektedir.

2. Stres inkontinansı: Öksürme, aksırma, sümkürme, gülme, ıkınma gibi karın içi basıncını artıran durumlarda bir miktar idrar kaçırılmasıdır. Sfinkter mekanizmasının zayıflığına bağlıdır. Prostatektomiden veya travmalardan sonra, yaşlı ve çok doğuran kadınlarda ve nörojenik kontrolun azaldığı hastalıklarda görülür.

3. Taşma inkontinansı (paradoks inkontinans): Kronik idrar retansiyonu bulunan veya mesane tonusu azalmış olan hastalarda rastlanılan inkontinanstır. Mesane içinde toplanan idrarın basıncı obstrüksiyonu aşacak kadar artınca, idrar damla damla akmaya başlar. Prostat hiperplazisi, nörojenik mesane, üretral darlık ve mesane boynu obstrüksiyonuna neden olan diğer hastalıkların seyrinde görülür. Fizik muayenede pubis üstünde mesane dolu olarak palpe edilir (glob vesikal).

4. Detrusor kas hipertonisitesine bağlı inkontinans: Mesanede zaman zaman kontrolsuz kasılmalar olmakta ve bu sırada idrar kaçırılmaktadır. Kortikal inhibisyonun değişik nedenlerle (serebrovasküler olay, Alzheimer hastalığı, tümörler, medulla spinalis kesisi vb.) ortadan kalktığı hastalarda görülür. Ayrıca sistitlerde, mesane tümörlerinde ve nörotik kadınlarda da bu tür inkontinans ortaya çıkabilir.

5. Psikojenik inkontinans: Emosyonel bozukluğa bağlı olarak idrarı tutamama söz konusudur. Çocuklarda ve daha seyrek olarak erişkinlerde görülür.

VI. İDRAR RETANSİYONU

Miksiyon sırasında idrarın kısmen veya tamamen boşalamadan mesanede birikmesine denir. Başta prostat hiperplazisi ve nörojenik mesane olmak üzere, mesane boynu ve üretranın tüm obstrüktif lezyonlarında görülebilir.

VII. PNÖMATÜRİ

Miksiyon sırasında idrarla birlikte gaz gelmesidir. Gaz yapan mikroorganizmaların yol açtığı üriner infeksiyonlar sırasında ve üriner sistem ile barsaklar arasında bir fistül varlığında görülür. Bu tür fistüllere Crohn hastalığı, sigmoid kolon kanseri, abse oluşumuyla giden divertikülitler ve travmalar neden olabilir.

VIII. DİĞER MİKSİYON BOZUKLUKLARI

Bazı hastalarda *kesik kesik idrar yapma* mevcuttur. Bu olgularda çoğu kez üretrada mobil bir taş saptanır.

İki zamanlı idrar yapma, bir miktar idrar yapıldıktan ve miksiyon hissi bittikten kısa bir süre sonra tekrar idrara gitme gereksinimi duyulmasıdır. Vesikoüreteral reflü ve mesane boynu hastalıklarında görülür.

MİKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

1. Hastalardan alınan ayrıntılı bir anamnez, tanının çoğu kez kolayca konulmasına yardım eder. Bu anamnezde hastanın önceden geçirdiği üriner infeksiyonlar, kullandığı antibiyotikler, ürolithiasis öyküsü, üriner sistem kateterizasyonu, ateş, bel ve boğaz ağrısı atakları, kullandığı ilaçlar (özellikle cyclophosphamide), pelvik bölgeye irradiasyon, kadın hastalarda adet düzeni, genital akıntının varlığı, kullandığı doğum kontrol yöntemleri hakkında bilgi edinilmelidir.

Hastalarda sistemik fizik muayene yanında genital bölge muayenesini de mutlaka yapmalıdır. Böylece, miksiyon bozukluğuna yol açabilecek değişik yapısal defektler (fistüller, meatus darlığı, epispadyas vb.) ve genital sisteme ait patolojiler (vulvitis, vaginitis vb.) saptanabilir.

2. Özellikle kadınlarda, miksiyon bozukluklarının nedeni çoğu kez alt üriner sistem infeksiyonlarıdır. Bu hastalarda idrar incelemesinden sonra kültür yaptırmaksızın, Gram (-) mikroorganizmalara etkin bir antibiyotik tek kür halinde denenebilir. Tedaviden olumlu sonuç alınamaz ise veya semptomlar bir süre için kaybolduğu halde sık olarak tekrarlarsa, idrar kültürü yaptırmalı ve diğer laboratuar incelemelerine geçmelidir.

3. Genital akıntısı olan hastalarda sekresyonun Gram boyası ile boyandıktan sonra incelenmesi ve kültürünün yapılmasıyla sorumlu ajan saptanabilir. Yakınmaların uzun sürdüğü olgularda, anaerob mikroorganizma, mantar, tüberküloz basili, chlamydia ve ureaplasma gibi ajanlar için de özel kültürler yapılmalıdır.

Prostat masajı ile penisten sekresyon elde edilen erkek hastalar da benzer şekilde incelenmelidir. Santrifüje edilmemiş prostat sıvısında, normalde, her büyük alanda 10 dan az lökosit bulunur. Bu sayının daha fazla olması durumunda prostatit akla gelir.

4. İdrar sedimentinin incelenmesinde hematüri saptanması önemli bir bulgudur. Tüm sistitlerin seyrinde hematüri görülebilirse de, bu olgularda hemorajik sistit, üriner sistem taşı, tümörü ve tüberkülozu öncelikle akla gelmelidir. Piyüri, inflamatuar hastalıklara işaret eder.

5. Değişik görüntüleme yöntemleri ile üriner sistemin anatomik yapısının incelenmesi pek çok hastalığın tanısı için gereklidir. Özellikle çocuklarda,

tekrarlayan miksiyon bozukluklarında mutlaka voiding sistoüreterografi yapılmalı ve vesikoüreteral reflü araştırılmalıdır.

6. Bu inceleme yöntemleri ile tanının konulamadığı olgularda sistoüretroskopi gereklidir. İşlem sırasında şüpheli lezyonlardan alınan biyopsiler tanı koydurucudur.

7. Nörojenik mesane düşünülen hastalarda sistometrik inceleme önem taşır. Bu yöntem ile hem tanı kesinleştirilir, hem de ileriye yönelik tedavi planı yapılır.

ÖZET

MİKSİYON BOZUKLUKLARI

I. POLLAKİÜRİ
   1. Mesaneden idrar çıkışının engellendiği durumlarda pollakiüri
   2. Mesane iltihabı ve irritasyonuna bağlı pollakiüri
   3. Mesane hacminin azalmasına bağlı pollakiüri
   4. Psikonöroza bağlı pollakiüri

II. DİSÜRİ

III. NOKTÜRİ

IV. ENÜREZİS

V. İNKONTİNANS

VI. İDRAR RETANSİYONU

VII. PNÖMATÜRİ

VIII. DİĞER MİKSİYON BOZUKLUKLARI

ADENOMEGALİLER

Prof. Dr. Yücel TANGÜN(*)

Lenf yolları boyunca yer alan lenf düğümleri (ganglionları) organizmada yaygın bir şekilde bulunurlar. Lenf düğümlerinin büyüdüğü durumlarda *adenomegali* ya da *adenopati*'den söz edilir.

LENF DÜĞÜMÜNÜN YAPISI

Yuvarlak ya da böbrek biçiminde olan lenf düğümünün bir dışbükey yüzü, bir de hilusu vardır. Hilusdan arter ve duyu sinirleri girerken venler ve efferent lenf damarları çıkar. Afferent lenf damarları lenf düğümüne dışbükey yüzden girer.

Lenf düğümünde başlıca 2 hücre grubu bulunur: 1) lenfoşitler ve lenfositlerden türeyen diğer hücreler *(lenfoid doku)*, 2) makrofajlar *(mononükleer fagosit sistemi)*. Bu hücreler bazı başka hücreleri de (retiküler hücreler, endotel hücreleri, fibroblastlar) içeren karmaşık fibrovasküler bir stroma içinde yer alır. Makrofaj ve lenfositlerin oluşturduğu bu dokuya *lenforetiküler doku (sistem)* ya da *lenforetikülohistiositik sistem* adı verilir. *Retiküloendotelyal sistem* ile eş anlamdadır.

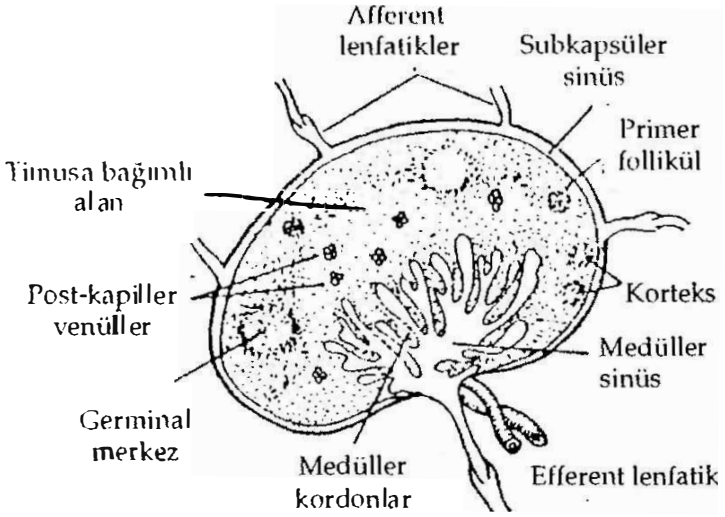
Lenf düğümünü fibroblastlardan zengin bir kapsül sarar. Bu kapsül içeriye doğru trabeküller şeklinde uzanır. Histolojik olarak lenf düğümü *korteks* ve *medülla* olmak üzere ikiye ayrılır. Korteks ile medülla arasında *parakortikal alan* vardır (Şekil IX-1).

Korteks

Korteksde *folikül (nodül)* şeklinde *B lenfosit* toplulukları bulunur. Her hangi bir antijenle uyarılmamış lenf düğümünde görülen yuvarlak B lenfosit topluluklarına *primer folikül* denir. Antijenik uyarıdan sonra oluşan *sekonder folikül*'lerin ortaları soluk boyanır *(germinal merkez)*. Germinal merkezde proliferasyon halinde büyük lenfoid hücreler, retiküler makrofajlar, uzun sitoplazmik uzantıları olan dendritik makrofajlar bulunur. Dendritik hücrelerin işlevi makrofajlarla birlikte antijeni T ve B lenfositlere sunmaktır (*antijen*

(*) İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

sunan hücreler). Germinal merkezl B lenfositlerden oluşmuş bir taç çevreler. Antikor yanıtı sırasında germinal merkezler genişler.



Şekil: IX-1

Parakortikal Alan

Foliküller arasında ve korteksin derin alanlarında T lenfositler yerleşmiştir. Bu nedenle bu bölgeye *timusa bağımlı alan* da denir. Neonatal dönemde timektomize edilmiş hayvanların lenf düğümlerinde bu alan kaybolur. Kemik iliğinde yapıldıktan sonra timusa göçen ve orada eğitilen lenfositler *(T lenfositler)* bu alana otururlar. Lenf düğümünde bulunan T lenfositlerin yaklaşık % 80'i CD4+ yardımcı T hücreleri, % 20'si ise CD8+ supresör/ sitotoksik T hücreleridir.

Medülla

Medüllada bulunan lenfositler, kortekste olduğu gibi foliküller oluşturmazlar. Medüllada gevşek bir lenfoid doku (medüller sinüsler) ve bunların arasında medüller kordonlar vardır. Medüller kordonlardaki başlıca lenfoid hücreler, küçük B lenfositler ve antijenik uyarı sonucu B lenfositlerden türeyen plazma hücreleridir.

Sinüsler

Afferent lenf yolları ile gelen lenf, kapsül altındaki sinüslere girer. Sinüs sistemi korteks ve medüllada (medüller sinüsler) devam eder. Medüller sinüsler lenf düğümünün hilusunda efferent lenf damarları ile sonlanır. Retiküler hücre ağı ve bunların liflerinin oluşturduğu sinüsleri makrofajlar döşer.

LENF DÜĞÜMÜNÜN İŞLEVLERİ

1 – İMMÜN YANIT

Lenf yoluyla gelen bir antijene karşı B lenfosit (hümoral bağışıklık) ya da T lenfosit (hücresel bağışıklık) yanıtı lenf düğümünde verilir.

Foliküllerdeki B lenfositler antijenik bir uyarı ile karşılaştıklarında prolifere olur ve morfolojik bir dönüşüm gösterirler. Bazı ara evrelerden sonra, küçük B lenfosit büyük blastik bir hücreye dönüşür *(immünoblast)*. İmmü-

noblasttan da immünoglobülinleri (Ig) sentez eden *plazma hücreleri* türer. Plazma hücreleri medüller kordonlarda biriklr. İmmünoblasttan ayrıca, o antijeni yaşam boyu tanıyabilecek olan, *B bellek hücreleri* doğar.

T lenfositleri uyarıcı bir antijen geldiğinde ise, parakortikal alandaki T lenfositler prolifere olur ve gene blastik hücrelere dönüşürler. Bu uyarılmış T lenfositler Ig sentezi yapmaz. Hücresel bağışıklık işlevleri bizzat kendileri (sitotoksisite) ya da saldıkları *lenfokin* adı verilen maddeler aracılığı ile yürütülür. Aynı şekilde, T immünoblastlarından *T bellek hücreleri* çıkar.

Lenf düğümünde sürekli bir lenfosit trafiği vardır. Lenfositler lenf düğümüne ya afferent lenf damarları ile, ya da yüksek endotelli post-kapiller venüller yoluyla kan dolaşımını terkederek girer ve efferent lenfatiklerle düğümden çıkarlar. Bu lenfositler daha sonra, ductus thoracicus ve diğer büyük lenf damarları yoluyla yeniden venöz dolaşıma katılırlar. Vücutta bu şekilde, tekrar tekrar dolaşan (resirküle eden) lenfositlerin büyük çoğunluğu (% 80) T lenfositlir (T ve B lenfositlere ilişkin daha ayrıntılı bilgi için bkz. "Lenfositozlar").

2 - SÜZGEÇ İŞLEVİ (FAGOSİTOZ)

Lenf düğümü sinüslerini döşeyen makrofajlar mikroorganizma, yabancı madde ve hücre artıklarını fagosite eder ve sindirirler. Makrofajlar ayrıca fagosite ettikleri antijenleri işleyerek lenfositlere sunar ve böylece spesifik immün yanıtın oluşmasına katkıda bulunurlar.

LENF DÜĞÜMÜ BÖLGELERİ

Lenf düğümleri genellikle vücudun belirli anatomik bölgelerinde toplanmıştır. Bu bölgelerin bir kısmı yüzeysel olup büyümüş bir ganglion gözle görülebilir ya da elle palpe edilebilir *(yüzeysel adenomegali)*. Bir kısım ganglion bölgeleri ise derindedir (örneğin karın içi, periton arkası ve mediasten ganglionları). Karın içi ya da periton arkası ganglionlar ancak çok büyüdüklerinde ele gelebilirler. *Derin adenomegali*'lerin yakalanabilmesi için, ilerde anlatılacağı gibi, çeşitli laboratuvar yöntemlerinden yararlanılır (bkz. "Adenomegalili hastaya yaklaşım").

Başlıca lenf düğümü bölgeleri şunlardır:

1 - ***Oksipital ganglionlar***: Arka oksipital çıkıntı ile mastoid çıkıntı arasında bulunurlar.

2 - ***Kulak arkası ganglionlar***: Kulağın hemen arkasında, mastoid üzerindedirler.

3 - ***Kulak önü ganglionları***: Tragusun hemen önündedirler.

4 - ***Üst-derin boyun ganglionları***: Mandibula açısının hemen altında ve hiyoid kemiği büyük boynuzunun altında olmak üzere 2 tanedir.

5 – ***Yüzeysel boyun ganglionları***: Sternokleidomastoid kasın üzerinde zincir şeklinde dizilirler.

6 – ***Submaksiler ganglionlar:*** Çene altında, ön servikal üçgen içindedirler. İyi palpe edilebilmeleri için, hekimin bir eli hastanın başını hafifçe o tarafa eğerken, diğer el üçgeni araştırmalıdır.

7 – ***Submental ganglionlar***: Çene ucunun altında ve orta çizgi üzerindedirler.

8 – ***Arka boyun ganglionları***: Sternokleidomastoid kasın arkasında, arka boyun üçgeni içinde, derinde, bulunan ganglionlardır.

9 – ***Alt–derin boyun ganglionları***: Sayıları çoktur. Sternokleidomastoid kasın altında ve arkasında, boynun alt yarısındadırlar. Süpraklaviküler çukurda ve ön skalen kasın altında (skalen düğümleri) bulunan ganglionlar da bu gruba girerler. Derinde olduklarından bazen gözden ve elden kaçabilirler. Sternokleidomastoid kas önden ve arkadan kavranarak baş hafifçe o tarafa eğilmeli, parmaklar kasın arkasını, kirişlerinin iç yüzlerini iyice araştırmalı, daha sonra klaviküla üstü çukur palpe edilmelidir. Skalen düğümlerini palpe etme olanağı yoktur.

10 – ***Koltuk altı ganglionları***: Bir piramid şeklinde olan koltuk altı çukurunun iç, dış, ön ve arka yüzleri dikkatle palpe edilmeli ve klaviküla altı çukurunun palpasyonu unutulmamalıdır.

11 – ***Epitroklear ganglion***: Dirseğin arka–iç tarafında, humerusun iç epikondili üstünde bulunur.

12 – ***İnguinal ve femoral ganglionlar***: Yüzeysel ve derin olmak üzere 2 grupta toplanırlar. Yüzeysel olanlar inguinal bağ ve vena safena üzerinde, derindekiler ise Scarpa üçgenindedir.

13 – ***Popliteal ganglionlar:*** Poplitea çukurundaki yağ içindedirler.

14 – ***Mediasten ganglionları***: Bu bölgede çok sayıda ganglion bulunur. Başlıca 2 bölgede kümelenmişlerdir: Üst mediasten ve trakeobronşik bölge. Üst mediastende bulunanlar aort kavsinin önünde ve üstünde bulunurlar. Trakeobronşik olanlar ise, trakea önünde, bifürkasyon hizasında, akciğer hiluslarında ve akciğer içinde orta çaplı bronşların yanındadırlar. Büyümeleri ancak radiyografi ile saptanabilir.

15 – ***Karın içi ganglionlar***: Mezenter, mezokolon, omentumlar, gastrosplenik ve diğer bağlar içinde, büyük karın arterlerinin çevresinde ve aortanın önünde yaygın bir şekilde bulunurlar. Ancak çok büyüdükleri zaman palpe edilebilirler.

16 – ***Periton arkası ganglionlar***: Aorta ve iliyak arterlerin çevresinde bulunan ganglionlardır. Ancak zayıf kişilerde çok büyümüş paraaortik ganglionlar ele gelebilir.

ADENOMEGALİLERDE KLİNİK MUAYENE

Yüzeysel lenf düğümü bölgelerinin sırayla palpe edildiği fizik muayenede, bir adenomegali ile karşılaşıldığında, bu adenomegalinin aşağıda belirtilen nitelikleri dikkatle araştırılmalı ve kaydedilmelidir.

1 – Adenomegalinin bulunduğu bölge *(yerel adenomegali)* ya da bölgeler *(yaygın adenomegali)*.

2 – Palpe edilen ganglionların sayısı.

3 – Adenomegalinin büyüklük derecesi (ganglionların çapları).

4 – Adenomegalinin kıvamı (taş gibi sert, lastik kıvamında, yumuşak, flüktüasyon veren): Kural olmamakla birlikte, genellikle kanser metastazlarına bağlı adenomegaliler çok sert, lenfoma ganglionları lastik kıvamında, irinli adenomegaliler yumuşaktır.

5 – Ağrı: Hızla büyümüş iltihabi adenomegaliler, kapsülün gerilmesi nedeniyle, ağrılı olabilirler. Çevre dokuları enfiltre edilmiş metastazlı ganglionlar da ağrılıdır. Lenfoma ganglionlarında genellikle ağrı olmazsa da, kısa sürede çok büyümüş ganglionlar ağrıyabilir.

6 – Hareket: Bir bölgede tek tek duran büyümüş ganglionlar kolaylıkla hareket ettirilebilir. Birbirleriyle birleşerek paketler yapan ve çevre dokulara yapışan adenomegaliler ise hareketsizdir. Lenfoma ganglionları nadiren hareketsizdir. Taş gibi sert ve hareketsiz adenomegalilerde öncelikle kanser metastazı düşünülmelidir.

7 – Adenomegali üzerindeki derinin durumu: Deride kızarıklık, sıcaklık ve bazen fistülleşme, adenit tüberküloz gibi iltihabi adenomegalilerde görülür.

Fizik muayene sırasında, adenomegali diğer lokal şişlikler ile karıştırılmamalıdır. Örneğin servikal adenopati guatr, tükürük bezi şişmeleri ya da kistlerle; aksiler adenopati ter bezi iltihapları ile; inguinal adenopati fıtık ile karışabilir.

Adenomegalili bir hastada muhakkak tonsillere de bakılmalı ve dikkatli bir karın muayenesi (splenomegali, hepatomegali, karında kitleler) ihmal edilmemelidir.

Her ele gelen lenf düğümünün patolojik bir anlam taşıdığını düşünmek yanlıştır. *Normal sağlıklı kişilerde de ganglionlar palpe edilebilir.* Bir adenomegali değerlendirilirken aşağıdaki noktalar göz önünde tutulmalıdır:

1 – *Adenomegalinin bulunduğu bölge*: Birçok sağlıklı kişinin inguinal, çene altı, hatta yüzeysel boyun ganglionları klinik muayene sırasında ele gelebilir. Tekrarlayan küçük travmalar ve basit infeksiyonlar sonucu kasık ganglionlarının rahatlıkla palpe edilebilecek çaplara ulaşmaları olağandır. Aynı şekilde, diş çürüklerine ve tekrarlayan ağız–boğaz infeksiyonlarına bağlı olarak çene altı düğümleri büyümüş durumda kalabilir.

2 – *Yaş*: Çocuklar erişkinlere göre basit infeksiyonlara (örn. üst solunum yolu infeksiyonları) aşırı bir lenfoid hiperplazi ile yanıt verirler. Bu nedenle çocuklarda önem taşımayan ufak bir servikal adenopati erişkinlerde ciddî bir hastalığın belirtisi olabilir.

3 – *Meslek ve boş zamanlardaki uğraşlar*: Elleriyle çalışan ve sürekli travmayla karşılaşan bir kişide epitroklear ya da aksiller bölgede küçük adenomegalilerin bulunması doğaldır.

4 – *Deri altı yağ dokusunun durumu*: Zayıf ya da zayıflamış kişilerde normal yüzeysel ganglionlar kolaylıkla palpe edilebilir.

Ancak, yukarıdaki açıklamalara karşın, bazen çene altı, koltuk altı ve kasıktaki ufak bir adenopatinin önemli bir hastalığın belirtisi olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca; retrooriküler, supraklaviküler, epitroklear (el emekçisi olmayan bir kişide), mediastinal ve abdominal bir adenomegalinin daima patolojik anlam taşıdığı bilinmelidir.

ADENOMEGALİLERİN SINIFLANMASI

Adenomegaliler *yerel (lokal)* ya da *yaygın (jeneralize)* olmak üzere ikiye ayrılır. İster yerel, ister yaygın olsun, adenomegali nedenleri şu başlıklar altında ele alınabilir:

I – Neoplastik adenomegaliler: kanser metastazları ve neoplastik kan hastalıkları.

II – İnfeksiyöz adenomegaliler: yerel ya da sistemik, akut ve kronik infeksiyonlar.

III – İmmünolojik adenomegaliler: kollajen doku hastalıkları, serum hastalığı, hidantoin aşırı duyarlılığı, anjiyoimmünoblastik lenfadenopati, Sjögren sendromu.

IV – Diğer adenomegali nedenleri: sarkoidoz, endokrinolojik nedenler, lipid depo hastalıkları, çeşitli durumlar.

NEOPLASTİK ADENOMEGALİLER

Neoplastik adenomegaliler, *kanser metastazları* ve *neoplastik kan hastalıkları* başlıkları altında toplanabilir.

I – KANSER METASTAZLARI

Kanser metastazı genellikle yerel adenomegaliye yol açarsa da, bazen yaygın adenomegali de yapabilir. Kanserin bulunduğu bölgenin lenfinl alan ganglionlar şiş ve çok serttir (bkz. "yerel adenomegaliler"). Ganglion ponksiyonu ya da biopsisi ile tanı kesinleşir. Primer kanser bölgesinde büyümüş olan lenf düğümünde mutlaka metastazın bulunması gerekmez. Reaktif bir hiperplazi de görülebilir.

II – NEOPLASTİK KAN HASTALIKLARI

Lenf düğümlerini büyüten hematolojik neoplazilerin başında Hodgkin hastalığı (HH), Hodgkin dışı lenfomalar (HDL), kronik lenfositik lösemi, akut lösemiler, Waldenström hastalığı, "ağır zincir" hastalıkları ve histiyositozlar gelir. Bazı miyeloproliferatif hastalıklarda da adenomegali bulunabilir.

1 – HODGKİN HASTALIĞI (HH)

Her yaşta görülebilirse de, ensidans eğrisi gelişmiş Batı ülkelerinde, biri 15-35 yaşlarında, diğeri yaşlılarda (> 50) olmak üzere 2 doruk yapar. Az gelişmiş ülkelerde birinci doruk çocukluk çağına kayar. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha sıktır. Etiyoloji belli değildir. İnfeksiyöz bir ajanı (virüs) akla getiren dolaylı kanıtlar ileri sürülmüştür. Son yıllarda, duyarlı yöntemlerle hastaların % 30'unun hastalığa özgü tümör hücrelerinde (Reed-Sternberg hücreleri) Epstein–Barr virüsü (EBV) genomu bulunmuştur.

Klinik Belirti ve Bulgular

Yüzeysel lenf düğümlerinin büyümesi hastalığın ilk belirtilerinden biridir. Genellikle hastalığın tek bir lenf düğümü bölgesinden ve burada da tek bir düğümden başladığı ve daha sonra lenfatik yolla diğer komşu lenf düğümü bölgelerine yayıldığı kabul edilir. Hastalık, ayrıca hematojen yolla da yayılabilir.

En sık başlangıç odağı boyun lenf düğümleridir (% 60-80). Boynun sol tarafının tutulması sağa göre daha sıktır. Daha seyrek olarak hastalık koltuk altı (% 6-20), mediasten (% 6-11) ve kasık (% 6-12) düğümlerinden başlayabilir. Başlangıçta tek bir beze fark edilir. Bir süre sonra, ki bu süre çok değişiktir, bu bezenin çevresinde yenileri belirir. Ganglionlar ağrısızdır ve çapları çok değişiktir. Kıvamları orta sertliktedir. Kendiliğinden küçülme ve büyüme gösterebilirler. Başlangıçta tek tek duran ganglionlar zamanla birleşerek büyük paketler oluşturabilirler. Adenomegaliler bası belirtileri de yaratabilir (bir ekstremitede lenfatik ya da venöz blokaj, vena cava superior sendromu, hava yollarına bası).

Bir grup hasta yüzeysel adenomegali dışında semptomsuzdur. Ne var ki, bunlarda hastalık fizik muayenede görüldüğünden çok daha yaygın olabilir. Ömeğin, radyolojik inceleme ile mediasten genişlemesi, lenfanjiografi ile paraaortik yerleşme ya da eksploratris laparotomi ile dalak tutulması saptanabilir. Diğer bir grup hastada ise, ateş, gece terlemesi, halsizlik, kilo kaybı ve kaşıntı gibi sistemik belirtiler bulunabilir. Bu hastalar çoğu kez yaşlı ve erkek olup, hastalıkları da genellikle yaygınlaşmış durumdadır. Bazen hiçbir yüzeysel adenemegali olmadan yukardaki sistemik belirtiler ve anemi bulunabilir. Bu durumda tanıya ulaşma büyük çaba ister. Tanının ancak eksploratris laparotomi ile kesinlik kazanabildiği olgular bile vardır.

HH'da ateş, Hodgkin dışı lenfomalara (HDL) göre çok daha sıktır. Lenfoma tanısı üzerinde durulan bir hastada ateş varsa ve bu ateş bir infeksiyon ile açıklanamıyorsa, öncelikle HH düşünülmelidir. HH'da her türlü ateş tipi görülebilir. Dalgalı ateş *(Pel-Ebstein ateşi)* sanıldığı kadar sık değildir.

Yaygın ve inatçı bir kaşıntı HH'nın bir diğer karakteristik belirtisidir. Bazen bu kaşıntı hastalığın tek ya da ilk ortaya çıkan sistemik belirtisi olabilir. Ne var ki, olguların ancak % 10-20 sinde kaşıntı saptanır. Nedeni bilinmemektedir.

Kimi kez alkol alımından sonra adenomegali bölgesinde şiddetli bir ağrı oluşur. Bu ilginç belirtinin de nedeni açıklığa kavuşmamıştır.

Genellikle lenf düğümlerinden başlayan hastalık giderek diğer lenfoid organları da (dalak, Waldeyer halkası) tutar ve sonunda lenfoid doku dışı (ekstranodal) yerleşmeler gösterir: akciğerler, plevra, perikard, karaciğer, gastrointestinal yol, periton, kemikler, kemik iliği, böbrekler, deri, sinir sistemi, vb.

Akciğer parenkimi nodüllü ya da diffüz bir şekilde enfiltre olabilir. Plevrada sıvı, ya doğrudan plevranın hastalanmasına, ya da toraks içindeki adenopatinin yarattığı lenfatik blokaja bağlıdır. Kemik iliğinin tutulumu kemik iliği yetersizliğine yol açar (anemi, nötropeni, trombositopeni). Kemiklerde radyolojik olarak daha çok osteoblastik tipte lezyonlar görülür. Bazen osteoblastik ve osteolitik lezyonlar bir arada bulunur. Medulla basısı karşısında, kemik lezyonlarından çok, epidural tümör kitlelerinin varlığı düşünülmelidir.

Karaciğer parenkim enfiltrasyonuna bağlı olarak hepatomegali ve sarılık gelişebilir. Dalak hastalandığında, karaciğerin tutulma olasılığı çok yüksektir. Sarılık genellikle, yaygın Hodgkin enfiltrasyonunun yol açtığı intrahepatik kolestaza bağlıdır. Büyümüş ganglionların ana safra yollarına basısı sonucu oluşan ekstrahepatik kolestaz ve hemolitik ikter çok daha seyrektir. Hodgkin'li bir hastada gelişen sarılık karşısında, ayrıca viral hepatit ve ilaçlara bağlı toksik hepatit de düşünülmelidir.

Böbreklerin Hodgkin dokusu ile enfiltrasyonu dışında, immün kompleks nefriti ya da lipoid nefroz tipinde lezyonlar ve vena renalis trombozu oluşabilir. Hastalığın bir diğer komplikasyonu amiloidozdur. Bütün bu durumlar, klinik olarak nefrotik sendroma yol açabilir.

Laboratuvar Bulguları

Orta derecede bir anemi, hastalıkları yaygınlaşmış olgularda sık karşılaşılan bir bulgudur. Kronik hastalık anemisi tipindedir. Kemik iliğinin tutulduğu durumlarda daha ağır bir anemi görülür. Büyük bir splenomegalinin varlığında gelişen hipersplenizm de aneminin ağırlaşmasına katkıda bulunur. HH'da, HDL'ın aksine, oto-immün hemolitik anemi sık değildir.

Hastalığın aktif olduğu olgularda lökositoz ve polinükleoz karakteristiktir.

Ayrıca eozinofili ve/veya monositoz da görülebilir. Bulunduğu zaman, ayırıcı tanı yönünden değer taşıyan bir diğer bulgu mutlak lenfopenidir. İleri evrelerde mutlak lenfopeninin görülme oranı artar. Kemik iliği enfiltrasyonu, hipersplenizm, ya da tedaviye (radyoterapi, kemoterapi) bağlı olarak lökonötropeni gelişebilir.

Başlangıçta trombosit sayısı ya normaldir, ya da trombositoz vardır. Biraz önce sıralanan lökopeni nedenleri trombositopeni için de geçerlidir.

Kemik iliği enfiltrasyonunun ortaya konmasında ilik ponksiyonu yardımcı olamaz. Çünkü hastalık kemik iliğine odaklar halinde oturmuştur ve birlikte sıklıkla fibroz vardır. Bu nedenle ilik iğne biyopsisi ile histolojik olarak incelenmelidir.

Hastalığın aktif dönemlerinde sedimantasyon hızlıdır. Alfa-2, beta ve gamma globülinler, fibrinojen, haptoglobin ve serum bakır düzeyleri aktif dönemlerde artar. Alkali fosfataz düzeyinde yükselme, karaciğer ya da kemik tutulmasına işaret ederse de, HH'da bu yerleşimler olmadan da alkali fosfataz yükselebilir.

HH'da, T lenfosit işlevleri (hücresel bağışıklık) bozulur. Buna karşılık, bir B lenfosit işlevi olan Ig yapımı, hastalığın çok yaygınlaştığı evrelere değin, genellikle normal kalır. Hodgkin'lilerin sıklıkla tüberküline (PPD) karşı deri anerjisi gösterdikleri bilinir. Bu anerjinin yalnız tüberküline değil, hücresel bağışıklığın (gecikmiş aşırı duyarlık) incelenmesinde kullanılan diğer deri antijenlerine karşı da olduğu anlaşılmıştır. Hastalar daha önce karşılaşmış oldukları antijenler dışında, dinitroklorobenzen gibi yeni antijenlerle de duyarlaştırılamazlar. İster mutlak lenfopeni (azalan lenfositler T lenfositlerdir), ister T lenfosit işlev bozuklukları olsun, hastalığın histolojik tipi ve anatomik yaygınlık derecesi ile yakın ilişki gösterirler. Öyle ki, kötü prognozlu histolojik tiplerde ve ileri klinik (III, IV) evrelerde bu immün bozuklukların sıklığı artar.

T lenfosit defektlerinin bir sonucu olarak Hodgkin'lilerde daha çok tüberküloz, virüs (herpes, varicella–zoster, sitomegalovirus), mantar, toksoplazma ve *Pneumocystis carinii* infeksiyonları gelişir.

Histolojik Tanı ve Tipler

HH tanısı histolojik inceleme ile kesinleşir. Lenf düğümü biyopsisi yapılırken uyulması gereken ilkeler ilerde anlatılmıştır (s. 1607).

Histolojik görünüm polimorfizm gösterir. Az ya da çok sayıda, hastalığa özgü neoplastik hücreler *(Reed–Sternberg hücreleri) (RS)* yanında, iltihabi granülasyon dokusunda görülen hücreler bulunur. Bunlar lenfositler, plazma hücreleri, eozinofil parçalılar, nötrofil parçalılar, histiyositler ve fibroblastlardır. RS hücreleri görülmeden HH tanısı konamaz. Tipik RS hücresi büyük ve

atipik bir retikulum hücresidir. İçinde ayna hayali şeklinde yerleşmiş 2 çekirdek vardır. Çekirdekler simetrik olarak büyük, mavi birer nükleol taşır. Bu görünümü ile hücre baykuş gözüne benzetilir. Aynı çekirdek özelliklerini taşıyan tek ya da 2'den fazla çekirdekli neoplastik hücreler de bulunabilir.

RS hücrelerinin kökeni tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Monoklonal antikorlarla yapılan yeni çalışmalarda tanı koydurtucu iki antijenin önemi üzerinde durulmuştur: CD15 ve CD30 (Ki-1). CD15 adezyon reseptörü işlevi görür. CD30 antijeni ise bazı aktive B ve T lenfositlerde, dendritik hücrelerde ve büyük hücreli anaplastik HDL'daki tümör hücrelerinde de gösterilmiştir. İmmünofenotipleme sonuçları histolojik tiplere göre değişiklik gösterdiğinden, günümüzde HH heterojen bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

HH'nın 4 histolojik tipi vardır *(Rye sınıflaması)*. Bunlar aşağıda, iyi prognozdan kötü prognoza doğru sıralanmış ve büyük olgu dizilerinde sıklık yüzdeleri belirtilmiştir.

1 – Lenfositten zengin tip (% 2-7):

Histolojik tabloya lenfositler egemendir. Birlikte histiyositler de bulunabilir. Eozinofil, nötrofil ve plazma hücreleri genellikle yoktur ya da çok az sayıdadır. RS hücreleri seyrektir. Bu hücreleri yakalayabilmek için bazen çok sayıda kesit yapmak gerekir. En iyi prognozlu histolojik tiptir.

2 – Nodüler skleroz (% 63-74):

Kolajen liflerinden zengin geniş bağ dokusu bandları Hodgkin dokusunu nodüllere böler. Bu nodüllerin içinde çok sayıda RS hücreleri vardır. Formalin ile tesbit sırasında, bu hücrelerin geniş sitoplazmaları büzüştüğünden çevrelerinde bir boşluk oluşur. Bu yüzden, nodüler sklerozdaki RS hücrelerine "lakünlü hücre" adı da verilir. Tedaviye nisbeten dirençli olmasına karşın 3 üncü ve 4 ncü tiplere göre daha iyi bir prognoz gösteren nodüler skleroz, özellikle genç kadınlarda görülür ve sıklıkla mediastene yerleşir.

3 – Karışık hücreli tip (17-26):

Hodgkin'in klasik histolojik tablosuna uyar. Lenfosit, histiyosit, eozinofil parçalı, nötrofil parçalı ve plazma hücreleri yanında, tek ya da iki çekirdekli RS hücreleri görülür. Değişik derecede nekroz ve fibroz bulunabilir.

4 – Lenfositten fakir tip (% 1-6):

En kötü prognozlu tiptir. Daha çok yaşlılarda görülür. Bu tipin 2 şekli vardır. Birincisinde *(retiküler şekil)* lenfositler seyrektir. Eskiden bu tipe Hodgkin sarkomu denirdi. İkinci şekilde *(yaygın fibroz)* ise, hücreden fakir yaygın bir bağ dokusu görülür.

Görüldüğü gibi, prognoz Hodgkin dokusundaki lenfosit oranı ile ilişkilidir. Ayrıca hastalık ilerledikçe, histolojik tipte, kötü prognozlu tipler yönünde bir dönüşüm olabileceği bilinmelidir.

Klinik evreler

Histolojik inceleme ile HH tanısı kesinleştikten sonra yapılacak ilk iş, hastalığın anatomik yaygınlık derecesini, diğer bir deyişle, içinde bulunduğu klinik evreyi saptama olmalıdır. Gerek uygulanacak tedavi türü, gerek hastalığın prognozu, klinik evre ile yakından ilişkilidir.

1971 *Ann Arbor sınıflaması*'na göre HH 4 klinik evreye ayrılır: I, II, III ve IV. Ayrıca sistemik belirtilerin bulunup bulunmamasına göre her evre A ya da B şeklinde ikiye ayrılır. A'da sistemik belirtiler yoktur. B'de ise vardır. A ve B değerlendirmesinde gözönüne alınacak sistemik belirtiler şunlardır: nedeni açıklanamayan ateş (> 38 °C), gece terlemeleri, son 6 ay içinde vücut ağırlığının % 10 undan fazla kilo kaybı. Bu belirtilerin herhangi biri bulunduğu takdirde, hasta o evrenin B grubuna girer. Kaşıntı bu değerlendirmede göz önüne alınmaz.

Ann Arbor sınıflaması 1989 Cotswald toplantısında bazı değişikliklere uğramıştır. *Cotswald sınıflaması*'nda Evre III ikiye ayrılmış (III_1, III_2) ve bazı tanımlamalar (ör. "*bulky disease*") yapılmıştır...

Evre I:

Hastalık tek bir lenf düğümü bölgesine ya da lenfoid yapıya (ör. dalak, timus, Waldeyer halkası) yerleşmiştir. Ör. sol servikal ya da mediastinal adenopati. Hastalık tek bir ekstralenfatik yerleşme (lenf düğümleri, Waldeyer halkası, timus, dalak dışında kalan organlar) gösteriyorsa, buna I_E denir. Ör. tek başına mide enfiltrasyonu.

Evre II:

Diyafragmanın yalnız bir tarafında olmak üzere 2 ya da çok sayıda lenf düğümü bölgesi tutulmuştur. Ör. servikal ve mediastinal tutulum ya da diyafragmanın altında paraaortik ve inguinal adenopati. Tutulan anatomik bölge sayısı ayrıca belirtilir (ör. II_4). Mediasten tek bir bölge olarak kabul edilir.

II_E durumunda tufulmuş lenf düğümü bölgesine komşu ya da yakın tek bir ekstranodal yerleşme vardır. Ör. mediastinal adenomegali ile birlikte akciğerde tek bir lezyonun bulunması. Ör. akciğerde birden fazla lezyonun bulunması evre IV olarak kabul edilir.

Evre III:

Hastalık diyafragmanın her iki tarafına yayılmıştır. Ancak salt lenfoid dokuları (lenf düğümleri, Waldeyer halkası, dalak) ilgilendirir:

III_1: Üst abdomen lenf düğümleri (splenik, hiler, çöliyak ya da portal) tutulmuştur.

III_2: Alt abdomen lenf düğümleri (paraaortik, iliyak ya da mezenterik) tutulmuştur.

III_E: adenomegali bölgesine komşu bir ekstradonal yerleşme.

III_S: dalak tutulumu.

Evre IV:

Bir ya da daha fazla sayıda viseral organ ya da ekstranodal doku (ör. karaciğer, akciğerler, kemik, kemik iliği) yaygın bir şekilde hastalığa yakalanmıştır. Birlikte lenfoid tutulum olabilir ya da olmayabilir).

X: "*bulky disease*" (büyük hacimli, yer kaplayan hastalık): mediastende T_6-T_7 düzeyinde göğüs kafesi çapının 1/3'ünü aşan bir genişleme, çapı 10 cm'i aşan bir lenf düğümü kitlesi.

Klinik Evre–Patolojik Evre

Klinik evre kavramını patolojik evre kavramı ile karıştırmamak gerekir. Klinik evrenin saptanmasında ilk biyopsi, fizik muayene ve radyoloji de içinde olmak üzere laboratuvar bulgularından yararlanılır. Patolojik evre saptanması ise, ilk biyopsi dışında, Hodgkin dokusunun histolojik olarak tanınması ile gerçekleştirilir (ör. kemik iliği ve karaciğer biyopsisi gibi). Bir örnek verecek olursak, servikal ve mediastinal adenopatisi olan, alt ekstremite lenfanjiyogramı normal bulunan ve klinikte dalağı palpe edilemeyen bir hastanın klinik evresi II'dir. Ancak bu hastaya splenektomi yapılır ve dalakta Hodgkin enfiltrasyonu görülürse, patolojik evresi III_S olur.

Evreleme

Hematopatolojide deneyimli bir patolog tarafından HH tanısı kesinleştirildikten sonra her hastada evreleme amacıyla aşağıdaki incelemeler yapılmalıdır:

1. Ayrıntılı anamnez (özellikle B belirtileri yönünden) ve tam fizik muayene.

2. Laboratuvar incelemeleri: tam kan sayımı ve lökosit formülü, sedimantasyon, rutin biyokimya (özellikle alkali fostataz, ürik asid, serum protein elektroforezi), fibrinojen.

3. Ön–arka ve yan akciğer grafileri.

4. Toraks, batın ve pelvis BT'leri.

5. Kemik iliği biyopsisi: Tedavi seçimi yönünden ilik biyopsisi son derece önemlidir. İliği tutulmuş bir hasta IV cü evreye gireceğinden radyoterapi şansını yitirmiş olur.

Evrelemede ancak bazı hastalarda yapılması gereken araştırmalar ise şunlardır:

1. Bipedal lenfanjiyografi: Alt ekstremite lenfanjiyogramları ile periton arkasındaki paraaortik ve parailiyak lenf düğümleri hakkında bilgi alınır. Nor-

mal çapta düğümlerdeki hastalığı da yakalayabildiğinden BT'ye göre daha duyarlıdır. Ancak deneyimli bir radyoloğu gerektirir. BT'nin yaygınlaşmasından sonra ülkemizde pek uygulanmamaktadır. Opak madde lenf düğümlerinde kaldığından ilerde tedavi sonuçlarını izleme olanağı doğar.

2. Nükleer tıp incelemeleri: Tüm vücut gallium scan'i, kemik sintigrafisi.

3. Kemik radiyografileri.

4. Eksploratris laparotomi ve splenektomi. Bir olguda karın içi bir yerleşme saptandığında, hastalığın evresi ve sonuçta uygulanacak tedavi şekli değişecekse (radyoterapi yerine kemoterapi), eksploratris laparotomiye başvurulur. Son yıllarda bu girişimi eskiye göre çok daha seyrek uygulama eğilimi söz konusudur. Bunun başlıca nedenleri batın ve pelvis BT'nin yaygınlaşması ve hastalığın erken evrelerinde dahi radyoterapiye kemoterapi eklenerek kombine bir tedavi yönteminin taraftar kazanmasıdır.

Bu girişim sırasında, alt ekstremite lenfanjiyografisi ile görünür hale getirilemeyen periton içi lenf düğümlerinden ve karaciğerden biyopsi alınır, dalak çıkartılır, ilerde ışınlanması gereken düğümler ya da ışından korunacak sol böbrek metal klipslerle işaretlenir, kızlar ve genç kadınlarda ooforopeksi yapılarak yumurtalıklar ışından etkilenmeyecek bir bölgeye getirilir. Ayrıca hasta narkoz altında iken iliyak kemikten ilik biyopsisi yapılır.

İster hastalanmış, ister sağlam olsun, HH'da dalağın çıkartılması şu yararları sağlar: hasta organın ortadan kaldırılması ile dalağın ışınlanmasına gerek kalmaz. Çünkü, sol böbrek ve sol akciğer tabanı ile olan komşulukları nedeniyle dalak ışınlanması güçtür. Dalağın sağlam olduğunu varsayalım; HH'da bu organın hastalanma olasılığı yüksektir ve dalak tutulduğunda hastalık kolaylıkla karaciğere atlayabilecektir. Ayrıca dalağın yokluğu kemik iliğinin radyoterapi ve kemoterapiye toleransını artırır, diğer bir deyişle tedaviye bağlı sitopeniler daha geç ortaya çıkar.

Yukardaki yararlarına karşılık, splenektomi, özellikle küçük çocuklarda, infeksiyona eğilimi artırır. Genel durumu bozuk olanlarda, yaşlılarda, küçük çocuklarda ve mediastende büyük adenopatileri olanlarda eksploratris laparotomi ve splenektomi kontrendikedir.

2 - HODGKİN DIŞI LENFOMALAR (HDL)

Hodgkin dışı lenfomaları (HDL) lenforetiküler dokunun habis tümörleri olarak tanımlayabiliriz. Bir diğer deyişle, bunlar immün sistemin çeşitli hücrelerinden kökenlerini alan tümörlerdir. HDL son derece heterojen bir hastalık grubunu oluştururlar. HDL başlığı altında, histoloji, klinik gidiş, prognoz, tedaviye yanıt ve hastaların yaşı yönünden son derece farklı tümörler yer alır. Kimi lenfomalar çocukları ve genç erişkinleri sever. Kimileri ileri yaşlarda ortaya çıkar. Bazı histolojik tiplerde hızla akut lösemiye dönüşüm görülür. Bazıları ise hastalara hiçbir zarar vermeden yıllar boyu sessiz kalır.

İmmün sisteme ilişkin bilgilerimizin çığ gibi büyümesine paralel olarak HDL'a ait kavramlarımız büyük ölçüde değişmiş ve zenginleşmiştir.

Etiyopatogenez

Bugün artık doğmalık ve edinsel immün yetmezlik durumlarının HDL'in gelişimine zemin hazırladıklarını, otoimmün hastalıklarda HDL gelişebileceğini ve bazı HDL'ın oluşumunda virusların rol oynadıklarını biliyoruz.

1. İmmün yetersizlik. Bazı herediter (ör. ataksia telanjiektazia, *Wiskott–Aldrich sendromu*) ve edinsel (yatrojenik immünosüpresyon, HIV infeksiyonu) immün yetmezliklerde HDL gelişebilir. Kemik iliği ve organ transplantasyonlarından sonra ortaya çıkan yüksek dereceli (kötü prognozlu) HDL, EBV'nun reaktivasyonuna bağlıdır.

2. Oto–immun hastalıklarda HDL gelişimine örnek olarak Sjögren sendromu, çöliyak hastalık ve romatoid artrit gösterilebilir.

3. Viruslar. Hayvanlarda viruslara bağlı lenfomalar bilinmektedir. İnsanda endemik Afrika tipi *Burkitt lenfomasında* ve bazı B hücreli yüksek dereceli lenfomalarda etiyolojik ajan EBV'dir. Erişkinlerde görülen ve kökenini T lenfositlerden alan özel bir lenfoma türünün *(erişkinin T hücreli lösemi/lenfoması)* bir retrovirusa (HTLV-1) bağlı olduğu kanıtlanmıştır.

4. Kromozom anomalileri ve onkojenlerin aktivasyonu: HDL'da çeşitli kromozom translokasyonları tanımlanmış, bunların tesadüfi olmadığı ve bazı onkojenlerle ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Burkitt lenfomasındaki t(8;14) translokasyonu ve bunun variyantları olan t(2;8) ve t(8;22) bir örnek olarak gösterilebilir. 8. kromozomdaki c-myc onkojeni, 14. kromozomdaki lambda hafif zincir lokusu ile yanyana gelerek aktive olur. Başka bir örnek folliküllü lenfomaların çoğunluğunda görülen t(14;18) translokasyonudur. 18. kromozomdaki translokasyon bölgesinde bcl-2 onkojeni mevcuttur. Bu genin ürünü apoptozu (programlanmış hücre ölümünü) engeller.

Histolojik Sınıflama

HDL'da histolojik sınıflama, iyi prognozlu tipleri kötü prognozlu tiplerden ayırma ve buna göre tedaviyi planlama açısından büyük önem taşır.

HDL'ın histolojik sınıflamasının günümüze kadar, temel immünoloji ve moleküler genetikdeki gelişmelere paralel olarak hızlı bir değişim içinde olması tıp öğrencileri ve hekimlerde öğrenim yönünden güçlükler yaratmıştır.

Öğrencilik yıllarımızda bizlere öğretilen lenfosarkom, retikülosarkom ve dev folliküllü lenfoma şeklindeki ilk sınıflamanın yıllarca önce terkedilmiş olduğunu öncelikle belirtmek gerekir. 1966'da *Rappaport* tarafından ortaya atılan ve lenf düğümünün yapısı ile neoplastik hücre tipini göz önüne alan sınıflama uzun süre geçerliliğini korumuştur.

Rappaport sınıflaması'na göre HDL'lar lenf düğümünün yapısına göre önce ikiye ayrılıyordu: *nodüllü* ve *diffüz.* Nodüllü şekilde, habis hücreler normal lenf düğümündeki lenfoid folliküllerı taklit eden nodüller yapıyor, diffüz şekilde ise lenfoma hücreleri lenf düğümünü yaygın bir şekilde enfiltre ediyordu. Tümör dokusunda egemen olan hücre tipine göre de nodüllü ve diffüz HDL 5 ayrı tipe ayrılıyordu: *farklılaşmamış, histiyositik, histiyositik–lenfositik, az farklılaşmış lenfositik, iyi farklılaşmış lenfositik.*

Modern immünolojinin sağladığı bilgilerle bu sınıflamanın eksikleri görülmüş ve 1974'lerde immünolojik temellere dayanan ***Lukes–Collins*** ve ***Lennert (Kiel)*** sınıflamaları doğmuş, daha sonraları ise 6 ayrı sistem tanımlanarak tam bir kaos yaşanmıştır. Bu kargaşayı ortadan kaldırma amacıyla 1982'de uluslararası uzmanlardan oluşan bir kurul klinikle bağdaşan, tüm sınıflamaları uzlaştırıcı yeni bir sistem önermiştir ***("Working Formulation" sınıflaması).***

Bu son sınıflamaya göre HDL'lar doğal gidişlerine göre, prognoz açısından düşük dereceli, orta dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere 3 grupta ele alınır:

1. ***Düşük dereceli (low–grade) lenfomalar***: Küçük lenfositik; folliküllü, küçük çentikli hücreli; folliküllü, küçük çentikli ve büyük hücreli (karışık).

2. ***Orta dereceli (intermediate–grade) lenfomalar***: Folliküllü, büyük hücreli; diffüz, küçük çentikli hücreli; diffüz küçük ve büyük hücreli (karışık); diffüz büyük hücreli.

3. ***Yüksek dereceli (high–grade) lenfomalar***: Büyük hücreli, immünoblastik; lenfoblastik; küçük çentiksiz hücreli *(Burkitt lenfoması).*

Artık yerleşmiş bilgilerimize göre, HDL'ın % 90'ı B lenfosit kökenli, % 10'u T lenfosit kökenlidir. Gerçek histiyositik lenfoma yok denecek kadar nadirdir. Düşük dereceliler çok sessiz gidişlidirler *(sessiz lenfomalar).* Tedavi ile doğal gidişleri belirgin bir şekilde değişmez. Orta ve yüksek derecelilerde ise klinik gidiş hızlıdır *(agresif lenfomalar).* Bunların bir bölümünde yoğun kemoterapi ile uzun bir hastalıksız yaşam süresi ya da şifa sağlanabilir.

İmmünofenotipleme (lenfoma hücrelerindeki CD antijenlerinin saptanması) ve genotipleme (sitogenetik, gen yeniden düzenlenmeleri) alanındaki ilerlemeler HDL'lara ilişkin bilgilerimizi zenginleştirmeye ve yenilemeye devam etmektedir. 1994'de "Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu"; klinik, histopatolojik, immünofenotipik ve genotipik özellikleri ile ayrı birer hastalık tablosu oluşturduklarına inandıkları antiteleri yeni bir sınıflamaya temel olmak üzere bir liste halinde yayımlamıştır *(R.E.A.L.: Revised European–American Classification of Lymphoid Neoplasms).* Bu yeni sınıflama üzerinde çalışmalar halen sürmektedir.

B Hücreli Lenfomalar (R.E.A.L. Sınıflaması)

Düşük dereceli lenfomalar: B hücreli kronik lenfositik lösemi (B-KLL); küçük lenfositli lenfoma; B hücreli prolenfositik lösemi; lenfoplazmositoid lenfoma; marginal zon B hücreli lenfomaları (ekstranodal, nodal, splenik); tüylü hücreli lösemi; plazmositoma/miyelom; follikül merkez kökenli lenfoma, folliküllü (grade I ve II).

Orta dereceli lenfomalar: Follikül merkez kökenli lenfoma, folliküllü (grade III); follikül merkez kökenli lenfoma, diffüz, küçük hücreli; mantle hücreli lenfoma (yeni tanımlanmış bir lenfoma, Kiel sınıflamasındaki sentrositik, working formulation'daki diffüz küçük çentikli hücreli).

Yüksek dereceli lenfomalar: Diffüz büyük B hücreli lenfoma; Burkitt lenfoması: Burkitt benzeri, yüksek dereceli B hücreli lenfoma; B-öncül lenfoblastik lenfoma.

T Hücreli Lenfomalar (R.E.A.L. Sınıflaması)

T hücreli kronik lenfositik lösemi (T-KLL); T hücreli prolenfositik lösemi; Büyük, granüllü lenfositik lösemi (T hücreli ve NK hücreli); *Mycosis fungoides/Sezary sendromu*; Periferik T hücreli lenfomalar; Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma; İntestinal T hücreli lenfoma; Erişkinin T hücreli lenfoma-lösemisi; Anaplastik büyük hücreli lenfoma (T ve null hücreli).

REAL sınıflamasında daha önce değindiğimiz gibi, histopatoloji yanında immünofenotiplemeden, gerektiğinde sitogenetikten (translokasyonlar) ve gen incelemelerinden yararlanılır. Ör. mantle hücreli lenfoma B lenfosit marker'ları yanında, tıpkı B-KLL gibi CD5 (bir T hücresi belirteci) pozitivdir, 11q13 kromozom anomalisi gösterir ve burada *bcl*-1 geni bulunur ki, bu bölge hücre siklusunun düzenlenmesinde rol oynayan siklin D_1'i kodlar.

Klinik Belirti ve Bulgular

HDL her yaşta görülebilirse de, insidans doruğu HH'a göre daha ileri yaşlarda belirir. Olguların % 25'i 50-60 yaşları arasındadır. En yüksek insidans 60-70 arasındadır. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha sıktır.

Hastaları hekime yönelten ilk bulgu genellikle yaygın, ağrısız, yüzeysel adenomegalidir. Tek tek duran ya da paketler yapan ganglionlar gözle görülebilecek kadar büyük boyutlara ulaşabilir. Hastalık mediasten kompresyonu belirtileri, splenomegali, ya da karında büyük kitleler ile de kendini gösterebilir.

Esasında, HDL'ın klinik bulguları, Tablo IX-1'de yer alan farklar dışında, HH'dekilere çok benzer.

HDL'ın büyük çoğunluğu, daha hastalığın başlangıcında vücuda yayılmış durumdadır. Ör., folliküllü lenfomaların ancak % 10'u, tanı konduğu sırada erken evrede olup radyoterapiye adaydırlar.

HDL'da orofarenks (Waldeyer halkası, tonsiller) tutulumu ve ekstranodal yerleşimler (özellikle gastrointestinal yol, kemik iliği, kemikler, deri, karaciğer) HH'a göre çok daha sıktır. Ayrıca hastalık doğrudan doğruya orofarenks ve gastrointestinal yoldan ya da deriden başlayabilir. Çocuklarda intraabdominal belirtilerle başlangıç seyrek değildir.

Bizzat hastalığa bağlı ateş seyrektir. Ateş karşısında öncelikle infeksiyon düşünülmelidir. B belirtileri ancak % 20 hastada gözlenir.

Tablo IX-1. Klinik açıdan HDL ile HH arasındaki farklar

	HDL	HH
Lokalize hastalık (erken evre)	Sık değil	Sık
Komşuluk yoluyla nodal yayılım	Olağan değil	Olağan
Hematojen yayılım	Olağan	Olağan değil
Ekstranodal yerleşim	Sık	Sık değil
Mediasten lenf düğ. tutulumu	Sık değil	Sık
Abdominal lenf düğ. tutulumu	Sık	Sık değil
Kemik iliği tutulumu	Sık ve erken	Seyrek ve geç
Lösemik dönüşüm	Sık	Yok
B belirtileri	Seyrek (% 20)	Sık

Hastalarda özellikle bakteri infeksiyonlarına karşı eğilim artmıştır. Bu infeksiyonlardan hipogammaglobülinemi ve antikor yanıtındaki yetersizlik sorumludur. Bununla beraber, HDL'da hücresel bağışıklık defektleri de bulunabilir.

Kemik iliği tutulumu sık ve erken geliştiğinden, sitopeniler ve bunların yarattığı klinik semptomatoloji ile karşılaşma olasılığı yüksektir. HH'nın nadir bir komplikasyonu olan oto-immün hemolitik anemi, HDL'da sıktır.

Lösemik dönüşüm, bazı sitolojik tiplerde olağan denebilecek kadar sıktır.

Laboratuvar Bulguları

Hb düzeyi normal olabileceği gibi, değişik derecede bir anemi ile de karşılaşılabilir. Anemi patogenezinde rol alan faktörler, kemik iliği enfiltrasyonu, hipersplenizm ve oto-immün hemolitik anemidir. Bu sonuncu durumda direkt Coombs testi pozitivdir.

Lökosit sayısı düşük, normal ya da yüksek olabilir. Yüksek lökosit sayısı çevre kanına lenfoma hücrelerinin geçmesine bağlıdır. Bazen lökosit sayısı yükselmediği halde, çevrede lenfoma hücreleri görülebilir.

Trombosit sayısı normal ya da düşüktür. Trombositopeni ilik enfiltrasyonu ya da hipersplenizme bağlıdır. Nadir olarak oto-immün trombositopeni gelişebilir.

HDL'da kemik iliği enfiltrasyonu, yaygın ya da odaklar halinde olabilir. Bu sonuncu durumda ilik ponksiyonu bir odağın üzerine düşmemişse, normal sonuç verebilir. Bu bakımdan iliyak kristalden ilik biyopsisi tercih edilmeli, biyopsi her iki kristadan yapılmalıdır.

Serum Ig değişiklikleri: serum protein elektroforezinde hipogammaglobülinemi, hipergammaglobülinemi ya da monoklonal gammopati bulunabilir. B hücreli lenfomalarda ve özellikle lenfoplazmositoid tipte monoklonal gammopati sıktır. İmmünoelektroforez ya da immünofiksasyon ile anormal Ig'nin tipi saptanır. En sık gözlenen makroglobülinemidir (IgM).

Klinik Tanı ve Evreleme

HDL'da tanı lenf düğümü biyopsisi ile kesinlik kazanır. HH bölümünde anlatılan biyopsi ilkeleri burada da geçerlidir. Olanak varsa materyel, hematopatoloji alanında deneyimli bir patologa gönderilmelidir. Prognoz ve uygulanacak tedavi açısından doğru tanı ve histolojik tiplemenin ne denli önemli olduğunu tekrar vurgulamak isteriz. Bazen tanı orofarenks, gastrointestinal yol ya da deride bulunan bir lezyonun ya da kemik iliğinin biyopsisi ile konur. Gerektiğinde monoklonal antikorlarla immünofenotiplemeye ve daha ileri incelemelere (sitogenetik, moleküler genetik) başvurulur.

Klinik evreler HH'daki gibidir (I, II, III, IV). Daha önce belirtildiği gibi, HDL olgularının büyük çoğunluğu, daha hekime ilk başvurdukları anda ileri evrelerdedir (III, IV). Ayrıca bazı histolojik tiplerde, hasta erken evrede olsa bile, seçkin tedavi gene kemoterapidir. Öte yandan, başta kemik iliği olmak üzere, ekstranodal tutulum sık ve bazı tiplerde lösemik dönüşüm olağandır. Bütün bu nedenlerle HDL'da "radyoterapi mi? yoksa kemoterapi mi?" kararını alabilmek için uzun ve zor evreleme işlemlerine gerek yoktur. HDL'da herhalde en önemli evreleme işlemi kemik iliğinin incelenmesidir.

Her hastada yapılması gerekenler

1 – Ayrıntılı anamnez (B semptomları, mide–bağırsak semptomları!) ve dikkatli fizik muayene (orofarenks, deri lezyonları, karında kitle!).

2 – Laboratuvar incelemeleri: tam kan sayımı ve lökosit formülü, akciğer ve böbrek fonksiyon testleri, LDH (prognoz yönünden önemli), ürik asid, kalsiyum, serum protein elektroforezi ve gerektiğinde immünofiksasyonu, serumda β2–mikroglobülin tayini (prognoz yönünden önemli).

3 – Radiyolojik incelemeler: direkt akciğer grafisi, batın ve pelvis BT'si.

4 – Kemik iliği biyopsisi (iki taraflı).

Bazı durumlarda yapılması gerekenler

1 – Toraks BT, beyin BT.

2 – Lomber ponksiyon.

3 – Plevra ve asit sıvılarında sitolojik inceleme.

4 – Gastrointestinal yolun endoskopik ya da radiyolojik olarak incelenmesi.

5 – Nükleer tıp incelemeleri (gallium scan'i, kemik scan'i).

Nodüllü (Folliküllü) Lenfomalar

Erişkinlerde ve genellikle 40 yaşın üzerinde ortaya çıkarlar. Yavaş ilerleyen, ağrısız, yaygın yüzeysel adenomegali karakteristiktir. Adenomegaliler yıllarca sessiz bir şekilde kalabilir. Dalak sıklıkla büyümüştür. Karında büyük ganglion kitleleri palpe edilebilir. Ön mediasten pek tutulmaz, ancak iki taraflı hiler adenopati bulunabilir. Lenfatik blokaj sonucu plevra ya da karında şilö karakterde sıvı toplanabilir. Kemik iliği dışında, diğer ekstralenfatik yerleşimler seyrektir.

Çevre kanı başlangıçta normaldir. İlik biyopsisinde olguların çoğunluğunda lenfoma odakları görülür. Çentikli çekirdekli lenfoid hücrelerin bulunması tümörün folikül merkezinden çıktığını işaretler. Bazen bu hücreler çevre kanına da dökülür.

Yıllarca sessiz bir klinik gidiş gösteren hastalık sonunda "yüksek dereceli" bir niteliğe bürünerek lenfoid sistem dışı organlara yayılır.

Çocuklarda ve Genç Erişkinlerde Görülen Diffüz Lenfomalar

1 – BURKİTT LENFOMASI

Etiyolojisi Epstein–Barr virüsüne bağlanır. Seyrek olarak dünyanın her tarafında görülebilirse de, Batı ve Orta Afrikanın bazı bölgelerinde ve Yeni Gine'de çok sıktır. B lenfosit kökenli, farklılaşmamış tipte olan lenfoma hücrelerinin sitoplazmaları koyu bazofil ve vakuollüdür. Aralarına geniş sitoplazmalı makrofajlar serpilmiştir. Bu görünümü ile histoloji "yıldızlı gök"e benzetilir.

Afrika tipi Burkitt lenfoması özellikle çene ve yüz kemiklerini, karın organlarını (böbrek, over), retroperitoneal yumuşak dokuyu, epidural aralığı ve menenksleri tutar. Kemik iliği tutulumu ve lösemik gelişim Afrika tipinde seyrek, diğer ülkelerde görülende ise sıktır. Burkitt lenfomasına ülkemizde de rastlanmaktadır.

2 – KIVRIMLI ÇEKİRDEKLİ LENFOBLASTİK MEDİASTİNAL LENFOMA

T lenfosit kökenlidir. Genellikle ön mediastenden (timus!) başlar. Klinikte mediasten kompresyonu belirtileri görülür. Başlangıçta tedaviye iyi yanıt verirse de, hızla lösemiye dönüşür. Çevre kanındaki çekirdekleri kıvrımlı lenfoblastlar bazı çocuk akut lenfoblastik lösemisi (ALL) olgularında görülen hücrelerden farksızdır. Eskiden bu tür lenfomaya *"Sternberg'in lökosarkomu"* denirdi.

İyi Farklılaşmış Lenfositik ve Lenfoplazmositoid Diffüz Lenfomalar

Erişkinlerde ve genellikle ileri yaşlarda görülür. En selim gidişli lenfomalar arasındadırlar. İyi farklılaşmış lenfositik lenfomanın lösemik şeklini kronik lenfositik lösemiden ve lenfoplazmositoid lenfomanın lösemik şeklini Waldenström makroglobülinemisinden ayırma olanağı yoktur. Serumda sıklıkla monoklonal gammopati (IgM) vardır. IgM düzeyi Waldenström makroglobülinemisindeki kadar yüksek olmadığından klinikte hiperviskozite sendromu belirtileri pek görülmez.

Akdeniz Tipi Abdominal Lenfoma

Akdeniz çevresinde yasayan toplumlarda sıktır. Hastalık kendini karında kitleler ya da malabsorpsiyon sendromu ile gösterir. Yüzeysel adenomegali ve kemik iliği tutulumu yoktur. Lenfoma hücreleri incebağırsak submukozasını ve mezanter lenf düğümlerini diffüz bir şekilde enfiltre etmiştir. Primer abdominal lenfomayı, herhangi bir HDL'da görülebilen gastrointestinal enfiltrasyon ve bunun yaratabileceği malabsorpsiyon sendromu ile karıştırmamalıdır.

Akdeniz tipi abdominal lenfoma olgularının bir bölümünde malabsorpsiyon sendromu ile birlikte serumda IgA'nın ağır zincirlerinin aşırı artışı bulunur. Bu durumda *α ağır zincir hastalığı*'ndan söz edilir (bkz. "sedimantasyon hızında değişmeler"). İncebağırsak duvarını diffüz bir şekilde infiltre etmiş olan plazma hücreleri ve plazmositoid lenfositler α ağır zincirini sentez ederler. α ağır zincirleri immünoelektroforez yöntemi ile serumda, idrarda ve incebağırsak özsuyunda gösterilebilir. Hastalığın yeni adı IPSID'dir (*immunoproliferative small intestinal disease*).

Primer Deri Lenfomaları

Doğrudan doğruya deriden başlayan lenfomalar T lenfosit kökenlidirler.

a – Sézary sendromu

Klinik belirtiler yaygın eritrodermi ve şiddetli kaşıntıdır. Çevre kanında lökositoz ve formülde kıvrımlı çekirdekli lenfoid hücreler (Sézary hücreleri) vardır. Çekirdeğin beyin giruslarını andıran "serebriform" görünümü elektron mikroskopisinde çok karakteristiktir. Deri biyopsisinde dermanın lenfositlerle enfiltre olduğu görülür. İleri evrelerde adenomegali gelişebilir.

b – Mycosis fungoides

Deri lezyonları 3 evreden geçer: ekzema, plak ve tümör oluşumu. İlk evrede lezyonlar ekzema, seboreik dermatit, psoriasis ya da eritrodermiye benzeyebilir. Daha sonra lezyonlar kabarıklaşır ve sonunda tümörler belirir. Erken evrede histopatolojik bulgular nonspesifiktir. Karakteristik bulgu deri-

de pleomorfik hücre enfiltrasyonu ve epidermisde küçük mononükleer hücre topluluklarıdır *(Pautrier mikroabseleri)*. İleri evrelerde hastalık lenf düğümlerine ve diğer organlara yayılır.

3 – KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ (KLL)

Yaşlı bir kişide (olguların % 90'ı 50 yaşın üzerindedir) yaygın, ağrısız, yüzeysel adenomegali ile birlikte lökositoz ve formülde yoğun kromatinli çekirdekli ve dar sitoplazmalı küçük lenfositlerden oluşmuş bir lenfositoz görüldüğünde, KLL tanısı kolaylıkla konur (bkz. "Lösemiler").

4 – AKUT LÖSEMİLER

Ateş, anemi ve kanama eğilimi ile birlikte kısa sürede gelişmiş bir adenopatinin varlığı hekime öncelikle akut lösemiyi düşündürmelidir. Adenomegali en sık ALL'de görülür (bkz. "Lösemiler").

5 – WALDENSTRÖM MAKROGLOBÜLİNEMİSİ ve AĞIR ZİNCİR HASTALIKLARI

Klinik bulgular yönünden HDL ve KLL'yi andıran *Waldenström makroglobülinemisinde* ve γ ve μ *ağır zincir hastalıklarında* (bkz. sedimantasyon hızında değişmeler") ağrısız, yerel ya da yaygın yüzeysel adenomegali görülebilir. *α ağır zincir hastalığında* ise yalnız mezenter lenf düğümleri tutulur. Tanı elektroforez ve immünoelektroforez yöntemleriyle serumda Ig anomalilerinin gösterilmesiyle kesinleşir.

6 – ANJİYOİMMÜNOBLASTİK ADENOPATİ

1974-1975 yıllarında iki ayrı patolog grubu tarafından tanımlanmış bir antitedir. Dünya literatürünün ilk olgularından biri 1974'de tarafımızdan yayımlanmıştır. Daha çok ileri yaşlarda görülen hastalık, ateş, terleme, kilo kaybı, yaygın adenomegali, hepatosplenomegali, anemi ve bazen geçici deri döküntüleri ile kendini gösterir. Bütün bu bulgularla HH'nı yakından taklit eder. Serumda şiddetli bir hipergammaglobülinemi (poliklonal gammopati) karakteristik bir laboratuvar bulgusudur. Otoimmün hemolitik anemi sıktır.

Lenf düğümü biyopsisinde şu özellikler dikkati çeker: dallanmalar yapan küçük damar proliferasyonu; plazma hücresi, immünoblast, lenfosit, histiyosit ve eozinofil hücre enfiltrasyonu ve PAS pozitif amorf interstisyel madde birikimi. Reed–Sternberg hücreleri yoktur. Plazma hücreleri ve immünoblastlardan zengin hücre enfiltrasyonu kemik iliğine de yerleşebilir, hatta plazma hücreleri çevre kanına çıkabilir.

HDL tedavisine iyi yanıt vermeyen ve sonunda yüksek dereceli bir HDL'ya (immünoblastik sarkom) dönüşebilen hastalık fatal gidişlidir.

7 – HİSTİYOSİTOZLAR

Histiyositik ya da mononükleer fagositik hücre dizisi dendiğinde, mono-

blastlar, monositler ve dokularda bulunan serbest ya da sabit makrofajlar anlaşılır. Kemik iliğinde CD34 (+) pluripotent kök hücreden kökenlerini alan monositler, çevre kanında bir süre dolaştıktan sonra dokulara geçerek makrofajlara (histiyosit) dönüşürler. "Histiyosit" terimi eskidir ve doku makrofajı ile eş anlamlıdır. Fonksiyonel açıdan makrofajlar 2 grupta toplanır:

1. Antijeni işleyen *("processing")* ya da fagosite eden hücreler. Doku makrofajları, monositler, lenf düğümü folliküllerindeki *"tangible body"* makrofajları, sinüzoidleri döşeyen histiyositler ve epiteloid histiyositler bu gruptandır.

2. *Dendritik hücreler* ya da antijeni sunan hücreler. Lenf düğümü follikül-lerinin dendritik retikulum hücreleri, lenf düğümü parakorteksinde bulunan *"interdigitating"* retikulum hücreleri ve derinin *Langerhans hücreleri* bu gruptandır. Birinciler B lenfositlerine, diğerleri T lenfositlere antijen sunarlar.

Histiyositik diziden başlıca aşağıdaki neoplastik hastalıklar çıkar:

a) Akut miyelo-monositik (M4 AML) ve monositik (monoblastik) lösemi (M5a ve M5b AML).

b) Kronik miyelo-monositik lösemi (bkz. miyelodisplastik sendrom) ve jüvenil kronik miyeloid lösemi.

c) Gerçek histiyositik lenfoma (çok nadir).

d) Habis histiyositoz (eski terminolojiye göre "histiyositik medüller retikü-loz").

e) Langerhans hücreli histiyositoz (eski terminolojiye göre *"histiyositoz X"*).

Öte yandan, hemofagositik lenfohistiyositoz (primer ve sekonder şekilleri vardır), masif lenfadenopatili sinüs histiyositozu *(Rosai-Dorfman hastalığı)* (aşağıya bkz.), jüvenil ksantogranüloma ve deniz-mavisi histiyositoz sendromu gibi genellikle çocuklarda görülen histiyositik proliferasyonlarla giden hastalıklar tanımlanmıştır.

Histiyositik Medüller Retikülöz (Habis Histiyositoz)

Nadir bir hastalıktır. Klinik tablo akut lösemiyi andırır. Ateş, genel durum bozukluğu, yaygın adenomegali, hepatosplenomegali ve ilerlemiş olgularda trombositopenik purpura, anemi ve nötropeni görülür. Histopatolojik olarak lenf düğümü, dalak, karaciğer ve kemik iliğinde atipik histiyosit infiltrasyonu vardır. Neoplastik hücrelerin özellikle lenf düğümü sinüslerine, dalağın kırmızı pulpa sinüslerine ve karaciğer sinüzoidlerine yerleşmesi ve belirgin bir eritrofagositoz göstermesi karakteristiktir. Atipik histiyositler, eritrositler yanında, lökosit ve trombositleri de fagosite edebilirler. Pansitopeni bu patolojik hemofagositoza bağlıdır. Prognoz kötüdür.

Langerhans Hücreli Histiyositoz (Histiyositoz X)

Langerhans hücreleri normalde epidermis, bronş ve bağırsak mukozası ve timusda bulunurlar. Antijenik uyarı sonucu afferent lenfatiklerle bölgesel lenf düğümünün parakortikal bölgesine giderek CD4 (+) T lenfositlere antijen sunarlar.

"Langerhans hücreli histiyositoz" başlığı altında, lipid metabolizmasında herhangi bir anomali olmadan, histiyositlerden oluşmuş bir proliferasyon gösteren 3 hastalık toplanır: eozinofilik granülom, Hand–Schüller–Christian hastalığı ve Letterer–Siwe hastalığı.

Histolojik tabloya olgun histiyositler ve eozinofil hücreler egemendir. Histiyositler çok çekirdekli dev hücrelere ya da sitoplazmaları vaküollü köpüksü hücrelere dönüşebilir. Langerhans hücreleri için patognomonik bulgu, elektron mikroskobu ile incelemede *Birbeck granülleri*'nin görülmesidir.

Eozinofilik granülom, hastalığın sınırlı şeklidir ve genellikle kemikleri tutar. Hand–Schüller–Christian ve Letterer–Siwe'de ise hastalık sistemiktir. Yalnız birincisi kronik, ikincisi ise akut gidişlidir.

Kemiğin eozinofilik granülomu: Büyük çocuklar ve genç erişkinlerde görülür. Kafatası, pelvis, kaburga, mandibula, femur ya da vertebraları tutar. Genellikle tek, bazen 2 ya da çok sayıda litik lezyon dikkati çeker. Laboratuvar bulgusu yoktur ve prognoz çok iyidir. Tanı biyopsi ile konur. Adenomegali yoktur. Çevre kanında eozinofili görülmez.

Hand–Schüller–Christian hastalığı: Hastalığa *"multifokal eozinofilik granülom"* da denebilir. Çocukluk hastalığıdır. Yassı kemiklerde çok sayıda osteolitik lezyon oluşur. Kafatası lezyonları, diabetes insipidus, ekzoftalmi, mastoidit ve orta kulak iltihabına yol açabilir. Klasik triad (osteolitik kafatası lezyonları, ekzoftalmi, diabetes insipidus) olguların ancak 1/4'ünde bulunur. Üst solunum yolu infeksiyonları, seboreik dermatit şeklinde deri lezyonları, adenomegali, hepatosplenomegali gelişebilir. Akciğerlerde yerleşen eozinofilik granülomlar nadiren interstisyel fibroza yol açarak radyolojik olarak bal peteği görünümünü doğurur. Kemik iliği tutulmamıştır. Kan tablosunda özellik yoktur. Tanı biyopsi ile kesinleşir. Prognoz iyidir.

Letterer–Siwe hastalığı: Sıklıkla 3 yaşın altındaki çocuklarda görülür. Hepatosplenomegali, adenomegali, hemorajik diyatez, kemik ve yaygın deri lezyonları ile kendini gösteren ölümcül bir hastalıktır. Ateş, tekrarlayan infeksiyonlar ve pansitopeni olağandır. Pansitopeni kemik iliğinin nisbeten olgunlaşmamış histiyositlerle enfiltrasyonuna bağlıdır.

8 – MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Miyeloproliferatif hastalıklarda (bkz. "splenomegaliler") genellikle dalak büyüdüğü halde adenomegali yoktur. *Kronik miyelositik löseminin* kronik evresinde adenomegali olağan değildir. Kronik miyelositik lösemili bir hasta-

da adenomegalinin belirmesi hızlanmış evre ya da akut blastik dönüşümü düşündürmelidir. Bazen, kemik iliği ve çevre kanında blastik hücrelerin çoğalmasından çok önce adenomegali ortaya çıkabilir ve lenfomalardakine benzer boyutlara ulaşabilir. Miyelosklerozda nadir olarak miyeloid metaplazi sonucu ganglionlar büyüyebilir.

İNFEKSİYÖZ ADENOMEGALİLER

İnfeksiyonlar yerel ya da yaygın adenomegaliye yol açabilirler. İnfeksiyon akut ya da kronik gidişli olabilir. Etiyolojik ajan bakteri, virus, protozoon, chlamydia ya da mantardır.

I – BAKTERİ İNFEKSİYONLARI

1 – Piyojenik bakterilere (stafilokok, streptokok, vb.) bağlı lenfadenit genellikle akut ve yereldir. Ateşle birlikte hızla, ağrılı adenopati gelişir (bkz. "yerel adenomegaliler").

2 – Tüberküloz Adenit

Tüberküloz adenit daha çok çene altı ve boyunda yerel adenomegali yaparsa da, bazen diğer bölgeleri de tutarak yaygınlaşabilir. Etken, çoğunlukla *Mycobacterium bovis*'dir. Genellikle çocukların ve gençlerin hastalığıdır.

Başlangıç yavaş ve semptomsuzdur. Akut ilitihap belirtileri görülmez. İlk yerleşme yeri sıklıkla çene altı ve sternokleidomastoid kasın ön yüzündeki boyun ganglionlarıdır. Çoğu kez iki taraflı ise de, bir taraf daha fazla tutulabilir. Başlangıçta lastik kıvamında, ağrısız ve hareketlidirler. Zamanla birbirlerine, derin dokulara ve deriye yapışabilirler. Bazı yerleri daha yumuşak, bazı yerleri daha sert paketler oluşabilir. Giderek ganglionun bir bölümü yumuşar ve flüktüasyon verir. Üzerindeki deri kızarmıştır. Bu kırmızılığa karşın lokal ısı yoktur. Deri gittikçe incelir ve sonunda fistüller oluşur. Fistülün ağzı morumtrak kırmızı renktedir. İçinden kazeum akar. Aylarca sonra fistüller nedbeleşir.

Tüberküloz adenitin yumuşaması ve fistülleşmesi kural değildir. Ganglionlar fibroza uğrayabilir ve içlerine kireç oturabilir. Yaygın adenomegalili ve adenomegalilerin sertliğini koruduğu olgular, başta lenformalar olmak üzere, yaygın adenomegaliye yol açan diğer hastalıklarla karışabilir. Tüberküloz adenitte ateş, kilo kaybı, belirgin anemi ve splenomegali yoktur. PPD pozitivdir.

Tanı, histolojik ve bakteriyolojik inceleme ile konur. Histolojik olarak epiteloid histiyosit ve Langhans dev hücrelerinden oluşmuş tüberküller ve kazeifikasyon nekrozu karakteristiktir. İleri evrelerde tabloya fibroz egemendir. Lenf düğümü biyopsisinin ya da ponksiyon materyelinin bakteriyolojik incelemesinde aside dirençli bakteriler görülür. Bazen kültür ve kobaya injeksiyon gerekebilir.

3 – Brüselloz'da splenomegali yanında yaygın adenomegali (özellikle servikal) bulunabilir (bkz. "uzun süren ateşler").

4 – Kedi Tırmığı Hastalığı

Etkeni gram (-) bir basildir *(Bartonella henselae)*. Önceleri "Rochalimaea" olarak adlandırılmıştır. Olguların % 90'dan fazlasının anamnezinde kedi tırmığı bulunur. Nadiren kıymık, diken v.b. batması sonucunda benzer bir klinik tablo görülebilir. Daha çok çocukluk çağı hastalığıdır (% 75). Tırmalanmadan birkaç gün sonra % 30 olguda inokülasyon yerinde füronkl ya da böcek sokmasına benzeyen primer lezyon oluşur. 1-3 hafta sonra ateş ve kırıklık ile birlikte yerel lenf düğümleri şişer. Adenomegali tek taraflı olup çoğunlukla tek bir ganglion tutulur. Ganglion yumuşayarak irinleşir ya da sert olarak kalır. Histolojik olarak; erken evrede retikulum hücre hiperplazisi, ara evrede granülom oluşumu ve geç evrelerde mikroabsceler dikkati çeker. Tanı, deri testi ile konur. Hafif lökositoz ve sedimantasyonda hızlanma saptanabilir.

Son yıllarda AIDS'lilerde hastalığın disemine şekli *"basiller anjiomatozis"* adı ile tanımlanmıştır.

5 – Sifiliz

Primer sifilizde genital şankra yerel adenopati eşlik eder. Şankrdan bir hafta sonra beliren iki taraflı inguinal adenomegali sert ve ağrısızdır. İrinleşmez. Şankr ortalama 4-6 hafta içinde iyileştiği halde, adenomegali aylarca kalabilir.

Sekonder sifilizde deri döküntüleri, mukoza lezyonları, genital ve perianal bölgelerde condyloma lata, ateş, kırıklık ve kas ağrıları ile birlikte yaygın, ağrısız mikroadenomegali dikkati çeker. Özellikle epitroklear ganglionlar da büyümüştür. Tanı, deri ve mukoza lezyonlarında treponema'ların görülmesi ve serolojik testlerle kesinleşir.

II – VİRÜS İNFEKSİYONLARI

1 – Kızamıkçık

Adenomegali döküntülerden önce belirir ve döküntüler geçtikten sonra da bir süre devam eder. Kulak arkası ve oksipital ganglionların tutulumu karakteristiktir. Adenomegali yaygınlaşabilir. Ganglionlar başlangıçta ağrılıdır (bkz. "döküntülü hastalıklar").

2 – İnfeksiyöz Mononükleoz (İM)

Genellikle çocuklarda ve gençlerde görülen akut ve selim gidişli bir infeksiyondur. Patolojik etken herpes grubundan Epstein–Barr virüsüdür (EBV). Aynı virüs Burkitt lenfoması, HH, HDL ve nazofarenks kanserlerinin etiyolojisinde de suçlanır. EBV ağız yoluyla (tükürük) yakın temas sonucu geçer.

Genç erişkinlerde kuluçka süresi 30-50 gündür. Çocuklarda bu süre daha kısadır (10-14 gün).

Birkaç günlük bir prodrom döneminden sonra *ateş, boğaz ağrısı* ve *servikal adenopati*'den oluşan, hastalığın en sık görülen klinik triadı ortaya çıkar. Eksüdatif bir farenjit (tonsillit) söz konusudur. Birinci haftanın sonunda olguların 1/3'ünde yumuşak damak ile sert damağın birleştiği sınırda peteşiler görülebilir. Bu lekeler, patognomonik olmasa bile, İM'u kuvvetle akla getirmelidir.

Servikal adenomegali yanında yaygın yüzeysel adenomegali de gözlenebilir. Olguların yarısında bulunan splenomegali 2-3'cü haftada belirginleşir. Dalak rüptürü hastalığın nadir öldürücü komplikasyonlarından biridir. Hepatomegalinin hastaların ancak %10'unda görülmesine karşın, karaciğer fonksiyon bozuklukları (alkali fosfataz ve transaminazlarda artma) sıktır (% 90). Yüzde 5 olguda hafif bir sarılık gelişir.

Hastalığın başlangıcında gövde ve ekstremitelerde geçici olarak, kızamıkçıktakine benzer eritemli, makülopapüler döküntüler belirebilir (% 10). Ateş nedeniyle ampisilin alanlarda döküntü çok sıktır (> % 90). Gene erken dönemde, çabuk kaybolan, bilateral gözkapağı ödemi dikkati çekebilir. Nadir olarak, nörolojik komplikasyonlar (Guillain–Barré sendromu, aseptik menenjit, ensefalit), miyokardit ve perikardit bildirilmiştir.

Bazı ailelerin erkek çocuklarında hastalığın fatal şekilde sonlandığı ve bu çocukların erkek kardeşlerinde HDL ve hipogammaglobülinemi gibi B lenfosit hastalıklarının görüldüğü yayımlanmıştır. Neden olarak EBV'e yönelik, X kromozomu ile taşınan, sınırlı bir immün yetersizlik düşünülmektedir. (*X kromozomu ile bağlantılı lenfoproliferatif hastalık, Duncan hastalığı*)

Hastalığın ilk haftasında lökosit sayısı normal ya da düşüktür. 2 inci haftadan sonra lökositoz görülür (10,000-20,000). Seyrek olarak lökosit sayısı çok yükselir. Çevre kanında lenfosit ve monositler mutlak bir şekilde artmıştır. Formüldeki hücrelerin % 50'den fazlası mononükleer hücredir ve bu hücrelerin en az % 10-20'si atipik görünümdedir. Atipik lenfositler, sitoplazmaları bazofilik ve vaküollü, çekirdekleri kimi kez nükleollü büyük hücrelerdir. Tecrübesiz gözler bunları akut löseminin blastik hücreleri ile karıştırabilir.

EBV, B lenfositleri enfekte eden bir virusdur. B lenfositlerde virusa karşı reseptörler bulunur. Başlangıçta hem B, hem de T lenfositleri artmıştır. Daha sonra çoğunluğu T lenfositler oluşturur. Lökosit formülündeki değişiklikler 4-8 hafta ya da daha uzun sürebilir.

Genellikle anemi ve trombositopeni bulunmaz. Nadir hematolojik komplikasyonlar, oto–immün hemolitik anemi ve trombositopenidir.

Serumda heterofil antikorların saptanması tanı yönünden önemlidir. Bunlar koyun eritrositlerine *(Paul-Bunnell testi)* ve formalinle muamele edilmiş at eritrositlerine *(Mono-test)* karşı gelişen aglütininlerdir. Heterofil antikorlar

IgM yapısındadır. İlk 2 haftada hastaların % 60 ında ve birinci ayın sonunda % 80-90 ında heterofil antikor testleri pozitiv olur ve bu durum 3-6 ay sürer. Heterofil antikor negativliği küçük çocuklarda sık, erişkinlerde nadirdir.

Tüm olgularda EBV antikorları saptanır. Akut hastalık evresinde virus kapsid antijenine (VCA) karşı önce IgM antikorları belirir. IgG antikorları daha sonra ortaya çıkar ve yaşam boyu kalır. EBV çekirdek antijenine (EBNA) karşı oluşan antikorlar daha geç (3-4 hafta sonra) belirir ve hiç kaybolmazlar. Heterofil antikorlar ile EBV antikorları arasında bir ilişki yoktur.

Serum IgM düzeyi birkaç kat artar. Serumda, gene IgM yapısında olan anti-i özgüllüğünde soğuk aglütininler belirebilir. Yüzde 10 olguda serolojik sifiliz testlerinde yalancı pozitiflik gözlenir. Romatoid artrit serolojik testlerinde de geçici pozitivlik saptanabilir.

İM, özellikle ateş, boğaz ağrısı, adenomegali ve lökositozla giden hastalıklarla ayırıcı tanıya girer. Bu hastalıklar şunlardır:

— *Çeşitli anjinler* (strepto koksik, viral, difteri): Ayırım boğaz kültürleri ile sağlanır.

— *Akut lösemiler*: İM hücreleri bazen akut lösemiyi düşündürtecek kadar atipik olabilir. İM'de anemi ve trombositopeni nadirdir. Kesin ayırım kemik iliğinin incelenmesi ile sağlanır.

— *Akut sitomegalovirüs infeksiyonu* (aşağıya bkz.). Boğaz ağrısı olmaz.

— *Akut infeksiyöz lenfositoz*: Yalnız çocuklarda görülen bir hastalıktır. Adenomegali ve splenomegali yoktur. Formülde artmış olan lenfositler, küçük olgun lenfositlerdir. İM'un serolojik testleri negativdir.

— *Kızamıkçık*: Ateş, retrooriküler adenomegali ve lenfositoz ile İM'u taklit eder. Kızamıkçıktaki döküntüler, İM'un aksine, daima yüzü de tutar ve yaygındır.

— *Akiz toksoplazmoz* (aşağıya bkz.). Farenjit bulunmaz.

— *Viral hepatit*: Sarılıklı İM olguları ile karışabilir. Hepatitin preikterik döneminde kanda geçici olarak İM'dakine benzer atipik lenfositler görülür. Hepatitte sarılık çıkınca ateş düşer. Ayrıca lökositoz ve splenomegali nadirdir.

— *Akut HIV sendromu*: Serokonversiyon sırasında IM'a benzer bir klinik tablo görülebilir (aşağıya bkz).

3 – Akut Edinsel Sitomegalovirus (CMV) İnfeksiyonu

CMV infeksiyonu *konjenital (perinatal)* ya da *edinsel* olur. Gebelik sırasında anne CMV infeksiyonu geçirmişse yeni doğanda sarılık, hepatosplenomegali, trombositopenik purpura ve ensefalit görülebilir.

Edinsel CMV infeksiyonu immün sistemi normal kişilerde çoğu kez semptomsuz seyreder. Bazen de İM'u taklit eden bir klinik ve hematolojik tablo ile kendini gösterir. Ancak, nisbeten daha yaşlılarda (30-40) görülür. Anjin yoktur. Adenomegali belirgin değildir. Serumda heterofil antikorlar bulunmaz.

Akut infeksiyon daha çok taze kanla yapılmış transfüzyonlardan sonra ortaya çıkar (açık kalp ameliyatlarından sonra görülen *postperfüzyon sendromu*): Kuluçka süresi 21-50 gündür. Hastalık, ateş, kızarıklık, eklem ve kas ağrıları ile başlar. Kızamıkçıktakine benzer geçici döküntüler belirebilir. İkterle birlikte hepatomegali, nadiren splenomegali, hemolitik anemi, trombositopenik purpura, akut polinörit, miyokardit ve perikardit gelişebilir. Çevre kanında İM'dakine benzer atipik lenfositler dikkati çeker. Ayırıcı tanıya, İM yanında, akut edinsel toksoplazmoz da girer.

İmmünosüpresyonda olan kişilerde gelişen edinsel CMV infeksiyonu son derece tehlikelidir (kemik iliği ve organ transplantasyonları, AIDS). Ölümcül gidişli interstisyel pnömoni (özellikle kemik iliği naklinin ilk 100 gününde), retinit (özellikle AIDS'de), gastrointeştinal ve hepatobiliyer tutulum ve sitopeniler görülebilir. Bu hastalarda CMV infeksiyonunun bizzat kendisi de immünosüpresif etkiye sahiptir.

CMV tanısı için kan ve vücut sıvılarında antijen tayini, kültür ve serolojik testlerden yararlanılır.

4 – **Akut virus hepatiti** olgularının % 10-20'sinde servikal adenomegali ya da splenomegali bulunabilir.

5 – HIV İnfeksiyonu (AIDS)

HIV infeksiyonunun çeşitli evrelerinde yerel ya da yaygın adenomegali görülebilir.

a) *Akut HIV sendromu.* HIV'li hastaların yaklaşık % 50-70'inde primer infeksiyondan 3-6 hafta sonra, akut viremi döneminde İM'u andıran akut bir viral infeksiyon tablosu görülür. Bir ya da birkaç hafta sürebilen klinik belirtiler antikorların oluşumu (serokonversiyon) ile birlikte geriler.

b) *Jeneralize lenfadenopati.* Primer infeksiyondan sonra HIV infeksiyonunun en erken belirtisidir. Bu tanı için iki ya da daha çok sayıda kasık dışı lenf düğümü bölgesinde 3 aydan fazla süren, 1 cm'den büyük, nedeni açıklanamayan adenomegalilerin bulunması gerekir.

c) Kaposi sarkomunun adenopatik şekli.

d) İnfeksiyöz komplikasyonlara bağlı adenomegaliler (mikobakteri, toksoplazma, mantar, basiller anjiomatozis, vb.).

e) AIDS'e bağlı lenfomalar.

III - DİĞER İNFEKSİYONLAR

1 - Edinsel Toksoplazmoz

Toksoplazmozda etiyolojik ajan memeliler ve kuşlarda yaygın bir protozoon olan *Toxoplasma gondii*'dir. İnsanda konjenital (gebelik sırasında infeksiyona yakalanan anneden fetusa geçer) ya da sıklıkla semptomsuz edinsel bir infeksiyon yapar. Hastalık infekte kedilerin dışkılarındaki kistlerle ya da iyi pişirilmemiş etlerin yenmesiyle geçer. İmmünosüpresyona uğramış kişilerde reaktive olan latent toksoplazmoz tehlikelidir.

Semptomlu seyreden edinsel toksoplazmozda irinlesmeyen, özelilkle servikal, adenomegali sıktır. Diğer yüzeysel lenf düğümleri de tutulabilir. Adenomegaliler birkaç ay içinde kendiliğinden geriler. Hastalığın ilk günlerinde geçici makülopapüler döküntüler görülebilir. Splenomegali yoktur. Nadir olarak miyokardit, perikardit, pnömonit, ansefalit ve korioretinit gelişebilir.

Ateş, adenomegali, lenfositoz ve çevre kanında atipik lenfositlerin bulunması ile edinsel toksoplazmoz İM'u andırır. Ancak anjin yoktur ve heterofil antikor testi negativdir. Büyümüş lenf düğümlerinde parazitler saptanabilirse de, kesin tanı serolojik testlere (Sabin-Feldman boya testi, immünoflüoresans, komplemen birleşmesi, hemaglütinasyon, ELISA) konur. Boya testi antikorları yıllarca kalır ve immünoflüoresans testi sonuçları ile paralellik gösterir. Kompleman birleşmesi reaksiyonu antikorları daha yavaş gelişir ve daha hızlı kaybolurlar.

Kadınlarda kronik (latent) toksoplazmozun spontan abortus yaptığı kanıtlanmamıştır. İmmün yetersiz ikli hastalarda toksoplazmoz, ansefalit, miyokardit ve pnömonit gibi tablolarla ölümcül bir gidiş gösterir.

2 - Mantar infeksiyonları: histoplazmoz (bkz. splenomegaliler), koksidioidomikoz.

3 - Chlamydia İnfeksiyonları: Lenfogranüloma Venereum

Chlamydia'lar virus olmayıp daha çok gram negativ bakterilerle benzerlik gösterirler. *Chlamydia psittaci psitakozis*'e, *chlamydia trachomatis* ise göz (trahom, inklüzyonlu konjunktivit) ve genital organ (lenfogranüloma venereum, nongonokoksik üretrit ve servisit) infeksiyonlarına neden olur.

Lenfogranüloma venereum *Chlamydia trachomatis*'in L_1-L_3 tiplerinin yaptığı cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır. Kuluçka süresi 5-21 gündür. Genital organlardaki vezikülü ya da ülserli primer lezyon geçici olup gözden kaçabilir. Erkeklerde 1-4 hafta sonra iki taraflı kasık ganglionları şişer. Adenomegaliler birbirleriyle birleşme, yumuşama ve fistülleşme eğilimi gösterir ve süreç yaygın nedbeleşme ile sonlanır. Kadınlarda genital lenf drenajı perirektal düğümler yönünde olduğundan anorektal belirtiler (tenezm, proktit, kanlı-irinli akıntı) ön plandadır. Adenopati döneminde ateş, baş ağrısı, iştah-

sızlık, kas ve eklem ağrıları gibi genel semptomlar bulunabilir. Başlıca laboratuvar bulguları lökositoz, sedimantasyon hızlanması, subakut ve kronik evrelerde hipergammaglobülinemidir. Tanı, serolojik testlerle (kompleman birleşmesi, immünoflüoresans) kesinleşir.

İMMÜNOLOJİK ADENOMEGALİLER

I – KOLLAJEN DOKU HASTALIKLARI

1 – Sistemik lupus eritematozus (SLE)

Ateş, artrit ya da artralji, deri döküntüleri, kalp–akciğer belirtileri ve idrar bozuklukları gösteren ve özelikle kadın olan bir hastada adenomegali ile karşılaşıldığında öncelikle SLE düşünülmelidir. SLE'da adenomegali sıklığı %20 dolaylarındadır. Ganglionlardaki büyüme yerel ya da yaygın olabilir. (bkz. "eklem ağrıları).

2 – Jüvenil romatoid artrit (Still hastalığı) (bkz. eklem ağrıları ve splenomegaliler).

3 – Romatoid artrit'de hastalığa yakalanmış periferik eklemlerin proksimalinde bulunan ganglionlarda bir büyüme ya da yaygın bir adenomegali gözlenebilir. Seyrek de olsa, adenopati habis lenfomaları anımsatacak çaplara ulaşabilir (bkz. eklem ağrıları).

4 – Sjögren sendromu'nun başlıca klinik belirtileri kuru gözler *(keratoconjunctivitis sicca)*, kuru ağız *(xerostomia)* ve artrittir. Gözyaşı ve tükürüktek azalma gözyaşı ve tükürük bezlerinin lenfositik enfiltrasyonuna bağlıdır (bkz. eklem ağrıları). Sjögren sendromlu hastalarda habis lenfomaları düşündürten bir adenopati gelişebilir. Histolojik görünüm neoplazi ile hiperplazi arasındadır (psödolenfoma). Bu hastalarda serum IgM düzeyleri genellikle yüksektir. Bazen gerçek bir Hodgkin dışı lenfoma gelişebilir.

5 – Mikst kriyoglobülinemi: Artralji ya da artrit, purpura, ülserli deri lezyonları ve soğuğa karşı duyarlılık ile giden, daha çok kadınlarda görülen bir hastalıktır. Lenfadenomegali ve hepatosplenomegali bulunabilir. Serumda, soğukta çöken, IgG ve IgM'den oluşmuş immün kompleksler saptanır. Bu immün kompleksler seyrek olmayarak böbrek lezyonlarına yol açar.

II – SERUM HASTALIĞI

Hayvansal kökenli antiserum (örneğin difteri ya da tetanoz tedavisinde kullanılan at antitoksinleri) injeksiyonlarından sonra görülen bir immün kompleks hastalığıdır. Antitoksin verilmesinden 1-2 hafta sonra ateş, miyalji, ürtiker tipinde deri belirtileri, artralji ya da artrit, gastrointestinal belirtiler (bulantı, kusma, karın ağrısı) ve yaygın adenomegali ortaya çıkar. Bazen akut diffüz glomerülonefrit gelişebilir.

III – HİDANTOİN AŞIRI DUYARLIĞI

Epilepsi tedavisinde kullanılan hidantoin bileşiklerinin nadir komplikasyonlarından biridir. Klinik ve histolojik tablo lenfoma ile karışabileceğinden ayırıcı tanıda ilaç anamnezi önemlidir. Daha çok servikal bölgeyi tutan adenopati ile birlikte ateş, hepato-splenomegali, artrit, deri döküntüleri ve eozinofili bulunabilir. Histolojik görünüm Hodgkin hastalığını ya da psödolenfoma'yı andırır. İlacın kesilmesiyle adenopati genellikle geriler. Nadir de olsa, bir hastamızda gözlediğimiz gibi, gerçek bir lenfoma ile sonlanabilir.

DİĞER ADENOMEGALİ NEDENLERİ

1 – Sarkoidoz

Sarkoidozda iki taraflı akciğer hilusu adenopatisi karakteristik bir bulgudur. Sıklıkla buna sağ paratrakeal adenopati de eşlik eder. Ayrıca yüzeysel adenomegali de görülebilir.

Sarkoidoz, etiyolojisi bilinmeyen, birden çok sistemi tutan, selim gidişli bir granülomlu hastalıktır. Çoğunlukla genç erişkinlerde görülür. Sıklıkla bilateral hiler adenopati, akciğer enfiltrasyonu, deri ve göz belirtileri ile ortaya çıkar. Hastalığa karaciğer, dalak, tükürük bezleri, falanks kemikleri, kas ve sinir sistemi de katılabilir. Sarkoidoz lezyonlarına T lenfositler ve mononükleer fagositler egemendir.

Akut ve subakut dönem genellikle farkına varılmadan geçer. Bu dönemde iki taraflı hiler ve paratrakeal adenomegali vardır. Hilus ganglionlarının ileri derecede büyümelerine karşın hastalarda önemli bir belirti görülmez. Hiler adenomegali çoğu kez rastlantı sonucu bulunur.

Başlangıçta, bilateral hiler adenopati ile birlikte, bazen erythema nodosum, ateş ve artralji de bulunabilir. Erythema nodosum ve hiler adenopati özellikle genç kadınlarda görülür.

Bir diğer başlangıç belirtisi akut üveit'tir. Bazı olgularda ateş ve üveit ile birlikte gözyaşı ve tükürük bezlerinde şişme görülür *(Heerfordt sendromu)*. Bu tabloya yüz siniri felçleri de katılabilir. Gözyaşı bezi şişmesi, konjunktiva enfiltrasyonu ve Sjögren sendromu tipinde kuru keratokonjunktivit bulguları bir arada bulunabilir.

Akut ve subakut dönem 6-24 ay sürer. Olguların % 90 ı kendiliğinden iyileşir ya da iyileşme bilateral hiler adenopati nedeniyle uygulanmış tüberküloz tedavisine bağlanır.

Olguların % 10 u kronikleşir. Bilateral hiler adenomegali gerilerken akciğerlerde ve diğer organlarda sarkoidoz lezyonları oluşmaya başlar. İki taraflı akciğer parenkim tutulması sarkoidozun en sık görülen ve en önemli bulgusudur. Hastaların belirgin yakınmaları öksürük ve dispnedir. Balgam çıkmaz.

Plevrada sıvı toplanmaz. Plevra sıvısının varlığı hekimi başka bir tanıya yöneltmelidir. Radyolojik olarak akciğerlerde yaygın buzlu cam görünümü, ince retiküler ya da miliyer lezyonlar, yuvarlak nodüller ve tümör metastazlarını anımsatan geniş enliltrasyonlar gözlenebilir. Zamanla yaygın fibroz gelişir ve fibroz sonucu büller ve kistler oluşur. İnfeksiyonun eklenmesiyle bronşektaziye benzer bir tablo gelişebilir. Akciğer fibrozu cor pulmonale ile sonlanabilir. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif tipte bozukluk ve diffüzyon kapasitesinde azalma saptanır.

Kronik evrede olguların % 30 unda deri lezyonları bulunur. Bunlar gözler, burun ve ağız çevresinde eritemli, kabarık lezyonlar ya da papüller şeklindedir. Mukoza lezyonları, derialtı nodülleri ve alopesi de oluşabilir.

Karaciğer tutulumunun klinik belirtileri olguların ancak % 20'sinde görülür. Buna karşılık % 75 olguda biyopsi ile tüberküller yakalanır. Semptomsuz bir hepatomegali sıktır. Nadir olarak sarılık ve portal hipertansiyon gelişebilir. Olguların % 20-30'unda ufak bir splenomegali dikkati çeker. Hipersplenizme yol açan büyük bir dalak nadirdir. Kronik evrede yerel ya da yaygın yüzeysel adenomegali bulunabilir.

Seyrek olarak (% 6) parotis, sublingual ve submaksiler tükürük bezleri semptom vermeden büyüyebilir. Birlikte gözyaşı bezi şişmesi de varsa, *Mikulicz sendromu*'ndan sözedilir. Mikulicz sendromu, sarkoidoz dışında, KLL ve lenfomalarda da gözlenebilir.

Nörolojik bulgular değişiktir. Daha çok kafa çifti felçleri, özellikle yüz felci görülür.

Laboratuvar bulguları

Aktif evrede hafif anemi, lenfopeni, sedimantasyonda hızlanma ve bazen hafif eozinofili görülür. Yaklaşık 2/3 olguda tüberkülin (PPD) anerjisi saptanır. Kuvvetli bir PPD pozitifliği sarkoidoz aleyhinde bir bulgudur.

Hipergammaglobülinemi sıktır. Nadiren hiperkalsemi ve buna bağlı hiperkalsiüri de bulunabilir. Sarkoidoz granülomlarındaki makrofajların, tıpkı böbreklerde olduğu gibi, 25-hidroksi vitamin D'yi 1α, 25-dihidroksivitamin D'ye (kalsitriol) çevirdikleri gösterilmiştir. Karaciğer tutulumunda alkali fosfataz düzeyi yüksektir.

Hastalığın aktif evrelerinde plazma ACE *(angiotensin-converting enzyme)* düzeyi sıklıkla yükselir. Bu enzim granülomlardaki epiteloid hücreler tarafından yapılır. Sarkoidoz için özgül değildir. Tedavinin izlenmesinde yararlı bir bulgudur.

Radyolojik bulgular

Yaklaşık % 90 olguda toraks içi yerleşim radyolojik olarak ortaya konur. Sıklıkla sağ paratrakeal adenopati ile birlikte iki taraflı hiler adenopati görü-

lür. Genişlemis hilus ganglionu ile kalp gölgesi arasında açık bir alanın bulunması karakteristiktir. Mediasten adenopatilerinde ise bu açıklık kaybolur. Tek taraflı hiler adenopati karşısında sarkoidoz dışı hastalıklar düsünülmelidir (lenfoma, kanser metastazı, tüberküloz). Olguların % 10 unda el ve ayakların distal falanks larında zımba deliği şeklinde osteolitik lezyonlar bulunur.

Akciğer sarkoidozunun radyolojik bulguları 3 grupta toplanır: Tip I: Bilateral hiler adenopati, akciğer parenkimi normal. Tip II: Bilateral hiler adenopati ile birlikte parenkim bulguları. Tip III: Hiler adenopati olmadan yaygın parenkim değişiklikleri. Tip I ve Tip II'de hastalar genellikle semptomsuzdur ve bulgular kendiliğinden geriler ya da kaybolur. Parenkim bulgularına daha önce değinildi.

Histolojik bulgular

Epiteloid histiyositler ve dev hücrelerden oluşmuş, tüberkülozdakine benzer granülomlar (tüberküller) görülür. Ancak, tüberkülozun aksine, kazeifikasyon nekrozu bulunmaz. Histolojik görünüm sarkoidoz için spesifik değildir. Mantar infeksiyonları, lepra, 3 cü dönem sifiliz, berilyum hastalığı ve yabancı cisim reaksiyonlarında da benzer bir görünüm vardır.

Sarkoidoz tanısı, histolojik inceleme ve *Kveim–Siltzbach reaksiyonu* ile konur. Histolojik tanı için lenf düğümü, deri ve mukoza lezyonlarından biyopsi yapılır. Karaciğer ponksiyon biyopsisi ile % 75 olguda granülomlar saptanır. Artralji ve eritema noduzum'lu hastalarda gastroknemius kası biyopsisi de olumlu sonuç verir. Palpabl adenomegali ve deri lezyonlarının bulunmadığı durumlarda, biyopsi için bronkoskopi ve mediastinoskopiye başvurulur.

Bronko-alveoler lavaj bulguları tanıda yardımcıdır. Alveoler makrofajların yanında lenfositler, özellikle yardımcı T lenfositler belirgin bir şekilde artmıştır.

Kveim–Siltzbach reaksiyonu

Sarkoidoz dokusundan (dalak ya da lenf düğümü) hazırlanmış steril bir süspansiyon deri içine zerk edilir. 4-5 hafta sonra enjeksiyon yerinde bir nodülün oluşması ve bu nodülden yapılan biyopside epiteloid tüberküllerin görülmesi reaksiyonun pozitiv olduğunu gösterir. Reaksiyon akut ve subakut evrede % 90, kronik evrede % 75 oranında pozitivdir. Yalancı pozitivlik oranı % 2-5 arasında değişir (kollajen hastalıklar). Transbronkial biyopsi ile akciğer parenkiminden örnek alınmasının yaygınlaşması bu testi geri plana itmiştir.

2 – Masif Adenopatili Sirüs Histiyositozu (Rosai–Dorfman Hastalığı)

Lenfomayı andıran bir klinik tablo ile kendini gösteren bu kronik, selim gidişli hastalık 1969 yılında tanınlanmıştır. Seyrek görülür. Ülkemizdeki ilk

2 olgu tarafımızdan bildirilmiştir. Daha çok çocuklar ve gençlerde görülür. Zencilerde sıktır. Ağrısız, çok iri, iki taraflı servikal adenopati karakteristik bulgudur. Diğer yüzeysel lenf düğüm bölgeleri de tutulabilir. Ateşe karşın genel durum çok iyidir. Hepatosplenomegali yoktur. Laboratuvar bulguları arasında anemi, nötrofilli lökositoz, hızlı sedimantasyon, hipergammaglobülinemi dikkati çeker. Kemik iliği normaldir. Lenf düğümü biyopsisinde kapsüler ve perikapsüler fibroz, sinüslerde genişleme ve histiyosit proliferasyonu görülür. Histiyositlerin sitoplazmaları açık renkte ya da köpüksüdür. Mitoz ve belirgin bir fagositoz yoktur. Adenomegaliler zamanla kendiliğinden küçülür.

3 – Castleman Hastalığı

"Dev lenf düğümü hiperplazisi" ve *"anjiyofoliküler lenf düğümü hiperplazisi"* adları ile de tanınır. Mediasten ya da akciğer hiluslarındaki lenf düğümlerinden başlayan hastalık çok büyük kütleler oluşturur. 1956'da Castleman ve ark.'nın tanımladıkları bu klinik şekilde soliter dev adenopati cerrahi tedaviden sonra bir daha tekrarlamaz. Daha sonra hastalığın iki histolojik tipi *(hiyalen-vasküler tip, plazma hücreli tip)* tanımlanmıştır. Plazma hücreli variyant *lokalize* ya da *mültisentrik* olabilir. Daha çok yaşlılarda görülen mültisentrik tip yaygın adenomegali, hepatosplenomegali, ateş, anemi ve hipergammaglobülinemi gibi sistemik belirti ve bulgularla giden ölümcül bir lenfoproliferatif hastalıktır.

Bizim de bir hastada izlediğimiz gibi, mültisentrik hastalıkta Kaposi sarkomu gelişebilir. Hastalığın semptomatolojisi IL-6 ile ilişkilidir. Son yıllarda tanımlanan insan herpes virusu 8 (HHV 8) etiyo-patogenezde suçlanır. Aynı virus Kaposi sarkomu ve vücut boşlukları lenfomalarında da rol oynar. Gene bu virus mültipl miyelom dokularında da gösterilmiştir.

4 – Kikuchi Hastalığı (Histiyositik Nekrotizan Lenfadenit)

Daha çok genç kadınlarda görülür. Semptomsuz olan hastalarda servikal adenopati kütleleri gözlenir. Selim gidişlidir. Birkaç ay içinde kendiliğinden geriler. Ülkemizde de görülen hastalığın etiyolojisi henüz tam aydınlanmamıştır.

5 – Dermatopatik Lenfadenit

Eksfoliatif dermatitli hastalarda yüzeysel lenf düğümleri sıklıkla büyür. Dermatit iyileştiğinde, adenomegali de geriler. Histolojik olarak melanin pigmenti ile birlikte retikulum hücre hiperplazisi ve lipoid madde içeren köpük hücreler dikkati çeker.

6 – Endokrinolojik Nedenler

Hipertiroidi ve Addison hastalığında lenf düğümleri büyüyebilir. Hipertiroidide ayrıca splenomegali de bulunabilir.

7 – Lipozomal (Lipid) Depo Hastalıkları

Gaucher ve Niemann-Pick hastalıklarında ön planda hepatosplenomegali vardır. Bazen adenomegali de bulunabilir (bkz. Splenomegaliler).

YEREL ADENOMEGALİLER

Yerel bir adenomegali karşısında öncelikle yerel infeksiyon ve tümör metastazı düşünülmeli, ancak yaygın adenomegali yapan hastalıkların (özellikle Hodgkin hastalığı ve Hodgkin dışı lenfomalar) başlangıçta tek bir lenf düğüm bölgesini tutabilecekleri de unutulmamalıdır. Adenomegalinin ağrılı ve hastanın ateşli olması infeksiyon lehinedir. Kanser metastazlarında lenf düğümleri çok sert ve genellikle ağrısızdır.

Lenf düğümü bölgelerine göre yerel adenomegali nedenleri aşağıda özetlenmiştir.

1 – Oksipital Ganglionlar

Saçlı derinin arka kısmının lenfini alırlar. Saçlı deri infeksiyonları yanında, sarkoidoz ve ikinci dönem silifizde de büyürler.

2 – Kulak Arkası Ganglionları

Temporal bölge, kulak arkası ve dış kulak yolu lenfini alırlar. Bu bölge infeksiyonlarında ve kızamıkçıkta büyürler. Kızamıkçıkta retrooriküler adenopati tanı koydurtucu bir bulgudur.

3 – Kulak Önü Ganglionları

Gözkapaklarının, kulağın ön kısmının, temporal bölgenin ve dışkulak yolunun lenfini alırlar. Oftalmik zonada, keratokonjonktivitte, trahomda büyürler.

4 – Üst-Derin Boyun Ganglionları

Bademciklerin, farenksin ve dilin lenfi bu düğümlere gelir. Bademcik infeksiyonu ve tümörlerinde, dil kökü ve özellikle nazofarenks kanserlerinde büyürler. Nazofarenks kanseri gençlerde de görülebilir ve çoğu kez ilk belirti bu bölgedeki sert, ağrısız ve hareketsiz adenomegalidir. Seyrek olmayarak nazofarenksdeki tümör çok küçük olduğundan gözden kaçabilir.

5 – Yüzeysel Boyun Ganglionları

Parotis bölgesini drene ederler. Kulak önü ve arkası ganglionlarını büyüten hastalıklarda büyürler.

6 – Submaksiler Ganglionlar

Alt dudağın dış kısımlarının, üst dudağın tamamının, yanağın, dişetleri-

nin, dilin ve gözün iç köşesinin lenfini drene ederler. Bu bölgenin infeksiyon ve tümörlerinde ve diş çürüklerinde büyürler. Adenit tüberküloz özellikle bu bölgeyi seçer.

7 – Submental Ganglionlar

Alt dudağın orta kısmı, ağız tabanı, dil ucu, çene ve ön dişlerin lenfini alırlar.

8 – Arka Boyun Ganglionları

Oksipital, kulak önü ve kulak arkası ganglionlarını büyüten hastalıklarda büyürler.

9 – Alt-Derin Boyun Ganglionları

Oksipital ganglionlardan, üst-derin boyun, submental ve bazı koltuk altı ganglionlardan gelen lenf yollarının uğrak yeridirler. Doğrudan doğruya kol ve pektoral bölge lenfini de alırlar. Şu halde, başın arka kısmının, ensenin, kol ve pektoral bölgenin iltihabi ve tümöral olaylarında büyürler.

Klavikula üst çukurdaki ganglionlar da bu gruba girerler. Bu ganglionların büyümesi çoğu kez neoplastik kökenlidir. Drenaj alanları geniştir. Baş, boyun, kol, göğüs ve memeden gelen lenf yollarının ortasındadırlar. Sol süpraklaviküler düğümler karın organı kanserlerinin (mide, safra kesesi, over, böbrek, vb.) metastazlarında büyürler *(Virchow ganglionu)*. Sağ süpraklaviküler çukurdakiler ise, bronş ve özofagus kanserlerinin metastaz yeridir.

Yine süpraklaviküler (özellikle sol) ve sternokleidomastoid kasın arkasındaki derin servikal ganglionlar, başta Hodgkin hastalığı olmak üzere, lenfomaların ilk baslama yeri olabilirler.

Ön skalen kasını örten yağ dokusu içinde bulunan skalen lenf düğümleri de bu bölgeye girer. Peritrakeal, peribronşik düğümlerden gelen lenfin uğrak yeridirler. Akciğer ve mediasten tümörlerinde, sarkoidozda bu düğümler tutulabilir.

10 – Koltuk Altı Ganglionları

Kol, sırt, göğüs ve memedeki iltihabi ve tümöral olaylarda büyürler. Kadınlarda meme kanseri sonucu koltuk altı metastazı sık görülür. Kedi tırmığı hastalığı en çok bu bölgeye yerleşir.

11 – Epitroklear Ganglion

Elin ve ön kolun ulnar bölgesini drene eder. 2ci dönem sifilizde bu ganglionlar büyümüştür. Sarkoidoz ve lenfomalarda da büyüyebilir.

12 – İnguinal Ganglionlar

Alt ekstremite, genital organlar, anal bölge ve gluteusu drene ederler. Bu

bölgelerin infeksiyon ve tümörlerinde büyürler. Kasıklarda ağrılı bir lenfadenit karşısında, primer infeksiyon odağı dikkatle aranmalıdır.

13 – Popliteal ganglionlar'ın bir özelliği yoktur.

14 – Mediasten Ganglionları

Üst mediasten ganglionları hem timus, perikard, kalp, özofagus ve trakea lenfini, hem de alt mediastendeki trakeobronşik ganglionlardan gelen lenfi alırlar. Trakeobronşik düğümler ise akciğerleri drene ederler. Ayrıca özofagus ve trakeanın alt kısımlarından, bronşlar, kalp ve karaciğerden gelen lenf de buraya akar.

Mediasten ganglionlarının akciğerlerin bakteri infeksiyonları sonucu (örneğin pnömoni) büyümeleri olağan değildir. Primer akciğer tüberkülozunda ise, hilus düğümleri daima büyümüştür. Bu ganglionlar tamamen kaybolabilecekleri gibi, kalsifiye olup kalabilirler ya da kazeifiye olurlar.

Bilateral hiler adenomegali sarkoidoz için karakteristiktir. Birlikte paratrakeal ganglionlar da büyüyebilir. Histoplazmoz ve koksidioidomikoz'da da akciğerlerdeki lezyonlarla birlikte hiler adenomegali vardır.

Akciğer ve bronş kanserleri başlangıçta tek taraflı olarak hilus ganglionlarında metastaz yaparlar. Kanserlerin tek taraflı metastatik adenomegalisine karşılık, Hodgkin hastalığında ve Hodgkin dışı lenfomalarda mediastinal adenomegali genellikle iki taraflıdır.

Mediastende büyümüş lenf düğümleri hiç semptom vermeyebilir ve akciğer radyografisinde rastlantı sonucu ortaya çıkabilir. Ancak hacimleri arttığında semptomlar başlar: öksürük, atelektaziye bağlı nefes darlığı ve infeksiyon, ses kısıklığı, disfaji (seyrek), bronko–özofageal fistül (seyrek) ve vena cava superior sendromu.

Vena cava superior sendromu bronş kanser metastazlarında sık, lenfomalarda seyrektir. Vena cava superior bası sonucu daralmış ya da trombozla tıkanmıştır. Boyun ve kol venleri dolgundur. Boyun venlerinde pülsasyon görülmez. Boyun kökü, yüz ve eller şiştir. Boyun köküdeki ödeme *pelerin şeklinde ödem* denir. Konjunktivalar kanlıdır. Göğüste ve sırtta akım yönleri yukardan aşağıya olan yaygın kollateral damarlar görülür. Üst vena cava'yı sıkıştıran ganglionlar azigos venini sıkıştırmamış ve üst vena cava'ya açılan ağzını kapatmamış ise, üst tarafın venöz kanı kalbe dönmek için bu venden yararlanır. Bu durumda deri altındaki kollateral damarlar az sayıdadır. Buna karşılık azigos veninin de tıkandığı mediasten kompresyonlarında, üst taraf kanı kalbe dönebilmek için kollateallere alt vena cava alanına aktarılacaktır.

15 – Karın İçi ve Periton Arkası Ganglionları

Özellikle kanser metastazları ve lenfomalarda büyürler. İleri derecede bü-

yümedikçe palpasyonla ele gelmezler. Mezenter adenomegalileri mobil, periton arkasındakiler sabittir. Alt ekstremite lenfanjiyografisi ile periton arkası ganglionları görünür hale getirme olanağı vardır.

Karın içinde büyümüş ganglionlar belirsiz ya da sinirlere bası sonucu şiddetli ağrılara yol açabilirler. Adenomegaliler konumlarına göre sarılık (ana safra yollarına bası), şilö asit (lenfatik blokaj), hidronefroz (ureterlere bası) ve bacaklarda ödem (iliyak venlere bası) yapabilirler. Bağırsak lenf yollarının blokajı malabsorpsiyon sendromu ile sonuçlanabilir.

ADENOMEGALİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Adenomegalinin yerel ya da yaygın olması, altta yatan hastalık hakkında ilk ipuçlarını verir. Yerel bir adenomegali karşısında öncelikle yerel bir infeksiyon ya da kanser metastazları düşünülür. Bu bakımdan büyümüş düğümün lenfini aldığı bölge dikkatle muayene edilmelidir. Örneğin; ayak parmağındaki küçücük bir melanom kasıkta, nazofarenksdeki semptom vermeyen ve titizlikle muayene edilmezse gözden kaçan bir kanser boyunda büyük bir adenomegali yapabilir. Jeneralize adenomegali ile seyreden hastalıkların yerel bir adenomegali ile başlayabileceklerini tekrar anımsatmak isteriz. Yaygın bir adenomegali karşısında akla, öncelikle neoplastik kan hastalıkları, sistemik infeksiyonlar ve kollajen doku hastalıkları gelmelidir.

Palpasyonla erişilemeyen lenf düğümü bölgelerinin incelenmesinde, kolaydan zora doğru, sırayla şu yöntemlerden yararlanılır:

1 – Direkt akciğer radiyografisi: Bu inceleme ile mediasten ve hilus adenomegalileri ortaya konur. Her adenomegalili hastada akciğer radiyografisi (ön–arka ve yan) çekilmelidir. Akciğer tomografisinin yerini artık toraks BT'si almıştır.

2 – Batın ultrasonografisi: Karın içi ve periton arkası büyük lenf düğümü kitlelerinin yakalanmasında kolay ve non–invaziv bir yöntemdir. BT kadar duyarlı değildir. Karaciğer ve dalak içinde yer kaplayan lezyonların ayırımında yararlıdır (kist, solid kitle).

3 – Toraks, batın ve pelvis BTsi çok yararlı, ancak göreceli pahalı bir diğer non–invaziv inceleme yöntemidir. Adenomegali araştırmalarında MR ın BT ye üstünlüğü yoktur.

4 – İki taraflı alt ekstremite lenfanjiyografisi: Daha çok HH ve HDL'ın evrelenmesinde ve alt tarafdaki kanserlerin (ör: testis tümörleri) metastazlarının araştırılmasında uygulanır. Periton arkasındaki paraaortik ve parailiyak ganglionlar hakkında bilgi verir. Karın içi ganglionlarını görünür hale getirmez.

5 – İntravenöz piyelografi ile ureterlere bası yapmış adenomegaliler ortaya konur.

6 – Eksploratris laparotomi (bkz. HH'da evreleme).

Adenomegalili Bir Hastada Yapılması Gereken İncelemeler

1 – Kan sayımı ve lökosit formülü: Bu inceleme ile bir lösemi ya da infeksiyöz mononükleoz tanısı hemen konabilir.

2 – Kemik iliği ponksiyonu ve/veya biyopsisi: Anemi, lökopeni ya da trombositopeni varsa, kemik iliği incelenmelidir (HDL, lösemiler, kanser metastazları, vb.).

3 – Tüberkülin reaksiyonu (PPD): Tüberküloz adenitte kuvvetli pozitivdir. Negatif sonuç Hodgkin hastalığı, diğer lenfomalar ve sarkoidoz yönünden değer taşır.

4 – Bakteriyolojik incelemeler: İnfeksiyon odaklarından alınan materyellerle (boğaz materyeli, balgam, kan, irin, vb.) yapılan kültürler ve serolojik incelemelerle (infeksiyöz mononükleoz, toksoplazmoz, CMV, sifiliz, vb.) infeksiyöz adenomegalilerde kesin tanıya varılır.

5 – Buraya kadar sıralanan incelemelerle tanıya varılamadığı zaman, *hiç vakit kaybedilmeden ve herhangi bir deneme tedavisine girişilmeden*, büyümüş ganglion sitolojik, histolojik ve bakteriyolojik yönden incelenmelidir. Bu amaçla adenomegali ya ponksiyone edilir, ya da tümü ile çıkartılır.

Lenf düğümü ponksiyonu: Ponksiyonla alınan materyel bir lama yayılarak sitolojik inceleme için çevre kanı formülü gibi boyanır. Bu konuda tecrübeli bir hematolog HH, HDL, lösemiler, histiyositozlar ve kanser metastazları gibi neoplastik hastalıkların tanısını rahatlıkla koyabildiği gibi, lenf düğümüne yerleşmiş diğer patolojik hücreleri de (epiteloid histiyositler, dev hücreler, kemik iliği hücreleri, vb.) kolaylıkla tanıyabilir. Lenf düğümünün yapısı hakkında bilgi veremeyen bu sitolojik inceleme hiçbir zaman, histolojik incelemenin (biyopsi) yerini almamalıdır. Ayrıca materyel, özellikle irinli ise, bakteriyolojik incelemeye gönderilir.

Lenf düğümü biyopsisi: Biyopsi yapılırken unutulmaması gereken ana ilkeler şunlardır:

— Biyopsi için uygun lenf düğümü seçimi son derece önemlidir. Başka bir bölgede adenomegali varsa, biyopsi kasık ganglionlarından yapılmamalı, yüzeysel yerine derinde olan ve küçük yerine büyük ganglionlar tercih edilmelidir. Adenomegaliden bir parça alınmamalı, ganglion tümüyle çıkartılmalıdır. Bütün bu ilkeler cerrahın kolaya kaçmamasını gerektirir.

— Çıkartılmış ganglion formalinle tespit edilmeden önce ortasından kesilmeli ve kesit yüzeyi bir lama bastırılarak sitolojik inceleme için basma *("imprint")* preparatlar yapılmalıdır. Basma preparatlar özellikle HDL'un sitolojik tipini saptama yönünden en az histolojik inceleme kadar değer taşır. Biyopsi materyeli bekletilmeden tespit edilmelidir.

— Materyelin birkaç parçaya bölünerek her bir parçanın ayrı bir patoloji uzmanına gönderilmesi yanlış ve alaturka bir davranıştır. Bazen hastalık lenf düğümünün belirli bir bölgesini tutabilir. İkinci bir uzmanın görüşü alınmak istendiğinde yapılması gereken ona hazırlanmış preparatları ya da bloğu göndermektir.

— Klinik ve laboratuvar bulguları lenfoma ya da kanser metastazını düşündürdüğü halde, biyopsi raporu "nonspesifik adenit", "reaktif hiperplazi" ya da "sinüs nezlesi" gibi tanılar taşıyorsa, ikinci, hatta gerekirse üçüncü bir biyopsiden kaçınılmamalıdır. Çünkü, neoplastik bir adenomegalinin çevresinde reaktif adenopatiler bulunabilir.

ÖZET

ADENOMEGALİLER

I. NEOPLASTİK ADENOMEGALİLER
- A) Kanser metastazları
- B) Neoplastik kan hastalıkları
  - 1 - Hodgkin hastalığı (HH)
  - 2 - Hodgkin dışı lenfomalar (HDL)
  - 3 - Kronik lenfositik lösemi (KLL)
  - 4 - Akut lösemiler
  - 5 - Waldenström makroglobülinemisi ve ağır zincir hastalıkları
  - 6 - Anjiyoimmünoblastik adenopati
  - 7 - Histiyositozlar
    - — Habis histiyositoz
    - — Langerhans hücreli histiyositoz
  - 8 - KML'nin blastik evresi

II. İNFEKSİYÖZ ADENOMEGALİLER
- 1 - Bakteri infeksiyonları
  - — Piyojenik bakteri inf.
  - — Tbc adenit
  - — Brüselloz
  - — Kedi tırmığı hastalığı
  - — Sifiliz
- 2 - Virus infeksiyonları
  - — Kızamıkçık
  - — İnfeksiyöz mononükleoz
  - — Akut edinsel CMV infeksiyonu
  - — Akut virus hepatiti
  - — HIV infeksiyonu (AIDS)
- 3 - Diğerleri
  - — Edinsel toksoplazmoz
  - — Mantar infeksiyonları
  - — Lenfogranüloma venereum

III. İMMÜNOLOJİK ADENOMEGALİLER

A) Kollajen doku hastalıkları

1 – Sistemik lupus eritematozus

2 – Jüvenil romatoid artrit

3 – Romatoid artrit

4 – Sjögren sendromu

5 – Mikst kriyoglobülinemi

B) Serum hastalığı

C) Hidantoin aşırı duyarlığı

IV. DİĞER ADENOMEGALİ NEDENLERİ

1 – Sarkoidoz

2 – Masif adenopatili sinüs histiyositozu (Rosai–Dorfman hast.)

3 – Castleman hastalığı

4 – Kikuchi hastalığı

5 – Dermatopatik lenfadenopati

6 – Endokrinolojik nedenler: hipertiroidi, Addison hastalığı

7 – Lipid depo hastalıkları

V. YEREL ADENOMEGALİLER

1 – İnfeksiyonlar

2 – Kanser metastazları

3 – Yaygın adenomegalilerin başlangıcı

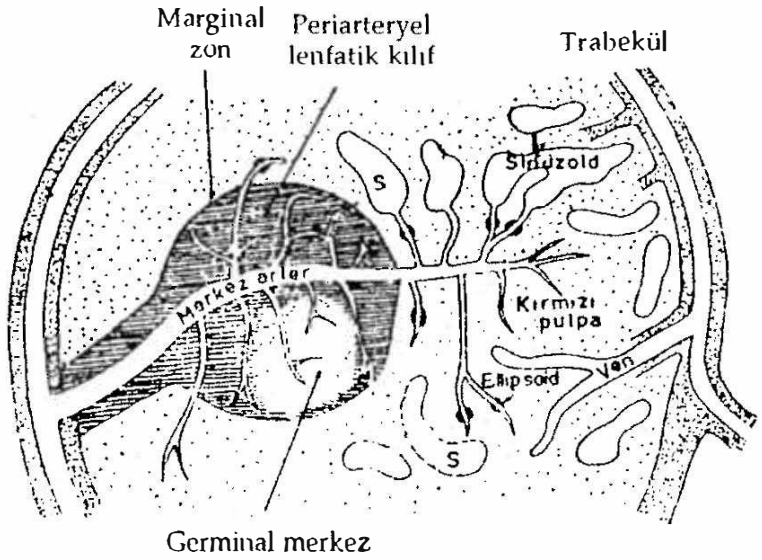
SPLENOMEGALİLER

Prof. Dr. Yücel TANGÜN

Splenomegali sık karşılaşılan bir klinik bulgudur. Çocuklarda dalağın alt kutbu ele gelebilirse de, erişkinde palpe edilen bir dalak hemen daima klinik yönden anlam taşır. Splenomegali nedenlerini iyi anlayabilmek için dalağın yapısını ve işlevlerini bilmemiz gerekir.

DALAĞIN YAPISI

Dolaşım sistemindeki en büyük lenforetiküler organ olan dalak bağ dokusundan bir kapsülle çevrilidir. Kapsül dalak parenkiminin (pulpa) içine doğru trabeküller yaparak ilerler (Şekil IX.2).



Şekil IX-2. Dalağın yapısı.

Organın içbükey yüzeyinde dalak hilusu bulunur. Hilusdan arter ve sinirler girerken trabeküllerden başlayan efferent lenf damarları ve vena'lar dışarıya çıkar. *Dalağın, lenf düğümlerinin aksine, afferent lenf damarları yoktur.* Kapsül ve trabeküllerdeki bağ dokusunda düz kas hücreleri bulunur. İnsanda bu hücreler çok az sayıdadır. Oysa kedi, köpek gibi bazı memelilerde kas lif-

leri bol miktarda bulunduğundan, bunların kasılması ile dalakta birikmiş olan kan gerektiğinde dolaşıma atılır.

Dalak pulpası *beyaz pulpa* ve *kırmızı pulpa* olmak üzere ikiye ayrılır. Bir dalak kesitine çıplak gözle bakıldığında, beyaz pulpa beyaz benekler şeklinde gözükür. Bu benekler arasında koyu kırmızı renkte, kandan zengin kırmızı pulpa vardır.

Beyaz Pulpa

Beyaz pulpa arterler çevresindeki lenfatik dokudan oluşur. Diğer lenfatik dokularda olduğu gibi, retiküler hücreler ve lifler burada da 3 boyutlu bir ağ yapar.

Beyaz pulpa santral arterlerin çevresinde bir kılıf meydana getirir *(periarteryel kılıf)*. Bu kılıf boyunca, yer yer, yapıları lenf düğümlerindekilerden farklı olmayan germinal merkezli lenfatik nodüller *(folliküller)* bulunur. Lenfatik folliküllerle kırmızı pulpa arasında sınırları kesin olmayan *marginal zon* yer alır.

Lenf düğümünde olduğu gibi, dalakta da, T ve B lenfositler belirli bir yerleşim gösterirler. Periarteryel lenfatik kılıf dalağın timusa bağımlı bölgesidir. Burada T lenfositler, çoğunlukla CD4 + yardımcı T lenfositler oturur. B lenfositler ise, lenfatik folliküllerde ve marginal zonda yoğunlaşmıştır. Marginal zonda ayrıca, B lenfositlerden türemiş plazma hücreleri ile sitoplazmik uzantılı makrofajlar görülür.

Kırmızı Pulpa

Kırmızı pulpa vasküler dokudan son derece zengindir ve dolambaçlı bir yapı gösterir. Burada kanla dolu *sinüzoidler* ve sinüzoidler arası aralıkda yer alan, retikülo endotelyal hücrelerle döşeli *splenik kordonlar* vardır.

Sinüzoidlerin geniş ve düzensiz lumenlerini, uzun eksenleri sinüzoidlere paralel, uzunca endotel hücreleri döşer. Bu hücreleri, tıpkı bir fıçının çemberleri gibi, enlemesine retiküler lifler sarar. Endotel hücrelerinin arasında, sinüzoidlerle kordonlar arasında alışverişi kolaylaştıran aralıklar dikkati çeker. Aralıklar bir eritrositin geçmesine olanak sağlayacak çaptadır. Endotel hücrelerinin oturduğu bazal membran da pencereli bir yapıdadır.

Kordonların lumenleri dardır. Burada çatıyı oluşturan retiküler hücrelerin yanında, sabit ve dolaşan makrofajlar, ayrıca lenfositler, plazma hücreleri ve kan hücreleri (eritrosit, granülosit, trombosit) bulunur.

Kan Dolaşımı

Dalak arteri önce *trabekül arterleri*'ne, bunlar da beyaz pulpaya girince *sentral arter*'lere ayrılır. Sentral arterin çevresinde T lenfositlerden oluşmuş

bir kılıfın ve lenfatik folliküllerin bulunduğunu daha önce belirtmiştik. Sentral arter, beyaz pulpayı terketmeden önce bir çok dala, bu sonuncular da penisiliner arter (*penicilli arteriae lienalis*–fırça gibi arter demeti) dallarına ayrılır. Bazı penisilier dallar sonlanmadan önce *elipsoid* adı verilen füziform bir kalınlaşma gösterir. Elipsoidlerde endotel hücrelerini makrofajlar kuşatmıştır. Elipsoid ötesinde damarlar bildiğimiz bir kapiller gibi devam eder ve sinüzoidlerle sonlanır. Sinüzoidler ven sistemine açılır ve sonunda splenik ven oluşur.

Sentral arteriollerdeki kan kısmen kapillerler yoluyla doğrudan venöz sisteme ulaşabildiği gibi, makrofajlarla döşeli kırmızı pulpa kordon ve sinüslerine geçerek de venöz sisteme gelebilir. Bu ikinci ulaşım şeklinde eritrositler makrofajdan zengin kordonlarda yoğunlaşır ve daha sonra sinüs endotelindeki küçük aralıklardan sinüslere geçerler. Yaşlanmış ve deforme olabilme yetenekleri azalmış eritrositler bu aralıklardan sinüslere geçemez ve kordonlardaki makrofajlar tarafından fagosite edilirler.

DALAĞIN İŞLEVLERİ

1 – Lenfosit Yapımı

Beyaz pulpada yapılan lenfositler kırmızı pulpaya geçerek sinüzoidlerin lumenine ulaşır, buradan da kan dolaşımına karışırlar. Dalakta ters yönde işleyen bir lenfosit trafiği de vardır. Şöyle ki, kan dolaşımı ile gelen lenfositler dalağın beyaz pulpasına geçerler.

2 – Diğer Kan Hücrelerinin Yapımı

Fetal yaşamın 3-6 ıncı ayları arasında dalak, kemik iliği hücrelerini (eritrosit, granülosit, trombosit) yapar. Doğumdan sonra bu hemopoetik etkinlik durur. Ancak dalak kan hücrelerini yapma potensini yaşam boyunca korur. Bazı patolojik durumlarda (örneğin miyelosklerоz, Cooley anemisi) dalakta hematopoez yeniden başlar *(miyeloid metaplazi, ekstramedüller hematopoez).*

3 – Eritrosit Yıkımı

120 günlük yaşam sürelerini tamamlayan normal eritrositler başlıca dalakta yıkılırlar. Kırmızı pulpa ve özellikle kordonlardaki makrofajlar yaşlı eritrositleri fagosite ederek lizozomal enzimleri ile sindirirler. Dalak, hemoglobin yıkımından açığa çıkan demiri, kemik iliğinde yeniden kullanılmak üzere, dolaşıma verebilen bir organdır. Splenektomiden sonra, eritrosit yıkım görevini karaciğer ve kemik iliği üstlendiğinden normal eritrositlerin yaşam süresi uzamaz.

4 – Eritrositlerle İlgili Diğer Fagositoz İşlevleri

Dalak, özel dolaşımının sağladığı fagositoza uygun ortamı ile, bozuk ve kötü eritrositleri iyilerden ayırma ve bunlar ortadan kaldırma yeteneğine sa-

hiptir. Böylece dalak, selektif olarak, fiziksel ya da immünolojik travmaya uğramış eritrositleri dolaşımdan uzaklaştırır (örneğin sferositler, Inkomplet antikorlarla kaplı eritrositler).

Dalak makrofajlarının bir diğer özelliği, eritrositlere zarar vermeden içlerindeki inklüzyonları, bir meyvanın çekirdeğini çıkarır gibi, alabilmeleridir. Bu şekilde olgun eritroblast çekirdekleri, eritrositlerdeki Howell–Jolly ve Heinz cisimcikleri, parazitler ve siderositlerdeki demir granülleri ortadan kaldırılır.

5 – Süzgeç İşlevi

Nasıl lenf düğümleri lenf için bir süzgeçse, dalak da, kana karışmış canlı ya da cansız partikülleri temizlemede, karaciğer ile birlikte, en önemli süzgeçtir. Kan yoluyla gelen partiküllü antijenler dalağın marginal zonunda bulunan uzun sitoplazmik uzantılı (dendritik) makrofajlar tarafından tutulur. Bazı hayvan türlerinde, kana verilen karbon partikülleri özellikle elipsoidlerdeki makrofajlar tarafından yakalanır.

6 – İmmün Yanıt

Makrofajlar yanında, T ve B lenfositleri içeren dalak, lenf düğümlerinde olduğu gibi, spesifik immün yanıtın geliştirilmesinde rol alır. Kan yoluyla gelen antijenik uyarı sonucu B lenfositler prolifere olarak Ig sentez eden plazma hücrelerine dönüşür (antikor yapımı). Dalak önemli bir IgM yapımı yeridir. Gene dalak, antijenik etkiyle duyarlaşmış T lenfositleri dolaşıma verebilir (hücresel bağışıklık).

7 – Kan Deposu

Kırmızı pulpanın süngerimsi yapısı dalağın kan depolamasını sağlar. Ancak, daha önce değindiğimiz gibi, insan dalağının kapsül ve trabekülleri düz kas liflerinden zengin olmadığından, kanın tutulması ya da yeniden dolaşıma verilmesi damar çaplarındaki değişikliklerle düzenlenir. Normal insan dalağının kan depolama yeteneği çok zayıftır. Ne var ki, kronik splenomegalilerde dalağın kan hücrelerini tutuklama *(sekestrasyon)* işlevi son derece önem kazanır ve tehlikeli, hatta fatal sonuçlar doğurabilir (bkz. *hipersplenizm*).

Dalak önemli bir trombosit deposudur. Normalde, dolaşan trombosit kitlesinin 1/3'i dalakta tutulur. Trombositlerin yıkım yerlerinin başında dalak gelir. Diğer yıkım yerleri karaciğer ve kemik iliğidir.

HİPOSPLENİZM

Dalağın bulunmadığı ya da fonksiyone etmediği durumlarda *hiposplenizm*'den sözedilir. Dalağın konjenital yokluğu *(aspleni)* oldukça nadirdir. Bu duruma sıklıkla konjenital bir kalp hastalığı eşlik eder. *Dalak atrofisi* ve buna

bağlı fonksiyonsuzluk, tekrarlayan dalak infarktüsleri geçirenlerde (orak hücre hastalığı, esansiyel trombositemi), çöliyak hastalığında ve dalağın ışınlanmasından sonra görülür.

Hipospleni̇zm tanısı çevre kanı eritrosit morfolojisinin incelenmesiyle konabilir. Eritrositlerde *Howell–Jolly* cisimcikleri (sitoplazmada küçük, yuvarlak çekirdek artıkları), çekirdekli eritrositler (eritroblastlar), "target" hücreleri, siderositler (demir boyası ile boyanan granüller taşıyan eritrositler), parçalanmış (fragmante) eritrositler ve akantositler (dikensi çıkıntıları olan eritrositler) görülebilir.

Splenektomiden sonra, yukardaki eritrosit değişiklikleri yanında, hafif retikülositoz, ameliyatı izleyen ilk aylarda nötrofilili lökositoz ve daha uzun sürebilen trombositoz dikkati çeker. Başlangıçta trombositoz çok yüksek sayılara varabilir.

Splenektomi sırasında aksesuvar bir dalak gözden kaçmış ise, ameliyattan sonra bu dalak hiperplaziye uğrayarak hipospleni̇zmin gelişmesini önler. Bu durumda çevre kanında Howell–Jolly cisimciklerine rastlanmaz.

Dalağın daha önce sıraladığımız işlevlerinden hiçbiri hayati önem taşımaz. Splenektomiden sonra kişinin immün işlevleri genellikle bozulmaz. Yalnız, küçük çocuklarda yapılan splenektomilerden sonra, özellikle Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis ve Hemophilus influenzae gibi kapsüllü bakteri infeksiyonlarına eğilim artabilir ve bu infeksiyonlar fatal bir sepsisle sonlanabilir. İmmün sistemi tutan habis bir hastalığa yakalanmış (Hodgkin hastalığı, Hodgkin dışı lenfomalar) ve bu hastalık nedeniyle immünosüpresif yan etkili bir tedavi (radyoterapi, kemoterapi) görmüş splenektomili erişkinlerde de benzer öldürücü infeksiyonlar gelişebilir. Seyrek de olsa, sağlıklı asplenik kişilerde de (ör. travmatik dalak rüptürü sonucu dalağı alınmış kişiler) fülminan sepsisler bildirilmiştir. Bu nedenle elektif splenektomiden önce hastaların bu bakterilere karşı aşılanmaları gerekir. Hipospleni̇zmli kişilerin duyarlı olduğu bir başka etken de Babesia parazitidir (babeziozis).

HİPERSPLENİZM

Herhangi bir nedenle büyümüş bir dalak ile birlikte pansitopeninin bulunduğu durumlarda hipersplenizm'den sözedilir. Hipersplenizmde kemik iliği nomal ya da hiperselülerdir. Hipersplenizm tanısı için gerekli kriterler aşağıda sıralanmıştır:

1 – Splenomegali.

2 – Pansitopeni. Bazen pansitopeni yerine bisitopeni bulunabilir. (ör. anemi ve lökopeni ya da lökopeni ve trombositopeni).

3 – Normal kemik iliği.

4 – Splenektomi ile pansitopeninin düzelmesi.

Pansitopeni, büyümüş dalak içinde, eritrosit, granülosit ve trombositlerin tutulması ve yıkımlarının artması ile açıklanır. Radyoizotop incelemeleriyle dalakta eritrosit ve trombosit sekestrasyonu ve yıkımının arttığı kanıtlanır. Günümüzde, büyümüş dalağın kemik iliği üzerinde inhibisyon yapması görüşü savunucu bulmaz.

Klinikte en sık karşılaşılan hipersplenizm nedeni, konjestif splenomegalilerdir. Konjestif splenomegali çoğu kez karaciğer sirozunun yol açtığı portal hipertansiyona bağlıdır (bkz. konjestif splenomegaliler). Kronik infeksiyonlar (sıtma, kala azar), sarkoidoz ve Gaucher hastalığında da hipersplenizm gelişebilir.

Klinik belirtiler arasında, primer hastalığın belirtileri yanında, büyük dalağın yarattığı ağırlık hissi, anemi belirtileri, trombositopeniye bağlı kanamalar ve konjestif splenomegalilerde portal hipertansiyona bağlı gastro–intestinal kanamalar sayılabilir. Nötropeni sonucu infeksiyon nadirdir.

Kemik iliğinin incelenmesiyle hipersplenizm, pansitopeni yapan diğer hastalıklardan (bkz. Pansitopeniler) kolaylıkla ayırt edilir. Aplastik anemide splenomegali yoktur.

DALAK MUAYENESİ

Sol hipokondrda, sol diyafragma kubbesi altında ve sol alt kaburgaların arkasında bulunan dalak, normalde palpe edilmez. Küçük çocuklarda, dalak ptozunda ve sol plevra boşluğunda toplanan sıvının basısı ile alt kutup ele gelebilir.

Normal yerinde ve büyüklükte olan dalak, orta koltuk çizgisi üzerinde, 9uncu ve 11inci kaburgalar arasında matite verir. Bu matite oval bir alanı kaplar. Uzun capı 10uncu kaburgaya uyar. Matitenin ön ucu ön koltuk çizgisini aşmaz. Dalak büyüdüğünde, üst matite sınırı 9uncu kaburgadan yukarıya, ön matite sınırı da Traube alanına taşar. Dalak ele gelmediği halde, matite ön koltuk çizgisini aşıyor ve Traube alanını kapatıyorsa *perkütabl dalak*'dan sözedilir. Ancak bir misli büyüdüğü zaman, alt ucu kaburga yayını aşar ve ele gelir. Sol hipokondru dolduran bir kitle yukarıya doğru matite vermiyorsa, büyük bir olasılıkla dalak değildir.

Dalak palpasyonu hastanın sağ yanına geçilerek sağ elle yapılır. Hekimin eli sol iliyak çukurdan sol hipokondra doğru ilerlerken hastaya derin soluk aldırılır. İnspiryum sırasında, kaburga yayını aşan büyümüş dalak rahatlıkla ele gelir. Bu muayene sırasında hekim sol elini hastanın sol lomber bölgesine koyup dalağı öne itebilir. Bazen dalağı yakalayabilmek için, hastayı sağ yanına yatırmak ve sol dizini bükmek suretiyle palpasyon yapmak gerekir. Büyümüş dalak genellikle şeklini koruduğundan palpasyonla ön kenarındaki çentik kolaylıkla hissedilir.

Splenomegali ile karışan başlıca patolojik durumlar şunlardır:

— Büyümüş sol böbreği (böbrek tümörü, hidronefroz, vb.) splenomegaliden ayırım güç olabilir. Böbrek hem öne, hem de arkaya doğru büyümüş olduğundan, bimanuel muayene ile her iki el de kitleyi hisseder ve kitle iki el arasında ileri geri oynatılabilir. Oysa dalağı arkadaki el ancak çok büyüdüğü zaman hissedebilir ve dalak iki el arasında rahatlıkla oynatılamaz. Solunumla dalak böbrekten çok daha fazla mobildir. Dalağın ön kenarındaki çentik böbrekde yoktur. Kuşkulu durumlarda sonografi ya da i.v. piyelografi ile durum aydınlatılabilir.

— Sol kolon köşesinin büyük tümörleri de bazen splenomegaliyi taklit edebilir. Sol kolon köşesi tümörü yukarıya doğru ne denli büyümüş olursa olsun, yine de üst kenarını palpe etmek, eli tümörle kaburgalar arasına sokmak mümkündür. Kolon radyografisi ya da kolonoskopi kesin tanıyı sağlar.

— Pankreas kuyruğu kistleri, mezenter kistleri ve tümörleri de (nadir) splenomegali ile karışabilirler. Bunlar dalağa göre orta çizgiye daha yakın durumdadır.

— Karaciğerin çok büyümüş sol lobu da dalak sanılabilir. Karaciğerin genellikle tümü büyümüştür. Sol lob epigastriumu doldurur. Dalağa ait çentik yoktur.

Günümüzde, ultrasonografi yöntemi ile sol hipokondrdaki kitlelerin ayırıcı tanısı son derece kolaylaşmıştır.

SPLENOMEGALİ NEDENLERİ

Büyük bir dalak karşısında akla çok çeşitli hastalıklar gelir. Jeneralize adenomegaliye yol açan her hastalığın dalağı da büyütebileceği bilinmelidir. Splenomegali nedenleri aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir:

I – İmmünolojik–İltihabi splenomegaliler:

A. İnfeksiyonlar (akut, subakut ve kronik).

B. Kollajen hastalıklar.

C. Sarkoidoz.

II – Kan hastalıklarında görülen splenomegaliler:

A. Neoplastik kan hastalıkları.

B. Neoplastik olmayan kan hastalıkları.

III – Konjestif splenomegaliler (portal hipertansiyon).

IV – Metabolik–infiltratif splenomegaliler.

V – İzole dalak hastalıkları.

I – İMMÜNOLOJİK–İLTİHABİ SPLENOMEGALİLER

A – İNFEKSİYONLAR

Akut ve Subakut İnfeksiyonlar

Genellikle dalak fazla büyümemiştir. Kıvamı yumuşaktır ve keskin kenarlıdır. Şu infeksiyonlar sayılabilir:

1 – Tifo ve diğer salmonellozlar.

2 – Bakteri ve mantar sepsisleri.

3 – İnfektif endokardit.

4 – Miliyer tüberküloz.

5 – İnfeksiyöz mononükleoz (bkz. adenomegaliler, s. 1593).

6 – Sitomegalovirüs infeksiyonu (bkz. adenomegaliler, s. 1595).

7 – Akut viral hepatit (olguların % 10-20 sinde splenomegali ya da servikal adenopati bulunabilir).

8 – AIDS.

Kronik infeksiyonlar

Dalak daha büyük ve sert kıvamdadır. Kenarı küntleşmiştir. Splenomegali yapan kronik infeksiyonların başlıcaları şunlardır:

1 – Sıtma

2 – Brüselloz: Olguların yarısında lenfadenomegali ve splenomegali vardır.

3 – Kala azar (Viseral Leishmaniasis)

Dalağı en fazla büyüten kronik infeksiyonlardan biridir. Ülkemizde endemik olarak bulunan kala–azar'ın etiyolojik ajanı *Leishmania donovani*'dir. Rezervuarı, köpek, çakal, tilki gibi hayvanlardır. Hayvanlardan insana ve nadiren de insandan insana tatarcıklar aracılığı ile geçer. Ülkemizde Akdeniz tipi (infantil tip) kala–azar görülür. Küçük çocuklarda daha sıktır. Kuluçka süresi 10 gün ile 3 ay arasında değişirse de, bazen 10 yıla kadar uzayabilir. Parazitler başlıca dalak, kemik iliği, karaciğer ve lenf düğümlerinin makrofajlarında çoğalırlar.

Klinik belirtilerin başında, fazla yüksek olmayan ateş gelir. Ateş, akut ya da sinsi bir şekilde başlayabilir. Ateşin günde iki kez yükselmesi kala–azar için karakteristiktir. Başlangıçta 1-6 hafta sürdükten sonra düşen ateş, daha sonra düzensiz aralıklarla yeniden belirir. Önemli fizik bulgular dev splenomegali, adenomegali ve hepatomegalidir. İlerlemiş olgularda kaşeksi, ödem ve deride özellikle yüz derisinde, hiperpigmentasyon görülebilir.

Anemi kuraldır. Lökopeni ve trombositopeniye sık rastlanır. Lökopeni ile

birlikte rölatif ya da gerçek bir monositoz bulunabilir. Sekonder infeksiyonlara eğilim artabilir. Trombositopeni kanamalara yol açabilir. Serum protein elektroforezinde şiddetli bir poliklonal hipergammaglobülinemi görülür. Bütün Ig'ler, ancak en fazla IgG artmıştır. Hipergammaglobülinemiye bağlı olarak serum total protein düzeyi yükselmiş ve sedimantasyon çok hızlanmıştır. Formol-jel reaksiyonu (günümüzde pek kullanılmayan ve hipergammaglobülinemiyi gösteren basit bir bulanıklık testi) erken ve kuvvetli pozitiftir.

Tanı, dalak, kemik iliği ya da lenf düğümü ponksiyon materyelinde makrofajların içinde toplanmış leishmania'ların görülmesiyle konur. Seçkin ponksiyon yeri dalaktır. Parazitlerin kamçılı şekilleri NNN besi yerinde üretilebilir. Kemik iliğinde makrofajlar ve plazma hücreleri artmıştır. İmmünoflüoresans ve ELIZA yöntemleriyle antikor aranabilir. Leishmanin deri testi negativdir.

4 – Dissemine Histoplazmozis

Etiyolojik ajan *Histoplasma capsulatum* adlı, toprakta bulunan bir küftür. Hastalık semptom vermeden geçebildiği gibi, ilerleyici akut ve kronik şekilleri de vardır. Akut progresiv histoplazmozda ateş, dispne ve öksürük gibi akciğer belirtileri, diyare, nazofarenks ve orofarenks ülserleri dikkatl çeker. Karaciğer, dalak ve lenf düğümleri büyümüştür. Bu klinik şekil genellikle ölümle sonlanır. Kronik progresif şekil ise yıllarca sürer ve kaviteleriyle akciğer tüberkülozunu yakından taklit eder. Tanı kemik iliği, kan, biyopsi materyeli ve balgamdan yapılan kültürlerle konur. Kemik iliği ve biyopsi materyellerinde özel mantar boyaları ile bizzat histoplazma'lar görülebilir. Tanıda serolojik yöntemlerden de yararlanılır (kompleman bağlayan, presipitasyon yapan antikorlar).

5 – Dalak Tüberkülozu

Primer dalak tüberkülozu son derece nadirdir. Bu durum, miliyer tüberküloz dalağı ile karıştırılmamalıdır. Genç bir kadında gözlediğimiz gibi, dalak son derece büyüyebilir. Ateş ve zayıflama olağandır. Anemi, lökopeni, hatta trombositopeni sıktır. Eritrositozla seyreden olgular bildirilmiştir. Bir diğer hastamızda olduğu gibi, çevre kanı bulguları miyeloid metaplazili miyelosklerozu taklit edebilir. Tanı dalak ponksiyon biyopsisi ya da splenektomi materyelinin histolojik ve bakteriyolojik incelemeleri ile konur.

6 – Dalak kist hidatiği ve dalak absesi (bkz. dalağın izole hastalıkları)

B – KOLLAJEN HASTALIKLAR

1 – Sistemik Lupus Eritematozus

Olguların yaklaşık % 10'unda splenomegali bulunur. Splenomegali otoimmün hemolitik anemi ile birlikte olabilir (bkz. eklem ağrıları).

2 – Romatoid Artrit ve Felty Sendromu

Olguların % 10'unda splenomegali görülür (bkz. eklem ağrıları). Romatoid artrit, splenomegali ve lökopeninin birlikte bulunduğu tabloya *Felty sendromu* denir. Felty sendromunda anemi ve trombositopeni de bulunabilir. Ağır nötropenili olgularda infeksiyonlara eğilim artar. Nötropeni, splenektomi ile düzelirse de, daha sonra yeniden belirebilir. Splenektomi, romatoid artritin gidişini etkilemez.

3 – Jüvenil Romatoid Artrit (Still Hastalığı)

Jeneralize adenomegali, hepatosplenomegali ve sistemik belirtileri ile hastalık akut lösemiyi taklit edebilir. Lökositoz ve nötrofili bazen lökemoid reaksiyon boyutlarına ulaşır (bkz. eklem ağrıları).

C – SARKOİDOZ

Olguların % 20-30unda ufak bir splenomegali dikkati çeker. Nadiren çok büyümüş bir dalak hipersplenizm yapabilir (bkz. adenomegaliler).

II – KAN HASTALIKLARINDA GÖRÜLEN SPLENOMEGALİLER

A – NEOPLASTİK KAN HASTALIKLARI

1 – Miyeloproliferatif Hastalıklar

Kemik iliği ya da potansiyel kemik iliği bölgelerinde (ekstramedüller bölgeler) granülositik, eritroblastik ve megakaryositik dizilerden birinin ya da birden fazlasının aşırı ve denetimsiz proliferasyonu ile ortaya çıkan bazı hastalıklar "miyeloproliferatif hastalıklar" başlığı altında toplanır. Bunlar, *kronik miyelositik lösemi, polisitemia vera, miyeloid metaplazili miyelosklerozve esansiyel trombositemi*'dir. Kronik gidişli *di Guglielmo sendromu*'na da (eritremik miyeloz, eritrolösemi) miyeloproliferatif hastalık gözüyle bakılabilir (bkz. lösemiler). Bu hastalıkların ortak bir özelliği, sonunda akut lösemiye dönüşebilmeleridir. Akut lösemi ile sonlanma, kronik miyelositik lösemi ve di Guglielmo sendromunda kural gibidir.

a) Kronik Miyelositik Lösemi (KML)

Dalağı en fazla büyüten kan hastalıklarından biridir (bkz. lösemiler). Büyümüş dalakta oluşan infarktüsler sonucu hastalar şiddetli ağrıdan yakınabilirler. Tanı, yüksek lökosit sayısı ve çevre kanında çeşitli olgunlukta granülositik dizi hücrelerinin (parçalı, çomak, metamiyelosit ve miyelositler) görülmesiyle konur. Ayırıcı tanıya girebilecek diğer kan hastalıkları miyeloid metaplazili miyelosklerozis (aşağıya bkz.) ve kronik miyelo–monositik lösemi'dir. Tedaviyle küçülen dalak, akut blastik dönüşüm evresinde yeniden büyür.

b) Polisitemia Vera (Vaquez Hastalığı)

Olguların % 75-90ında değişik derecede büyümüş bir dalak saptanır. Eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri yüksek bir hastada, dalağın ele gelmemesi hekimi sekonder eritrositozlara yöneltmelidir. Vaquez hastalığında eritrositoz ile birlikte sıklıkla lökositoz ve trombositoz da bulunur (bkz. polisitemi ve eritrositozlar). Hastalığın ileri evrelerinde, % 15-25 olguda, kemik iliğinde fibroz bulguları ile beraber dalak ileri derecede büyüyebilir (sekonder miyelosklerozu). Bu evrede eritrositoz, yerini değişik derecede bir anemiye bırakır.

c) Miyeloid Metaplazili Miyelosklerozu (MMM)

Dalağı en fazla büyüten kan hastalıklarından bir diğeri miyeloid metaplazili miyelosklerozdur (MMM). MMM, dalağı KML'dekinden de fazla büyütebilir. "Miyelosklerozu", "miyelofibroz" ve "agnogenik miyeloid metaplazi" adları ile de anılır. Kemik iliğinde bağ dokusu artışı, dalak ve karaciğerde ekstramedüller hemopoez (miyeloid metaplazi), çevre kanında belirgin bir poikilositoz ve löko-eritroblastoz ile ortaya çıkan kronik gidişli bir hastalıktır. Hemen daima orta ve ileri yaşlarda görülür.

Eskiden, miyeloid metaplazinin kemik iliğinde oluşan fibrozu kompanse etme amacı ile geliştiği sanılırdı. Yeni bilgilere göre MMM, KML ve Vaquez hastalığında olduğu gibi, pluripotent kök hücrenin klonal bir hastalığı olarak kabul edilir. Fibroblastik gelişim trombosit ve megakaryositlerden çıkan büyüme faktörlerine *(PDGF: platelet-derived growth factor)* bağlıdır. Fibrozun yapısı genellikle Tip III kollajendir.

Klinik belirti ve bulgular: Hastalık sinsi bir şekilde başlar. Çoğu hasta semptomsuzdur. İlk semptomlar anemi ya da büyük dalağın yarattığı bası belirtileridir. Çok büyük hacimlere ulaşabilen splenomegali kasığa kadar uzanabilir ve orta çizgiyi aşabilir. Terleme ve kilo kaybı gibi metabolizma artışı ile ilişkili belirtiler sıktır. Seyrek olarak, trombositopeni ya da trombosit fonksiyon bozuklukları sonucu purpura görülebilir.

Hepatomegali, olguların ancak yarısında bulunur. Karaciğerdeki miyeloid metaplazi sonucu portal hipertansiyon (intrahepatik presinüzoidal) ve asit gelişebilir. Lenfadenomegali nadirdir Bulunduğu takdirde, lenf düğümlerindeki miyeloid metaplazi ile açıklanır. Olguların % 25-30unda aşırı hücre proliferasyonu ile ilişkili olarak hiperürisemi ve % 5-10unda hiperürisemi sonucu sekonder gut görülebilir. Ekstramedüller odakların yerleşimine bağlı olarak değişik klinik tablolar ortaya çıkabilir (ör. medulla spinalis basısı, plevra epanşmanı, asit, vb.).

Hematolojik bulgular: Genellikle değişik derecede normositik bir anemi bulunur. Bazen başlangıçta eritrosit değerleri normal, hatta normalin üstünde (eritrositoz) olabilir. Anemi, ilikteki fibrozun ağırlık derecesi ile doğru

orantılıdır. Eritrositlerde anizositoz, aşırı poikilositoz (acayip biçimde, özellikle gözyaşı damlası, armut ya da raket şeklinde eritrositler), polikromazi, bazofilik ponktüasyon, Cabot halkaları dikkati çeker. Çevre kanında olgun (ortokromatofil) eritroblastlar dolaşır.

Lökosit sayısı yüksek (olguların yarısında), normal ya da düşük olabilir. Formülde nötrofili ve genç şekiller (çomak, metamiyelosit, miyelosit) saptanır. Çevre kanında eritroblast ve genç miyeloid elemanların birlikte bulunmasına *lökо-eritroblastoz* denir. Lökositoz çoğunlukla hafif ise de, bazen 50,000-100,000 gibi lösemik sayılarla karşılaşılır.

Trombosit sayısı başlangıçta normal ya da yüksektir. İleri evrelerde trombositopeni gelişir. Formülde dev trombositler görülebilir. MMM'da, diğer miyeloproliferatif hastalıklarda olduğu gibi, trombosit fonksiyonları çoğu kez bozuktur.

Kemik iliği başlangıçta sık olarak hücreden zengindir ve nisbeten az miktarda fibroz vardır (hücresel evre). Zamanla fibroz yaygınlaşır. Bu evrede ponksiyonla kemik iliği materyeli alınamaz ya da materyel hücreden çok fakirdir. İlikteki bağ dokusu artışı ancak biyopsi ile ortaya konur. Materyel gümüş boyası ile boyandığında, retikülin liflerinde artma saptanır. Kollajen lifler de artmıştır. Bağ dokusu artışı yer yer olabileceği gibi, ağır yaygın bir fibroz, hatta osteoskleroz bulunabilir.

Radyolojik bulgular: Bazen kemik iliğindeki yaygın skleroz, radyolojik olarak belirti verir. Kırmızı ilik taşıyan kemiklerde (iskelet ekseni, proksimal uzun kemikler) kemik yoğunluğu artar, korteks kalınlaşır, medülla aralığı daralır, hatta kaybolabilir.

Ayırıcı tanı: Lökosit sayısının çok yükseldiği durumlarda MMM ile KML arasında ayırıcı tanı gerekir. KML'de hemen daima Philadelphia kromozomu ve bcr–abl füzyon geni bulunur, lökosit alkali fosfataz değeri sıfır ya da çok düşüktür, çevre kanında belirgin bir poikilositoz ve eritroblastoz yoktur. KML'nin ileri evrelerinde görülebilen sekonder kemik iliği fibrozu MMM'daki kadar belirgin değildir. Öte yandan, MMM'da Philadelphia kromozomu yoktur ve lökosit alkali fosfataz değeri yüksektir.

Miyeloftizik anemilerde (bkz. anemiler) MMM'un çevre kanı bulguları (özellikle lökoeritroblastoz) ile karşılaşılır. Ancak splenomegali nadirdir. Miyeloftizik anemilerin en sık nedeni kemik iliğini tutan kanser metastazlarıdır.

MMM, tüylü hücreli lösemi ile de karışabilir (aşağıya bkz.).

Kemik iliğinde bağ dokusu artışı başka hastalıklarda da görülebilir. *Sekonder miyelofibroz* nedenleri şunlardır: metastatik kanserler, Hodgkin hastalığı, tüberküloz, KML, tüylü hücreli lösemi, Gaucher hastalığı, benzol, X ışınları.

d) Esansiyel Trombositemi (Hemorajik Trombositemi)

Miyeloproliferatif hastalıkların en nadir görülenidir. Trombosit sayısı çoğu kez 1 milyonu aşar. Splenomegali hafif ya da orta derecededir. Çoğalmış trombositlerin fonksiyonları bozuk olduğundan hastalarda kanamaya eğilim görülür. Gene çoğalmış trombositler arteryel ve venöz trombozlara zemin hazırlarlar (bkz. kanama diyatezleri). Esansiyel trombositemide, tekrarlayan intrasplenik trombozlar sonucu, zamanla splenomegali küçülebilir ve hiposplenizm gelişebilir.

e) Sınıflandırılamayan Miyeloproliferatif Hastalık

Tablo IX-2'de miyeloproliferatif hastalıkların tanı koydurtucu özellikleri özetlenmiştir. Ancak, seyrek de olsa, öyle ara şekiller vardır ki, bunlara kesin bir etiket yapıştırma olanağı yoktur. "Sınıflandırılamayan miyeloproliferatif hastalık" olarak nitelenen bu olgularda da splenomegali vardır.

Tablo IX-2. Miyeloproliferatif hastalıklar (ÇB: çok büyük, OD: orta derecede, N: normal)

	Splenomegali	Eritrosit	Lökosit	Trombosit	İlikte fibroz	Philadelphia kromozomu
KML	ÇB	N	↑↑↑	↑,N		+
MMM	ÇB	↓	↑,N,↓	↑,N,↓	+++	—
Vaquez Hastalığı	OD	↑↑↑	↑	↑	—	—
Esansiyel Trombositemi	OD	N	N,↑	↑↑↑	—	—

2 – Lenfoproliferatif Hastalıklar

a) Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)

Yaygın yüzeysel adenomegalinin ön planda bulunduğu KLL'de dalak da büyüyebilir. Genellikle splenomegali, KML'deki kadar belirgin değildir. Lökosit sayısı yüksektir. Çevre kanı formülünde çok dar sitoplazmalı, çekirdekleri yoğun kromatinli, küçük lenfositler çoğunluğu oluşturur (bkz. lösemiler).

b) Prolenfositik lösemi (PLL)

KLL'nin bir variyantıdır. İleri yaşlarda ve daha çok erkeklerde görülür. PLL tanısı için lenfositlerin % 55'den fazlasının prolenfosit morfolojisinde olması gerekir. KLL'den farklı özellikleri şunlardır:

— Büyük bir splenomegali olağandır. Buna karşılık adenomegali ya hiç yoktur, ya da önemsiz derecededir.

— KLL'nin aksine, lökosit sayısı genellikle çok yüksektir (> 100-200 bin/ mm^3).

— Lösemi hücreleri lenfoblast ile lenfosit arası morfolojidedir. Prolenfosit

büyük bir hücredir. Çekirdek kromatini ne küçük lenfositteki kadar kaba, ne de blasttaki kadar incedir. İkisi arasında bir yoğunluk gösterir. Yuvarlak ya da oval, hafif çentikleşme gösteren çekirdekte belirgin veziküler bir nükleolün bulunması karakteristiktir. Nükleol çevresinde kromatin yoğunlaşmıştır. Sitoplazma koyu bazofil boyanmaz. Hafif ya da orta derecede bir bazofili gösterir. Olguların % 80'i B, % 20'si T kökenlidir. B-PLL'de yüzey Ig'leri KLL'ye göre daha yoğun ekspresyon gösterir. Yaklaşık yarısı CD5(+)'dir. T-PLL'de hücreler B PLL'ye göre daha ufak ve dar sitoplazmalıdır. Bazen çekirdek kıvrımlıdır.

— Tedaviye yanıt kötüdür. KLL'ye göre çok daha hızlı gidişlidir.

c) Waldenström makroglobülinemisi ve ağır zincir hastalıkları

Serumda aşırı monoklonal IgM artışı ile giden Waldenström hastalığı klinik bulgular yönünden Hodgkin dışı lenfomaları ya da KLL'yi andırır. Yaygın adenomegali ve/veya splenomegali olabilir. Lenfoid organlarda ve kemik iliğinde çoğalan ve bazen çevre kanına da dökülen IgM sentez eden hücreler lenfoplazmositoid morfolojidedir (bkz. sedimantasyon hızında değişmeler).

Ağır zincir hastalıklarından γ ve μ hastalıklarında (nadirdir) adenomegali ile birlikte splenomegali de olabilir.

d) Tüylü hücreli lösemi

Orta yaşlarda görülen (medyan yaş: 50) kronik gidişli bir lösemi türüdür. Tüm lösemilerin % 2'sini oluşturur. Erkeklerde çok daha sıktır (5:1). Başlıca klinik belirti ve bulgular genellikle adenomegalinin eşlik etmediği dev splenomegali, fırsatçı infeksiyonlara (atipik mikobakteriler, Legionella, Listeria) eğilim, anemiye bağlı semptomlar ve trombositopenik purpuradır. Olguların % 30-40'ında hepatomegali de vardır.

Çoğu kez hastalar pansitopeniktir. Anemi hemen hemen her olguda bulunur. Olguların % 75'i nötropenik ve trombositopeniktir. Ağır bir monositopeni bu hastalığa özgü bir bulgudur. Lökositoz % 20 olguda görülür. Lökosit sayısı artmamış ise, çevre kanında tüylü hücre sayısı azdır.

Tüylü hücreler KLL lenfositlerine göre biraz daha büyüktür. Sınırları düzensiz ve çıkıntılı (tüylü) sitoplazma soluk bazofilik boyanır ve granülsüzdür. Çekirdek yuvarlak, oval ya da böbrek şeklinde olabilir. Normal lenfositinkine göre daha gevşek ve açık olan kromatin yer yer yoğunlaşmıştır. Nükleol görülmez. Sitoplazmada tartrata dirençli asid fosfataz izoenziminin (TRAP) pozitiv bulunması tanı yönünden değerlidir. İmmünofenotiplemede B lenfosit işaretleyicileri (CD19, CD20) yanında CD11c, CD25 ve CD103 pozitifliği görülür. T hücreli tipi çok nadirdir.

İlik biyopsisinde histolojik görünüm oldukça karakteristikdir ve "sahanda yumurta"ya benzetilmiştir. Diğer lenfoproliferatif hastalıkların enfiltrasyonla-

rından farklı olarak hücre çekirdekleri birbirlerine yakın değildir. Çekirdekleri soluk ya da berrak geniş sitoplazmalar çevreler. Sitoplazma sınırları birbirleriyle birleşmiş gibidir. Dalakta, tüylü hücre enfiltrasyonunun salt kırmızı pulpayı ilgilendirmesi karakteristiktir.

"Variant" şekil: Hastalığın "variant" şeklinde lökosit sayısı yüksektir ve çevre kanında bol miktarda tüylü hücre vardır. Biraz daha bazofilik boyanan sitoplazma benzer çıkıntılara sahiptir. Klasik tüylü hücrenin aksine, çekirdek tıpkı prolenfositlerde olduğu gibi belirgin bir nükleol içerir. TRAP boyası negativ, CD11c (+) iken, CD25 (-)'dir. Tedaviye yanıt daha kötüdür.

e) Villuslu lenfositli splenik lenfoma

Adenomegalinin geri planda olduğu, dev splenomegali ile kendini gösteren kronik lenfoproliferatif hastalıklar arasındadır. Lökosit sayısı normal ya da hafif yüksektir. Çevre kanında küçük lenfositler, plazmositoid lenfositler ve villuslu lenfositler görülür. Bu sonunculardа çekirdek kromatini çok yoğun değildir. Bazen küçük bir nükleol görülür. Genellikle hücrelerin bir kutbuna yerleşmiş olan ince ve kısa sitoplazmik uzantılar (villus) karakteristik morfolojiyi oluşturur. B lenfosit belirteçleri pozitivdir.

3 – Kronik miyelo–monositik lösemi

(Bkz. Miyelodisplastik sendrom, s. 1689).

4 – Akut Lösemiler

Dalak, akut löseminin çeşitli sitolojik tiplerinde büyüyebilir. Hafif ya da orta derecede bir büyümedir. İleri derecede büyüme nadirdir. Splenomegali, ALL'de, diğer sitolojik tiplere göre daha sıktır. Birlikte yüzeysel adenomegali de bulunabilir. Hastalarda anemi belirtileri, ateş ve kanamalar vardır (bkz. Lösemiler).

5 – Hodgkin Hastalığı

Hodgkin hastalığında dalağın tutulması hastanın III cü evrede olduğunu gösterir (bkz. adenomegaliler). Geçmiş yıllarda geniş olgu dizilerine uygulanan eksploratris laparotomi ve splenektomi, Hodgkin dalağına ilişkin bilgilerimizi yenilemiştir. Şöyle ki; klinikte palpe edilen dalakların % 50'sinde histoloji normaldir. Buna karşılık palpe edilemeyen dalakların % 25'i Hodgkin dokusu ile enfiltre bulunur. Klinik olarak karın içi yerleşme belirtileri göstermeyen olguların % 20'sinde hastalık diyafragma altında yalnız dalağa oturmuş bulunur. Karaciğer tutulmuş ise, daima birlikte dalak da tutulmuştur. Bu son iki bulgu, karın içi yayılmada dalağın önemli bir odak olduğunu gösterir.

6 – Hodgkin Dışı Lenfomalar

Hodgkin dışı lenfomaların çeşitli sitolojik ve histolojik tiplerinde dalak de-

ğişik oranda büyüyebilir (bkz. adenomegaliler). Hastalık bazen dalaktan başlar ve klinikteki tek bulgu büyük bir splenomegalidir (primer dalak lenfoması).

7 – Anjiyoimmünoblastik Adenopati (s. 1589)

8 – Histiyositozlar

Splenomegali *histiyositik medüller retiküloz* (habis histiyositoz) ve histiyositoz X (Langerhans hücreli histiyositoz) grubundan *Hand–Schüller–Christian hastalığı* ve *Letterer–Siwe hastalığının* klinik bulguları arasındadır (bkz. 1590).

B – NEOPLASTİK OLMAYAN KAN HASTALIKLARI

1 – Hemolitik Anemiler

Akut hemolitik anemiler ve intravasküler hemoliz sonucu oluşmuş hemolitik anemiler dışında kalan bütün hemolitik anemilerde, özellikle konjenital hemolitik anemilerde, dalak az ya da çok büyür. Splenomegalili bir hastada subikter, anemi, retikülositoz, ürobilinüri ve indirekt hiperbilirübinemi bulguları ile hemolitik anemi tanısı güçlük çekilmeden konur.

Dalağı en fazla büyüten hemolitik anemi, β–thalassemia major'dur *(Cooley anemisi)*. Orak hücreli anemi olgularında küçük yaşlarda büyük olan dalak, daha sonra tekrarlayan dalak infarktüsleri sonucu büzüşür ve küçülür (oto–splenektomi).

Dalağı büyüten belli başlı hemolitik anemiler şunlardır: herediter sferositoz, herediter elliptositoz, thalassemia'lar, hemoglobinopatiler, bazı eritrosit enzim eksiklikleri, kronik oto–immün hemolitik anemiler (bkz. 1664).

2 – Diğer Anemiler

Demir eksikliği anemisi ve pernisiyöz anemide hafif ya da orta derecede bir splenomegali bulunabilir. Özellikle çocuklukta başlayan demir eksikliği anemisinde. pika (jeofaji), splenomegali, hipogonadizm ve gelişme geriliği bir arada bulunur. Bu tür demir eksikliği anemisi ülkemizde sıktır (s. 1652).

Aplastik anemide splenomegalinin bulunmaması kuraldır. Varsa, başka bir nedene bağlıdır.

III – KONJESTİF SPLENOMEGALİLER (PORTAL HİPERTANSİYON)

Normal erişkin karaciğeri dakikada yaklaşık 1,500 mL kan alır. Bunun % 60-75'i portal ven ile gelir. Portal ven ve hepatik arterle karaciğere gelen kan akımları, hepatik venlerle karaciğerden çıkan kan akımı ve vasküler direnç arasındaki denge. portal sistemde oldukça sabit, düşük bir basınç sağlar. Normalde portal basınç ortalama 150 mm su (2-5 mm Hg)'dır. Portal–

hepatik venöz yatağın herhangi bir yerindeki engel, kan akımına karşı direnci artıracağından, yaygın kollateral damarların oluşmasına rağmen, portal ven basıncında yükselme ile sonuçlanır. 250 mm su (12 mm Hg)'dan yüksek bir basınç, portal hipertansiyonun kesin kanıtıdır.

Klinik Bulgular

Portal hipertansiyonun en sabit klinik bulgusu staza bağlı splenomegalidir. Konjestif splenomegali hemen daima hipersplenizm ile birliktedir. Dalak palpe edilemiyorsa, ya da büyümüş olduğu ultrasonografik ya da radyoizotopik (dalak scan'ı) yöntemlerle gösterilemiyorsa, portal hipertansiyon tanısı koymakta ihtiyatlı davranmalıdır.

Portal hipertansiyonun diğer ana klinik bulguları venöz kollateraller ve asit'dir. Karın duvarındaki portal tipte venöz kollaterallerde akım yönü göbeğin üst tarafındakilerde yukarıya, göbeğin alt tarafındakilerde aşağıya doğrudur. Göbek çevresinden ışınsal olarak dağılan kollateraller *(caput medusae)* nadirdir. Bunların üzerinde üfürüm ve titreşim alınabilir.

Asit (ascites) nadir olarak tek başına portal hipertansiyon ile açıklanır. Asit oluşumunda rol oynayan çeşitli faktörlerden biri portal ven basıncında artma ise, daha önemli bir diğer faktör de plazma onkotik basıncındaki azalmadır (bkz. asitler). Sirozlarda albümin sentezi azaldığından, plazma albümin düzeyi ve dolayısıyla onkotik basınç düşer. Sirozlarda asit oluşumu, portal hipertansiyona ek olarak, karaciğer parenkim hücre yetersizliğini de gösterir. Karaciğer işlevlerinin genellikle bozulmadığı infrahepatik nedenlere bağlı portal hipertansiyonda asit görülmez.

Klinik Semptomatoloji

Özofagus ve midedeki kollateral dolaşımın neden olduğu gastrointestinal kanamalar ve hipersplenizm belirtileri (pansitopeni) başlıca klinik semptomatolojiyi oluşturur. Pansitopeni, kan hücrelerinin dalakta göllenme, tutuklanma ve yıkımına bağlıdır. Sirozlu hastalarda, ayrıca, karaciğer parenkim hücre yetersizliğinin belirtileri görülür (sarılık, arteryel örümcek, palmer eritem, endokrin değişiklikler, ansefalopati, hepatik fötor, vb.). Kollateral dolaşım sonucu hemoroidler oluşabilir. Özofago-gastrik varisler endoskopik ve radyolojik yöntemlerle ortaya konur.

Konjestif Splenomegalilerde Dalak Histolojisi

Konjestif splenomegalilerde dalak kapsülü kalınlaşmış, venler genişlemiştir. Sinüzoidlerde genişleme, periarterioler kanamalar, siderotik nodüller ve kırmızı pulpada hiperplazi vardır. Retikulum çatısı, trabeküller ve kapsülde belirgin bir fibroz dikkati çeker.

Portal Hipertansiyon Nedenleri

Klinikte en sık karşılaşılan portal hipertansiyon nedenleri, sıklık sırasına göre, karaciğer sirozları ve ekstrahepatik portal ven tıkanmalarıdır. Ana hepatik venlerin tıkanması *(Budd-Chiari sendromu)* da portal hipertansiyona yol açar. Portal hipertansiyonlu hastaların küçük bir yüzdesinde ne karaciğerde siroz, ne de ven sisteminde bir engel bulunur *(primer portal hipertansiyon).*

Portal hipertansiyona neden olan engelin yerini saptamada, gerektiğinde, aşağıdaki yöntemlerden yararlanılır. Bunların çoğuna, pratikte nadiren gereksinim duyulur.

1 – Perkütan dalak içi basıncının ölçülmesi. Dalak pulpa basıncı splenik ven, dolayısıyla portal ven basıncını yansıtır. Splenoportografi sırasında dalak içi basıncı ölçülebilir.

2 – Perkütan splenoportografi. Dalak içine verilen opak madde, engelin yeri ve kollateral dolaşımın durumu hakkında değerli bilgiler sağlar.

3 – Karaciğer ponksiyon biyopsisi. Karaciğer içindeki engelin nedenini ortaya koyar. Ayrıca ponksiyon sırasında karaciğer içi basınç ölçülebilir.

Rutin olarak başvurulmayan yöntemler:

1 – Hepatik ven kateterizasyonu ile kapalı *("wedged")* hepatik ven basıncının ölçülmesi. Karaciğer sinüzoid basıncını verir. Portal hipertansiyonlu bir hastada kapalı hepatik ven basıncının (ya da karaciğer ponksiyonu sırasında ölçülen intrahepatik basıncın) normal bulunması, engelin ya portal venin ekstrahepatik kısmında, ya da intrahepatik presinüzoidal damarlarda olduğunu gösterir.

2 – Umbilikal ven kateterizasyonu. Portal vendeki basıncı gösterir.

3 – Selektif anjiyografi. Hem arterleri (çöliyak, üst mezenterik, hepatik), hem de venöz evreyi (portal ven ve kollateraller) aydınlatır.

Portal hipertansiyon nedenleri 4 başlıkta toplanabilir.

1 – Ekstrahepatik Presinüzoidal

Dalak içi basınç yüksek, karaciğer içi basınç (kapalı hepatik ven basıncı) normaldir. Engel karaciğerin altındadır (infrahepatik). Tanı splenoportografi ile kesinleşir. Genellikle asit yoktur. Gastrointestinal kanamalardan sonra hepatik koma gelişmez.

— Portal venin konjenital hipoplazisi nadirdir.

— Neonatal dönemde umbilikal ven yoluyla gelişen infeksiyonlar sonucu (özellikle kan değişimlerinden sonra) portal ven tıkanabilir.

— Çocuklukta da infeksiyonlar sonucu aynı tablo gelişebilir (apandisiti izleyen pileflebit).

— Portal ven trombozu sirozun nadir bir komplikasyonudur. Portal ven

daha çok primer karaciğer kanserlerinde (hepatoma) tromboza uğrayabilir. Pankreas kanserleri ya da komşu lenf düğümü metastazları da portal veni tutarak portal hipertansiyona yol açabilir.

— Trombofili durumlarında (protein C, protein S ve antitrombin III eksiklikleri, faktör V Leiden, antifosfolipid sendromu, vd) ve tromboza eğilimle giden kan hastalıklarında (polisitemia vera, esansiyel trombositemi), oral kontraseptif kullanan kadınlarda portal ya da splenik ven tıkanabilir.

2 - İntrahepatik Presinüzoidal

Burada da dalak içi basınç yüksek, karaciğer içi basınç normaldir. Etiyolojik neden karaciğer içinde portal traktuslara oturmuştur. İntrahepatik presinüzoidal nedenler oldukça nadirdir; konjenital hepatik fibroz, şistozomiaziz (ülkemizde görülmez), miyeloproliferatif hastalıklar (KML, MMM), lenfoproliferatif hastalıklar, sarkoidoz.

3 - İntrahepatik Postsinüzoidal

Hem dalak içi basınç, hem de karaciğer içi basınç yüksektir. Çeşitli nedenlere bağlı *sirozlar* bu gruba girer. Hepatik venin küçük intrahepatik dallarının tıkanması *(veno-oklüziv hastalık)* kemik iliği transplantasyonunun tehlikeli bir erken komplikasyonudur.

4 - Ekstrahepatik Postsinüzoidal

Ana hepatik venlerin tıkanması *(Budd-Chiari sendromu)* ya da konstriktif perikardit ve konjestif kalp yetersizliği gibi hepatik ven basıncını yükselten hastalıklar söz konusudur. Diğer bir deyişle, olay suprahepatiktir. Hepatomegali ve asit ön plandadır.

Banti Sendromu (Kronik Konjestif Splenomegali)

Çok eskiden beri konjestif splenomegali ve pansitopeni tablosuna Banti sendromu adı verilmiştir. Günümüzde, kavram kargaşasına yol açan bu modası geçmiş terimi kullanmaktan kaçınılmalıdır. Daha önce belirtildiği gibi; bugün, splenoportografi ve karaciğer fonksiyon biyopsisinin yardımı ile konjestif splenomegali olgularının büyük çoğunluğunda neden ortaya konabilmekte, belirgin bir nedenin gösterilemediği az sayıda olgu da "primer portal hipertansiyon" olarak nitelendirilmektedir.

Primer (İdiyopatik) Portal Hipertansiyon

Bazı konjestif splenomegalili hastalarda sirozun klinik ve morfolojik bulguları olmadığı gibi, hepatik ve portal venler de açıktır. Diğer bir deyişle, büyük dalağa ve portal hipertansiyona karşın, portal ven sisteminde mekanik bir engel gösterilemez. Splenik kan akımı artmıştır. Hastaların bir kısmında karaciğerde portal alanlarda fibroz ve intrahepatik portal ven dalların-

da flebosklerоz, bir kısmında da bu bulgulara ek olarak, portal ve splenik venlerde segmental kalınlaşma ya da skleroz saptanır. Dünyanın çeşitli bölgelerinden "tropikal splenomegali" başlığı ile yayımlanan olgularda da benzer bulgular dikkati çeker.

Kronik Hepatitler

Kronik aktif hepatitte, portal hipertansiyon gelişmediği halde, dalak değişik derecede büyümüştür. Kronik persiste eden hepatitte genellikle splenomegali görülmez.

IV - METABOLİK-ENFİLTRATİF SPLENOMEGALİLER

1 - Amiloidoz

Sekonder tipte ve ailevi Akdeniz ateşine (FMF) bağlı amiloidozda böbreklerin yanında (nefrotik sendrom) dalak ve karaciğer de sıklıkla tutulmuştur. Splenomegali değişik derecededir. Nadir olarak ileri derecede bir büyüme görülebilir. Tanı organ biyopsileri ile kesinleşir.

2 - Lizozomal Depo Hastalıkları (Lipid Depo Hastalıkları)

a) Gaucher Hastalığı

Makrofajlarda aşırı glükoserebrozid (glükozil keramid) birikimine bağlı otozomal resesif bir herediter hastalıktır. β- glükoserebrozidaz enziminin eksikliği sonucu lökosit ve eritrositlerin normal yıkımından açığa çıkan glükoserebrozidler makrofajlar içinde metabolize edilemeyerek birikirler.

Hastalığın 3 şekli vardır: Tip 1: adült şekil (nonnöronopatik), Tip 2: infantil şekil (akut nöronopatik), Tip 3: jüvenil şekil (kronik nöronopatik). En sık adült nonnöronopatik şekil görülür. Tip 2 doğumdan sonra, birkaç ay içinde belirti verir. Hepatosplenomegali yanında nörolojik belirtiler vardır. 1-2 yıl içinde ölümle sonuçlanır.

Tip 1 çocukluk çağında ortaya çıkarsa da, semptomlar daha ileri yaşlarda da başlayabilir. Klinik gidiş olgudan olguya değişir. Öyle ki, bazı hastalar normal bir yaşam sürebilirler. Karakteristik bulgu hepatosplenomegalidir. Dalak kasığa kadar büyümüş olabilir. Diğer bulgular deride sarı-kahverengi pigmantasyon (özellikle ışık gören yerlerde), gözlerde, korneanın her iki tarafındaki konjonktiva altı bağ dokusunda kama şeklinde kalınlaşma *(pinguecula)*, kemik ağrıları, patolojik fraktürler, tekrarlayan akciğer infeksiyonları ve pansitopenidir. Pansitopeni büyük dalağın yaptığı hipersplenizme ve kemik iliğinin Gaucher hücreleri ile enfiltrasyonuna bağlıdır. Trombositopeninin ağır olduğu olgularda kanamalar sıktır.

Radyolojik kemik bulguları arasında femurun alt ucunda Erlenmeyer kabı biçiminde genişleme tipiktir. Korteksde incelme ve yenikler görülebilir. Tanı

kemik iliğinde ya da dalakta Gaucher hücrelerinin görülmesiyle konur. Gaucher hücresi yuvarlak ya da oval, çekirdeği bir kenara sıkışmış, büyük bir hücredir. Sitoplazması lifsi (fibriler) bir yapı gösterir. Fibriller hücrenin uzun eksenine paraleldir. Gaucher hastalığında serumda tartrata dirençli asid fosfataz düzeyi yükselmiştir.

Olanak varsa, lökositlerde, deri fibroblast kültürlerinde ya da doku örneklerinde β– glükoserebrozidaz enzim aktivitesi ölçülür. Aynı yöntemlerle heterozigot taşıyıcılar da yakalanabilir. Günümüzde, amniosentez ve amnios hücre kültürleri ile enzim düzeyi ölçülerek antenatal tanı konabilmektedir.

b) Niemann–Pick Hastalığı

Nadir otozomal resesif bir hastalıktır. Sitoplazmaları köpüksü görünümdeki monosit–makrofaj sistemi hücrelerinde lizozomlar içinde sfingomiyelin ve kolesterol birikmiştir. Burada da bir enzim (sfingomiyelinaz) eksikliği söz konusudur. Çocuklarda görülen hastalığın, başlama yaşı, nörolojik belirtilerin bulunup bulunmaması ve sfingomiyelinaz aktivitesinin derecesine göre 4 fenotipi vardır (A, B, C, D). Bütün tiplerde hepatosplenomegali ve kemik iliğinde köpük hücreler bulunur. Yalnız B tipinde nöronlar tutulmaz. Diğer belirti ve bulgular mental gerilik, konvülsiyonlar, yaygın akciğer enfiltrasyonları, deri lezyonları, adenomegali ve pansitopenidir.

Niemann–Pick hastalığında görülen köpük hücreler, sitoplazmaları vakü-ollü, çekirdekleri bir kenara itilmiş büyük makrofajlardır. Sitoplazma soluk mavimsi boyanan vaküollerle o denli doludur ki, hücre duta benzetilir. Vaküoller yağ boyaları ile boyanır. Gaucher hastalığında olduğu gibi, lökositlerde, deri fibroblast hücrelerinde ve doku örneklerinde enzim düzeyi ölçülebilir.

V – İZOLE DALAK HASTALIKLARI

1 – Dalak Absesi

Dalak absesi tek ya da mültipl olabilir. Mültipl abseler sepsis sonucu oluşur. Klinik belirtiler, titreme ile yükselen ateş, sol hipokondr ya da sol yan ağrısıdır. Splenomegali ağrılıdır. Peritonit belirtileri bulunabilir. Sıklıkla dalak üzerinde frotman duyulur. Ayırıcı tanıda göz önüne alınacak hastalıklar subfrenik abse, sol akciğer alt lobunun infeksiyon ve infarktüsü, dalak infarktüsü, pankreas yalancı kistleri ve piyelonefrittir. Batın radyografisi, sonografi ve dalak scan'i tanıda yardımcı yöntemlerdir. Dalak scan'i ile soliter abseler kolaylıkla ortaya konursa da, mültipl küçük abseler gösterilemez.

2 – Primer Dalak Tüberkülozu (bkz. s. 1619).

3 – Dalak Tümörleri

Dalağın selim tümörleri (lenfanjiom, hemanjiom, fibrom) nadirdir.

Dalağın en sık görülen habis tümörü Hodgkin dışı lenfomadır. İzole dalak lenfomaları olabilir ya da lenfoma dalaktan başlayabilir.

Dalakta kanser metastazları da nadirdir. Metastazlar splenomegaliye yol açmazlar ve genellikle otopside bulunurlar.

4 – Dalak Kistleri

Parazitik kistlerin başında hidatik kist gelir. Çevre kanında eozinofili bulunabilir. Kist duvarlarındaki kalsifikasyon radyolojik olarak gösterilebilir. Tanı serolojik testlerle konur.

Dalağın parazitik olmayan kistleri nadirdir. Bu kistler embriyonal artıklardan çıkar. Travma sonucu, hemorajik sıvı içeren yalancı kistler de oluşabilir. Kistleri tümörlerden ayırım için ultrasonografi ya da anjiyografi gerekebilir.

5 – Splenik Arter Anevrizması

Nadirdir. Daha çok orta yaşını geçmiş kadınlarda görülür. Semptom vermeyebilir ya da karın ağrısı ve gastrointestinal şikâyetlerle kendini gösterebilir. Nedeni açıklanamayan splenomegalili bir hastanın karın grafisinde kalsifiye bir halka ya da benek şeklinde kalsifikasyonlar görülürse, dalak arteri anevrizmasından kuşkulanılmalıdır. Üfürüm duyulabilir. Anevrizmanın rüptüründe ani ağrı ile birlikte şok gelişir.

Büyük Splenomegalilerde Görülebilen Komplikasyonlar

Büyük splenomegalilerde oluşabilen iki komplikasyona değinmek istiyoruz.

a) Dalak infarktüsü

Dalak infarktüsü çok büyük dalaklarda (özellikle miyeloproliferatif hastalıklar) ve damarları tıkayıcı olaylarla giden hemoglobinopatilerde (orak hücreli anemi) sık görülür. İnfarktüsler sessiz kalabilecekleri gibi, sol omuza vuran sol hipokondr ağrısı ve karında defans da yapabilirler. Dalak bölgesinde duyulan frotman tanı koydurtucudur.

b) Dalak rüptürü

Genellikle karın travması sonucu oluşan dalak rüptürü, nadir olarak, akut bir şekilde büyümüş yumuşak kıvamlı splenomegalilerde de (özellikle infeksiyöz mononükleoz ve sepsis) gelişebilir. Bu bakımdan, bu hastalıklarda dalakları haşin (!) bir şekilde palpe etmemek yerinde olur. Dalak rüptüründe hasta birdenbire sol hipokondrunda şiddetli bir ağrı duyar. Ağrı sol omuza yayılır. Karında defans ve rijidite vardır. İç kanamaya bağlı olarak hızla şok ve anemi gelişir.

SPLENOMEGALİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

"Splenomegali nedenleri" bölümünden anlaşılacağı gibi, klinik yaşamda en sık karşılaşılan splenomegaliler portal hipertansiyon (sirozlar), kan hastalıkları ve infeksiyonlara bağlı olanlardır.

Tanıya varma amacıyla yapılacak incelemeler en basitinden bir kan sayımı ile başlamalıdır. Geçmiş yıllardaki deneyimlerimize göre, splenektomi için cerrahi kliniklerine yatırılmış ve kan sayımı sonunda lösemi oldukları anlaşılmış olguların sayısı hiç de az değildir.

1 – Kan Sayımı ve Lökosit Formülü

Kan sayımı ile kan hastalıklarına bağlı splenomegalilerin büyük çoğunluğunda (lösemiler, polisitemia vera, miyeloproliferatif hastalıklar, anemiler) kestirmeden tanıya varılır. Ayrıca hipersplenizm yönünden büyümüş dalağın pansitopeni ile birlikte olup olmadığı da anlaşılır.

Rutin kan sayımına eklenecek retikülosit sayımı ile hemolitik anemilere yaklaşım kolaylaşır. Kanaması olmayan bir hastada retikülositoz hemoliz delilidir. Eritrosit morfolojisini inceleyerek hemolitik anemilerin çoğunluğunda hemoliz nedenini saptama olanağı vardır (sferositoz, elliptositoz, thalassemia'lar, hemoglobinopatiler, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, vb.).

2 – Kemik İliğinin İncelenmesi

Splenomegalili hastada pansitopeni bulunduğunda, mutlaka kemik iliği incelenmelidir. Böylece hipersplenizm, pansitopeni ile giden diğer splenomegalilerden (akut lösemiler, Hodgkin hastalığı, Hodgkin dışı lenfomalar, MMM, miyelosklerоz, tüylü hücreli lösemi, lipid depo hastalıkları, vb.) ayırtedilmiş olur. *Hipersplenizmde kemik iliği normal ya da hiperplazik tir.*

Ayrıca kemik iliğinin incelenmesiyle ilikte bulunan atipik ya da yabancı hücreler (lenfoma hücreleri, Gaucher ve Niemann–Pick hücreleri, v.b.) ve parazitler de (leishmania) tanınır.

3 – Konjestif Splenomegalilerde Yapılacak İncelemeler

Splenomegali, portal tipte venöz kollateraller ve varsa asit karşısında, öncelikle karaciğer hastalığı düşünülmeli ve siroz yönünden karaciğer parenkim hücre yetmezliğinin fizik ve laboratuvar bulguları araştırılmalıdır. Özofagus varislerinin ortaya konmasında özofagus grafisi ve endoskopiden yararlanılacak, gerektiğinde laparoskopi ve karaciğer ponksiyon biyopsisi yapılacaktır.

Bir karaciğer hastalığının saptanamadığı portal hipertansiyon olgularında, dalak içi ve karaciğer içi basınçların ölçülmesi ve splenoportografi ile engelin yeri belirlenmelidir.

4 – Bakteriyolojik İncelemeler

İnfeksiyöz kökenli bir splenomegaliden kuşkulanıldığında, uygun bakteriyolojik incelemelerle (kültür, serolojik incelemeler, deri testleri, parazit aranması) tanıya ulaşılır.

5 – Lenf Düğümü Biyopsisi

Yaygın adenomegali ile giden her hastalığın dalağı da büyütebileceği unutulmamalıdır. Bu bakımdan, kan sayımı ve kemik iliği incelemeleri ile tanının konamadığı adenomegalili olgularda (özellikle lenfomalarda) lenf düğümü biyopsisine başvurulmalıdır.

6 – Bizzat Dalağın İncelenmesi

Yukardaki yöntemlerle tanının konamadığı splenomegalilerde (izole splenomegaliler de bu gruba girerler), dalak sitolojisi (ince bir iğne ile dalak ponksiyonu) ve histolojisi (dalak ponksiyon biyopsisi) incelenmelidir. Basit ve tehlikesiz bir girişim olan dalak ponksiyonu ile dalağı enfiltre etmiş yabancı hücreler (miyeloid metaplazide kemik iliği hücreleri, çeşitli lenfoma hücreleri, lipid depo hastalıkları hücreleri, vb.) ve parazitler (leishmania) görülebilir. Nadir de olsa, bazı splenomegalilerde kesin tanı ancak splenektomi ile konur (dalak tümör ve kistleri). İzole splenomegalilerin incelenmesinde ultrasonografi ve dalak sintigrafisi de yararlı olabilir (tümör ve kistler).

Splenomegalinin Büyüklük Derecesi ile Hastalıklar Arasındaki İlişki

Son olarak, splenomegalinin büyüklük derecesi ile dalağı büyüten hastalıklar arasındaki ilişkiyi, istisnaların her zaman olabileceğini hatırlatarak özetlemek istiyoruz.

Hafif splenomegaliler (kosta yayını 0-4 cm geçen dalaklar): İnfeksiyonlar (özellikle akut ve subakut), kollajen hastalıklar, lösemiler.

Orta derecede splenomegaliler (kosta yayını 4-8 cm geçen dalaklar): hemolitik anemiler, lösemiler, lenfomalar, polisitemia vera, sirozlar ve diğer konjestif splenomegaliler.

Dev splenomegaliler (kosta yayını 8 cm'den fazla geçen dalaklar): kronik miyelositik lösemi, miyeloid metaplazili miyelosklerоz, tüylü hücreli lösemi, kronik prolenfositik lösemi, villuslu lenfositli splenik lenfoma, thalassemia major (Cooley anemisi), kala–azar, Gaucher hastalığı, dalak tümörleri (özellikle dalağın Hodgkin dışı lenfoması).

ÖZET

SPLENOMEGALİLER

I - İMMÜNOLOJİK-ENFLAMATUVAR SPLENOMEGALİLER

A) Akut ve subakut infeksiyonlar
- 1 - Tifo ve diğer salmonellozlar
- 2 - Sepsisler
- 3 - İnfektif endokardit
- 4 - Miliyer tüberküloz
- 5 - İnfeksiyöz mononükleoz
- 6 - Sitomegalovirüs infeksiyonu
- 7 - Akut viral hepatit
- 8 - AIDS

B) Kronik infeksiyonlar
- 1 - Sıtma
- 2 - Brüselloz
- 3 - Kala-azar (viseral layşmanioz)
- 4 - Dissemine histoplazmoz
- 5 - Primer dalak tüberkülozu
- 6 - Dalak kist hidatiği ve dalak absesi

C) Kollajen hastalıklar
- 1 - Sistemik lupus eritematozus
- 2 - Romatoid artrit, Felty sendromu
- 3 - Juvenil romatoid artrit

D) Sarkoidoz

II - KAN HASTALIKLARINDA GÖRÜLEN SPLENOMEGALİLER

A) Neoplastik kan hastalıkları
- 1 - Miyeloproliferatif hastalıklar
  - a) Kronik miyelositik lösemi (KML)
  - b) Miyeloid metaplazili miyeloskleroz (MMM)
  - c) Polisitemia vera
  - d) Esansiyel trombositemi
  - e) Sınıflandırılamayan miyeloproliferatif hastalık
- 2 - Lenfoproliferatif hastalıklar
  - a) Kronik lenfositik lösemi (KLL)
  - b) Prolenfositik lösemi (PLL)
  - c) Waldenström makroglobülinemisi ve ağır zincir hastalıkları
  - d) Tüylü hücreli lösemi
  - e) Villuslu lenfositli splenik lenfoma
- 3 - Kronik miyelo-monositik lösemi
- 4 - Akut lösemiler
- 5 - Hodgkin hastalığı
- 6 - Hodgkin dışı lenfomalar
- 7 - Anjiyoimmünoblastik adenopati
- 8 - Histiyositozlar

B) Neoplastik olmayan kan hastalıkları
- 1 - Hemolitik anemiler

2 – Demir eksikliği anemisi
3 – Pernisiyöz anemi

III – KONJESTİF SPLENOMEGALİLER
1 – Ekstrahepatik presinüzoidal portal hipertansiyon (PH)
2 – İntrahepatik presinüzoidal PH
3 – İntrahepatik postsinüzoidal PH (sirozlar)
4 – Ekstrahepatik postsinüzoidal PH
5 – Primer PH

IV – METABOLİK – ENFİLTRATİF SPLENOMEGALİLER
1 – Amiloidoz
2 – Gaucher hastalığı
3 – Niemann-Pick hastalığı

V – İZOLE SPLENOMEGALİLER
1 – Dalak absesi
2 – Primer dalak tbc.
3 – Dalak tümörleri
4 – Dalak kistleri
5 – Splenik arter anevrizması

ANEMİLER

Prof. Dr. Yücel TANGÜN

Normalde erişkinde eritrositlerin yapım yeri kemik iliğidir. İlikteki pluripotent kök hücrelerden *(stem cells)* lenfoid sistem hücreleri (B ve T lenfositler) de içinde olmak üzere, tüm hemopoetik sistem hücrelerinin (eritrositler, granülositler, monosit–makrofajlar, eozinofiller, bazofiller, trombositler) çıktığı kabul edilir. Fetal yaşamda, vitellus kesesi *(yolk sac)* ve karaciğerde de benzer kök hücreler bulunur.

Morfolojik olarak kök hücreleri tanıma olanağı yoktur. Bunlar lenfositlere benzeyen mononükleer hücrelerdir. Kök hücrelerin tanınmasında ya uygun kültür ortamlarında koloni oluşturmalarından *(CFU: colony forming unit)*, ya da yüzeylerinde taşıdıkları belirteçlerin *(marker)* saptanmasından yararlanılır. Ör. pluripotent kök hücreler CD34 (+) dirler.

Kök hücrelerin iki önemli özelliği vardır: 1) Uygun uyaranlarla (büyüme faktörleri ve sitokinler) belirli bir hücre dizisine doğru farklılaşabilme. 2) Yeni bir kök hücre doğurarak kendilerini yineleyebilme. Pluripotent kök hücrenin *miyeloid kök hücre* ya da *lenfoid kök hücre* yönünde farklılaşabilme yeteneği vardır. Miyeloid kök hücreden sırayla *eritroid kök hücre, granülosit–makrofaj kök hücresi* ve *megakaryosit kök hücresi* doğabilir. Bu son üç kök hücre belirli uyaranlarla ancak tek bir yönde farklılaşabilirler *(unipotent kök hücreler)*. Ör. eritroid kök hücre eritropoetin hormonunun etkisiyle eritroid dizi yönünde farklılaşacak ve sonunda eritrositler oluşacaktır.

Hemopoetik sistemde kök hücrelerin çoğalma ve olgunlaşmalarını sağlayan *büyüme faktörleri* arasında *stem cell factor (c–kit ligand), granulocyte–macrophage colony–stimulating factor (GM–GSF), granulocyte colony–stimulating factor (G–CSF), macrophage colony–stimulating factor (M–CSF), eritropoetin* ve *trombopoetin* sayılabilir. Hemopoezde rol oynayan *sitokinlerin* belli başlıları, başta interlökin 3 (IL-3) olmak üzere, interlökin-2, IL-4, IL-5, IL-6, vb'dir. Son yıllarda bütün bu büyüme faktörleri ve sitokinler rekombinan DNA teknolojisi ile üretilmiş ve bir bölümü klinikte değişik uygulama alanları bulmuştur.

İlk kök hücreler, embriyon iki haftalık iken, vitellus kesesinde belirir. Al-

tıncı haftadan itibaren karaciğerde hemopoez başlar. 12-16 cı haftalarda karaciğer artık ana hemopoetik organdır. Bu dönemde dalak da hemopoeze katkıda bulunur. Karaciğer ve dalağın faaliyetleri doğumun birkaç hafta öncesine kadar sürer. Doğumdan sonra bu organlar ancak patolojik durumlarda yeniden çalışmaya başlarlar *(ekstramedüller hemopoez).*

Intrauterin hayatın 5 ci ayından başlayarak kemik iliğinde kan yapıcı odaklar belirir ve son 3 ayda aktivite hızla artar. Doğum sırasında tüm kemikler kan yapıcı (kırmızı) ilik ile doludur. Ancak bir süre sonra, uzun kemiklerin merkezlerinde yağ hücreleri görülmeye başlar ve çocukluk çağında yağ dokusunun kapladığı alan gittikçe genişler. Öyle ki, erişkinde sadece sternum, kaburgalar, vertebralar, kafatası, pelvis ve uzun kemiklerin proksimal uçları hemopoez ile ilgili kalır.

Normal erişkin kemik iliğinde hemopoetik hücrelerin 3/4 ünü miyeloid dizi (beyaz dizi), 1/4 ini de eritroid dizi (kırmızı dizi) hücreleri oluşturur. Kırmızı dizinin en genç hücresi *proeritroblast*'tır. Proeritroblast yoğun olmayan, ince kromatinli bir çekirdek taşır. Çekirdek içinde nükleoller vardır. Sitoplazma bazofildir. Elektron mikroskobu ile sitoplazma içinde poliribozomlar (RNA), endoplazmik retikulum, bol sayıda mitokondri ve ferritin molekülleri dikkati çeker. Mitokondrilerde süksinat ve glisin'den *protoporfirin halkası* sentez edilir. Ferritinden ayrılan demir mitokondrilere geçerek protoporfirin halkasının içine girer. Böylece *hem* oluşmuş olur. Hücre olgunlaştıkça çekirdek küçülür, nukleolusunu kaybeder ve kromatin yer yer yoğunlaşır. *Polikromatofil eritroblast* evresinde poliribozomlarda *globin*'in peptid zincirleri sentez edilir. α zincirleri 141, β zincirleri 146 aminoasitten oluşur. Nihayet 2 α ve 2 β polipeptid zinciri 4 hem grubu ile birleşerek erişkin hemoglobinini (Hb A) oluşturur. Proeritroblastın bu olgunlaşması sırasında 3 mitotik bölünme olur. İyice hemoglobin almış olup asidofil boyanan eritroblasta *ortokromatofil eritroblast* adı verilir. Bu dönemde artık mitozla çoğalma yoktur. Ortokromatofil eritroblastların piknotik çekirdekleri dışarıya atılır. Çekirdeksiz kalan, ancak sitoplazmalarında daha bir miktar ribozom içeren genç eritrositlere *retikülosit* denir. Kemik iliğinden dolaşıma geçen retikülositler olgunlaşmalarını burada tamamlarlar. Krezil mavisi gibi boyalarla retikülositlerdeki ribozomlar kümeleşir ve çöker. Retikülosit sayımı işte bu esasa dayanır.

Eritrositlerin dolaşımdaki yaşam süreleri 100-120 gündür. Bu sürenin sonunda lenforetikülohistiositik sistemde makrofajlar tarafından fagosite edilerek ölürler. Yıkım başlıca dalakta olur. Açığa çıkan aminoasidler protein havuzuna dönerler. Hem'den ayrılan demir, transferrin'e bağlanarak yeniden kullanılmak üzere kemik iliğine doğru taşınır. Protoporfirin halkasının parçalanması ile açığa çıkan karbon, karbon monoksit şeklinde akciğerlerden atılır. Geriye kalan pirol halkası ise indirekt bilirubin şeklinde karaciğere gider.

Fizyolojik koşullarda eritrosit yıkımı ile yapımı arasında tam bir denge vardır: Her gün eritrositlerin yaklaşık % 1'i yıkılır ve bir o kadarı da üretilir.

Eritropoezin düzenlenmesinde büyüme faktörlerinin *(stem cell factor, eritropoetin, IL-3, GM-CSF)* yanında bazı hormonların da (androjenler, kortikosteroidler, tiroksin, büyüme hormonu) rolü vardır.

Böbreğin peritubuler hücrelerinde sentez edilen eritropoetin glikoprotein yapısındadır. Karaciğer de eritropoetin yapımına bir miktar (% 10) katkıda bulunduğundan her iki böbreği alınmış kişilerde plazma eritropoetin aktivitesi tamamen kaybolmaz. Eritropoetin yapımında en önemli uyaran doku hipoksisidir.

Kemik iliğinde eritropoezin normal olabilmesi için eritropoetik uyarılar tek başına yeterli değildir. Ayrıca anatomik ve metabolik yönden uygun bir mikroçevre ve gerekli yapı taşları (aminoasidler, demir, B_{12} vitamini, folik asid, B_6 vitamini, vb) bulunmalıdır.

Normal Eritrosit Değerleri

Sağlıklı kişilerde eritrosit değerleri yaş ve cinsiyete göre farklar gösterir. Burada normal erişkin (kadın ve erkek) değerleri verilecektir.

Eritrosit sayısı: erkeklerde 5.4 0.9 milyon/mm^3, kadınlarda 4.8 0.6 milyon/mm^3. Gözle yapılan eritrosit sayımlarında hata payı çok fazladır. Teknik hatalar sık olabildiği gibi, bizzat metodun kendisinden kaynaklanan hata da vardır. Bu sonuncu, sayılan hücre sayısı arttırılarak azaltılabilir. Elektronik sayıcılarla yapılan sayımlarda sayılan hücre sayısı çok fazla (genellikle 10,000) olduğundan metodun bizzat kendisine özgü hata oranı düşer. Ancak teknik hata olasılığı (özellikle cihazın iyi kalibre edilmemiş olmasına bağlı hatalar) gene vardır.

Hemoglobin miktarı: erkeklerde 16 2 g/dL, kadınlarda 14 2 g/dL. Hemoglobin konsantrasyonu, normalin yüzdesi yerine (14.6 g/dL % 100 olarak kabul edilir) gram cinsinden belirtilmelidir. Sahli metodu ile hemoglobin tayini terk edilmelidir. Fotoelektrik kolorimetreler ya da elektronik kan sayımı cihazları kullanılmalıdır. Uluslararası hematoloji standardizasyonu kurulunun kabul ettiği yöntem siyanmethemoglobin yöntemidir.

Hematokrit değeri: erkeklerde % 47 5, kadınlarda % 42 5. Kapiller kanı ile çalışılan mikrohematokrit yöntemi hata payı en az olan manüel yöntemdir. Sonuçların birkaç dakika içinde alınması metodun bir diğer üstünlüğüdür.

Eritrosit mutlak değerleri: Bu değerler anemilerin morfolojik ayırıcı tanısında büyük önem taşır. Ayırımda en yararlı olan değer *ortalama eritrosit hacmi'dir (MCV: mean corpuscular volume)*. Eskiden bu değerlerin formüllerle hesaplanabilmesi için eritrosit sayısı, hemoglobin (Hb) miktarı ve hematokritin (Ht) bilinmesi gerekirdi. Ve tabii bu sonuncuların hatasız ölçülmüş olmaları da şarttı. Oysa şimdi elektronik sayıcılar bize bu değerleri doğrudan vermektedir.

Günümüzde elektronik sayıcılar artık ülkemizde de yaygınlaşmış durumdadır. Bu sayıcılar EDTA'lı kan örneğinde eritrositleri sayar, saydıkları her

bir eritrositin hacmini ölçerek ortalama eritrosit hacmini (MCV) verir ve eritrosit sayısı ile MCV'yi çarparak Ht'i hesaplarlar. Elde edilen Ht değeri santrifügasyon (mikrohematokrit) yöntemiyle ölçülenden biraz daha düşüktür. Çünki, santrifügasyonda, ne denli hızlı çevrilmiş olursa olsun, çökmüş eritrosit sütununda bir miktar plazma kalır.

Elektronik sayıcılar ayrıca eritrosit sayısı ile Hb miktarından ortalama eritrosit Hb'i *(MCH: Mean corpuscular Hb)* ve Ht değeri ile Hb miktarından ortalama eritrosit Hb konsantrasyonunu *(MCHC: mean corpuscular Hb concentration)* hesaplarlar. Genelde MCH, MCV'ye paralel sonuç verir. MCV azaldığında (mikrositoz), MCH (eritrositin içerdiği Hb) de azalmış bulunur. MCV yükseldiğinde (makrositoz) MCH de yüksektir. Elektronik sayıcılarda, anemi hangi morfolojide olursa olsun (normositik, mikrositik, makrositik), MCHC normal sınırlarda bulunur. MCHC'nin düşük ya da yüksek çıkması cihazın iyi kalibre edilmemiş olduğunu (internal kalite kontrolünün yetersizliğini) gösterir. MCHC'nin artmış bulunabileceği tek patolojik durum herediter sferositoz'dur.

MCV *(mean corpuscular volume, ortalama eritrosit hacmi)*: Bir eritrositin ortalama hacmini gösterir. Normalde 80 - 98 fL'dir. (fL: femtolitre = 10^{-15}/L).

MCH *(mean corpuscular Hb, ortalama eritrosit Hb'i)*: Bir eritrosite düşen Hb'nin ortalama ağırlığını gösterir. Normalde 27 - 35 pg'dir (pg: pikogram = 10^{-12}/g)

MCHC *(mean corpuscular Hb concentration, ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu)*: Hb miktarı ile bu Hb'i taşıyan eritrosit kütlesi arasındaki oranı belirtir. Bir diğer deyişle 1 dL eritrosite düşen Hb miktarını gram (g) cinsinden gösterir. Normalde 31-35 g/dL'dir. Yukarda belirttiğimiz gibi, MCHC'nin hafif artabileceği tek hastalık herediter sferositoz'dur. Eskiden, renk indeksi'ne dayanılarak, pernisiyöz anemi ve diğer megaloblastik anemiler için kullanılan "hiperkrom" terimi yanlıştır. Megoloblastik anemilerde MCHC artmamıştır.

RDW *(red cell distribution width*, eritrosit hacimleri dağılım genişliği). Elektronik sayıcıların hesapladığı bir diğer parametre de RDW'dir. MCV'deki standart sapmayı ya da değişkenlik katsayısını *(coefficient of variation)* gösterir. Bir diğer deyişle eritrositlerdeki hacim değişikiliklerinin (anizositoz) kantitatif ölçümüdür. Normalde 11-16 arasındadır. Yükseldiği durumlarda anizositoz söz konusudur. Demir eksikliği anemisinde MCV düşük, RDW yüksektir (düzensiz mikrositoz). Thalassemia taşıyıcılığında ise, MCV düşük, RDW normaldir (düzenli mikrositoz). Eritrosit fragmentasyonunda, eritrosit aglütinasyonunda (ör. soğuk aglütinin hastalığı) ve dimorfik hücre popülasyonlarının bulunduğu durumlarda (ör. kan transfüzyonları almış ya da demir tedavisine başlanmış bir mikrositik anemi olgusu) RDW yüksek bulunur.

Retikülosit sayısı: Bir anlamda ilikte eritrosit yapımının göstergesidir. Aneminin patogenetik ayırıcı tanısında (yapım bozukluğu, hemoliz, kana-

ma) hekime yardım eder. Yapımı basit bir test olmasına karşın, nedense çoğu kez ihmal edilir. Retikülositler (RNA içeren yeni doğmuş eritrositler) supravital bir boya ile (parlak krezil mavisi, yeni metilen mavisi) boyanırlar ve sonuçlar eritrositlerin yüzdesi olarak belirtilir. Günümüzde retikülositler akım sitometrisi ile çok daha doğru ve çabuk bir şekilde sayılabilir.

Normalde retikülosit sayısı % 0.5-2.0 arasındadır. Sonuçlar hastanın hematokrit değerine göre düzeltilmelidir.

$$\text{Düzeltilmiş \% retikülosit} = \text{\% retikülosit} \times \frac{\text{Hastanın hematokriti (\%)}}{45\ (\%)}$$

Aneminin Tanımı

Çevre kanında % gram (g/dL) olarak belirtilen hemoglobin (Hb) konsantrasyonu, hastanın yaş ve cinsiyetine göre normal sayılan değerlerin altına indiğinde anemi'den söz edilir. Erişkin erkekler için 13.5 g/dL'nin ve erişkin kadınlar için 11.5 g/dL'nin altı anemi kabul edilir. Normal Hb miktarının alt sınırı yeni doğanlarda 15.0 g/dL, çocuklarda 3 aydan püberteye kadar 11.0 g/dL'dir.

Genellikle anemide, Hb konsantrasyonu ile birlikte, eritrosit sayısı ve hematokrit (Ht) değeri de azalmıştır. Ancak bu bir kural değildir. Bazen eritrosit sayısı normal sınırlarda, hatta artmış olduğu halde, bu eritrositlerin içerdikleri Hb miktarının normalden az olması nedeniyle gene anemi tanısı konur (ör. β--thalassemia minor).

Dolaşan plazma hacmindeki değişikliklerin Hb konsantrasyonunu etkileyebileceği göz önünde tutulmalıdır. Plazma hacminin azaldığı *hemokonsantrasyon* durumlarında (ör. sıvı kaybına bağlı dezhidrasyon) hastada varolan bir anemi maskelenebilir. Öte yandan plazma hacmindeki artışa bağlı olarak, Hb konsantrasyonunda azalma olmadığı halde, göreceli bir anemi (dilüsyon anemisi) gelişebilir. (ör. gebelik, dev splenomegaliler, makroglobülinemi).

Aneminin bir hastalık değil, tıpkı ateş gibi bir bulgu olduğu asla unutulmamalıdır. Anemi tanısını koymakla hekimin görevi bitmez. İyi bir hekim anemiye yol açan patolojiyi aydınlığa çıkararak nedene yönelik bir tedavi düzenlemelidir.

Aneminin Klinik Belirtileri

Hb'nin ana görevi akciğerlerden dokulara oksijen taşımaktır. Anemide, kanın oksijen taşıma kapasitesi azaldığından doku hipoksisi gelişir. Hipoksi dokuların fonksiyonlarını bozarak çeşitli sistemlere ilişkin belirti ve bulguların ortaya çıkmasına yol açar. Semptomlar öncelikle oksijen gereksinimi yüksek dokularda (iskelet kasları, kardiyovasküler sistem ve merkezi sinir sistemi) görülür.

Anemi belirtilerinin ortaya çıkışı aneminin oluşum hızı, hastanın yaşı ve varsa, altta yatan hastalık ile ilişkilidir. Büyük kan kayıplarında ve birden ge-

lişen ağır hemolizlerde semptomlar çok belirgindir. Buna karşılık, kronik anemi olgularında, düşük değerlere uyum sonucu, belirtiler daha hafiftir. Yaşlılarda, gençlere göre, kardiyovasküler belirtiler daha erken ortaya çıkar ve daha şiddetlidir.

Anemili hastalarda başlıca şu yakınmalar duyulur:

— Halsizlik. yorgunluk hissi ve kolay yorulma. Bu yakınmaların psikonörotik hastalarda da sık olduğu unutulmamalıdır.

— Efor dispnesi ve hiperpne. Ağır anemililerde istirahatte bile hava açlığı vardır.

— Çarpıntı ve taşikardi. Orta derecede anemilerde taşikardi efordan sonra gelişir. Ağır anemilerde süreklidir.

— Angor pectoris. Özellikle yaşlılarda görülür.

— Baş dönmesi ve fenalık hissi. Ayağa kalkıldığında beyin hipoksisi arttığı için yakınma fazlalaşır. Yatarken hasta daha rahattır.

— Baş ağrısı, kulaklarda çınlama ve uğultu, gözler önünde sinek uçuşmaları.

— Ekstremitelerde uyuşma ve iğnelenme.

— Ayaklarda hafif ödem. Ağır anemilerde kalp yetersizliği olmadan da görülebilir.

— Sindirim sistemi yakınmaları: iştahsızlık, bulantı. Demir eksikliği anemilerinde yutma güçlüğü olabilir *(Plummer–Vinson sendromu)*. Bazı anemilerde dilde yanma ve tat alamama gibi yakınmalar vardır.

— Menstrüasyon bozuklukları. En önemlisi amenoredir.

— Libido azalması, empotans.

— Ateş. Seyrek de olsa, ağır anemilerde, anemi düzeldiğinde kaybolan, subfebril bir ateş bulunabilir. Aslında yüksek ateş karsışında aneminin nedeni olan hastalık ya da infeksiyöz bir komplikasyon üzerinde durulmalıdır.

— Kronik bacak ülserleri. Konjenital hemolitik anemilerden orak hücreli anemi ve herediter sferositozda ayak bileklerinin hemen üstünde ülserler ya da geçirilmiş ülserlerin nedbeleri görülür.

Aneminin Klinik Bulguları

Aneminin en önemli klinik bulgularından biri deri ve mukozalardaki solukluktur. Bunu kardiyovasküler sistem ve diğer sistem bulguları izler.

Solukluk

Deri, tırnak yatakları, mukoza ve konjonktivalarda belirgindir. Solukluğun oluşumu iki nedene bağlıdır: deri ve mukozaları sulayan kanda Hb miktarının azalması ve deri damarlarının vazokonstriksiyon yaparak kanın daha hayati organlara gönderilmesi.

Ancak deri solukluğu anemi ile eşit tutulmamalıdır. Çünkü derinin rengi çok çeşitli faktörlere bağlıdır; epidermisin kalınlığı, epidermisdeki melanin miktarı, derideki kılcal damarların sayısı, yüzeyselliği ve lumenlerinin açıklık derecesi (vazokonstriksiyon, vazodilatasyon), damarlar içinde taşınan Hb'nin miktarı ve niteliği, deri altı dokusunun niteliği ve içindeki sıvı miktarı. Bu bakımdan, bazı kişiler, anemik olmadıkları halde soluk görünümdedirler. Ayrıca sürekli güneş ve rüzgarda kalma deriye koyu bir görünüm vererek anemiyi maskeleyebilir, ya da sarılık, siyanoz ve ırkla ilgili pigmantasyon anemiyi gizleyebilir. Çeşitli nedenlere bağlı vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon sonucu da yanlış bir izlenime varılabilir.

Solukluk tanısında deri aldatıcı olabileceğine göre ağız mukozası, dudaklar, konjonktivalar, tırnak yatakları ve el ayalarına bakılmalıdır. Konjonktivit durumunda konjonktivalar, boyalı ve kınalı tırnaklarda tırnak yatakları tanıya yardımcı olamaz. Solukluk muayenesinde en güvenilir bölge, el ayası ve özellikle buradaki çizgilerdir. Ayalardaki solukluk değerlendirilirken ellei soğuk olmamalıdır. İyice gerilmiş bir avuçta avuç içi çizgilerinin de soluk bulunması Hb'nin 7 g/dL nin altında olduğunu gösterir.

Solukluk tipleri: akut ve ağır kanamalardan sonra deri, yüzeysel damarlardaki vazokonstriksiyon sonucu bembeyazdır. Limon sarısı solukluk pernisiyöz anemi için karakteristiktir. Hemolitik anemilerde solukluk sarılık ile birliktedir. Kanserli ve üremili kişilerde toprak rengi, kirli bir solukluk dikkati çeker.

Kardiyovasküler Sistem Bulguları

Anemide kanın oksijen taşıma kapasitesi azalmıştır. Organizma, dokulara yeterli oksijeni sağlayabilmek için kardiyovasküler düzenlemelerle kan akımını artırır. Aneminin kardiyovasküler bulguları, işte bu kompansatuvar değişiklikleri yansıtır.

— Taşikardi. Kalbin dakika hacmini artırıcı bir kompansasyon mekanizmasıdır. Anemide yalnız atım sayısı artmaz, atım hacmi de artar.

— Nabız basıncında artma. Karotis pülsasyonları çok belirgindir (arter dansı). Sıçrayıcı nabız ve kapiller nabız bulunabilir.

— Dolaşım zamanı kısalabilir.

— Teleradiyografide kalp genişlemiş bulunabilir. Diğer dokularda olduğu gibi miyokardda da oksijen eksikliği vardır. Sonuç olarak angor pectoris ve kalp yetersizliği *(yüksek debili kalp yetersizliği)* gelişebilir.

— Kalp üfürümleri. Kaidede, tepede ya da her iki bölgede fonksiyonel, sistolik ejeksiyon üfürümleri duyulabilir. Nadir olarak diyastolik üfürümler de alınabilir ve bunlar mitral darlığı ya da aort yetersizliği üfürümlerini taklit edebilir.

— Boyunda iki taraflı, karotisler üzerinde sistolik üfürüm, jügüler venler üzerinde sürekli bir ses *(venous hum, bruit de diable)* saptanabilir.

— Ağır anemilerde EKGde ST–T değişiklikleri bulunabilir. Miyokard hipoksisi ile ilgilidir.

— Kesik kesik topallama *(claudicatio intermitlens)* görülebilir.

Diğer Sistem Bulguları

— Nörolojik bulgular: Anemili hastaların başlıca yakınmalarından olan baş ağrıları, baş dönmeleri, huzursuzluk, sinirlilik ve konsantrasyon yeteneğinde azalma beyin hipoksisine bağlıdır. Pernisiyöz anemide parestezi, derin duyu kaybı, yürüme güçlüğü ve patolojik refleks gibi bulgular sıktır.

— Göz dibi: Retina soluktur. Aplastik anemi ve akut lösemilerde kanama odakları görülebilir.

— Dilde atrofi ve glossit, dudak köşelerinde çatlaklar *(rhagades)*, demir eksikliği anemileri ile megaloblastik makrositik anemilerde sık karşılaşılan bulgulardır.

— Ağır anemi olgularında hafif proteinüri ve böbrek işlevlerinde bozulma görülebilir.

ANEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Anemiler iki şekilde sınıflanır: 1) Etiyo–patogeneze dayanan sınıflama. Buna "fizyopatolojik mekanizmaya dayanan sınıflama" da diyebiliriz. 2) Morfolojik sınıflama. Pratikte, anemilerin ayırıcı tanısında morfolojik sınıflamadan yararlanılır.

Etiyo – patogeneze Dayanan Sınıflama

Bu sınıflamada anemiler üçe ayrılır: 1) Kan kaybına bağlı olanlar. 2) Eritrosit yapımında bozukluğa bağlı olanlar. 3) Eritrosit yıkımında artmaya bağlı olanlar. Bazı anemiler etiyo–patogenetik olarak tek bir sınıfa sokulamaz. Örneğin, thalassemia'larda hem yapım bozukluğu, hem de yıkımda artma (hemoliz) söz konusudur.

I – Kan Kaybı

1 – Akut kanama anemisi (akut posthemorajik anemi).

2 – Kronik kanama anemisi (demir eksikliği anemisi).

II – Eritrosit Yapım Bozukluğu

1 – *Hb sentezi bozuklukları* (hipokromik mikrositik anemiler)

a – Demir eksikliği.

b – Thalassemia'lar (globin sentezi bozukluğu).

c – Sideroblastik anemiler ve kurşun zehirlenmesi (*hem* sentezi bozukluğu).

d – Kronik hastalık anemisi (demir kullanımında bozukluk).

2 – *DNA sentezi bozuklukları* (megaloblastik makrositik anemiler)

a – B_{12} vitamini eksikliği.

b – Folik asid eksikliği.

3 – *Kemik iliği bozuklukları*

a – Aplastik anemi, sadece kırmızı dizi aplazisi.

b – Kemik iliğini enfiltre eden hastalıklar: lösemiler, lenfomalar, multipl miyelom, kanser metastazları, miyeloid metaplazili miyeloskleroz, granülomlu hastalıklar.

c – Sekonder anemiler: kronik infeksiyonlar, üremi, habis tümörler, romatizmal hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, karaciğer hastalıkları, endokrin bez hastalıkları. Bu grupta genellikle birden fazla mekanizma rol oynar.

III – Eritrosit Yıkımında Artma (Hemolitik Anemiler)

1 – Eritrosit içi (intrakorpüsküler) bozukluklar.

2 – Eritrosit dışı (ekstrakorpüsküler) bozukluklar.

Morfolojik Sınıflama

Bu sınıflama eritrositlerin MCV değerlerine ya da morfolojik görünümlerine dayanılarak yapılır.

I – Normositik Anemiler

MCV normal sınırlar içindedir (80-98 fL).

1 – Akut posthemorajik anemiler.

2 – Thalassemia, paroksismal gece hemoglobinürisi ve kardiyak hemolitik anemi dışında kalan tüm hemolitik anemiler.

3 – Aplastik anemi,

4 – Kemik iliğinin enfiltrasyonu sonucu oluşan anemiler,

5 – Sekonder anemiler (bkz. etiyo–patogeneze dayanan sınıflama) bu gruba girer.

II – Makrositik Anemiler

MCV artmıştır (> 98 fL). Makrositik anemiler kemik iliğinin megaloblastik ya da normoblastik olmasına göre ikiye ayrılır:

1 – Megaloblastik kemik iliği gösterenler

a – B_{12} vitamini eksikliğine bağlı anemiler.

b – Folik asid eksikliğine bağlı anemiler.

2 – Normoblastik kemik iliği gösterenler

a – Akut kanama ve akut hemolizden sonra (retikülositoz durumları). Retikülositlerin çapı olgun eritrositlerinkinden büyüktür.

b – Akut lösemi, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi, miksödem, skorbüt, karaciğer hastalığı, alkolizm, sitotoksik ilâçlarla tedaviden sonra, gebelik.

III – Mikrositik Anemiler

MCV düşüktür (< 80 fL). Bu grup içinde başlıca;

1 – Demir eksikliği anemileri,

2 – Thalassemia'lar,

3 – Sideroblastik anemiler ve kurşun zehirlenmesi bulunur.

4 – Bazen kronik infeksiyon, habis tümör ve romatoid artrit anemileri mikrositik olabilir.

ANEMİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Hasta Anemik Midir?

Anemi düşünülen bir hastada yapılması gereken ilk iş, gerçekten anemi-nin bulunup bulunmadığını saptama olmalıdır. Bunun için eritrosit sayısı, Hb miktarı ve Ht değeri saptanır. Pratikte, yalnız başına Hb tayini yeterlidir.

Anemi Hangi Morfolojik Tiptedir?

Hastada anemi varsa, bundan sonra yapılacak iş, bu aneminin morfolojik tipini saptama olmalıdır (normositik, mikrositik, makrositik). Anemilerin morfolojik ayırımı MCV ile yapılır. MCV'nin gözle (mikroskopta) yapılan eritrosit sayımı ile elde edilen değerlerle formülden hesaplanması sağlıklı değildir. Bu bakımdan MCV değeri elektronik sayıcılar tarafından verilmemişse, lökosit formülü için hazırlanmış çevre kanı yayma preparatlarında eritrosit morfolojisini incelemek çok daha doğru olur. Mikroskop altında eritrosit morfolojisi incelenirken hem aneminin tipi saptanır, hem de, seyrek olmayarak, aneminin nedeni kolaylıkla yakalanmış olur. Yeter ki, preparatlar iyi yayılmış, iyi boyanmış, bilgili ve deneyimli kişilerce incelenmiş olsun.

Eritrosit morfolojisi hakkında bilgi edinebilmek için sırayla aşağıdaki noktalar üzerinde durulmalıdır:

1 – *Eritrositlerin büyüklüğü*: Normal çapta (normosit), normalden büyük (makrosit), normalden küçük (mikrosit), eritrositler arasında büyüklük farkı (anizositoz). Anizositozda, elektronik sayıcıların verdiği RDW (s. 1640) değeri artar (> 16).

2 – *Eritrositlerin şekli*: eritrositlerde şekil değişiklikleri (poikilositoz), yuvarlak (normal eritrosit), oval (ovalositoz), sferosit (sferositoz), gözyaşı damlası ya da armut şeklinde (miyelosklerozda), orak hücre (orak hücreli anemi), hedef hücre (thalassemia), kenarları parçalanmış (fragmante) eritrosit (mikroanjiyopatik hemolitik anemi, kardiyak hemolitik anemi), vb.

3 – *Eritrositlerin boyanma özellikleri*: normokromi (eritrositlerin merkezindeki soluk alan hücre çapının 1/3'ini aşmaz), hipokromi (eritrositlerin merkezindeki soluk bölge genişlemiştir), polikromazi (eritrositlerin pembe yerine gri–mavimsi boyanması, retikülositler polikromazi gösterirler), bazofilik noktalanma, vb.

4 – *Eritrositlerin yayılma özellikleri*: oto–aglütinasyon (bazı immün hemolitik anemiler), rulo oluşumu (mültipl miyeloma gibi hipergammaglobülinemi durumları).

5 – *Eritrositler içinde inklüzyon cisimcikleri*: Howell–Jolly cisimcikleri, Pappenheimer cisimcikleri (siderofilik granüller), çekirdekli eritrositler (ortokromatofil eritroblastlar).

Anemi Hangi Nedene Bağlıdır?

Aneminin morfolojik tipi saptandıktan sonra anemi nedeni ortaya konmalıdır. Bu konuda eritrosit morfolojisinin önemini tekrarlamakta yarar görüyoruz. Ayrıca çok basit bir inceleme olmasına karşın çoğu kez ihmal edilen retikülosit sayımı kemik iliğindeki eritropoetik aktivite hakkında yeterli bilgi verir. Lökosit sayımı ve formül birçok anemi nedeninin açıklığa kavuşmasını sağlar. Sonuca ulaşılamadığı takdirde, bundan sonra yapılacak iş kemik iliğinin incelenmesi olmalıdır.

1 – *Retikülosit sayımı*: Akut posthemorajik ve hemolitik anemilerde retikülositoz görülür. Eritrosit yapımı bozukluğuna bağlı anemilerde ise retikülosit sayısı artmamıştır; ya normal ya da normalin altındadır. Ayrıca retikülosit sayımı ile uygulanan tedavinin etkinliği de izlenebilir. Demir eksikliği anemisinde demir, pernisiyöz anemide B_{12} vitamini verildikten sonra, çevre kanında retikülositler artar *(retikülosit krizi)*.

2 – *Lökosit sayımı ve formülü.*

3 – *Trombosit sayımı*: Trombositleri doğru sayma olanaklarının (kontrast faz mikroskobu, elektronik sayıcılar) bulunmadığı durumlarda, boyanmış çevre kanı yayma preparatlarına bakılarak trombositler sayı ve kümeleşme fonksiyonları bakımından değerlendirilebilir.

4 – *Kemik iliğinin sitolojik incelenmesi.* Kemik iliği aspirasyonu preparatları incelenirken sırayla aşağıdaki noktalar araştırılmalıdır:

— İlik materyelinin hücreden zenginlik derecesi. İlik hücreden zengin (hiperplazi) ya da fakir (hipoplazi, aplazi) olabilir.

— Kırmızı dizinin niteliği ve aktivite derecesi: eritropoez ya normoblastik, ya da megaloblastik karakterdedir. Kanamalardan ya da hemolizden sonra kırmızı seri hücreleri çoğalır. Normalde miyeloid seri hücreleri ile eritroid seri hücreleri arasındaki oran *(miyeloid/eritroid ratio)* 3-4/1 dir.

— Beyaz dizinin durumu (genç, blastik hücre sayısı, olgunlaşmada duraklama, hiperplazi, hipoplazi).

— Megakaryositler (miktar ve olgunluk dereceleri).

— Lenfosit, plazmosit ve monosit (histiyosit) sayısı.

— Kemik iliği için yabancı hücrelerin varlığı (kanser hücreleri, Gaucher hücreleri, vb.).

— Parazitler (leishmania, plasmodium).

— Kemik iliği demiri. Demir boyaları ile (Prusya mavisi reaksiyonu), gerek depo demiri *(hemosiderin)*, gerek eritroblastların sitoplazmalarındaki serbest demir *(sideroblast)* hakkında bilgi edinilir.

— Bazı durumlarda kesin tanı için kemik iliğinin histolojik tetkiki (biyopsi) gerekebilir (aplastik anemi. miyelosklerоz, lenfomalar, kanser metastazları).

5 - *Diğer laboratuvar incelemeleri*: Yukarda sıralanan laboratuvar incelemeleri ile çoğu kez aneminin nedeni anlaşılır. Ancak bazen tamamlayıcı ya da tanıyı doğrulayıcı incelemelere yönelmek gerekir (kan demiri, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, B_{12} vitamini ve folik asid tayinleri, osmotik frajilite, direkt Coombs testi gibi immünohematolojik incelemeler, hemoglobin elektroforezi, eritrositlerde enzim tayinleri gibi). Aneminin tipine göre yapılması gereken bu özel incelemeler ilerde, sırası geldikçe, anlatılacaktır.

I - KAN KAYBINA BAĞLI ANEMİLER

Kan kaybına bağlı anemiler ikiye ayrılır: akut posthemorajik anemi ve kronik kanama anemisi.

1 - Akut Posthemorajik Anemi

Çeşitli nedenlerle oluşan büyük çapta kanamalar (travma, gastrointestinal kanama, dış gebelik rüptürü, hemoptizi, hemorajik diyatez, vb) akut kanama anemisine yol açarlar. Kanamayı izleyen ilk tehlike hipovolemik şoktur. Dolaşan kan hacminin % 10 unun akut kaybı genellikle dolaşımda bir değişiklik yapmaz. Buna karşılık birden 2-2.5 litre kan kaybedildiğinde kişi ölür. 1.5 litreden fazla kan kayıplarında klinik olarak şok yerleşir (solukluk, terleme, huzursuzluk, hava açlığı, arter basıncı düşüklüğü, filiform nabız).

Akut kan kaybeden hastaların klinik değerlendirmesinde, postüral nabız ve basınç değişiklikleri önem taşır. Şöyle ki; yatar durumda olan hasta oturur duruma geldiğinde, nabız sayısı % 25 ya da daha fazla artıyor ve sistolik

kan basıncı 20 mm ya da daha fazla düşüyorsa, belirgin bir hipovolemi (1,000 mLden fazla kan kaybı) söz konusudur. Kompansatuvar periferik vazokonstriksiyonun en güvenilir bulgularından biri, burun ısısıdır. Sıcak bir odada yatan hastanın burnu soğuk ise, dolaşım yetersizliği düşünülmelidir. Bu sırada vazokonstriksiyonlu ekstremitelerden alınan kan örneklerinde, hemokonsantrasyon sonucu, Hb ve Ht değerleri yanlış olarak yüksek çıkar. Kan transfüzyonu ve diğer önlemlerle şok dönemi atlatıldıktan sonradır ki, posthemorajik anemi tablosu kendini gösterir.

Kanamayı izleyen ilk saatlerde lökositoz ve formülde sola kayma görülür. Başlangıçta hem eritrosit, hem de plazma hacmi azalmış olduğundan, Hb ve Ht ölçümleri aneminin derecesi hakkında doğru bilgi vermez. 24-36 saat içinde, dokular arası sıvı damar içine geçerek plazma hacmini düzelttiği zaman, anemi çok daha belirginleşir. Eritrositler ve Hb aynı oranda azalmış olduğundan anemi normositik tiptedir. Kanama sonucu kemik iliğinde eritropoez hızlandığından retikülositler 2 nci günden sonra artmaya başlar. Bazen çevre kanına eritroblastlar bile geçebilir. Retikülositlerin çapı olgun eritrositlere göre daha büyük olduğundan, bu sırada anemi makrositik bir karakter alabilir. Demir depoları yeterli kişilerde rejenerasyon hızla tamamlanır ve 4-5 haftada anemi düzelir. Demir depoları eksik olanlarda hem aneminin düzelmesi gecikir, hem de anemi mikrositik karakter alır.

İç kanamalarda (seröz boşluklara kanama, büyük hematomlar), damar dışına çıkan *hem*'in katabolizması sonucu kanda indirekt bilirubin artabilir ve subikter görülebilir.

Akut kanamalarda böbrek kan akımı azalır, dolayısıyla idrar miktarı azalır ve kanda üre yükselebilir (prerenal azotemi). Sindirim yolu kanamalarında, bağırsak boşluğundaki kan proteinlerinin emilimi sonucu, üre yükselmesi daha belirgindir. Akut böbrek yetersizliği gelişmezse, idrar miktarı ve kan üresi birkaç günde normale döner.

2 – Kronik Kanama Anemisi

Kronik kan kaybı genellikle gastrointestinal ve genital yolla olur. Az miktarda olsa da, sık sık tekrarlayan kanamalar demir eksikliği anemisi ile sonlanır (bkz. demir eksikliği anemisi).

II – DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE DİĞER HİPOKROMİK MİKROSİTİK ANEMİLER

Demir Metabolizması

Normal erişkin erkekte total vücut demiri yaklaşık 4 g dır (50 mg/kg). Erişkin kadında bu değer daha düşüktür (35 mg/kg). Erkekte total vücut demirinin yaklaşık 2.5 g ı Hb'de, 1-1.5 g ı depo demiri şeklinde (ferritin ve

hemosiderin) retiküloendotelyal sistemde (kemik iliği. karaciğer ve dalak makrofajlarında) bulunur. Kadında Hb demiri ile depo demiri miktarı erkeğe göre % 15–30 daha azdır. Toplam plazma demiri 4 mg, miyoglobin ve hücre solunumu ile ilgili enzimlerde bulunan demir (doku demiri) 0.3 g kadardır.

Organizma demir konusunda son derece tutumludur. Hemoglobin yıkımı sonucu açığa çıkan demir, retiküloendotelyal sistemde ferritin ya da hemoglobin yapımında kullanılır. Ferritin suda eriyebilen 3 değerli bir demir–protein kompleksidir. Hemosiderin çok daha büyük bir komplekstir. Suda erimez. Işık mikroskobu ile granüller halinde görülür. Prusya mavisi reaksiyonu (potasyum ferrosiyanür) ile maviye boyanır.

Plazmada dolaşan demir, *transferrin (siderofilin)* adında bir beta globüline bağlıdır. Demir, bağırsaklardan depolara, depolardan kemik iliğine ya da bir depo yerinden başka bir depo yerine transferrin'e bağlı olarak taşınır. Transferrin karaciğerde yapılır. Normalde serum demiri ortalama 100-120 µg/dL dir. Sideremi değerleri erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksektir. Normal serumda 300-360 µg/dL demir bağlayacak kadar transferrin bulunur. Buna *"serumun total demir bağlama kapasitesi"* adı verilir. Normal serum demiri konsantrasyonu 100-120 µg/dL olduğuna göre, total demir bağlama kapasitesinin ancak 1/3 i (% 33) demirle doymuş demektir.

Normal günlük diyette 10-20 mg demir vardır (6 mg/1,000 kcal). Bunun ancak % 5-10'u bağırsaklardan emilir. Demirden zengin besinlerin başında et, özellikle karaciğer ve böbrek, yeşil sebze ve meyveler gelir. Süt, özellikle inek sütü. demirden fakirdir. Demir incebağırsaklardan 2 değerli demir iyonu şeklinde absorbe edilir. Başlıca emilim yeri duodenumdur. Mide asiditesi ve C vitamini demir emilimini kolaylaştırır. Diyetteki fosfatlar ve fitatlar ise zorlaştırır. Besinlerdeki *hem* şeklindeki demir en kolay emilen demirdir. İncebağırsak mukozası organizmanın gereksinimine göre, az ya da çok demir emebilme hünerine sahiptir. Vücut demir depolarının azaldığı durumlarda demir emilimi artar. Kemik iliğinde eritropoezin hızlandığı hallerde de emilim artmıştır.

Normal koşullarda günlük demir kaybı (dökülmüş bağırsak epitel hücreleri, idrar, ter, tırnaklar ve saçlar yolu ile) 0.5-1 mg dır. Normal diyettten emilen demir (ortalama günde 1 mg) bu kaybı karşılar. Menstrüasyon gören bir kadının günlük demir gereksinimi 2 mg. gelişmekte olan ve menstrüasyon görmeye başlayan bir kız çocuğununki ise 2-3 mg dır.

9 aylık gebelik süresince bir kadının net demir kaybı ortalama 700 mg dolaylarındadır. Normal kadınlarda demir depolarında ortalama 1,000 mg demir bulunduğu göz önüne alınırsa, gebelikte bu miktarın yaklaşık 3/4 ü kayboluyor demektir. Bu bakımdan menstrüasyonla demir kaybı olmamasına karşın, gebelik döneminde demir gereksinimi artar (ortalama günde 2.5 mg). Postpartum dönemde, menstrüasyon yolu ile demir kaybı olmaz.

Ancak gereksinim gene menstrüasyon gören kadındaki kadardır. Çünkü, laktasyon ile günde 0.5-1 mg demir yitirilir.

Demir Eksikliği Nedenleri

Demir eksikliğine yol açan nedenler aşağıdaki 5 grupta toplanabilir.

1 – Kronik Kan Kaybı

Erişkinlerde görülen demir eksikliği hemen daima kan kaybına bağlıdır. Kayıp en sık gastrointestinal ve genital yolla (kadınlarda) olur. Başlıca kronik kanama nedenleri peptik ülser, hiatus hernisi, özofagus varisleri, mide ve kolon kanserleri, kolon polipleri, ülseröz kolit, hemoroid, çengelli kurt, kronik aspirin kullanımı, uterus kanamaları (menoraji, metroraji), hematüri, hemoptizi ve hemorajik diyatezdir. Sık sık kan veren profesyonel vericilerde de demir eksikliği gelişir. Gastrointestinal kanama genellikle gizlidir. *Bu bakımdan tanı yönünden dışkıda gizli kan aranması son derece önemlidir.* Kanamalar aralıklı olabileceğinden, inceleme en az 3 kez tekrarlanmalıdır. Gizli kanama saptandıktan sonra, kanamanın odağı bulunmalıdır (anamnez, dışkıda parazit yumurtası, gastrointestinal yolun endoskopik ve radyolojik olarak incelenmesi).

2 – Diyette Demir Eksikliği

Demirden zengin besinler genellikle pahalı besinlerdir. Az gelişmiş, yoksul ülkelerde ya da gelişmiş ülkelerin geliri az katmanlarında besinsel demir eksikliği sıktır. Özellikle büyüme çağındaki çocuklarda demir gereksinimi arttığından, gerekli besinler alınmazsa demir eksikliğinin gelişmesi kolaylaşır.

3 – Bağırsaklardan Demir Emiliminin Bozulması

Parsiyel ya da total gastrektomi ve gastrojejunostomiden sonra, incebağırsak hastalıklarında (malabsorpsiyon sendromu) demir emilimi bozulabilir. Anadolu'nun bazı yörelerinde, çocuklarda sık görülen jeofaji'de (toprak, kil yeme), bağırsaklardan demir emiliminin azalması sonucu demir eksikliği anemisi gelişir. Kimi yazarlara göre *pica* (alışılmamış maddelere karşı aşırı bir yeme isteği. ör. toprak, nişasta, buz, çamaşır kolası) demir eksikliğinin nedeni değil, sonucudur. Hastalarım arasında kavrulmuş kahve çekirdeği, küçük karton parçaları ve tebeşir yiyenler olmuştur.

Diyette demir yeterli ise, aşili demir eksikliğine yol açmaz. Ancak demirden nisbeten fakir bir diyetle birlikte aşili de varsa, yeteri kadar demir emilemediğinden demir eksikliği ve anemi gelişebilir. Öte yandan uzun süren demir eksikliği atrofik gastrite, dolayısıyla aşiliye yol açabilir.

4 – Artan Demir Gereksinimi

Gelişmekte olan çocuklarda demir gereksiniminin arttığını belirtmiştik.

Büyüme sırasında, gerek kan hacmi ve demir depoları, gerek kas kütlesi (miyoglobin) genişler (bu dönemde çocuğun erişkine göre yılda 250 mg daha fazla demire gereksinimi vardır). Büyüme en hızlı 1-2 yaşlarında olduğundan çocuklarda demir eksikliği anemisi ensidansı bu dönemde artar. Menstrüasyonun başlamasıyla kızlarda gereksinim çoğalir. Kadının üretken olduğu dönemde gereksinim menopoz sonrası döneme göre daha fazladır. Bu nedenle sık doğum ve düşük yapan, diyetle de yeterince demir alamayan kadınlarda demir eksikliği kolayca yerleşir.

5 – Nadir Nedenler

Paroksismal gece hemoglobinürisi ve *kardiyak hemolitik anemi* gibi kronik intravasküler hemoliz durumlarında hemosiderinüri ile hastalar demir yitirir ve zamanla demir eksikliği gelişir (bkz. hemolitik anemiler). Nadir bir hastalık olan *idiyopatik akciğer hemosiderozunda* akciğer interstisyumuna kanamalar demir eksikliğine yol açar. Çünkü makrofajlarda biriken demir yeniden kullanılamaz.

Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Belirti ve Bulgular

Hb'in 9 g/dL'nin altına düştüğü durumlarda tanı nisbeten kolaydır. Anemiye ait genel belirtiler yanında demir eksikliği anemilerine özgü bazı belirtiler de bulunur:

— Dil papillaları atrofiktir. Dudak açılarında çatlaklar bulunur *(stomatitis angularis)*. Nadir olarak disfaji vardır *(Plummer–Vinson sendromu, Paterson–Kelly sendromu)*. Disfajiden özofagusun başlangıç kısmındaki fibröz oluşumlar sorumludur.

— Tırnaklarda enine çizgilenme ve kolay kırılma görülür. Tırnaklarda düzleşme, hatta çukurlaşma olabilir (kaşık tırnak, *koilonychia*). Saçlar kurudur ve kolay kırılır.

— Deri solukluğu yeşile çalan bir renkte olabilir (eskiden kullanılan *"kloroz"* sözcüğü bu yeşil tonu belirtir). Günümüzde görmüyoruz.

— Sürekli subfebril ateş bulunabilir (herhalde çok nadir).

— Splenomegali görülebilir. Oluşum mekanizması bilinmez. Özellikle çocuklukta başlayan kronik demir eksikliklerinde splenomegali, hipogonadizm ve gelişme geriliği triadı görülebilir. Anamnezde *pica* sıktır *(Tayanç–Reimann–Prasad sendromu)*.

— Çeşitli sindirim yolu yakınmaları görülür. Uzun süren demir eksikliklerinde mide asiditesi azalır.

Hb'in 9 g/dL altına inmediği durumlarda sadece halsizlik, ekstremitelerde uyuşma, sinirlilik, uykusuzluk, baş ağrısı, vb. gibi şikâyetler vardır ve çoğu kez psikonöroz ön tanısı konur.

Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar Bulguları

— Hafif demir eksikliğinde eritrositler normositik ya da hafif mikrositiktir. Demir eksikliği ilerlediğinde, anemi hipokromik ve mikrositik karakter alır. Eritrosit sayısı ya da Ht'e göre Hb miktarındaki düşüş çok daha fazladır. MCV düşüktür. RDW artmıştır. Boyanmış yayma kan preparatlarında eritrositler normalden küçük görünür *(mikrositoz)*. Ortalarındaki soluk alan genişlemiştir *(hipokromi)*. İlerlemiş olgularda, içlerindeki Hb ileri derecede azalmış olduğundan, eritrositler halka şeklini alırlar *(anülosit)*. Değişik derecede anizositoz ve poikilositoz bulunur. Az sayıda hedef *(target)* hücreleri ve *eliptositler* bulunabilir. Eliptositlerin, ince–uzun, sigar ya da kalem şeklinde olmaları karakteristiktir.

— Retikülosit sayısı, bir kanama yoksa, normaldir. Demir tedavisine başlandıktan 4-5 gün sonra retikülositler artmaya başlar.

— Lökosit sayısı normaldir. Trombosit sayısı normal ya da yüksek olabilir.

— Kemik iliğinde kırmızı dizi hiperplazisi vardır. Çoğalmış olan hücreler olgun eritroblastlardır. Normalden daha ufak görünümde polikromatofil eritroblastlar çoğunluğu oluşturur. Bu hücrelerin sitoplazmaları dar olup düzensiz bir şekilde boya alırlar. Bazen sitoplazma kenarları saçaklıdır. Sitoplazmanın polikromatofilik olmasına karşılık çekirdek, normalde ortokromatofil eritroblastlarda görüldüğü gibi, piknotiktir. Diğer bir deyişle, çekirdek olgunlaşmış, ancak sitoplazma yeteri kadar hemoglobinlenememiştir. Kemik iliğinde demir boyası ile (depo demiri, hemosiderin) ve sideroblastlar gösterilemez.

— Kan demiri düşüktür (< 40 µg/dL). Serum total demir bağlama kapasitesi (TDBK) artmıştır (> 400 µg/dL). Dolayısıyla transferrin satürasyonu azalmış (< % 10) bulunur.

— Depo demirini yansıtan serum ferritin düzeyi (normal değerler: erkekte 17-300 µg/dL, kadında 14-150 µg/dL) son derece düşüktür (< 12 µg/L). Ferritin konsantrasyonu demir eksikliği dışında gebelikte, C vitamini eksikliğinde ve hipotiroidide de azalabilir.

Ferritin düzeyinin yükseldiği durumları da bilmemiz gerekir. Çünkü bazen demir eksikliği ve ferritin düzeyini yükselten başka bir hastalık birlikte bulunabilir ve bu durumda demir eksikliğine karşın ferritin düşük bulunmaz. Demir depolarında artmada (hemosideroz, hemokromatoz), infeksiyon ve inflamasyonda (ferritin bir akut faz reaktanıdır), karaciğer parenkim nekrozlarında ve habasette ferritin konsantrasyonu artar.

Demir eksikliği anemisinin tanı koydurtucu laboratuvar bulgularını özetleyelim: mikrositoz (düşük MCV), serum demirinde azalma, total demir bağlama kapasitesinde artma, transferrin satürasyonunda düşme, serum ferritininde azalma, demir boyası ile kemik iliğinde depo demirinin gösterilememesi.

Ayırıcı Tanı (Diğer Mikrositik Anemiler)

1 – ***Kronik hastalık anemisi***: Kronik infeksiyon, habis tümör, romatoid artrit anemileri genelde normositik olmakla birlikte, bazen mikrositik de olabilirler. Kan demiri düşüktür. Ancak, demir eksikliği anemisinin aksine, TDBK de düşüktür ve kemik iliğinde demir boyaları ile hemosiderinin varlığı gösterilir. Serum ferritin düzeyi normal ya da normalin üzerindedir. Basit bir inceleme olan eritrosit sedimantasyon hızı ayırıcı tanıda yardımcı olur. Birlikte başka bir hastalık söz konusu değilse, demir eksikliği anemisinde, diğer anemilerin aksine sedimantasyon hızlanmaz.

2 – ***Thalassemia minor*** (bkz. hemolitik anemiler): β ve α–thalassemia'nın heterozigot şekilleri mikrositoz nedeniyle demir eksikliği anemisi ile ayırıcı tanıya girer. Demir eksikliğindeki anizositoz burada belirgin değildir (düzgün mikrositoz). Olguların % 90 ında eritrositlerde bazofilik ponktüasyon görülür. Serum demiri ve ferritin normaldir. Hb A_2 tayini kesin tanıyı sağlar. Hb A_2 (normalde % 1-3) β–thalassemia minor'da artmış, demir eksikliğinde ise azalmıştır. Bazen demir eksikliği ile thalassemia taşıyıcılığı bir aradadır. Bu durumda Hb A_2 düzeyi yüksek bulunmaz. Thalassemia minor tanısının konabilmesi için demir tedavisinden sonra Hb A_2 tayini tekrarlanmalıdır.

3 – ***Sideroblastik anemiler***: Seyrek görülen bu anemi grubunda kan demiri artmış, TDBK ise normal ya da azalmıştır. Serum ferritin düzeyi yüksektir. Tanı için kemik iliğinin demir boyaları ile boyanması gerekir (aşağıya bkz).

4 – ***Kurşun zehirlenmesi***: Kurşun *hem* ve globin sentezlerini inhibe ettiği gibi, RNA metabolizmasını da etkiler. Pirimidin 5' nükleotidaz enzimini inhibe ederek denatüre RNA'nın eritrositlerde birikimine yol açar. Bu durumda eritrositlerde bazofilik ponktüasyon görülür. Anemi mikrositik ya da hemolitik tipte olabilir. Serbest eritrosit protoporfirini artmıştır.

Sideroblastik Anemiler

Sideroblastik anemilerde defekt *hem* sentezindedir. Demir var olduğu halde, *hem* sentezinde kullanılamaz. Anemi hipokromik mikrositiktir. Bazen çevre kanında iki ayrı eritrosit popülasyonu görülür: normokromik olanlar ve hipokromik olanlar *(parsiyel hipokromi)*. Normal kemik iliğinde demir boyası (Prusya mavisi reaksiyonu) ile, olgun eritroblastların % 30-50 sinin sitoplazmalarında 1-3 adet küçük mavi granül görülür *(sideroblast)*. Normal sideroblastlarda, *hem* molekülü dışındaki bu demir sitoplazmada ferritin şeklinde bulunur. Sideroblastik anemilerde, sideroblastların sayısı ve içlerindeki demir granüllerinin sayı ve çapları artmıştır. Demir granüllerinin eritroblast çekirdeği etrafında bir halka oluşturmaları karakteristiktir *("ringed" sideroblast)*. Bu patolojik sideroblastlarda demir mitokondrilere oturmuştur.

Sideroblastik anemilerde, kemik iliği eritroid dizi hiperplazisi gösterdiği halde, retikülosit sayısı normaldir (inefektif eritropoez). Bazı olgularda demir, karaciğer, pankreas, kalp ve deri gibi organlarda birikir *(hemosideroz).*

Sideroblastik anemiler şu şekilde sınıflanır

1. *Herediter.* Konjenital bir enzim eksikliğine (delta-aminolevulinik asid sentetaz) bağlıdır. X kromozomuna bağlı resesif kalıtım gösterir. Anemi hipokromik mikrositiktir.

2 - *Akiz.* Bu grup idiyopatik ve sekonder olarak ikiye ayrılır. *İdiyopatik* tip yaşlılarda görülür ve miyelodisplastik sendrom başlığı altına girer (Tip II. "ringed" sideroblastlı refrakter anemi) (bkz. s. 1690). Olguların % 10 u AML ile sonlanır. Akiz tipte anemi genellikle hafif makrositiktir.

Sekonder olanlar tüberküloz tedavisinde (INH, cycloserine), kurşun zehirlenmesinde, alkolizmde ve bazı neoplastik ve inflamatuvar hastalıklarda (ör. mültipl miyelom, romatoid artrit) görülebilir.

Bazı sideroblastik anemi olguları (özellikle herediter olanlar) B_6 vitaminine (piridoksin) ya da bu vitaminin koenzim şekli olan piridoksal fosfat tedavisine yanıt verir.

III - MEGALOBLASTİK MAKROSİTİK ANEMİLER

MCV nin artmış olduğu anemilere makrositik anemiler denir (MCV > 98/fL). MCV ile birlikte MCH de artmıştır. MCHC normaldir: Eskiden, renk indeksine dayanılarak bu gruptaki anemilere "hiperkrom anemiler" denmekte idi. Yanlıştır ve kullanılmamalıdır.

Makrositik anemilerde kemik iliği ya normoblastik, ya da megaloblastik morfolojidedir. Normoblastik makrositik anemiler "anemilerin morfolojik sınıflanması" bölümünde sıralanmıştı (s. 1646). Burada megaloblastik makrositik anemiler anlatılacaktır.

B_{12} vitamini ve folik asid, nükleik asidlerin, özellikle deoksiribonükleik asidin (DNA) sentezi için gereklidir. Bu maddelerin eksikliğinde DNA sentezi bozulur ve kemik iliğinde megaloblastik tipte eritropoez görülür. Bu patolojik eritropoez şu özellikleri taşır:

— Megaloblastik hücreler, normal eritroblastlara göre, gerek sitoplazma, gerek çekirdek bakımından daha büyüktür.

— Çekirdek, olgunlaşamadığından, ince retiküler bir kromatin ağına sahiptir.

— Çekirdek olgunlaşması ile sitoplazma olgunlaşması arasındaki eşzamanlılık (senkronizm) kaybolmuştur. Hemoglobin almış olgun bir sitoplazmanın içinde kromatin yapısı genç bir çekirdek görülür.

— Mitoz şekilleri sıktır.

— Kırmızı dizi hücrelerinin çoğunluğunu gençler (promegaloblast ve bazofil megaloblast) oluşturur (olgunlaşmada duraklama). Olgun eritroblastların ve eritrositlerin sitoplazmalarında DNA artıkları olan *Howell-Jolly cisimcikleri* görülür.

— Megaloblastik bir ilikte lökopoez anomalileri de bulunur: dev çomaklar, ve dev metamiyelositler. Ayrıca nötrofil parçalı çekirdeklerinin lob sayısı artmıştır. "Hipersegmentasyon" diyebilmek için lob sayısı 5den fazla olmalıdır.

— Bazen megakaryosit şekil anomalileri görülebilir.

Megaloblastik anemilerde çevresel kan tablosunda aşağıdaki özellikler saptanır:

— Belirgin bir makrositoz, anizositoz ve poikilositoz. Makrositler genellikle ovaldir *(ovalomakrositoz)*. Eritrositlerde bazofilik ponktüasyon ve Cabot halkaları bulunabilir.

— Lökopeni ve formülde hipersegmante nötrofil parçalıların varlığı.

— Hafif ya da orta derecede trombositopeni.

— Biyokimyasal bulgular: kanda endirekt bilirubin ve laktik dehidrogenaz enzimi yükselir. Sideremi normal ya da yüksektir.

Nadir istisnalar dışında (bazı sideroblastik anemi ve eritrolösemi olguları, hidroksiüre ve sitozin arabinozid gibi DNA sentezini bozan anti-lösemik ilaçlarla tedavi ve herediter orotik asidüri), megaloblastik anemiler ya B_{12} vitamini ya da folik asid eksikliğine bağlıdır.

B_{12} VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

İnsan organizması tarafından sentez edilemeyen B_{12} vitamini besinlerle sağlanır. B_{12} vitamini hayvansal proteinlerde bol miktarda bulunur. Bitkiler de sentez yapamadığından sebzelerde yoktur. Günlük gereksinim 1-2.5 µg dır. Başlıca emilim yeri distal ileumdur. Emilim için *intrensek faktör (İF)* gerekir. İF mide fundusundaki pariyetal hücreler tarafından salgılanan 50,000 molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Genellikle asid salgılanması ile İF salgılanması arasında bir paralellik vardır. B_{12} vitamini önce İF ile birleşerek bir kompleks oluşturur. Bu kompleks ileuma gelir ve burada İF, bağırsak mikrovilluslerinin fırçamsı kenarlarında bulunan spesifik reseptörlere yapışır. Bunu, B_{12} vitamininin kompleksden ayrılarak bağırsak hücresine, sonra da kapiller dolaşıma geçmesi izler. Dolaşımda B_{12} vitamini *transkobalamin* adı verilen taşıyıcı proteinlerle taşınır. Bağırsaktan yeni emilmiş vitamini yakalayan taşıyıcı protein transkobalamin II'dir (TCII). B_{12}-TCII kompleksi hemen karaciğer, kemik iliği ve diğer dokular tarafından tutulur. Daha sonra kanda dolaşan B_{12} vitamininin büyük bir bölümü ise transkobalamin I (TCI) ile taşınır. TCI başlıca granülositlerde sentez edilir.

Organizmada B_{12} vitamini depoları 4 mg kadardır. Bunun yaklaşık yarısı karaciğerde depolanır. Vitamin emiliminin durduğu durumlarda, depolar normal ise, eksiklik belirtileri ancak 3-5 yıl sonra ortaya çıkar.

B_{12} vitamini eksikliğinde, etiyoloji ne olursa olsun, 3 grup klinik belirti gözükür:

1 – Megaloblastik makrositik anemi.

2 – Glossit.

3 – Periferik nöropati ve medulla spinalis'in subakut kombine dejenerasyonu.

B_{12} Vitamini Eksikliği Nedenleri

1 – Besinsel eksiklik

Çok nadirdir. Ancak hiç bir hayvansal protein almayan katı vejetaryenlerde görülür. Vejetaryenlerin çoğu et yememelerine karşın, yumurta yiyip süt içtiklerinden yeteri kadar B_{12} alabilirler. Vejetaryenler dışında, gene nadiren, yoksulluk, ileri yaşlılık ya da psikiyatrik bozukluklara bağlı olarak besinsel B_{12} eksikliği gelişebilir.

2 – Mide ile ilgili emilim bozuklukları (İF eksikliği)

a – Pernisiyöz anemi (aşağıya bkz).

b – Total ve parsiyel gastrektomiden sonra. Ülser ameliyatlarında yapılan subtotal mide rezeksiyonunda İF salgısı devam eder. Ancak subtotal rezeksiyondan sonra demir eksikliği anemisi kolaylıkla oluşabilir. Demir eksikliği anemisinde ise atrofik gastritin gelişmesi seyrek değildir. Subtotal gastrektomili bir kimsede geri kalan fundus ve kardiyada atrofik gastrit yerleşince, İF salgısı da durur ve megaloblastik anemi görülebilir. Midenin tamamının çıkarıldığı hallerde (total gastrektomi) B_{12} emilimi tamamen durur ve 3-5 yıl içinde, depolar boşalarak megaloblastik anemi ortaya çıkar.

c – İF'ün konjenital yokluğu ya da işlev görmeyen İF yapımı (çok nadir, bkz jüvenil pernisiyöz anemi).

3 – İncebağırsaklarla ilgili emilim bozuklukları

a – Jejunum divertikülozu, kör urveler, ileo-kolik fistüller, intestinal darlıklar. Bu durumlarda kolon bakterileri incebağırsaklarda, özellikle pasajın durgun olduğu bölgelere yerleşir ve fazla miktarda B_{12} vitamini kullanırlar.

b – İleum rezeksiyonları ve rejiyonal enterit. Daha önce belirttiğimiz gibi B_{12} vitamini ileumdan emilir.

c – Tropikal sprue. Daha çok folik asid eksikliğine yol açmasına karşın B_{12} emilimi de bozulabilir.

d – Diphyllobothrium latum parazitozu. Finlandiyada sık görülür. Çiğ ya da az pişmiş balıkların yenmesiyle insan organizmasına giren parazit, jejunum ve ileuma yerleşerek besinlerle gelen B_{12} yi kullanır.

e – Konjenital selektif B_{12} vitamini malabsorpsiyonu *(İmerslund – Gräsbeck sendromu).* Altı ay ile 3 yaşları arasındaki çocuklarda görülen nadir bir megaloblastik anemidir. Midede asid ve İF sekresyonu normaldir. Buna karşın B_{12} bağırsaklardan emilemez. Diğer bağırsak absorpsiyon testlerinde bozukluk yoktur. Ayrıca non-spesifik bir proteinüri gözlenir.

f – İlâçlar: Paraaminosalisilik asid (PAS), kolşisin ve neomisin gibi ilâçlar B_{12} vitamini emilimini engelleyebilirler.

4 – *Konjenital transkobalamin II eksikliği* (çok nadir).

Pernisiyöz Anemi (Addison-Biermer Anemisi)

Oto-immün kökenli atrofik gastrit sonucu gelişmiş İF eksikliğine bağlıdır. İF eksikliği nedeniyle B_{12} vitamini incebağırsaklardan emilemez. Patogenezinde genetik faktörler ve oto-immün olaylar rol oynar. Beyaz ırkta, özellikle kuzey Avrupalılarda sıktır. Kadınlarda biraz daha sıktır. Orta ve ileri yaş hastalığıdır. 40 yaşın altında seyrektir. Yaş ilerledikçe ensidans artar. Bir ailenin birden fazla üyesinde görülebilir.

Atrofik gastrit, genetik zemin üzerinde oluşan, mide mukozasına yönelik oto-antikorlarla açıklanmak istenir. Hastaların % 90 ında serumda mide pariyetal hücrelerine karşı antikorlar bulunur. Benzer antikorlar pernisiyöz anemisiz, atrofik gastritli kişilerin % 50 sinde var olduğu halde, normallerde nadiren saptanır. Ayrıca pernisiyöz anemili hastaların yaklaşık % 50 sinin serumunda. atrofik gastritlilerde bulunmayan ikinci bir antikor vardır. İF e karşı olan bu oto-antikor hastaların mide suyunda da bulunur. Öte yandan, her iki tipte antikor, pernisiyöz anemili hastaların yakınlarında, genel popülasyona göre, daha sık görülür. Pernisiyöz anemililerde, diğer bazı oto-immün hastalıkların (miksödem, Hashimoto tiroiditi, vitiligo, Addison hastalığı, hipoparatiroidizm) da sık görülmesi, oto-immün teoriyi destekler. Bütün bunlara ek olarak, kortikosteroid tedavi pernisiyöz anemide B_{12} vitamini emilimini düzeltebilir.

Klinik belirti ve bulgular

— Çoğu kez hastalar mavi gözlüdür. Saçlar erken ağarmıştır.

— Başlangıç sinsidir. Halsizlik, dilde yanma, ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma sık karşılaşılan belirtilerdir. Hastalar gastrointestinal yakınmalar (iştahsızlık, bulantı, ishal), kalp belirtileri (angor pectoris, konjestif kalp yetersizliği) ya da nörolojik bir tablo ile hekimin karşısına çıkabilirler. Pernisiyöz anemililerin öncelikle bir kardiyoloji uzmanına başvurmaları sık gözlediğimiz olaylardandır.

— Deri rengi limon sarısına çalan bir solukluk gösterir. Skleralar subiktteriktir. Gittikçe artan dermansızlığa karşın zayıflama yoktur. Derin anemiye karşın belirgin bir zayıflamanın bulunmaması pernisiyöz anemi için karakteristiktir.

— Dispne, çarpıntı, taşikardi, prekordial ağrı, baş dönmesi, kulak çınlaması sıktır. Kalp büyüyebilir ve üfürümler duyulabilir.

— Başlangıçta dil ağrılı, şiş ve kırmızıdır. Bifteğe benzetilir. Zamanla papillalar silinir.

— Hepatosplenomegali bulunabilir.

— Sinir sistemi bulguları: Medulla spinalisin arka ve yan kordonlarındaki dejeneratif değişikliklere ve periferik nöropatiye bağlıdır. Ekstremitelerde uyuşma ve iğnelenme ilk yakınmalardandır. Muayenede en erken ve en önemli bulgu, alt ekstremitelerde vibrasyon duyusunun (diyapazonla aranır) kaybıdır. Simetrik olması gerekmez. Alt ekstremitelerde ve parmaklarda koordinasyon bozuklukları dikkati çeker. Pozitif Babinski ve Romberg belirtileri, pozisyon duyusu bozuklukları (hasta ayak parmaklarının hangi tarafa itildiğini, hatta hangi parmağına dokunulduğunu belirleyemez), tonüs artışı, reflekslerde artma ya da azalma ve sfinkter kusurları ile karşılaşılabilir. Seyrek de olsa, hafif ya da ağır mental bozukluklar ve optik atrofi gelişebilir. B_{12} eksikliğinde anemi, hatta makrositoz olmadan da nörolojik tablonun gelişebileceği unutulmamalıdır.

Laboratuvar bulguları

— Ağır makrositik anemi (MCV: 100 -140 fL).

— Belirgin poikilositoz ve makroovalositoz. Makrositlerin oval biçimde olması tanı yönünden önemlidir (normoblastik eritropoezli makrositik anemilerde makrositler yuvarlaktır). Polikromazik eritrositler, fragmante eritrositler ve eritrositlerde bazofilik ponktüasyon görülebilir.

— Retikülosit sayısı normalin altındadır.

— Löko-nötropeni. Çekirdekleri çok loblu (hipersegmente) parçalılar. Çekirdeği 5 loblu 3 tane nötrofil parçalı, hatta çekirdeği 6 ya da daha fazla loblu tek bir nötrofil görüldüğünde, megaloblastik anemi olasılığı son derece yüksektir.

— Hafif ya da orta derecede trombositopeni. Nadiren trombositopeni daha ağır olup purpura gelişebilir. Trombositler normalden büyük ve acayip görünümde olabilirler.

— Megaloblastik kemik iliği (s. 1655).

— Mide tübajında histamine yanıt vermeyen aşili.

— Kanda non-konjüge bilirubin ve laktik dehidrogenaz düzeylerinde artış.

Her iki artış da kemik iliğindeki inefektif eritropoez ile ilişkilidir. Diğer bir deyişle, eritroblastların bir bölümü tam olgunlaşamadan ilikte hemolize uğrar.

— Serumda mide pariyetal hücrelerine ve İF e karşı antikorlar (daha önce değinildi).

— Yukardaki klinik ve laboratuvar bulguları ile pernisiyöz anemi tanısına varma güç değildir. Ayrıca serum B12 vitamini düzeyi ölçülebilir (normal: 200-900 ng/L) ve ^{57}Co ile işaretlenmiş B_{12} vitamini ile bağırsaklardan B_{12} emilimi araştırılabilir *(Schilling testi)*. Pratikte tanıyı doğrulayıcı en kolay yöntem, B_{12} vitamini tedavisine alınacak retikülosit yanıtıdır. Minimal etkin doz 1 µg kadar düşük ise de, genellikle klinikte daha yüksek dozlar kullanılır.

Çocuklarda görülen pernisiyöz anemi (jüvenil pernisiyöz anemi)

Nadirdir. İki tipi vardır. Birinci tip erişkinlerdekine benzer. Atrofik gastrit, aşili ve serumda İF e karşı antikorlar vardır. Olguların yarısında birlikte otoimmün bir endokrinopati bulunur.

İkinci tip daha sık görülür. Bu tipte mide mukozası ve mide asid sekresyonu normaldir. Ancak, ya İF salgısı yoktur, ya da var olan İF işlev görmez.

Çocuklarda görülen İmerslund–Gräsbeck sendromu ve konjenital transkobalamin II eksikliğine daha önce değinildi.

FOLİK ASİD EKSİKLİĞİ

"Folat" başlığı altında toplanan bileşiklerden biri olan folik asid nükleoprotein metabolizmasında önemli bir koenzimdir. Folat yönünden en zengin besinler, karaciğer, maya ve başta ıspanak olmak üzere yeşil sebzelerdir. Süt ve ette daha az miktarda bulunur. Normal batı diyeti folattan zengindir (günde 650 µg). Ne var ki, besinlerin pişirilmesi sırasında bunun % 90 ı kaybolur. Günlük folat gereksinimi 50-100 µg'dır. Başlıca emilim yeri incebağırsakların yukarı bölümüdür (duodenum ve jejunum). Erişkinde total vücut folatı 5-10 mg'dır. Dışardan folat alınmadığında, bu depolar ancak 4 ay için yeterlidir. Bu nedenle, gereksinim arttığı ve bunun besinlerle karşılanamadığı durumlarda, folik asid eksikliği hızla gelişir.

Folik asidin biyolojik etkinlik kazanabilmesi için tetrahidrofolata (folinik asid) indirgenmesi gerekir. Bu süreci dihidrofolat redüktaz enzimi katalize eder. Bazı ilâçlar (metotreksat, primetamin, vb.) bu enzimi bloke ederek megaloblastik anemiye yol açarlar.

Folik Asid Eksikliği Nedenleri

1 – Besinsel eksiklik

Besinsel eksiklik sıktır *(nütrisyonel makrositik anemi)*. Az gelişmiş yok-

sul ülkelerde (özellikle tropikal ülkeler) yaygın olduğu gibi, diğer ülkelerde de süt çocuklarında, yaşlılarda, alkoliklerde ve psikiatri hastalarında görülebilir. Kwashiorkor'lu, skorbütlü ve sadece keçi sütü ile beslenen çocuklarda da besinsel folik asid eksikliği tanımlanmıştır.

2 – Emilim bozuklukları (malabsorpsiyon)

a – Tropikal sprue.

b – Çöliyak hastalığı (çocuklarda ve erişkinlerde).

c – Geniş jejunum rezeksiyonlarında, yaygın Crohn hastalığında, Whipple hastalığında ve bağırsak lenfomalarında da folik asid emilimi bozulabilir.

3 – Gebelik

Gebelik boyunca, özellikle son 3 ayda, günlük folat gereksinimi 50 µg'dan 200-800 µg'a çıkar. Gebelikte alınan folatın çoğunluğu fetusa gider. Diyetteki folat miktarı çok düşük olsa bile, fetus anne aleyhine çalışır. Besinsel faktörler (kötü ekonomik koşullar, yeşil sebze yememe gibi alışkanlıklar, gebelik bulantı ve kusmaları) gebelikteki folat eksikliğinin gelişmesine katkıda bulunurlar.

4 – Aşırı kullanım

Hematopezin çok aktif olduğu bazı kan hastalıklarında (kronik hemolitik anemiler, özellikle hemoglobinopatiler, miyeloskleroz) folik asid kullanımı artar. Depoların sınırda olduğu ya da besinsel eksikliklerin araya girdiği durumlarda folik asid eksikliği gelişebilir.

5 – Folik asid antagonisti etki gösteren ilâçlar

a – Antiepileptik ilâçlar (difenilhidantoin ve primidon bileşikleri, fenobarbital) folat emilimini bozarlar.

b – Antimetabolitler. Akut lösemi ve diğer neoplazmaların tedavisinde kullanılan metotreksat bu grubun en önemli ilâcıdır. Metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek folik asidin folinik aside (tetrahidrofolat) dönüşmesini engeller.

c – Malarya ve toksoplazmoz tedavisinde kullanılan primetamin (Daraprim) ile triamterin, pentamidin ve trimetoprim gibi ilâçlar, metotreksat denli olmasa bile, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe etme gücüne sahiptirler.

d – Alkol de çeşitli mekanizmalarla antifolat etkisi gösterir.

Folik Asid Eksikliğinde Klinik ve Laboratuvar

Folik asid eksikliği başlıca 2 grup klinik belirti yaratır:

— Megaloblastik makrositik anemi.

— Glossit.

Ek olarak bulantı, iştahsızlık ve diyare görülebilir. B_{12} vitamini eksikliğinden farklı olarak nörolojik belirtiler yoktur. Ayrıca, B_{12} eksiklikli bir kişiye folik asid verildiğinde, var olan nörolojik belirtilerin daha da şiddetlenebileceği bilinmelidir.

Hematolojik bulgular B_{12} vitamini eksikliği bölümünde belirtilenlerden farklı değildir. Ovalositoz belirgin olmayabilir. Nötrofil parçalılardaki hipersegmantasyon çok önemli bir bulgudur. Ağır bir trombositopeni görülebilir.

Normalde serum folat düzeyi 6-20 µg/L dir. Vücut folat miktarını en doğru şekilde eritrosit folat düzeyinin yansıttığı kabul edilir (normal: 118-450 µg/L). Tedaviyle tanıya ulaşmada etkin en düşük folik asid dozu günde 200 µg dır. Genellikle 5-10 mg/gün verilir.

IV. APLASTİK ANEMİ VE KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİĞİNE BAĞLI DİĞER ANEMİLER

Bu başlık altında topladığımız anemilerde, anemi kemik iliğinin işlev bozukluğuna bağlıdır. Demir, B_{12} vitamini, folik asid gibi hematiniklerle anemi düzeltilemez.

1. Aplastik Anemi (AA)

AA tanısı için çevre kanında pansitopeni ile birlikte, hemopoetik hücrelerden (kırmızı ilik) fakir, yağ dokusu alanlarından (sarı ilik) zengin bir iliğin bulunması gerekir (bkz. s. 1685).

2. Sadece Kırmızı Dizi Aplazisi (SKDA)

Kemik iliğinde, selektif olarak kırmızı dizi hücrelerinin yapımı yetersizdir. Normositik bir aneminin yanında granülosit ve trombosit sayıları normaldir. Retikülosit sayısı düşüktür. İlikte eritroblastlar son derece azalmış ya da tamamen kaybolmuştur *(eritroblastopeni)*. Buna karşılık granülositopoez ve megakaryositopoez normaldir. İlikte lenfositler artmış bulunabilir.

Nedenler:

1. *Herediter (Diamond-Blackfan anemisi).* Yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkar. In utero geçirilen parvovirus B19 infeksiyonu da yeni doğanda eritroblastopeni yapabilir.

2. *Edinsel.* Ya *idiyopatik* ya da *başka hastalıklarla* (timoma, kronik lenfositik lösemi, solid tümörler, SLE ve romatoid artrit gibi oto-immün hastalıklar) birliktedir. Olguların % 30 unda timoma bildirilmiştir. Öte yandan tüm timomaların % 4 inde SKDA ile karşılaşılır. Bazı SKDA olgularının serumlarında kemik iliği kültürlerinde eritropoezi inhibe eden ya da eritropoetine yönelik IgG sınıfından antikorlar saptanır.

AA etiyolojisinde yer alan bazı *ilaçlar* (hidantoin, kloramfenikol) SKDA de yapabilir. Hidantoine bağlı böyle bir olguyu izleme şansına sahip olduk. İlaç kesildikten birkaç gün sonra korkunç bir. retikülositoz ve eritroblastoz gelişerek anemi düzelmeye başladı.

3. Kronik hemolitik anemilerde (konjenital sferositoz, orak hücreli anemi, vb) görülen *geçici eritroblastopenik krizler*. Son yıllarda bu akut eritroblastopenilerin parvovirus B19 infeksiyonuna bağlı olduğu anlaşılmıştır. Parvovirus B19 *erythema infectiosum* adı verilen döküntülü bir çocuk hastalığının (beşinci hastalık) etkenidir. Birdenbire anemi derinleşir, retikülositozun yerini retikülositopeni alır ve kemik iliğinde eritroblastlar kaybolur. Acil transfüzyonu gerektiren bu durum 7-10 gün sürer.

Eritroblastların parvovirus reseptörleri (eritrositlerin P antijeni) taşıdıkları gösterilmiştir. Bazı immun yetmezlikli hastalarda virusa karşı yeterli bir antikor yanıtı verilemediğinden kronik bir SKDA tablosu gelişebilir. İdiyopatik olarak nitelenen bazı SKDA olgularında da benzer bir mekanizma geçerlidir. Bu hastalarda anemi iv Ig tedavisinden sonra düzelir.

3. Miyelodisplastik Sendrom (MDS)

Kemik iliği hücreden zengin olduğu halde, çevrede sitopeniler vardır. Çok önceleri bu tür olgular "zengin ilikli AA" ya da "refrakter anemi" olarak nitelendirilirdi (bkz. s. 1689).

4 – Miyeloftizik Anemiler

"Miyeloftizik anemi" dendiğinde, kemik iliğine yerleşen hastalıklar sonucu oluşan bir anemiyi anlarız. İliği işgal eden hastalıkların başlıcaları şunlardır:

a – Neoplastik kan hastalıkları: lenfomalar, Hodgkin hastalığı, mültipl miyelom, vb.

b – Kanser metastazları: özellikle meme, prostat, tiroid, akciğer ve sürrenal kanserleri.

c – Granülomlu hastalıklar: miliyer tüberküloz, sarkoidoz.

d – Miyeloid metaplazili miyelosklerоz (miyelofibroz) (bkz. s. 1621).

e – Lipozomal depo hastalıkları (nadir): Gaucher hastalığı, Niemann–Pick hastalığı.

f – Osteopetrozis (mermer kemik hastalığı) (çok nadir).

Normositik anemi yanında, çevre kanına kırmızı ve beyaz dizinin genç elemanlarının çıkması karakteristiktir. Lökosit formülünde orto ve polikromatofil eritroblastlara, metamiyelosit, miyelosit gibi genç miyeloid hücrelere rastlanır. Bu nedenle hematolojik tabloya *"löko-eritroblastik anemi"* adı da verilmiştir. Poikilositoz olağandır. Lökosit sayısı düşük, normal ya da yüksek olabilir. Trombositler çoğu kez azalmıştır.

Miyeloftizik aneminin oluşum mekanizması tam açıklığa kavuşmamıştır. Bulguları, yabancı hücrelerin basit bir yer kaplamasına bağlamak yanlıştır. İlik hücrelerinin tam olgunlaşmadan çevre kanına geçtikleri ise bir gerçektir. Kronik inflamasyona yanıt olarak salınan ya da tümör hücrelerinden çıkan bazı sitokinler *(transforming growth factor β, platelet-derived growth factor)* fibroblastları uyararak ilikte fibrozu artırırlar. Kollajen liflerin eritrosit membranını zedeleyerek poikilositoza (gözyaşı damlası şeklinde eritrositoz) yol açtığı düşünülür.

Kanser metastazlarına bağlı miyeloftizik anemilerde genellikle splenomegali olmaz.

V – HEMOLİTİK ANEMİLER

Normal koşullarda eritrositlerin yaşam süresi 90-120 gündür. Bu sürenin kısaldığı, diğer bir deyişle, eritrosit yıkımının arttığı durumlarda *hemolitik anemi*'den söz edilir. Eritrosit yaşam süresinde kısalmanın daima anemi ile sonuçlanmayacağı bilinmelidir. Sağlıklı bir kemik iliği eritrosit yapımını 6-7 kat artırabilecek bir yedek güce sahiptir. Ör. eritrosit yaşam süresinin 30 güne indiği (yıkım 4 kat artmıştır) ve kemik iliği işlevlerinin normal olduğu bir durumda anemi gelişmez *(kompanse hemolitik hastalık)*. Oysa, yaşam süresinin 10 güne indiği bir hemolitik durumda anemi kuraldır.

Hemolizin Laboratuvar Bulguları

Etiyoloji ne olursa olsun, hemolitik anemilerin bazı ortak laboratuvar bulguları vardır.

1 – Hemoglobin yıkımının artması ile ilgili bilirubin metabolizması bulguları

— Kanda konjüge olmamış (indirekt reaksiyon veren) bilirubinde artma.

— İdrarda bilirubin yoktur.

— Ürobilinüri (ürobilinojenüri) görülür.

— Dışkıda sterkobilinojen artar.

2 – Aşırı yıkımı karşılama amacı ile kemik iliğinde eritropoezin hızlanması ile ilgili bulgular

— Retikülositoz.

— Çevre kanı yayma preparatlarında polikromazik boyanan makrositler. Aşırı hemoliz durumlarında çevreye olgun eritroblastlar çıkabilir.

— Kemik iliğinde kırmızı dizi hiperplazisi. Normal kemik iliğinde miyeloid hücre/eritroid hücre oranı 3-4/1 dir. Hemolitik anemilerde bu oran eritroid dizi lehine değişir.

3 – İntravasküler hemoliz bulguları

Çoğu hemolitik anemide, eritrositler dalak ve karaciğerde mononükleer

fagositik sistem hücreleri tarafından ortadan kaldırılır *(ekstravasküler hemoliz)*. Ancak bazı durumlarda eritrosit yıkımı damar içindedir *(intravasküler hemoliz)*. Damar içi hemolizin laboratuvar bulguları şunlardır:

— *Hemoglobinemi ve hemoglobinüri.* İntravasküler hemolizde plazmada serbest hemoglobin çoğalır. Plazmada bulunan ve *haptoglobin* adı verilen bir alfa-globulin hemoglobinin globin'ini bağlar. Hemoglobin-haptoglobin kompleksi mononükleer fagositik sistem tarafından dolaşımdan temizlenir. Haptoglobinler tamamen doyduktan sonra açıkta kalan serbest hemoglobin böbrek glomerüllerinden süzülür ve proksimal tubuluslerde yeniden emilir. Tubuluslerin absorpsiyon kapasitesi aşıldığında, idrarla hemoglobin çıkar *(hemoglobinüri)*. Ağır intravasküler hemolizlerde görülen hemoglobinüri spektroskopik inceleme ya da benzidin reaksiyonu ile ortaya konur.

Hemoglobinüri *hematüri* ve rabdomiyolize bağlı *miyoglobinüri* ile karıştırılmamalıdır. Üçünde de benzidin reaksiyonu pozitivdir. Hematüride taze idrar örneğinde eritrositler görülür. Antikoagülanlı kan örneğinin santrifügasyonundan sonra, hemoglobinürili hastada plazma kırmızımsı-kahverengi renktedir. Oysa miyoglobinüride plazmanın rengi normaldir.

— *Hemosiderinüri.* Tubulusler tarafından emilen hemoglobin, burada katabolize olur ve hem demirinden hemosiderin oluşur. Hemosiderin deskuame epitel hücreleri ile atılır *(hemosiderinüri)*. İdrar sedimentinde Prusya mavisi reaksiyonu ile aranan hemosiderinüri, kronik intravasküler hemolizin önemli bir kanıtıdır.

— *Methemalbüminemi.* Dolaşımdaki serbest hemoglobinin bir kısım *hem*'i albümin ile birleşerek methemalbümin kompleksini oluşturur. Ağır intravasküler hemoliz durumlarında methemalbüminemi görülür.

4 - Diğer hemoliz bulguları

— Serum haptoglobin düzeyinde azalma. Ağır intravasküler ve ekstravasküler hemolizde haptoglobinler azalır ya da tamamen kaybolur. Ancak, serum haptoglobin sentezinin hepatoselüler yetmezlikte de azaldığı, iltihabi olaylarda ise arttığı bilinmelidir.

— Serum LDH düzeyinde artma.

— Eritrosit yaşam süresinde kısalma. ^{51}Cr ile işaretlenmiş eritrositlerle eritrosit yaşam süresinin ölçülmesi pratikte gerekli değildir. Yalnız bazı hemolitik anemilerde, aynı izotopla işaretlenmiş eritrositlerle başlıca yıkım yerini (dalak ya da karaciğer) araştırma, splenektomi endikasyonu yönünden yararlı olabilir.

Hemolitik Anemili Hastaya Yaklaşım

Yukarda sıralanan, çoğu basit, laboratuvar incelemeleri ile hemolitik anemi tanısına kolaylıkla ulaşılır. Bundan sonra sıra, hemoliz nedeninin bulunmasına gelir.

1 – Anamnez

— Hemoliz belirtileri birdenbire mi ortaya çıkmıştır (akut), yoksa uzun bir süredenberi mi vardır (kronik)?

— Hemolitik hastalık doğmalık ya da edinsel midir? Doğmalık hemolitik anemiler yönünden soy geçmiş önem taşır.

— Hasta hangi ilâçları kullanmaktadır (ilâçlara bağlı hemolitik anemiler)? Bakla yemiş midir (favizm)?

2 – Eritrosit morfolojisinin incelenmesi

Özellikle doğmalık hemolitik anemilerde hekimi hemen tanıya götürür: sferositler, eliptositler (ovalositler), hedef hücreleri, orak hücreleri, stomatositler, üçgen ya da miğfer şeklinde fragmante eritrositler, akantositler, eritrositlerde bazofilik ponktüasyon ya da inklüzyon cisimleri, otoaglütinasyon, vb.

3 – Osmotik frajilite deneyi

Eritrositlerin hipotonik tuzlu su solüsyonlarına karşı gösterdikleri direnç ölçülür. Normalde hemoliz % 0.45-0.50 sodyum klorür solüsyonlarında başlar ve % 0.35-0.30 da biter. Sferositler normal eritrositlere göre daha erken ve kolay patlarlar. Konjenital sferositozda ve sferositlerin çoğaldığı bazı edinsel hemolitik anemilerde osmotik frajilite artar. Thalassemia, orak hücre hastalığı ve ağır demir eksikliği anemisinde ise eritrositler normale göre dirençlidirler.

4 – Eritrosit antikorlarının aranması

Eritrosit antikorları doğal ya da immün, soğuk ya da sıcak ve komplet ya da inkomplet olabilirler.

— *Doğal ve immün antikorlar*: A kan grubundan kişilerde bulunan anti–B ve B grubu kişilerde bulunan anti–A antikorları "doğal" (doğal olarak gelişmiş) antikorlara örnektir. Belirli bir uyarı sonucu (kan transfüzyonu, gebelik, oto–immünite) gelişen antikorlara "immün" antikorlar adı verilir. Ör. Rh uyuşmazlığında oluşan anti–D bir immün antikordur.

— *Soğuk ve sıcak antikorlar*: Soğuk antikorlar, in vitro testlerde, düşük ısılarda (0-4°C) yüksek titrede aglütinasyon verirler. Sıcak olanlar maksimum etkiyi vücut ısısında (37°C) gösterirler. Genellikle doğal antikorlar soğuk, immün antikorlar sıcak tiptedir.

— *Komplet ve inkomplet antikorlar*: Serum fizyolojik ortamında eritrositleri aglütine eden antikorlara "komplet", etmeyenlere "inkomplet" denir. Genellikle komplet antikorlar IgM, inkomplet antikorlar IgG sınıfındandır. Anti–A ve anti–B gibi doğal antikorlar ve soğuk aglütininler komplet antikorlara örnektir. İmmün antikorlar genellikle inkomplet antikorlardır.

Eritrositlerin yüzeyinde negatif bir yük bulutu bulunur. İki eritrositi birbi-

rinden uzaklaştıran bu negatif yüke *"zeta potansiyel"* denir. Bir antikorun iki eritrositi yan yana getirebilmesi için zeta potansiyeli yenmesi gerekir. IgM sınıfından olan komplet antikorlar serum fizyolojik ortamında bunu başarırlar. Çünkü IgM pentamer şeklinde büyük bir moleküldür. IgG sınıfından inkomplet antikorlar serum fizyolojik ortamında zeta potansiyeli yenerek iki eritrosit arasında köprü kuramazlar. Ancak, eritrositler papain, bromelin gibi enzimlerle muamele edildiğinde, ya da kolloidal bir ortama konduğunda (% 20-30 luk sığır albuminli ortam), zeta potansiyel zayıflar ve inkomplet antikorlarla aglütinasyon oluşur.

İnkomplet antikorların ortaya konmasında çok kullanılan bir diğer yöntem *Coombs testi*'dir. Bu test için insan gamma globülinlerine karşı tavşandan elde edilmiş antiserum (Coombs serumu, antiglobülin serumu) gereklidir. Coombs testi *direkt* ve *endirekt* olmak üzere iki şekilde yapılır. *Direkt Coombs testi* eritrositlere yapışmış bulunan imkomplet antikorların saptanmasında kullanılır. Yıkanmış eritrosit süspansiyonuna birkaç damla Coombs serumu eklendiğinde aglütinasyon oluşuyorsa, direkt Coombs testi pozitiftir. Oto-immün hemolitik anemilerde direkt Coombs testi pozitiftir.

İndirekt Coombs testinde hasta serumunda bulunan, eritrositlere yapışmamış, serbest inkomplet antikorlar aranır. Burada, hasta serumu O, Rh pozitif normal eritrositlerle inkübe edildikten sonra, eritrositler yıkanır ve direkt Coombs testinde olduğu gibi, Coombs serumu ile muamele edilirler. Anne ile fetus arasındaki Rh uyuşmazlığında, anne kanında dolaşan inkomplet antikorlar indirekt Coombs testi ile gösterilir. Ağır oto-immün hemolitik anemilerde, eritrositlere yapışmış inkomplet antikorlar dışında, serumda serbest inkomplet antikorlar da bulunabilir. Bu tür olgularda hem direkt, hem de indirekt Coombs testi pozitivdir.

5 – Özel incelemeler

Bazı hemolitik anemilerde hemoliz nedeninin anlaşılabilmesi için özel incelemelere başvurulur: anormal hemoglobinlerin araştırılması (Hb F ve Hb A_2 tayini, hemoglobin elektroforezi, oraklaşma testi, inklüzyon cisimcikleri), eritrosit enzimlerinin tayini, paroksismal gece hemoglobinürisinde asid hemoliz ve sükroz testleri, ilaçlara karşı oluşmuş antikorların aranması, vb.

Hemolitik Anemilerin Sınıflandırılması

Eritrosit yaşam süresinin kısalması, ya bizzat eritrositlere *(intrakorpüsküler defekt)*, ya da eritrosit dışı etkenlere *(ekstrakorpüsküler defekt)* bağlıdır. Nadir olarak, intrakorpüsküler defekt taşıyan eritrositler ancak bir dış etkenle karşılaştıklarında, hemolize uğrarlar (Örneğin glükoz-6-fosfat dehidrogenaz, G6PD enzimi eksikliği gösteren kişilerde ilaçlar ya da bakla ile oluşan hemoliz).

A – Eritrosit bozukluklarına bağlı hemolitik anemiler

1 – Eritrosit membranı bozuklukları

— Herediter sferositoz.

— Herediter eliptositoz ve herediter piropoikilositoz.

— Herediter stomatositoz.

— Paroksismal gece hemoglobinürisi (PGH).

2 - Eritrositin iç ortamındaki bozukluklar

— Eritrositlerde enzim eksiklikleri.

— Hemoglobin hastalıkları.

PGH dışında kalan, bu gruptaki bütün hemolitik anemiler doğmalıktır.

B – Eritrosit dışı bozukluklara (çevresel etkenler) bağlı hemolitik anemiler

Bu başlık altındakilerin tümü edinseldir.

1 – Antikorlara bağlı olanlar (immüno-hemolitik anemiler)

— Allo-antikorlara bağlı hemolitik anemiler.

— Oto-antikorlara bağlı hemolitik anemiler (oto-immün hemolitik anemiler).

— İlâçlara bağlı immün hemolitik anemiler.

2 – Mekanik travma sonucu oluşan hemolitik anemiler

— Mikroanjiyopatik hemolitik anemiler.

— Kardiyak hemolitik anemi.

— Yürüme hemoglobinürisi.

3 – Direkt toksik etki sonucu oluşan hemolitik anemiler.

A – ERİTROSİT BOZUKLUKLARINA BAĞLI HEMOLİTİK ANEMİLER

1 – Herediter Sferositoz

Çevre kanında mikrosferositoz, osmotik frajilitede artma, hafif sarılık ve splenomegali ile kendini gösteren herediter bir hemolitik anemidir. Kalıtım otozomal dominandır. İnsidens yaklaşık 1/4,500 dür. Eritrositlerin yüzey alanı ile hacimleri arasındaki oran küçülmüştür. Moleküler anomali hücre zarındaki proteinleri ilgilendirir. Hemen her olguda spektrin eksikliği söz konusudur. Çoğu hastada spektrin'i protein 3'e bağlayan ve "ankrin" adı verilen proteinde azalma ya da bozukluklar vardır. Spektrin'in protein 4.1 ile birleşimi de bozuk olabilir. Hasta eritrositler dalak ortamında yüzey membranlarının bir kısmını daha yitirir ve daha fazla sferositleşirler. Böyle hücreler daha sonra dalak tarafından ortadan kaldırılır. Splenektomiden sonra membran defekti ve hücre morfolojisi devarn ettiği halde anemi düzelir.

Genellikle hekime sarılık ve anemi belirtileri ile başvurulur. Çoğunlukla tanı doğumdan sonra ilk 10 yıl içinde konur. Hafif olgular tanı konmadan ileri yaşlara kadar ulaşabilirler. Sarılık hafiftir. Splenomegali daima bulunur. Yüzde 50 olguda safrakesesinde bilirubin taşları oluşur. Bazen çocuklarda gelişme geriliği, kule kafa tipinde iskelet anomalileri, iki taraflı kronik bacak ülserleri görülebilir. Radiyolojik olarak kafa kemiklerinde, thalassemia'da olduğu gibi, diploe kalınlaşması, dış tabulada incelme ve fırça görünümü saptanabilir.

Belirli bir düzeyde duran anemi, zaman zaman, iki ayrı mekanizma ile derinleşebilir: *hemolitik krizler* ve *aplastik krizler*. Krizler sıklıkla bir infeksiyonu izler. Bazen de ortada hiçbir neden yoktur. Krizler sırasında halsizlik, kusma, titreme, ateş ve karın ağrısı anemi belirtilerine eklenir. Hemolitik krizde sarılık derinleşir, İdrar rengi koyulaşır, retikülositoz artar ve dalak büyür. Parvovirus B19 infeksiyonuna bağlı aplastik krizlerde sarılık artmaz (hatta azalma olabilir), retikülosit sayısı sıfıra kadar inmiştir ve kemik ilğinde kırmızı seri hipoplazisi vardır. Folat eksikliği de aneminin derinleşmesine yol açabilir.

Laboratuvar bulguları: Sferosit normal eritrosite göre daha kalın, ancak biraz daha küçük bir hücredir. MCV normal ya da hafif azalmış, MCHC sıklıkla hafif artmıştır. Boyanmış preparatlarda sferositler küçük, yuvarlak ve daha koyu boyanmış olarak görünürler. Merkezlerinde, normalde görülen soluk alan yoktur. Direkt Coombs testi negativdir. Edinsel immün hemolitik anemilerde de değişik oranda sferosit görülür. Burada direkt Coombs pozitivdir ve aile anamnezi yoktur. Diğer bazı hemolitik anemilerde de (özellikle G6PD eksikliği) az sayıda sferosit bulunabileceği unutulmamalıdır.

Sferositozda osmotik frajilite artmıştır. Ayrıca tam kan 24 saat 37°C de steril koşullarda inkübe edildiğinde osmotik frajilitede artma gözlenir. Otohemoliz testi (48 saat steril koşullarda bekletilen kanda spontan hemoliz) de pozitivdir. İnkübasyondan önce glükoz eklenmesi otohemolizi büyük ölçüde önler.

2 – Herediter Eliptositoz (Ovalositoz)

İnsidens 1/5,000 dir. Otozomal dominan kalıtım gösterir. Eritrosit membranındaki spektrin ve protein 4.1 bozukluklarına bağlıdır. Anemik ve nonanemik şekilleri vardır. Çoğu hasta semptomsuzdur ve tanı boyanmış yayma preparatlar incelenirken rastlantıyla konur. Dalak ancak belirgin hemolizi olanlarda (%10-15) büyür. Hastalık splenektomiye yanıt verir.

Çevre kanında % 25-90 oranında oval, elips ya da çomak şeklinde eritrositler görülür. Kuş, sürüngen ve develerin eritrositleri normalde bu şekildedir.

Herediter piropoikilositoz (nadir) herediter eliptositoz ile bağlantılıdır. Aynı ailede her ikisine de rastlanabilir. Acayip şekillerdeki mikrositik hücreler 44-45°C de parçalanırlar. Oysa normal eritrositler 49°C e kadar dayanıklıdırlar. Genellikle şiddetli bir hemoliz görülür.

3 – Herediter Stomatositoz (nadir)

Hücrelerin bir yüzleri içbükey, diğer yüzleri dışbükeydir. Yayma preparatlarda merkezdeki soluk alan yarık şeklinde görülür. Kalıtım otozomal dominandır. Öte yandan Rh antijenlerini taşımayan eritrositler (Rh_{null}) stomatosit şeklindedir ve yaşam süreleri kısalmıştır.

4 – Paroksismal Gece Hemoglobinürisi (PGH)

Edinsel bir eritrosit membran defektine bağlı klonal kök hücre hastalığıdır. Kronik gidişlidir. Zaman zaman hemoglobinüri ve sürekli hemosiderinüri ile kendini gösterir. Eritrositler komplemanın litik etkisine karşı aşırı duyarlıdırlar. Antikora gerek kalmadan hemolize uğrarlar. Eritrositleri komplemanın litik etkisine karşı koruyan membran proteinlerinden DAF *(decay-accelerating factor, CD55)* ve MIRL *(membrane inhibitor of reactive lysis, CD59)* PGH eritrositlerinde eksiktir. Bu eksikliğin nedeni bu proteinlerin ve daha bir çok membran proteininin tutunduğu glikozilfosfatidil inozitol yapısındaki dayanağın (çapanın) X kromozomundaki PIG-A genindeki defekte bağlı olarak oluşamamasıdır. Bu defekt diğer kan hücreleri için de geçerlidir.

Hastalık en sık 30-40 yaşlarında ortaya çıkar. Başlıca klinik bulgular hemolitik anemi, venöz tromboza eğilim ve kemik iliği yetersizliğidir. Değişik derecede anemiye çoğu kez nötropeni ve trombositopeni eşlik eder (pansitopeni). Hemoliz intravaskülerdir. Hemoglobinüri dönemlerini spontan düzelmeler izler. Bazı olgularda hiç hemoglobinüri görülmeyebilir. Ancak hemosiderinüri olağan bir bulgudur.

Venöz tromboz sıktır (% 40). Özellikle hepatik, portal ve mezenterik venleri ilgilendirir. Budd-Chiari sendromu, konjestif splenomegali ve karın ağrısına yol açabilir.

Hemosiderinüriye bağlı olarak demir eksikliği gelişmediği sürece anemi normositiktir. Son yıllara kadar tanıda asid hemoliz testi (Ham testi) ve sükroz lizis testinden yararlanılırdı. Şimdi akım sitometrisi ile hücre membranındaki CD55 ve CD59 proteinlerindeki eksiklik ölçülebilmektedir. Ancak, doğru yapılması koşuluyla, Ham testi değerini yitirmemiştir.

PGH'lı hastaların %5-10 unda aplastik anemi gelişebildiği gibi, aplastik anemililerin % 25 inde de, iyileşmiş olsalar bile, bir gün PGH ortaya çıkabilir. PGH lılarda miyelodisplastik ve miyeloproliferatif proliferasyonlar da oluşabilir.

5 – Eritrosit Enzimlerindeki Eksikler

a – Embden – Meyerhof Yolu ile İlgili Enzim Eksiklikleri

En sık görülen eritrosit *pirüvat kinaz* eksikliğidir. Kalıtım otozomal resesiftir. Anne ve baba heterozigottur. Heterozigotlardaki enzim düzeyi normalin yarısı kadardır. Bu düzey metabolik fonksiyonlar için yeterli olduğundan he-

terozigotlar semptomsuzdur. Pirüvat kinaz eksikliğinde sferositoz görülmez *(konjenital non-sferositik hemolitik anemi)*. Bazı eritrositlerde küçük dikensi çıkıntılar dikkati çeker. Taze kanla yapılan osmotik frajilite testi, sferositozun aksine, normaldir. 24-48 saatlik inkübasyondan sonra frajilite artar. Steril koşullarda 48 saat bekletilen kanda hemoliz görülür (otohemoliz testi). Herediter sferositozun aksine, glükoz eklenmesi ile otohemoliz düzeltilemez Tanı eritrositlerde enzim ölçümü ile kesinleşir.

b – Heksoz Monofosfat Şantı ile İlgili Enzim Eksiklikleri

Glükoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği dünyada en yaygın olan eritrosit enzim eksikliğidir. İki yüz milyondan fazla kişiyi ilgilendirir. Eritrositlerde membran bütünlüğünün korunabilmesi için glütationun indirgenmiş durumda tutulması gerekir. Bunun için NADPH'ya (indirgenmiş nikotinamid-adenindinükleotidfosfat), NADPH oluşumu için de G6PD enzimine gereksinim vardır. Enzimi eksik olan eritrositler oksitleyici bir strese uğradıklarında (oksidan ilâçların kullanımı) glütationu indirgenmiş durumda tutamaz ve hemolize uğrarlar. Bazı virus ve bakteri infeksiyonları ile metabolik asidoz da hemolizi başlatabilir.

G6PD eksikliği zencilerde ve Doğu Akdeniz ırklarında yaygındır. G6PD'ın çeşitli izoenzimleri tanımlanmıştır. Normal G6PD şekline *"B tipi"* denir. Zencilerin % 20 sinde bulunan *"A + tipi"* enzim işlev yönünden normaldir. Klinik yönden önem taşıyan G6PD enzim tiplerinden biri *"A – tipi"* (Orta Afrika kökenli zencilerde sık), bir diğeri de "Akdeniz tipi"dir. Ülkemizde en sık *"Akdeniz tipi (variantı)"* görülür.

G6PD geni X kromozomunda bulunur. Bundan ötürü kalıtım, hemofililerde olduğu gibidir. Enzim eksikliği gösteren erkekler (hemizigot), geni, taşıyıcı olan (heterozigot) annelerinden alırlar. Heterozigot kadınlarda değişik oranda iki eritrosit popülasyonu bulunur: normal olanlar ve enzim eksikliği gösterenler. Çoğu heterozigot semptomsuzdur. Enzim eksikliği gösteren eritrosit popülasyonunun ağır bastığı heterozigotlar ise erkek hemizigotlara benzerler.

Eritrosit G6PD eksikliği kendini 4 ayrı klinik tablo ile gösterebilir:

— *İlâçlara bağlı akut hemoliz*: İlâcın alınmasından 2-3 gün sonra anemi belirtileri, sarılık ve hemoglobinüri görülür. Hemoglobinüri kısa sürelidir. Retikülositoz başladıktan sonra hemoliz durur. Çünkü genç eritrositlerde enzim aktivitesi yaşlılara göre yüksektir. Oksidan ilâçların başlıcaları şunlardır: malarya ilâçları (primakin, pamakin, klorokin), analjezikler (aspirin, fenasetin, asetanilid), sülfonamidler ve sülfonlar, nitrofuran bileşikleri, K vitamini analogları, naftalin, vb. Oksidan ilâçlarla akut hemolize en sık zencilerde (A – tipi) rastlanır. Hb nin oksidasyonu sonucu eritrositlerde oluşan Heinz cisimleri dalak tarafından ortadan kaldırılır. Böyle eritrositlerin çevrelerinde küçük bir bölüm koparılmış (ısırılmış) gibidir. Parçalanmış eritrositlere, az sayıda

sferosite rastlanabilir. Tanı için enzim aktivitesi retikülositoz bitlikten sonra ölçülmelidir.

— *Favizm.* Akdeniz ve Orta Doğu etnik topluluklarında sıktır (Akdeniz tipi enzim eksikliği). Zencilerde görülmez. Bakla yenmesinden ya da bakla polenlerinin inhalasyonundan sonra intravasküler hemolize bağlı olarak ateş, bulantı, kusma, baş ve bel ağrısı yakınmaları ile birlikte hemoglobinüri gelişir. Baklada *(vicia fava)* oksidan olarak β–glikozid'ler vardır.

— *Kronik non–sferositik tipte hemolitik anemi* (nadir).

— *Neonatal sarılık* (nadir).

c – Nükleotid Metabolizması ile İlgili Enzim Eksiklikleri

Eritrosit *pirimidin 5'–nükleotidaz enzimi eksikliği* otozomal resesif bir kalıtım gösterir. Tanı koydurtucu en önemli laboratuvar bulgusu eritrositlerdeki kaba bazofilik ponktüasyondur. Ülkemizdeki ilk aileler tarafımızdan bildirilmiştir. Splenomegali ve kronik hemoliz bulguları olağandır. Hastalar splenektomiden yararlanmaz.

6 – Hemoglobinopatiler

Hemoglobin (Hb), globin adı verilen bir proteinden ve 4 hem grubundan meydana gelmiştir. Globin kısmında 4 adet (2 çift halinde) polipeptid zinciri vardır. Her bir polipeptid zincirine bir hem grubu tutunur. Erişkinde başlıca 3 Hb tipi vardır:

— *A Hb'i (adült Hb'i)*: 2 α ve 2 β polipeptid zincirinden oluşmuştur ($\alpha_2 \beta_2$). Normal erişkinlerde pratik olarak bütün Hb bu tiptedir (% 96-98).

— *F Hb'i (fetal Hb)*: 2 α ve 2 γ polipeptid zincirinden oluşur ($\alpha_2 \gamma_2$). Fetusda başlıca F Hb'i bulunur. Doğum sırasında % 10-30 oranında A Hb'i ve % 70-90 oranında F Hb'i vardır. Ancak doğumdan sonra F Hb'i hızla azalır. 6 cı aydan sonra da kaybolur. Çocuklarda ve erişkinde total Hb'in % 1 ini aşmaz.

— *A_2 Hb'i*: 2 α ve 2 δ polipeptid zincirinden oluşur ($\alpha_2 \delta_2$). Normal erişkinde çok az miktarda bulunan (total Hb'in % 3 ünden az) bir Hb'dir.

Görüldüğü gibi, her 3 Hb de de bir çift α zinciri vardır. Diğer çift ise Hb den Hb e değişmektedir.

Globini meydana getiren polipeptid zincirlerinin sentez bozuklukları sonucu ortaya çıkan herediter hastalıklar *hemoglobinopatiler* adı altında toplanır. Hemoglobinopatiler *kalitatif* ve *kantitatif* olmak üzere ikiye ayrılır.

a – Kalitatif Hemoglobinopatiler

Polipeptid zincir sentezinde miktar bakımından bir eksiklik yoktur, buna karşılık zincirin yapısında bozukluk vardır. Zincirdeki aminoasid diziliminde normalde bulunması gereken bir aminoasidin yerini başka bir aminoasid almıştır. Örneğin Hb A'nın β zincirindeki glütamik asidin yerini valin aldığında

Hb S, lizin aldığında *Hb C* oluşur. *Anormal hemoglobinler* (Hb S, Hb C, Hb D, Hb E, vb) kalitatif hemoglobinopatiler grubuna girer. İki yüzden fazla anormal Hb ve bunların variyantları tanımlanmıştır. Anormal Hb'lerin adlandırılmasında alfabe harfleri ve ilk kez tanımlandıkları yerin adı kullanılır.

Anormal Hb lerin bir bölümü klinik belirti vermez. Klinik yönden önem taşıyan kalitatif hemoglobinopatiler şunlardır:

Orak hücre sendromları: orak hücreli anemi (SS), orak hücre taşıyıcıları (AS), çift heterozigot durumlar (orak hücre-β thalassemia, orak hücre–C hemoglobin hastalığı gibi).

Durağan olmayan (unstable) Hb ler (konjenital Heinz cisimcikli hemolitik anemiler). İstanbul Hb'i bu gruba girer.

Yüksek oksijen afiniteli hemoglobinler. Bu gruptaki anormal Hb ler (örneğin Hb Chesapeake) kendilerini eritrositoz ile gösterirler.

Klinikte methemoglobinemiye bağlı olarak, siyanozla giden Hb ler *(M hemoglobinler)*.

b – Kantitatif Hemoglobinopatiler

Burada polipeptid zincirlerinin yapım hızında kantitatif bir defekt vardır. α ya da β zincirinin eksik sentezi sonucu, Hb A yeteri kadar oluşamaz. Yapımı azalmış olan zincir, başka bir zincirin aşırı yapımı ile kompanse edilir. *Thalassemia sendromları* kantitatif hemoglobinopatilere örnektir. α zincirinin yapımı eksik ise α–thalassemia'dan, β zincirinin yapımı eksik ise β–thalassemia'dan söz edilir.

— *β–thalassemia*'da klasik olarak Hb F, ya da Hb A_2 artar. Çünkü β zinciri yeteri kadar yapılamadığından ya F Hb'nin γ zincirlerinin, ya da A_2 Hb nin δ zincirlerinin sentezi artmıştır.

— α–thalassemia'da ise yeteri kadar α zinciri yapılamadığından Hb A, F ve A_2 artamaz. Aşırı β zinciri yapımı sonucu Hb H (β_4), ya da aşırı γ zinciri yapımı sonucu Hb Barts (γ_4) oluşur.

Anormal Hb lerle thalassemia'ların kombine şekilleri de tanımlanmıştır. Bu durumlarda hasta, ebeveynin birinden anormal Hb, diğerinden de thalassemia genini alır (örneğin orak hücre–thalassemia hastalığı).

Ülkemizde sık görülen Hb hastalıkları orak hücreli anemi (Hb SS), β–thalassemia'lar ya da bunların kombine şekilleridir.

Orak Hücreli Anemi

Orak hücre (Hb S) geni zencilerde sıktır. Türklerde de görülebilir. Hb S de, Hb A nın β zincirinde, altıncı sıradaki glütamik asidin yerini valin almıştır. Bu küçücük anomali düşük pO_2 düzeylerinde ve özelikle düşük pH'da, Hb S in uzun çubukçuklar şeklinde kristalleşmesine yol açar. Kristaller eritrositin orak biçimini almasına neden olur. Sonuçta kan viskozitesi artar, küçük da-

marlarda kan akımı yavaşlar ya da tıkanır. Öte yandan, orak hücrelerin mekanik frajiliteleri artmıştır. Kolaylıkla hemolize uğrarlar. Özetle, oraklaşmanın klinik sonuçları tromboz ve hemolizdir.

İn vivo oraklaşma oranı in vitro da gösterilebilir. Lam ile lamel arasında oksijensiz bırakılan eritrositler (bunun için lamelin çevresi parafinle kapatılır) bir süre sonra orak biçimini alırlar. İndirgeyici bir madde olan sodyum metabisülfit kullanılarak da oraklaşma ortaya konabilir.

Orak hücreli anemide Hb S geninin homozigot durumu söz konusudur (SS). Heterozigotlara *Hb S taşıyıcıları (AS)* adı verilir. Hb S genini taşıyanlarda plasmodium falciparum infeksiyonuna karşı doğal bir direnç vardır.

Heterozigotlarda genellikle klinik belirti yoktur. Yalnız izostenüri, ağrısız hematüri ve çok ağır hipoksik durumlarda dalak infarktüsleri görülebilir. Böbrek konsantrasyon yeteneğinin azalması, medulla dolaşımındaki hiperviskoziteye, hematüriler de medulla infarktüslerine bağlıdır.

Orak hücreli anemide, hemolize bağlı belirti ve bulgular *(hemolitik krizler)* dışında, zaman zaman şiddetli eklem ve kemik ağrıları, perforasyonu andıran karın ağrıları *(ağrılı krizler)*, trombotik olaylar ve bunlara bağlı organ işlev bozuklukları, gelişme geriliği, infeksiyonlara eğilim ve eritropoezin durduğu *aplastik krizler* (parvovirus B19 infeksiyonu) gibi zengin bir semptomatoloji bulunur.

Ağrılı krizler damar tıkanmalarına bağlıdır. Özellikle karın, göğüs, eklem ve kemikleri tutar. Akut batın sendromunu taklit eden karın ağrıları, plöreziyi hatırlatan yan ağrıları, akut artrittekinden farksız eklem ağrıları sıktır. Ağrılı krizlerin gelişmesini kolaylaştıran faktörler infeksiyon, gebelik, soğuk, dezhidrasyon, psişik stres ve cerrahidir.

Hastalarda zamanla şu organ bozuklukları yerleşebilir: kalpte büyüme, üfürümler, kalp yetersizliği, tromboz ya da infeksiyona bağlı akciğer bulguları, pülmoner hipertansiyon, safra taşları, izostenüri, hematüri, priapizm, tekrarlayan dalak infarktüsleri sonucu dalağın küçülmesi *(otosplenektomi)*, kemik iliği hiperplazisine bağlı radiyolojik kemik değişiklikleri, femur ya da humerus başının aseptik nekrozları, kemik infarktüslerinin infekte olması sonucu osteomiyelit (özellikle salmonella), el–ayak sendromu (daktilit), göz belirtileri, nörolojik belirtiler, ayak bileklerinde kronik deri ülserleri.

Laboratuvar bulguları: Anemi normositiktir. Boyanmış yayma preparatlarda target hücreleri, bazen orak hücreler, hipospleniz durumunda eritrositlerde Howell–Jolly cisimcikleri görülür. İn vitro oraklaşma testi ve Hb elektroforezinde Hb S in gösterilmesiyle tanı kesinlik kazanır. Koriyon villuslarının ya da amnios sıvısı hücrelerinin DNA sı incelenerek antenatal tanı olanağı vardır.

β-Thalassemia'lar

β-thalassemia geni başlıca Akdeniz ülkelerinde (İtalya, Yunanistan, Türkiye), Orta Doğu, Hindistan ve Uzak Doğuda yaygındır. Genin homozigot durumunda *β-thalassemia major'dan (Cooley anemisi)*, heterozigot durumunda *β-thalassemia minor*'dan sözedilir.

a – *β–Thalassemia Major (Cooley Anemisi)*

İlk yaştan itibaren anemik olan çocukta en önemli bulgu splenomegalidir. Dalak kasığa kadar büyümüş olabilir. Çoğu kez karaciğer de büyüktür. Gelişme geriliği belirgindir. Püberte gecikir. Demir ve melanin oturmasına bağlı olarak deri kirli sarı renktedir. Kemik iliğinin aşırı hiperplazisi iskelet değişikliklerine yol açar. Yüz mongoloiddir (elmacık kemikleri belirgin, burun kökü çökük). Kafatası radiyografisinde diploede genişleme, trabekül çizgilerinde dikeyleşme (fırça görünümünde kafatası) dikkati çeker. Uzun kemiklerde medulla genişlemiş, korteks incelmiştir. Kalpte büyüme olağandır. Konjestif kalp yetersizliği gelişebilir.

Globin zincir sentezindeki dengesizlik, yeteri kadar β zincirinin yapılamaması ile kendini gösterir. α zincir sentezindeki göreceli fazlalık, γ zincir yapımı ile kompanse edilmek istenir. γ zincirleri aşırı miktardaki α zincirleri ile birleşerek Hb F i oluştururlar. Geride serbest kalan α zincirleri ise, kemik iliğindeki eritroblastlarda inklüzyon cisimcikleri şeklinde çökerler. Bu şekildeki eritroblastlar ilikte, daha dolaşıma çıkmadan, makrofajlar tarafından yok edilir *(inefektif eritropoez)*. Dolaşıma geçen hücrelerin yaşam süreleri normalden kısadır. Özetle, hem intramedüller, hem de ekstramedüller hemoliz söz konusudur. Bu aşırı hemolizi karşılama amacı ile eritropoez son derece hızlanır ve buna bağlı olarak bağırsaklardan demir emilimi artar. Sık kan transfüzyonları ile organizmaya durmadan demir girer. İşte bu nedenlerle, β–thalassemia major'da zamanla hemosideroz gelişir. Hemosideroz karaciğer, pankreas ve kalp gibi organların işlevlerini bozar.

Anemi mikrositiktir. Eritrositlerin kalınlıkları azalmıştır. Normalden daha yassı olan bu hücrelere *leptosit* denir. Bazı eritrositlerde hemoglobin merkezde ve çevrede toplanmış görünür. Aradaki kısım soluk boyanır. Bu morfolojideki eritrositler hedef tahtalarını ya da Meksika şapkalarını hatırlatır *(hedef hücreleri, target hücreleri)*. Belirgin bir poikilositoz, anizositoz ve polikromazi, eritrositlerde bazofilik ponktüasyon vardır. Çevrede olgun eritroblastlar görülebilir. Splenektomiden sonra eritroblastoz daha da belirginleşir. Target hücreleri osmotik frajilite testinde hipotonik tuzlu suya direnç gösterirler. Distile suda bile erimeyen hücreler vardır. Kan demiri yüksek, serum total demir bağlama kapasitesi doymuş durumdadır.

Hb incelemelerinde Hb A azalmış, Hb F artmış bulunur. Hb F sıklıkla total Hb in % 60-90'ını oluşturur. Hb A_2 düzeylerinde önemli bir değişiklik olmaz.

Modern tedavi yöntemlerinin (hipertransfüzyon, demir kelatörleri, kemik

iliği nakli) uygulanmadığı yıllarda, hastalar eriskin yaşlarına ulaşamazdı. Ancak, hastalığın daha hafif klinik belirtilerle giden genetik alt tipleri *(β-thalassemia intermedia)* tanımlanmıştır. Orak hücreli anemidekine benzer şekilde antenatal tanı olanağı vardır.

b – β–Thalassemia Minor (β–Thalassemia Taşıyıcılığı)

β thalassemia'nın heterozigot şeklidir. Hafif anemi dışında bir bulgu yoktur. Eritrosit sayısı normal ya da normalin üzerindedir. Ancak Hb değeri düşüktür. Anemi mikrositik tiptedir ve mikrositoz belirgindir (MCV < 70 fL). Az sayıda hedef hücresine rastlanabilir. Dikkatle arandığında, çoğu kez eritrositlerde bazofilik ponktüasyon görülür. Retikülosit sayısı normaldir. Hastalarda demir eksikliği gelişmediği sürece, serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi normal sınırlardadır. Hb elektroforezinde A + A_2 Hb leri saptanır. Kantitatif tayinde, HbA_2 normalin (< % 3) iki katına kadar artmış bulunur. Hb F hafif artabilir. Diğer mikrositik anemilerden demir eksikliği anemisi ve sideroblastik anemilerde Hb A_2 normalin altındadır. β-thalassemia minor'lu bir kişide, birlikte demir eksikliği de varsa, Hb A_2 normal bulunabilir. Bu durumda önce demir tedavisi yapılmalı, sonra Hb A_2 ölçülmelidir.

Ülkemiz genelinde β-thalassemia taşıyıcılığı % 2-2.5 dur. Bazı bölgelerimizde (Akdeniz, Ege, Trakya) ve Kuzey Kıbrısda bu oran çok daha yüksektir. İki taşıyıcının birleşmesinden % 25 olasılıkla hasta (β-thalassemia major) bir çocuk dünyaya gelebilir. Henüz ülkemizde evlenmeden önce taşıyıcılığın araştırılması yasal olarak zorunlu değildir.

α-Thalassemialar

Her kromozomda 2 lokus olmak üzere toplam 4 α lokusu vardır. Bir lokusun yokluğu (deletion) ya da mütasyonunda eritropoez normaldir (–α/αα, sessiz taşıyıcı). İki lokusun eksikliği ya da mütasyonunda (–α/–α) ya da (– –/αα) hafif anemi ve mikrositoz görülür (alfa-thalassemia taşıyıcılığı). 3 lokus eksik olduğunda (– –/–α) ortaya Hb H (β_4) çıkar. Çocuklukta, ancak hafif olgularda, erişkin yaşlarında hemolitik anemi ve splenomegali saptanır. Retikülositler artmıştır. Retikülosit boyaları ile eritrositlerde inklüzyon cisimlerinin oluşması karakteristiktir. Tüm alfa lokuslarının deletion ya da mütasyonu (– – / – –) (Hb Barts, γ_4) intrauterin ya da doğumdan hemen sonra ölüm ile sonlanır *(hydrops fetalis)*.

B – ERİTROSİT DIŞI BOZUKLUKLARA BAĞLI HEMOLİTİK ANEMİLER

1 – Allo–Antikorlara Bağlı Hemolitik Anemiler

Kan grubu uyuşmazlıklarına bağlı hemolitik transfüzyon reaksiyonları ve yeni doğanın hemolitik hastalığında eritrositleri allo–antikorlar hemolize eder.

a – Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

ABO sistemindeki uyuşmazlıklar sonucu ağır ve tehlikeli hemolizler görü-

lür. Transfüzyon devam ederken birden ortaya çıkan şiddetli bel ağrısı, titreme ve ateş karşısında transfüzyona derhal son verilmelidir. Hemoglobinüri, şok, akut böbrek yetersizliği ve tüketim koagülopatisine bağlı hemorajik diyatez gelişebilir. ABO sistemindeki uyuşmazlıklarda genellikle vericinin eritrositleri alıcının izohemaglütininleri (anti-A, anti-B) tarafından yıkılır. Daha önce duyarlaşmış kişilerde, Rh antijenlerine ya da Lutheran, Kell, Duffy gibi minor antijenlere karşı gelişmiş allo-antikorlarla da hemoliz görülebilir.

b – Eritroblastozis Fetalis (Yeni Doğanın Hemolitik Hastalığı)

Anne ile fetus arasındaki eritrosit antijen uyuşmazlıklarına bağlıdır. En önemlisi Rh immünizasyonudur. Annenin Rh negativ, fetusun Rh pozitiv olduğu durumlarda görülür. Anne genellikle birinci gebelik sırasında Rh pozitiv eritrositlerle duyarlaşır. Daha sonraki gebeliklerde fetus Rh pozitiv ise, annenin yapacağı antikorlar plasentayı geçerek fetal eritrositlerin yıkımına yol açar. Ölü doğmayan çocuklarda hemolitik anemi bulguları (endirekt bilirubinde artma, retikülositoz ve çevre kanında eritroblastoz) vardır. Kordon kanı eritrositleri ile yapılan direkt Coombs testi pozitivdir. Anne serumundaki inkomplet antikorlar indirekt Coombs testi ile ortaya konur.

2 – Oto-İmmün Hemolitik Anemiler

Bu başlık altında toplanan hastalıklarda hemoliz, oto-antikorların eritrositleri kaplaması ve bu kaplanmış eritrositlerin mononükleer fagositler tarafından yıkılması sonucu oluşur. Direkt Coombs testi çoğu kez pozitivdir. Etki gösterdikleri optimal ısı derecesine göre, antikorlar ve dolayısıyla oto-immün hemolitik anemiler iki tipe ayrılır.

a – Sıcak Tipte Olanlar

Antikorların eritrositlerle birleştiği optimal ısı 37 C dir. Genellikle IgG sınıfındandırlar. Bazen eritrositlerin yüzeyinde kompleman komponentleri bulunur. Bu nedenle, direkt Coombs testi yapılırken, hem Ig'lere, hem de komplemana yönelik (anti-C3) antiserumlar kullanılmalıdır. Sıcak tipte antikorlar aşağıdaki durumlarda görülür:

— *İdiyopatik*: her yaşta görülebilir. Kadınlarda daha sıktır. Akut ya da kronik bir gidiş gösterebilir. Dalak sıklıkla büyümüştür. Çevre kanında değişik derecede sferositoz vardır.

— *İlâçlara bağlı*: uzun süre kullanılan bazı ilâçlar direkt Coombs testini pozitifleştirebilir ve bazan anemiye yol açabilir. Bu ilâçların en iyi bilineni alfa-metildopa'dır.

— *Sekonder*: lenfoproliferatif hastalıklarda (kronik lenfositik lösemi, lenfomalar), sistemik lupus eritematozusda ve çeşitli durumlarda (romatoid artrit, kronik aktif hepatit, sarkoidoz, karsinomalar, over kistleri, solid tümörler) görülebilir.

b – Soğuk Tipte Olanlar

Antikorların eritrositlerle birleştiği optimal ısı + 4C dir. Soğuk antikorların komplet antikor tabiatında ve IgM sınıfından olduklarını *(soğuk aglütininler)* daha önce belirtmiştik. Bazı soğuk aglütininlerin termik amplitüdü oldukça geniştir. Deri ısısının 28-30 C ye indiği durumlarda hemoliz başlar. Ayrıca soğuğa maruz uç kısımlarda (kulaklar, burun, el ve ayak parmakları) Raynaud fenomeni tipinde dolaşım bozuklukları, hatta gangrenler görülebilir. Kronik olgularda hastalar yaz ayları rahat, kışın ise semptomludur (hemolitik anemi, Raynaud fenomeni). Soğuk tipte antikorlar aşağıdaki durumlarda belirir:

— *Kronik idiyopatik soğuk hemaglütinin hastalığı*: nadirdir, ileri yaşlarda görülür. Serumda soğuk aglütinin titresi son derece yüksektir. Antikor genellikle anti-I özgüllüğündedir. Direkt Coombs testi yalnız C3 e karşı antiserumlarla pozitivdir. Bir kısım olguda ileri evrelerde habis lenfoma gelişir.

— *Akut infeksiyonlar*: Mycoplasma pneumoniae'ye bağlı primer atipik pnömoni ve daha nadir olarak infeksiyöz mononükleozdan sonra görülür.

— *Lenfoproliferatif hastalıklar* (Hodgkin dışı lenfomalar).

— *Paroksismal soğuk hemoglobinürisi*: oldukça nadirdir. Eski literatüre göre akiz ya da konjenital sifilizde görülür. Bugün için ya idiyopatiktir, ya da bir virus infeksiyonunu (kabakulak, kızamık, su çiçeği) izler. Soğuğa maruz kalındıktan birkaç dakika sonra ateş, bacak ve karın ağrıları belirir ve hemoglobinüri ile birlikte akut bir hemolitik anemi gelişir. Hasta serumunda soğuk hemolizinler *(Donath–Landsteiner antikoru)* saptanır. Bifazik bir antikordur. IgG sınıfındandır. Anti–P özgüllüğü gösterir. İn vitro testte, antikor eritrositle soğukta birleşir, ancak kompleman aracılığı ile hemoliz 37C de olur. Direkt Coombs testi kompleman tipinde pozitivdir.

3 – İlâçlara Bağlı Hemolitik Anemiler

İlâçlar çeşitli mekanizmalarla hemoliz yapabilir.

a – Düzenli bir şekilde, her kullananda hemoliz yapan ilâç ve kimyasal maddeler: eskiden polisitemia vera tedavisinde kullanılan fenilhidrazin ve asetilfenilhidrazin, naftalin, sülfonlar, fenasetin ve asetanilid (yüksek dozlarda).

b – G6PD enzimi eksikliği gösteren eritrositlerde hemoliz yapan oksidan ilâçlar (daha önce anlatıldı).

c – Eritrositlerin antijenisitesini değiştirerek bu eritrositlere karşı otoantikorların yapımına yol açanlar: alfa-metildopa, mefenamik asid, flufenamik asid ve l-dopa (direkt Coombs testi pozitiv).

d – İmmün nötropeni ve trombositopenilerdekine benzer bir aşırı duyarlık mekanizması ile hemoliz yapanlar: stibofen, kinin, kinidin, PAS, penisilin ve

bazı sefalosporinler, sülfonamidler (hasta serumunda sorumlu ilâçla in vitro reaksiyona giren antikorlar bulunur).

4 – Mikroanjiyopatik Hemolitik Anemiler (Mikrovasküler Hemoliz)

Arteriol, kapiller, venül gibi küçük damar lezyonları (mikrodolaşımda fibrin ve trombosit oturması, hiyalen trombüsler ve damar duvarında değişik derecede fibrinoid nekroz) gösteren bazı hastalıklarda eritrosit şekil bozuklukları ile birlikte hemoliz delilleri görülür. Bir kısmında trombositopeni de vardır. Eritrositlerde fragmentasyon, üçgen ya da miğfer biçiminde eritrositler, küçük eritrosit parçaları *(şistosit)* yayma preparatlarda dikkati çeker. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, seyrek olmayarak yaygın damar içi pıhtılaşmasının sonucudur. Tamamen tıkanmamış küçük damarlardan geçen eritrositler bu damarlara oturmuş fibrin liflerine takılarak zedelenirler.

Mikroanjiyopatik hemolitik aneminin görülebileceği hastalıklar:

— Hemolitik üremik sendrom.

— Trombotik trombositopenik purpura.

— Özellikle müsin salgılayan yaygın metastazlı tümörler.

— Ağır ve ilerleyici habis hipertansiyon ve eklampsi.

— Dev kavernöz hemanjioma *(Kasabach-Merritt sendromu).*

5 – Kardiyak Hemolitik Anemi (Makrovasküler Hemoliz)

Kalp cerrahisindeki büyük ilerlemelerle birlikte görülmeye başlamıştır. Aort ya da mitral protez kapaklarının takılmasını ya da septal defektlerin prostetik yamalarla onarılmasını izler. Regürjite olan kanın endotelle örtülmemiş plastik materyele çarpması sonucu eritrositlerin zedelendiği kabul edilir. Anemi yanında hemoglobinüri ve hemosiderinüri bulunur. Travmaya uğramış eritrositler mikroanjiyopatik hemolitik anemidekine benzer şekil değişiklikleri gösterir. İleri derecede kalsifiye valvülopatilerde de (örneğin aort stenozu) benzer bir tablo gözlenebilir.

6 – Yürüme Hemoglobinürisi

Genç erkeklerde, sert yüzeylerde uzun koşu ya da yürüyüşlerden sonra görülür. Ayak tabanları sıcak ve ağrılıdır. Bulantı, karın, bel ve bacak ağrıları bulunabilir. Hemoglobinüri gelişir. Hemoliz mekanızması tamamen mekaniktir. Karatecilerde (el egzersizlerinden sonra) ve bongo çalanlarda benzer bir hemoliz tanımlanmıştır.

7 – Direkt Toksik Etki Sonucu Oluşan Hemolitik Anemiler

— Sıtma parazitleri.

— Bakteri sepsisleri: özellikle clostridium perfringens sepsisi.

— Yılan ve örümcek sokmaları.
— Bakır toksisitesi: Wilson hastalığındaki hemolitik krizler.
— Ağır yanıklar.

VI – ÇEŞİTLİ SEMPTOMATİK (SEKONDER) ANEMİLER

1 - Kronik infeksiyon (Kronik Hastalık) Anemisi

Subakut ve akut infektif endokardit, akut romatizma, tüberküloz, brüselloz, osteomiyelit, idrar yolu infeksiyonları, akciğer absesi. ampiyem gibi kronik infeksiyonlarda hafif ya da orta derecede ve genellikle normokromik normositik bir anemi bulunur. Bazen, özellikle uzun süren olgularda, bu anemi hafif hipokromik ve mikrositik bir karakter alabilir. Kronik infeksiyon anemisinin patogenezi kesinlikle bilinmez. ^{51}Cr ile işaretlenmiş eritrositlerle yapılan eritrosit yaşam süresi incelemeleri hafif bir hemolitik komponentin varlığını gösterir. Çok daha önemli olan eritropoezdeki bozukluktur. Kemik iliği eritropoetik uyarılara yeteri kadar yanıt veremediği gibi, retiküloendotelyal sistemden kemik iliğine demir akışı da bozulmuştur. Hem serum demiri, hem de serum total demir bağlama kapasitesi düşüktür. Buna karşılık, kemik iliği dahil, retiküloendotelyal sistem demiri normal ya da artmış durumdadır. Serum ferritin düzeyi yüksektir. Hastalar demir tedavisinden yararlanmaz.

2 – Kronik Böbrek Yetersizliği Anemisi

Kronik üremide anemi hemen hemen kuraldır. Genellikle böbrek yetersizliğinin ağırlığı ile aneminin derinliği arasında bir paralelizm vardır. Anemi normokromik normositiktir. Bazen hafif mikrositik olabilir. İlerlemiş olgularda karakteristik sayılabilecek eritrosit morfolojisi değişiklikleri vardır; yarım ay, üçgen şeklinde, deforme eritrositler, yüzeylerinde dikensi çıkıntılar taşıyan eritrositler *(burr cells)* gibi. Eritropoezde depresyon ve eritrosit yıkımında artma aneminin oluşumunda rol oynayan iki önemli mekanizmadır. Plazma eritropoetin düzeyi düşüktür. Hasta böbreklerden yeteri kadar eritropoetin salınamaz. Eritrosit ömrünü kısaltan etkenin ekstrakorpüsküler olduğu gösterilmiştir. İnfeksiyon (kronik piyelonefrit) ve kanamalar da aneminin gelişmesine katkıda bulunur.

Etiyolojinin bulunamadığı normositik normokromik anemi olgularında kan üresine mutlaka bakılmalıdır.

3 – Habis Tümörlerde Anemi

Kemik iliğine metastaz yapmış tümörlerde görülen löko-eritroblastik anemiye *(miyeloftizik anemi)* daha önce değinildi. Lökoeritroblastik aneminin oluşum mekanizması karanlıktır. Anemi, tümör dokusunun kırmızı iliğin ye-

rini alması gibi basit, anatomik bir nedenle açıklanamaz. Herhalde tümör hücreleri hemopoezi sitokinlerle etkilemektedir. Ayrıca eritrosit dışı hemolitik bir komponent de söz konusudur. Tanı kemik iliğinde tümör hücrelerinin görülmesiyle konur.

Habis tümör anemisi patogenezinde rol oynayan diğer faktörler arasında kanama, infeksiyon ve beslenme bozuklukları sayılabilir. Nadir de olsa, yaygın metastazlı tümörlerde (prostat kanseri, müsin salgılayan adenokarsinomlar) yaygın damar içi pıhtılaşması ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi gelişebilir. Gene nadir olarak bazı kanserlerde oto-immün hemolitik anemi bildirilmiştir.

Bazen metastazlı tümörlerde anemiyi açıklayıcı bir neden bulunamaz. Bu olgularda kronik infeksiyon anemilerinde görülen biokimyasal bulgular vardır: hiposideremi ve serum total demir bağlama kapasitesinde azalma.

Tedavi amacıyla uygulanan radiyoterapi ve kemoterapinin de anemiye yol açabileceği unutulmamalıdır.

4 – Kollajen Doku Hastalıklarında Anemi

Kollajen doku hastalıklarında (romatoid artrit, SLE, poliarteritis nodoza, temporal arterit, vb.) anemi sıktır. Romatoid artritte anemi genellikle normositik, bazen hafif ya da orta derecede mikrositiktir. Romatoid artrit anemisi de "kronik hastalık anemileri" bölümünde belirttiğimiz özellikleri taşır. SLE olgularının % 75 inde genellikle normositik bir anemi görülür. Bazen oto-immün hemolitik anemi gelişir. Yaşlı bir hastada nedeni açıklanamayan ateş, yüksek sedimantasyon ve normositik anemi karşısında ön tanı listesine temporal arterit (polimiyaljia romatika) konmalıdır.

5 – Endokrin Hormon Eksikliklerinde Anemi

Erkeklerde kastrasyon ya da östrojen verilmesi Hb i % 2g kadar azaltır. Miksödem, hipogonadizm, panhipopitüitarizm ve Addison hastalığında anemi olağandır. Miksödemde anemi hafif makrositik olabilir. Addison hastalığında, plazma hacminin azalmasına bağlı hemokonsantrasyon anemiyi maskeleyebilir.

6 – Kronik Karaciğer Hastalığında Anemi

Karaciğer sirozunda anemi çeşitli faktörlere bağlıdır: eritrosit yıkımında hızlanma, eritrosit yapımında azalma, folik asid eksikliği, kan kaybı, demir eksikliği, hipersplenizm, alkolün eritropoez üzerindeki direkt toksik etkisi, plazma hacminin artmasına bağlı hemodilüsyon. Nadir olarak, ağır sirozlu hastalarda ciddi bir hemolitik anemi gelişir. Eritrositlerde dikensi çıkıntıların bulunması karakteristiktir (*"spur cells", mahmuz hücreleri*). Bu hücrelerin membranında total fosfolipid miktarı normal olduğu halde, kolesterol çok

artmıştır. Normal eritrositlerin hasta serumunda enkübe edilmesi ile aynı anomaliler meydana getirilebilir. Benzer morfolojide eritrositler *(akantosit)* abetalipoproteinemide de görülür. Karaciğer hastalarında, nadir de olsa, oto-immün hemolitik anemi bildirilmiştir.

ÖZET

ANEMİLER

I – Kan kaybına bağlı anemiler
- 1 – Akut posthemorajik anemi
- 2 – Kronik kanama anemisi

II – Hipokromik mikrositik anemiler
- 1 – Demir eksikliği anemisi
  - Kronik kan kaybı
  - Diyette demir eksikliği
  - Emilim bozukluğu
  - Demir gereksiniminin artması
  - Nadir nedenler
- 2 – Kronik hastalık anemileri (bazen)
- 3 – Thalassemia minor
- 4 – Sideroblastik anemiler
- 5 – Kurşun zehirlenmesi

III – Megaloblastik makrositik anemiler
- 1 – B_{12} vitamini eksikliği
  - Pernisiyöz anemi
  - Gastrektomiler
  - İncebağırsak hastalıkları
  - Diğerleri
- 2 – Folik asid eksikliği
  - Besinsel eksiklik
  - Emilim bozuklukları
  - Gebelik
  - Aşırı kullanım
  - İlâçlar

IV – Aplastik anemi ve kemik iliği yetersizliğine bağlı diğer anemiler
- 1 – Aplastik anemi
- 2 – Sadece kırmızı dizi aplazisi
- 3 – Miyelodisplastik sendrom
- 4 – Miyeloftizik anemiler

V – Hemolitik anemiler
- 1 – Eritrosit bozuklukları
  - Herediter sferositoz
  - Herediter eliptositoz-piropoikilositoz
  - Herediter stomatositoz
  - Paroksismal gece hemoglobinürisi
  - Eritrosit enzim eksiklikleri (piruvat kinaz, G6PD, P5'N eksiklikleri)
  - Orak hücreli anemi

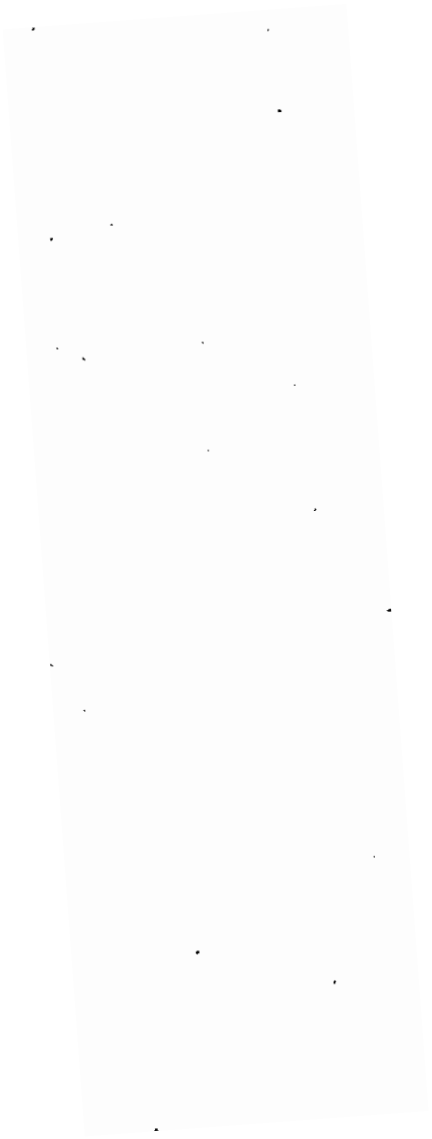
Thalassemia'lar

2 – Eritrosit dışı bozukluklar

Allo-antikorlar
Oto-antikorlar (oto-immün HA)
İlâçlar
Mikroanjiyopatik hemolitik anemi
Kardiyak hemolitik anemi
Yürüme hemoglobinürisi
Direkt toksik etki

VI – Çeşitli semptomatik (sekonder) anemiler

1 – Kronik hastalık anemisi
2 – Kronik böbrek yetersizliği
3 – Habis tümörler
4 – Kollajen doku hastalıkları
5 – Endokrin hormon eksiklikleri
6 – Kronik karaciğer hastalığı



PANSİTOPENİLER

Prof. Dr. Yücel TANGÜN

Çevre kanında anemi ile birlikte lökopeni ve trombositopeninin de bulunmasına *"pansitopeni"* denir. Pansitopeni çoğu kez kemik iliğinde hücre yapımının azalmasına bağlıdır (kök hücre hastalıkları, kemik iliğini enfiltre eden hastalıklar). Parısitopeni, kemik iliği normal olduğu halde, çevre kanı hücrelerinin herhangi bir nedenle büyümüş dalakta göllenmesi (hipersplelinzm) ya da hücrelerin yaşam sürelerinin kısalması sonucu da oluşabilir. Bazı durumlarda ise, birden fazla mekanizma pansitopeninin gelişmesine katkıda bulunabilir (ör. sistemik lupus eritematozus, bazı infeksiyonlar).

Pansitopeni nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

I. Kemik iliği hastalıkları

1. Aplastik (hipoplastik) anemi.
2. Akut lösemiler.
3. Miyelodisplastik sendrom (MDS) (s. 1689).
4. Miyeloid metaplazili miyelosklerоz (MMM) (s. 1621).
5. Kemik iliğini enfiltre eden hastalıklar (lenfoma, miyeloma, kanser metastazı, granülomlu hastalıklar, mermer kemik hastalığı (bkz. miyeloftizik anemiler, (s. 1663).
6. Tüylü hücreli lösemi (s. 1624).
7. Megaloblastik anemiler (s. 1655).
8. Paroksismal gece hemoglobinürisi (s. 1670).

II. Kemik iliği dışı hastalıklar

1. Hipersplenizm (s. 1615).
2. Sistemik lupus eritematozus.
3. İnfeksiyonlar: AIDS, tüberküloz.

APLASTİK ANEMİ

Aplastik anemiyi (AA) *"pluripotent hemopoetik kök hücre yetersizliği"*

olarak da tanımlayabiliriz. Kemik iliği hemopoetik hücreler yönünden çoraklaşır. Kan hücrelerini üreten dokunun yerini yağ dokusu alır. Sonuçta çevre kanında eritrosit, nötrofil parçalı ve trombositler sayıca azalmış bulunur (pansitopeni). AA de kemik iliği yetersizliği ya kök hücre bozukluğu ya da bu hücrelerin yerleştiği mikroçevrenin bozukluğu ile açıklanmak istenir. Diğer bir deyişle ya tohum, ya da toprak bozuktur. Klinik ve deneysel gözlemler her iki kuramın da geçerli olabileceğini düşündürmektedir.

Son yıllarda AA patogenezinde immün mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Bazı hastalarda immünosüpresif tedavi (antilenfosit globülin, siklosporin) ile elde edilen başarılı sonuçlar bunun bir kanıtıdır. AA li hastaların kan ve iliklerindeki aktive olmuş T lenfositlerden çıkan gamma interferon ve tümör nekroz faktörü beta gibi sitokinlerin hemopoetik kök hücreleri baskıladığı düşünülmektedir.

AA Nedenleri

1. İlaçlar

AA yapabilen ilaçlar 2 grupta toplanır.

a) Doz ile ilişkili olan ilaçlar: Lösemi, lenfoma ve kanser kemoterapisinde kullanılan çeşitli sitotoksikler, belirli bir süre, belirli bir dozda alındıklarında, düzenli olarak kemik iliği depresyonu yaparlar. Kloramfenikol de, doz ve süre ile ilişkili olarak, eritropoezde hafif bir duraksamaya yol açabilir. İlaç kesildiğinde düzelen bu değişikliğin morfolojik karşılığı genç eritroblastların sitoplazmalarında oluşan vakuolizasyondur. Büyük ölçüde alınan alkol de benzer bir morfoloji yaratabilir.

b) İdiyosenkraziye bağlı olarak bazı kişilerde AA yapan ilâçlar: Kloramfenikol, sülfonamidler ve türevleri, antiromatizmal ajanlar (fenilbütazon, oksifenbütazon, altın tuzları, vb) antikonvülsanlar (hidantoin bileşikleri, karbamazepin, vb), antitiroidler (karbimazol, metimazol, propiltioürasil), vb.

Kloramfenikole bağlı AA riski 30-50 bin kişide 1 dir. Aplazi çoğu kez gerilemez ve ölümle sonlanır. Dozla bağlantısı yoktur. İlaç kesildikten çok sonra ortaya çıkabilir. AA nin gelişeceğini önceden kestirme ve önlem alma olanağı yoktur. Oluşum mekanizması tam bilinmez.

2. Kimyasal Etkenler

Endüstride ya da evlerde kullanılan kimyasal maddeler arasında benzol (benzen) ve türevleri, toluen, DDT gibi böcek öldürücüler, saç boyaları ve organo-fosfatlar sayılabilir. Geçmiş yıllarda ülkemizde ayakkabıcı ve sayacıların kullandıkları yapıştırıcı solüsyonlarda benzol bulunduğundan, kronik benzol entoksikasyonu AA nedenlerinin başında geliyordu. Benzol ayrıca akut lösemi ve miyelodisplastik sendroma da yol açabilir.

3. Fiziksel Etkenler

Işınlanma (belirli bir dozda ışını akut şekilde alma ya da düşük dozlarda ışına kronik bir şekilde maruz kalma).

4. Bazı Virus İnfeksiyonları

Non-A, non-B, non-C hepatit, Epstein-Barr virusu, HIV, Parvovirus B19. Hepatitle bağlantılı AA (nadirdir), daha çok gençlerde ve akut hepatit hecmesinden 2-3 ay sonra ortaya çıkar. Gençlerde fülminan non-A, non-B hepatiti nedeniyle yapılan karaciğer nakillerinden sonra da AA olguları bildirilmiştir. İmmünosüpresif tedaviyle elde edilen olumlu yanıt burada da immün mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir.

Parvovirus B19 infeksiyonu daha çok sadece kırmızı dizi aplazisi yapar (s. 1662).

5. İdiyopatik

AA olgularının % 50-65 i bu gruba girer. Çok muhtemelen oto-immün bir mekanizma söz konusudur.

6. Konjenital-Familyal

Fanconi anemisi, dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamond sendromu (çocuklarda pankreas yetmezliği ile birlikte AA).

Fanconi anemisi çocuklukta, genellikle yaşamın ilk 10 yılında ortaya çıkar. AA bulgularına deride hiperpigmentasyon, iskelet anomalileri (mikrosefali, polidaktili, başparmak ya da radius hipoplazisi) ve böbrek malformasyonları gibi birden çok konjenital anomali eşlik eder. Kırılmalar, kesintiler, kromatid değiştokuşları gibi kromozom anomalileri saptanır. Kromozom frajilitesi, hücrelerde mütagenik kimyasal maddelere (ör. diepoksibütan) karşı duyarlılık kuraldır. Akut lösemiye dönüşüm sıktır.

Dyskeratosis congenita deride retiküler hiperpigmentasyon, mukozada lökoplaklar ve tırnaklarda distrofi ile kendini gösteren bir dermatolojik sendromdur.

7. Paroksismal Gece Hemoglobinürisi (PGH)

PGH'li hastaların % 5-10 unda AA gelişebildiği gibi, AA'lilerin yaklaşık % 25 inde de PGH ortaya çıkabilir. Her AA olgusunda PGH ile ilgili testler yapılmalıdır (s. 1670).

8. Diğerleri

Gebelik, eozinofilik fasiit, transfüzyona bağlı *graft versus host* hastalığı.

Klinik Belirti ve Bulgular

Anemi belirtileri yanında, nötropeniye bağlı bakteri ve mantar infeksiyon-

ları, trombositopeniye bağlı deri ve mukoza kanamaları görülür. İlk bakışta klinik tablo akut lösemiyi anımsatır. Ancak, AA de adenomegali ve splenomegali olmaz. Sternum basmakla duyarlı değildir.

Akut gidişli olgular olabilirse de, klinik gidiş genellikle kroniktir. Başlıca ölüm nedenleri infeksiyon ve kanamadır. Uzun süre kan transfüzyonları ile desteklenen olgularda transfüzyon hemosiderozu ve hepatit gibi komplikasyonların görülme olasılığı yüksektir. İmmünosüpresif tedaviden yararlanmış hastalarda daha sonra MDS, akut lösemi, PGH gibi klonal hastalıklar ortaya çıkabilir. İlik nakli ile iyileşenlerde ikincil tümörler gelişebilir.

Laboratuvar Bulguları

— Pansitopeni. Anemi daima vardır. Başlangıçta bazen bisitopeni görülür.

— Anemi normositiktir. Hafif makrositoz olabilir.

— Retikülositopeni. Hematokrit değerine göre düzeltilmiş retikülosit sayısı daima normalin altındadır.

— Nötropeni. Mutlak nötrofil sayısı daima 1500/mm^3'ün altındadır. Lökosit formülünde çoğunluğu lenfositler oluşturur. Blastik hücrelere ya da lökoeritroblastik reaksiyona (bkz. miyeloftizik anemiler) rastlanmaz.

— Kemik iliği ponksiyonu ile hemopoetik hücrelerden son derece fakir bir materyel elde edilir. İlikte daha çok lenfositler, plazma hücreleri, mastositler, histiyositler ve retikulum hücreleri dikkati çeker. Megakaryositler kaybolmuştur. Kesin tanı kemik iliği biyopsisi ile konur. İlik hiposelülerdir. Hemopoetik adacıklar azalmış ya da tamamen kaybolmuş, yağ dokusu alanları ise artmıştır. Bu hiposelüler ilikte bazen hücreden zengin küçük odaklar bulunabilir ("sıcak noktalar").

Ağır AA Kriterleri

Çevre kanı: Mutlak nötrofil sayısı: < 500/mm^3; trombosit sayısı: < 20.000/mm^3; düzeltilmiş retikülosit sayısı: < % 1.

Kemik iliği: Ağır hiposelülarite ya da orta derecede hiposelülarite (ancak bu durumda hematopoetik hücre oranı < % 30 olmalıdır).

"Ağır AA" tanısı için iki çevre kanı kriteri ile bir kemik iliği kriterinin birlikte bulunması gerekir. Uluslararası AA Çalışma Grubunun önerdiği bu kriterleri taşıyanlarda prognoz çok kötüdür (1 yıllık sağkalım: % 20, ortanca sağkalım: 6 ay).

Mutlak nötrofil sayısının < 200/mm^3 olduğu durumlarda *"çok ağır AA"*den söz edilir.

Ayırıcı Tanı

AA pansitopeni ile giden hastalıklarla ayırıcı tanıya girer. Organomegali

(adenomegali, splenomegali) ve kemik duyarlılığının bulunmaması hekimi akut lösemiden uzaklaştırmalıdır. Kesin tanı kemik iliği biyopsisi ile konur.

Hiposelüler MDS ve *hiposelüler akut lösemi* ile ayırım güçlük yaratabilir. MDSde displastik değişiklikler, akut lösemide blastik hücreler gözden kaçırılmamalıdır.

MİYELODİSPLASTİK SENDROM (MDS)

MDSde anemi kuraldır. Ancak diğer sitopeniler bu anemiye her zaman eşlik etmez. Diğer bir deyişle MDS de pansitopeni kural değildir.

Normoselüler ya da hiperselüler bir kemik iliği ile birlikte çevre kanında refrakter anemi ve sitopenilerin görüldüğü, genellikle ileri yaşlarda (> 60) ortaya çıkan bir grup hastalık *"miyelodisplastik sendrom (MDS)"* başlığı altında toplanır. Eski literatürde bu hastalıklar değişik adlarla tanımlanmıştır: refrakter anemi, akiz refrakter sideroblastik anemi. prelösemik anemi prelösemi, *smouldering* (için için yanan) lösemi, oligoblastik lösemi, prelösemik sendrom, artmış blastlı refrakter anemi. Bu adlardan da anlaşılacağı gibi; anemi bilinen tedavilere yanıt vermez (refrakter anemi), kemik iliğinde, akut lösemi tanısı koydurtacak oranlarda olmasa bile, blastik hücreler artmıştır ve hastalık ilerde akut miyeloblastik lösemi (AML) ile sonlanabilir

Tablo IX-3. MDS'da FAB Sınıflaması

FAB Tipi	K.İ'de blast (%)	Ç.K.'da blast (%)	R. Sideroblast (%)*	Ç.K.de Monosit	Auer Çomağı
RA	< 5	< 1	< 15	Nadir	Yok
RARS	< 5	< 1	> 15	Nadir	Yok
RAEB	5-20	< 5	< 15	Nadir	Yok
KMML	< 20	< 5	< 15	> 1 x 10^9/L	Yok
RAEB-t	20-30	> 5	< 15	Değişken	+/-

* K.İ.'deki çekirdekli hücrelerin %'si, Ç.K.: çevre kanı

MDS hemopoetik kök hücrenin edinsel bir klonal hastalığıdır. İnsidens çalışmaları lösemilerden daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Çocuklara ve gençlere göre yaşlılarda çok daha sıktır. Medyan yaş genellikle 70-80 arasındadır.

Kemik iliğinin hücreden zengin olmasına karşın sitopenilerin görülmesi inefektif (etkin olmayan) hemopoeze işaret eder. İlikte öncül hücreler tam olgunlaşamadan apoptoza uğrar. Her 3 dizinin hücrelerinde morfolojik bozukluklar (displazi) dikkati çeker. Genç bu hücreler fonksiyonel bozukluklar da gösterebilir. Kromozom anomalileri sıktır.

MDS *idiyopatik* ya da *sekonder* olabilir. Sekonder olanlar Hodgkin hastalığı, miyeloma ve bazı kanserlerde uygulanan sitotoksik tedavilerle (alkilleyiciler, prokarbazin, BCNU) bağlantılıdır.

Sınıflama

FAB (French–American–British) sınıflamasına göre heterojen bir grup oluşturan bu hastalıklar 5 e ayrılır (Tablo IX–3).

1. Refrakter anemi (RA).
2. Refrakter anemi (*"ringed"* sideroblastlı) (RARS)
3. Refrakter anemi (artmış blastlı–*"with excess blasts"*) (RAEB)
4. Kronik miyelo–monositik lösemi (KMML).
5. Akut lösemiye dönüşüm gösteren RAEB *(RAEB in transformation, RAEB–t)*.

Klinik Belirti ve Bulgular

Başlangıçta hastalar semptomsuzdur. Seyrek olmayarak tanı rastlantı sonucu gözlenen bir sitopeninin incelenmesiyle konur. Hastalık ilerlediğinde anemi, nötropeni ve trombositopeniye bağlı şikayet ve bulgular ortaya çıkar. KMML'de çoğu kez dalak büyümüştür. Az sayıda hastada artrit, polimiyalji ve vaskülit gibi romatizmal bulgular görülebilir.

MDS'de AML'ye dönüşüm oranı % 40'dır. Bu oran RA'da % 15, RARS'de % 5 iken, KMML'de % 35, RAEB'de % 40, RAEB-t'de % 50 dolaylarındadır.

Çevre Kanı Bulguları

a) Kırmızı dizi: Değişik derecede bir anemi kuraldır. MCV normal ya da hafif artmış bulunur. Ovalo–makrositler, eritrositlerde bazofilik ponktüasyon ve çekirdekli eritrositler görülebilir. RARS de biri normositik–makrositik, diğeri mikrositik olmak üzere iki eritrosit popülasyonu gözlenebilir.

b) Beyaz dizi: Lökosit sayısı normal ya da azalmıştır. KMML de artabilir. Nötropeni olağandır. Sitoplazmaları granülsüz ya da az sayıda granüllü nötrofiller, çekirdeklerde hipersegmentasyon ve psödo–Pelger–Hüet anomalisi (loblaşmamış ya da gözlük şeklinde iki loblu çekirdekler) dismiyelopoez bulguları arasında yer alır. Sola kayma görülebilir. KMML de monositoz (> $1x10^9$/L) ile birlikte metamiyelosit ve miyelositler dikkati çeker.

c) Trombosit sayısı: normal ya da düşük, seyrek olarak da yüksektir. Normalden büyük, atipik görünümlü trombositlere rastlanır. Trombosit fonksiyonları bozulmuştur.

Kemik İliği Bulguları

Kemik iliği normoselüler ya da hiperselülerdir. Kırmızı dizi hücreleri artmıştır. Megaloblastik ya da megaloblastoid hücreler, olgun eritroblast çekirdeklerindeki tomurcuklanmalar, çok çekirdekli "dev" genç eritroblastlar, yoğunlaşmış kromatin, olgun eritroblastlarda sitoplazmanın iyi hemoglobinli olmaması diseritropoez işaretleridir. RARS da Prusya mavisi reaksiyonu ile

eritroblast sitoplazmalarında çekirdeğin çevresinde halka oluşturacak şekilde dizilmiş *("ringed")*, mavi boyanmış demir granülleri görülür. Demir mitokondrilere oturmuştur.

Miyeloid dizide hiperplazi, olgunlaşmada kısmi duraklama (miyelosit ve daha genç hücreler çoğunluktadır), sitoplazmada granül azlığı ve monositoid hücre artışı dismiyelopoez bulguları arasındadır. Blastlar % 5-29 oranında artmıştır. Yüzde 30'u aşan bir blast oranı akut lösemi tanısını koydurtur.

Megakaryosit morfolojisi de bozuktur. Normalden küçük, acayip morfolojide, çekirdekleri tek ya da 2 loblu *"cüce megakaryositler (mikromegakaryosit")* MDS tanısı yönünden değerli bir bulgudur. Çok sayıda küçük çekirdek içeren megakaryositler de görülebilir.

Olgunlaşmamış öncü miyeloid hücrelerin normal bir ilikte trabeküler yüzeye yakın yerleşmelerine karşılık, MDS'da sentral bölgelerde toplanmaları dikkat çekicidir *(ALIP: abnormal localization of immature precursors)*.

Sitogenetik bozukluklar: Primer MDS'de % 50, sekonder MDS'de % 75 oranında değişik kromozom anomalileri tanımlanır. En sık görülenler monozomi 7, monozomi 5, 7q-, 5q- ve trizomi 8'dir. 5q- gösteren RA olgularında trombositoz sıktır ve prognoz iyidir. MDS'lilerin hematopoetik hücrelerinde çeşitli onkojenleri ilgilendiren mütasyonlar tanımlanmıştır.

Prognoz

RA ve RARS de prognoz diğerlerine göre daha iyidir (medyan sağkalım sırayla 43 ve 73 ay). Bu değerler KMML için 20 ay, RAEB için 12 ay ve RAEB-t için 5 ay olarak bildirilmiştir.

ÖZET

PANSİTOPENİLER

1. Kemik iliğinin hastalıkları
   1. Aplastik anemi
      — İlaçlar
      — Kimyasal etkenler
      — Fiziksel etkenler
      — Virus infeksiyonları (hepatit)
      — İdiyopatik
      — Konjenital-familyal
      — Paroksismal gece hemoglobinürisi
   2. Akut lösemiler
   3. Miyelodisplastik sendrom
      — Refrakter anemi (RA)
      — "Ringed" sideroblastlı RA (RARS)

— Artmış blastlı RA (RAEB)
— Kronik miyelomonositik lösemi
— Akut lösemiye dönüşen RAEB (RAEB-t)

4. Mlyeloid metaplazill miyelosklerоz
5. Miyeloftizik anemiler
— Lenfomalar
— Mültipl miyeloma
— Kanser metastazları
— Granülomlu hastalıklar
6. Tüylü hücreli lösemi
7. Megaloblastik anemiler
8. Paroksismal gece hemoglobinürisi

II. Kemik iliği dışı hastalıklar
1. Hipersplenizm
2. Sistemik lupus eritematozus
3. İnfeksiyonlar

POLİSİTEMİ VE ERİTROSİTOZLAR

Prof. Dr. Yücel TANGÜN

Polisitemi: Dolaşan kanın tüm şekilli elemanları (eritrosit, lökosit, trombosit) artmıştır. Bu, başlıca polisitemia vera'da *(Vaquez hastalığı)* görülür.

Eritrositoz: dolaşan kanda yalnız eritrositler artmıştır. Genellikle başka bir hastalığın gidişi sırasında görülür.

I – ERİTROSİTOZLAR

Ht, Hb değerleri ve eritrosit sayısı yükselmiştir. Genellikle lökositoz ve trombositoz yoktur. Splenomegali görülmez. Eritrositoz göreceli ya da mutlak olabilir.

Göreceli (Rölatif) Eritrositoz

Burada Ht, Hb değerleri ve eritrosit sayısı yükselmiş bulunduğu halde, gerçekte total eritrosit hacmi normaldir. (Normal değerler: erkekte 26-34 mL/kg, kadında 21-29 mL/kg). Ht değerindeki artış plazma hacminin azalmış olmasına bağlıdır. Göreceli eritrositoz aşağıdaki durumlarda görülür:

1 – Geçici hemokonsantrasyon durumları: kusma, diyare, diüretik tedavi, diyabet koması, ağır yanıklar.

2 – "Stress" eritrositozu

Daha çok erkeklerde ve sıklıkla orta yaşlarda görülür. Hastalarda sinirsel gerginlik belirtileri sıktır. Çoğu sigara tiryakisidir. Olguların yarısında hipertansiyon *(Gaisböck sendromu)* ya da şişmanlık bulunur. Diüretik kullanımı sıktır. Yüz Vaquez hastalığında olduğu gibi kırmızıdır. Splenomegali yoktur. Ht ve Hb değerleri artmıştır. Ancak lökosit ve trombosit sayıları, kemik iliği bulguları, arter oksijen satürasyonu ve total eritrosit hacmi normaldir. Plazma hacmi ya normalin alt sınırındadır ya da azalmıştır. "Stress" eritrositozunun nedeni belli değildir. Vaquez hastalığı ile ayırıcı tanı önem taşır.

Mutlak Eritrositoz

Burada total eritrosit hacmi artmıştır. Mutlak eritrositoz ya doku hipoksisine ya da eritropoetin yapımındaki artışa bağlıdır. Ayrıca, nadir de olsa, familyal eritrositoz olguları vardır.

Hipoksi kemik iliğinde eritropoezi doğrudan uyarmaz. Bu, eritropoetin adı verilen bir hormon yoluyla olur. Arter oksijen satürasyonunun, dolayısıyla doku oksijen basıncının azalması sonucu böbrek peritubuler hücrelerinden salgılanan eritropoetin, kemik iliğinde kök hücrelerin proeritroblastlara dönüşmesini uyarır, eritroblastların olgunlaşmasını, hemoglobin sentezini ve olgun eritroblastların ilikten çevre kanına verilmesini hızlandırır.

Mutlak eritrositoz nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

1 – Doku Hipoksisine Bağlı Eritrositozlar

a – Yüksek irtifalarda yaşama

Yüksek irtifalarda parsiyel oksijen basıncı ve arter oksijen satürasyonu düşer. Hipoksiyi kompanse etmek amacıyla, eritropoetin yoluyla eritrosit yapımı uyarılır. 2,000 metrenin üzerine çıkanlarda baş ağrısı, çarpıntı, halsizlik, uykusuzluk gibi belirtiler görülebilir *(akut dağ hastalığı)*. Uzun yıllar yüksek yerlerde kalanlarda ise *kronik dağ hastalığı (Monge hastalığı)* gelişebilir. İki klinik şekil tanımlanmıştır: amfizemli tip (dispne, bronşit) ve eritremik tip (eforla siyanoza dönüşen kırmızı renk, mental bulanıklık, halsizlik, baş ağrısı). Deniz düzeyine inildiğinde, belirtiler hızla ortadan kaybolur.

b – Kronik akciğer hastalığı

Ventilasyon-perfüzyon ilişkisini ve gaz diffüzyonunu ağır şekilde bozan kronik akciğer hastalıkları hipoksi ve buna bağlı olarak eritrositoza yol açabilir (bkz. dispne ve siyanozlar). Siyanoz, çomak parmak, arter oksijen satürasyonunda azalma gibi bulguların sık olmasına karşın, Ht'de yükselme belirgin değildir.

c – Alveollerde hipoventilasyon durumları

Aşırı şişman kişilerde gelişen alveoler hipoventilasyon, siyanoz, eritrositoz, hiperkapni ve uyuklama hali ile sonlanabilir *(Pickwick sendromu)*. Nadir olarak, bu tablo şişman olmayanlarda da görülebilir.

d – Sağdan sola geçişli konjenital kardiyovasküler hastalıklar

Ht'in en fazla yükseldiği hastalık gruplarından biridir. % 86 ya kadar ulaşan değerler bildirilmiştir. Bu hastalıkların başında Fallot tetralojisi, büyük arterlerin transpozisyonu, truncus arteriosus, vb. gelir (bkz. siyanozlu konjenital kalp hastalıkları). Sağ tarafta basınç artması sonucu şantın sağdan sola

işlediği atrial septal defekt, ductus arteriosus açıklığı gibi anomalilerde de eritrositoz bulunabilir.

Akciğerlerdeki arterio-venöz şantlarda ve herediter hemorajik telanjiektazide görülen akciğerin kavernöz hemanjiomunda eritrositoz olağandır.

e – Methemoglobinemi ve sülfhemoglobinemi

Methemoglobin ve sülfhemoglobin oksijen taşıyamazlar. Arter oksijen satürasyonu normal olduğu halde, hastalar ileri derecede siyanotiktir.

Entoksikasyonlara bağlı edinsel ya da doğmalık methemoglobinemi olgularında belirgin bir eritrositoz yoktur. Doğmalık methemoglobineminin 2 tipi vardır: diaforaz (methemoglobin redüktaz) enzimi eksikliği ve anormal M hemoglobini. Hafif eritrositoz sadece enzim eksikliği tipinde görülür.

f – Oksijene aşırı afinitesi olan anormal hemoglobinler

Bazı anormal Hb ler (örneğin Chesapeake) oksijene karşı aşırı bir bağlılık gösterir. Bu nedenle dokularda, yeteri kadar oksijen Hb den ayrılamaz. Arter oksijen satürasyonunun normal olmasına karşın doku hipoksisi söz konusudur. Oksijen disosyasyon eğrisi sola kayar. (P_{50}'de azalma). Tanı, Hb elektroforezi ile kesinleşir. Eskiden *"familyal eritrositoz"* olarak kabul edilen ailelerden bir bölümünün bu tipte bir hemoglobinopati gösterdikleri anlaşılmıştır.

g – Aşırı sigara kullanımı (karboksihemoglobinemi)

Aşırı sigara içenler, sigara dumanı ile bol miktarda karbonmonoksid alırlar ve kanlarında karboksihemoglobin düzeyi yükselir. Sürekli karbonmonokside maruz kalma hipoksemi ve dolayısıyla eritrositozla sonlanabilir.

2 – Uyumsuz Eritropoetin Yapımına Bağlı Eritrositozlar

Bu başlık altında toplanan durumlarda, doku hipoksisi bulunmadığı halde, aşırı eritropoetin yapımı vardır. Arter oksijen satürasyonu normaldir.

a – Böbrek hastalıkları

Böbrek kanserlerinde, polikistik böbrek hastalığında, böbreğin soliter ya da mültipl kistlerinde, hidronefrozda, böbrek transplantasyonundan sonra, renal arter stenozunda eritrositoz bildirilmiştir. Nedeni bulunamayan eritrositoz olgularında böbreklerin incelenmesi (sonografi, sintigrafi) unutulmamalıdır.

b – Tümörler

Böbrek kanserinde, serebellum hemanjiyoblastomlarında, hepatomda, uterus fibromiyomlarında, nadir de olsa, eritrositoz görülebilir. Feokromositom ve sürrenal adenomlarında da bildirilmiştir. Cushing sendromunda hafif eritrositoz sıktır.

c – Çeşitli durumlar

Androjen hormon tedavisinde, Bartter sendromunda, rekombinan eritropoetin uygulamalarında eritrositoz gelişebilir. Çok nadir de olsa, bizim de iki kardeşte gözlediğimiz gibi, familyal eritrositoz olguları vardır.

Familyal eritrositoz'da, hastalarda, deri ve mukoza kırmızılığı dışında herhangi bir yakınma yoktur. Vaquez hastalığında sık olan tromboz ve kanama komplikasyonları görülmez. Prognoz iyidir. Oksijen disosyasyon eğrisi normaldir. Anormal Hb yoktur. Eritropoetin düzeyi bazı ailelerde yüksek, bazılarında da düşük bulunmuştur. Son yıllarda eritropoetin reseptörü geninde mütasyonlar bildirilmiştir. Bu olgularda eritropoetin artmamıştır, ancak eritroid hücreler eritropoetine karşı aşırı duyarlıdır.

II – POLİSİTEMİA VERA (VAQUEZ HASTALIĞI)

Polisitemia vera orta ve ileri yaş hastalığıdır. Deri ve mukozalarda kırmızı siyanoz, konjunktivalarda kanlanma ve splenomegali (% 75-90 olguda) karakteristik bulgulardır. Hastalar baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, inatçı kaşıntı (özellikle sıcak banyodan sonra) ve ekstremitelerde karıncalanma ve uyuşmadan yakınırlar. Olguların yarısında hepatomegali, üçte birinde hipertansiyon görülür. Hastalığın en önemli komplikasyonları tromboz ve kanamalardır. Serebral tromboz, miyokard infarktüsü, hepatik ve portal ven trombozları en sık rastlanan trombotik komplikasyonlardır. Deri ve mukoza kanamaları spontan ya da travmatik olabilir. Gastrointestinal kanamalar önde gelir. Periferik damar hastalıkları, eritromelalji, peptik ülser ve gut sıktır. Gözdibi muayenesinde retina venleri ileri derecede genişlemis bulunur.

Eritrosit sayısı, Ht ve Hb değeri yüksektir. Tedavi amacıyla uygulanan kan almalar sonucu demir eksikliği gelişmişse, eritrositler mikrositiktir. Bu durumda eritrosit sayısındaki artış Hb değerindeki yükselmeye göre çok daha belirgindir. Kanama olmadıkça retikülositlerin eritrositlere oranı normaldir. Lökosit sayısı çoğu kez artmıştır. Formülde sola kayma olağandır. Eozinofili ve bazofili de görülebilir. Lökosit alkalen fosfatazı ve serum B_{12} vit. düzeyi artmıştır. Trombositoz sık rastlanan bir bulgudur. Artmış olan trombositler kalitatif bozukluklar gösterir. Karakteristik kemik iliği bulgusu, her üç dizide hiperplazidir. Total eritrosit ve total kan hacmi artmış, kan viskozitesi normalin 5-8 katına çıkmıştır. Eritrosit sedimantasyon hızı yavaşlamıştır (saatte 0-1 mm). Arter oksijen satürasyonu normaldir, ancak indirgenmiş hemoglobin miktarı % 5 gramın üstünde olduğundan siyanoz vardır (kırmızı siyanoz). Kanda ürik asid ve LDH artabilir.

Polisitemia vera neoplastik bir kan hastalığıdır. Eritrosit yapımı herhangi bir uyarı olmadan artmıştır. Plazma eritropoetin düzeyi, sekonder eritrositozların aksine, normalin altındadır. Normalde kemik iliği kültürlerinde, eritroid

kolonilerin (BFU-E, CFU-E) oluşabilmesi için ortama eritropoetin konması gerekir. Oysa, Vaquez'li hastaların ilik kültürlerinde, koloniler eritropoetin olmadan da ürerler. Özetle, polisitemia vera'da eritropoez, bilmediğimiz bir nedenle, otonom çalışır.

Bazı yazarlar tarafından hastalık "miyeloproliferatif hastalıklar" grubuna sokulur. Kronik gidişli bir hastalık olan polisitemia vera'da, yıllarca sonra miyelosklerоz ya da daha seyrek olarak, akut non-lenfoblastik lösemi gelişebilir.

ÖZET

POLİSİTEMİ VE ERİTROSİTOZLAR

I – Eritrositozlar:
- A – Rölatif eritrositoz
  - 1 – Hemokonsantrasyon durumları
  - 2 – "Stress" eritrositozu
- B – Mutlak eritrositoz
  - 1 – Doku hipoksisi
    - Yüksek irtifalarda yaşama
    - Kronik akciğer hastalığı
    - Alveoler hipoventilasyon
    - Sağdan sola geçişli konjenital kalp hastalıkları
    - Methemoglobinemi ve sülfhemoglobinemi
    - Anormal hemoglobinler
    - Aşırı sigara kullanımı (CoHb)
  - 2 – Uyumsuz eritropoetin yapımı
    - Böbrek hastalıkları
    - Tümörler
  - 3 – Çeşitli durumlar
  - 4 – Familyal eritrositoz

II – Polisitemia vera (Vaquez hastalığı)

ERİTROSİT SEDİMANTASYON HIZINDA DEĞİŞİKLİKLER

Prof. Dr. Yücel TANGÜN

Sodyum sitrat ile pıhtılaşamaz duruma getirilmiş kan, dikey durumda bir tüp içinde bekletilirse, eritrositlerle plazma arasındaki özgül ağırlık farkı sonucu, eritrositlerin çökmeğe başladıkları görülür. Bu çökme hızının normalde hep sabit olduğu, buna karşılık bazı patolojik hallerde hızlandığı ya da yavaşladığı görülerek, bu basit testten klinikte yararlanma yoluna gidilmiştir. Eritrosit sedimantasyon hızını ölçme gerçekten bazı hastalıkların tanısının konmasında ya da tedaviye yanıtın izlenmesinde hekim için büyük bir yardımcıdır.

Yanyana gelerek para dizisi şeklinde sıralanan (rulo oluşumu) ya da kümeler oluşturan eritrositler tek tek duran eritrositlere göre daha hızlı çökerler. Rulo oluşumunu kolaylaştıran faktörlerin başında plazma fibrinojen, α-2, β ve γ globülin konsantrasyonları gelir. Bu plazma proteinlerinin arttığı durumlarda sedimantasyon hızlanır. Albümin düzeyinde azalma ve bazı lipid komponentlerindeki artma da sedimantasyonu hızlandırır. Fibrinojenin azaldığı durumlarda ise sedimantasyon yavaşlar.

Sedimantasyon hızını etkileyen diğer faktörler arasında eritrositlerle plazma arasındaki oran (anemilerde sedimantasyon hızlanır, polisitemilerde yavaşlar), plazma viskozitesi (viskozite arttıkça sedimantasyon hızlanır), sedimantasyon tübünün çapı, dikeylik derecesi, oda ısısı ve kan alınırken kullanılan antikoagülanın tipi (sitrat, oksalat, heparin) sayılabilir.

Sedimantasyon hızı en pratik olarak Westergen metodu ile ölçülür. Bir şırıngaya 0.4 mL % 3.8'lik sodyum sitrat çekildikten sonra vene girilerek 1.6 mL kan çekilir. Böylece karışım 2 mL olur. Bunu bir tübe boşaltıp hafifçe altüst etmek gerekir. Sonra kan Westergen tübünün 0 noktasına kadar çekilir ve tüp tam dikey olarak yerine oturtulur (dikeylikten sapma, sedimantasyonu hızlandırır). Oda ısısı 27C yi geçmemelidir. Sıcakta sedimantasyon hızlanır. Tüp 0 dan 200 mm ye kadar işaretlidir. Yarım saat, bir saat ve iki saat sonra eritrosit çöküntüsünün üst sınırı saptanır. En sık kullanılan birinci saat sonundaki değerdir. Normal değerler erkeklerde birinci saatin sonunda 3-15

mm, kadınlarda 3-20 mm dir. Yaşlılarda daha yüksek değerleri (40 mm'e kadar) normal kabul etmek gerekir. Sedimantasyon hızı üzerlnde hastanın tok olmasının ya da günün değişik zamanlarının etkisi yoktur.

I – SEDİMANTASYONUN HIZLANDIĞI DURUMLAR

A – Fizyolojik Durumlar

1 – *Gebeliğin* üçüncü ayından başlayarak doğuma kadar sedimantasyon giderek hızlanır. Özellikle son 3 ayda hızlıdır. Doğumdan sonra 3-4 hafta içinde normale döner.

2 – *Menstrüasyon* da sedimantasyonu hızlandırabilir.

3 – *Yaşlılarda* bazen saatte 40 mm ye kadar hızlı olabilir.

B – Patolojik Durumlar

Eritrosit sedimantasyon hızının başlıca plazma proteinlerindeki değişiklikleri yansıtan nonspesifik bir olay olduğu unutulmamalıdır. Test sonuçları, tıpkı vücut ısısı ya da nabız sayısı gibi genel bir bilgi sağlar. Vücutta ciddi bir hastalık olduğu halde, sedimantasyon hızı normal kalabilir. Ör. birçok kanserlide sedimantasyon hızlı değildir. Bununla birlikte, akut ve kronik infeksiyonların, neoplastik ve dejerenatif hastalıkların büyük çoğunluğunda sedimantasyon hızlanır. Sedimantasyon ayrıca tedavi sonuçlarının izlenmesinde de hekime yardımcı olur.

1 – *Akut infeksiyonlarda* sedimantasyon genellikle az ya da çok hızlanmıştır. Lokalize süpüratif infeksiyonlarda da (örneğin pelvis infeksiyonları) hızlıdır. Akut infeksiyon geçtikten sonra sedimantasyon yavaş yavaş normale döner. Hızlanmanın sürmesi infeksiyonun devam ettiğini ya da bir komplikasyonu gösterir.

2 – *Kronik infeksiyonlarda* sıklıkla hızlıdır (ör. tüberküloz). Kronik infeksiyonlardan kala azarda ve subakut bakteryel endokarditte aşırı hipergammaglobülinemiye bağlı olarak sedimantasyon çok hızlanmıştır.

3 – *Romatizmal hastalıklarda* (akut eklem romatizması, romatoid artrit, vb.). *Akut eklem romatizmasında*, birlikte konjestiv kalp yetersizliği de bulunuyorsa, sedimantasyon çok yüksek olmayabilir. Kalp yetersizliği tedavi edildiğinde hızlanma belirginleşir. *Romatoid artrit*'de sedimantasyon hızı akut eklem romatizmasındaki kadar aşırı olmayabilir.

4 – *Kollajen doku hastalıklarında* (SLE, poliarteritis nodoza, vb). İleri yaşlarda görülen *temporal arterit* (dev hücreli arterit) ve *polymyalgia rheumatica*'nın sedimantasyonu son derece hızlandırdığı unutulmamalıdır.

5 – *Miyokard infarktüsünün* ikinci gününden itibaren sedimantasyon hızlanır. Nekroza bağlıdır. Sedimantasyon hızı birinci hafta sonunda en yüksek

düzeye ulaşır. Genellikle ikinci haftadan sonra düşme başlar. Geniş nekrozlarda ya da yeni nekrozlaşmalarda yükseklik haftalarca sürebilir.

6 – *Akciğer infarktüsünde* sedimantasyon hızlanır.

7 – *Habis tümörlerde, lösemilerde* ve *lenfomalarda* sedimantasyon genellikle hızlanırsa da, bu bir kural değildir. Bol damarlı, nekrozlu ya da çevrelerinde iltihabi reaksiyon yapan tümörlerde hızlanma daha sıktır. Özellikle karaciğer ve böbrek kanserlerinde sedimantasyon çok hızlanmıştır.

8 – *Aşırı hiperkolesterolemi* durumlarında sedimantasyon son derece hızlanabilir. Bir alkolik hiperlipemi olgusunda böyle bir durumla karşılaşmıştık.

9 – *Kronik aktif hepatit* ve *subakut hepatit*'de sedimantasyon hızlıdır. Komplikasyonsuz akut hepatitlerde sedimantasyon pek hızlanmaz.

10 – *Anemilerde* eritrositlerle plazma arasındaki dengenin bozulması sonucu sedimantasyon hızlanır. Özellikle *oto-immün hemolitik anemiler, aplastik anemi* ve *persiniyöz anemi*'de sedimantasyon çok hızlıdır. Buna karşılık demir eksikliği anemisinde sedimantasyon normal ya da az hızlanmış bulunur. Orak hücreli anemide ağır anemiye karşın, eritrosit şekil değişiklikleri rulo oluşumunu önlediğinden, sedimantasyon hızlanmaz.

11 – *Nefrotik sendrom.*

12 – *Multipl miyelom, Waldenström makroglobülinemisi* ve diğer *monoklonal gammopatilerde* sedimantasyon çoğu kez saatte 100 mm nin üzerindedir. Kriyoglobülinemide oda ısısında düşük olan sedimantasyon 37C de yapıldığında hızlı bulunur.

Aşağıda, önce immünoglobülinler anlatılacak, sonra monoklonal gammopatiler ele alınacaktır.

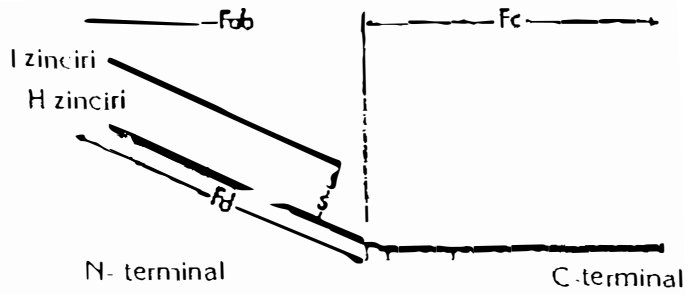
İMMÜNOGLOBÜLİNLER (Ig'ler)

B-lenfosit kökenli plazma hücreleri tarafından sentez edilen serum ve salgılardaki antikor aktivitesine sahip proteinlere Ig denir. İnsan Ig leri yapısal ve immünokimyasal özelliklerine göre 5 sınıfa ayrılır: IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE.

Ig ler son derece heterojen olmakla birlikte bazı yapısal benzerlikler gösterirler. Bütün Ig'lerin bazik molekül yapısı aynıdır. Her Ig molekülü 2 çift polipeptid zincirinden oluşur: bir çift *ağır zincir (H: heavy)* ve bir çift *hafif zincir (L: light)*. Her Ig sınıfında yalnız o sınıfa özgü bir çift ağır zincir yer alır. Bunlar sırayla IgG için "γ", IgA için "α", IgM için "μ", IgD için "δ" ve IgE için "ε" adını alırlar. Hafif zincirler bütün Ig sınıfları için ortaktır. İki ayrı tipte hafif zincir vardır: kappa (κ) ve lambda (λ). Her Ig molekülünde ya κ ya da λ tipi hafif zincir çifti bulunur. Şekil IX-3'de IgG molekülü şematik olarak gösterilmistir.

Ig ler çoğunlukla monomer şeklindedir. Ancak IgA dimer (2 monomerik

birim) ya da trimer (3 monomerik birim) seklinde olabilir. IgM nin pentamer (5 monomerik birim) şeklinde olması olağandır. IgA ve IgM nin polimerik şekilleri J zinciri *(J: joining)* adında ek bir polipeptid zinciri içerirler. Dış salgılardaki IgA'da (salgısal IgA) "salgısal parça-*secretory piece (SP)*" olarak adlandırılan ek bir protein daha vardır.



L zinciri

papainle parçalanma yeri

Şekil: IX-3. IgG molekülünün yapısı.

IgG molekülünün papain ile proteolitik parçalanması sonucu ortaya 3 parça çıkar: bir *Fc parçası* ve iki *Fab parçası* (Şekil IX-3). Fab parçasından hafif zincir çıkartıldıktan sonra kalan kısım *Fd parçası* adını alır. Fab parçası molekülün antijenle birleşen bölümüdür (ab: *antigen binding*). Fc parçasında ise çeşitli biyolojik aktiviteler bulunur: komplemanı bağlama, mastositlere yapışma, lenfosit ve makrofaj yüzeylerindeki reseptörlerle birleşme, plasentadan geçme, vb.

Ağır ve hafif zincirlerin C-terminal bölgeleri sabit *(C: constant)*, N-terminal bölgeleri ise değişkendir *(V: variable)*. V bölgelerinin çok değişken *(hypervariable)* kısımları antijenle ilişkiye girer.

Ağır ve hafif zincirler plazma hücrelerinin poliribozomlarında ayrı ayrı sentez edilir ve salgılama evresinden hemen önce disülfür köprüleri ile bir araya getirilir. Her bir plazma hücresi yalnız bir tek Ig sınıfından Ig sentez edebilir. Ig lerin yapıları ve işlevsel özellikleri Tablo IX-4'de özetlenmistir.

IgG: İnsan serumunda en yüksek konsantrasyonda bulunan Ig dir. Serum Ig'lerinin % 85 ini oluşturur. Bakteri, virus ve toksin antijenlerine karşı sekonder immün yanıtta oluşan antikorların büyük çoğunluğu IgG dir. IgG, plasentadan geçebilen tek Ig olduğundan yeni doğanın savunmasında önemli rol oynar. IgG Fc parçası ile komplemanı bağlayarak kompleman sistemini aktive eder. Gene Fc parçası ile nötrofil parçalı ve makrofajlara yapışır. Bu sonuncu reaksiyon opsonizasyon ve fagositoz olaylarında önem taşır.

IgA: Bu Ig sınıfından antikorların bir bölümü dolaşan kanda ve serebrospinal, sinovya, plevra ve periton sıvıları gibi iç salgılarda bulunur. Bir bölüm IgA antikorları ise dış salgılarda yer alır (tükürük, gözyaşı, kolostrum, sindirim, solunum yolları salgıları). Bu sonuncular kandan gelmez ve mukozalarda bulunan yerel plazma hücreleri tarafından sentez edilir. Serum IgA mono-

mer, salgılardaki IgA ise dimer şeklindedir ve iki Ig ünitesini J zinciri bağlar. Salgısal IgA nın Fc kısmına 70,000 mol. ağ. da salgısal parça (SP) yapışmıştır. IgA dış salgılarda en yüksek konsantrasyonda bulunan Ig dir. Salgısal IgA'nın başlıca işlevi organizmanın dış yüzeylerini bakteri ve viruslara karşı korumaktır.

IgM: Molekülünün büyüklüğü nedeniyle (molekül ağırlığı 900,000), *makroglobülin* adı ile de anılır. Beş Ig ünitesinden oluşmuş bir pentamerdir. Başlıca intravasküler alanda bulunur. Ayrıca B lenfositlerin yüzeyinde yer alır. Plasentadan geçemez. Yeni doğanda bulunan IgM fetus kökenlidir. IgM kompleman ile birleşme yeteneğine sahiptir. Primer immün yanıtta ilk oluşan antikorlar IgM sınıfındandır. Daha sonra sekonder immün yanıtta yerlerini IgG antikorları alır. Ancak bazı antikorlar daima IgM olarak kalır. Bunların başlıcaları heterofil antikorlar, anti–A ve anti–B gibi ABO kan grubu izohemaglütininleri, soğuk aglütininler ve gram negativ bakterilerin O antijenine karşı gelişen antikorlardır.

IgD: Bugüne kadar serum IgD sine ait bir antikor aktivitesi gösterilememiştir. Ancak, B lenfositlerin çoğunluğunun yüzeyinde IgM ile birlikte IgD de bulunur.

IgE: Atopik kişilerde bazen hayatı tehdit edici anafilaktik reaksiyonlardan sorumlu olan reajinik antikorlar IgE sınıfındandır. IgE antikorları Fc kısımları ile bazofil parçalılara ve mast hücrelerine yapışır. Antijenin IgE antikoru ile birleşmesi sonucu bu hücrelerden açığa allerjinin klinik semptomatolojisini yaratan aracılar (lökotrienler, proteazlar, kemotaktik faktörler) çıkar. IgE, IgA gibi dış salgılarda da bulunan bir Ig dir.

Tablo IX-4. Ig'lerin yapısı ve işlevsel özellikleri (SP: salgısal parça, J: birleştirici zincir, s: salgısal IgA, S: Svedberg ünitesi).

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Ağır zincirler	γ	α	μ	δ	ε
Hafif zincirler	(κ ya da λ)				
Diğer zincirler	—	SP, J	J	—	—
Molekül ağırlığı	155,000	170,000 390,000s	900,000	180,000	200,000
Sedimantasyon katsayısı (S)	7	7 (9,11,13)	19	7	8
Serum konsantrasyonu (mg/dL)	1,200	250	120	3	0.03
Yarı ömür (gün)	21	6	5	2.8	2.2
Dış salgılarda bulunma	+	+++	+	?	+
Kompleman ile birleşme	+	0	+	0	0
Plasentadan geçme	+	0	0	0	0
Mastositlere yapışma	0	0	0	0	+

MONOKLONAL GAMMOPATİLER (İMMÜNOPROLİFERATİF HASTALIKLARI)

Ig sentezi yapan B lenfosit ya da plazma hücresi klonlarından sadece birinin aşırı ve denetimsiz (neoplastik) proliferasyonu sonucu ortaya çıkan hastalıklara *"immünoproliferatif hastalıklar"* denir. Bu hastalıkların ortak laboratuvar bulgusu, serum ve/veya idrarda monoklonal yapıda bir Ig'nin varlığıdır *(monoklonal gammopati)*.

Normalde Ig ler, serum elektroforezinde, γ bölgesinden α-2 bölgesine kadar uzanan heterojen bir dağılım gösterirler. Çeşitli plazma hücre klonları tarafından yapılan bu Ig lerin farklı ağır zincir, ağır zincir alt sınıfı ve hafif zincir taşımalarına karşılık, monoklonal gammopatide çoğalmış olan Ig ler tek bir ağır zincir sınıfı ve alt sınıfı ve gene tek bir hafif zincir tipinden oluşurlar. Monoklonal gammopatideki bu homojen protein serum elektroforezinde, değişik mobilitede, dar, keskin kenarlı, koyu ve homojen bir band şeklinde belirir *(M-komponent, M-protein)*. Bu bandın densitometrik karşılığı dar tabanlı, yüksek ve sivri bir tepedir.

Monoklonal gammopati kavramının karşıtı *poliklonal gammopati*'dir. Burada farklı ağır ve hafif zincire sahip çeşitli Ig leri yapan çok sayıda plazma hücre klonunun birlikte çoğalması (hiperplazi) söz konusudur. Poliklonal gammopati serum protein elekroforezinde β ve γ bölgelerini kaplayan (genellikle β ve γ fraksiyonları birleşmiştir) geniş bir band şeklinde belirir. Densitogramdaki karşılığı geniş tabanlı ve yassı tepeli bir yükselmedir. Kronik infeksiyonlar, bazı parazitozlar (örneğin kala azar), kollajen doku hastalıkları, karaciğerin parenkim hastalıkları ve sarkoidozda görülen hipergammaglobülinemiler poliklonal gammopatiye örnektir.

Bazı immünoproliferatif hastalıklarda, serum ile birlikte idrarda da ya da tek başına idrarda monoklonal bir protein bulunabilir. Bu hemen daima Bence Jones proteini (BJP)'dir. BJP Ig molekülünün monoklonal yapıda "hafif zincirlerinden (κ ya da λ) başka birşey değildir. Neoplastik plazma hücreleri tarafından sentez edilen ve kanda dolaşan BJP düşük molekül ağırlıklı (44,000) oluşu nedeniyle, sağlam böbrek glomerüllerinden kolaylıkla süzülür, tubulus hücreleri tarafından yeniden emilir ve başlıca böbreklerde katabolize olur. İdrarla çıkan BJP miktarı sentez ve katabolizma hızları ile ilişkilidir. Glomerüllerden günde 50 g a kadar protein süzülebildiği halde, idrarla çıkan miktar nadiren 15 g ın üzerindedir.

BJP nin fiziko-kimyasal özellikleri idrarda ısı deneyi ile kolaylıkla aranmasını sağlar. Protein 50-60C'de çöker, 100C'de erir, idrar soğutulduğunda 50-60C arasında yeniden presipite olur. İdrar elektroforezinde BJP, mobilitesi α-2 ve γ arasında değişen homojen bir band verir. Albümin bandı bulunmadığı halde homojen bir globülin bandının varlığı BJP ürisi lehinde değerli bir bulgudur.

Serum ve idrarda monoklonal gammopatilerin aranma ve incelenmelerinde kullanılan başlıca laboratuvar yöntemleri elektroforez, immünoelektroforez ve immünofiksasyon'dur. Serum protein elektroforezinde monoklonal gammopatiden kuşkulanılan her durumda immünoelektroforez ya da immünofiksasyon uygulanarak tanı kesinlik kazanmalıdır. Ayrıca bu son yöntemlerle monoklonal Ig'nin sınıfı (IgG, IgA, IgM, vb.) ve hafif zincir tipi (κ, λ) de saptanır. Gerektiğinde Ig ler ve hafif zincirler kantitatif olarak da ölçülebilir. Monoklonal gammopatilerde tedavinin izlenmesinde kantitatif tavinlerden yararlanılır.

Sınıflama

Monoklonal gammopatiler ile eş anlamda kullanılan terimlerin başlıcaları *"immünoproliferatif hastalıklar"*, *"M komponentli hastalıklar"*, *"plazma hücre diskrazileri"* (diskrazi: dengesiz proliferasyon), *"paraproteinemiler"* ve *"immünositomlar"*dır.

Monoklonal gammopatiler şu şekilde sınıflanabilir:

1 – Mültipl miyelom.

2 – Waldenström makroglobülinemisi (primer makroglobülinemi).

3 – Ağır zincir hastalıkları.

4 – Primer amiloidoz.

5 – Kronik lenfositik lösemi (KLL) ve Hodgkin dışı lenfomalarda (HDL) görülen monoklonal gammopatiler.

6 – Selim (esansiyel) monoklonal gammopati. Son yıllarda bu durum için *"MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)"* adı tercih edilmektedir.

7 – Çeşitli durumlar (nadir): Ig sentezi yapmadıkları bilinen hücrelerden çıkan tümörler, kronik infeksiyonlar, oto-immün hastalıklar.

Klinikte görülen monoklonal gammopatilerin yaklaşık % 80 ini mültipl miyelom ve Waldenström makroglobülinemisi oluşturur. Uzun yıllar önce yaptığımız çalışmalara göre, serumda monoklonal gammopati oranı KLL'de % 13.7, HDL'de % 9.4 dür. Anomali en sık IgM tipindedir. BJP ürisi oranını KLL'de % 15.7, HDL'de % 7.2 olarak saptadık.

MGUS (SELİM MONOKLONAL GAMMOPATİ)

Sağlıklı kişilerin serum protein elektroforezinde karşılaşılan monoklonal Ig lere *"selim (esansiyel) monoklonal gammopati"* ya da *"MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)"* adı verilir. Monoklonal protein ya κ, ya da λ hafif zinciri içerir. 25 yaşın üzerinde görülme oranı % 1'dir. Yaş ilerledikçe bu oran artar (70 yaşın üzerinde % 3). Yıllarca sonra bu kişilerin yaklaşık üçte birinde mültipl miyelom ya da diğer immünoproliferatif hastalıklar gelişebilir. MGUS tanısı için aşağıdaki kriterler gereklidir:

— M-komponent düzeyi IgG için 3,5 g/dl nin, IgA için 2 g/dl nin ve BJP için 24 saatlik idrarda 1,0 g ın altında olmalıdır.

— İlikte plazma hücre oranı % 10 u asmamalıdır.

— Kemik lezyonu ve klinik semptom bulunmamalıdır.

MÜLTİPL MİYELOM

Orta ve ileri yaş hastalığıdır. En sık 50-70 yaşlarında görülür. (medyan: 60). Gençlerde son derece nadirdir. Başlangıç gayet yavaş ve sinsidir. Sıklıkla gözlenen ilk yakınmalar kemik ağrıları, spontan kemik kırıkları, kemiklerde tümör oluşumu, sinir sistemi lezyonları ve anemiye bağlı belirtilerdir.

Klinik Belirti ve Bulgular

Kemik ağrısı en sık görülen belirtidir. Sıklıkla sırt ve beldedir. Bu nedenle hastalar öncelikle romatizma, fizik tedavi ve kemik hastalıkları ile uğraşan hekimlere başvururlar. Olguların yarısında patolojik kırıklar (çoğunlukla vertebralarda kompresyon kırıkları ve kaburga kırıkları) ve kemik deformiteleri bulunur. Kemik tümörleri daha çok kırmızı ilikten zengin kemiklere (yassı kemikler ve uzun kemiklerin proksimal bölümleri) yerleşir.

Sinir sisteminde çoğu kez çökmüş vertebraların ya da ekstradural miyelom dokusunun omuriliğe ve sinir köklerine yaptığı basıya ait belirtiler görülür. Periferik nöropatiler seyrektir.

Hastalarda bakteri (özellikle kapsüllü bakteri) infeksiyonlarına eğilim artmıştır. Antikor yapımı yönünden mültipl miyelomda bolluk içinde yokluktan söz edilebilir. Aşırı miktarda monoklonal Ig yapımına karşın, hastalar esasında, bir deyimle, hipogamaglobülinemiktir. Çünkü normal, poliklonal Ig lerin sentezi azalmıştır. Özellikle üst solunum yolu, akciğer ve idrar yollarının bakteri infeksiyonları dikkati çeker. İnfeksiyonlara eğilimde kemik iliği tutulumu ya da tedaviye bağlı nötropeninin de rolü olabilir.

Kronik böbrek yetersizliği sık görülen bir komplikasyondur. Hipertansiyon yoktur. Azotemiden, BJP nin tubulus epiteli üzerindeki toksik etkisi sorumlu tutulur. Hiperkalsemi, hiperürisemi, kan hiperviskozitesi, piyelonefrit, amiloidoz, ağır anemi ve miyelom hücre enfiltrasyonunun da böbrek yetersizliğinin gelişimine katkıları olabilir. Hastalarda, dezhidratasyon durumlarında ve iv. piyelografiden sonra birden akut böbrek yetersizliği gelişebilir. Bu nedenle iv. piyelografi kontrendikedir. Ayrıca nadir de olsa, gene BJP ürisine bağlı selektif proksimal ve distal tubulus işlev bozuklukları bildirilmiştir.

Olguların yaklaşık % 10 unda primer tipte dağılım gösteren bir amiloidoz gelişebilir.

Primer amiloidoz özellikle kas dokusu, sinovya, kalp, derialtı ve bağırsaklara oturur. Klinikte kardiyomiyopati, kalpte ileti bozuklukları, karpal tünel

sendromu, artropati, makroglosi, periferik nöropati, malabsorpsiyon sendromu ve kapiler endoteli lezyonuna bağlı ekimozlar görülür. Primer amiloidozda amiloid fibrilleri Ig hafif zincirlerinden ya da bu zincirlerin özellikle değişken (V) bölgeyi ilgilendiren parçalarından oluşmuştur. Karın derialtı yağ dokusundan yapılan iğne aspirasyonu ile tanıya ulaşılabilir. Miyelomda ayrıca hiperkalsemiye ilişkin semptomatoloji, hiperviskozite sendromu bulguları ve hemorajik diyatez görülebilir.

Mültipl miyelom kronik gidişli bir neoplastik hastalıktır (medyan sağkalım: 3 yıl). Başlıca ölüm nedenleri böbrek yetersizliği ve infeksiyondur.

Laboratuvar Bulguları

Anemi, olguların hemen hemen tümünde bulunur. Boyanmış çevre kanı yayma preparatlarında eritrositlerin para dizisi şeklinde kümeleştikleri görülür (rulo oluşumu). Lökosit sayısı normal, yüksek ya da düşük olabilir. Çoğu kez, lökosit formülünde, dikkatle arandığında, az sayıda plazma hücresine rastlanabilir. Seyrek olarak, yüksek lökosit sayısı ile birlikte, çevre kanında bol miktarda plazma hücresi bulunur *(plazma hücreli lösemi)*. Trombosit sayısı normal olabilirse de, hastalığın ileri evrelerinde sıklıkla azalır.

Kemik iliğinin incelenmesi kesin tanıyı koydurtur. İlik, çoğu kez atipik görünümde plazma hücreleri ile değişik oranda enfiltredir. Miyelom hücreleri iliği yer yer tutabileceğinden, seyrek de olsa, ponksiyon normal sonuç verebilir. Bu durumda biyopsi yapılmalıdır.

Olguların % 50-75 inde idrarda BJP bulunur (113 olguluk dizimizde bu oran % 79.8 dir). Serum total protein miktarı artmıştır. Serum protein elektroforezinde monoklonal gammopati saptanır. İmmünoelektroforez ya da immünofiksasyon ile miyelom proteininin Ig sınıfı ve hafif zincir tipi ortaya konur. Normal serumdaki Ig'lerin konsantrasyonları ile mültipl miyelomdaki monoklonal proteinlerin Ig sınıflarının sıklık oranları arasında tam bir paralellik vardır. Sıklık sırasına göre IgG-miyelom başta gelir, bunu IgA-miyelom izler. IgD-miyelom nadir, IgE-miyelom ise çok daha nadirdir. Olguların yaklaşık % 1 inde en ince yöntemlerle dahi serum ve idrarda bir M-protein bulunamaz (salgı yapmayan miyelom).

Olguların % 15-20 sinde serumda monoklonal bir Ig saptanamaz. Ancak idrarla bol miktarda BJP'nin atıldığı bu olgularda *hafif zincir hastalığı*'ndan söz edilir. Hafif zincir hastalığında mültipl miyeloma özgü bazı klasik laboratuvar bulguları (sedimantasyonda hızlanma, eritrositlerde rulo oluşumu) yoktur. Serum total protein düzeyi normal ya da normalin altındadır. Serum elektroforezinde hipogammaglobülinemi olağandır. IgG-miyelom ve IgA-miyeloma göre klinik gidişi daha ağır ve böbrek yetersizliği daha sıktır. Hafif zincir hastalığında miyelom hücreleri ağır zincirleri sentez edemez.

Kemik infiltrasyonlarının karakteristik radyolojik bulgusu yuvarlak, zımba

ile delinmiş gibi görünen, küçük osteolitik lezyonlardır. Kafatası ve kaburgalarda ve kırmızı ilikten zengin diğer kemiklerde görülür. Kimi olgularda osteolitik lezyonlar yerine yaygın osteoporoz vardır. Osteoporoz sonucu vertebralar balık vertebrası görünümünü alır (vertebranın üst ve alt kenarlarının konkavlaşması) ya da çökerler. Günümüzde BT ve MR ile kemik lezyonları erkenden yakalanabilir. Lezyonlarda genellikle osteoblastik bir aktivite olmadığından kemik sintigrafisinin tanıda yeri yoktur.

Hastalığın biyokimyasal bulguları arasında hiperkalsemi, hiperürisemi, azotemi, psödo-hiponatremi ve serum beta-2 mikroglobülin düzeyinde yükselme sayılabilir. Serum alkali fosfataz değeri, kanser metastazlarının aksine, normaldir. Hiperkalsemi "osteoklast aktive edici faktör" başlığı altında toplanan sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF, TGF) aşırı salınımına bağlıdır.

Evreleme

Evre I: Aşağıdakilerin tümü bulunmalıdır: Hb > 10 g/dL, serum Ca: < 12 mg/dL, M-komponent düzeyi: IgG < 5 g/dL, IgA < 3 g/dL, idrarda hafif zincir <4 g/24 saat, normal iskelet grafisi bulguları ya da sadece soliter bir plazmositomun varlığı. Bu evrede 5 yıllık sağ kalım % 25-40 dır.

Evre II: Ne evre I, ne de evre III kriterlerini taşıyan hastalar evre II ye sokulur (5 yıllık sağ kalım: % 15-30).

Evre III: Aşağıdakilerden herhangi biri bulunduğu takdirde, hastalar evre III'de kabul edilir: Hb < 8.5 g/dL, serum Ca: > 12 mg/dL, M-komponent düzeyi: IgG > 7 g/dL, IgA > 5 g/dL, idrarda hafif zincir: > 12 g/24 saat; yaygın (>3) osteolitik lezyonlar. (5 yılık sağkalım: % 10-25).

Ayrıca her evre serum kreatinin düzeyine göre 2 ye ayrılır: A: kreatinin <2 mg/dL, B: kreatinin > 2 mg/dL. B evrelerinde prognoz daha kötüdür.

Serum β2-mikroglobülin düzeyinde artış ve serum albümin düzeyinde düşüş de kötü prognoz işaretleridir.

Ayırıcı Tanı

İskelet lezyonları, serum ve idrar Ig anomalileri ve kemik iliği bulguları üçlüsü ile, mültipl miyelom tanısı kolaylıkla konur. Ağrı yönünden Pott hastalığı, lumbago, siyatalji; radyolojik kemik bulguları yönünden senil ya da menopoz sonrası osteoporoz, karsinom metastazları ve hiperparatiroidi; patolojik proteinler yönünden diğer monoklonal gammopatiler ayırıcı tanıya girebilir.

Soliter Kemik Plazmositomu

İskelet taramasında tek bir litik lezyon görülür. Hasta bölgeden yapılmayan kemik iliği ponksiyonunda plazma hücresi artışı görülmez (< % 5). Çoğu hastada ilerki yıllarda miyelom gelişir.

Ekstramedüller Plazmositom

Yumusak doku plazmositomları en sık tonsiller, nazofarenks, paranazal sinüsler ya da larenkste görülür. Kemikler ve kemik iliği tutulmamıştır. Miyeloma dönüşüm seyrektir.

POEMS Sendromu

Polinöropati, organomegali, endokrinopati, miyelom ve *deri (skin)* belirtileri ile kendini gösterir. Polinöropati sensorimotor tiptedir. Hepatomegali, lenfadenomegali, splenomegali gibi organomegaliler, miyelomun aksine, sıktır. Endokrin bozukluklar arasında amenore, jinekomasti, impotens, hiperprolaktinemi sayılabilir. Başlıca deri değişiklikleri hipertrikoz, hiperpigmentasyon, deride kalınlaşma ve çomak parmaktır. Miyeloma bağlı radiyolojik kemik lezyonları daha çok sklerotik tiptedir. Ödem, asit, plevrada sıvı bulunabilir. Son yıllarda zengin semptomlu bir erkek hastayı inceleme fırsatını bulduk. Miyelom tedavisiyle polinöropati hariç tüm bulgular geriledi. Patogenezde çeşitli sitokinler üzerinde durulmaktadır.

WALDENSTRÖM MAKROGLOBÜLİNEMİSİ (PRİMER MAKROGLOBÜLİNEMİ)

Normalde IgM (makroglobülin) yapımı ile görevli B lenfosit klonlarının neoplastik bir hastalığıdır. İleri yaşlarda (60-70) ortaya çıkar. Klinik tablo (yüzeysel adenomegali, hepato-splenomegali) lenfoma ya da KLL'yi anımsatabilir. Litik kemik lezyonları bulunabilir. Klinik tabloya anemi belirtileri, hemorajik diyatez, periferik nöropati ve hiperviskozite sendromu bulguları egemendir. Serumun damıtık suya karşı rölatif viskozitesi artmıştır (normal: 1.4-1.8). Hiperviskozite sendromunda görme bozuklukları, serebral dolaşım bozukluklarına bağlı olarak bilinç ve refleks değişiklikleri, baş dönmesi, sağırlık, pareziler, ayrıca kanamaya eğilim ve konjestif kalp yetersizliği görülebilir. Gözdibinde retina venleri şiş ve boğumludur. Miyelomda olduğu gibi, bakteri infeksiyonlarına eğilim artmıştır.

Anemi genellikle derindir. Anemi kısmen plazma hacminin artmış olmasına, kısmen de kemik iliği enfiltrasyonuna bağlıdır. Eritrositlerde rulo oluşumu dikkati çeker. Lökosit sayısı normal ya da yüksektir. Trombositopeni olabilir. Kemik iliği ve lenfoid dokular, bazen çevre kanı, lenfosit ile plazma hücresi arası morfolojide hücrelerle (plazmositoid lenfosit) infiltredir. Serum elektroforezinde genellikle β'da ya da β ile γ arası mobilitede bulunan M-protein IgM sınıfındandır. Miyelomda olduğu gibi, diğer major Ig'lerin (IgG, IgA) yapımı azalmıştır. İdrarda sıklıkla (% 75) BJP bulunur.

Bazen, IgM kriyoglobülin niteliğindedir. Soğukta çöken Ig'lere ***"kriyoglobülin"*** denir. Klinikte deri lezyonları (purpura, uç kısımlarda hemorajik nekroz, ülserasyon, ürtiker, Raynaud fenomeni) ile ortaya çıkar. Monoklonal olmayan miksst kriyoglobülinemilerde ayrıca vaskülit, artrit, nefropati ve nöropati görülebilir.

AĞIR ZİNCİR HASTALIKLARI

Nadirdir. Serum ya da idrarda bulunan monoklonal protein. Ig molekülünün ağır zincirinin bir parçasıdır. Ağır zincir sınıfına göre 3 tip tanımlanmıştır: γ, α ve μ ağır zincir hastalıkları.

γ ağır zincir hastalığında *(Franklin hastalığı)* klinik tablo lenfomayı andırır. Kemik iliği ve lenfoid dokular lenfo-plazmositer görünümde hücrelerle enfiltredir. Serum ya da idrardaki monoklonal protein çoğu kez IgG molekülünün Fc parçasıdır.

α ağır zincir hastalığı (Seligmann hastalığı) ağır zincir hastalıkları içinde en sık görülenidir. Daha çok Akdeniz çevresindeki ülkelerde görülür. Ülkemizde de rastlanır. Klinik tabloya malabsorpsiyon sendromu egemendir. İnce bağırsak mukozası ve mezenter lenf düğümleri plazma hücreleri ile yaygın bir şekilde infiltredir. Serum ve veya idrarda monoklonal α zincirinin Fc parçası bulunur.

μ ağır zincir hastalığında klinik ve hematolojik tablo KLL dekinden farksızdır. Kemik iliğinde sitoplazmaları vaküollü plazma hücreleri dikkati çeker. Hastalığın bir diğer özelliği, serbest μ zincirleri yanında BJP'nin de bulunmasıdır.

II – SEDİMANTASYONUN YAVAŞLADIĞI DURUMLAR

1 – *Ağır karaciğer parenkim yetersizliğinde* sedimantasyon çoğu kez yavaşlamıştır (hipofibrinojenemi).

2 – *Polisitemia vera*'da ve diğer belirgin eritrositozlarda sedimantasyon saatte 1-2 mm dir.

3 – *Kalp yetersizliğinde* ve

4 – *Kaşeksi* durumlarında sedimantasyon yavaşlamış bulunabilir.

ÖZET

ERİTROSİT SEDİMANTASYON HIZINDA DEĞİŞİKLİKLER

I – Sedimantasyonda hızlanma
- A – Fizyolojik durumlar
  - 1 – Gebelik
  - 2 – Menstrüasyon
  - 3 – Yaşlılık
- B – Patolojik durumlar
  - 1 – Akut infeksiyonlar
  - 2 – Kronik infeksiyonlar
  - 3 – Akut eklem romatizması, romatoid artrit
  - 4 – Kollajen doku hastalıkları

5 – Miyokard infarktüsü, akciğer infarktüsü
6 – Habis tümörler, lösemiler, lenfomalar
7 – Aşırı hiperkolesterolemi
8 – Kronik aktif hepatit, subakut hepatit
9 – Anemiler
10 – Nefrotik sendrom
11 – İmmünoproliferatif hastalıklar (monoklonal gammopatiler)
— Selim monoklonal gammopati (MGUS)
— Multipl miyelom
— POEMS Sendromu
— Primer amiloidoz
— Waldenström makroglobülinemisi
— Ağır zincir hastalıkları
— Kronik lenfositik lösemi, Hodgkin dışı lenfomalar
— Çeşitli durumlar

II – **Sedimantasyonda yavaşlama**
1 – Ağır karaciğer parenkim yetersizliği
2 – Polisitemia vera ve eritrositozlar
3 – Kalp yetersizliği
4 – Kaşeksi

LÖKOSİTOZLAR
(Nötrofililer, Eozinofililer, Bazofililer, Lenfositozlar ve Monositozlar)

Prof. Dr. Yücel TANGÜN

Normal erişkinde lökosit sayısı mm^3 de 4,000 ile 10,000 arasındadır. Bebeklerde ve çocuklarda daha yüksek olabilir. Örneğin yeni doğanda 10,000-25,000, bir yaşına kadar bebeklerde 6,000 - 18,000, 12 yaşına kadar çocuklarda 4,500 - 13.500 normalin alt ve üst sınırlarıdır. Ayrıca lökosit sayısı fizyolojik ya da günün saatleriyle ilgili önemsiz değişiklikler gösterir. Yemeklerden ve fizik faaliyetten sonra hafif artabilir. Günün çeşitli saatlerindeki değişikliklere örnek olarak öğleden sonraki hafif yükselişler gösterilebilir.

Çevre kanında dolaşan lökositlerin başlıcaları parçalılar (nötrofil, eozinofil ve bazofil), lenfositler ve monositlerdir. Ayrıca az sayıda, parçalıların genç şekilleri olan çomaklar bulunur (% 3-5). Normal bir erişkinde lökosit formülü şu şekildedir:

	%	mm^3'de
Nötrofil parçalı	40 - 75	2,500 - 7,500
Lenfosit	20 - 50	1,500 - 3,500
Monosit	2 - 10	200 - 800
Eozinofil parçalı	1 - 6	40 - 400
Bazofil parçalı	0 - 1	10 - 100

I - NÖTROFİL PARÇALILAR VE NÖTROFİLİLER

Nötrofillerin ana işlevi mikroorganizmaları fagosite etmek, öldürmek ve sindirmektir.

Nötrofiller kemik iliğinde yapılır. Ana hücre miyeloblasttır. Miyeloblast ve bunun bir sonraki olgun şekli olan promiyelositin sitoplazmalarında morkırmızı boyanan azürofil granüller bulunur (primer granüller). Olgunlaşmanın daha sonraki miyelosit evresinde sitoplazmada soluk pembe boyanan, spesifik (sekonder) granüller belirir. Primer ve sekonder granüllerin içinde çeşitli sindirici enzimler bulunur. Miyelosit evresinden sonra (sırayla metamiyelosit,

çomak ve parçalı nötrofil) hücre mitozu durur. hücre çapı bir miktar küçülür ve çekirdek kromatini giderek yoğunlaşır.

Miveloblast evresinden olgun parçalı evresine kadar geçen süre 10-14 gündür. Normalde kemik iliğinde, çevre kanındaki nötrofillerin yaklasık 10 katına varan bir olgun nötrofil yedeği vardır. Endotoksin, etiokolanolon ve glükokortikosteroid gibi maddeler uygulanarak kemik iliği nötrofil yedeği öl-çülebilir. Normal kişilerde bu maddelerle çevre kanı nötrofil sayısı en az mm^3'de 2,000 arttırılabilir. İlikte nötrofil yapımını düzenleyen başlıca büyü-me faktörleri IL-3 *(interleukin 3)*, GM-CSF *(granulocyte-macrophage colony stimulating factor)* ve G-CSF *(granulocyte colony stimulating factor)* dir.

Nötrofiller akut iltihap alanlarına ve mukoza yüzeylerine kan ile taşınırlar. Normalde, damar yatağındaki nötrofillerin sadece yarısı serbestçe dolaşır *(dolaşan nötrofil havuzu)*. Lökosit sayımında işte bu nötrofiller sayılır. Çevre kanındaki nötrofillerin diğer yarısı ise damar duvarlarına gevşek bir şekilde yapışmış durumdadır. Kıyıda duran bu nötrofiller *marjinal nötrofil havuzunu* oluşturur. Bunlar dokulara geçmeye hazır nötrofillerdir. Epinefrin, glükokor-tikosteroidler ve bazı anti-enflamatuvar ilâçlar marjinal havuzdaki nötrofilleri dolaşıma çekerek lökosit sayısını yükseltirler. Nötrofillerin kandan kaybolma yarı-zamanı (yarı-ömür) 6-7 saattir. Nötrofiller damar duvarındaki endotel hücrelerinin arasından geçerek dokulara çıkarlar.

Fagositoz

Fagositoz olayında sırayla şu evreler görülür: nötrofillerin mikroorganiz-malara doğru yönelmesi *(kemotaksis)*, mikroorganizmanın kolay yutulur du-ruma getirilmesi *(opsonizasyon)*, mikroorganizmanın yutulması ve sindirimi.

Nötrofilleri iltihap yerlerine çeken kimyasal maddelere *kemotaktik faktör-ler* denir. Bazı bakteriler düşük molekül ağırlıklı kemotaktik faktörler salabi-lirler. Daha önemli olanı, plazmadaki kompleman sisteminin antijen – anti-kor kompleksleri, endotoksin ve diğer yabancı maddelerle aktivasyonu sırasında ortaya çıkan kemotaktik faktörlerdir (C3a, C5a).

İltihap yerinde mikroorganizmaların yutulmasını kolaylaştıran maddelere *opsonin* adı verilir. Antikorların bir kısmı (IgG) opsonin karakterindedir. Özellikle, kapsüllü bakterilerin (örneğin pnömokok) fagosite edilmeleri güç-tür. Bu bakteriler antikorlar ile kaplandıkları takdirde (opsonizasyon) yenir yutulur hale gelirler. Aktive olmuş kompleman komponentlerinden C3b de opsonin etkisi gösterir (immün aderans).

Fagosite edilecek mikroorganizma önce nötrofilin hücre zarına yapışır. Yapışma yerinde zar içeriye doğru girinti yaparak mikroorganizmayı içine alır. Sitoplazma içinde mikroorganizma, duvarları hücre zarından oluşmuş bir kesecikte bulunur *(fagozom, fagositik vakuol)*. Bundan sonra sindirim

olayı hızla gelişir. Sekonder ve primer granüller fagozom zarına yapışarak içerdikleri proteolitik enzimleri keseciğe boşaltırlar. Hücre içi sindirim evresinin nötrofillerdeki morfolojik karşılığı degranülasyondur. Fagositoz ve sindirim sırasında hücre içinde çeşitli biyokimyasal olaylar gelişir. Nötrofiller fagosite ettikleri partikülleri sindirdikten sonra dejenere olur ve ölürler.

Nadir de olsa, çeşitli doğmalık ve edinsel nötrofil işlev bozuklukları tanımlanmıştır. Örneğin *kronik granülomatöz hastalık* doğmalık olanlardan biridir. Burada lökositler bazı bakterileri fagosite edebilmekte, ancak öldürememektedir. Deri, lenf düğümleri, akciğer, karaciğer ve kemiklerin tekrarlayıcı süppüratif infeksiyonları ile giden ve X kromozomuna bağlı resesif kalıtım gösteren öldürücü bir hastalıktır.

Nötrofili Nedenleri

Lökosit sayısının mm^3de 10,000'i aştığı durumlarda lökositozdan söz edilir. Bazı normal erişkinlerde lökosit sayısı 10,000'in hafif üstünde olabilir. Buna karşılık normalde lökosit sayısı 4,000 olan bir kişi için 8,000 ya da 9,000 sayısı lökositozdur. Yeni doğanda ve küçük çocuklarda lökositlerin 10,000'in üstüne çıkabileceğini daha önce belirtmiştik. Ayrıca gebelikte fizyolojik olarak lökositoz bulunabileceği unutulmamalıdır.

Bir lökositozda artmış olan hücreler çoğu kez nötrofil parçalılardır *(nötrofili)*. Mutlak nötrofil sayısı mm^3'de 7,500'ü aştığında *nötrofili* söz konusudur.

1 - Akut infeksiyonlar, lokal cerahatlenmeler, sepsisler

Başta kok infeksiyonları (stafilokok, streptokok, pnömokok, vb.) olmak üzere infeksiyonların çoğunda (lökopeni yapanlar dışındakiler) az ya da çok lökositoz bulunur. Virus infeksiyonları genellikle lökopeni yaparlarsa da herpes zosterde, poliomiyelitte ve kuduzda lökositoz vardır. Tifüsde de lökositoz olur. Özellikle pnömonide yüksek sayılar (20,000 - 40,000) görülür. Akut romatizmada, kızılda, difteride, suçiçeğinde, yılancıkta, akut apandisitte, lokalize abselerde, osteomiyelitte, tonsilitte ve diğer lokalize cerahatlenmelerde lökositoz vardır. Döküntü ile seyreden hastalıklardan kızılda lökositoz belirgindir.

Lökopeni ile seyreden hastalıklarda (ör. tifo) birdenbire lökositozun görülmesi bir komplikasyonun başladığını gösterir.

Hemen tüm nötrofililerde genç granülositler (çomaklar) artar. Normalde % 5 i geçmeyen çomaklar bazı infeksiyonlarda nötrofillerin çoğunluğunu oluşturur. Genç lökositlerin artmasına *"sola kayma"* denir. Bir lökositozda sola kayma ne denli belirgin ise, infeksiyon da o denli şiddetlidir. Lökositlerde büyük bir artma olmadığı halde, şiddetli sola kayma çok ağır infeksiyonlarda görülür. Sola kayma ile birlikte lökositlerde dejeneratif bulgular da bulunabilir: çekirdekler daha koyu boyanır, sitoplazmada kaba, bazofil granüller belirir *(toksik granülasyon)*, çekirdek ve sitoplazmada vaküoller oluşur.

Bazı ağır infeksiyonlarda (ör. pnömoni) aşırı lökositoz ile birlikte çevre kanında çomaktan daha genç elemanlar (metamiyelosit, miyelosit, hatta miyeloblast) görülebilir. Lösemiyi andırdığı için bu tür tablolara *"lökemoid reaksiyon"* denir.

Nötrofilili infeksiyonlarda eozinofiller azalır ya da kaybolur. İnfeksiyon düzeldikten sonra, yeniden ortaya çıkarlar.

2 - *Akciğer infarktüsünde,*

3 - *Miyokard infarktüsünde.* İnfarktüslerde lökositoz doku nekrozuna bağlıdır.

4 - *Yanıklarda* lökositoz ve sola kayma vardır.

5 - *Kanamalardan sonra* 1-2 saat içinde lökositler artar ve sola kayma başlar.

6 - *Akut hemolizden sonra,*

7 - *Akut ve kronik böbrek yetersizliğinde,*

8 - *Diyabetik asidozda ve akut gutta,*

9 - *Akut zehirlenmelerde,*

10 - *Miyeloproliferatif hastalıklarda*: kronik miyelositik lösemi, polisitemia vera (Vaquez hastalığı), miyeloid metaplazili miyeloskleroz ve esansiyel trombositemide,

11 - *Dezhidratasyonlarda*: büyük kusma ve ishallerde, cerrahi girişimlerde (kısmen hemokonsantrasyon sonucu).

12 - *Habis tümörlerde*: Hodgkin hastalığında, özellikle hızla büyüyen nekrotik tümörlerde ve infeksiyonla komplike olanlarda,

13 - *Fülminan hepatitte,*

14 - *Eklampside,*

15 - *Kollajen doku hastalıklarında*: poliarteritis nodoza'da, bazen sistemik lupus eritematozus ve dermatomiyozitis hecmelerinde,

16 - *Kortikosteroid alanlarda,*

17 - *G-CSF* ve *GM-CSF* gibi *büyüme faktörleri* uygulandığında lökositoz ve nötrofili görülür.

II - EOZİNOFİL PARÇALILAR VE EOZİNOFİLİLER

Eozinofil parçalıların da nötrofiller gibi fagositoz ve bakteri öldürme yetenekleri vardır. Ancak eozinofillerin işlevleri, özellikle allerjik ve immün olaylarda oynadıkları rol, henüz tam aydınlanmamıştır. Granülleri, nötrofil granüllerinde bulunmayan bazı kimyasal maddeleri içerir (katiyonik protein, major bazik protein, eozinofil peroksidazı). Dokularda kandakinden çok daha yüksek sayıda bulunurlar. Antijenle uyarılmış lenfositler eozinofilleri o

bölgeye çekici bir faktör salarlar. Erken aşırı duyarlık reaksiyonlarında mastositlerden benzer bir faktör çıkar *(eozinofil kemotaktik faktör)*. İmmün komplekslerin eozinofiller tarafından fagosite edildikleri düşünülmektedir. Bazı parazitler gene eozinofiller tarafından yok edilirler.

Eozinofili Nedenleri

Lökosit formülünde eozinofiller % 1-6 arasındadır. Mutlak eozinofil sayısının mm^3 de 500'den fazla olduğu durumlarda eozinofili söz konusudur. Bir eozinofili karşısında aşağıdaki olasılıklar düşünülmelidir:

1. Allerjik durumlar: ilaç allerjileri (iyodürler, aspirin, sülfonamidler, penisilin ve sefalosporinler), saman nezlesi, bronşiyal astım, serum hastalığı, vb.

2. Helmint infestasyonları: Eozinofili bağırsaklardan çok dokuları istila eden parazitozlarda belirgindir. En şiddetli eozinofili trişinozda görülür. Ekinokok hastalığında (kist hidatik), filariyaz, nekatoriyaz, askariyaz ve teniyaz'da da eozinofili bulunabilir. Oksiyür ve trikosefal eozinofili yapmaz.

3. Deri hastalıkları: ekzema, pemfigus, dermatitis herpetiformis, psoriaz, eksfoliatif dermatit.

4. İlaçlar: İlaç allerjisi dışında da birçok ilaç vücutta başka bir reaksiyona yol açmadan eozinofili nedeni olabilir.

5. Eozinofilik pülmoner sendromlar: Kronik eozinofilik pnömoni, Loeffler sendromu. Birincisi kadınlarda görülür. Ateş, gece terlemesi ve dispne ile kendini gösterir. Eozinofili yanında akciğer periferisinde infiltrasyonlar görülür. Bronkoalveoler lavaj ya da akciğer biyopsisi ile infiltrasyonların eozinofillerden oluştuğu anlaşılır.

Loeffler sendromunda çevre kanında eozinofili, akciğerlerde geçici infiltrasyonlar, öksürük ve ateş vardır. Askaris ve filaria gibi parazit larvalarının akciğerlere göçü sırasında ortaya çıkar. İlaçlara da bağlı olabilir. Bazı olgularda neden bulunamaz.

6. Kanserler (bazen), *Hodgkin hastalığı* (olguların % 5-10'u) ve *mycosis fungoides*'de (bkz. lenfomalar).

7. Miyeloproliferatif hastalıklar: kronik miyelositik lösemi.

8. *Kollajen hastalıklar*: romatoid artrit, eozinofilik fasiit, allerjik anjiit, poliarteritis nodosa.

9. *Hipereozinofilik sendromlar*: eozinofilik lösemi, Loeffler endokarditi, dissemine eozinofilik bağ dokusu hastalığı, idiyopatik hipereozinofilik sendrom gibi değişik adlarla literatüre girmiş bu sendromda kemik iliği ve çevre kanında aşırı derecede artmış eozinofiller doku ve organları (kalp, akciğerler, böbrekler, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal traktus ve deri) infiltre eder ve saldıkları toksik proteinlerle (katiyonik protein, major bazik protein) doku lezyonu ve fibroza neden olurlar. Örneğin kalpte endokardiyal fibroz sonucu gelişen restriktif kardiyomiyopati ölümle sonlanır.

10. *Eozinofili-miyalji sendromu.* Hastalarda eozinofili ve yaygın miyalji yanında fasiit, pnömonit, miyokardit, ansefalopati ve solunum yetmezliği ile sonlanabilen nöropatiler gelişebilir. ABD'de uzun süre l-triptofan aminoasidini içeren preparatları kullananlarda görülmüştür.

11. *Splenektomiden ve ışın tedavisinden sonra.*

12. *Adrenokortikoid yetersizlik.*

III – BAZOFİL PARÇALILAR VE BAZOFİLİLER

Bazofil parçalıların hücre çekirdeğini de örten büyük ve koyu renkli granüllerinde histamin, heparin, serotonin gibi maddeler bulunur. Bazofil parçalılar ve bunların doku şekilleri olan *mastositler (mast hücreleri)* erken aşırı duyarlık reaksiyonlarında (I. tip reaksiyon, anafilaksi) rol alırlar. IgE sınıfından olan reajinik antikorlar bazofil hücrelerin yüzeylerini kaplar. Bu antikorlar uygun antijenle karşılaştıklarında hücreler granüllerini yitirir ve ortama, klinikte allerjik belirtilere yol açan kimyasal aracılar (histamin, SRS-A, vb.) çıkar.

Bazofili Nedenleri

Bazofil parçalılar formülde lökositlerin yaklaşık olarak % 1 ini oluşturur. Mutlak bazofil sayısı mm^3 de 10-100'dür. Aşağıdaki durumlarda bazofil parçalılar artabilir:

1 – *Miyeloproliferatif hastalıklar*: özellikle kronik miyelositik lösemi ve polisitemia vera, bazen miyeloid metaplazili miyeloskleroz. Kronik miyelositik lösemili bir hastada var olan bazofilinin daha da şiddetlenmesi blastik dönüşüm safhasının ilk habercisi olabilir.

2 – *Aşırı duyarlık durumları.*

3 – *Miksödem.*

IV – LENFOSİTLER VE LENFOSİTOZLAR

Özgül (spesifik) immün yanıtın hazırlanmasında, ana rolü lenfositler oynar. Organizmaya bir antijen girdiğinde, iki ayrı tipte immünolojik yanıt görülür.

1 - Antikor (Ig) yapımı *(humoral bağışıklık).*

2 – Duyarlaşmış lenfositlerin yapımı *(hücresel bağışıklık).*

İmmün yanıtın düzenlenmesinde rol alan organ ve dokular immün sistem başlığı altında toplanırlar. İmmün sistemin anatomik karşılığı *lenforetiküler doku*'dur (bkz. adenomegaliler).

İmmün sistemin organları (lenfoid organlar), *santral (primer)* ve *periferik (sekonder)* olmak üzere ikiye ayrılır. Santral organlar immün yanıtın hazırlanmasında görev alan lenfositlerin yapım ve farklılaşma yerleridir. Periferik organlarda ise, bu lenfositler antijenlerle karşılaşır ve gerekli immün yanıtı verirler.

Santral lenfoid organlar: kemik iliği, timus ve kanatlılarda bulunan Fabricius kesesi (bursa'sı)dir.

Periferik lenfoid organlar: lenf düğümleri, dalak ve mukozalarla bağlantılı lenfoid dokulardır (sindirim, solunum ve genitoüriner sistem yollarını döşeyen kapsülsüz lenfoid dokular). Farenksdeki Waldeyer halkası, incebağırsaklardaki Peyer plakları ve appendiks, bağırsaklardaki lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin lamina propria tabakası bu sonunculara örnektir.

Kemik iliği, hemopoetik işlevi yanında, lenforetiküler doku hücrelerinin (lenfositler, monositler) yapımından da sorumludur. Kemik iliğinde multipotent tek bir kök hücreden tüm çevre kanı ve lenforetiküler sistem hücreleri çıkar.

Kemik iliğinde oluşan lenfoid kök hücrelerin bir bölümü timusa göçerek burada *T lenfosit* (T: timus) şeklinde farklılaşır ve çoğalırlar. Bir bölüm lenfoid kök hücre ise, kanatlılarda Fabricius bursası'nın sağladığı ortamda *B lenfosit* (B: bursa) özelliklerini kazanırlar. İnsanda ve diğer memelilerde B lenfositlerin kemik iliğinde yapıldığı kabul edilir (B: bone marrow). Timus ve kemik iliğinde farklı lenfosit klonlarının oluşumu antijenden bağımsız bir süreçtir. Fetal yaşamda başlar ve erişkin çağına değin sürer.

Timus

Embriyolojik olarak 3. ve bazen 4. brankial keseciklerden çıkan timusun doğum sırasındaki ağırlığı 15-20 g'dır. Giderek büyüyen timus pübertede 30-40 g'ı bulur. Bundan sonra yavaş yavaş atrofiye olmaya başlar.

Timus 2 lobludur ve gevşek bağ dokusundan bir kapsülle çevrilidir. Loblar lobüllere ayrılır. Her lobül, dışta korteks ve ortada medulla olmak üzere 2 kısımdan oluşur. *Korteks* lenfositlerle (T lenfositler, timositler) yoğun bir şekilde doludur. *Medulla*'da başlıca retiküler epiteloid hücreler ve az sayıda lenfosit bulunur. Ayrıca tabakalaşmış keratinli epiteloid hücre toplulukları (Hassal korpüskülleri) dikkati çeker. Normal timusda lenfoid follikül (germinal merkezler) ve plazma hücreleri bulunmaz.

Korteksde T lenfositler yapılır. Timusu terkeden T lenfositler periferik lenfoid organların timusa bağımlı alanlarına (lenf düğümlerinde parakortikal alan, dalakta periarteryel kılıf) yerleşirler. Medulladaki epiteloid hücreler timus hormonlarının yapımından sorumludur. Timus hormonları T lenfositlerin olgunlaşmasında rol oynar.

Neonatal dönemde timusu çıkartılmış sıçanlarda şu bozukluklar gözlenir: çevre kanı lenfosit sayısında azalma, deri allograftlarının reddinde gecikme, bazı antijenlere (timusa bağımlı antijenler) karşı antikor yapımında azalma ve birkaç ay içerisinde infeksiyon tablosu ile ölüm. Embriyolojik bir hata sonucu timusun gelişemediği bebeklerde de (örneğin *Di George sendromu*) benzer bulgularla karşılaşılır. Özetle, timus yokluğunda T lenfositler tarafından yürütülen hücresel bağışıklık işlevleri bozulur.

Fabricius Kesesi

Civcivlerde tanımlanan Fabricius kesesi, bağırsak epiteli kökenli, kloaka yakın yerleşmiş, timusa benzer bir santral lenfoid organdır. Nasıl timusun mikroortamı T lenfositlerin olgunlaşmasını sağlıyorsa, Fabricius kesesi de antikor yapımı ile görevli B lenfositlerin gelişimini sağlar. Neonatal dönemde bursa'ları çıkartılmış civcivlerde, hücresel bağışıklık reaksiyonları sağlam kaldığı halde, antikor yapımı bozulur.

Lenf düğümleri "adenomegaliler" (s. 1569) *dalak* "splenomegaliler" (s. 1611) bölümünde anlatılmıştır.

LENFOSİTLERİN SINIFLANMASI

Çevre kanı ve sekonder lenfoid organlarda bulunan lenfositler morfolojik açıdan, çaplarına göre "*küçük*" ve "*büyük*" lenfosit olarak adlandırılırlar. Bu ayırımın işlevsel yönden hiçbir anlamı yoktur. *Küçük lenfosit*'in sitoplazması dardır ve yoğun kromatinli çekirdeği koyu boyanır. *Büyük lenfosit*'de sitoplazma daha geniş ve çekirdek nisbeten gevşek kromatinlidir. Çevre kanında ayrıca az sayıda, geniş sitoplazmaları azürofil granüller taşıyan lenfositler vardır (granüllü büyük lenfosit).

Lenfositler işlevsel yönden *B lenfosit*, *T lenfosit* ve *NK hücreleri* (*natural killer-doğal katil*) olmak üzere üçe ayrılırlar. Boyanmış çevre kanı preparatlarında bu hücreleri birbirlerinden ayırma olanağı yoktur. Bununla birlikte, folikül merkezi kökenli B lenfositlerin çekirdeklerinin çentikli, olgunlasmamış T lenfositlerin çekirdeklerinin kıvrımlı olduğu ve NK hücrelerinin sitoplazmaları azürofil granüllü büyük lenfosit popülasyonunda bulundukları bilinir.

Lenfositler işlevsel açıdan yüzeylerinde bulunan reseptör ve belirteçlerle (marker) tanınırlar. Bu belirteçler hücrenin içinde bulunduğu farklılaşma ve olgunlaşma evresine ve antijenik uyarıya verdiği yanıta göre değişir ve CD (*cluster of designation, cluster of differentiation*) sayıları ile belirtilir. Çevre kanı ve kemik iliğindeki hücrelerin CD sınıflamasında flüoresans veren maddelerle işaretlenmiş monoklonal antikorlar kullanılarak akım sitometrisi (*flow cytometry*) yönteminden yararlanılır. Doku kesitlerinde ise immünohistokimyasal yöntemler kullanılır. Bir örnek vermek gerekirse, CD2, CD3 T lenfosit, CD19, CD20 B lenfosit, CD56 NK hücresi belirteçleridir. CD4 yardımcı T lenfositlerde, CD8 ise sitotoksik-supresor T lenfositlerde bulunur. Yalnız lenfositlerin değil, hemopoetik kök hücrelerin (CD34) ve diğer kan hücrelerinin de kendilerine özgü belirtecleri vardır (monositler için CD14, megakaryositler için CD41 gibi).

B Lenfositler

B lenfositler gelişimleri sırasında kanatlılarda bursa'nın, insanda bursa eşdeğeri olarak kabul edilen kemik iliğinin etkisinde kalan lenfositlerdir. B lenfositler antikor (Ig) yapımından sorumludurlar.

B lenfositler yüzeylerinde antijen reseptörü işlevi gören Ig molekülleri taşırlar. *Yüzey Ig*'leri immünoflüoserans ya da akım sitometrisi yöntemleri ile gösterilir. Yüzey Ig'leri çoğunlukla IgM tabiatındadır. Tümünde olmasa bile, B lenfositlerin çoğunluğunda IgG'nin Fc kısmına karşı reseptörler de bulunur *(Fc reseptörleri)*. Ayrıca, B lenfositlerin yaklaşık yarısı komplemanın üçüncü komponentine karşı reseptörler taşırlar *(C3 reseptörleri)*.

Çevre kanındaki lenfositlerin yaklaşık % 20-25'i B lenfosittir. B lenfositlerin yaşam süreleri kısadır (gün-hafta) ve çoğunluğu vücutta tekrar tekrar dolaşan lenfosit havuzunda bulunmaz. B lenfositler, lenf düğümlerinde lenfatik folliküllerde (germinal merkezler), subkapsüler ve medüller alanlarda; dalakta marginal zonda, lenfatik folliküllerde ve kırmızı pulpada yerleşirler.

B lenfositler uygun bir immünojenik uyarı ile karşılaştıklarında prolifere olurlar ve blastik dönüşüm gösterirler. Küçük B lenfositler, bazı ara evrelerden sonra, *immünoblast* adı verilen büyük blastik bir hücreye dönüşürler. İmmünoblast çekirdeği nükleollü, sitoplazması koyu bazofil ve vaküollü bir hücredir. İmmünoblastlardan Ig sentez eden ve salgılayan *plazma hücreleri (plazmosit)* türer. Gene immünoblastlardan o immünojeni yaşam boyu tanıma yeteneğine sahip bellek B lenfositler çıkar.

Plazma Hücreleri

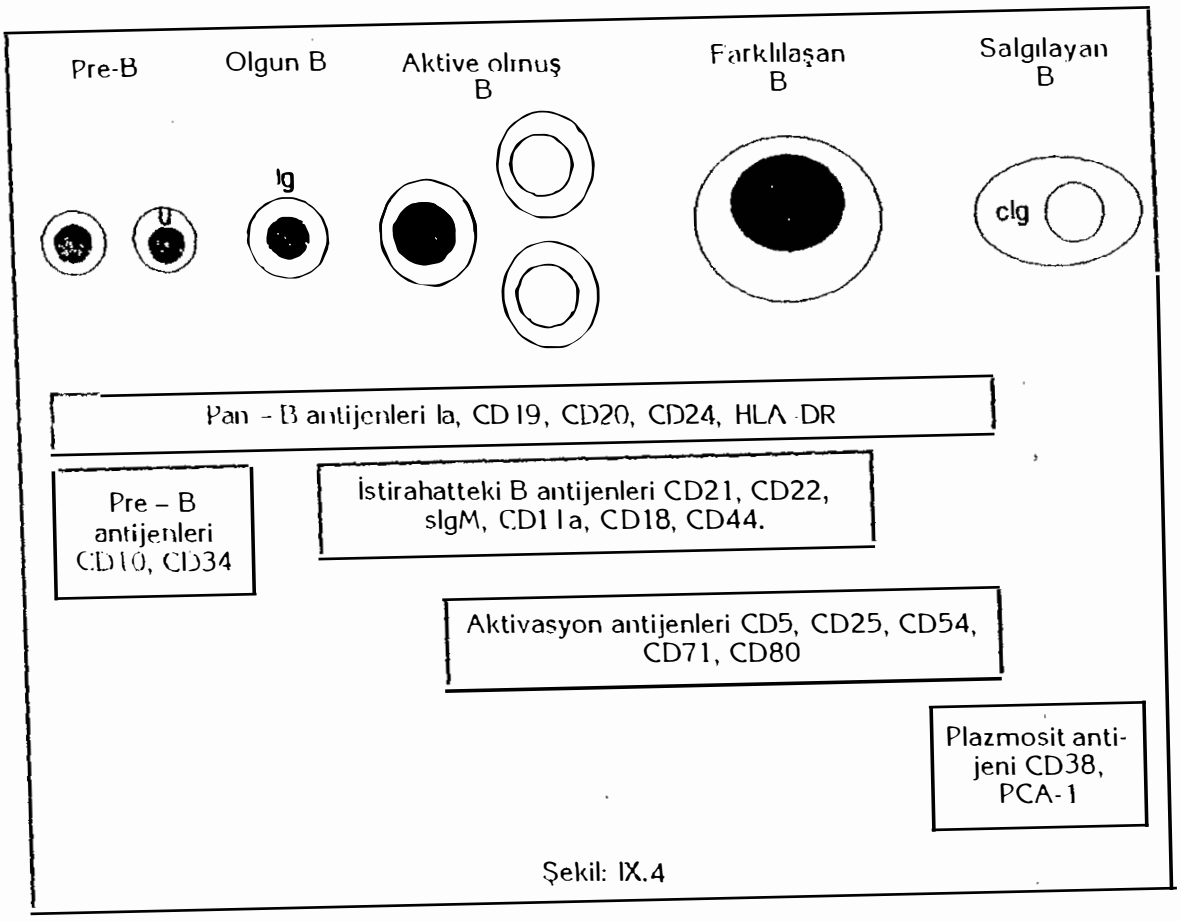
B lenfosit kökenli plazma hücresinin sitoplazması, RNA'dan zengin oluşu nedeniyle, koyu bazofil boyanır ve vaküollüdür. Çekirdeğe yakın bölgede daha açık boyanmış yarım daire şeklinde bir alan bulunur. Hücrenin bir kutbuna doğru çekilmiş olan (eksantrik) çekirdeğin kromatini yer yer koyu boyanan kümeleşmeler gösterir. Elektron mikroskopisinde, sitoplazmada, protein sentez eden ve salgılayan hücrelere özgü kaba endoplazmik retikulum dikkati çeker. Buradaki poliribozomlarda Ig'ler sentez edilir. Ig'ler "mültipl miyelom" bölümünde anlatılmıştır (bkz. s. 1700).

Şekil IX.4'de B lenfositlerin antijenden bağımsız gelişimleri (pre-B hücresi, olgun-bakire B hücresi) ve antijenle karşılaştıktan sonraki farklılaşmaları (aktive olmuş B lenfosit, plazma hücresine farklılaşan B lenfosit ve sitoplazmasında Ig sentez ederek bunu salgılayan plazma hücresi) özetlenmiştir. Görüldüğü gibi, bazı belirteçler B lenfositin tüm evrelerinde bulunmakta (pan-B belirteçleri), bazıları ise belirli evrelerde görünmektedir (μ: sitoplazmik IgM ağır zinciri, slg: yüzey Ig'i, clg: sitoplazmik Ig).

T Lenfositler

T lenfositler gelişimleri sırasında timusun etkisinde kalan lenfositlerdir. T lenfositler hücresel bağışıklık olaylarından sorumludurlar. Ayrıca, bazı antijenlere karşı antikor yanıtında B lenfositler ile işbirliği yaparlar.

Hücresel bağışıklık olayları aşağıda özetlenmiştir:



Şekil: IX.4

1 – Derinin "gecikmiş" tipde aşırı duyarlık reaksiyonları (ör. tüberkülin reaksiyonu, kontakt dermatiti).

2 – Virus, mantar, protozoon ve bazı hücre içi bakteri infeksiyonlarına (tüberküloz, lepra) karşı savunma.

3 – Organ ve doku (ör. kemik iliği) transplantasyonlarında transplante edilen dokunun reddi.

4 – Kemik iliği transplantasyonlarında transplante edilen dokunun alıcıya karşı reaksiyonu (*"graft versus host"* reaksiyonu).

5 – Habis tümör hücreleri ile savaşım.

6 – Otoimmün hastalıklar.

T lenfositlerin yüzeylerinde T hücre reseptörleri bulunur (TCR). T lenfositler, in vitro, koyun eritrositleri ile inkübe edildiklerinde, ortada T lenfosit ve çevresinde eritrositler olmak üzere rozet oluştururlar. Geçmiş yıllarda, T lenfositlerin tanınmasında immünolojik bir temele dayanmayan bu spontan T rozeti testinden yararlanılırdı. Şimdi, tıpkı B lenfositlerinde olduğu gibi, T antijenlerine yönelik monoklonal antikorlarla immünofenotipleme yapılmaktadır.

Çevre kanındaki lenfositlerin yaklaşık % 75-80'i T lenfosittir. Yaşam süreleri oldukça uzundur (aylar–yıllar). Vücutta tekrar tekrar dolaşan lenfositlerin

büyük bölümünü T lenfositler oluşturur. T lenfositler, lenf düğümlerinde lenfoid folliküller arasında ve korteksin derin alanlarında (parakortikal alan); dalakta periarteryel lenfatik kılıfta yerleşirler. İn vitro olarak, mitojen bir madde olan fitohemaglütinin ile karşılaştıklarında mitoz ve blastik dönüşüm gösterirler.

T lenfositler de, tıpkı B lenfositler gibi, uygun antijenle karşılaştıklarında mitoz ve blastik dönüşüme uğrarlar. Ne var ki, bu immünoblastlar Ig sentezi yapmazlar. Hücresel bağışıklık işlevleri, bu şekilde duyarlaşmış (aktive olmuş) T lenfositlerin ya bizzat kendileri (direkt sitotoksisite) ya da salgıladıkları *lenfokin* adı verilen maddeler aracılığı ile yürütülür. Fitohemaglütinin gibi mitojenlerle uyarılan T lenfositler de lenfokinleri salarlar. B immünoblastlarında olduğu gibi, T immünoblastlarından da bellek lenfositler türer.

T lenfosit topluluğu heterojendir. Farklı işlev gören *T lenfosit alt grupları* tanımlanmıştır:

1 – Gecikmiş tipte aşırı duyarlık reaksiyonlarında rol alan *effektör (eylemci) T lenfositler.* Bu lenfositlerden lenfokinler çıkar. Makrofajların göçünü engelleyen lenfokine *"migrasyonu inhibe edici faktör (MİF)"* denir. Makrofajları aktive eden, makrofaj ve nötrofilleri kemotaktik olarak çeken, lenfositler üzerinde mitojenik etki gösteren, deri damarlarında geçirgenliği arttıran ve doku kültürlerinde sitotoksik etki gösteren lenfokinler tanımlanmıştır.

2 – *Sitotoksik (öldürücü T lenfositler).* Antikor ya da lenfokin gibi bir aracı olmadan, doğrudan doğruya hedef hücrelere (örneğin tümör hücreleri, transplante edilen doku hücreleri) yapışarak etkilerini gösterirler.

3 – *Yardımcı ("helper") T lenfositler.* Bu lenfositlerin işbirliği olmadan B lenfositler bazı antijenlere karşı antikor yapamazlar. Yardımcı hücreler T-T lenfosit etkileşimlerini de hızlandırırlar.

4 – *Supresör T lenfositler.* B lenfositlerin ya da diğer T lenfositlerin işlevlerini engelleyen ya da frenleyen hücrelerdir.

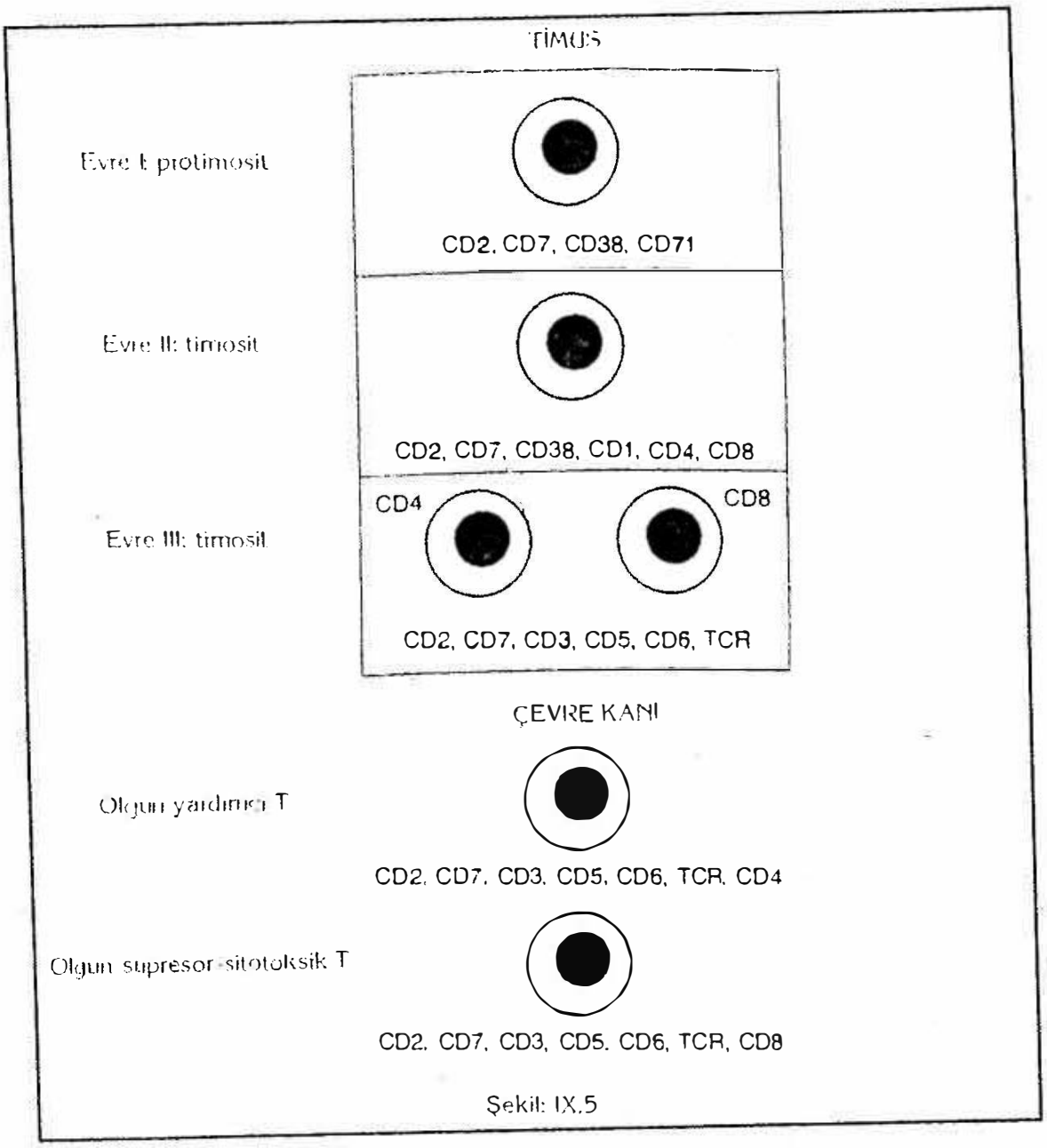
T lenfositlerin olgunlaşma ve farklılaşmalarında da antijenden bağımsız ve antijene bağımlı olmak üzere iki ayrı dönem vardır. Birincisi timusda, diğeri periferik lenfoid organlarda gelişir. Şekil IX.5'de bu evreler ve hücre belirteçleri gösterilmiştir. Çevre kanında dolaşan olgun T hücreleri anti-CD4 ve anti-CD8 monoklonal antikorlarla iki popülasyona ayrılır.

1. Yardımcı/yaptırıcı *(helper/inducer)* T lenfositler CD4+'dirler. Çevre kanında dolaşan lenfositlerin % 50'sini oluştururlar.

2. Sitotoksik/baskılayıcı *(cytotoxic/supressor)* T lenfositler. CD8+dirler. Çevre kanında dolaşan lenfositlerin % 25 ini oluştururlar.

NK Hücreleri

Doğal katil ***(natural killer)*** hücreler morfolojik olarak sitoplazmaları gra-



Şekil: IX.5

nüllü büyük lenfosit popülasyonunda bulunurlar. Bazı T lenfositleri belirteçleri (CD8) yanında IgG'nin Fc parçasına yönelik reseptörleri (CD16) ve CD56'yı taşırlar. Bir diğer deyişle, bu hücreler hem nötrofil parçalılar ve monositler gibi antikora bağımlı sitotoksisiteye, hem de T sitotoksisitesine benzeyen, ancak nonimmün bir olay olan NK sitotoksisitesine sahiptirler. NK hücreleri bu yetenekleri ile daha önce bir duyarlaşmaya gerek kalmadan viruslarla infekte olmuş hücreleri ve tümör hücrelerini ortadan kaldırırlar, ayrıca transplantasyon reaksiyonlarında yer alırlar.

Lenfositoz Nedenleri

Normal erişkinde mutlak lenfosit sayısı mm^3 de 1500 ile 3500 arasında-

dır. Çocuklarda lenfosit sayısı daha yüksektir. Nötropeni durumlarında formülde yüzde olarak lenfositler artmış bulunur, ancak mutlak olarak lenfosit sayısı mm^3 de 3500 den fazla değildir. Bu durumda *rölatif lenfositoz*'dan söz edilir. Aslında lenfositoz dendiği zaman akla *mutlak lenfositoz* (lenfosit sayısının mm^3 de 3500 den çok olması) gelmelidir.

1 – *Akut infeksiyonlar*: boğmaca, kabakulak, kızamık, kızamıkçık, suçiçeği, vb. Bazen boğmacada lökositozla birlikte şiddetli bir lenfositoz (% 60-80) görülebilir (lenfositik lökemoid reaksiyon).

2 – *Kronik infeksiyonlar*: tüberküloz, sifiliz, brüselloz.

3 – *Akut viral hepatitler.*

4 – *İnfeksiyöz mononükleoz*: Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen hastalığın tanı koydurtucu ana bulguları sunlardır:

— Ateş, farenjit ve lenfadenomegali (özellikle servikal).

— Lenfosit ve monositlerde mutlak artış (formülde % 50'den fazla) ve çevre kanında % 10'dan fazla atipik lenfosit bulunması.

— Geçici olarak kanda heterofil antikorların belirmesi (Paul – Bunnell testi, Mono-Test).

— Karaciğer enzimlerinde yükselme (ayrıntılı bilgi için bkz. s. 1593).

5 – *Edinsel toksoplazmoz ve sitomegalovirus infeksiyonları*: Bu iki hastalıkta, çevre kanında, infeksiyöz mononükleozdakine benzer mononükleer hücre artışı bulunur. Klinik yönden de infeksiyöz mononükleoz ile benzerlikler vardır. Ancak heterofil antikor testleri negativdir (bkz. s. 1595 ve 1597).

6 – *İnfeksiyöz lenfositoz*: Nadir ve selim bir çocuk hastalığıdır. Etiyolojisi belli değildir. Ateş ve ganglionlarda hafif büyüme ile birlikte müphem karın ağrıları ve diyare ya da üst solunum yolu yakınmaları görülür. Splenomegali yoktur. Lökosit sayısı lösemilerde görülen sayılara ulaşabilir. Çoğalmış olan lenfositler tamamen normal görünümdedir. Heterofil antikor testleri negativdir.

7 – *Kronik lenfositik lösemi* (s. 1736), *kronik prolenfositik lösemi* (bkz. s. 1623) ve *tüylü hücreli lösemi* (bkz. s. 1624).

8 – *Granüllü büyük lenfositlerin lösemisi* (s. 1740).

9 – *Waldenström hastalığı* (s. 1708).

10 – *Hodgkin dışı lenfomaların lösemik şekilleri* (s. 1581).

11 – *Sezary sendromu* (s. 1588).

12 – *Erişkinin T hücreli lösemi/lenfoması* (s. 1740).

13 – *Çeşitli durumlar*: hipertiroidi, Addison hastalığı, hipopitüitarizm, myasthenia gravis.

V – MONOSİTLER VE MONOSİTOZLAR

Vücuda yaygın bir şekilde dağılmış bulunan monosit ve makrofajlar "*mo-*

nonükleer fagosit sistemi"ni oluştururlar. "*Histiyosit*", dokularda bulunan makrofajlar için kullanılan eski bir terimdir.

Kemik iliğinde nötrofillerle ortak bir öncül hücreden (CFU-GM), GM-CSF ve M-CSF gibi büyüme faktörlerinin etkisiyle oluşan monositler, nötrofiller gibi, bakterisid yeteneğe sahip fagositik hücrelerdir. Çevre kanını nötrofillere göre daha yavaş terk ederler (yarı-kaybolma süresi 12-24 saat). Dokulara geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Dokularda aylarca yaşayan makrofajlar vücutta yaygın bir şekilde bulunurlar (akciğerlerde alveoler makrofaj, karaciğerde Kupffer hücresi, dalak, lenf düğümü ve kemik iliği sinüzoidlerini döşeyen makrofajlar, plevra ve periton boşluklarındaki makrofajlar, osteoklastlar). Makrofajların yüzeyinde IgG'nin Fc kısmına karşı reseptörler ve kompleman (C3) reseptörleri bulunur. Olgun monositler HLA-DR antijeni ve CD14'ü eksprese ederler.

Monosit ve makrofajların işlevleri şu şekilde özetlenebilir:

1 – Kana karışan yabancı maddeleri (bakteri, mantar, parazit, kolloidal madde) ve yaşlanmış ya da zedelenmiş, bozuk kan hücrelerini ortadan kaldırırlar ***(fagositik makrofajlar)***. Özellikle hücre içi mikroorganizmalara karşı savunmada etkin hücrelerdir (tüberküloz, lepra). Ig ve C3 ile opsonize olmuş mikroorganizmaları yüzey reseptörleri ile fagosite eder ve öldürürler.

2 – İmmün yanıtta lenfositlerle işbirliği yaparlar. Makrofajlar antijenik materyeli işleyerek lenfositlere sunarlar ***(antijen sunucu makrofajlar)***. Böylece, ortada antijenle duyarlaşmış makrofaj ve çevresinde lenfositler olmak üzere, bir "immünolojik ada" meydana gelir.

Hücresel bağışıklık olaylarında da makrofaj-lenfosit etkileşimi söz konusudur. Makrofajlar lenfosit fonksiyonunu etkilediği gibi, T lenfositlerden çıkan "*lenfokinler*" de makrofajların fonksiyonunu etkiler. T lenfositlerden kemotaktik ve makrofajların göçünü engelleyici faktörler çıkar. Ayrıca, duyarlaşmış lenfosit, antijenle karşılaştığında, makrofajı aktive eden ürünler salabilir. Bu şekilde aktive olmuş makrofaj ("kızgın" makrofaj) çok daha etkin bir öldürücü hücreye dönüşür.

3 – İmmünolojik gözetim: Kanserli hastalarda non-spesifik olarak (örneğin BCG) ile aktive olan makrofajlar tümör hücrelerini öldürürler.

4 – *Diğer işlevler*: Bazı interlökinleri ve interferonları, koloni uyarıcı faktörleri, büyüme faktörlerini, tümör nekroz faktörünü (TNF), iltihap aracılarını, endojen pirojeni, doku tromboplastinini sentez eder ve salarlar.

Monositoz Nedenleri

Normal erişkinde çevre kanı mutlak monosit sayısı mm^3 de 200-800 arasında değişir. Çocuklarda bu sayı daha yüksektir. Monositler aşağıdaki durumlarda artar:

1. Kronik bakteri infeksiyonları: tüberküloz, brüselloz, subakut bakteryel endokardit.

2. Diğer infeksiyonlar: sıtma, kala azar, tifüs.

3. Bazı kanserler, Hodgkin hastalığı.

4. Akut miyelo-monositik (M4) ve akut monositik lösemi (M5).

5. Kronik miyelo-monositik lösemi (bkz. miyelodisplastik sendrom), s. 1689) ve bazı prelösemik durumlar.

6. Habis histiyositoz (bkz. adenomegaliler, s. 1590.

7. Kronik idiyopatik nötropeni.

8. Bazı kollajen doku hastalıkları (romatoid artrit).

9. Granülomlu hastalıklar (sarkoidoz).

10. Ülseröz kolit, Crohn hastalığı.

ÖZET
LÖKOSİTOZLAR

I – Nötrofililer

1 – Akut infeksiyonlar, lokal cerahatlenmeler, sepsisler
2 – Akciğer infarktüsü
3 – Miyokard infarktüsü
4 – Yanıklar
5 – Kanamalar
6 – Akut hemoliz
7 – Böbrek yetersizliği
8 – Diyabetik asidoz, akut gut
9 – Akut zehirlenmeler
10 – Miyeloproliferatif hastalıklar
11 – Dezhidratasyonlar
12 – Habis tümörler
13 – Fülminan hepatit
14 – Eklampsi
15 – Kollajen doku hastalıkları
16 – Kortikosteroid kullanımı
17 – G-CSF ve GM-CSF kullanımı

II – Eozinofililer

1 – Allerjik hastalıklar
2 – Helmintiaz
3 – Deri hastalıkları
4 – İlâçlar
5 – Eozinofilik pülmoner sendromlar
6 – Kanserler, Hodgkin hastalığı
7 – Miyeloproliferatif hastalıklar

8 - Kollajen hastalıklar
9 - Hipereozinofilik sendrom
10 - Eozinofili-miyalji sendromu
11 - Splenektomi ve ısın tedavisi
12 - Adrenokortikoid yetersizlik

III - Bazofililer

1 - Miyeloproliferatif hastalıklar
2 - Aşırı duyarlık durumları
3 - Miksödem

IV - Lenfositozlar

1 - Akut infeksiyonlar
2 - Kronik infeksiyonlar
3 - Akut viral hepatitler
4 - İnfeksiyöz mononukleoz
5 - Toksoplazmoz, sitomegalovirus infeksiyonu
6 - İnfeksiyöz lenfositoz
7 - Kronik lenfositik lösemi, timüs hücreli lösemi
8 - Granüllü, büyük lenfositlerin lösemisi
9 - Waldenström hastalığı
10 - Hodgkin dışı lenfomaların lösemik şekilleri
11 - Sézary sendromu
12 - Erişkinin T hücreli lösemi/lenfoması
13 - Çeşitli durumlar

V - Monositozlar

1 - Kronik bakteri infeksiyonları
2 - Diğer inleksiyonlar
3 - Kanserler, Hodgkin hastalığı
4 - Akut monositik ve miyelo-monositik lösemi
5 - Kronik miyelo-monositik lösemi
6 - Habis histiyositoz
7 - Kronik idiyopatik nötropeni
8 - Kollajen doku hastalıkları
9 - Granülomlu hastalıklar
10 - Ülseröz kolit, rejiyonal enterit

LÖSEMİLER

Prof. Dr. Yücel TANGÜN

Lösemiler lökositlerin neoplastik hastalıklarıdır. Çevre kanında dolaşan, kemik iliğini, diğer organ ve dokuları infiltre eden anormal hücrelerin genç, ya da olgun oluşlarına göre lösemiler iki ana gruba ayrılır: akut lösemiler ve kronik lösemiler.

Akut lösemilerde (AL) farklılaşmaları belirli bir evrede durmuş, genç (blastik) hücrelerin neoplastik proliferasyonu söz konusudur. AL'lerin çeşitli sitolojik tipleri vardır. Kronik lösemilerde tümör hücreleri nisbeten ya da tamamen olgun görünümdedir. Kronik lösemiler başlıca 2 sitolojik tipe ayrılır: miyelositik ve lenfositik.

AKUT LÖSEMİLER (AL)

AL'de hematopoetik öncü hücre olgunlaşma ve farklılaşma yeteneğini yitirir ve denetimsiz bir şekilde çoğalmaya başlar. Etiyoloji henüz tam aydınlanmamıştır. Ancak ışın ve benzol gibi bazı toksik maddelerin lökemiogenik oldukları bilinir. Son yıllarda kanser tedavisinde kullanılan ilaçların (alkilleyiciler, topoizomeraz II inhibitörleri) miyelodisplastik sendrom ve akut lösemiye yol açabildikleri belirlenmiştir (sekonder AML, tedaviyle bağlantılı AML). Etiyolojide genetik faktörler ve viruslerin de rol oynadıkları kesindir.

AL'de lökosit sayısı her zaman yüksek değildir. Lökositler olguların ancak yarısında 10,000/mm^3 ün üzerindedir. Geri kalan grupta lökosit sayısı ya normal ya da normalin altındadır. Lökosit sayısının yükselmemesine karşın formülde blastik hücreler bulunur *(sublösemik lösemi)*. Son derece nadir olarak, çevre kanında lösemi hücrelerine rastlanmaz ve tanı ancak kemik iliğinin incelenmesiyle konur *(alösemik lösemi)*.

Sitolojik Tipler

Sitolojik (morfolojik) olarak AL'ler 2'ye ayrılır: akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut nonlenfoblastik (miyeloblastik, miyeloid) lösemi (ANLL, AML). AL tanısında lenfoblastik/nonlenfoblastik ayırımı büyük önem taşır. Çünkü gerek tedavide seçilecek sitotoksik ilaçlar, gerek prognoz bu iki sito-

lojik tipte farklıdır. Aşağıda anlatılacağı gibi, her iki tipin birçok altgrubu vardır ve prognoz bunlara göre de değişiklikler gösterir. Kötü prognozlularda daha yoğun ve daha uzun bir tedavi yapılmalıdır. Genelde prognoz ALL'de ANLL'ye göre daha iyidir.

Günümüzde AL'lerin sınıflanmasında ve alt grupların ayırıcı tanısında rutin boyama yöntemleri (May-Grünwald-Giemsa, Wright) ile yapılan sitolojik inceleme yeterli değildir. Ayrıca sitokimya, immünofenotipleme ve -laboratuvar olanakları var ise- sitogenetik ve moleküler incelemelere başvurulur.

ALL

Kemik iliğinde > % 25 blastik hücre görülür. Lenfoblastlarda hücre çapı küçük ya da büyük olabilir. Çekirdek/sitoplazma oranı genellikle yüksektir. Bazofilik boyanan sitoplazma granülsüzdür. Sitoplazmada vaküoller görülebilir. Çekirdek kromatin yapısı AML'deki kadar ince, tül gibi değildir. Çekirdek çoğu kez tek nükleollüdür. İkiden fazla sayıda nükleol görülmez.

Sitokimyasal olarak lenfoblastlar miyeloperoksidaz (MPO), Sudan Black ve esteraz negatividir. PAS sıklıkla kaba granüller şeklinde pozitivite gösterir (L3 tipi hariç).

FAB Sınıflaması

Fransız (F) Amerikan (A) ve İngiliz (B) uzmanlardan oluşan bir kurul ALL'yi morfolojik olarak 3 tipe ayırmıştır: L1, L2 ve L3.

L1: Hücre çapı genellikle *küçüktür*. Çekirdek şekli genellikle düzgündür. Kromatin oldukça homojendir: Nükleol görülmeyebilir ya da küçük ve belirsizdir. *Çok dar olan sitoplazma* hafif ya da orta derecede bir bazofili gösterir. Vaküolizasyon değişkendir.

L2: Hücre çapı daha büyüktür. *Büyüklük homojen değildir.* Çekirdek şekli düzensizdir. Yarık ve çentikler sıktır. Kromatin yapısı heterojendir. Nükleol genellikle görülür ve büyüktür. Sitoplazma sıklıkla daha boldur. Sitoplazmada bazofili ve vaküolizasyon değişkendir.

L3: Hücre çapı daha büyüktür. Büyüklük homojendir. Düzgün görünümdeki çekirdek oval ya da yuvarlaktır. Kromatin yapısı çok ince ve homojendir. Nükleol genellikle belirgindir. Orta derecede bol sitoplazmanın *kuvvetli bazofili* ve sıklıkla *belirgin vaküolizasyon* göstermesi L3 tipi için karakteristiktir. Blastlar Burkitt lenfomasındaki lenfoid hücrelere benzediğinden L3'e *"Burkitt tipi ALL"* de denir.

İmmünofenotipleme ve İmmünolojik Sınıflama

İmmünofenotipleme ile lösemik hücre klonunun kökeni ve olgunlaşma/farklılaşma evresi saptanır. ALL olgularının % 80-85'i B, % 15-20'si T lenfosit kökenlidir.

B kökenli ALL'de CD19 ve CD22 gibi B lenfosit belirteçleri bulunur. Ço-

ğunluk HLA DR (+) ve Pro-B ALL dışında TdT (-) dir. B kökenli ALL, hücrenin farklılaşma derecesine göre aşağıdaki alt gruplara ayrılır:

1) *Pro-B ALL*: Erken pre-B ALL ve pre-pre B ALL adları da verilmiştir. HLA DR (+), TdT (+), CD19 (+) ve CD22 (+) dir. Hücreler farklılaşma lehinde başka bir antijen taşımazlar. Çocuk ALL'lerinin % 5'i erişkin ALL'lerinin % 10'u pro-B ALL tipindendir.

2) *Common ALL*: CD10 (CALLA) (+) dir. (CALLA: common ALL antijeni). Çocuklarda ve erişkinlerde en sık görülen tiptir.

3) *Pre-B ALL*: CD10 ile birlikte sitoplazmik IgM (+) dir. Çocuk ALL'lerinin % 15'ini, erişkin ALL'lerinin % 10'unu oluşturur.

4) *Olgun B-ALL*: Olgun B hücresine benzer. Yüzey IgM ya da sitoplazmik hafif zincir (kappa ya da lambda) (+) dir. FAB sınıflamasındaki L3'e uyar. ALL olgularının yaklaşık % 5'ini oluşturur.

T-kökenli ALL'de CD7 ve CD3 gibi T lenfosit belirteçleri bulunur. Başlıca iki alt tipi vardır:

1) Pre-T ALL: CD7 ve sitoplazmik CD3 (+) dir.

2) T-ALL: CD7, CD2 ve/veya CD5 ve/veya CD8 (+) dir.

Bifenotipik AL: Biri lenfoid, diğeri miyeloid kökenli olmak üzere iki ayrı habis hücre popülasyonu bir arada bulunur. Tanı immünofenotiplemede bir skorlama sistemi ile konur. Prognoz kötüdür. Bifenotipik AL'yi bir ya da iki panmiyeloid belirteç (CD13, CD33) taşıyabilen, ancak immünofenotipik yönden kesinlikle ALL (B ya da T) olan olgular *(miyeloid antijen ekspresyonu gösteren ALL)* ile karıştırmamalıdır. Eski bilgilerin aksine, bu sonuncu durum artık kötü prognoz işareti olarak kabul edilmemektedir.

Sitogenetik ve Moleküler İncelemeler

ALL'de kromozom sayısında azalma (hipodiploidi) ve artmalar (hiperploidi) yanında çok sayıda özgül translokasyonlar tanımlanmıştır. Bir kaç örnek vermek gerekirse:

t (12;21): B kökenli ALL olgularının % 20-30 unda bulunur. Çok iyi prognoz göstergesidir.

t (1;19). Genellikle yüksek lökosit sayısı ile birliktedir. İyi prognozu göstermez.

t (4;11). Bir yaşın altındaki bebeklerde sıktır. CD10 (-)'dir. Prognoz çok kötüdür.

t (9;22). Philadelphia kromozomu (s. 1734) Çocuklarda % 5 oranında bulunurken, erişkin ALL'de yaş ilerledikçe artar (% 30). Yüksek risk faktörlü B kökenli ALL'de sıktır. Prognoz kötüdür.

t (8;14), t (8;22) ve t (2;8). ALL L3'e (Burkitt tipi) özgü translokasyonlardır. Son yıllara kadar kötü prognozlu kabul edilirdi. Yeni yoğun tedavi protokolleri ile prognoz daha iyidir.

Ayrıca moleküler incelemelerle translokasyonlar sonucu oluşan yeni melez genler, B-ALL'de Ig genlerinin, T-ALL'de ise T hücre reseptörü genlerinin yeniden dizilimleri (*rearrangement*) araştırılır. Tedavi sonrası arta kalan lösemi hücrelerinin (*minimal residual disease*) saptanmasında da aynı yöntemlere başvurulur.

ANLL (AML)

Tanı için kemik iliğinde blast oranı > % 30 olmalıdır. Blastik hücrelerin sitoplazmaları nisbeten geniştir. Çekirdek kromatini çok ince retiküler görünümdedir. Çekirdekte nükleoller belirgin olup sayıları birden fazladır. Bir blastik hücrenin sitoplazmasında azürofil boyanan ince granüllerin ya da gene azürofil boyanan çomak şeklinde yapıların (Auer çomağı) bulunması AL'nin ANLL tipinde olduğuna işaret eder.

Sitokimyasal olarak; miyeloperoksidaz (MPO), Sudan Black (bu iki boya paralel sonuç verir) ve nonspesifik esterazlardan (monositik komponentli sitolojik tiplerde pozitivdir) yararlanılır.

FAB Sınıflaması'na göre AML'nin M0'dan M7'ye kadar giden 8 sitolojik tipi immünokimyasal ve immünofenotipik özellikleri ile Tablo IX-5'de özetlenmiştir. Ayrıca aşağıda bu alt grupların klinik ve sitogenetik özelliklerine değinilecektir.

M0: Çok az farklılaşmış AML. Sitokimyasal olarak MPO negativdir (< % 3). ALL L2 ile karışır. İmmünofenotipleme ile miyeloid belirteçler ortaya konur. del (7), 7q- ve del (5) translokasyonları kötü prognozu gösterir.

M1: (Olgunlaşma göstermeyen AML). MPO > % 3. Olgunlaşan miyeloid hücre (promiyelosit, miyelosit) oranı < % 10.

M2: Olgunlaşma gösteren AML. Hücrelerde tek Auer çomağı görülür. t (8;21) translokasyonu sıktır. Bazofil artışı ile birlikte olan bir variyantı tanımlanmıştır (M2 Bazo).

M3: Akut promiyelositik lösemi. Sitoplazmada kaba, çekirdeği örtecek kadar bol MPO (+) azürofil granüller bulunur (akut hipergranüllü lösemi). t (15;17) translokasyonu bu tipe özgüdür. Yaygın damar içi pıhtılaşmasına bağlı hemorajik diyatez sıktır. Retinoik asid gibi lösemi hücresini olgunlaştırıcı ajanlarla tedaviye çok iyi yanıt verir. "Hipogranüler" ya da "agranüler" adı verilen bir variyantı vardır.

M4: Akut miyelomonositik lösemi. Miyeloblastların yanında monositoid çekirdekli hücreler de artmıştır (> % 20). Eskiden bu tipe "Naegeli tipi monositik lösemi" denirdi. M4 E_0 variyatında eozinofiller görülür. Bu variyantın sitogenetik karşılığı 16. kromozomun inversiyonudur: inv(16).

M5: Akut monositik (monoblastik lösemi). İki alt tipi vardır: M5a (farklılaşmamış, monoblastik), M5b (farklılaşmış, monositik). Eskiden bu tipe "Hasan Reşad-Schilling tipi monositik lösemi" denirdi.

M4 ve M5 tiplerinde klinik olarak dişeti hipertrofisine, perianal ve perivajinal abselere ve spesifik deri lezyonlarına sık rastlanır. Serum ve idrarda lizozim (muramidaz) düzeyleri yüksektir. M5'de görülen t(9;11) ve diğer 11q23 translokasyonları kötü prognozu gösterir.

M6: Akut eritrolösemi. Kırmızı dizinin akut lösemisidir. Atipik, megaloblastoid görünümde genç eritroblastların yanında atipik miyeloblastlar da bulunur. Eritroblastlar PAS (+) dir. Eskiden bu tipe "di Guglielmo sendromu" denirdi. Hastalarda subikter, endirekt hiperbilirubinemi ve hafif retikülositoz görülebilir. Bazen ilik tamamen megaloblastik olabilir. Bu nedenlerle M6 tipi hemolitik anemi ve persiniyöz anemi ile ayrıcı tanıya girebilir.

M7: Akut megakaryoblastik lösemi: Blastların sitoplazmaları koyu bazofildir. Sitoplazma çevresindeki tomurcuk gibi çıkıntılar karakteristiktir. İmmünofenotiplemede trombosit membran glikoproteinlerine yönelik monoklonal antikorlar kullanılmalıdır (CD41, CD61). Tedaviye dirençlidir.

Tablo IX-5. AML'de FAB sınıflaması ve immünofenotipleme bulguları.

FAB Sınıfı	MPO (Sudan B)	N. Spesifik Esteraz	Akım Sitometrisi
M0			CD 13, 33, MPO
M1	> % 3		CD 13, 33, 34 HLA-DR+
M2	+		CD13, 15, 33, 34 HLA-DR+
M3	+		CD 13, 15, 33 HLA-DR-
M4	+/-	+	CD 11b, 13, 14, 15 33, HLA-DR+
M5		+	
M6	+/-		CD 33, HLA-DR+
M7			CD 33, 41

Klinik Belirti ve Bulgular

ALL çocuklarda sıktır ve çocukluk çağı AL'nin % 80 ini oluşturur. İnsidens doruğu 2-6 yaşlarındadır. Erişkinde ise AL'lerin ancak % 15-20 si ALL'dir. Prognoz çocuklarda daha iyidir. ANLL (AML) daha çok erişkinlerde görülür (% 80). Medyan yaş 50 dolaylarındadır. Erişkinlerde yaş ilerledikçe AML insidensı artar.

AL'nin klinik belirtileri çoğu kez birden (birkaç gün ya da hafta içerisinde) ortaya çıkarsa da, bazen hastalar aylar, hatta yıllarca sürebilen bir "prelösemik dönem"den geçebilirler (bkz. "miyelodisplastik sendrom", s. 1689).

Hastalığın semptomatolojisi lösemik hücre infiltrasyonuna bağlı kemik ili-

ği yetersizliği (anemi, nötropeni, trombositopeni) ve organ infiltrasyonları ile ilişkilidir.

Anemi belirtileri yanında, genellikle trombositopeniye ve bazen yaygın damar içi pıhtılaşmasına bağlı kanamalar ve ağır nötropeni sonucu oluşan infeksiyonların yarattığı ateş görülür. Ağız, boğaz, solunum yolları, akciğer, deri, perine infeksiyonları ve sepsis sıktır. İnfeksiyonlar genellikle bakteri kökenlidir ve çoğu kez hastanın kendi florasından çıkar (gram - bağırsak bakterileri ve gram + deri kokları). Mantar (özellikle candida ve aspergillus), virus *(Herpes simplex)* ve protozoon *(Pneumocystis carinii)* infeksiyonları gelişebilir.

Yüzeysel adenomegali, splenomegali ve hepatomegali görülebilirse de, kural değildir. Adenomegali ve diğer organomegalilere ALL'de daha sık rastlanır. Mediasten lenf düğümlerinin tutulumu çocuklar ve genç erişkinlerde görülen T-ALL'de sıktır.

Hastalık kendini kemik ve eklem ağrıları ile de gösterebilir. Sternum çoğu kez basmakla ağrılıdır. *Sternum duyarlığı* AL için patognomonik sayılabilecek bir bulgudur. Akut eklem romatizması ile karışabilen eklem bulguları daha çok çocuk AL'lerinde görülür.

Merkezi sinir sistemi tutulumu ***(meningeal lösemi)*** ALL'de ve çocuklarda daha sıktır. Klinik belirti ve bulgular bas ağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği, görme bozuklukları ve kafa çifti felçleridir. Tanı beyin-omurilik sıvısında lösemi hücrelerinin görülmesiyle konur.

Diğer ekstramedüller yerleşimler arasında overler, testisler, deri ve gözler (orbita) gelir. Orbita ve kafa kemiklerinde, bazen yumuşak dokuda tümörler gelişebilir (*granülositik sarkom*, eski adıyla *klorom*). Ülkemizde çocuk AML'sinde sık karsılaşılan orbita tümörleri ekzoftalmiye yol açar.

Dişeti hipertrofisi, anus ve rektum çevresi infeksiyonları ve lösemik deri infiltrasyonlarının monositik komponentli AML'de sık olduğunu daha önce belirtmiştik.

Çok yüksek lökosit sayısı ile giden olgularda serebral damarlarda lökostaz sonucu baş ağrısı, konfüzyon, koma ve solunum yetersizliği gelişebilir. *"Hiperlökositoz sendromu"* adı verilen bu tehlikeli tablo acil lökaferezi gerektirir. Gene yüksek lökositozlu olgularda, özellikle ALL'de, başlangıçta ya da tedavinin ilk günlerinde aşırı hücre yıkımına bağlı olarak çeşitli metabolik bozukluklar (hiperürisemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi) ve akut böbrek yetmezliği (ürik asid nefropatisi) ortaya çıkabilir (***tümör lizis sendromu***).

Ayırıcı Tanı

AL'de tanı kolaydır. Bazen infeksiyon ve tümörlere bağlı lökemoid reaksiyonlar ve infeksiyöz mononükleoz ayırıcı tanıda güçlük yaratabilir. Çocuk-

larda kemik iliğini seven nöroblastoma gibi tümörler ALL ile karışabilir. Lökopeni ile giden AL olgularında aplastik anemi ve miyelodisplastik sendrom gibi pansitopeni nedenleri göz önüne alınmalıdır. Kemik iliğinin incelenmesi ile AL tanısı kesinlesir ve bu arada sitolojik tip de saptanmış olur.

Prognostik Faktörler

İster ALL, ister AML olsun, genç yaş iyi risk faktörüdür. Ancak çocuk ALL'lerinde bir yaşın altı kötü risk faktörü sayılır. Her iki sitolojik tipte de, lökosit sayısı yüksekliği, organomegaliler, merkezi sinir sistemi tutulumu artmış tümör yükünü belirttiğinden kötü risk faktörleri arasında yer alır. Tedaviyle remisyona erken ulaşılması (< 4 hafta) da iyi bir prognostik işarettir.

FAB sınıflamaları ve immünofenotipleme de prognoza yönelik yardımcı bilgiler sağlar. Örneğin eskiden ALL-L3 kötü bir sitolojik tip olarak görülür, T-ALL'nin B-ALL'ye göre daha tehlikeli olduğu kabul edilirdi. Yeni yoğun tedavi protokolleri bu bilgilerimizi değiştirmeye başlamıştır. Gene de Pro-B ALL ve pre-T ALL diğerlerine göre daha kötüdür.

Sitogenetik ve moleküler veriler prognoz yönünden önemli ip uçları verir ve AL'nin modern tedavisinde kemoterapinin süresi ve yoğunluğunu etkiler. Örneğin ALL'de hipodiploidi, t (9;22), t (4;11), t (8;14) yüksek riske, hiperdiploidi ve t (12;21) iyi riske işaret'ir. AML'de t (15;17), t (8;21) ve inv (16) iyi risk, del (5), del (7) ve 11q23 translokasyonları kötü risk göstergeleridir.

KRONİK MİYELOSİTİK LÖSEMİ (KML)

Her yaşta görülebilirse de, başlıca bir orta yaş hastalığıdır. En sık 25-50 yaşlarında ortaya çıkar. Çocuklarda nadirdir. KML'nin klinik gidişi sırayla 3 evreden geçer: kronik evre, hızlanmış (akselere) evre ve akut evre (blastik dönüşüm). Bazen kronik evredeki hastalık doğrudan klinik ve hematolojik yönden akut lösemiden farksız olan akut evreye atlar.

KML tanısı sitolojik, sitogenetik (Philadelphia kromozomu, Ph kromozomu) ve moleküler (bcr/abl füzyon geni) düzeyde konabilir.

Ph kromozomu: t (9;22): 22. kromozomu ilgilendiren bu anomali 9 ve 22 no'lu kromozomların uzun kolları arasında karşılıklı bir translokasyon sonucu oluşur. 22q'nun büyük bir bölümü 9q'ya transloke olmuş, 9q'nun küçük bir parçası ise 22q'ye gitmiştir. Transloke olan 9q parçasında *abl* protoonkojeni vardır. Bu parça 22q'da *bcr (break point cluster)* adı verilen özel bir noktaya gelir ve ortaya yeni bir füzyon geni *(bcr/abl)* çıkar. Bu yeni genin protein ürünü *abl* geninkinden farklı enzim aktiviteleri gösterir. *bcr/abl* geninin tanısında moleküler yöntemlerden (Southern blot ve RT-PCR) yararlanılır.

Sitolojik olarak KML tanısı konmuş olguların % 95'i Ph kromozomu taşır (Ph pozitiv). Ph negativ olguların bir bölümünde moleküler inceleme ile bcr/abl geni ortaya konur. Ph negativ ve bcr/abl negativ KML olgularında ise *"atipik KML"*den söz edilir.

1 – Kronik Evre

Başlangıç genellikle sessizdir. Bazı olgular semptomsuz olup tanı, bir rastlantı sonucu, lökositoz ya da splenomegalinin saptanması ile konur. Hastayı hekime götüren başlıca yakınmalar, splenomegalinin yarattığı semptomlar (sol hipokondrda ağırlık duyusu, yemeklerden sonra epigastriumda şişkinlik) ve varsa, anemi ile ilgili belirtilerdir. Kilo kaybı ve terleme gibi metabolizma artışına bağlı yakınmalar, purpura, kadınlarda menstrüasyon bozuklukları, erkeklerde priapizm ve osteoartiküler ağrılar da başlangıç belirtileri olabilir. Seyrek olarak, dalak infarktüsleri sonucu, sol hipokondrda ani ve şiddetli bir ağrı ortaya çıkabilir. Bu sırada, oskültasyonla dalak üzerinde, perisplenite bağlı frotman duyulur.

Fizik muayenede tek önemli bulgu splenomegalidir. Genellikle dalak göbeği aşar, bazen sol iliyak çukura değin iner. Kıvamı sert ve dalak infarktüsleri olmadıkça ağrısızdır. Birlikte hepatomegali de bulunabilir. Kronik evrede dikkati çekici bir adenomegali olmaz.

Lökosit sayısı genellikle 100,000'in üzerindedir. Formülde hücrelerin çoğunluğunu nötrofil parçalı, çomak, metamiyelosit ve miyelositler oluşturur. Miyeloblast oranı % 5 i, miyeloblast + promiyelosit oranı % 10-15 i aşmaz. Monositler artmamıştır (< % 3). Bu görünümü ile çevre kanı normal kemik iliğine benzetilir. Bazofiller daima, eozinofiller çoğu kez mutlak bir artış gösterir.

Başlangıçta çoğu kez hafif ya da orta derecede normositik bir anemi vardır. Trombosit sayısı normal ya da artmıştır. Az sayıda olguda trombositopeni bulunabilir. Formülde dev trombositler dikkati çeker. Diğer miyeloproliferatif hastalıklarda görüldüğü gibi, trombosit işlev bozuklukları sıktır.

Karakteristik kemik iliği bulguları: aşırı miyeloid hiperplazi (M/E oranı: > 10/1), kırmızı dizide azalma ve megakaryositlerde artmadır. Miyeloblast oranı % 5 in altındadır. Gaucher hücrelerini andıran makrofajlara rastlanabilir. Retikülin artışına bağlı değişik derecede fibroz vardır.

Nötrofil alkali fosfataz değeri düşük ya da sıfırdır. Bu bulgu ayırıcı tanıda (miyeloid lökemoid reaksiyonlar, miyeloid metaplazili miyeloskleroz) önem taşır. KML'de serum ürik asid, histamin ve B_{12} vitamini düzeyleri yüksektir. Bu bulgular diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da bulunabilir. Hiperürisemi aşırı hücre yıkımına, histamin artışı bazofillerin çoğalmasına, B_{12} vitamini yüksekliği ise, vitamini taşıyan transkobalamin I'in artışına bağlıdır. Transkobalamin I nötrofiller tarafından sentez edilir.

2 – Hızlanmış Evre (Akselere Evre)

Hastalığın klinik gidişinin değiştiğini gösteren belirti ve bulgular şunlardır: tedavi ile küçülmüş olan dalakta yeniden büyüme, adenomegaliler, infeksiyona bağlı olmayan ateş, kemik ve eklem ağrıları, ekstramedüller enfiltras-

yonlar (granülositik sarkom, eski deyimle klorom), anemide derinleşme, trombositopeni ya da trombositoz, kronik evre tedavisine rağmen lökositozda artış. bazofillerde artış, kan ya da kemik iliğinde blastik hücre artışı (> %10), yeni kromozom anomalileri, kemik iliğinde bağ dokusu artışı (sekonder miyelosklerozu).

3 - Akut Evre (Blastik Dönüşüm Evresi)

Hematolojik açıdan bir akut lösemi tablosu söz konusudur. Blastik transformasyon lenfoblastik (% 30) ya da miyeloblastik (% 70) tipte olabilir. Ph kromozomu kaybolmaz. Ayrıca birden fazla Ph kromozomu ya da başka kromozom anomalileri taşıyan yeni lösemik klonlar belirebilir. Bu evrede akut lösemi tedavisi uygulanırsa da başarı oranı çok düşüktür. Lenfoblastik dönüşümde prognoz biraz daha iyidir.

KML'de medyan sağkalım tanının konmasından itibaren 3-3.5 yıldır.

Ayırıcı Tanı

Kronik evrede ayırıcı tanıya reaktif lökositozlar ve miyeloid lökemoid reaksiyonlar (infeksiyon, iltihap, kanser), diğer miyeloproliferatif hastalıklar (özellikle miyeloid metaplazili miyelosklerozu ve atipik KML) ve miyelodisplastik sendrom (bkz. pansitopeniler) başlığı altında ele alınan kronik miyelomonositik lösemi (KMML) girer. Lökemoid reaksiyonlarda nötrofil alkalin fosfataz skoru düşük değildir. Ayrıca nötrofillerde sık olarak toksik granülasyon ve vakuolizasyon vardır. Öte yandan, Ph kromozomu ve bcr/abl geni yukarıdaki hastalıkların hiçbirinde bulunmaz.

Atipik KML: Ph negativ ve bcr/abl negativ olan bu nadir durumda klasik KML'ye göre başlangıç yaşı daha ileri ve prognoz daha kötüdür. Anemi daha ağır ve trombositopeni daha sıktır. Trombositoz görülmez. Bazofili belirgin değildir ya da hiç görülmez.

Kronik miyelomonositik lösemi (KMML): Bir yandan miyeloproliferatif hastalıklar, bir yandan da MDS ile ortak bulgular taşır (s. 1689). Çevre kanında mutlak monosit sayısı mm^3 de 1,000'in üzerindedir.

Jüvenil KML: Genellikle 5 yaşından küçük çocuklarda görülür. Çevre kanında anemi, trombositopeni, nötrofili, belirgin monositoz, bazen genç miyeloid hücreler ve eritroblastlar dikkati çeker. Klasik KML'den farklı olarak miyelosit artışı ön planda değildir. Bazofili ve eozinofili yoktur. Nötrofil alkalin fosfataz skoru değişkendir. Ph kromozomu yoktur. Fetal hemoglobin (Hb F) artmıştır. Prognoz kötüdür.

KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ (KLL)

Lösemiler içinde en sık görüleni KLL'dir. İleri yaş hastalığıdır (medyan yaş: 55-60). Yirmi yaşın altında yok denecek kadar nadirdir. Erkeklerde biraz daha sıktır.

B lenfositlerin monoklonal bir hastalığıdır. Cevre kanı ve kemik iliğinde "olgun" görünümde küçük lenfositler çoğalır. İnmünofenotiplemede KLL lenfositlerinde yüzey Ig (genellikle IgM, IgD) ekspresyonu zayıftır. CD19 ve CD20 gibi pan-B lenfosit belirteçleri ile birlikte bir T lenfosit belirteci olan CD5'i taşımaları karakteristiktir. B kökenli lenfoproliferatif hastalıklarda KLL ve mantle hücreli lenfoma dışında CD5 pozitifliği görülmez. Hücrelerin yüzeyinde tek tip hafif zincirin bulunması ile monoklonalite doğrulanır. KLL çok nadir olarak (< % 2) T lenfosit kökenlidir.

Klinik Belirti ve Bulgular

Başlangıç oldukça sessizdir. Çoğu kez KLL tanısı başka bir amaçla yapılan kan sayımı sırasında tesadüfen konur. Hastayı hekime götüren başlıca yakınmalar yüzeysel adenomegali ve anemi belirtileridir. Hastalık kilo kaybı ve terleme gibi metabolizma artışı belirtileri, deri lezyonları ve tekrarlayan infeksiyonlarla da ortaya çıkabilir.

Hastalığın başlıca fizik bulgusu yaygın, ağrısız, yüzeysel adenomegalidir. Lenf düğümlerinin büyüklüğü çok değişik olabilir. Derin lenf düğümleri de büyüyebilir. Ancak mediasten tutulumu nadirdir. Adenomegalilere splenomegali ve/veya hepatomegali eşlik edebilir. KLL'de dalak KML'deki denli aşırı büyümez. Lösemiler içinde, deri lezyonları en sık KLL'de görülür. Lezyonlar spesifik ya da non-spesifik (ör. kaşıntı) olabilir. Spesifik lezyonlar lösemi infiltrasyonuna bağlıdır. Eritrodermi, kırmızı-mor nodüller ya da plağa benzer oluşumlar bunlara örnektir.

İnfeksiyonlara (özellikle bakteri infeksiyonları) eğilim artmıştır. Üst solunum yolu, akciğer, deri ve idrar yolu infeksiyonları sıktır. İnfeksiyonlardan öncelikle hipogammaglobülinemi sorumludur. Nötropeninin de katkısı olabilir.

KLL'de oto-immün olaylarla karşılaşılır. Bunların başında oto-immün hemolitik anemi ve trombositopeni yer alır. Hastalarda bazı aşılar (özellikle çiçek aşısı) ve böcek sokmalarından sonra tehlikeli reaksiyonlar gelişebilir.

Laboratuvar Bulguları

Lökositoz KML'deki kadar aşırı değildir. KLL tanısı için mutlak lenfosit sayısı mm^3'de 10,000'in üzerinde olmalıdır. Artmış olan hücreler, birbirlerine benzeyen, çekirdek kromatinleri yoğun, sitoplazmaları dar küçük lenfositlerdir. Çekirdek genellikle yuvarlaktır. Nükleol belirgin değildir ya da hiç görülmez. Sitoplazma açık renkte ya da hafif bazofilik boyanır. Prolenfosit (daha büyük, çekirdekleri nükleollü lenfositler) oranı % 10'u geçmemelidir. Yayma sırasında hücre çekirdekleri kolaylıkla ezilir ya da deforme olur. Sık görülmekle birlikte KLL'ye özgü olmayan bu frajil hücreler değişik adlarla anılır *(Gumprecht gölgeleri, smear cells, smudge cells, basket cells).*

Hb değeri normal olabildiği gibi, derecesi çok hafiften çok ağıra kadar de-

ğişen bir anemi de bulunabilir. Yaklaşık % 20 olguda anemi oto-immün kökenlidir (direkt Coombs testi pozitiv). Kırmızı dizi aplazileri bildirilmiştir (nadir).

Trombosit sayısı başlangıçta ya normal ya da düşüktür. İleri evrede ağır trombositopeni gelişebilir. Bazen trombositopeni de oto-immün kökenlidir.

Kemik iliği çevre kanındakine benzer küçük lenfositlerle değişik oranda (> % 30) infiltredir. Histolojik olarak ilik tutulumu 4 tipte olabilir: interstisyel, nodüllü, mikst (interstisyel ve nodüllü), diffüz. Nodüllü yerleşimde prognozun diğerlerine göre daha iyi olduğu ileri sürülür. Paratrabeküler infiltrasyon görülmez. Retikülin lifleri artmamıştır.

KLL'de lenf düğümü biyopsisi yapılırsa (aslında gereksizdir, ancak bir cerrah için gerekli olabilir!). "diffüz, küçük lenfositli Hodgkin dışı lenfoma" histolojisi ile karşılaşılır.

Her KLL'lide serum protein elektroforezi yapılmalı, serum Ig düzeyleri ölçülmelidir. Hipogammaglobülinemi sıktır. Tüm major Ig'ler (IgG, IgA, IgM) azalmıştır. Bazen serumda monoklonal gammopati (sıklıkla IgM) saptanabilir ve/veya idrarda monoklonal hafif zincir artışı (Bence Jones proteinürisi) bulunabilir.

Klinik Gidiş ve Evreleme

Lösemiler içinde en yavaş ilerleyeni KLL'dir. Bununla birlikte, klinik gidiş ve sağkalım süresi (sürvi) olgudan olguya farklıdır. Klinik gidiş ve komplikasyonlar yönünden hastalık. *"selim (semptomsuz, inaktif)"* ya da *"saldırgan (semptomlu, aktif)"* olabilir. Belirgin bir anemi ve trombositopeni, büyük adenomegali ve organomegaliler, sık tekrarlayan infeksiyonlar, otoimmün komplikasyonlar, spesifik deri lezyonları hastalığın selim gidişli olmadığının işaretleridir.

KLL olguları iki ayrı araştırıcı (Rai: 1975, 1987; Binet: 1981) tarafından ortaya atılan sistemlerle evrelenmiş ve evreler ile prognoz arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (Tablo IX-6).

KLL'de başlıca ölüm nedenleri infeksiyonlar, trombositopenik kanama, ağır anemi ve kaşeksidir. İkinci bir neoplazinin (genellikle kanser) ortaya çıkma olasılığı normal popülasyona göre daha yüksektir.

KLL'de hastalık ilerledikçe çevre kanında prolenfosit oranı artabilir (% 10-55). Buna *"prolenfositik dönüşüm"* adı verilir. Prolenfositik lösemi ile sonlanma (prolenfosit oranı > % 55) nadirdir. Yaklaşık % 5-10 olguda hastalık büyük hücreli (immünoblastik) Hodgkin dışı lenfomaya dönüşebilir *(Richter sendromu)*. Bu durumda kemik iliği ve lenf düğümlerinde çekirdekleri ince retiküler kromatinli ve nükleollü, sitoplazmaları koyu bazofil boyanan büyük blastik hücrelerle, hatta Hodgkin hastalığındaki Reed-Stemberg hücrelerini anımsatan dev hücrelerle karşılaşılır. İmmünoblastlar miyelojen ya da antijen-

lerle uyarılmış lenfoid hücrelerin morfolojik özelliklerini taşırlar. Son derece nadir olarak, bugüne dek ancak bir olguda gözlemlediğimiz gibi, KLL ALL şeklinde bir sonlanma da gösterebilir.

Tablo IX-6. KLL'de Rai ve Binet evrelemeleri.

EVRELEME SİSTEMİ	EVRE	TANIM	MEDYAN SÜRVİ (yıl)
RAI			
Düşük risk	0	Lenfositoz	15
Orta derecede risk	I	Lenfositoz, lenfadenomegali	9
Yüksek risk	II	Lenfositoz, splenomegali ve/veya hepatomegali	5
	III	Lenfositoz, anemi (Hb < 11 g/dL)	2
	IV	Lenfositoz, trombositopeni (< 100,000 mm^3)	2
BİNET			
	A	Anemi ve trombositopeni yok Üç lenfoid bölgeden(x) az tutulum	14
	B	Anemi ve trombositopeni yok Üç ya da daha fazla lenfoid bölge(x) tutulmuş	5
	C	Anemi (Hb < 10 g/dL) ve/veya trombositopeni (< 100,000/mm^3)	2

(x) Lenfoid bölgeler: servikal, aksiler, inguinofemoral (ister tek, ister çift taraflı olsun), dalak, karaciğer.

Ayırıcı Tanı

KLL tanısı çoğu kez kolaylıkla konur. Ayırıcı tanıya giren hastalıklar iki ana başlıkta ele alınabilir:

1. ***Akut infeksiyonlarda görülen reaktif mutlak lenfositozlar***

Boğmaca, infeksiyöz lenfositoz, akut edinsel toksoplazmoz, bazı virus infeksiyonları (EBV, CMV, HIV, akut viral hepatit) ayırıcı tanıda güçlük yaratmaz. Çünkü lenfositoz geçicidir. Genellikle çocuklarda ve gençlerde görülür. Kemik iliğinde lenfositik infiltrasyon yoktur. Ayrıca başta infeksiyöz mononükleoz ve CMV infeksiyonu olmak üzere bazı akut virus infeksiyonlarında ve toksoplazmozda çoğalan lenfositlerin morfolojisi küçük lenfositlerinkinden farklıdır (*"reaktif lenfosit"*, *"atipik lenfosit"*, *"virosit"*, *"aktive lenfosit"*). Hücreler genellikle lenfositten büyüktür ve pleomorfizm gösterir. Dar olmayan sitoplazma koyu bazofil boyanır ve bazen vaküollüdür. Çekirdek ince kromatin yapısında ve nükleollü olabilir.

Ayrıca, KLL gibi lenfoproliferatif hastalıkların aksine, bu tür lenfositozlarda lenfositler monoklonalite (kappa ya da lambda şeklinde tek tip hafif zincir) göstermez.

Öte yandan, son yıllarda selim gidişli, kronik poliklonal lenfositozlar tanımlanmıştır *(persiste eden poliklonal B hücreli lenfositoz)*.

2. *Diğer B Hücreli Kronik Lenfoproliferatif Hastalıklar*

1. *Prolenfositik lösemi, tüylü hücreli lösemi, villuslu lenfositli splenik lenfoma* (bkz. splenomegaliler, s. 1623-1625).

2. *Düşük (low-grade)* ve *orta dereceli (intermediate grade) B hücreli Hodgkin dışı lenfomaların lösemik şekilleri.* Bu gruba giren kronik lenfoproliferatif hastalıklarda klinik bulgular ve hücre morfolojisi yönünden KLL ile ayırıcı tanı gerekebilir.

a) *Küçük lenfositli lenfoma.* Sitolojik ve histolojik (lenf düğümü) olarak KLL'den ayırım yapma olanağı yoksa da, bu zorluk tedavi seçimini pek etkilemez. KLL'nin aksine, ilik tutulumu şart değildir: Tutulduğunda, genellikle nodüllü tiptedir.

b) *Lenfoplazmositoid lenfoma (immünositoma).* Küçük lenfosit ile plazma hücresi arası morfolojide hücreler söz konusudur (lenfoid plazma hücresi ya da plazmositoid lenfosit). Waldenström makroglobülinemesinde lökosit sayısı genellikle 20,000/mm^3'ün altındadır ve klinikte hiperviskozite sendromu belirtileri ön plandadır.

c) *Küçük çentikli hücreli folliküllü (nodüllü) lenfoma.* Adenomegaliler çoğu kez büyük kitleler yapar. Lökosit sayısı fazla yükselmez (< 50,000/mm^3). Follikül merkezi kökenli küçük lenfosit büyüklüğündeki hücrelerin sitoplazmaları görülemeyecek denli dardır. Yoğun kromatinli çekirdekte bazen nükleol seçilebilir. Çekirdekte dar çentiklerin (yarıkların) bulunması tanı koydurtucudur (*buttock cell*: popo hücresi). İmmünofenotiplemede hücreler CD5 negatif, CD10 pozitiftir.

d) *"Mantle" hücreli lenfoma.* Son yıllarda daha iyi tanınan bu lenfoma lenf düğümleri yanında dalak, akciğer, gastrointestinal yol ve kemik iliğini sever. Olguların 1/3'inde klinikte sistemik B belirtileri görülür. Hastaların % 25 inde çevre kanı tutulmuştur. Hücreler pleomorfiktir. Büyüklükleri farklıdır. Çekirdek bazen nükleollü, bazen çentiklidir. Folliküllü lenfoma hücreleri ile karşılaştırıldığında, daha fazla pleomorfizm gösterdikleri, sitoplazmanın daha bol ve çekirdek çentiklerinin daha geniş olduğu söylenebilir. İmmünofenotiplemede hücreler CD5 pozitif, CD10 ve CD23 negatifdirler.

3. *Diğerleri*: T hücreli deri lenfomaları *(Sézary sendromu)*, T-KLL, erişkinin T hücreli lösemi/lenfoması, granüllü büyük lenfositlerin lösemisi (aşağıya bkz.).

III. GRANÜLLÜ BÜYÜK LENFOSİTLERİN LÖSEMİSİ (GBLL)

Normalde çevre kanındaki mononükleer hücrelerin % 10'unu sitoplazmaları geniş ve azürofil granüllü lenfositler oluşturur. Bu hücrelerden iki ayrı tipte kronik gidişli lösemi çıkar.

1. ***T hücre kökenli GBLL.*** Hastalar ileri yaşlıdır (medyan 55). Ağır nötropeniye bağlı tekrarlayıcı infeksiyonlar, splenomegali, Felty sendromunu anımsatan romatoid artrit (% 30) dikkati çeker. Sessiz gidişlidir. Lösemi hücreleri CD3 ve CD8 pozitifdir.

2. ***NK hücre kökenli GBLL.*** Hastalar daha genç yaştadır (medyan 39). İnfeksiyona bağlı olmayan ateş, belirgin hepatosplenomegali vardır. Romatoid artrit bulguları yoktur. Nötropeni T hücreliye göre daha hafif, buna karşılık anemi ve trombositopeni daha ağırdır. Prognoz kötüdür. Lösemi hücreleri CD3 negatif, CD56 pozitifdir.

IV. ERİŞKİNİN T HÜCRELİ LÖSEMİ/LENFOMASI

Ülkemizde görülmez. Japonya'nın güney adalarında ve Karayiplerde endemiktir. HTLV-I virusu infeksiyonu ile ilişkilidir. Deri, akciğerler ve merkezi sinir sistemi tutulumu, litik kemik lezyonları ve hiperkalsemi sıktır. Çevre kanında dolaşan hücreler son derece pleomorfiktir. Çekirdeklerin yonca yaprağını andırır şekilde lobüllü olmaları karakteristiktir. Olgun yardımcı T hücresi fenotipi gösterirler (CD3+, CD4+, CD5+). Prognoz kötüdür.

ÖZET
LÖSEMİLER

I. Akut lösemiler
   1. Akut lenfoblastik lösemi (ALL)
   2. Akut nonlenfoblastik lösemi (ANLL, AML)

II. Kronik lösemiler
   1. Kronik miyelositik lösemi (KML)
   2. Kronik miyelomonositik lösemi (KMML)
   3. Kronik lenfositik lösemi (KLL)
   4. Kronik prolenfositik lösemi
   5. Tüylü hücreli lösemi
   6. Hodgkin dışı lenfomaların lösemik şekilleri

III. Granüllü büyük lenfositlerin lösemisi

IV. Erişkinin T hücreli lösemi/lenfoması

LÖKOPENİLER
(Nötropeniler ve Lenfopeniler)

Prof. Dr. Yücel TANGÜN

Çevre kanında lökositlerin mm^3'de 4,000'den az oluşuna lökopeni denir. Teorik olarak lökopeni nötrofillerin ya da lenfositlerin tek başına ya da birlikte azalmasına bağlı olabilir. Ancak pratikte genellikle nötrofilleriri (granülositlerin) azalması söz konusudur (nötropeni).

I – NÖTROPENİLER

Nötrofil sayısı lökositlerin yüzdesi olarak değil, mutlak değeri olarak belirtilmelidir. Zaten elektronik kan sayım cihazları mutlak nötrofil sayısını (MNS) hesaplayarak bize verir. MNS mm^3'de 1,800'ün altına indiğinde "nötropeni" den söz edilir.

Nötropeninin oluşumunda kemik iliğinde yapımın azalması, çevrede yıkımın artması ve çevrede göllenme gibi mekanizmalar rol oynar. Nötropenili hastalarda, özellikle MNS mm^3'de 500'ün altına indiğinde bakteri ve mantar infeksiyonlarına eğilim artar. Ağız, boğaz, dişeti, deri ve anus çevresi infeksiyonları sıktır. MNS < 200 olduğunda sepsis olasılığı yüksektir.

Nötropenilerde sık rastlanan bir diğer klinik bulgu ağız ve boğaz mukozasında oluşan aftlardır.

Pansitopeni ve aplastik anemi yapan nedenlerin tümü nötropeni için de geçerlidir (akut lösemiler, başta ışın ve sitostatik ilaçlar olmak üzere çeşitli nedenlerle oluşan kemik iliği yetersizlikleri, kemik iliğini infiltre eden hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, miyelosklerоz ve miyeloftizik anemiler, megaloblastik anemiler, hipersplenizm, vb). Burada tek başına nötropeni *(selektif nötropeni)* yapan nedenler sıralanacaktır.

Selektif nötropeni nedenleri:

1 – İnfeksiyonlar

a) *Bakteri infeksiyonları*: tifo, brüselloz, gram negativ sepsisler (endotoksik şok), miliyer Tüberküloz.

b) *Virus infeksiyonları*: grip, viral hepatit, infeksiyöz mononükleoz, HIV, vb.

c) *Rikketziya infeksiyonları*: tifüs.

d) *Protozoon infeksiyonları*: sıtma, kala azar.

2 – İlaçlara bağlı selektif nötropeniler

Bazı ilaçlar duyarlı kişilerde, anemi ve trombositopeni yapmadan, selektif olarak nötropeni ya da agranülositoza (aşağıya bkz.) yol açarlar. Bu ilaçlar immün bir mekanizma (antikorlar) ile ya da ilikte yapımı bozarak nötropeniye neden olurlar. İlaç nötropenileri genellikle ilaç kesildiğinde düzelir.

a) *Antiinflamatuvar ilaçlar*: aminopirin, fenilbütazon, oksifenbütazon.

b) *Antibakteryel ve antiviral ilaçlar*: kloramfenikol, kotrimoksazol, sülfonamidler, sentetik penisilinler, sefalosporinler, asiklovir, zidovudin.

c) *Antikonvülsanlar*: hidantoin bileşikleri (fenitoin).

d) *Fenotiazinler* (promazin, klorpromazin) ve psikotropikler (klozapin).

e) *Antitiroidler*: propiltioürasil, karbimazol.

f) *Antidiyabetikler*: karbütamid, tolbütamid.

g) *Çeşitli*: Altın tuzları, tiklopidin, kinidin, prokainamid, vb.

3. İmmün nötropeniler: Oto-immün nötropeni, sistemik lupus eritematozus, Felty sendromu, anafilaksi, romatoid artritle birlikte olan granüllü büyük lenfositli lösemi (s. 1740).

4. Siklik nötropeni: Nadir edinsel bir nötropenidir. Haftalarla ölçülen düzenli aralıklarla nötropeni gelişir, bir süre devam eder, sonra kendiliğinden düzelir. Bir kadın hastada izlediğimiz gibi, nötropeni sırasında hastalarda ateş, kırıklık, deride füronküloz, mukozalarda aftlar ve adenomegali görülebilir.

5. Familyal ve konjenital nötropeniler: Kostmann sendromu, neonatal izoimmün nötropeni, vb.

6. Çeşitli: idiyopatik selim nötropeni, hemodiyaliz.

Agranülositoz

İleri derecede nötropeni, ateş, nekrozlu, anjin ile seyreden ve sepsisle sonlanan çok ağır bir tablodur. Kadınlarda daha sıktır. Piramidona bağlı agranülositoz olgularının yayımlanmasından sonra, daha birçok ilacın (bkz. ilâçlara bağlı selektif nötropeniler) agranülositoz yaptığı bildirilmiştir. Agranülositozda da nötropeni mekanizması immünolojiktir. İlâç (örneğin piramidon) duyarlı kişide bir protein ile birleşerek antijen rolü oynamakta, bu şekilde oluşan antikor, ilâç tekrar alındığında lökositleri yıkmaktadır.

Agranülositoz genellikle birden başlar. Titreme, yüksek ateş ve boğaz ağrısı vardır. Tonsillerde, yumuşak damakta, farenkste ve daha sonra bütün

ağız boşluğunda ülserasyonlar gelişir. Ülserlerin üzerinde kirli sarı bir zar bulunur. Çevrelerinde fazla bir kızartı yoktur. Boyunda ikl taraflı adenomegall görülebilir. Genel durum çok bozuktur. Antibiyotik devrinden önce bildirilen yüksek mortalite sepsise bağlıdır.

Çevre kanında MNS 500'ün altındadır. Formülde nötrofiller yok denecek kadar azdır. Hücrelerin % 90-95'i lenfosittir. Anemi ve trombositopeni yoktur. Kemik iliğinde miyeloid dizinin olgun elemenlarına (nötrofil parçalı, çomak, metamiyelosit) pek rastlanmaz. Sahneye genç miyeloid hücreler (promiyelosit, miyelosit) egemendir. Bu hücrelerde dejeneratif değişiklikler (sitoplazmada kaba, koyu boyanmış toksik granüller ve vaküolizasyon) dikkati çeker. İlikte plazma hücreleri değişik oranda artmıştır. Bazen miyelomu düşündürtecek denli yoğun bir plazmasitoz görülür.

II – LENFOPENİLER

Lenfosit sayısının erişkinlerde mm^3'de 1,500'ün, çocuklarda mm^3'de 300'in altına indiği durumlarda lenfopeni söz konusudur. Bazı yazarlara göre normalin alt sınırı erişkinler için mm^3'de 1,000, çocuklar için mm^3'de 1,400'dür.

Ağır lökopenilerde nötropeni ile birlikte lenfopeni de görülür. Başlıca lenfopeni nedenleri:

1 – *HIV infeksiyonu ve AIDS*: Azalanlar CD4 (+) lenfositlerdir.

2 – *İmmün yetersizlik sendromları:* Wiskott-Aldrich sendromu, ataksia telanjiektazia, Di George sendromu, timik alenfoplazi, İsviçre tipi agammaglobülinemi, bağırsak yoluyla lenf kaybı (intestinal lenfanjiektazi, bağırsak lenfatiklerinin tıkanması).

3 – *Hodgkin hastalığı*: Özellikle ilerlemiş Hodgkin hastalığı olgularında mutlak lenfopeni belirgindir.

4 – *Sistemik lupus eritematozus.*

5 – *Ağır miliyer tüberküloz.*

6 – *Üremi.*

7 – *Sarkoidoz.*

8 – *Plazma kortikoidlerinin artması*: ACTH ya da kortikosteroid uygulanması, Cushing sendromu.

9 – *Işın tedavisi, immünosüpresif tedavi* (sitotoksik ilâçlar, antilenfositik globülin, lenfositlere yönelik monoklonal antikorlar).

ÖZET

LÖKOPENİLER, NÖTROPENİLER ve LENFOPENİLER

I – Nötropeniler:

1 – İnfeksiyonlar
2 – Isın tedavisi ve sitostatikler
3 – Selektif nötropeni yapan ilâçlar
4 – Akut lösemiler
5 – Kemik iliği yetersizlikleri
6 – Miyelodisplastik sendrom
7 – Hipersplenizm
8 – Miyelosklerоz ve miyeloftizik anemiler
9 – Megaloblastik anemiler
10 – İmmün nötropeniler
11 – Siklik nötropeni
12 – Familyal ve konjenital nötropeniler
13 – Çeşitli
14 – Agranülositoz

II – Lenfopeniler:

1 – HIV infeksiyonu ve AIDS
2 – İmmün yetersizlik sendromları
3 – Hodgkin hastalığı
4 – Sistemik lupus eritematozus
5 – Ağır miliyer tüberküloz
6 – Üremi
7 – Sarkoidoz
8 – Plazma kortikoidlerinin artması
9 – Işın tedavisi, immünosüpresif tedavi.

KANAMAYA EĞİLİM

Prof. Dr. Yücel TANGÜN

Hemostaz damarlarda dolaşan kanın sıvı halde tutulmasını sağlayan fizyolojik bir mekanizmadır. Bu mekanizma damar duvarının bütünlüğünü koruyarak sağlam damarlarda dolaşan kanın dışarıya sızmasını önler ve damar duvarında bir gedik açıldığında oluşan kanamayı durdurur. Vasküler (damar duvarı kaynaklı) faktörler, trombositler ve plazmada bulunan pıhtılaşma faktörleri lezyon yerinde sırayla trombosit tıkacı ve fibrin pıhtısının oluşumunu sağlarken *(hemostaz)*, inhibitör ve fibrinolitik mekanizmaların rol aldığı karşı bir sistem bu tıkaç ve pıhtının aşırı büyüyerek lumeni tıkamasını *(tromboz)* engeller. Bu bakımdan hemostaz mekanizmasındaki bozukluklar yalnız kanamaya eğilim ile değil, trombоza eğilim *(trombofili)* ile de sonlanabilir. Trombozu "yanlış yerde ve yanlış zamanda gelişen bir pıhtılaşma" olarak tanımlayabiliriz (bkz. Tromboza Eğilim, s. 1790).

Hemostaz mekanizmasının işleyişinde rol oynayan öğeler ekstravasküler, vasküler ve intravasküler olmak üzere 3 grupta toplanabilir.

1 – Ekstravasküler Öğeler

Damarları çevreleyen dokular (deri, deri altı, kaslar) ve kanama sırasında damar dışına çıkan kanın yarattığı basınç ekstravasküler öğeler arasında sayılabilir. Tahmin edilebileceği gibi, bu faktörlerin hemostaz olayına katkıları önemli değildir. Burun septumu damarları ile gastrointestinal mukoza, mesane ve böbrek pelvisi damarları ekstravasküler destekten yoksundur. Hemostaz bozukluklarında bu damarlar kolaylıkla kanarlar. Gene damar dışı doku basıncının düşük olduğu bölgelerde (ör. orbita çevresi) kolaylıkla büyük hematomlar oluşabilir.

2 – Vasküler Öğeler

Normal bir hemostaz için damar duvarının (endotel hücreleri ve endotel altı katmanlar) bütünlüğü şarttır. Endotel lezyonları kanamaya yol açabildiği gibi trombotik olayların da başlangıcı olabilir. Burada "damar" dendiğinde büyük damarlar anlaşılmamalıdır. Büyükçe bir arter ya da vende gedik açıl-

yonu sonucu sistemik dolaşımda önce trombin, ardından solübl fibrin oluşur ve bu fibrin çeşitli organların küçük damarlarına (mikrodolaşım) yaygın bir şekilde oturur. Fibrin birikimi sırasında trombositler ve başta fibrinojen olmak üzere bazı pıhtılaşma faktörleri (özellikle FV ve VIII) tüketilirler. Sekonder olarak fibrinolitik sistem harekete geçtiğinden, damarlara çöken fibrin plazmin tarafından eritilir ve dolaşıma fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) çıkar *(sekonder fibrinoliz)*. Klinikte görülen hemorajik diyatez tablosundan FYÜ'nün antikoagülan etkileri, trombositopeni ve pıhtılaşma faktör eksiklikleri sorumludur. Küçük damarlardaki fibrin birikimleri, fibrinolitik sistem yetersiz kaldığında, iskemik organ lezyonlarına (özellikle böbreklerde) yol açabilir. Kimi kez, fibrin liflerinin küçük damarlara, lumeni tamamen tıkamayacak şekilde çöktüğü durumlarda, mikroanjiyopatik hemolitik anemi gelişebilir.

YDP'da pıhtılaşma mekanizması başlıca 3 yolla harekete geçebilir:

a – *Doku lezyonu.* Doku faktörü (doku tromboplastini)'nin dolaşıma geçmesiyle FVII aktivasyonu üzerinden pıhtılaşma başlar. Çoğu obstetrik komplikasyonunda, yaygın metastazlı tümörlerde, travma ve cerrahiden sonra, intravasküler hemolizde ve yılan sokmalarında bu tür bir mekanizma sorumlu tutulur.

b – *Yaygın endotel lezyonu.* Endotel lezyonu sonucu endotelaltı katmanda açığa çıkan kolajen, hem temas faktörlerinin (entrensek pıhtılaşma yolu), hem de trombositlerin aktivasyonuna neden olur. Örnek olarak Gram negatiy ve pozitiv sepsisler, bazı virus infeksiyonları, ağır yanıklar ve metabolik bozukluklar gösterilebilir.

c – *Trombosit/makrofaj lezyonu.* Viruslar, bazı bakteriler, endotoksin ve immün kompleksler doğrudan doğruya ya da makrofajlar aracılığıyla intravasküler trombosit agregasyonunu başlatabilirler.

YDP Nedenleri

1. İnfeksiyonlar: özellikle Gram negativ (ör. menengokoksemide *Waterhouse-Friderichsen sendromu*) ve Gram pozitiv sepsis, bazı virus infeksiyonları *(purpura fulminans)*, ağır falciparum sıtması.

2. Habaset: akut lösemiler (özellikle akut promiyelositik lösemi), yaygın metastazlı kanserler (özellikle musin salgılayan adenokanserler, pankreas, mide, over, akciğer, prostat gibi), tümör lizis sendromu.

3. Obstetrik komplikasyonları: abruptio placentae, amnios sıvısı embolisi, ölü fetusun uterusda kalması, gebelik toksemileri, septik abortus.

4. İntravasküler hemoliz. hemolitik transfüzyon reaksiyonları, anafilaktik şok.

5. Ağır travma (beyin travması, ezilme), geniş yanıklar, cerrahi (özellikle prostat, akciğer ve açık kalp ameliyatları).

6. Metabolik bozukluklar: hipertermi, hipotermi, akut hipoksi.

7. Çeşitli durumlarda: dev hemanjiyom *(Kasabach-Merritt sendromu)*, aort anevrizması, yılan zehirlenmeleri.

YDP'da Laboratuvar Bulguları

— Trombosit sayısı düşüktür.

— Plazma fibrinojen konsantrasyonu azalmıştır. Ağır olgularda pıhtılaşma zamanı testinde meydana gelen pıhtı çok ufak ve gevşektir, kolaylıkla dağılabilir.

— Hipofibrinojenemi yanında, pıhtılaşma sırasında tüketilen diğer faktörlerin (II, V, VIII) eksiklikleri görülebilir (protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama).

— Serumda FYÜ, plazmada D-dimerler artmıştır. Plazma fibrinojen miktarı 100 mg/dL nin altında olmadığı halde, trombin zamanının uzun bulunması FYÜ'nün varlığını gösterir (heparinin de trombin zamanını uzattığı unutulmamalıdır).

— Antitrombin (AT) ve Protein C düzeyleri sıklıkla düşüktür.

— Mikroanjiyopatik hemolitik aneminin geliştiği durumlarda (trombotik trombositopenik purpura, dev hemanjiyom, yaygın metastazlı kanserler) boyanmış yayma kan preparatlarında, parçalanmış, üçgen ya da miğfer şeklinde eritrositler dikkati çeker.

Klinik olarak YDP akut (Gram negativ sepsis, abruptio placentae, ameliyatlardan sonra) ya da subakut-kronik (yaygın metastazlı kanserler, dev hemanjiyom) bir gidiş gösterebilir ve laboratuvar bulguları da bu klinik gidişe göre farklı olabilir. Örneğin, akut gelişmiş ağır YDP'da fibrinojen ve trombosit değerleri ileri derecede düşük olduğu halde, kronik YDP'da tüketim, artmış bir yapımla giderileceğinden, tamamen normal, hatta yüksek değerler saptanabilir. Kronik olgularda kesin tanı serumda FYÜ ya da plazmada D-dimer artışının gösterilmesiyle konur.

4 – Akiz İnhibitörlere ("Dolaşan Antikogülanlar") Bağlı Kanamalar

Pıhtılaşma faktörlerine ya da pıhtılaşma mekanizmasının ara ürünlerine yönelik antikor karakterinde inhibitör maddelere "dolaşan antikoagülan" denir. Hemofili A ve B'de mültipl faktör infüzyonları sonucu FVIII ve IX'a karşı antikorlar gelişebilir (s. 1781). Burada sağlıklı kişilerde ya da bazı hastalıklarda spontan olarak ortaya çıkan akiz inhibitörler özetlenecektir.

Akiz inhibitörler her iki seksde görülür. Klinikte venöz ve/veya arteryel tromboza eğilime yol açan lupus antikoagülanı (antifosfolipid antiorları) dışında (s. 1803) diğer inhibitörler kanamaya eğilime neden olur.

a) Akiz FVIII İnhibitörleri (Akiz Hemofili, Oto-immün Hemofili)

— Bir hastalığı olmayan yaşlı (> 60) kişilerde,

— Genç kadınlarda postpartum dönemde.

— Çeşitli oto-immün hastalıklarda (SLE, romatoid artrit, vb), habis hastalıklarda (monoklonal gammopati, lenfoproliferatif hastalık, solid tümör), ilâç allerjilerinde (penisilin) ve bazı deri hastalıklarında (pemphigus, dermatitis herpetiformis) ortaya çıkar.

Kendiliğinden düzelmeler sık olabildiği gibi (% 38), kanamalara bağlı mortalite de yüksektir (% 20). Pıhtılaşma zamanı ve APTZ uzundur. FVIII koagülan aktivite düzeyi düşüktür. Hasta plazması ile normal plazma eşit oranda karıştırılarak APTZ yapıldığında, bir faktör eksikliğinde görülenin aksine, uzamış APTZ'nin kısalmadığı saptanır. Bu karışım 37 C de 2 saat bekletildiğinde, APTZ daha da uzar (inhibitör normal plazmadaki FVIII'i giderek nötralize eder).

b) Çok nadir de olsa, diğer pıhtılaşma faktörlerine yönelik inhibitörler de bildirilmiştir. Ayrıca fibrin polimerizasyonunu inhibe eden antikorlar, heparine benzer edinsel antikoagülanlar ve vWF'e yönelik antikorlar (akiz von Willebrand hastalığı) yukarda belirtilen türde hastalıklarda tanımlanmıştır.

ÖZET

KANAMAYA EĞİLİM

I – Vasküler Bozukluklar

- Herediter hemorajik telanjiyektazi
- Allerjik purpura (Henoch-Schönlein pur.)
- Skorbüt
- İlâçlar ve kimyasal maddeler
- İnfeksiyonlar
- Paraproteinemi ve disproteinemiler
- Oto-eritrosit duyarlılığı
- Purpura simplex
- Mekanik purpura
- Ortostatik purpura
- Senil/kaşektik purpura
- Steroid purpurası

II – Trombosit hastalıkları

A. Trombositopeniler

1. Kemik iliğinde yapım eksikliğine bağlı
2. İmmün trombositopeniler
   - Akut ve kronik ITP (oto-immün)
   - Sekonder (oto-immün)
   - Postransfüzyon purpurası
   - İlâçlara bağlı, Heparin trombopenisi
   - Neonatal alloimmün
3. Tüketim artışına bağlı
   - Yaygın damariçi pıhtılaşması
   - Trombotik trombositopenik purpura
   - HUS-TTP sendromu
4. Trombosit dağılımı değişiklikleri

Hipersplenizm

5. Seyrelme trombositopenisi

Masif kan transfüzyonları

B. Trombositozlar

1. Reaktif trombositozlar

2. Miyeloproliferatif hastalıklar

Esansiyel trombositemi

PV, KML, MMM

C. Kalitatif trombosit hastalıkları

1. Konjenital

2. Akiz

İlâçlara bağlı: aspirin ve diğer nonsteroid antienflamatuvar ilâçlar
Hastalıklar

III – Pıhtılaşma bozuklukları

A. Konjenital

1. Hemofililer: hemofili A ve B

2. von Willebrand hastalığı

3. Diğer konjenital faktör eksiklikleri

B. Akiz

1. Protrombin grubu faktör eksiklikleri

K vit. eksikliği
Yeni doğanın hemorajik hastalığı
Oral antikoagülanlarla tedavi
Karaciğer parenkimi hast.

2. Primer fibrinoliz

3. Yaygın damariçi pıhtılaşması

4. Dolaşan antikoagülanlar (inhibitörler)

dığında, bu gediğin hemostaz mekanizması ile kapatılması olanaklı değildir. Endotel hücrelerinin hemostaz ve trombozda oynadıkları önemli rol son yıllarda daha iyi anlaşılmaya başlamıştır.

3 – İntravasküler Öğeler

Dolaşan kan hücrelerinden *trombositler*, çeşitli pıhtılaşma (koagülasyon) faktörlerinin etkileşime girdiği *pıhtılaşma mekanizması*, pıhtılaşmayı frenleyen *"doğal" inhibitör* proteinler (antitrombin III, protein C, protein S, doku faktörü yolu inhibitörü) ve pıhtılaşma sonucu oluşan fibrin birikimlerini eriten fibrinolitik sistem (plazminojen-plazmin sistemi) başlıca intravasküler öğelerdir.

Küçük bir kan damarı kesildiğinde, ilk önce refleks yolla *vazokonstriksiyon* olur ve kan akımı yavaşlar. Bunu, damar duvarındaki gediğin *trombositler* tarafından tıkanması izler. Kanamanın geçici olarak durmasını sağlayan, trombosit adezyonu ve agregasyonu yoluyla *trombosit tıkacı*'nın oluştuğu hemostazın bu ilk evresine *primer hemostaz* denir. Klinikte primer hemostazın incelenmesinde kullanılan en basit ve en değerli test, usulüne göre yapılmış kanama zamanıdır (s. 1758).

Sekonder hemostaz adı verilen ikinci evrede ise ekstrensek (lezyona uğrayan dokulardan açığa çıkan *doku faktörü*'nün etkisiyle) ya da *intrensek* yolla (bazı pıhtılaşma faktörlerinin endotelaltı katmanlarla temas ile aktive olmaları sonucu) harekete geçen *pıhtılaşma (koagülasyon)* sürecinin sonunda fibrinojen'den *fibrin* oluşur. Fibrin, trombositlerin meydana getirdiği hemostaz tıkacının iyice pekişmesini sağlar. Daha sonra fibrin birikimi *fibrinolitik sistem* tarafından eritilir ve damar duvarındaki lezyon yeri endotel hücreleri tarafından örtülür.

ENDOTEL HÜCRESİ

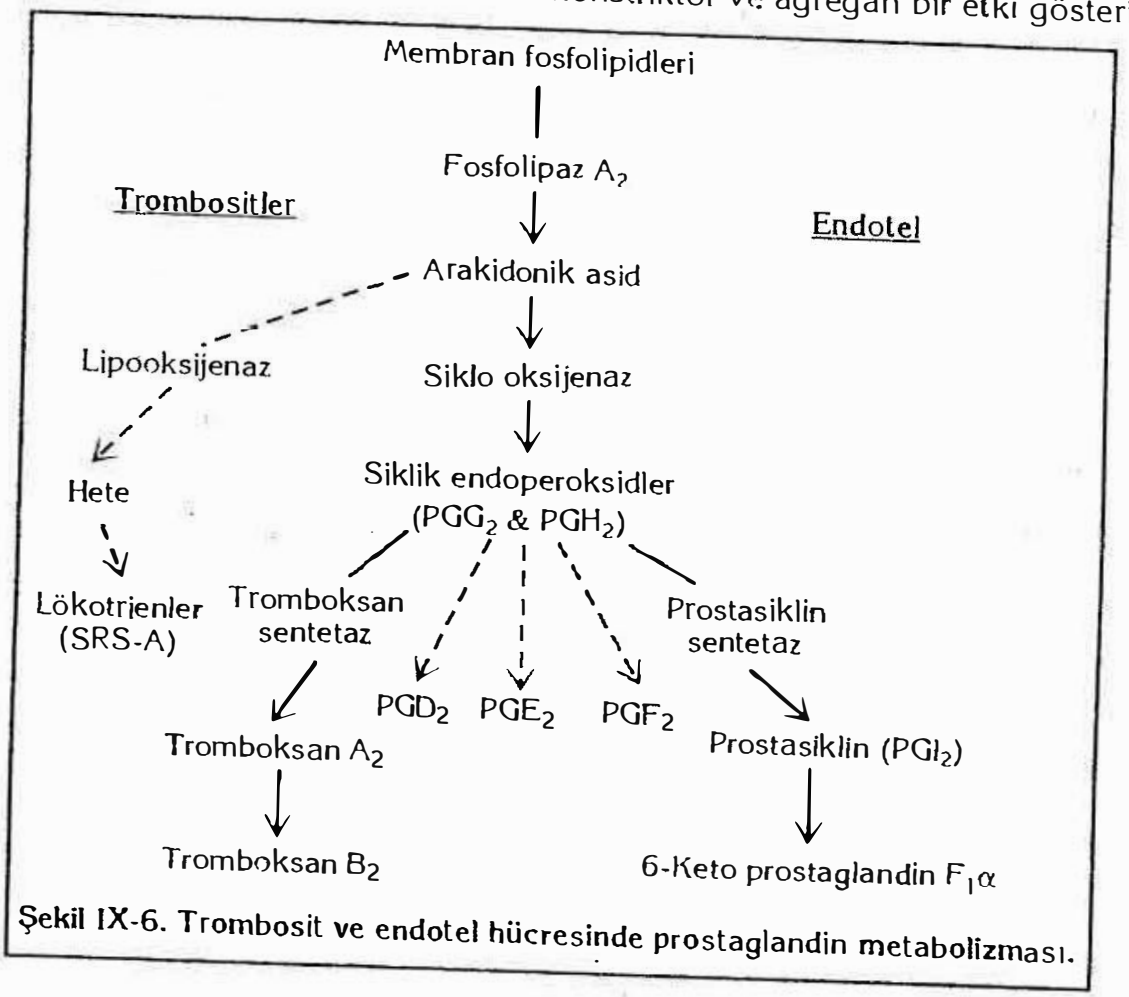
Endotel hücresi damar tonusunu düzenleyen *(vazoregülatör)* maddeler sentez eder ve salar. Ayrıca *antitrombotik (antikoagülan)* ve *protrombotik (prokoagülan)* mekanizmaların işleyişinde önemli görevler üstlenir.

Vazoregülatör Maddeler

NO (azot monoksid), *EDRF (endothelium-derived relaxing factor)* adı ile de anılır. Başlıca etkisi vazodilatasyondur. Ayrıca damarların bazal tonusunun sürdürülmesini sağlar, lökosit adezyonunu, trombosit adezyon, agregasyon ve aktivasyonunu inhibe eder, trombositlerin dezagregasyonuna (kümeleşmiş trombositlerin birbirlerinden ayrılmasına) yol açar.

Prostasiklin (prostaglandin I_2, PGI_2). Çok güçlü bir vazodilatasyon yapar. Ayrıca, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe eder. Prekürsörü endotel hücre membranındaki fosfolipidlerden fosfolipazların etkisiyle açığa çıkan arakidonik asid'tir. Trombositlerde de benzer bir prostaglandin meta-

bolizması vardır (Şekil IX-6). Ancak trombositlerde bu yolla oluşan tromboksan A_2 prostasiklinin aksine vazokonstriktör ve agregan bir etki gösterir.



Şekil IX-6. Trombosit ve endotel hücresinde prostaglandin metabolizması.

Endotelinler (ET). Vazokonstriktör etki gösterirler. Endotel hücresi kökenli *ET-1* bilinen en güçlü vazokonstriktördür. ET-1'in trombositler üzerinde bir etkisi yoktur. Öte yandan endotelinler doku plazminojen aktivatörünün (tPA) salınması yoluyla fibrinolizi de uyarırlar.

Antikoagülan Mekanizmalar

Glikozaminoglikanlar: Endotel yüzeyinde *heparan sülfat* ve diğer glikozaminoglikanlar bulunur. Bunlar tedavide kullandığımız heparin benzeri maddelerdir. Doğal bir inhibitör olan antitrombin *III (AT III)* pıhtılaşmayı inhibe edici etkisini bu maddeler üzerinden gösterir. Öte yandan subendotelde bulunan *dermatan sülfat* bir diğer doğal inhibitör olan *heparin kofaktör II*'nin antitrombin aktivitesi için gereklidir.

TFPI (Tissue factor pathway inhibitor): Doku faktörü (TF)-FVIIa kompleksini inhibe ederek pıhtılaşmanın ekstrensek yolunda rol oynayan bu inhibitör de endotel hücresi tarafından sentez edilir (Şekil IX-9).

Trombomodulin. Endotel yüzeyinde bulunan bir trombin reseptörüdür.

Trombin bu reseptöre bağlandığında pıhtılaştırıcı etkisini yitirir ve protein C'yi aktive ederek pıhtılaşmayı inhibe edici bir karakter kazanır. Aktive protein C (APC) proteln S'nin de yardımıyla aktlve olmuş faktör VIII (VIIIa) ve V'i (Va) parçalar (Şekil IX-9).

Prokoagülan Mekanizma

Doku faktörü (DF): Ekstrensek pıhtılaşma yolunu başlatan DF (Şekil IX-7, TF) endoteli çevreleyen dokularda bulunur. İstirahat halindeki endotel hücrelerinde DF yoktur. Ancak endotoksin ya da sltokinlerle (IL-1, TNF) aktive olmuş endotel hücrelerinden ortaya çıkar. Damar duvarına yapışmış monositler de sitokinlerin etkisiyle DF salarlar.

Trombosit-Damar Duvarı Etkileşimi

PGI_2 ve NO: Yukarda değinilen bu iki madde trombosltlerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini yükselterek trombosit agregasyonunu engeller.

von Willebrand faktörü (vWF): Endotel hücrelerinde ve megakaryositlerde sentez edilen ve depolanan büyük bir glikoproteindir (mol. ağ. yaklaşık 16 milyon). Geni 12 no'lu kromozomdadır. Sentez edilen vWF endotel hücrelerindeki Weibel-Palade cisimlerinde, trombositlerde alfa-granüllerde depolanır. Kanda değişik büyüklükte mültimerler şeklinde bulunur. Yüksek molekül ağırlıklı mültimerler (> 2 milyon dalton) hemostaz yönünden özellikle etkindir. Trombin, IL-1, adrenalin ve vazopressin (DDVAP) gibi hormonlar, şiddetli egzersiz, hatta basit bir vasküler tıkanıklık vWF'nün depolardan salınmasına yol acar.

vWF'nin iki önemli işlevi vardır:

1. Trombositlerin endotelaltı katmanlara adezyonunu sağlamak (s. 1751).

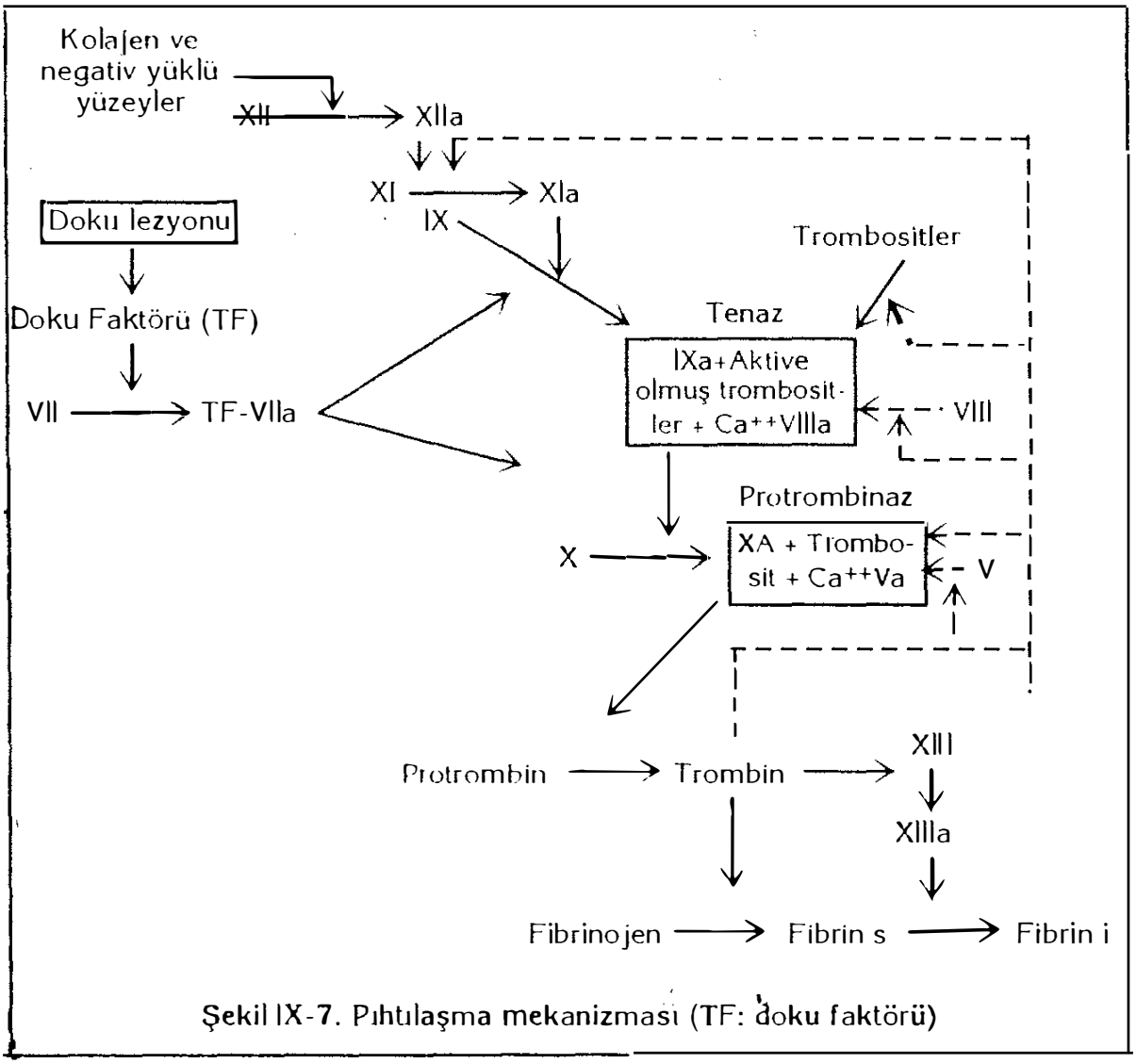
2. Kanda faktör VIII'i taşımak ve bu faktörü stabilize ederek degradasyonunu önlemek.

vWF ayrıca bir akut faz reaktanıdır. Stres, egzersiz durumlarında, gebelikte ve oral kontraseptif kullananlarda artar. vWF düzeyi O kan grubundan kişilerde diğer kan gruplarından olanlara göre daha düşüktür.

vWF'nün konjenital eksikliğinde ya da kalitatif bozukluklarında ***von Willebrand hastalığı*** söz konusudur (s. 1782).

Fibrinolitik Sistem ve Endotel Hücresi

Damar duvarında fibrinolitik sistemle ilgili üç önemli faktör bulunur *Doku plazminojen aktivatörü (tPA), plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI-1)* ve *ürokinaz (uPA, urinary plasminogen activator)* (Şekil IX-10). İlk ikisi endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Üçüncüsü böbreklerde fibroblast benzeri hücreler tarafından yapılır. Endotel hücrelerinde uPA'yı bağlayan reseptörler bulunur.



Şekil IX-7. Pıhtılaşma mekanizması (TF: doku faktörü)

TROMBOSİTLER

Trombositler 1-2 μ çapında küçük, çekirdeksiz hücrelerdir. EDTA ile alınmamış kan örneklerinden hazırlanan boyanmış yayma preparatlarda kümeler halinde görülürler. Yapım yerleri kemik iliğidir. Çevre kanının en küçük hücrelerini kemik iliğinin en büyük hücreleri olan megakaryositler doğurur. Megakaryositler kökenlerini eritrosit, nötrofil parçalı ve monositleri de meydana getirecek olan pluripotent kök hücreden alırlar.

Trombopoezi düzenleyen hümoral faktörlerin başında son yıllarda izole edilen *trombopoetin* (*TPO, Mpl-ligand, megakaryosit büyüme ve gelişme faktörü*) gelir. IL-3, IL-6, IL-11 gibi interlökinler de trombosit yapımında rol oynarlar. Başlangıçtaki mitotik evreden sonra, megakaryositlerin olgunlaşması sırasında hücre bölünmeden hücre içindeki çekirdek bölünmeye devam eder (endoreduplikasyon). Ardından megakaryositin sitoplazması olgunlaşır. Trombositler olgun megakaryositlerin sitoplazmalarının küçük par-

çalara ayrılması sonucu oluşur. Bir megakaryosit sitoplazmasından yaklaşık 4,000 trombosit meydana gelir ve bunlar kemik iliği sinüzoidleri yoluyla kan dolaşımına geçerler.

Dolaşıma çıkan trombositler ortalama 10 gün yaşarlar. Normalde dolaşan trombositlerin yaklaşık 1/3 i dalakta tutulur. Trombositlerin başlıca yıkım yerleri dalak, karaciğer ve kemik iliğidir. Normalde trombosit sayısı 150,000-400,00/mm^3'dür.

Trombositlerin yüzey membranı adezyon, agregasyon ve pıhtılaşma olaylarında önemli roller alır. Plazmada bulunan pıhtılaşma faktörlerinden bazılarını trombosit yüzeyine adsorbe olmuş durumdadır. Membranda ayrıca fosfolipid yapısında olan trombosit faktör 3 (TF-3) aktivitesi yer alır. TF-3 pıhtılaşma mekanizmasına katkıda bulunur (bkz. Şekil IX-7 tenaz ve protrombinaz kompleksleri).

Trombosit membranında adezyon ve agregasyon olaylarında reseptör işlevi gören glikoproteinler (GP) bulunur. Birkaç örnek vermek gerekirse:

— GPIa-IIa: trombositlerin kolajene adezyonunu sağlar.

— GPIb-IX: trombositlerin endotelaltı katmanlara adezyonunu vWF ile birleşerek sağlar. *Bernard-Soulier sendromu* trombositlerinde bu reseptör ya yoktur ya da fonksiyone etmez.

— GPIIb-IIIa: Ligandı fibrinojendir. Fibrinojen köprüleri ile trombositler birbirlerine tutunur (agregasyon), ayrıca vWF'ne de bağlanırlar. *Glanzmann hastalığı* trombositlerinde bu reseptör defektiftir.

Elektron mikroskopisi ile sitoplazmada, mitokondriler dışında, hidrolitik enzimleri içeren lizozomlar, katalaz içeren peroksizomlar ve 2 türlü granül ayırt edilir:

1. *Elektron-yoğun granüller.* Nükleotidler (ATP, ADP), serotonin ve kalsiyum iyonları bu granüllerde yer alır.

2. *Alfa granüller.* Elektron-yoğun olmayan bu granüllerde trombosit faktör 4 (TF-4 heparini nötralize eder), beta-tromboglobülin, trombosit kökenli büyüme faktörü (damar duvarında düz kas hücrelerinin proliferasyonunu sağlar), vWF, fibrinojen, FV, PAI-1 (plazminojen aktivatörü inhibitörü 1) ve α_2-antiplazmin bulunur.

Trombositlerin adezyon ve agregasyonu sırasında trombositler aktive olur, granüllerdeki bütün bu maddeler hücre dışına verilir. Buna "açığa çıkış (release) olayı" denir.

Trombositlerin İşlevleri

1. Hemostaz Tıkacını Oluşturma

Dolaşan uyarılmamış, aktive olmamış trombositler disk biçimindedir ve belirgin bir metabolik aktivite göstermezler. Trombositlerin fizyolojik aktivasyonu damar endotelinin lezyona uğraması ve endotel altındaki yapıların (ko-

lajen lifleri, diğer hücre dışı matriks proteinleri) açığa çıkmasıyla başlar. Trombositlerin endotelaltı katmanlara yapışmaları *(adezyon)*, şekil değiştirerek (membrandan kısa ipliksi uzantılar çıkar) içlerindeki granülleri dışarı vermeleri (*"release"*, açığa çıkış) ve kümeleşmeleri *(agregasyon)* lezyon yerinde hemostaz tıkacının oluşmasını sağlar.

Adezyon için endotel hücreleri tarafından sentez edilen vWF'e gerek vardır. Trombositler GPIb-IX reseptörleri ile vWF'ün büyük mültimerlerine ve GPIa ile de kolajen liflerine bağlanırlar. Kolajenle temas sonucu bir yandan trombosit granüllerindeki çeşitli maddeler açığa çıkar, bir yandan da prostaglandin sentezi uyarılır. Pıhtılaşmanın aktive olmasıyla oluşan trombin de kolajeninkine benzer bir etki gösterir.

Agregasyon yapıcı maddelerin başında elektron-yoğun granüllerden çıkan *adenozin difosfat (ADP)* gelir. Trombosit prostaglandin metabolizmasının ürünü olan *tromboksan* A_2 de agregasyonu artırır (Şekil IX-6).

Agregasyon için fibrinojene gerek vardır. Fibrinojen trombositlerin GPIIb/IIIa reseptörleri için köprüler yaparak bu trombositlerin kümeleşmelerini sağlar.

Trombositlerde tromboksan A_2 sentezi membran fosfolipidlerinden fosfolipaz etkisiyle *arakidonik asid*'in oluşmasıyla başlar (Şekil IX-6). Benzer bir metabolizma endotel hücresinde de bulunur. Ancak burada meydana gelen prostasiklin, tromboksan A_2'nin agregasyonu hızlandırıcı ve vazokonstriksiyon yapıcı etkisinin tam tersi bir etki göstererek agregasyonu inhibe eder ve vazodilatasyon yapar. Aspirin trombositlerdeki siklooksijenaz enzimini inhibe ederek antiagregan etkisini gösterir. Tedavide aspirinin düşük dozlarda (80-150 mg/gün) önerilmesinin gerekçesi daha yüksek dozlarda endotel hücresindeki prostasiklin sentezinin de inhibisyona uğramasıdır.

Trombosit agregasyonu ve aktivasyonunda rol oynayan ve burada ayrıntılarına girmeyeceğimiz bir başka metabolik yol da *fosfatidil inozitol* metabolizmasıdır.

Hemostaz tıkacı başlangıçta gevşektir *(reversibl agregasyon)*. Trombin etkisiyle tıkaç pekleşir *(irreversibl agregasyon)*. Fibrin oluşumu ile tıkaç daha da sağlamlaşır.

2 – Damar Endotelinin Bütünlüğünü Koruma

Normal koşullarda, endotel hücreleri arasındaki küçük gediklerin trombositler tarafından onarıldığı kabul edilir. Trombositopenilerde kapiller geçirgenlik testlerinin pozitivleşmesi bunun bir kanıtıdır.

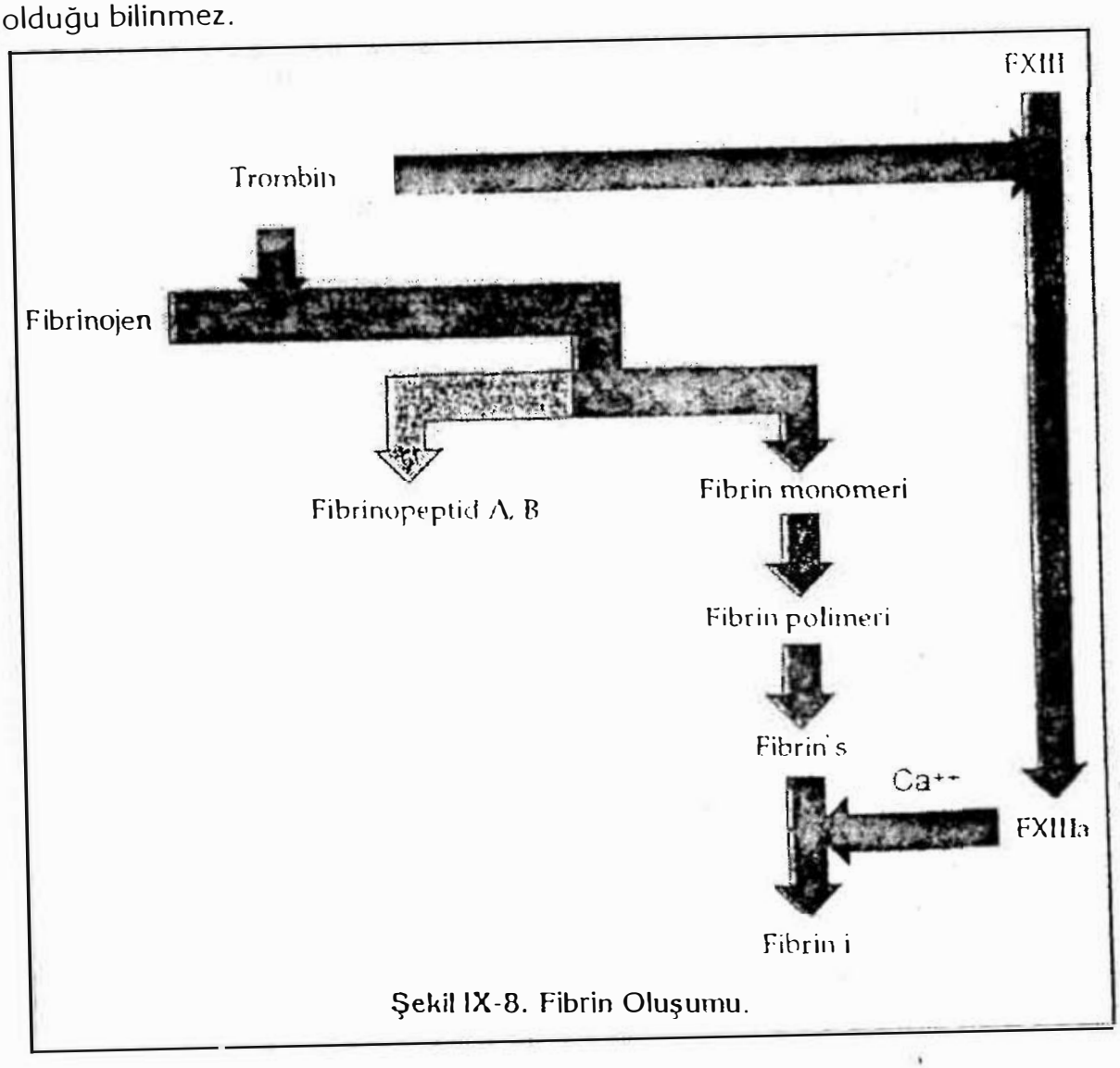
3 – Pıhtılaşma Olayına Katılma

Pıhtılaşma sürecinde oluşan *trombin*'in trombositleri aktive ettiğini belirtmiştik. Trombositler de membranlarındaki fosfolipidler (TF-3) ve açığa çıkan alfa-granüllerindeki bazı pıhtılaşma faktörleri ile pıhtının oluşmasında önemli rol oynarlar. Faktör X'un Xa'ya ve protrombin'in trombine dönüşme-

sini sağlayan ara kompleksler (sırayla *tenaz* ve *protrombinaz*) trombosit yüzeyinde (TF-3) oluşur (Şekil IX-7).

4 – Pıhtı Büzüşmesi (Retraksiyonu)

Pıhtının büzüşebilmesi için trombositlerin fibrin liflerine yapışarak kasılmaları gerekir. Trombositler, membran altında bulunan, aktomiyozine benzer kontraktil bir protein (trombostenin) yardımı ile kasılırlar. Kanın pıhtılaştığı tüpde gözlenen retraksiyon olayının in vivo hemostazda ne denli önemli olduğu bilinmez.



Şekil IX-8. Fibrin Oluşumu.

5 – Diğer İşlevler

Trombosit yüzeyinde bulunan IgG molekülünün Fc kısmına karşı reseptörler immün kompleksleri bağlar. Trombositler alfa granüllerinde bulunan büyüme faktörleri ile fibroblast ve düz kas proliferasyonunu uyarırlar.

PIHTILAŞMA (KOAGÜLASYON) MEKANİZMASI

Pıhtılaşma mekanizmasında yer alan plazma proteinlerine *pıhtılaşma fak-*

törleri denir. Bu faktörler Romen sayıları ile numaralanmıştır. FIII doku faktörüdür (doku tromboplastini). Plazmada bulunmaz. IV kalsiyum iyonudur (Ca^{++}). Artık FVI yoktur. Önceleri "akselerin" adlı faktöre bu sayı verilmiş, sonradan bunun FV'in (proakselerin, labil faktör) aktive şekli olduğu anlaşılmıştır. Tablo IX-7'de görüldüğü gibi, FXIII'den sonra tanımlanan bazı faktörler numaralanmamıştır. Bu faktörler (Fletcher f., Fitzgerald f.) FXII ve FXI ile birlikte entrensek yolun temas fazında rol oynarlar.

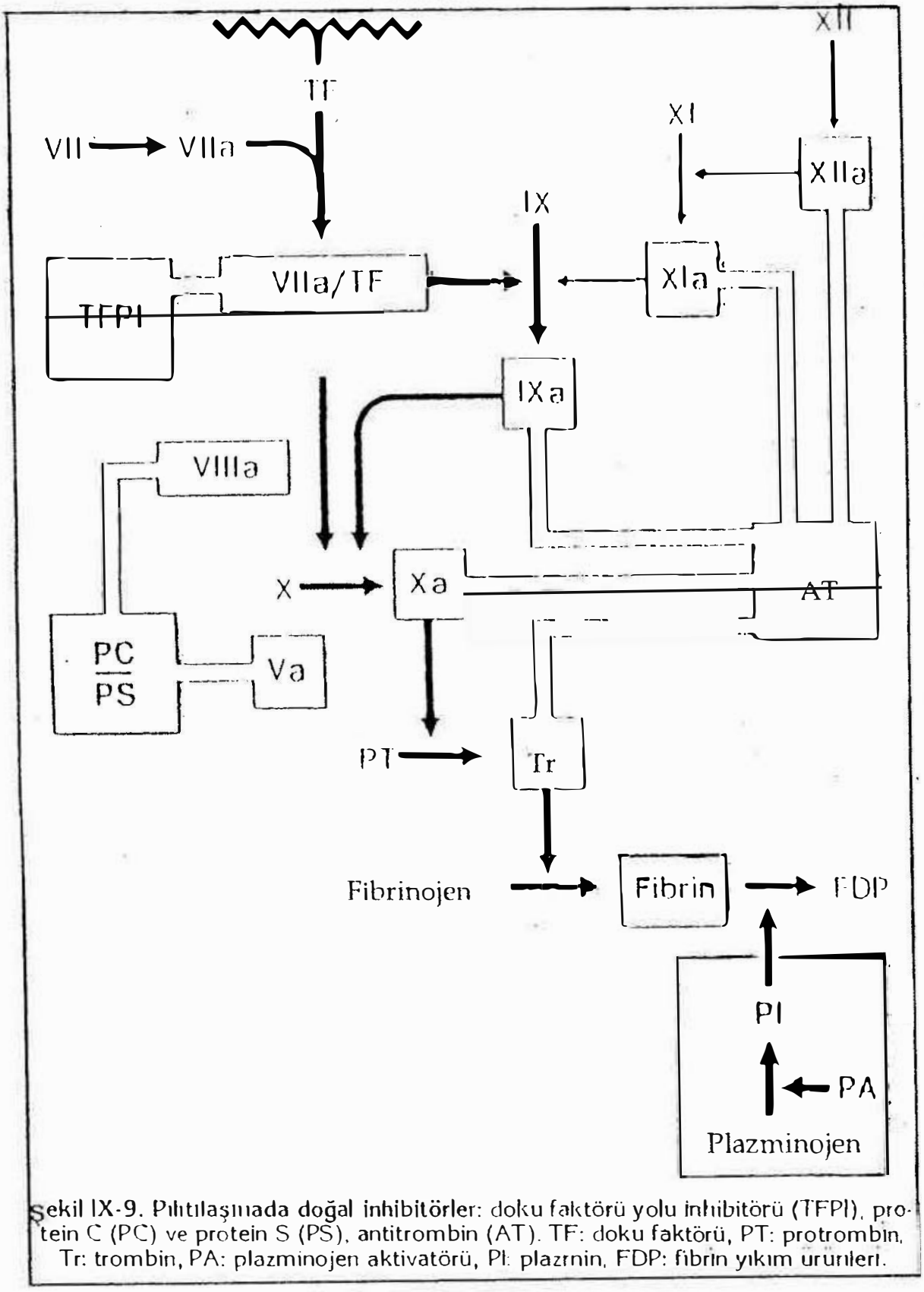
Tablo IX-7. Pıhtılaşma faktörleri (K: K vit., EH: endotel hüc.)

Faktör	Adı	Yapım yeri	Yarı-ömür (saat)	Kromozom	Fonksiyon
I	Fibrinojen	Hepatosit	90	4	Sübstrat
II	Protrombin	Hepatosit (K)	65	11	Enzim
III	Doku faktörü	EH +birçok başka hücre	—	1	Reseptör/ kofaktör
V	Labil faktör	Hepatosit, EH/ trombosit	15	1	Kofaktör
VII	Prokonvertin	Hepatosit (K)	5	13	Enzim
VIII	Antihemofilik f.	Karaciğer sinüzoidleri	10	X	Kofaktör
IX	Christmas f.	Hepatosit (K)	24	X	Enzim
X	Stuart-Prower f.	Hepatosit (K)	40	13	Enzim
XI	Plazma tromboplastin antesedanı (PTA)	Hepatosit	45	4	Enzim
XII	Hageman f.	Hepatosit	50	5	Enzim
XIII	Fibrini stabilize eden f (FSF)	Hepatosit/ Trombosit	200	6,1	Transglutaminaz
—	Prekallikrein (PK) Fletcher f.	Hepatosit	35	4	Enzim
—	Yüksek mol ağ.lı kininojen (HK) Fitzgerald f.	Hepatosit	150	3	Kofaktör

Pıhtılaşma olayında sırayla şu evreler görülür (şekil IX-7):

1. F X'u aktive edecek ara kompleksin (tenaz) oluşumu. Bu 2 yolla olur:

a) Entrensek yol. Pıhtılaşma damar içinde, doku faktörü (DF) işe karışmadan temas faktörlerinin aktivasyonu ile başlar. FXII, yüksek molekül ağırlıklı kininojen (YMAK) ve prekallikrein (PK) endotelaltı kolajenle temas sonucu bir kompleks yaparlar. Bu şekilde aktive olan FXII (XIIa) PK'i kallikrein'e, FXI'i, de XIa'ya çevirir. FXIa da FIX'u aktive eder. FIXa trombosit yüzeyinde (TF-3), FVIII ve Ca^{++} ile tenaz'ı oluşturur



Şekil IX-9. Pıhtılaşmada doğal inhibitörler: doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI), protein C (PC) ve protein S (PS), antitrombin (AT). TF: doku faktörü, PT: protrombin, Tr: trombin, PA: plazminojen aktivatörü, Pl: plazmin, FDP: fibrin yıkım ürünleri.

b) Ekstrensek yol: Damar dışından, doku lezyonu sonucu açığa çıkan doku faktörünün (DF) pıhtılaşmayı harekete geçirdiği yoldur. DF FVII ile bir-

leşerek FVII'yi aktive eder. DF+FVIIa kompleksi hem FX'u, hem de entrensek yolda bulunan FIX'u aktive etme yeteneğine sahiptir. DF+FVIIa kompleksini doku faktörü yolu inhibitörü *(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)* inhibe ederek pıhtılaşmayı frenler (Şekil IX-9).

Şekil IX-7 ve IX-9'da görüldüğü gibi, DF+FVIIa kompleksi hem FIX'u, hem de FX'u aktive ederek ekstrensek ve entrensek yollar arasında bir bağlantı sağlar. Eskiden bu iki yolun birbirinden bağımsız olarak ilerlediği kabul edilirdi. FX'un aktivasyonundan sonra pıhtılaşma süreci ortak bir yolda ilerler.

2. Ortak yol: protrombini trombin'e çevirecek ara kompleksin *(protrombinaz)* oluşumu

Gene trombosit yüzeyinde (TF-3), FXa, FV ve Ca^{++} tarafından oluşturulan kompleks *(protrombinaz)* protrombin'i parçalayarak trombin'e çevirir. Trombin'in hemostazda çok sayıda önemli rolü vardır. Sadece fibrinojen'i fibrin'e çevirmekle kalmaz, FV, VIII, XI ve XIII'ü aktive eder, trombosit agregasyon ve release'ini hızlandırır, fibrinolizi uyarır, endotel hücresi yüzeyindeki trombomodulin ile birleşerek protein C'nin aktivasyonu yoluyla FVa ve FVIIIa'yı inhibe eder, böylece de bir anlamda kendi kendisini frenlemiş olur (Şekil IX-9).

3. Fibrin oluşumu ve stabilizasyonu: Trombin güçlü bir proteolitik enzimdir. Trombin etkisiyle, fibrinojen molekülünden önce iki peptid ayrılır *(fibrinopeptid A ve B)* ve geriye fibrin monomerleri kalır. Daha sonra bu monomerler polimerize olurlar *(solübl fibrin kompleksleri, fibrin s)*. Ardından trombinin etkisiyle aktive olan FXIII, Ca^{++} ile birlikte fibrin polimerlerini mekanik yönden sağlamlaştırır (fibrin i, i: insolübl) (Şekil IX-8).

PIHTILAŞMANIN "DOĞAL" İNHİBİTÖRLERİ

Kanımızın 1 mL'sinde vücudumuzdaki tüm fibrinojeni 10-15 sn'de pıhtılaştırmaya yetecek güçte bir pıhtılaştırıcı potansiyel vardır. Hemostaz tıkacı ve pıhtının sadece lezyon yerine sınırlı kalarak ilerlememesi ve kanın sıvı halinin korunması çok ince ve ayrıntılı bir şekilde çalışan inhibitör mekanizmalarla sağlanır. Ayrıca damarlardaki kan akımı yerel olarak oluşmuş aktive pıhtılaşma faktörlerini ya da ara ürünleri seyreltir. Öte yandan bu tür maddeler ve dolaşıma karışan doku faktörü partikülleri karaciğerdeki Kupffer hücreleri tarafından da temizlenir. Damar duvarındaki fibrin birikintileri ise fibrinolitik sistem (plazminojen-plazmin sistemi) tarafından eritilir.

Trombin oluşumunu denetleyen "doğal" inhibitör mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir:

1. TFPI (Doku Faktörü Yolu İnhibitörü)

Ekstrensek yolun ana inhibitörüdür (Şekil IX-9). TFPI başlıca endotel hücreleri, küçük ölçüde de mononükleer hücreler ve hepatositler tarafından sentez edilir. Plazmadaki TFPI'nın önemli bölümü lipoproteinlere bağlıdır. İnhibitör etkiyi % 5 oranındaki *serbest TFPI* gösterir. Standart (fraksiyone olma-

mış) heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler TFPI'nin açığa çıkışını uyarır ve inhibitör etkisini potansiyalize ederler.

TFPI ile inaktivasyon 2 aşamada olur. Birinci aşamada TFPI FXa'ya bağlanır ve FXa'yı inaktive eder. Daha sonra TFPI-FXa kompleksi, Ca^{++} ile birlikte DF-FVIIa kompleksine bağlanarak bu kompleksi inaktive eder. Bugüne kadar, tromboza eğilime yol açabilecek bir TFPI eksikliği tanımlanmamıştır.

2. Antitrombin III (AT III)

Bugün AT III yerine sadece "antitrombin (AT)" denmektedir. Eskiden *"heparin kofaktör I"* olarak da adlandırılmıştır. Bir serin proteaz inhibitörüdür *(serpin)*. Karaciğerde sentez edilir. AT yalnız trombin'i nötralize etmez, FXa, IXa, XIa ve XIIa gibi diğer serin proteazları da inaktive eder. Heparin yokluğunda AT'ın nötralizasyon hızı çok yavaştır. Heparin reaksiyonu 1,000-100,000 kez hızlandırır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler, standart (fraksiyonlanmamış) heparine göre daha güçlü bir anti-Xa etkisi gösterirler. In vivo, damar duvarındaki heparine benzer maddeler (s. 1747) AT üzerinden pıhtı oluşumunu engellerler. Klinikte AT'nin konjenital ve akiz eksikliklerinde venöz tromboza eğilim görülür.

Gene karaciğer tarafından sentez edilen bir serpin olan *heparin kofaktör II* heparin ve dermatan sülfat'ın etkisiyle sadece trombini inhibe eder.

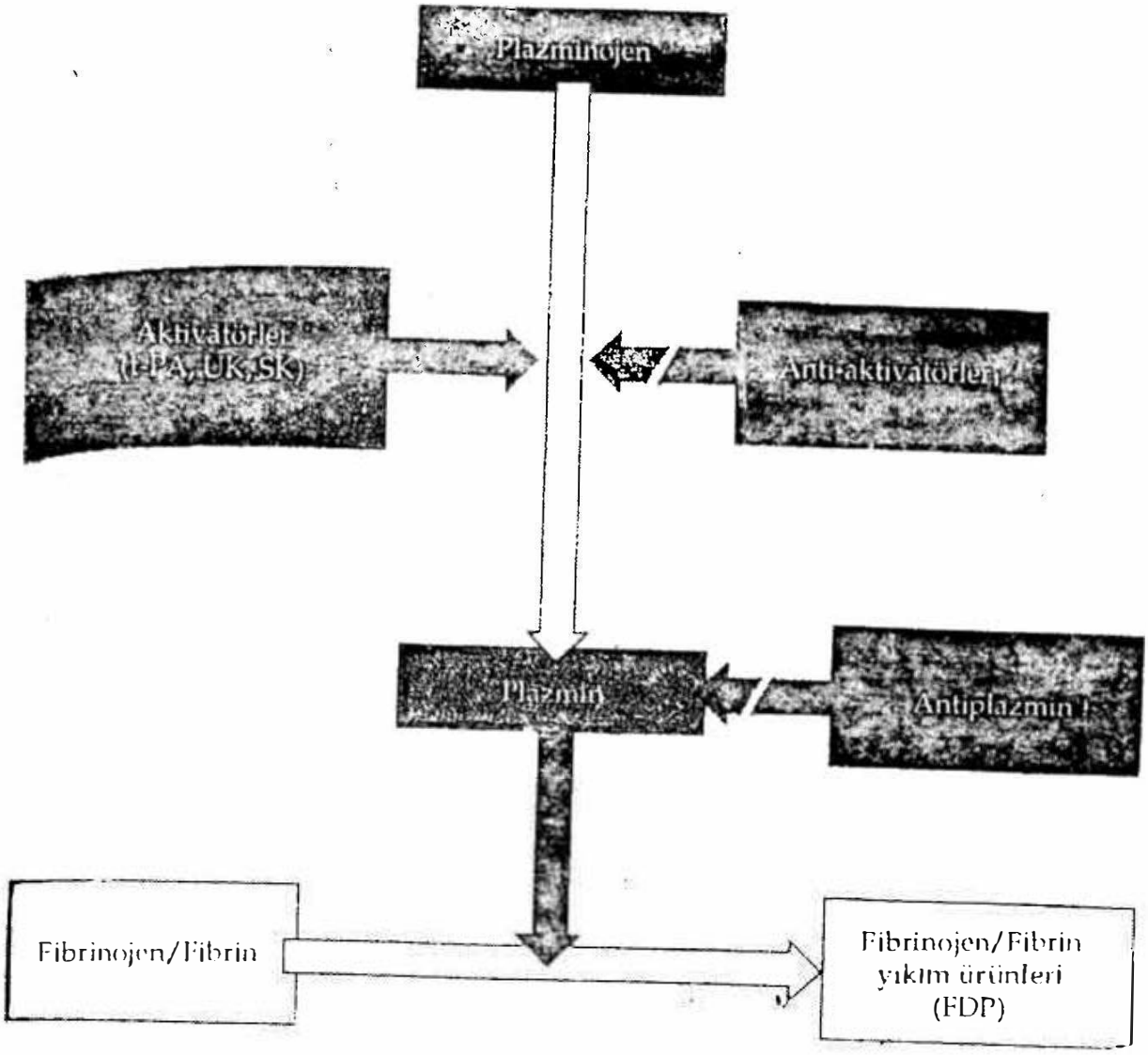
3. Protein C (PC) ve Protein S (PS)

PC ve PS karaciğerde sentez edilirler. Yapımları için tıpkı protrombin kompleksi pıhtılaşma faktörleri (FII, VII, IX ve X) gibi K vitamini gereklidir. PC kanda inaktif şekilde dolaşır. PC'nin aktive olabilmesi için trombin-trombomodulin kompleksinin meydana gelmesi gerekir. Endotel hücrelerinin yüzeyindeki *trombomodulin* ile birleşen trombin antikoagülan bir nitelik kazanır ve protein C'yi aktive eder. Aktive protein C (APC) kofaktör işlevi gören PS'nin de katılımıyla FVa ve FVIIIa'yı parçalayarak inaktive eder (Şekil IX-9). APC ayrıca endotel hücrelerinde plazminojen aktivatör inhibitörü I (PAI-1) yapımını baskılar. Bu etkisiyle sonuçta doku plazminojen aktivatörü (tPA)'nın açığa çıkışını, bir başka deyişle fibrinolizi uyarmış olur. APC'yi de inhibe eden bir inhibitör vardır *(APC inhibitörü)*.

PC ve PS'nin konjenital eksikliklerinde venöz tromboza eğilim görülür. Öte yandan, FV molekülündeki bir nokta mütasyonu sonucu ortaya çıkan anormal FV molekülü *(FV Leiden)* APC tarafından parçalanamaz *(APC'ye direnç)*. Son yıllarda tanımlanan bu anomali herediter trombofili nedenlerinin başında gelir (s. 1790).

FİBRİNOLİTİK SİSTEM

Damar duvarı lezyonunu izleyen onarıcı sürenin son evresinde fibrinolitik sistemin aktivasyonu ile fibrin tıkacı eritilir (fibrinoliz). Plazma fibrinolitik sisteminde *plazminojen, plazminojen aktivatörleri, plazmin* ve çeşitli *inhibitör-*



Şekil IX-10. Fibrinolitik sistem.

ler bulunur (Şekil IX-10). Pıhtılaşma sisteminde nasıl protrombin protrombinaz ile trombin'e dönüşüyorsa, burada da plazminojen plazminojen aktivatörlerinin etkisiyle plazmin'e çevrilir.

Plazminojen karaciğer, eozinofil hücreler ve böbrek tarafından sentez edilen bir glikoproteindir. *Plazminojen aktivatörleri* ya intrensek, ya da ekstrensek (doku) kaynaklıdır. İntrensek aktivasyon pıhtılaşmanın temas fazındaki faktörler (FXII, FXI, PK, vd) yoluyla olur. Ancak çok daha önemli olan ekstrensek aktivasyondur. Doku kaynaklı aktivatörler doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz'dır.

tPA endotel hücrelerinden açığa çıkar. Şiddetli egzersiz, venöz tıkanıklık ve kimyasal uyarılar (trombin, adrenalin, vazopresin) tPA salınmasına yol açar. Monosit, megakaryosit ve mezotel hücreleri de tPA yapar. Plazminojen ve tPA fibrin liflerine karşı büyük bir afinite (bağlılık) gösterir. PAI-1 (plazminojen aktivatörü inhibitörü 1) tPA yı inaktive eder.

Ürokinaz (*ÜK, üriner plazminojen aktivatörü*, uPA) fibroblast, monosit/makrofajlar tarafından yapılır. İdrarda bol miktarda bulunur. Rekombinan DNA teknolojisiyle üretilen tPA ve ÜK klinikte fibrinolitik tedavide kullanılır. Hemolitik streptokoklar tarafından sentez edilen *streptokinaz* da aynı amaçla kullanılan bir plazminojen aktivatörüdür.

Plazmin'in ana işlevi fibrini parçalamaktır. Ancak başta fibrinojen olmak üzere birçok pıhtılaşma faktörüne ve substrata da etki gösterir. Plazmin ayrıca kompleman sistemini aktive eder. Plazmin'in fibrin ve fibrinojeni parçalaması sonucu ortaya daha küçük parçalar (fragmanlar) çıkar (FYÜ). En büyük fragman olan fragman X üzerinde trombin'in etkisi devam eder. X'den daha küçük olan Y fragmanı antitrombin etkiye sahiptir ve fibrin polimerizasyonunu geciktirir. Fragman D ve E gibi daha da küçük olanlar trombosit agregasyonunu inhibe ederler.

Dolaşımdaki plazmin *(sıvı faz)* doğal inhibitörler tarafından hızla inaktive edilir. Buna karşılık, fibrin pıhtısının içindeki plazmin *(jel faz)*, inhibitörlerin etkisinden korunduğundan fibrini lokal olarak eritir. Fizyolojik koşullarda jel faz geçerlidir. Ancak patolojik fibrinoliz durumlarında (s. 1784) plazmin oluşumunun her iki fazı da etkindir.

Plazmin inhibitörlerinin başında karaciğerde sentez edilen α_2-antiplazmin gelir. Bir diğer plazmin inhibitörü α_2-makroglobülin'dir.

Plazminojen aktivatörü inhibitörlerinin en önemlisi *PAI-1*'dir. Endotel hücreleri, düz kas hücreleri, megakaryositler ve mezotel hücreleri tarafından sentez edilir. tPA ve uPA'yı inhibe eder. Plazma düzeyi diurnal bir ritm gösterir. Sabahın erken saatlerinde en yüksek düzeydedir. Bu saatlerde miyokard infarktüsünün de sık görülmesi ilginçtir. *PAI-2* plasentada yapılır ve gebelikte fibrinolizin inhibisyonuna katkıda bulunur.

TARAYICI HEMOSTAZ TESTLERİ

Aşağıda sıralanan basit, tarayıcı laboratuvar testleri ile hemorajik diyatezli hastaların büyük çoğunluğunda doğru tanıya yaklaşma olanağı vardır.

1. Kanama Zamanı (KZ)

Klinikte primer hemostazı (trombosit tıkacının oluşumu) ölçen değerli bir testtir. Kulak memesi ya da parmağı bir iğneyle delmek suretiyle uygulanan duyarsız *Duke yöntemi artık kullanılmamalıdır*. Günümüzde geçerli olan *Ivy yöntemi*'dir. Burada tansiyon aletinin kolluğu 40 mm Hg'da tutulur ve ön kolun ön yüzünde yüzeysel vensiz ve nedbe dokusuz bir alanda jilet ya da bisturi ile 1-2 mm derinliğinde, 8-9 mm uzunluğunda ufak bir kesi yapılır. Deriyi standart bir derinlik ve uzunlukta kesen ve bir kez kullanılıp atılan aletçikler (template) yeğlenmelidir. Kesiden sızan kan yarım dakikada bir, süzgeç kağıdının kenarı ile emilir. Süzgeç kağıdı kesinin üzerine bastırılmamalıdır. Normalde KZ Ivy template yöntemi ile 9 dk'ı aşmaz.

KZ'nın Uzadığı Durumlar

a) Trombositopeniler: Trombosit sayısı mm^3'de 40-50 binin altına girmedikçe KZ pek uzamaz.

b) Kalitatif trombosit hastalıkları: doğmalık ve edinsel trombosit işlev bozuklukları. Aspirin KZ'ını uzatır.

c) von Willebrand hastalığı: KZ her olguda uzamadığı gibi, aynı olguda da bazen uzun, bazen normal bulunabilir.

2. Trombosit Sayımı

Trombositler çeşitli yöntemlerle sayılabilir. Alışkın gözler boyanmış çevre kanı yayma preparatlarına bakarak trombosit sayısı hakkında yeterli bir fikir elde edebilirler. Eskiden trombositler en doğru olarak % 1'lik amonyum oksalat solüsyonu ile kontrast faz mikroskobunda sayılırdı. Günümüzde elektronik kan sayımı cihazları EDTA'lı tüplere (eflatun kapaklı tüpler) alınmış kan örneklerinde hekime trombosit sayısını da vermektedir.

Elektronik Sayıcılarda Trombosit Sayımı Artefaktları

Bu sayıcılarda kan hücreleri büyüklüklerine (çaplarına) göre ayırt edildiğinden çok büyük (dev) trombositler ya da bir araya gelmiş trombositlerin oluşturduğu kümecikler makine tarafından trombosit olarak algılanamaz. Bu durumda trombosit sayısı gerçektekinden daha düşük çıkar. Ya da tersine ağır mikrositoz durumlarında çok küçük eritrositler trombosit olarak sayılabilirler ki, bu da yalancı trombositoza yol açar.

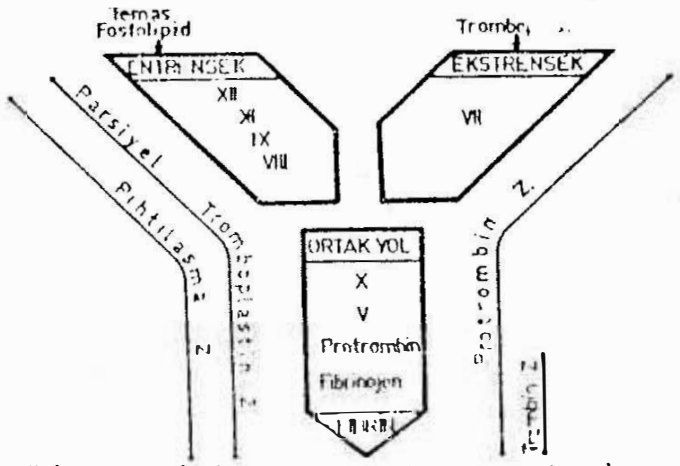
Psödotrombopeni: Seyrek de olsa (% 0.1), EDTA'lı kan örneklerinde normal sayıdaki trombositler EDTA'ya bağımlı antikorların etkisiyle kümeler yaparak trombosit sayısının düşük çıkmasına neden olurlar. Bu artefakt yayma preparatlarda trombosit kümelerinin görülmesiyle ortaya konur. Ya da kan örneği EDTA yerine heparin veya sitrat ile alındığında sayım normal çıkar. Psödotrombopeniye yol açan bir başka neden trombositlerin nötrofil parçalılara yapışarak rozet oluşturmalarıdır (trombosit satellizmi).

Psödotrombopeni ile sık karşılaşmaktayız. Hatta ITP tanısıyla kortikosteroid tedavisi gören ve yanıt alınamadığı için splenektomi endikasyonu konan olgularla karşılaştık. İyi bir hekim hastanın kliniğine uymayan laboratuvar sonuçlarını sorgulamalı, iyi bir laboratuvar da elektronik sayıcının verdiği düşük trombosit sayılarını yayma preparatlarla kontrol edilmelidir.

3 – Pıhtılaşma Zamanı

Pıhtılaşma zamanı entrensek pıhtılaşma yolunu ölçen kaba bir testtir (Şekil IX-11). Duyarlı olmadığından günümüzde yerini aktive parsiyel trombplastin zamanı (APTZ)'na bırakmıştır. Hekimler artık laboratuvarlardan pıhtılaşma zamanı istemekten vazgeçmelidir.

Küçük ya da büyük, cerrahi bir girişimden önce tarayıcı test olarak pıhtılaşma zamanının kullanılması yanlıştır. Ağır olmayan hemofili olgularında pıhtılaşma zamanının normal olduğu unutulmamalıdır. Pıhtılaşma zamanının normal bulunduğu hafif hemofili olguları bir sünnet ya da diş çekiminden sonra tehlikeli bir şekilde kanayabilirler. Tiroidektomiden saatlerce sonra ka-



Şekil IX-11. Pıhtılaşma mekanizmasının incelenmesinde kullanılan basit testler.

namaya başlayan pıhtılaşma zamanı normal hemofili A taşıyıcısı kadın hastayı yaşamımız boyunca unutmayacağız.

(Cerrahi bir girişimden önce hastanın öz ve soy geçmişi soruşturulmalı, tarayıcı testlerden trombosit sayısı, APTZ ve protrombin zamanı istenmelidir).

Pıhtılaşma Zamanının Uzadığı Durumlar

a) Başta FVIII ve IX olmak üzere entrensek pıhtılaşma yolunda rol alan faktörlerin *ağır eksiklikleri. (ör. ağır hemofililer)* (Şekil IX-11).

b) Konjenital a(hipo)fibrinojenemi (nadir).

c) Standart heparin tedavisi. Günümüzde intravenöz yolla standart heparin tedavisinin izlenmesinde de pıhtılaşma zamanı yerine *APTZ* kullanılır. Kullanımları giderek yaygınlaşan düşük molekül ağırlıklı heparinler genelde hastanın bir laboratuvar testi ile izlenmesini gerektirmez.

d) "Dolaşan antikoagülan" adı verilen pıhtılaşma faktörlerine (özellikle FVIII'e) yönelik inhibitörler (antikorlar) (nadir).

4 – Protrombin Zamanı (PZ)

Ekstrensek pıhtılaşma yolunu ölçer (Şekil IX-11). Testin normal sonuç verebilmesi için, incelenen plazmada yeterli düzeyde fibrinojen (FI), protrombin (FII), FV, VII ve X bulunmalıdır. Sitratlı plazmaya doku tromboplastini (doku faktörü) ve kalsiyum klorür eklenir. Normalde karışım kullanılan doku tromboplastininin gücü ile ilişkili olarak 12-14 saniyede pıhtılaşır.

Geçmişte, sonuçlar "saniye" cinsinden ya da normale göre "%" olarak belirtilirdi (örn. 12 sn ya da % 100 gibi). Günümüzde, özellikle oral antikoagülan tedavinin izlenmesinde *"INR (International Normalized Ratio)"* değeri kullanılmaktadır.

PZ'nin Uzadığı Durumlar

a) Oral antikoagülanlarla tedavi. K vitamini antagonisti etki gösteren kumarin (ör. warfarin=Coumadin) grubu ilaçlarla, FII, VII, IX ve X yapımı depresyona uğrar. FIX dışında, diğerlerinin eksikliği protrombin zamanını etkiler.

Ticarette bulunan değişik firmalara ait doku tromboplastini preparatlarındaki tromboplastinin gücü (aktivitesi) firmadan firmaya değiştiğinden, anti-

koagülan tedavinin izlenmesinde bir standardizasyon sağlanabilmesi için PZ sonucunun INR şeklinde belirtilmesi yoluna gidilmiştir. INR şu şekilde hesaplanır:

$$INR = \left(\frac{\text{Hasta plazma PZ (sn)}}{\text{Kontrol plazma PZ (sn)}} \right)^{ISI}$$

ISI (International Sensitivity Index): Ticarette bulunan bir doku tromboplastininin ISI değeri insan kaynaklı doku tromboplastini standardına karşı, hayvan kaynaklı doku tromboplastini reaktiflerinin kalibre edilmesi le elde edilir ve firmaların tromboplastin kitlerinde belirtilir. Ayrıca kitlerdeki prospektuslarda laboratuvarda "sn" üzerinden elde edilen sonuçların "INR"sini gösteren çizelgeler vardır.

Oral antikoagülan tedavide hastalıklara göre ulaşılması ve sürdürülmesi gereken optimal INR değerleri Tablo IX.8'de belirtilmiştir.

Tablo IX.8. Oral antikoagülan tedavide ulaşılması gereken INR değerleri

Hastalık	INR
Venöz tromboembolizm	2-3
Atrial fibrillasyon	2-3
Protez kalp kapağı	
Biyolojik	2-3
Mekanik	2.5-3.5
Antifosfolipid sendromu	3-4

b) K vitamini eksikliği (FII, VII ve X eksikliği sonucu PZ uzar).

c) Karaciğer parenkim hücresi yetersizliği (FI, II, V, VII ve X eksikliği sonucu PZ uzar).

d) Ekstrensek pıhtılaşma mekanizması ile ilgili faktörlerin konjenital eksiklikleri (Şekil IX-11) (nadir).

e) Pıhtılaşma inhibitörlerinin varlığı: standart heparin, lupus antikoagülanı (bazen).

5. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTZ, APTT)

Entrensek pıhtılaşma yolunu ölçen ve pıhtılaşma zamanına göre çok daha duyarlı olan bir testtir (Şekil IX-11). PZ testinde, incelenecek sitratlı plazmaya doku tromboplastini ve kalsiyum klorür eklendiğini belirtmiştik. Bu testte ise, doku tromboplastini yerine trombosit faktör 3 (TF 3) görevi görecek olan bir fosfolipid (sefalin) konur. Sefalin doku tromboplastininin fosfolipid kısmıdır. Ayrıca kaolin ya da silis gibi bir madde ile entrensek yolun başlangıcındaki temas faktörlerinin (FXII, XI) aktive edilmesi sağlanır.

Normal değerler kullanılan fosfolipidin gücüne bağlı olarak 30-40 sn arasında değişir.

APTZ'nin Uzadığı Durumlar

a) Hemofili A ve B (FVIII ya da IX düzeyinin % 25-30 un altında olduğu olgularda), von Willebrand hastalığı (bazen). Çok hafif hemofililerde APTZ normal bulunabilir.

b) Entrensek sistemle ilgili diğer faktör eksiklikleri (Şekil IX-11).

c) Standart heparin tedavisi.

d) Lupus antikoagülanı (antifosfolipid sendromu).

e) Dolaşan antikoagülanlar (ör. FVIII inhibitörleri).

6. Trombin Zamanı (TZ)

Pıhtılaşma mekanizmasının son evresini (trombin tarafından fibrinojenin fibrine çevrilmesini) ölçen bir testtir (Şekil IX-11). İncelenecek sitratlı plazmanın trombin ile pıhtılaştırılması ilkesine dayanır. Genellikle normal plazmayı 10-15 sn'de pıhtılaştıran bir trombin solüsyonu kullanılır.

TZ'nın Uzadığı Durumlar

— Hipofibrinojenemi. Plazmada fibrinojen konsantrasyonu 100 mg/dL'nin altına inmedikçe trombin zamanı uzamaz.

— Standart heparin tedavisi. Heparin antikoagülan etkisini antitrombin (AT) üzerinden gösterir.

— Kanda fibrinojen/fibrin yıkım ürünlerinin (FYÜ) artması (primer ve sekonder fibrinoliz). FYÜ fibrinojenin fibrine dönmesini (fibrin polimerizasyonunu) engellerler.

— Disfibrinojenemiler (nadir). Miktar bakımından normal olan fibrinojen işlev açısından bozuktur. Konjenital ve akiz (karaciğer hastalığı) olabilir.

— Paraproteinemiler (miyeloma, makroglobülinemi). Monoklonal proteinler fibrin polimerizasyonunu bozabilirler.

— Dolaşan antikoagülanlar (inhibitörler) (nadir). Fibrin polimerizasyonunu bozan antikorlar bildirilmiştir. Biz de SLE'lu bir hastada bu tür bir inhibitörü incelemiştik.

7 - Fibrinojen/Fibrin Yıkım Ürünlerinin (FYÜ) Aranması

Fibrinojen ya da fibrin'in plazmin tarafından parçalanması sonucu oluşan FYÜ primer ve sekonder fibrinolize işaret eder. Serumda FYÜ, lateks partikülleri ile aglütinasyon yöntemi ile aranır (normalde < 10 μg/mL) Yukarıda belirtildiği gibi, artmış düzeyde FYÜ trombin zamanını da uzatır.

D-dimer testi: Plazmin'in çapraz bağlı fibrin'i (fibrinojen'i değil) parçalaması sonucu D-dimer adı verilen küçük yıkım ürünleri ortaya çıkar. Plazma-

da D-dimer artışı in vivo pıhtılaşma sonucu trombin ve F XIII'ün etkisiyle çapraz bağlı fibrin'in oluştuğunu ve bu fibrin'in gene in vivo oluşan plazmin tarafından parçalandığını gösterir. Plazmada D-dimer'ler ya lateks partikülleri ile ya da ELİSA yöntemi ile ölçülür. İkinci yöntem çok daha duyarlıdır (normal: < 0.5 µg/mL). D-dimerler aşağıdaki durumlarda artmış bulunur:

— Yaygın damariçi pıhtılaşmasına (YDP, DIC) bağlı sekonder fibrinoliz.

— Venöz tromboz ve akciğer embolisi. Hızlı ELİSA yöntemiyle yapılan D-dimer tayininde *D-dimerlerin artmamış bulunması* (< 0.5 mg/mL) ayırıcı tanıda venöz tromboembolizm aleyhinde çok değerli bir bulgudur. Bir diğer deyişle, D-dimer artışı venöz tromboembolizmin duyarlı, ancak özgül olmayan bir belirtecidir. Çünkü non-trombotik durumlarda da (büyük cerrahi, travma, kanama, habaset, sepsis) D-dimer düzeyi yükselir. Özetle, venöz tromboembolizm tanısını koydurma değil, uzaklaştırma açısından değer taşır *("negative predictive value)*.

8 – Lacet Testi (Kapiller Geçirgenlik Testi)

Günümüzde lacet (okunuşu: lase) testine pek başvurulmaz. Kapiller duvarın geçirgenliği hakkında bilgi verir. Damariçi basınç artırıldığında kanın kapiller dışına sızıp sızmadığı araştırılır. Tansiyon aletinin kolluğu maksima ile minima basınç arasında 5 dk tutulur. Alet çıkarıldıktan 5 dk. sonra 2.5 cm çapında bir dairenin içine düşen peteşiler sayılır. Normalde peteşilerin sayısı 10 u aşmaz. 30'dan fazla peteşi testin pozitiv olduğunu gösterir.

— Bazı vasküler purpuralarda (non-trombositopenik purpura) ve

— Trombositopenilerde kapiller geçirgenlik testi pozitivdir.

HEMORAJİK DİYATEZLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Kanama nedeninin araştırılmasında sorgu, fizik muayene ve öncelikle basit, tarayıcı hemostaz testlerinden yararlanılır. Ayrıca, bazı durumlarda özel laboratuvar incelemelerine başvurulur.

Sorgu

Sorguda özellikle aşağıdaki noktalar üzerinde durulmalıdır:

— Hemorajik diyatez doğmalık mı, yoksa edinsel midir? Kanama belirtileri yaşamın hangi döneminde başlamıştır (göbek kordonundan kanama, bebeğin emeklemeğe başladığı sıralar, sünnette, vb.)? Pıhtılaşma bozukluklarının bir bölümü kalıtımla geçer ve % 90 erkeklerde görülür. Damar ve trombosit bozuklukları genellikle edinseldir ve kadınlarda nisbeten daha sıktır.

— Doğmalık olduğu izlenimi alınıyorsa soy geçmiş incelenir. Hemofililerde hastalık geni X kromozomu ile bağlantılı resesif geçiş gösterdiğinden, anne tarafı (dayılar, teyzelerin erkek çocukları) ve kız kardeş çocukları soruşturulmalıdır.

— Geçirilmiş travmalarda aşırı kanama olmuş mudur (kesikler, diş çekimleri, sünnet, tonsillektomi)? Yoksa kanamalar spontan mıdır? Menstrüasyonlar nasıldır?

— Kanamalar altta yatan başka bir hastalığa mı bağlıdır (karaciğer hastalığı, üremi, lösemi, v.b.)?

— Hastanın kullandığı ilâçlar nelerdir? Hemorajik diyatezli hastada ilâç anamnezi son derece önemlidir (trombositopeni ve vasküler purpura yapanlar, trombosit fonksiyonlarını bozanlar, antikoagülanlar ve antikoagülanların etkilerini potansiyalize edenler),

Fizik Muayene

Edinsel trombosit hastalıkları ve pıhtılaşma bozukluklarında fizik muayene, altta yatan hastalık hakkında değerli ip uçları verir. Ayrıca, kanamaların şekli ve yerleşim yerlerine göre, damar ve trombosit bozuklukları ile pıhtılaşma bozuklukları arasında oldukça sağlıklı bir klinik ayırım yapılabilir.

a - Damar ve Trombosit Bozukluklarında

— Purpura (peteşi ve ekimozlar) ve mukoza kanamaları karakteristiktir. Genellikle spontan oluşan ekimozlar küçük ve çok sayıdadır.

— Yüzeysel kesiklerden kanama sürekli ve sıklıkla fazla miktardadır.

— Kanama yerine bası kanamayı durdurabilir.

— Bir travmadan (ör. diş çekimi) sonra başlayan kanama aralıksız devam eder ("erken" kanama).

— Derin hematom ve hemartrozlar yok denecek kadar nadirdir.

b - Pıhtılaşma Bozukluklarında

— Peteşi olmaz. Ekimozlar genellikle tek ve büyüktür. Mukoza kanamaları olabilir.

— Yüzeysel kesiklerden sonra fazla kanama olmaz.

— Kanama yerine lokal bası etkisiz kalır.

— Bir travmadan (ör. diş çekimi) sonra kanama önce durur, bir süre sonra pıhtı (sekonder hemostaz) oluşamadığı için tekrar başlar ("geç" kanama).

— Derin doku hematomları ve hemartrozlar karakteristiktir.

Tarayıcı Hemostaz Testleri

Daha önce anlatılan, yapımları güç ve zaman alıcı olmayan bir dizi tarayıcı laboratuvar incelemeleri hekimi kolaylıkla tanıya yöneltir. Bu basit hemostaz testleri ve sonuçların yorumlanmaları Tablo IX.9'da gösterilmiştir.

Özel Laboratuvar İncelemeleri

Bazen kesin tanıya varabilmek için hemostaz laboratuvarlarında yapılan daha ayrıntılı incelemeler gerekebilir: pıhtılaşma faktör aktivitelerinin kantitatif tayini, von Willebrand hastalığının tanısı için gerekli testler (vWF: Ag, ristosetin ile trombosit agregasyonu, mültimer analizi gibi), fibrinoliz testleri (plazminojen, plazminojen aktivatör inhibitörleri, α_2-antiplazmin gibi), trombosit fonksiyonlarının agregometre ya da akım sitometrisi ile incelenmesi, vd.

KANAMA DİYATEZLERİNİN SINIFLANMASI

I – Vasküler bozukluklar

II – Trombosit hastalıkları

A – Trombositopeniler

B – Trombositozlar

C – Kalitatif trombosit hastalıkları ve bozuklukları

III – Pıhtılaşma bozuklukları

A – Konjenital

B – Akiz

I – VASKÜLER BOZUKLUKLAR

Vasküler bozukluklara bağlı kanamalar genellikle purpura şeklindedir. Trombosit sayısı normal olduğundan bu gruptaki hastalıklar *"non-trombositopenik purpuralar"* başlığı altında da toplanabilir. Kapiller geçirgenlikte artma dışında, hemostaz testlerinde bir bozukluk yoktur.

1 – Herediter Hemorajik Telanjiyektazi (Osler-Rendu-Weber Hastalığı)

Herediter bir hastalıktır. Otozomal dominant olarak geçer ve her iki sekste görülür. Deri ve mukozalarda kapiller ve venüller yer yer genişlemişlerdir. Bastırmakla solarlar. Pülzasyon görülmez. En sık burun içinde, daha sonra dudaklarda, dilde, yüzde, sindirim ve solunum yollarında bulunurlar. Epistaksis, hastalığın en önemli kanama belirtisidir. Akciğerlerde arteriyo-venöz fistüller oluşabilir (siyanoz). Yaş ilerledikçe telanjiyektazilerin sayısı ve kanamaların şiddeti artar. Demir eksikliği anemisi gelişir. Hemostaz testleri normal sonuç verir. Tanı inspeksiyonla konur.

2 – Allerjik Purpura (Henoch-Schönlein Purpurası)

Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. İmmün komplekslerle oluşan bir lökositoklastik vaskülit'dir. Sıklıkla bakteri kökenli (streptokok, vb.), bazen ilâç ve besinlerle (nadir) ilgili bir allerji söz konusudur. Çoğu kez allerji nedeni bulunamaz. Kapiller ve küçük arteriollerde oluşan yaygın iltihabi reaksiyon (vaskülit), damar geçirgenliğini artırarak, eritrositlerin ve özellikle plazmanın dokulara sızmasına neden olur.

Hastalık birden başlar. Anamnezde 2-3 hafta öncesine ait bir boğaz ya da üst solunum yolu infeksiyonu bulunabilir. Purpura daha çok ekstremitelerin (özellikle alt ekstremitelerde) ekstansör yüzlerinde ve kalçalarda yer alır. Genellikle yüz ve gövde tutulmaz. Lezyonlar simetriktir ve birlikte ürtiker ve eritem gibi diğer allerji belirtileri bulunabilir. Çoğu kez deriden kabarık olan purpurik lezyonlar *(palpabl purpura)* birleşme eğilimi gösterirler. Seyrek olarak, bül, nekroz ve ülserleşme görülebilir. Hastalığın hecmelerle seyretmesi karakteristiktir.

Trombosit Sayısı	Kanama Z.	Aktive Parsiyel Tromboplastin Z.	Protrombin Z.	Trombin Z.	Olası Tanı
A	U	N	N	N	Trombositopeniler
N-Ç	U	N	N	N	Trombosit fonksiyon bozuklukları: edinsel, doğmalık (nadir)
N	U	U	N	N	von Willebrand hastalığı
N	N	U	N	N	Hemofili A, hemofili B FXI, FXII eksikliği (nadir) İnhibitörler (nadir)
N	N	U	U	N	K vitamini eksikliği Karaciğer hastalığı Doğmalık FII, V, X eksikliği (nadir) İnhibitörler (nadir)
N (x)	N (x)	U	U	U	Yaygın damar içi pıhtılaşması Primer fibrinoliz (nadir) Karaciğer hastalığı Heparin tedavisi Fibrinojen eksikliği (nadir) Disfibrinojenemi (nadir)
N	N	N	U	N	FVII eksikliği (nadir)
N	N	N	N	N	Vasküler defektler FXIII eksikliği (nadir)

A: azalmış, U: uzun, N: normal, Ç: çoğalmış
(x) Yaygın damar içi pıhtılaşmasında trombositopeni ve buna bağlı kanama zamanının uzaması olabilir.

Tablo IX-9. Hemostaz testlerinin sonuçlarına göre olası tanıları.

Purpura dışında; eklem boşluğuna serozite sızması sonucu poliartralji ve poliartrit, bağırsak duvarına sero-hemorajik sıvı sızması sonucu kolik tarzında şiddetli karın ağrıları, hatta melena ve akut glomerülonefrit tipinde böbrek lezyonlarına bağlı hematüri (bazen albüminüri ve silindirüri ile birlikte) gözlenebilir. Glomerülonefrit genellikle kendiliğinden düzelirse de, akut böbrek yetersizliği ya da kronik glomerülonefrite dönüşüm gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Trombosit sayısı ve diğer hemostaz testleri normaldir. Hecme sırasında bazı olgularda lase (lacet) testi pozitiv bulunur. Lökositoz ve sedimantasyonda yükselme sıktır.

3 - Skorbüt (C vitamini eksikliği)

Kapiller duvarındaki hücrelerarası maddenin yapım bozukluğu sonucu damar geçirgenliği artar. Deride peteşilerin kıl foliküllerini çevrelemesi karakteristiktir. Ayrıca ekimozlar, ödemli dişetlerinden kanama, kas içi hematomlar ve çocuklarda kemiklerde periost altı hematomlar görülebilir. Lase (lacet) testi pozitivdir. Diğer hemostaz testleri genellikle normaldir.

4 – İlâçlar ve Kimyasal Maddeler

Antibiyotikler (penisilin, streptomisin), sülfonamidler, salisilatlar, fenasetin, fenilbütazon, antihistaminikler, barbitüratlar, antitiroidler, altın ve ağır madenlere bağlı olarak non-trombositopenik purpura gelişebilir. İlâçların ayrıca trombositopeni yoluyla da purpura yapabileceği unutulmamalıdır.

5 – İnfeksiyonlara Bağlı Non-trombositopenik Purpuralar

İnfeksiyonlarda purpura daha çok trombositopeniye (yaygın damariçi pıhtılaşması) bağlı ise de, bazen vaskülit ya da mikroemboliler sonucu non-trombositopenik purpura görülebilir. Bu tür infeksiyonların başında menengokoksik sepsis, tifo, infektif endokardit, kızıl, kızamık, suçiçeği gelir.

Beta-hemolitik streptokok ya da virus infeksiyonlarının geç bir komplikasyonu olarak çocuklarda, *purpura fulminans* adı verilen, çok tehlikeli bir tablo gelişebilir. Birdenbire ekstremite, kalça ve yüz derisinde geniş ekimoz alanları ile birlikte şok tablosu gelişir. Lezyonların gangrenleşmesi karakteristiktir *(purpura gangrenosa)*. Damar lezyonları vaskülit ve trombozdur. Tüketim koagülopatisi sonucu (trombositopeni, pıhtılaşma faktör eksiklikleri) yaygın kanama belirtileri görülebilir. Mortalite oranı yüksektir. Protein C ve Protein S eksikliklerinin homozigot şekillerinde de neonatal dönemde purpura fulminans tablosunun görülebileceği unutulmamalıdır.

6 – Paraproteinemi ve Disproteinemiler

Waldenström makroglobülinemisinde, mültipl miyelomda, kriyoglobülinemide ve primer amiloidozda anormal immünoglobülinlerin kapiller duvarını bozması sonucu non-trombositopenik purpura gelişebilir. *Primer amiloidoz*'da göz kapaklarına oturan ekimozlar karakteristiktir.

Bu hastaların bir bölümünde, ortaya çıkan hemorajik diyatez tablosu başka mekanizmalara da bağlı olabilir: hiperviskozite sonucu kapiller anoksi, trombositopeni, trombosit işlev bozuklukları, anormal proteinlerin pıhtılaşma faktörleri ile etkileşimi, anormal proteinlerin antitrombin etkisi.

Amiloidozda edinsel faktör X eksikliği bildirilmiştir.

Mikst kriyoglobülinemi'de görülen purpuradan, immün komplekslerin yol açtığı vaskülit sorumludur.

Özellikle kadınlarda görülen *"selim hiperglobülinemik purpura"*da, purpura bacakların ön yüzündedir. Serum elektroforezinde diffüz hipergammaglobülinemi (poliklonal gammopati) saptanır.

7 – Oto-eritrosit Duyarlılığı

Kadınlarda görülür. Deride batma, yanma hissi ya da ağrıyı birkaç saat sonra ekimoz oluşması izler *(ağrılı çürük sendromu)*. Olguların hemen tümünde ruhsal sorunlar vardır. Hastaların eritrositleri ya da eritrosit stromaları intradermal olarak zerk edildiğinde, zerk yerinde ekimoz oluşur.

8 – Diğer Non-trombositopenik Purpuralar

a – Purpura simplex (basit purpura, kolay çürük oluşması, "şeytan çimdiği"). Genellikle çocuklarda ve kadınlarda görülür. Anamnezde herhangi bir travma yoktur. Bazen kapiller frajilite (lacet) testi pozitivdir. Hastaları ve anne-babaları endişelendirmesine karşın selim bir durumdur.

b – Mekanik purpura. Çocuklarda konvülsiyonlardan ya da boğmaca öksürüğü nöbetlerinden sonra boyun çevresinde peteşiler görülebilir.

c – Ortostatik purpura. Özellikle yaşlılarda ve varislilerde, uzun süre ayakta kalmadan sonra alt ekstremitelerde görülür.

d – Senil purpura ve kaşektik purpura. Derialtı yağ dokuları erimiş yaşlı ya da kaşektik kişilerde, önkolların ekstansör yüzlerinde ve el sırtlarında ortaya çıkar. Damar duvarı bozukluğu ve deri atrofisi ile açıklanır.

e – Steroid purpurası. Uzun süre kortikosteroid tedavisi görenlerde ve Cushing sendromunda gelişen ekimozlar, kapillerle destek görevi yapan bağ dokusunun atrofisine bağlıdır. Önkol ve el sırtlarını tutan ekimozlar şeklindedir.

II. TROMBOSİT HASTALIKLARI

A – TROMBOSİTOPENİLER

Trombositopenilerde başlıca kanama yerleri deri ve mukozalardır. En sık karşılaşılan belirti purpuradır. Peteşiler ve değişik büyüklükte ekimozlar hemen tüm olgularda bulunur. Başlıca mukoza kanamaları epistaksis, dişeti kanaması, ağız mukozasında hemorajik büller, menoraji, metroraji, gastrointestinal ve subkonjonktival kanamalardır. Merkezi sinir sistemi kanamaları çoğu kez ölümle sonlanır.

Her ne kadar trombosit sayısı mm^3'de 150,000 in altına indiğinde trombositopenideп söz edilirse de, kanamalar genellikle 40,000-50,000 in altında belirir. 10,000-20,000 in altında kanama riski artar. Ancak trombosit sayısı ile kanama belirtileri arasında kesin bir paralellik yoktur. Trombositler ileri derecede azalmış olduğu halde kanama olmayabilir ya da 40,000 in üzerinde bir trombosit sayısına karşın hastalar kanayabilir. Trombosit sayısı yanında, trombositlerin işlevleri, kapiller damar duvarının durumu, birlikte bulunan diğer hastalıklar (infeksiyon, sepsis, splenomegali) da rol oynar.

Purpuralı bir hastada yapılacak ilk iş trombosit sayımı olmalıdır. Böylelikle trombositopenik purpuralar non-trombositopenik (vasküler) purpuralardan ayırt edilmiş olur. Trombosit sayısının mm^3'de 40,000-50,000 in altında olduğu durumlarda genellikle 1) kanama zamanı uzar, 2) kapiller geçirgenlik testi (lase) testi pozitivdir, 3) pıhtı retraksiyonu bozuktur. Trombositopenilerde pıhtılaşma testleri (PZ, APTZ) normaldir.

Her trombositopeni olgusunda kemik iliği aspirasyonu ile megakaryositlerin sayı ve nitelikleri incelenmelidir.

TROMBOSİTOPENİ MEKANİZMALARI

1. Kemik İliğinde Yapım Eksikliği

Aplastik anemi, akut lösemiler, kronik lenfositik löseminin ileri evreleri, miyelodisplastik sendrom, miyeloftizik anemiler (miyelom, lenfoma, kanser metastazları, vd), sitotoksik kemoterapi ve radyoterapi sonrası, bazı ilaçlar (ör. tiazidler), kronik alkolizm, B_{12} vitamini ve folik asid eksikliği (megaloblastik anemiler), paroksismal gece hemoglobinürisi, bazı virus infeksiyonları (nadir), herediter trombositopeniler (konjenital megakaryositik hipoplazi, radius kemikleri yokluğu ile birlikte trombositopeni, Fanconi anemisi, Wiskott-Aldrich sendromu, May-Hegglin anomalisi) söz konusu olabilir.

Bu tür trombositopenilerde kemik iliği megakaryositten fakirdir. Bazen hiç megakaryosit görülmez. Nükleer tıp yöntemleri ile ölçülen trombosit yaşam süresi normaldir. Yapım eksikliğine bağlı bazı trombositopenilerde (ör. miyelodisplastik sendrom, megaloblastik anemiler) megakaryositler sayıca azalmamış, ancak olgunlaşmaları durmuştur *(inefektif trombopoez)*.

2. Trombosit Yıkımının ya da Tüketiminin Artması

a) İmmün mekanizmalar: İmmün trombositopenik purpura (İTP), ilâçlara bağlı immün trombositopeniler (heparin, kinin, kinidin, vd), sekonder immün trombositopeniler (oto-immün hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar, virus infeksiyonları), posttransfüzyon purpurası, neonatal alloimmün trombositopeni (anne ile fetus arasında trombosit antijenleri yönünden uyuşmazlık) bu gruba girer.

b) İmmün olmayan mekanizmalar: Trombotik trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS), yaygın damariçi pıhtılaşması (YDP, DIC), HELLP sendromu (preeklampsi ile birlikte hemolitik anemi, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni), Kasabach-Merritt sendromu (dev hemanjiyom ile birlikte trombositopeni), virus infeksiyonları, açık kalp ameliyatları sonrası (ekstrakorporel perfüzyon) sayılabilir.

Yıkım ya da tüketim artışına bağlı trombositopenilerde kemik iliği megakaryositten zengindir. Buna karşılık trombosit yaşam süresi kısalmıştır.

3. Trombosit Dağılımındaki Değişiklikler

Hipersplenizmde olduğu gibi, bazı splenomegalilerde dolaşan trombositlerin büyük bir bölümü dalakta hapsolur (sekestrasyon). Kemik iliğinde normal ya da artmış sayıda megakaryosit bulunur. Trombosit yaşam süresi normal, ya da biraz kısalmıştır.

4. Seyrelme (Dilüsyon) Trombositopenisi

Ağır kan kayıplarını karşılamak için bekletilmiş banka kanı ile yapılan masif (büyük çapta) transfüzyonlardan sonra görülür (masif transfüzyon: 24

saatten az bir sürede 10 üniteden fazla kan verilmesi). Kanama ile trombositler yitirildiğinden, bekletilmiş banka kanı da trombositten yoksun olduğundan, dolaşan kanda trombositler seyrelmiş olur. Yeni doğanlarda yapılan kan değişimlerinden sonra da benzer bir durum ortaya çıkabilir.

İdiyopatik (İmmün) Trombositopenik Purpura (İTP)

Önceleri *"Werlhof hastalığı"* ve *"esansiyel trombopeni"* adları ile anılırdı. Günümüzde patogenez aydınlanmış olduğundan, "idiyopatik" yerine gene "i" harfi ile başlayan *"immün"* sözcüğü kullanılır. Klinik gidiş yönünden "akut" ve "kronik" olmak üzere iki şekli vardır.

Akut İTP

Çoğu kez çocuklarda görülür. Her iki cinsiyet eşit olarak tutulur. Anamnezde 2-3 hafta önce geçirilmiş döküntülü bir virus (kızamık, kızamıkçık) ya da üst solunum yolu infeksiyonu dikkati çeker. Bazen bir aşılanmanın ardından gelir. Hastalık purpura ve/veya diğer kanama belirtileri ile birden başlar. Ağız içi mukozası ve dilde *hemorajik büller* akut İTP için karakteristiktir. Serebral kanama nadirdir. Kanama dışında fizik bulgu yoktur.

Trombosit sayısı genellikle 20,000 in altındadır. Lökositoz, lenfositoz, bazen eozinofili olabilir. Kan kaybı sonucu anemi gelişebilir. İlik megakaryositten zengindir. Olgunlaşmamış, genç megakaryositler çoğunluğu oluşturur. Kanama zamanı uzamış, kapiller geçirgenlik testleri pozitivdir.

Trombositopeni, trombosit yaşam süresinin ileri derecede kısalmasına bağlıdır (genellikle< 1 gün, normalde 10 gün). Dolaşan immün komplekslerin "masum seyirci" konumundaki trombositlere yapıştıkları ve bu durumdaki trombositlerin mononükleer fagositler tarafından ortadan kaldırıldıkları düşünülür.

Akut İTP olgularının % 90 ı birkaç hafta ya da ay içinde kendiliğinden düzelir. Geri kalan % 10 olguda, kanama belirtileri kaybolsa bile, trombositopeni düzelmez. Altı ay içinde düzelmeyen olgular kronikleşmiş sayılır ve "kronik İTP" gibi tedavi edilirler.

Çocuk yerine bir erişkinde akut İTP tablosu ile karşılaşıldığında, akla öncelikle ilâca bağlı immün trombositopeniler gelmelidir (s. 1773).

Kronik İTP

Her yaşta görülebilirse de, daha çok genç erişkinlerin (20-40 yaşları) hastalığıdır. Kadınlarda erkeklere göre daha sıktır (3/1). Sinsi bir şekilde başlar. Kanama belirtileri akut İTP'ye göre daha hafiftir. Deri ve mukoza kanamaları spontan olabildiği gibi, kanamaya eğilim bir travmadan sonra da (ör. diş çekimi) ortaya çıkabilir. Menorajiler kadın hastaları öncelikle jinekoloğa yöneltir. Serebral kanama nadir (% 1), ancak tehlikeli bir komplikas-

yondur. Retina kanamaları körlükle sonlanabilir. Genelde dalak büyümez. Hele büyük bir splenomegali karşısında kronik İTP tanısından uzaklaşılmalıdır.

Laboratuvar Bulguları

— Trombositopeni akut İTP'deki denli ağır değildir (30,000-80,000). Boyanmış yayma preparatlarda normalden büyük (> 2.5 μ) trombositler görülür. Bunlar genç trombositlerdir. Elektronik sayıcılar ile sayımda MPV (*mean platelet volume*: ortalama trombosit hacmi) artmış bulunur.

— Anemi yoktur ya da hafiftir. Belirgin anemi kan kaybına ve kronik olgularda demir eksikliğine bağlıdır. Eritrosit morfolojisi normaldir. Trombositopenili bir hastada eritrosit fragmentasyonunun görülmesi İTP aleyhinedir. Böyle bir hastada trombotik trombositopenik purpura (TTP) ya da kronik yaygın damariçi pıhtılaşması (YDP) düşünülmelidir.

— Bazen kronik İTP ile oto-immün hemolitik anemi (direkt Coombs testi pozitiv) birlikte bulunur *(Evans sendromu)*.

— Lökosit sayısı normaldir. Akut kanamalardan sonra yükselebilir.

— Eritrosit sedimantasyonu hızlanmamıştır. Hızlı bir sedimantasyon karşısında İTP'den uzaklaşılmalıdır.

— Kemik iliği normal görünümdedir ve genellikle megakaryositten zengindir. Genç megakaryositler çoğunluktadır. Megakaryositlerde morfolojik değişiklikler sıktır (sitoplazma ve çekirdekte vaküolleşme, sitoplazma granüllerinin azalması, sitoplazma çevresinde trombosit adacıklarının bulunmaması).

— ANA, anti-DNA gibi SLE testleri negativdir. Ancak, kimi kez, kronik İTP tanısının ardından, kısa ya da uzun bir süre sonra ortaya SLE çıkabilir.

Tablo IX-10. Akut ve Kronik İTP'nin Karşılaştırılması

	AKUT İTP	KRONİK İTP
YAŞ	2-8	20-40
CİNSİYET	K = E	K/E: 3/1
BAŞLANGIÇ	Birden	Sinsi
AĞIZDA HEMORAJİK BÜL	Sık	Genellikle yok
TROMBOSİT SAYISI (mm^3)	< 20,000	30,000-80,000
DEVAM SÜRESİ	< 6 ay (haftalar)	> 6 ay (yıllar)
SPONTAN DÜZELME	Sık	Ender

— Olguların büyük çoğunluğunda ince immünolojik yöntemlerle trombositlerin yüzeyinde ve serumda trombositlere karşı oto-antikorlar saptanır *(kronik İTP = oto-immün trombositopenik purpura)*. Antikorlar tür için spesifiktir ve plasentadan geçerler (kronik İTP'li annelerin çocukları geçici olarak trombositopenik doğabilirler). Trombosit yüzeyindeki antikorları *(platelet-*

associated IgG) gösteren testler duyarlı olmakla birlikte özgül değildir. Diğer trombositopenilerde de pozitiv bulunabilir (% 55). Yapımları daha karmaşık yöntemlerle (ör. MAIPA) bu antikorların trombosit membranındaki glikoproteinlere (GPIIb/IIIa, GPIb-IX) yönelik oldukları saptanır. Pratikte İTP tanısı için oto-antikorların aranmasına hiç de gerek yoktur. Ülkemizde akım sitometrisi ile yapılan antikor testleri özgül olmadıklarından bir değer taşımazlar.

— Trombosit yaşam süresi kısalmıştır. Ancak bu kısalma akut İTP'dekl kadar ileri derecede değildir (genellikle 2-3 gün). Antikorla duyarlaşmış trombositler dalak makrofajları tarafından Fc reseptörleri aracılığı ile fagosite edilirler. Nükleer tıp yöntemleri ile duyarlaşmış trombositlerin yıkım yeri saptanabilir. Olguların % 60 ında yıkım daha çok ya da yalnız dalakta, % 15 inde daha çok ya da salt karaciğerde, % 25 inde ise hem dalak, hem de karaciğerdedir.

Klinik Gidiş

Kronik İTP'de spontan iyileşme yok denecek denli nadirdir. Hastalık geçici düzelme ve alevlenmelerle sürer gider. Düzelmeler sırasında trombosit sayısı yükselirse de, çoğu kez normalin hafif altında kalır (100,000-150,000). Alevlenmelerden bazen basit üst solunum yolu infeksiyonları, aşılanmalar ve ilaç kullanımı sorumludur. Dalak büyümemiş olduğu halde yapılan splenektomiden sonra yaklaşık % 70 olguda tam iyileşme sağlanır. İyileşme duyarlaşmış trombositlerin yıkım yerinin ortadan kaldırılması ile ilgilidir. Ayrıca dalağın antikor yapımında rol alan bir lenfoid organ olduğu da unutulmamalıdır.

Ayırıcı Tanı

Akut ve kronik İTP'nin belirgin farkları Tablo IX-10'da gösterilmiştir. İTP tanısı splenomegalisi olmayan, kemik iliği normal ve megakaryositten zengin trombositopenik bir hastada sekonder immün trombositopeni yapan hastalıkların ve aşırı tüketime bağlı trombositopenilerin (YDP, TTP, HELLP) birer birer uzaklaştırılmasıyla konur.

A. Sekonder immün Trombositopeniler

1. Diğer oto-immün hastalıklar: Evans sendromu, SLE, romatoid artrit, itroid hastalıkları (Basedow Graves hast., Hashimoto tiroiditi), vd.

2. Lenfoproliferatif hastalıklar: KLL ve lenfomalar (Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma).

3. Virüs infeksiyonları: HIV, EBV, CMV, kızamıkçık, vd.

4. Solid tümörler.

5. Kronik inflamatuvar hastalıklar.

6. İlâca bağlı immün trombositopeniler: heparin, kinin, kinidin, sülfonamidler, tiazidler, vd (aşağıya bkz.).

7. Posttransfüzyon purpurası: Nadir, ancak son derece tehlikeli bir akut alloimmün trombositopenidir. Rutin bir kan transfüzyonundan yaklaşık bir hafta sonra birdenbire şiddetli kanamalarla kendini gösterir. Serebral kanama sıktır. Hastalar genellikle mültipar kadınlar ya da daha önce kan almış kişilerdir. PI^{A1} (yeni terminolojiye göre HPA-1a) trombosit antijenini taşımayan (popülasyonun % 2 si PI^{A1} negatividir) ve PI^{A1} pozitiv kanla transfüzyon yapılmış hastalarda görülür. Anti-PI^{A1} antikorlarının hastanın PI^{A1} negativ trombositlerini nasıl yıktığı bir muammadır. PI^{A1} antijenine karşı oluşan antikorun halen dolaşmakta olan antijenle birleştiği ve bu immün kompleksin nonspesifik olarak hastanın PI^{A1} negativ trombositlerine yapıştığı düşünülür. Mültipar bir kadında böyle bir trombositopeniyi izleme fırsatını bulduk. Hasta 10 gün önce total histerektomi sırasında 1 ünite tam kan almıştı.

B. Aşırı Tüketime Bağlı Trombositopeniler

1. Yaygın damariçi pıhtılaşması (YDP) (s. 1785). Pıhtılaşma testlerindeki uzamalar, hipofibrinojenemi ve FYÜ'leri ile ayırıcı tanı sağlanır.

2. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) (s. 1775). Mikroanjiyopatik hemolitik anemiye özgü eritrosit morfolojisi (miğfer hücreleri, üçgen şeklinde hücreler, eritrosit parçacıkları) ayırıcı tanıda yardımcı olur.

3. HELLP sendromu (Hemolytic anemia, Elevated Liver tests, Low Platelets). Preeklampside görülür. Burada da mikroanjiyopatik eritrosit morfolojisi, ayrıca karaciğer enzimlerinde yükselme vardır.

İlâçlara Bağlı Trombositopeniler

Aplastik anemi etiyolojisinde (s. 1686) yer alan ilâçların bazıları yalnızca trombositopeni de yapabilir. Bunların en önemlileri altın tuzları, sülfonamidler ve türevleri (özellikle klorpropamid) ve klorotiazid'dir. Trombositopeni nedeni trombosit yapım bozukluğudur.

Bazı ilâçlar, duyarlı kişilerde immünolojik bir mekanizma ile trombositopeniye neden olurlar. *Antikorlara bağlı ilâç trombositopenisi* ilk olarak Sedormid adlı bir sedatif ile gösterilmiş olduğundan, klinik tabloya *"Sedormid purpurası"* denmiştir. Bugün, başta heparin olmak üzere, kinin, kinidin, digoksin, altın tuzları, sülfonamidler ve daha seyrek olarak başka ilâçların antikor oluşmasına yol açarak trombositopeni yaptıkları bilinir. Heparine bağlı trombositopeni önemi ve tromboza yol açması nedeniyle ayrı olarak ele alınacaktır. Kokteyl içkilerinde kullanılan toniklerde kinin bulunduğundan, bu yolla oluşan kinin trombositopenisine *"kokteyl purpurası"* adı takılmıştır.

Antikorlara bağlı ilaç trombositopenilerinde gerek klinik tablo (ağır kanama belirtileri ile birdenbire başlama, ağız içi mukozasında hemorajik büller), gerek kemik iliği bulguları (megakaryositten zengin ilik) akut İTP'den farksızdır. Akut İTP hemen daima çocuklarda görüldüğünden, erişkinde gelişmiş akut bir trombositopenide öncelikle ilaç allerjisi düşünülmelidir. Şüpheli du-

rumlarda hastanın kullanmakta olduğu bütün ilaçlar kesilir. İlaç allerjisine bağlı bir trombositopeni ilaç kesildikten sonra, ağır bir karaciğer ya da böbrek hastalığı yoksa, 1-2 hafta içinde kendiliğinden düzelir. İn vitro immünolojik testlerle, hasta serumundaki, sorumlu ilaç karşısında, normal trombositlerle reaksiyona giren antikorlar gösterilebilir.

Heparine Bağlı Trombositopeni (HBT)

Heparin 2 ayrı tipte trombositopeni yapar. Birincisi önemsiz, ikincisi ise çok tehlikelidir.

Tip 1 HBT: Heparin tedavisinin ilk 1-2 günü içinde ortaya çıkar. Trombosit sayısında düşme hafiftir (> 100,000). İmmün olmayan bir olaydır. Heparinin trombositlerde agregasyona yol açmasına bağlıdır. Yaklaşık olguların % 25 inde görülür. Klinik yönden bir sorun doğurmaz. Heparinin kesilmesine gerek yoktur.

Tip 2 HBT: İmmün bir olaydır. Trombositleri aktive edici bir otoantikor oluşur. Dolayısıyla daha geç (5-7 günden sonra) ortaya çıkar. Antikor heparin-trombosit faktör 4 komplekslerine yöneliktir. Oluşan immün kompleks trombosit Fc reseptörleri yoluyla trombositleri aktive eder. Trombositopenl ağırdır (< 100,000). Heparin uygulananların % 1-2 sinde görülür. Kanama olağan değildir. Aksine paradoks olarak, trombosit aktivasyonu sonucu arter ve venlerde tromboembolizm gelişebilir (iyi bir antikoagülasyona karşın derin ven trombozunun ilerlemesi ya da akciğer embolisi, ekstremite arterlerinde emboli, inme, miyokard infarktüsü gibi). Birlikte deri lezyonları ve akut sistemik reaksiyonlar (titreme, taşikardi, aşırı terleme, yüzde kızartı, nefes darlığı, baş ağrısı) görülebilir. Mortalite yüksektir. Heparin derhal kesilmelidir. Tip 2 HBT çok düşük dozlarda heparinle dahi oluşabilir (ör. kateterlerin açık kalması için kullanılan dozlarda). Uygulama yolunun (iv, sc) önemi yoktur. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerle immün trombositopeniye daha seyrek rastlanır.

Heparin tedavisine başlanmadan önce ve başlandıktan sonra, özellikle ilk 1-2 hafta trombositler her gün sayılmalıdır.

Neonatal Alloimmün Trombositopeni (NAT)

Anne ile fetus arasında trombosit antijenleri yönünden bir uyuşmazlığa bağlıdır. Ör. anne PI^{A1} negativ, fetus PI^{A1} pozitivdir. Annede oluşan alloantikorlar fetusda trombositopeniye yol açar. NAT, 1000 gebelikte 1 görülür. Rh uyuşmazlığının aksine, genellikle ilk bebekte ortaya çıkar. Daha sonraki gebeliklerde çoğu kez tekrarlar. Annenin trombosit sayısı normaldir ve ITP anamnezi yoktur. Kanama belirtileri yaşamın ilk günlerinde belirir. 2-3 hafta içersinde antikorun kaybolmasıyla birlikte trombositopeni düzelir. NAT kronik ITP'li annelerin yeni doğan bebeklerinde görülen, matemel oto-antikorların plasentadan geçmesine bağlı neonatal trombositopeni ile karıştırılmamalıdır.

Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP, Moschowitz Sendromu)

1924'de Moschowitz tarafından tanımlanan TTP, daha çok çocuklarda görülen *hemolitik-üremik sendrom* (HÜS) ile birlikte *"trombotik mikroanjiyopatiler"* başlığı altında ele alınır. Bu hastalık grubunda ana patoloji mikrodolaşımda trombozdur.

TTP nadir bir hastalıktır. Daha çok erişkinlerde görülür. Kadınlarda daha sıktır (K/E: 2/1). Klinik tanımda klasik olarak bir pentad'dan söz edilirse de, her olguda aşağıdaki 5 bulgu grubu bir arada bulunmaz. İlk 3 bulgu hastalığın triadını yapar.

1. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (s. 1679).

2. Ağır trombositopeniye bağlı kanamalar.

3. Nörolojik tutulum (hemipleji, afazi, görme bozuklukları, konfüzyon, koma). Nörolojik belirtilerin geçici ve değişken olmaları karakteristiktir.

4. Böbrek bulguları: hematüri, proteinüri, oligüri, böbrek yetersizliği.

5. Ateş.

Histolojik olarak terminal arteriyoller ve kapillerlerde trombosit agregaları ve fibrinden oluşmuş hiyalen trombusler dikkati çeker. Tanı deri, dişeti ya da rektum biyopsileri ile doğrulanır.

Laboratuvar bulguları: anemi, eritrosit morfolojisinde fragmentasyon, retikülositoz, LDH'da artma, trombositopeni, lökositoz ve sola kayma, kemik iliğinde hiperselülarite, eritroid hiperplazi ve megakaryositten zenginlik görülür. Direkt Coombs testi negatividir. *FYÜ genellikle artmamıştır.* TTP'yi atlamamak için trombositopeni olgularında eritrosit morfolojisinin incelenmesi ihmal edilmemelidir.

Patogenezde spontan trombosit agregasyonu ve endotel lezyonu üzerinde durulur. Endotel hücrelerinden açığa çıkan çok büyük (dev) vWF mültimerleri trombositleri kümeleştirir. Son yıllarda TTP'li hastalarda normalde bu dev mültimerleri parçalayan bir enzimin (metalloproteinaz) eksikliği gösterilmiştir.

Klinik gidiş yönünden TTP ikiye ayrılır: *akut* TTP ve tekrarlanmalarla giden *kronik TTP*. Çoğu kez TTP'nin altında başka bir hastalık yatmaz. Ancak bazen bir bakteri ya da virus infeksiyonundan sonra (HIV), kanser kemoterapisinin ardından (mitomisin, sisplatin, vd), kemik iliği tranplantasyonunda (siklosporin) ve kolajen doku hastalıklarında (SLE, skleroderma, vd) görülebilir. Eskiden hastalığın prognozu çok kötü idi. Günümüzde taze dondurulmuş plazma infüzyonları ve plazma değişimi çoğu kez hayat kurtarıcı olmaktadır.

HÜS daha çok çocuklarda, özellikle süt çocuklarında görülür. Mikroanjiyopati yalnız böbrek mikrodolaşımını ilgilendirir. Klinikte hemolitik anemi ile birlikte akut böbrek yetersizliği bulguları vardır. Trombositopeni bulunabilir. Sıklıkla *Shigella dysenteriae* ya da enterotoksin yapan *Escherichia coli* (serotip 0157:H7)'ye bağlı kanlı bir ishalin ardından ortaya çıkar. İyi pişmemiş

etle geçen salgınlar bildirilmiştir. Verotoksinler böbrek kapillerindeki endotel hücrelerine zarar vererek olağandışı büyük vWF mültimerlerinin serbest kalmalarına neden olmaktadır.

B – TROMBOSİTOZLAR

Normalde trombosit sayısının üst sınırı 400,000-450,000 mm^3 dür. Elektronik kan sayıcılarının yaygınlaşması ile birlikte trombositozlu hasta sayısında da büyük bir artış gözlemekteyiz.

Trombositozlar 2 ana grupta toplanabilir: Çeşitli nedenlere bağlı reaktif trombositozlar ve klonal bir hastalık ailesi olan miyeloproliferatif hastalıklar.

1. Reaktif Trombositozlar

1. Splenektomiden sonra ve hiposplenizm durumları (s. 1652).
2. Akut kan kayıplarından ve akut hemolizden sonra.
3. Demir eksikliği anemisi.
4. Cerrahi girişim ve travmalardan sonra.
5. Kronik inflamatuvar hastalıklar (özellikle romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları).
6. Akut ve kronik infeksiyonlar (özellikle kronik akciğer infeksiyonları).
7. Habaset: kanserler, Hodgkin hastalığı.
8. İlâçlar: vinkristin, epinefrin.
9. Miyelodisplastik sendrom (MDS): 5q-kromozom anomalili refrakter anemiler.
10. Bazı trombositopeniler düzelirken (kemoterapi sonrasında, kronik alkolizmde alkolün bırakılmasından sonra, B_{12} vitamini ve folik asid eksikliğinde tedaviye başlandıktan sonra).

Reaktif trombositozlarda trombosit sayısı nadiren mm^3'de 1 milyonu aşar. Neden ortadan kaldırıldığında normal sınırlara iner. Miyeloproliferatif hastalıkların aksine, agregometre ile trombosit fonksiyonları normal bulunur. Klinikte hemorajik ve trombotik komplikasyonlar görülmez.

2. Miyeloproliferatif Hastalıklar (MPH)

MPH'dan sonra polisitemia vera (PV) (s. 1696) ve KML'de (s. 1733) trombositoz sıktır. Miyeloid metaplazili miyelosklerоz (MMM)'da (s. 1621) trombositoz daha seyrek olarak gözlenir. Trombositlerin en fazla yükseldiğl MPH esansiyel trombositemidir.

Esansiyel Trombositemi (ET)

"Primer trombositemi" ve *"hemorajik trombositemi"* eş anlamda kullanılır. Multipotent kök hücrenin kemik iliğinde daha çok megakaryositik proliferas-

yonla giden klonal bir hastalığıdır. Çok yeni bir çalışmada bazı ET'lilerde monoklonalite saptanamamıştır. Orta ve ileri yaşlarda daha sıktır.

Olguların yaklaşık yarısı semptomsuzdur ve tanı başka bir amaçla yapılmış kan sayımı sırasında rastlantıyla konur. Klinik belirtilerin başında tıkayıcı vasküler olaylar ve kanamalar gelir. Trombotik komplikasyonlar küçük ve büyük damarları ilgilendirir.

Küçük damarlar ile ilgili belirtiler eritromelalji (özellikle ayak parmaklarında ağrı, yanma hissi ve kızartı), livedo reticularis, parmaklarda gangren başlangıcı şeklinde özetlenebilir. Özellikle eritromelalji erken beliren bir yakınmadır. Geçici iskemik serebral nöbetler, gelip geçici körlükler *(amaurosis fugax)* görülebilir. Bu semptomlar trombosit tıkaç oluşumu ve embolilerine bağlıdır. *Büyük ven ve arter tıkanmaları* (derin venler, portal ve splenik venler, koroner ve serebral tromboz) daha seyrektir.

Kanamalar ya spontan olarak (gastrointestinal kanama sıktır) ya da bir travma, cerrahi girişim sonucu ortaya çıkar. Kanamaya eğilimden trombosit işlev bozuklukları sorumludur.

Klasik bilgilere göre ufak bir splenomegali bulunur. Ancak günümüzde tanı erken konduğundan splenomegaliye sık rastlamamaktayız. ET'de büyük dalak zamanla, tekrarlayan mikroinfarktüsler sonucu büzüşüp küçülebilir (hiposplenizm). Bu durum trombosit sayısının daha da artmasına neden olur. ET'de splenektomi kontrendikedir. Splenektomiden sonra trombosit sayısında daha da yükselme ile birlikte komplikasyonlar da artar. Bazen yanlış tanı sonucu yapılan splenektomi, bir hastada gözlemlediğimiz gibi, semptomsuz giden ET'nin maskesini kaldırır.

ET'li hastaları iki hematolojik komplikasyon bekler: akut lösemi (% 5) ve miyelofibroz (% 25).

Laboratuvar Bulguları

— Trombosit sayısı 600,000/mm^3 ün üzerindedir. Çoğu kez 1 milyonu aşar. Boyanmış preparatlarda trombositler büyük kümeler oluşturur. Büyüklük ve şekil anomalileri sıktır. Dev trombositlere, hatta megakaryosit sitoplazması parçalarına rastlanır.

— Hb ve hematokrit ya normal ya da hafif azalmıştır. Bazen kanamalar sonucu demir eksikliği anemisi gelişebilir. Demir tedavisinden sonra hematokritin çok yükselmesi PV'yı düşündürmelidir. ET'de, PV'nın aksine, total eritrosit hacmi artmaz.

— Lökosit sayısı hafif yüksek (< 15,000) olabilir. Formülde bazofili ve eozinofili görülebilir. Metamiyelosit ve miyelositlere sık rastlanan olgularda akla trombositozun ön planda olduğu KML olguları (nadir) gelmelidir. ET'de Ph kromozomu ve bcr/abl negatiftir.

— Kemik iliği hiperselüler ve megakaryositten çok zengindir. Büyük,

displastik megakaryositler topluluklar halindedir. Çok geniş trombosit adacıklarına rastlanır. Belirgin bir fibrozun yokluğu MMM ile ayırıcı tanıyı sağlar. İlikte MDS lehinde bulgular bulunmamalıdır.

— Trombosit fonksiyonlarında çok çeşitli anomaliler tanımlanmıştır.

— Kanın tüpte pıhtılaşması sırasında trombositlerde bulunan bazı maddeler seruma geçebileceğinden, özellikle serum potasyum ve asid fosfataz düzeyleri yalancı olarak yüksek çıkar.

ET tanısının kesinleşebilmesi için reaktif trombositoz nedenleri ve diğer MPH'ların uzaklaştırılmaları gerekir.

C - KALİTATİF TROMBOSİT HASTALIKLARI

Trombositler sayıca normal, ancak işlevsel yönden bozuktur. Normal trombosit sayısına karşın kanama zamanı uzamış bulunur. Trombosit işlev bozuklukları konjenital ya da akiz olabilir. Konjenital olanlar nadirdir.

1 - Konjenital Kalitatif Trombosit Hastalıkları

a) Bernard-Soulier (dev trombosit) sendromu (BSS): Trombositler çok iridir. Trombosit sayısı normalin altında olabilir. Trombositler endotelaltı dokulara adezyon yapamazlar. Trombosit agregasyonu ADP ve kolajen ile normal, ristosetin ile defektiftir. vWF düzeyi normaldir. von Willebrand hastalığında da ristosetin ile agregasyon bozuktur. Ancak bu bozukluk vWF eksikliğine bağlıdır. BSS'da ise, trombosit membranında vWF reseptörü işlevi gören glikoprotein (GPIb) eksik ya da fonksiyon yönünden bozuktur. GPIb, GPV ve GPIX ile birleşerek bir kompleks şeklinde adezyonu sağlar.

b) Glanzmann hastalığı (trombasteni): Trombosit sayısı normal, kanama zamanı uzundur. Pıhtı retraksiyonu (büzüşmesi) bozuktur (pıhtılaşma zamanı tübünde oluşan kan pıhtısı büzüşerek serum açığa çıkamaz). Trombositler, ristosetin dışında, tüm agregasyon yapıcılarla (ADP, kolajen, trombin, adrenalin, arakidonik asid) kümeleştirilemez. ADP dozu ne denli yüksek olursa olsun, agregasyon olmaz. Trombosit membranında fibrinojen reseptörü işlevi görerek agregasyonu sağlayan GPIIb/IIIa glikoproteini eksik ya da fonksiyonel yönden bozuktur.

c) Diğerleri: Trombositlerin adezyon ve agregasyon dışında kalan diğer işlevlerini ilgilendiren çok değişik nadir konjenital hastalıklar tanımlanmıştır: delta (elektron-yoğun) ve alfa granül eksiklikleri (*"storage pool"* hastalıkları) ya da bu granüllerin dışarıya verilememesi (*"release"* bozuklukları), vd.

2 - Akiz Trombosit İşlev Bozuklukları

a) İlâçlar: Aspirin ve diğer non-steroid antienflamatuvar (NSAE) ilâçlar, dipiridamol (Persantin), tienopridin türevleri (tiklopidin), dekstran, vd değişik mekanizmalarla trombosit işevlerini bozarlar.

Bu ilâçların en ünlüsü olan *aspirin* prostaglandin metabolizmasında siklo-

oksijenaz enzimini (Tablo IX-6, s. 1747) irreversibl olarak inaktive ederek *"release"* olayını engeller ve kanama zamanını hafif uzatır. Etkisi trombositin *yaşam süresi boyunca* sürer. Bu nedenle cerrahi bir girişimden en az 1 hafta önce asripin kesilmelidir. Gene bu nedenle anti-trombotik tedavide aspirinin her gün kullanılması gerekir. Çünkü kullanılmadığı günlerde ilikten dolaşıma çıkan yeni trombositlerin siklooksijenaz enzimi inaktive olamayacaktır. Sağlıklı kişilerde kanamaya eğilime yol açmayan aspirin, var olan bir hemostaz bozukluğunu şiddetlendirebilir. Bu bakımdan hemorajik diyatezli hastalarda kontrendikedir. Aspirinin gastrointestinal kanamaya yol açabilmesi antiagregan etkisiyle ilişkili değildir (eroziv gastrit). Trombosit işlevlerini etkilemeyen analjezikler kodein, asetaminofen (parasetamol) ve propoksifen'dir.

Diğer NSAE'ların yaptığı siklooksijenaz inhibisyonu ise reversibldir. İlâç dolaşımdan atıldıktan sonra (ortalama 24 saat) trombosit fonksiyonları düzelir.

Tiklopidin (Ticlid, tab, 250 mg) tam bilinmeyen bir mekanizma ile trombosit agregasyonunda rol oynayan ADP'nin etkilerine karşı gelir. İlâcın kendisinden çok hepatik metabolitleri inhibitör etkiyi gösterir. Bu nedenle etkinin başlayabilmesi için 3-5 gün geçmelidir. İlâç kesildikten sonra da, etkisini 10 gün kadar sürdürür. Tiklopidin'in ciddi yan etkileri vardır (ağır nötropeni, hatta aplastik anemi, kolestatik sarılık, TTP). Tienopridin türevi yeni bir ilâcın *(clopidogrel-Plavix tabl. 75 mg)* yan etkileri çok daha azdır.

Son yıllarda koroner hastalıkların tedavisinde (özellikle anjiyoplasti ve stent yerleştirmede restenozu önleme amacıyla) başarı ile kullanılan bir başka ilaç grubu *GPIIb-IIIa inhibitörleri'dir* (*abciximab*, vd.).

b) Hastalıklar: Üremi, miyeloproliferatif hastalıklar (özellikle ET ve PV), miyelodisplastik sendrom, paraproteinemiler (miyelom ve Waldenström makroglobülinemisi), açık kalp cerrahisi ve karaciğer sirozunda trombosit işlevleri bozulabilir. Trombosit fonksiyon bozukluğunun hemen hemen kural olduğu *üremi*'de kanda biriken üre dışı bazı toksik maddeler sorumlu tutulur. Üremiye bağlı ağır aneminin de katkısı vardır. Dolaşan eritrosit kütlesi azaldığında trombositler damarların daha sentral bölgesinde akar ve endotel hücrelerinden nisbeten uzakta kalırlar. Dializden sonra trombosit işlev bozuklukları düzelir.

III. PIHTILAŞMA BOZUKLUKLARI

A – KONJENİTAL PIHTILAŞMA BOZUKLUKLARI

1 – Hemofililer

Hemofililer ikiye ayrılır: ***Hemofili A*** (Konjenital FVIII eksikliği, *klasik hemofili*), ***Hemofili B*** (konjenital FIX eksikliği, *Christmas hastalığı*). Klinik belirti ve bulgular açısından bu iki hemofili türü arasında hiçbir ayırım yoktur.

Semptomatoloji doğrudan doğruya kandaki faktör düzeyi ile iliskilidir (aşağıya bkz).

Batı istatistiklerine göre popülasyonda hemofili A insidensi 10,000 erkekte 1'dir. Ağır hemofili A (FVIII koagülan aktivitesi < % 1) 16,000'de 1 görülür. Her 5 hemofili A olgusuna karşı 1 hemofili B olgusuna rastlanır.

Her iki hemofilide de hastalık geni X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösterir. Bu durumda kadınlar taşıyıcıdır. Hastalık erkeklerde görülür. Taşıyıcı olmayan bir kadınla birleşen hemofilik erkeğin tüm kızları taşıyıcı, erkek çocukları ise sağlam olur. Taşıyıcı bir kadın sağlam bir erkekle birleştiğinde, erkek çocukların % 50'sinin hemofilik, kızların da % 50'sinin taşıyıcı olma olasılığı vardır. Bir hemofilik erkekle bir taşıyıcı kadın birleşecek olursa, % 25 olasılıkla kız çocuklarında da hemofili görülebilir. Çok nadiren kuzen evlenmeleri sonucu böyle bir durumla karşılaşılır. Ayrıca bazı kadın hemofiliklerin XO genotipini (Turner sendromu) gösterdikleri bildirilmiştir.

Taşıyıcı kadınlar (XX, X hastalık genini taşır) genellikle semptomsuzdur. Ancak taşıyıcıdaki normal X kromozomunun aşırı Lyonizasyonu sonucu (Lyon varsayımına göre kadınlarda her hücrede iki X'den biri tesadüfi olarak inaktive olur. Rastlantıyla büyük oranda normal X'ler inaktive olduğunda), bir taşıyıcı kadında da FVIII düzeyinin düşüklük derecesi ile bağlantılı olarak spontan ya da travmalardan sonra kanamaya eğilim görülebilir. Taşıyıcıların 1/3 inde FVIII düzeyi < % 50 dir (normal % 50-200, ortalama % 100). FVIII gebelikte, oral kontraseptif kullananlarda, egzersiz, travma ya da cerrahiden sonra artar.

Hemofili olgularının 1/3 ünde soy geçmiş incelemesi olumsuz sonuç verir. Bu olgularda hastalığın yeni bir mütasyon sonucu ortaya çıkmış olduğu kabul edilir. Hemofili A'da gen defektleri intron 22'deki yeniden düzenlenmeler (% 50), nokta mütasyonları (% 40) ve delesyonlar (% 5) şeklindedir. Hemofili B'de ise, delesyon, nokta ve missens mütasyonlar saptanır.

Hemofili A'da FVIII molekülünün koagülan aktivite ile ilgili parçası (FVIII: C) defektiftir. FVIII: C'yi kanda taşıyan ve aktivitesini stabilize eden vWF normaldir (s. 1748). Hemofili B'lilerin 1/3 ünde FIX molekülü mevcut olduğu halde fonksiyon yönünden defektiftir.

Klinik

Hemofililerde kanamalar spontan ya da bir travmadan sonra belirebilir. Trombosit tıkacı normal bir şekilde oluştuğundan, küçük cerrahiyi (sünnet, tonsillektomi, diş çekimi) izleyen kanamalar girişimden saatlerce sonra başlar (*"geç"* ya da *"gecikmiş" kanama*). Spontan kanamalar en sık eklemleri (hemartroz) ve derin dokuları (kasiçi hematomlar) ilgilendirir. En sık diz, ayak bileği ve dirsek eklemleri tutulur. Uygun şekilde tedavi edilmeyen hastalarda tekrarlayan hemartrozlar kronik iltihap (sinovit), kıkırdak ve kemik tahribi sonucu deformite, ankiloz ve sakatlıklara yol açar. Bazen periostaltı

kanamaları sonucu kemik kistleri oluşur *(kemiğin psödotümörü)*. Kanamalara bağlı olarak ağrı ve ateş görülebilir. Anemi gelişebilir. Vücut dışına bir kanama olmadıkça demir eksikliği anemisi görülmez.

Kasiçi hematomlar periferik sinir, arter ve solunum yollarına bası yaparak tehlikeli komplikasyonlar yaratabilir. Psoas kası hematomları akut batın sendromu ve karında sağda ise apandisiti taklit edebilir. Hematom basıları sonucu periferik nöropatiler, alt ekstremitelerde gangrenler, Volkmann'ın iskemik kontraktürü, solunum güçlüğü, hatta asfiksiden ölüm (orofarenks, dil kökü hematomları çok tehlikelidir) gözlenebilir.

Diğer kanama belirtilerinin başında hematüri gelir. Lokal bir lezyon (ör. ülser) varsa, gastrointestinal kanamalar da sıktır. Serebral kanama nadir, ancak öldürücüdür.

Kanamaların zaman zaman görünmesi ve arada sessiz dönemlerin bulunması hemofili için oldukça karakteristiktir. Klinik belirtilerin ağırlığı ile pıhtılaşma faktörü eksikliğinin derecesi arasında yakın bir ilişki vardır. Klinik yönden hemofililer 3'e ayrılır:

1. Ağır hemofili: Faktör düzeyi < % 1. Spontan kanamalar sıktır ve yaşamın ilk aylarında başlar. Eklemiçi ve kasiçi kanamalar sıktır. Haftada en az 1-2 kez kanama olabilir.

2. Orta derecede hemofili: Faktör düzeyi % 1-5. Spontan ya da hafif travmayla kanama olabilir. Eklemiçi kanamalar görülebilir. Ayda 1-2 kez kanayabilirler.

3. Hafif hemofili: Faktör düzeyi > % 5. Spontan kanama hiç yoktur. Kanamalar travma ve cerrahi girişimler sonrası görülür. Genellikle hemartroz olmaz.

Hemofililerde eksik faktörü yerine koyma tedavisi bazı komplikasyonlara yol açabilir: faktörlere karşı inhibitör oluşumu (ağır hemofili A'da % 25, ağır hemofili B'de % 1-2), kan ürünleri ile bulaşan virus infeksiyonları (hepatit B ve C, HIV). Hemofili B tedavisinde kullanılan FIX konsantrelerinin yaratabileceği bir komplikasyon da tromboza eğilimdir (derin ven trombozu, akciğer embolisi, YDP). Bu durumdan konsantrelerde bulunan aktive pıhtılaşma faktörleri sorumludur.

Laboratuvar Bulguları

— Trombosit sayısı, kanama zamanı ve PZ normaldir. Pıhtılaşma zamanı ancak ağır bir hemofilide uzar.

— APTZ uzamıştır. Normal plazma ile 1:1 oranında karışım yapıldığında, hemen (0. dk.'da) ve 2 saat inkübasyondan sonra APTZ kısalmış bulunur. FVIII ya da IX'a karşı inhibitörlerin geliştiği durumlarda aynı karışım yapıldığında, APTZ kısalmaz ve 2 saatin sonunda 0. dk.'a göre daha da uzamış bulunur. Bazı hafif hemofili olgularında APTZ normal bulunabilir.

— Kesin tanı plazmada FVIII ve IX koagülanları aktivitelerinin (FVIII: C, FIX: C) dozajı ile konur. FVIII: C düşük bulunduğunda, vWH uzaklaştırılmalıdır (hemofili A'da vWF: Ag düzeyi normaldir).

— Hemofililerde taşıyıcıların saptanmasında aile anamnezi, faktör tayinleri (FVIII ve IX koagülan aktivitelerinin ve antijenlerinin ölçülmesi) olguların % 70-80 inde yardımcı olur. Olanak varsa genetik incelemelere başvurulur. Antenatal tanı için de gen analizleri gerekir. İlk trimestrde koriyon villus biyopsi örneğinde DNA analizi yapılabilir ya da amniosentez örneklerinde genotiplemeye gidilebilir ve fetusun cinsiyeti saptanabilir. İkinci trimestrde fetoskopi ile alınan fetus kanı örneklerinde faktör dozajı mümkündür.

2 – von Willebrand Hastalığı (vWH)

von Willebrand faktörü (vWF)'nün (s. 1748) konjenital yokluğu/eksikliğine ya da kalitatif bozukluklarına bağlıdır. Genetik, klinik ve laboratuvar bulguları yönünden son derece heterojen bir hastalıktır. Konjenital pıhtılaşma bozuklukları içinde en sık vWH'a rastlanır (Batı popülasyonunda % 1). Ancak hafif olguların ve değişik tip ve alt tiplerinin tanısını koymak kolay değildir. Bunun için iyi donatılmış bir hemostaz laboratuvarına gerek vardır. Bu nedenle ülkemizde vWH'lı hasta sayısı çok azdır. Hafif semptomlu vWH olgularını yakalayabilmek için hematolog olmayan hekimlerin (kolay çürük oluşumu, epistaksis!), özellikle jinekologların (menoraji, postpartum kanama!) bilgilendirilmeleri gerekir.

Hemofili A'da vWF antijeninin (vWF: Ag) normal, FVIII koagülan aktivitesinin (FVIII: C) ise düşük olduğunu belirtmiştik. Burada hem vWF: Ag, hem de FVIII: C düşük düzeydedir. vWF eksikliği sonucu trombosit adezyonu bozulur (ristosetin ile trombosit agregasyonu yetersizdir) ve kanama zamanı, her olguda olmamakla birlikte, uzar. Özetle vWH'da hem primer hemostaz (trombosit adezyonu), hem de sekonder hemostaz bozukluğu (FVIII: C eksikliği) söz konusudur.

Hastalık ilk kez 1926'da von Willebrand tarafından Finlandiya'nın Aland adalarında tanımlanmıştır. Geçmişte "anjiyohemofili", "vasküler hemofili" ve "psödohemofili" adları ile anılmıştır. Bunun nedeni klinik belirtilerin daha çok purpura ve mukoza kanamaları (epistaksis, menoraji) şeklinde olması ve kadınlarda da görülmesidir. Hemofilidekine benzer kanamalar (hemartroz, hematom) nadirdir. Bunlar ancak FVIII: C'nin çok düşük olduğu olgularda (Tip III) görülür.

Hemofililerin aksine otozomal geçiş gösterir ve her iki sekste görülür. Hastalığın başlıca 3 tipi vardır.

Tip I: En sık görülen, klasik tiptir (% 80). Otozomal dominan kalıtım gösterir. Kanamaya eğilim hafif ya da orta şiddettedir. Hastaların yaklaşık 1/3'i semptomsuzdur. vWF'nün kısmi kantitatif eksikliği söz konusudur.

Tip II: Olguların % 20'sini oluşturur. Dominan kalıtım gösterir. vWF'nün kalitatif bozukluklarına bağlıdır. Klinik hafif ya da orta derecededir. Birçok alt tipi (IIA, IIB, IIM, IIN gibi) tanımlanmıştır. Bu tiplerin ayırt edilebilmesi için VWF'nün yapısındaki mültimerlerin analizi gerekir.

Tip III: Nadirdir (% 1-2). Resesif kalıtım gösterir. Klinik yönden en ağır şeklidir. vWF yok denecek denli azalmıştır.

Laboratuvar Bulguları

1. Trombosit sayısı ve protrombin zamanı normaldir.

2. Kanama zamanı uzun ya da normal bulunabilir. Aynı hastada farklı zamanlarda farklı sonuçlar elde edilebilir. Bunun nedeni vWF'nün bir akut faz reaktanı olmasıdır (s. 1748). Testler değişik zamanlarda tekrarlanmalıdır.

3. APTZ uzun ya da normal bulunabilir. Normal bulunduğunda FVIII: C aktivitesi ölçülmelidir.

4. Eliza yöntemiyle bakılan vWF: Ag azalmıştır.

5. vWF: R-COF de azalmış bulunur. vWF aktivitesini gösteren vWF: R-COF (ristosetin kofaktör) testi yapımı zor bir testtir. Hasta plazmanın normal trombositleri ristosetinle agregasyon yapma yeteneği incelenir.

6. Ristosetin ile trombosit agregasyonu (RIPA) bozuktur. Tip IIB tanısı için bu testin yapılması gerekir. Çünkü IIB'de RIPA normaldir.

7. Elektroforez yöntemleriyle mültimer analizi alt tiplerin tanısını sağlar.

Akiz vWH: Başta oto-immün hastalıklar, monoklonal gammopatiler ve lenfoproliferatif hastalıklar olmak üzere çeşitli durumlarda bildirilmiştir.

3 – Diğer konjenital faktör eksiklikleri

Çok nadirdir (milyonda 1'den az). FXIII eksikliği ve disfibrinojenemiler otozomal dominan, diğerleri otozomal resesif kalıtım gösterirler. FXI eksikliği Askenazi musevilerinde sıktır. Bir kısmında klinik belirtiler hafiftir. Temas faktörlerinin konjenital eksikliklerinde klinikte kanamaya eğilim görülmez. FXII eksikliğinin ilk kez kendisinde tanımlandığı Mr Hageman ventöz tromboembolizmle kaybedilmiştir. FXIII eksikliğinde göbek kordonundan kanama ve yaraların geç iyileşmesi karakteristiktir. Rutin hemostaz testlerinin tümü normal sonuç verir. Tanı 5 M üre ya da % 1 monoklorasetik asid solüsyonlarına konan pıhtının erimesi ile konur (normalde erimez). Bazı disfibrinojenemilerde kanama yerine tromboza eğilim görülür.

B – EDİNSEL PIHTILAŞMA BOZUKLUKLARI

1 – Protrombin Grubu Faktör Eksiklikleri

FII, VII, IX ve X "protrombin grubu pıhtılaşma faktörleri" olarak adlandırı-

lır. Bu faktörlerin yapım yeri karaciğer parenkim hücresi (hepatosit) dir ve sentezleri için K vitamini gereklidir. Gene hepatositte K vitamininin etkisiyle protein C ve protein S de sentez edilir. K vitamini sentez sırasında pıhtılaşma faktörünün karboksillenmesini sağlar. Bu vitaminin eksikliğinde ya da K vitamini antagonisti etki gösteren oral antikoagülanlar kullanıldığında karboksilasyon engellendiğinden, sentez edilen protein pıhtılaştırıcı aktiviteden yoksundur.

Protrombin grubu pıhtılaşma faktörlerinin eksikliklerini en iyi gösteren tarayıcı test protrombin zamanı'dır (FII, VII ve X eksikliğinde protrombin zamanı uzar, FIX eksikliği protrombin zamanını etkilemez).

Bu faktörlerin edinsel eksiklikleri aşağıdaki durumlarda görülür:

K vitamini eksikliği. Normal diyette, özellikle yeşil sebzelerde bol miktarda K vitamini bulunur. Ayrıca bağırsak bakterileri K vitamini yaparlar. K vitamini yağda eriyen bir vitamindir. Yağ emiliminin bozulduğu hastalıklarda (tıkanma sarılığı, safra fistülleri, malabsorpsiyon sendromu, pankreas hastalıkları) ve uzun süreli antibiyotik tedavisiyle bağırsakların sterilize edildiği durumlarda K vitamini eksikliğine bağlı kanamalar görülebilir.

Yeni doğanın hemorajik hastalığı'nda da neden K avitaminozudur. Doğumu izleyen ilk günlerde belirir. Önde gelen hemorajik belirti melenadır. Bağırsak florasının yokluğuna, karaciğerde sentezin henüz başlamamış olmasına ya da anneden gelen K vitamini yedeğinin yetersizliğine bağlı olabilir.

Oral antikoagülanlarla tedavi (kumarin ve indandion türevleri). Tromboembolik hastalıkların tedavisinde kullanılan bu ilâçlar, yukarda belirtildiği gibi, protrombin grubu faktör sentezini bozarlar. Bazı başka ilâçlar da (aspirin, fenilbütazon, indometasin, sülfonamidler, tolbütamid), birlikte kullanıldıklarında, oral antikoagülanların etkilerini artırırlar.

Karaciğer parenkim hastalıkları. Ağır karaciğer parenkimi yetersizliklerinde protrombin grubu pıhtılaşma faktörleri sentez edilemez. Bu durumda, uzamış protrombin zamanını K vitamini tedavisiyle normalleştirmek çoğu kez mümkün değildir. Bazen yalnız protrombin grubu faktörler değil, FV ve fibrinojen eksikliği de gelişir.

Karaciğer hastalıklarında görülen kanamalar sadece pıhtılaşma faktörü eksikliklerine bağlı değildir. Trombositopeni, trombosit fonksiyon bozuklukları, fibrinoliz, yaygın damariçi pıhtılaşması ve disfibrinojenemiye bağlı kanamalar da olabilir.

2 – Fibrinolize Bağlı Kanamalar (Patolojik Fibrinoliz)

Patoloji fibrinoliz primer ya da sekonder olabilir.

Sekonder fibrinoliz yaygın damariçi pıhtılaşması (defibrinasyon sendromu) sonucu meydana gelir ve primer fibrinolize göre çok daha sık görülür (aşağıya bkz).

Primer fibrinoliz oldukça nadirdir. Burada, aşırı plazminojen aktivasyonu sonucu meydana gelen plazminin tümü antiplazminler tarafından nötralize edilemez ve kanda serbest kalan plazmin fibrinojeni parçalar *(fibrinojenoliz)*. Ortaya çıkan fibrinojen yıkım ürünlerinin (FYÜ, FDP) antikoagülan etkileriyle (trombosit fonksiyonlarını bozma, fibrin polimerizasyonunu engelleme) ağır bir kanamaya eğilim tablosu gelişir.

Primer Fibrinoliz Nedenleri

— Plazminojen aktivatörlerinden (tPA, uPA) zengin dokuların metastazlı tümörlerinde (prostat kanseri gibi). Metastazlı prostat kanserinde ayrıca yaygın damariçi pıhtılaşmasına bağlı olarak da hemorajik diyatez görülebilir.

— Ameliyatlarda plazminojen aktivatörlerinden zengin dokuların zedelenmesi sonucu dolaşıma bol miktarda aktivatörün geçmesi (prostat ve akciğer ameliyatları).

— Ağır anoksi ve sok durumları (damar duvarındaki plazminojen aktivatörlerinin serbest kalması sonucu).

— Karaciğer sirozu (özellikle porto-kaval anastomoz ameliyatlarından sonra). Normalde, plazminojen aktivatörleri karaciğer tarafından hızla temizlenir. Bu inhibitör mekanizmanın çalışamadığı durumlarda, kanda plazminojen aktivatörleri artmamış olduğu halde, fibrinolitik aktivite artar.

— Yatrojenik: Trombolitik (fibrinolitik) tedavi sonucu.

Primer Fibrinolizde Laboratuvar Bulguları

— Plazmin tarafından fibrinojenin parçalanması sonucu serumda FYÜ artmıştır. Primer fibrinolizde plazma D-dimer düzeyi yükselmez. D-dimerlerin artması için trombin ve FXIII etkisiyle oluşan çapraz-bağlı fibrinin plazmin tarafından parçalanması gerekir ki, bu durum ancak YPD'na bağlı sekonder fibrinolizde görülür.

— Trombosit sayısı normaldir. Oysa sekonder fibrinolizde (YDP) trombositopeni sıktır.

— Fibrinojen düzeyi düşüktür. Ağır olgularda FV ve VIII aktiviteleri de azalır (plazmin, fibrinojen yanında bu faktörleri de parçalayabilir).

— Ölçme olanağı varsa, plazminojen, plazminojen aktivatör inhibitörleri ve α_2-antiplazmin azalmış bulunur.

— Patolojik fibrinolizin çok şiddetli olduğu olgularda pıhtı erime zamanı da kısalmıştır (pıhtılaşma zamanı testinde oluşan pıhtı normalde 24-48 saat içinde bir erime göstermez. burada ise 1-2 saat içinde tamamen erir).

3 - Yaygın Damariçi Pıhtılaşması (YDP, DIC)

Yaygın damarici pıhtılaşmasında *(defibrinasyon sendromu, tüketim koagülopatisi)*, ekstrensek ya da entrensek pıhtılaşma mekanizmasının aktivas-

TROMBOZA EĞİLİM

Prof. Dr. Yücel TANGÜN

Hemostaz mekanizması damarlarda dolaşan kanın sıvı durumda tutulmasını sağlar. Hemostatik denge terazisinin bir kefesinde pıhtılaştırıcı *(prokoagülan)* ve fibrinolizi inhibe edici *(antifibrinolitik)* güçler, diğer kefesinde ise pıhtılaşmayı inhibe edici *(antikoagülan)* ve fibrini eritici *(profibrinolitik)* güçler bulunur. Prokoagülan ve/veya antifibrinolitik aktivite arttığında ya da antikoagülan ve/veya profibrinolitik mekanizmalar yetersiz kaldığında terazinin ibresi trombus oluşumuna (tromboza) eğilim yönüne kayar.

Trombus oluşumu venleri, kalp boşluklarını ya da mikrodolaşımı (arteriyol, venül ve kapíllerler) ilgilendirir. Yaygın damariçi pıhtılaşması (YDP, DIC) (s. 1785) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) (s. 1775) mikrodolaşımdaki trombozlara örnektir. Bu bölümde venöz ve arteryel tromboza eğilime neden olan hemostaz mekanizması bozuklukları ele alınacaktır.

Normalde endotel yüzeyi tromboz oluşumunu önleyici *anti-trombosit* (prostasiklin, NO), *antikoagülan* (doku faktörü yolu inhibitörü -TFPI-, trombomodülin, heparan sülfat gibi heparine benzer glikozaminoglikanlar) ve *profibrinolitik* (doku plazminojen aktivatörü) özelliklere sahiptir (s. 1746). Endotel lezyonu sonucu endotelaltı katmanlar açığa çıkmadığı sürece, ne trombosit adezyonu ve agregasyonu (s. 1751), ne de doku faktörü (ekstrensek yol) ve/veya temas faktörlerinin (entrensek yol) aktivasyonu ile hareke-te geçen pıhtılaşma süreci (s. 1753) başlar.

Trombus damar lumeni içinde fibrin ve kan hücrelerinden oluşmuş bir kütledir. Trombusu makroskopik olarak betimleyen eski patologlar trombusun başının "beyaz", kuyruğunun "kırmızı" renkte olduğunu söylemişlerdir. Beyaz kısımda daha çok endotelaltı katmanlara yapışmış ve birbirleriyle birleşerek büyük kümeler yapmış trombositler ve fibrin lifleri bulunur. Eritrositler geri plandadır. Kırmızı kısım ise fibrin ağı içinde yer alan eritrositlerden oluşur. Burada az sayıda olan trombositlerdir. Kan akımının hızlı olduğu arterlerde "beyaz trombus"dan, akımın yavaş olduğu, stazın kolay geliştiği venlerde "kırmızı trombus"dan söz edilir. Bunun içindir ki, arteryel trombozun profilaksisinde trombositlerin kümeleşmesini engelleyen aspirin gibi an-

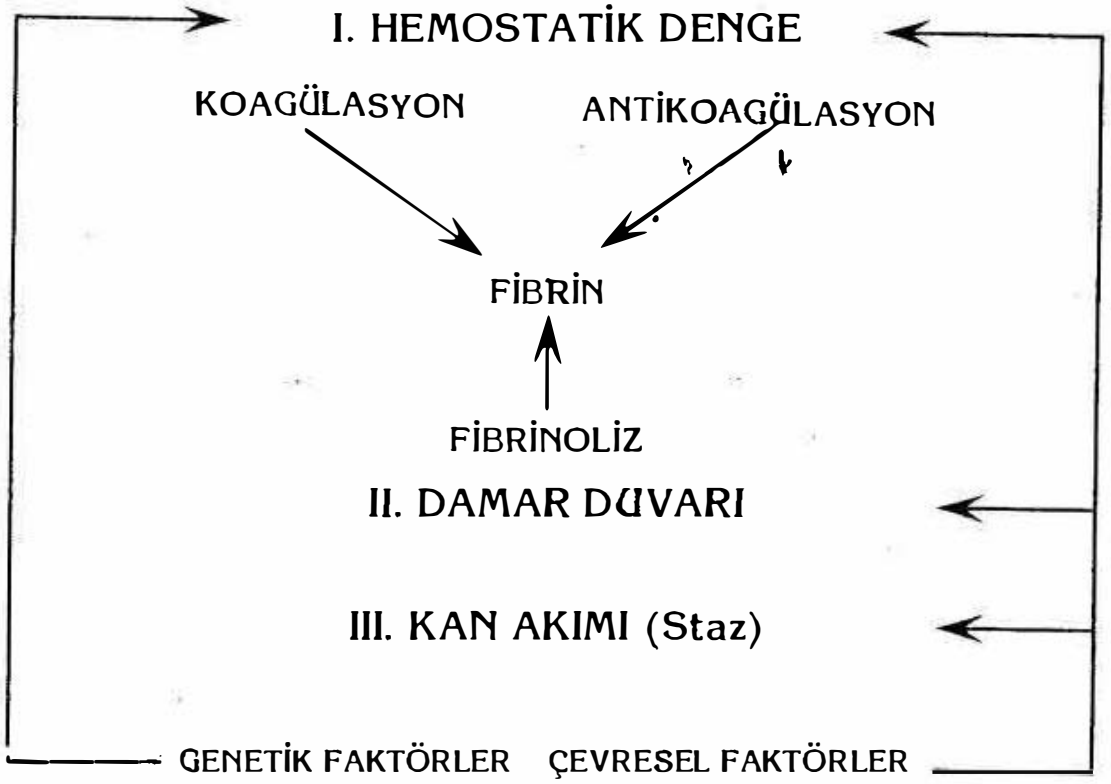
tiagregan ilaçlar, venöz trombozun profilaksisinde ise pıhtı oluşumunu önleyici antikoagülan tedavi (heparin ve oral antikoagülanlar) uygulanır.

Tromboz patogenezinde ünlü Alman patolog Virchow'un 1856'da ortaya attığı triad bugün de geçerliliğini korur:

1. Damar duvarında hasar (endotel lezyonu).
2. Kan akımında yavaşlama (staz).
3. Kanın bileşimindeki değişiklikler. Hemostaz dengesinin bozulması anlamına gelen bu değişiklikler günümüzde *"hiperkoagülabilite"* ya da *"pretrombotik durum"* sözcükleri ile belirtilir. Son yıllarda, moleküler genetik yöntemlerinin venöz tromboz etiyopatogenezinde sağladığı yeni bilgiler Virchow triadının bu üçüncü ayağı ile ilgilidir.

Venöz tromboz oluşumunda kan akımında staz ve hemostaz dengesinin hiperkoagülabilite lehinde bozulması ön planda rol oynarken, arteryel tromboz oluşumunda damar endoteli lezyonları (ateroskleroz) ve başta trombositler olmak üzere kanın bileşimindeki değişiklikler önem taşır.

İster venlerde, ister arterlerde olsun, *tromboz çok nedenli (çok faktörlü) bir patolojidir.* Bir yandan genetik faktörler hemostaz mekanizmasında bozukluklara yol açar. Bir yandan da çeşitli çevresel faktörler Virchow triadının bir ya da birden fazla öğesine etki gösterebilir (Şekil IX-12).



Şekil IX-12. Tromboz patogenezi.

I. VENÖZ TROMBOZ

Ülkemiz güvenilir, sağlıklı istatistiklerden yoksun olduğundan, venöz trombozun (VT) sıklığı konusunda bilgi verirken, Batı verilerine dayanmak zorundayız. Gelişmiş Batı ülkelerinde yılda 1/1,000 kişide VT görülür. İsveç'in Malmö kentinde oturanlarda 1992'de yapılmış bir çalışmaya göre, VT insidensi 1.6/1,000/yıl, pülmoner emboli (PE) insidensi 0.6/1,000/yıl'dır. İngiltere'de genel bir hastanede yapılan 2388 otopside ölümlerin % 10'unun PE'ye bağlı olduğu saptanmıştır.

Öğrencilik ve asistanlık yıllarımızda, hocalarımız ülkemizde ya da Türklerde PE'nin yok denecek denli az olduğunu anlatırlar, hatta bazı ünlü cerrahlar postoperatif dönemde PE görmemiş olmakla övünürlerdi. Günümüzde gerek klinik gözlemler, gerek VT'un risk faktörlerine yönelik moleküler genetik çalışmaları ile bu bilgilerin yanlışlığı anlaşılmıştır.

VT en sık kan akımının yerçekimine karşı ilerlediği ve stazın kolay oluştuğu alt ekstremite ve pelvis derin venlerinde görülür. Bu açıdan VT *derin ven trombozu (DVT)* ile adeta eş anlamda kullanılır. Ancak, daha seyrek de olsa, VT diğer venlerde de (üst ekstremite venleri, yüzeysel venler, serebral sinüsler, retina venleri, mezenter, portal, hepatik ve renal venler) gelişebilir.

VT'un ana komplikasyonları PE ve buna bağlı ani ölüm ile posttrombotik (postflebitik) sendromdur. DVT ve PE tekrarlayıcı olabilir. PE tekrarlamaları sonucu nadiren kronik tromboembolik pülmoner hipertansiyon gelişebilir.

Günümüzde DVT ve PE iki ayrı antite olarak ele alınmaz ve *venöz tromboembolizm (VTE)* adı altında aynı hastalığın farklı yerleşimleri olarak kabul edilir. Etiyopatogenezde Virchow triadı özellikle VTE için geçerlidir (Şekil IX-12). Ancak VTE'de venöz staz ve kanın yapısal değişiklikleri (hiperkoagülabilite) damar endoteli lezyonuna göre çok daha ön plandadır.

Trombofili (eski yunanca *phylein*: sevmek)

Trombofili tromboza eğilim ile eş anlamda kullanılır. Aşağıdaki durumlarla karşılaşıldığında trombofiliden kuskulanılmalıdır:

1. Genç yaşta VTE. Yaş ilerledikçe VTE artar (s. 1800). 45 yaşın altında VTE görülmesi trombofili lehine bir bulgudur.

2. Tekrarlayan VTE. Anamnezde geçirilmiş VTE öykülerinin bulunması trombofiliyi düşündürmelidir. Bir çalışmada ilk DVT olayından sonra 3 ay süreyle oral antikoagülan kullananlar uzun süre izlenmiş ve VTE nüksü sıklığının ikinci yılın sonunda % 17.5, beşinci yılın sonunda % 24.6, sekizinci yılın sonunda % 30.3 olduğu saptanmıştır. Nükslerin yaklaşık yarısı kontralateral ekstremitede gözlenmiştir. Bu verilere göre VTE'i *"altında çoğu kez hiperkoagülabilitenin yattığı kronik bir hastalık"* olarak tanımlamak hiç de yanlış olmaz.

3. Ailenin diğer bireylerinde VTE anamnezinin bulunması. VTE olgularının % 30 u familyaldir.

4. VT'un alt ekstremiteler dışında (olağan olmayan) bir yerleşim göstermesi (beyin venöz sinüsleri, mezenterik ven trombozu, portal ya da hepatik ven trombozu).

5. Masif VT. Örneğin femoral ya da iliyak venlerdeki trombozun hızla, hatta uygun dozda uygulanan antikoagülan tedaviye karşın, yukarıya doğru ilerlemesi.

6. Spontan neonatal tromboz. Bazı doğal pıhtılaşma inhibitörlerinin homozigot eksikliklerinde yeni doğanda purpura fulminans ve yaygın damariçi pıhtılaşmasının görülmesi.

7. Gebeliklerde tekrarlayan VTE.

8. Oral antikoagülanlara bağlı deri nekrozu.

9. Genç yaşta (< 30 yaş) arteryel tromboz.

Trombofili *kalıtsal* ve *edinsel* nedenlere bağlı olabilir (Tablo IX-11 ve IX-12). Yukarda belirttiğimiz gibi, VT aslında çok nedenli (çok faktörlü) bir hastalıktır (Şekil IX-12). Bugün VT'un bir ya da birden fazla genetik risk faktörünün çeşitli edinsel faktörlerle etkileşimi sonucu geliştiği kabul edilir. Genetik faktörler genellikle hemostatik dengeyi bozarak hiperkoagülabiliteye neden olurlar. Çevreden kaynaklanan edinsel faktörler ise hem hiperkoagülabiliteye (ör. oral kontraseptifler, östrojen), hem de kan akımında staz (ör. hareketsizlik, postoperatif dönem, gebelik ve lohusalık) ve damar endoteli lezyonlarına (ör. alt ekstremite cerrahisi, travma, yanıklar, varis, posttrombotik sendrom) yol açabilirler.

Bilinen kalıtsal ya da edinsel risk faktörlerinin ortaya konamadığı VTE olgularında *"idiyopatik VTE"*den söz edilir. Yeni genetik risk faktörleri bulundukça "idiyopatik" etiketi yapıştırılan olguların oranı azalmaktadır.

A. KALITSAL RİSK FAKTÖRLERİ

1. Antitrombin (AT) Eksikliği

Pıhtılaşmanın doğal inhibitörlerinden AT (eskiden AT III denirdi) FIIa (trombin), Xa, IXa, XIa, XIIa ve kallikreini inhibe eder (Şekil IX-9, s. 1754). Heparin ve endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan heparin benzeri glikozaminoglikanlar (heparan sülfat) AT aktivitesini son derece hızlandırırlar.

Herediter AT eksikliği çok nadirdir (genel popülasyonun % 0.1-0.3 ü) ve ilk defa VT geçiren özel bir seçime tabi tutulmamış hastaların % 1 inde bulunur. Heterozigot durum VT riskini 5 kat artırır. Heparin bağlanma bölgesindeki mütasyonlar dışında, homozigot durum yaşamla bağdaşmaz. Heterozigotlarda AT düzeyi % 45-75 arasında değişir ve ilk trombotik olay en sık 15-35 yaşlarında görülür.

Tablo IX-11. VT'da kalıtsal risk faktörleri

	Genel Popülasyon (%)	İlk trombozlu hastalar (%)
Antitrombin (AT) eksikliği	0.1-0.3	1
Protein C (PC) eksikliği	0.2-0.4	3
Protein S (PS) eksikliği	0.2-0.5	2
Aktive protein C (APC)'ye direnç (Faktör V Leiden)	2-15 (ort. 5)	20
Protrombin 20210A*	2	6
Hiperhomosisteinemi*.**	2-6	10
	12	10-20
Faktör VIII yüksekliği**	11	25
	6-8	10-15
Diğerleri (nadir)		

*: Arteryel tromboza eğilim de görülebilir. **: sonuçları farklı iki ayrı çalışmanın verileri.

Herediter AT eksikliği kantitatif *(Tip I)* ya da kalitatif *(Tip II)* olabilir. İkinci tipte miktar yönünden normal olan AT fonksiyonel açıdan yetersizdir (Tablo IX-13). Mütasyonun yer aldığı gen bölgesine göre Tip II'nin ayrıca 3 alt tipi vardır.

Tablo IX-12. VT'da edinsel risk faktörleri

Yaşlılık	Nefrotik sendrom
Geçirilmiş venöz tromboembolizm	İnfeksiyonlar-Sepsis
Hareketsizlik	Hiperviskozite*
Şişmanlık	Dezhidratasyon
Varisli venler	Paroksismal gece Hbürisi*
Büyük cerrahi, travma ve yanık	Miyeloproliferatif h. (ET, PV)*
Kanser*	Orak hücreli anemi*
Gebelik ve lohusalık	Vaskülitler (Behçet h.)*
Oral kontraseptifler*	Heparine bağlı trombopeni*
Östrojeni yerine koyma tedavisi*	FIX konsantreleri ile tedavi*
Antifosfolipid sendromu*	Kemik iliği nakli (VOH)
Konjestif kalp hast.*, miyokard inf.*	İnflamatuvar bağırsak hast.

*: Arteriyel tromboz da görülebilir. ET: Esansiyel trombositemi, PV: polisitemia vera, VOH: veno-oklüziv hastalık.

Tanıda tarama testi olarak önce fonksiyonel testler kullanılmalı ve bu amaçla kromojenik yöntemler seçilmelidir. Bu yöntemde hasta plazmasına heparin ve trombin (ya da FXa) konur. Ardından trombin'in parçaladığı doğal substrata benzer bir kromojenik substrat eklenir. AT ile bağlanmayarak serbest kalan trombin (ya da FXa) bu substratı parçalayarak açığa kromojenik bir madde çıkarır ve bu sonuncu spektrofotometrik olarak ölçülür. Trombin yerine FXa'nın konduğu yöntem tercih edilmelidir. Çünkü, plazmada bulunan

heparin kofaktör II de trombini bağlayarak sonuçta AT düzeyinin yalancı yüksekliğine neden olabilir. Oysa heparin kofaktör II, FXa'yı bağlamaz.

Fonksiyonel test patolojik sonuç verirse (normal % 80-120), immünolojik testlerle antijen miktarı ölçülerek Tip I, Tip II den ayırt edilir.

Edinsel AT eksiklikleri: Akut tromboz sırasında (AT tüketilmiştir), karaciğer hastalıklarında (AT karaciğerde sentez edilir), cerrahi girişimlerde ve yaygın damariçi pıhtılaşmasında (YDP) (AT tüketilir), l-asparaginaz tedavisinde (AT sentezi bozulur), nefrotik sendrom'da (AT idrarla kaybolur), gebelik ve oral kontraseptif kullanımında AT düzeyi düşer.

Heparin tedavisi sırasında AT düzeyi % 30 azalır. Bu nedenle heparin altındaki hastalarda AT tayini yapılmamalı, heparin kesilip oral antikoagülana geçildikten sonra AT düzeyine bakılmalıdır. Öte yandan oral antikoagülanlarla uzun süreli tedavide AT düzeyinin yükselebileceği unutulmamalıdır.

Tablo IX-13. AT ve PC Eksiklikleri

Tip	Fonksiyonel Test	Antijenik Test (Miktar)
I	Azalmış	Azalmış
II	Azalmış	Normal

2. Protein C (PC) Eksikliği

Trombin endotel hücresinin yüzeyindeki trombomodulin reseptörüne bağlandığında pıhtılaştırıcı aktivitesini yitirerek antikoagülan karakter kazanır. Trombin-trombomodülin kompleksi PC'yi aktive PC'ye (APC) çevirir. APC fosfolipid yüzeyinde PS'nin de kofaktör etkisiyle aktive olmuş FV ve VIII'i (Va ve VIIIa) parçalar (Şekil IX-9).

Herediter PC eksikliği: Genel popülasyonun % 0.2-0.4 ünde ve ilk kez VT geçirenlerin % 3 ünde saptanır. Heterozigot durum VT riskini 7 kat artırır. PC eksiklikli ailelerde, PC düzeyleri düşük bireylerin ancak yarısında VT gözlenir. Heterozigotlarda PC düzeyi % 35-65 arasındadır (normal > % 70) ve ilk trombotik olay genellikle 10-50 yaşlarında ortaya çıkar. Bu kişilerde oral antikoagülanlara bağlı deri nekrozu riski yüksektir (oral antikoagülanlar normalin altındaki PC düzeyini daha da düşürür). Yenidoğan homozigotlarda gelişen purpura fulminans ve YDP çoğu kez öldürücüdür.

Herediter AT eksikliği gibi, PC eksikliğinin de iki tipi vardır. *Tip I*'de normal yapıda PC'nin miktarı azalmıştır. *Tip II*'de ise miktar açısından normal, ancak işlevsel açıdan defektif bir protein söz konusudur (Tablo IX-13). Tip I daha sıktır. Tanıda immünolojik yöntemlerle sadece antijen miktarı ölçülürse, Tip II atlanmış olacaktır. Bu nedenle, önce tarama testi olarak fonksiyonel bir test kullanılmalı, fonksiyonel test PC düşüklüğünü gösteriyorsa, Tip I ve Tip II ayırımı için antijen tayinine başvurulmalıdır.

Fonksiyonel testlerin prensibi pıhtılaşmaya (ör. APTZ) ya da kromojenik substratlara dayanır. İncelenecek plazmadaki PC bir yılan zehiri ile APC'ye çevrilir. Pıhtılaşmaya dayalı testlerde lupus antikoagülanı yalancı olarak PC düzeyini yükseltir. Buna karşılık bir akut faz proteini olan FVIII'in yüksekliğinde (> % 200) ve FV Leiden mütasyonunun varlığında PC düzeyi yalancı olarak düşük çıkar. Pıhtılaşma testine dayalı PC tayinlerinde PC düşük bulunduğunda, FVIII düzeyi de ölçülmelidir. Öte yandan plazma FVIII düzeyi kromojenik testleri etkilemez.

Oral antikoagülan tedavi altında olan hastalarda PC ve PS tayini yapılmamalıdır (aşağıya bkz.).

Tablo IX-14. PS Eksikliği

Tip	Fonksiyonel test	Serbest PS miktarı	Total PS miktarı
I	Azalmış	Azalmış	Azalmış
II (IIa)	Azalmış	Normal	Normal
III (IIb)	Azalmış	Azalmış	Normal

Edinsel PC eksiklikleri: Karaciğer parenkim hücresinde PC ve PS sentezi için K vitamini gereklidir. Karaciğer hastalığında, K vitamini eksikliğinde, oral antikoagülan kullanımında (K vitamini antagonisti etki) ve l-asparaginaz tedavisinde karaciğerde sentez azaldığından, trombozun akut döneminde, cerrahi girişimler ve YDP'da PC tüketimi arttığından PC düzeyi düşer. PC tayininden en az 10 gün önce oral antikoagülan kesilmiş olmalıdır. Bu dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılabilir. Kan örneği son heparin dozundan sonraki zaman aralığının bitiminde, yeni bir dozdan önce alınmalıdır.

Gebelikte ve oral kontraseptif kullananlarda PC düzeyi artar.

3. Protein S (PS) Eksikliği

Hepatositlerde K vitaminine bağımlı olarak sentez edilen PS, APC'nin enzimatik olmayan bir kofaktörüdür. Normalde erişkinde PS'in % 60'ı komplemen sistemindeki *C4b'yi bağlayan protein'e (C4b-BP)* bağlı olarak dolaşır. Fonksiyonel yönden aktif olan % 40 oranındaki *serbest PS*'dir.

Genel popülasyonun % 0.2-0.5 inde ve ilk kez tromboz geçirenlerin % 2 sinde saptanan ***herediter PS eksikliği*** VT açısından nisbeten hafif bir risk faktörüdür. Heterozigotlarda fonksiyonel PS düzeyi % 20-64 arasındadır ve ilk trombotik olay 10-50 yaşlarında ortaya çıkar. PC eksikliğinde olduğu gibi, oral antikoagülanlara bağlı deri nekrozu olguları görülebilir. Yenidoğanda homozigot PS eksikliği, klinik olarak homozigot PC eksikliğine benzer (purpura fulminans).

Herediter PS eksikliği *kantitatif (Tip I)* ya da *kalitatif (Tip II)* olabilir. Ayn-

ca Tip II ikiye ayrılır (IIa = Tip II ve IIb = Tip III). Serbest PS antijeni miktarı Tip II'de normal, Tip III'de azalmıştır (Tablo IX-14). Tanısal açıdan ilk olarak fonksiyonel test yapılmalıdır. Sonuç düşük bulunursa, serbest PS antijenine bakılmalı, serbest PS de düşük ise total PS antijeni ölçülmelidir. PS eksikliğinin laboratuvar tanısı kolay değildir. Herhalde, PS eksikliğini saptamada en doğru yol fonksiyonel yönden aktif olan serbest PS'yi ölçmektir.

Fonksiyonel PS testleri pıhtılaşma (APTZ) esasına dayanır. Fonksiyonel tayin için kromojenik bir yöntem yoktur. C4b-BP nin arttığı durumlarda (akut faz reaksiyonu) serbest PS düşük çıkacaktır. Bir akut faz reaktanı olan Faktör VIII yükselmelerinde (> % 200) PS gene azalmış bulunur. Bu durumlarda test ileri bir tarihte tekrarlanmalıdır. Lupus antikoagülanı PS düzeyinin düşük çıkmasına neden olabilir. Bazı FV Leiden olgularında fonksiyonel PS in düşük bulunabileceği bildirilmiştir.

İmmünolojik yöntemle antijen tayininde serbest PS'e yönelik monoklonal antikorların kullanıldığı yöntemler tercih edilmelidir. Aksi takdirde serbest PS'i C4b-BP'ye bağlı olandan ayırabilmek için plazmanın polietilenglikol ile muamele edilmesi gerekir.

Akiz PS eksiklikleri: Akiz PC eksikliğinde sıralanan birçok durum PS için de geçerlidir: oral antikoagülanlar, K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı (AT ve PC'nin aksine, PS endotel hücresi ve megakaryositlerde de yapıldığından düşük bulunmayabilir), akut tromboz, cerrahi girişimler, YDP ve l-asparaginaz tedavisi. Ayrıca oral kontraseptif kullanımı, gebelik, östrojen tedavisi, nefrotik sendrom, HIV infeksiyonu ve Crohn hastalığında da PS azalabilir.

4. Aktive Protein C (APC)'ye Direnç (Faktör V Leiden)

Bugünkü bilgilerimize göre herediter trombofilinin en sık karşılaşılan nedenidir. APC'ye direnç 1993'de İsveç'te Dahlback ve ark. tarafından tanımlanmıştır. APC'ye direnç testinde APTZ'dan yararlanılır. İncelenecek plazmanın APTZ'ı saptandıktan sonra, plazmaya APC eklenerek test tekrarlanır. Normalde APC, FVa ve FVIIIa'yı parçalayarak pıhtılaşmayı inhibe edeceğinden APC eklendiğinde APTZ'nin uzaması gerekir.

$$\text{APC oranı} = \frac{\text{APTZ (+ APC)}}{\text{APTZ (- APC)}}$$

Normalde APC oranı 2 dolaylarında lır. Bunun altı APC'ye direnci gösterir. Her laboratuvarın kendi cutt-off değerini saptaması gerekir. APC'ye direnç ilk kez VT geçiren hastaların % 20 sinde, familyal VT olgularının % 50 sinde bulunmuştur.

APC'ye direnç olgularının yaklaşık % 90-95 inde FV geninde bir nokta mütasyonu saptanır. Genin 1691 nci nükleotidinde guanin'in yerini adenin

almıştır *(G1691A)*. Bunun sonucunda 506 no'lu amino asid arginin yerine glutamin olur *(Arg 506 Glu)*. İşte bu mütasyon sonucu APC ile parçalanmaya direnç gösteren anormal FV'e *"FV Leiden (FVL)"* adı verilir. 1994'de 3 ayrı araştırıcı grubu tarafından tanımlanmış, ancak ilk bildiri Hollanda'nın Leiden kentinde çalışan ekipten gelmiştir.

FVL taşıyıcılığı (heterozigot durum) beyaz ırkta yaygındır (ortalama % 5). Ancak prevalans yönünden coğrafi bölgeler arası farklar vardır (% 2-15). Güney İsveç, Türkiye, Yunanistan ve Orta Doğu ülkelerinde daha sıktır. Çalışmalarımıza göre ülkemizde taşıyıcılık oranı % 9 dolaylarındadır. FVL taşıyıcılığı sarı ve siyah ırkta çok nadirdir.

DVT riski FVL'lı heterozigotlarda 3-7 kat, homozigotlarda ise 80 kat artar. İlk kez DVT geçirenlerin % 18'i ve familyal VT'luların % 40'ı bu mütasyonu taşır. AT, PC ve PS eksikliklerinin aksine, VT ileri yaşlara kadar görülmeyebilir. Trombozun ortaya çıkışı genellikle diğer risk faktörlerinin (yaş, oral kontraseptif, gebelik, diğer herediter trombofililer) eklenmesi ile ilişkilidir (Tablo IX-15). Genelde FVL mütasyonu arteryel tromboz (miyokard infarktüsü, inme) riskini artırmaz. Sadece bir çalışmada sigara içen kadınlarda infarktüs ile FVL arasında bir ilişki saptanmıştır.

Özetle; *APC'ye direnç fenotipi, FVL ise genotipi belirtir*. FVL genotipini aramak için PCR yöntemi ile DNA analizi gerekir. FVL genotipi bulunmadığı halde APC'ye direnç testi anormal sonuç verebilir (oral kontraseptif kullanma, gebelik, FVIII yüksekliği, lupus antikoagülanı). Bugün *modifiye APC'ye direnç testi* ilk tanımlanan testin yerini almıştır. Burada incelenecek plazma önce FV'den yoksun plazma ile 1/5 oranında sulandırılır. Böylece APTZ'nı etkileyebilecek olan faktör eksiklikleri (oral antikoagülanlar, karaciğer hastalığı) ya da yükseklikleri (FVIII yüksekliği) önlenmiş olur. Ayrıca modifiye test reaktiflerine heparini nötralize edici bir madde eklenerek heparinin APTZ'nı uzatıcı etkisi önlenmiştir. Özetle: tarama testi olarak bu modifiye test kullanılmalı, sonuç patolojik çıkarsa FVL için DNA analizine başvurulmalıdır. Bazı yeni çalışmalarda *FVL'e bağlı olmayan APC'ye direnç* durumunun da VT yönünden bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür.

5. Protrombin 20210A

1996'da FVL'ı ilk bulan grup tarafından tanımlanmış, protrombin genini ilgilendiren bir nokta mütasyonudur. 20210 no'lu nükleotidde guanin'in yerini adenin almıştır. Normal popülasyonun % 2'sinde, bir seçime tabi tutulmamış ilk VT'luların % 6'sında ve familyal trombozluların % 18'inde bulunmuştur. Güney Avrupa ülkelerinde (ör. İspanya) Kuzey Avrupaya göre daha sıktır. Genellikle protrombin düzeyinin artışı (> % 115) ile birliktedir. Tanı yöntemi DNA analizidir. Heterozigotlarda VT riski 2.8 kat fazladır. Protrombin 20210A ile arteryel tromboz (miyokard infarktüsü, inme) arasında da ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar varsa da, konu henüz tam açıklığa kavuşmamıştır.

6. Hiperhomosisteinemi

Homosistein metiyoninden türeyen bir amino asittir. Homosistein metabolizmasının işleyebilmesi için B_{12}, B_6 vitaminlerine ve folik aside gereksinim vardır. Hiperhomosisteinemi hem venöz, hem de arteryel tromboza eğilim yaratır. Plazma homosistein düzeyinin > 18.5 µmol/L olduğu kişilerde normal popülasyona göre VT riski 2.5, koroner hastalığı riski 3.4 kat artmış bulunur. Ayrıca bazı araştırıcılar tarafından aterosklerotik damar hastalığı patogenezinde sigara içme ve hiperlipidemi denli önemli bir risk faktörü olduğu ileri sürülür. Hiperhomosisteinemi kalıtsal ya da edinsel olabilir.

Kalıtsal Hiperhomosisteinemi

Metabolik yolda yer alan enzimlerden başlıca ikisini ilgilendirir: *sistatiyonin β-sentaz eksikliği* (nadir) *ve metilen tetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) polimorfizmi*. Birincinin homozigot şeklinde *homosistinüri* adlı nadir bir herediter çocukluk hastalığı görülür. Erken yaşlarda arter ve ven trombozu, lens dislokasyonu, mental ve gelişme geriliği ile kendini gösterir.

MTHFR genindeki nokta mütasyonunun (677 nolu nükleotidde sitozin'in yerini timin almıştır) *"termolabil variyant"* adı verilen homozigot şekli Batı toplumunda yaygındır. Değişik popülasyonlarda değişik oranlarda (Kuzey Amerika ve İtalya'da % 12, Hollanda'da % 5-7) bildirilmiştir. Klinik yönden sessiz kalabildiği gibi, arteryel (% 19) ve venöz (% 11) tromboza da neden olabilir. Diğer genetik mütasyonlarla (ör. FVL) birlikte bulunabilir (Tablo IX-15).

Akiz Hiperhomosisteinemi Nedenleri

Besinsel vitamin eksikliklerinde (B_{12}, B_6, folikasid), böbrek yetmezliği, kanser ve hipotiroidide, bazı ilaçlarla (metotreksat, teofilin, fenitoin) tedavide plazma homosistein düzeyi yükselir. Vitamin eksikliklerine bağlı hiperhomosisteinemide 100 µg/gün B_{12}, 3 mg/gün B_6 ve 400 µg/gün folik asid verilerek yüksek düzey normale indirilebilir. Diyete folik asid (400 µg/gün) eklenmesiyle tromboz riskinin azalıp azalmayacağı konusundaki çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır. Öte yandan folik asid verilerek, subklinik B_{12} vitamini eksikliği olan bir kişide, hematolojik bulguların maskelenmesine karşın nörolojik hasarın ilerlemesi tehlikesi söz konusu olabilir.

Plazma homosistein düzeyi gaz kromatografisi ve yüksek performans sıvı kromatografisi gibi duyarlı, ancak pahalı yöntemlerle ölçülür. Son 1-2 yıl içinde kolay immunoassay yöntemleri geliştirilmiştir. Normal değerlerin üst sınırı 18.5 µmol/L dir. Kan aç karnına alınmalı, eritrositlerde de homosistein bulunduğundan plazma hemen ayrılmalıdır. Metiyonin yükleme testinde per os 100 mg/kg metiyonin verildikten 6 saat sonra açlık homosistein değeri 3-4 kat artar. 50 µmol/L nin üzerindeki sonuçlar patolojiktir. MTHFR termolabil variyant tanısı için PCR ile DNA analizi gerekir.

7. FVIII Yüksekliği

Son yıllarda bazı araştırma grupları tarafından FVIII yüksekliği yeni bir VT risk faktörü olarak ileri sürülmeye başlanmıştır (Tablo IX-11). ABO kan grupları ile VT arasında bir ilişki olduğu (O dışındaki gruplarda VT prevalansı daha yüksektir) 1960 lı yıllardanberi biliniyordu. Bugün O dışı gruplarda vWF'nün, dolayısıyla dolaşımda bu faktör tarafından taşınan FVIII'in de daha yüksek düzeylerde olduğu anlaşılmıştır.

DVT'lu hastaların % 25 inde ve sağlıklı kontrollerin % 10 unda FVIII düzeyi > % 150 bulunmuştur. FVIII düzeyi % 150'nin üzerinde olanlarda, % 100 ün altında olanlara göre VT riski 6 kat fazladır. FVIII bir akut faz proteinidir. Ancak VT riski açısından, FVIII yüksekliğinin akut faz proteinlerinin artışı ile bağlantılı olmadığı paralel C-reaktif protein ölçümleri ile kanıtlanmıştır.

8. Kalıtsal Risk Faktörlerinin Kombinasyonları

Kişide birden fazla kalıtsal risk faktörünün bir arada bulunuşu VT riskini artırır. Tablo IX-15'de FVL ve Protrombin 20210A mütasyonlu ailelerde yapılmış bir çalışma özetlenmiştir. Bu bilgilerin ışığında örneğin neden kalıtsal PC eksikliğinde heterozigotların sadece yarısının semptomlu oldukları ya da neden çoğu FVL taşıyıcısının ileri yaşlara değin VT'a yakalanmadığı açıklanabilmektedir.

Tablo IX-15. Kalıtsal Risk Faktörlerinin Kombinasyonları

	FVL (%)	PT 20210A (%)
AT eksikliği	25	8
PC eksikliği	19	2
PS eksikliği	38	10
Sağlıklı Kişiler	5	2

9. Diğer Risk Faktörleri (Nadir)

Burada sıralayacağımız kalıtsal durumlar az sayıda bildirilmiş olguya dayanmaktadır: disfibrinojenemi, hipo(dis)plazminojenemi, doku plazminojen aktivatörü (tPA) eksikliği, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) yüksekliği, heparin kofaktör II eksikliği, histidinden zengin glikoprotein düzeyinde artış, trombomodülin geni mütasyonları, FXII eksikliği.

B. AKİZ RİSK FAKTÖRLERİ

VT'a eğilim yaratabilen akiz risk faktörleri Tablo IX-12'de sıralanmıştır. Görüldüğü gibi, bir kısmı arter trombozuna da eğilimi artırmaktadır. Aşağıda bunların bir kısmına ayrıntılı olarak değinilecektir.

1. Yaşlılık

Yaş ilerledikçe VT riski artar. Çocuklarda 1/100.000/yıl, 40 yaşın altında 1/10,000/yıl olan insidens 70 yaşın üzerinde 1/100/yıl'a yükselir. Bu durum hareketsizliğin artması, kas tonusunun azalması, morbiditenin artması (araya diğer hastalıkların girmesi) ve damar duvarının yıpranması ile açıklanır.

2. Daha önce geçirilmiş VTE (s. 1792).

3. Hareketsizlik

Yatak istirahati (> 4 gün), felç (hemiplejililerde VT felçli taraftaki alt ekstremitededir), alçıya alınma, uzun uçak ve kara yolculukları VT'a yol açan hareketsizlik nedenlerinin başında gelir. Son aylarda karşılaştığımız iki DVT olgusundan birinde Samsun-Antalya otobüs yolculuğu, diğerinde benzin alma dışında duraklamadan yapılan Atina-İstanbul otomobil yolculuğu anamnezi vardı! Birkaç yıl önce genel grev sırasında işlerine metro ve tren yerine özel arabaları ile gitmek zorunda kalan Parisliler sıkışan trafik sonucu saatlerce direksiyon başında kalmış, o günlerde hastanelere DVT ile başvuru oranında artma görülmüş, bazı olgulara FVL tanısı konmuştur.

4. Büyük Cerrahi, Travma, Geniş Yanıklar

Yarım saatten uzun süren ameliyatlarda, özellikle ortopedi (kalça kırığı cerrahisi ve artroplastisi, diz artroplastisi, bacak ampütasyonu), nöroşirürji, genel batın cerrahisi, jinekoloji ve üroloji (özellikle açık prostatektomi) ameliyatlarında VT riski artar (risk ameliyat türü ile ilişkili olarak % 20-25 ile % 75-80 arasında değişir).

Travmalar arasında kafa travmaları, medulla spinalis hasarı, pelvis ve alt ekstremite kırıkları önde gelir. Cerrahi ve travmaya hastanın yaşı (> 40) da eklendiğinde VTE riski daha da yükselir.

5. Kanser

Kanserlilerde VT riski normal popülasyona göre 7 kat artmıştır. Kanserlilerin % 10-20 sinde VT gelişir. İsveç'de yapılan bir çalışmada VT tanısı konduğu sırada hastaların % 19 unda kanser saptanmıştır. VT, özellikle yüzeysel ve gezici tromboflebit *(thrombophlebitis migrans)* henüz tanısı konmamış iç organ kanserlerinin (mide, pankreas, kolon, over, vd) ilk klinik belirtisi olabilir *(Trousseau sendromu)*. Bu yüzeysel tromboflebit yalnız alt ektremitelerde değil, el, kol ve gövde yüzeysel venlerinde de gelişebilir.

Patogenezde öncelikle kanser hücreleri tarafından yapılan prokoagülan maddeler suçlanır. Bunlar üç grupta toplanabilir: a) kanser hücresi yüzeyindeki doku faktörü, b) kanser prokoagülanı (doku faktörü/FVIIa kompleksinden bağımsız olarak doğrudan doğruya FX'u aktive edebilir) ve c) pıhtılaşmada trombosit membranı işlevi gören fosfolipidler. Ayrıca çeşitli uyarılarla aktive olan monosit/makrofajlardan da prokoagülan maddeler açığa çıkabilir.

Kansere bağlı VT gelişimine katkıda bulunan diğer etmenler venlere mekanik bası, akut faz proteinlerinde artmaya bağlı hiperkoagülabilite, hareketsizlik ve tedavinin (cerrahi, radyoterapi, kemoterapi) yarattığı doku ve endotel hücresi hasarıdır. Kanser kemoterapisinde kullanılan kalıcı ven kateterleri de tromboz kaynağı olabilir.

Kanserin yarattığı hiperkoagülabilite, VTE yanında, yaygın damariçi pıhtılaşmasına (s. 1786) ve kalp boşluklarında trombus oluşumuna da (*non-bakteryel* ya da *marantik endokardit*) yol açabilir.

6. Gebelik ve Lohusalık

Gebelikte VT sıklığı binde 0.5'dır. Leiden trombofili çalışmasına göre VT riski gebelikte 4 kat, lohusalıkta 14 kat fazladır. En sık gebeliğin 3. trimestrinde görülür. Sezaryen ile doğum lohusalıktaki VT riskini artırır.

7. Oral Kontraseptifler ve Östrojen Yerine Koyma Tedavisi

İlk oral kontraseptifler (OK) yüksek miktarda östrojen (> 100 µg östradiyol) içeriyorlardı ve kullanıldıkları dönemde VT rölatif riski 7-11 arasında değişiyordu. Günümüzdeki OK'ler çok daha düşük dozda östradiyol (30 µg) içermelerine karşın, VT riski gene de 4 kat fazladır. OK'lere bağlı VT riski yalnız östrojen içeriği ile ilgili değildir, progestojen miktarının da rolü vardır. Yeni çalışmalarda üçüncü kuşak progestojenlerle (desogestrel ya da gestoden) VT riskinin ikinci kuşak progestojenlere (levonorgestrel) göre 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Menopozda uygulanan yerine koyma tedavisinde östrojen dozunun çok düşük (5 µg östradiyol eşdeğeri) tutulmasına karşın risk normale göre 2-4 kat yüksektir.

Östrojenlerin prokoagülan etkileri, bazı pıhtılaşma faktörlerinin (fibrinojen, II, VII, VIII, IX, X) sentezinde artma, tPA ve AT fonksiyonel aktivitesinde azalma şeklinde özetlenebilir.

8. Antifosfolipid sendromu (AFS)

Antifosfolipid antikorları (AFA) fosfolipid-protein komplekslerine yönelik otoantikorlardır. Bu antikorların saptandığı hastalıklar "*antifosfolipid sendromu (AFS)*" başlığı altında toplanırlar. Sendromun tanı koydurtucu kriterleri iki grupta toplanır. AFS tanısı için hastada her iki gruptan en az bir kriterin bulunması gerekir *(Harris kriterleri)*:

A. Klinik Kriterler

a) Venöz tromboz: DVT ve PE, diğer ven trombozları.

b) Arteryel tromboz: koroner, serebral ve periferik arter tıkanmaları, geçici serebral iskemik nöbet. 50 yaşın altındaki bir hastada geçici serebral iskemik nöbet ya da inme görüldüğünde AFS düşünülmelidir.

c) Obstetrik komplikasyonları: tekrarlayan düşükler (plasenta damarlarındaki tromboza bağlıdır).

d) Trombositopeni. Genellikle klinikte kanamaya neden olabilecek denli ağır değildir. Tek başına bulunduğunda hastalara yanlışlıkla ITP tanısı konabilir.

B. Laboratuvar Kriterleri

a. Lupus antikoagülanı (LA): Antikor fosfolipidlerin reaksiyona girdiği pıhtılaşma testlerinde (ör. APTZ) pıhtılaşma zamanını uzatır. İlk kez SLE'lu lki hastada tanımlandığından "lupus" adı kullanılmıştır. Oysa bugün SLE dışı çeşitli hastalıklarda, hatta altta yatan bir hastalık olmadan da *(primer AFS)* görülebileceğini biliyoruz. In vitro pıhtılaşma testlerinin sonuçları uzamış bulunduğundan geçmişte "antikoagülan" olarak adlandırılmıştır. Aslında, bir "dolaşan antikoagülan" gibi (s. 1787) in vivo kanamaya yol açmaz, tersine trombofilik bir durum yaratır.

LA heterojen bir antikor grubunu oluşturur. Bu nedenle LA'nın aranmasında duyarlılığı artırmak için en az iki tarama testi kullanılmalıdır. Taramada kullanılan testler APTZ, seyreltilmiş tromboplastin ile protrombin zamanı (doku tromboplastini inhibisyon testi), seyreltilmiş Russell yılan zehiri (RVV) zamanı (bu yılan zehiri FVII aktivitesine sahip bir doku tromboplastinidir) ve kaolin pıhtılaşma zamanıdır. Bunlardan en az iki testin uygulanması gerekir. Test anormal (uzun) çıktığında hasta plazması 1:1 oranında normal plazma ile karıştırılır. Bu karışımın da sonucu uzun olmalıdır. Bir pıhtılaşma faktörü eksikliğinde ise kısalma görülür. Doğrulayıcı test olarak hasta plazmaya fosfolipid (ör. dondurulup çözülerek parçalanmış trombositler) eklenir ve anormal sonucun düzeldiği görülür (trombosit nötralizasyon testi).

LA tarama testlerinde hasta ve normal plazmaların trombosit ya da trombosit parçacıkları içermemeleri sağlanmalıdır. Bu amaçla plazmalar 0.2 µm'luk filtrelerden geçirilir.

b) Antikardiyolipin antikorları (AKLA): Yüzyılımızın başından bu yana serolojik sifiliz testlerinde antijen olarak kullanılan "kardiyolipin" adlı fosfolipide yönelik bu antikorlar lgG ve/veya lgM sınıfındandırlar. SLE'lu hastalarda bazı sifiliz testlerinin yalancı pozitifliği bu antikorlarla ilgilidir. AKLA'nın aranmasında ELİZA yöntemi kullanılır. Sağlıklı kişilerde de AKLA bulunabileceğinden laboratuvarın normal değerlerini saptaması gerekir. Standard sapmanın 2 katına kadar olan değerler "normal", 2-5 katı "hafif pozitif", 5 katın üzerindeki değerler "kuvvetli pozitif" olarak kabul edilir.

AFS'lu hastaların yaklaşık % 60 ında hem LA, hem AKLA, diğerlerinde ise bunlardan yalnız biri saptanır. Bu nedenle hekim her iki test grubunu birlikte istemelidir.

Son yıllarda, AFA'nın negatif yüklü fosfolipidlerle kompleksler yapan

proteinlere de (β 2 glikoprotein I, protrombin, anneksin V) yönelik olabilecekleri anlaşılmıştır. Bu tür antikorları ortaya koyan testler henüz rutine girmemiştir. Anneksin V plasenta endotel hücrelerinde bulunan antikoagülan tabiatında bir proteindir. AFS'da düşüklere neden olan plasenta damarlarındaki tromboz AFA nın anneksin V'e bağlanmaları ile açıklanmak istenir.

AFA'nın Görüldüğü Durumlar

a) Primer AFS: Altta yatan bir hastalık yoktur. Genel olarak AFS'da kadın/erkek oranı 9:1 iken, primer AFS'da bu oran 2:1'dir. Yukarda sıralanan klinik kriterler dışında, primer AFS'lu hastalarda TTP'ye benzer şekilde trombotik mikroanjiyopati, deri döküntüleri, artralji, migren, deri damarlarının tutulumuna bağlı livedo reticularis, mitral kapağı tutan verrüköz endokard lezyonları (eskilerin *Libman-Sacks endokarditi*) görülebilir.

b) Sekonder AFS: SLE ve diğer kollajen doku hastalıkları (romatoid artrit, Sjögren sendromu), kanserler ve lenfoproliferatif hastalıklar (tüylü hücreli lösemi), virus (HIV) ve bakteri infeksiyonları, ilâçlara bağlı (prokainamid, klorpromazin, kinidin).

VT'lu hastaya yaklaşım

Anamnez (öz ve soy geçmiş, edinsel risk faktörleri) son derece önem taşır. Trombofiliyi tanımlarken sıraladığımız kriterler (s. 1792) dikkatle aranmalıdır. Özellikle başlama yaşı (< 45), tekrarlayıcı VT ve pozitiv aile anamnezi trombofili olasılığı açısından güçlü kriterlerdir. Geçici bir risk faktörüne bağlı olmayan bu türde VTE olgularında altta yatan kronik hiperkoagülabilitenin kalıtsal bir nedene bağlı olup olmadığı uygun laboratuvar testleri ile araştırılmalıdır. Çünkü bu tür hastaların uzun süreli, hatta bazı kalıtsal durumlarda (AT, PC, PS eksiklikleri) yaşamları boyunca antikoagülan tedavi altında tutulmaları gerekecektir. Bazı kalıtsal bozukluklarda ise (ör. FVL, protrombin 20210A), edinsel risk faktörleri eklendiğinde (ör. cerrahi, hareketsizlik, gebelik) profilaktik antikoagülan tedavi gereği doğacaktır.

AT, PC ve PS eksikliklerinin prevalansı düşüktür (Tablo IX-11). Ancak VT daha erken ortaya çıkar ve klinik yönden daha ciddidir. Buna karşılık FVL ve protrombin 20210A defektleri ile hiperhomosisteinemi daha yüksek bir prevalans göstermelerine karşın, edinsel risk faktörleri araya girmedikçe ya da birlikte bir başka herediter defekt olmadıkça, ileri yaşlara dek VT'a yol açmayabilirler.

Trombofili ön tanısı alan bir hastada öncelikle istenecek laboratuvar incelemeleri, testlerin maliyeti yüksek olduğundan, trombofili kriterlerinin güçlü ya da zayıf olmasına göre şu şekilde sıralanabilir:

1. Güçlü kriterler (genç yaş, tekrarlayan VTE ya da pozitiv aile anamnezi) var ise, önce AT, PC ve PS'i ölçen fonksiyonel testlere başvurulmalıdır.

2. Güçlü kriterler yok ise ya da yukarda sıralanan testler negativ sonuç vermiş ise, APC'ye direnç testi (FVL için genetik test), protrombin 20210A mütasyonu için genetik test, plazma homosistein açlık düzeyi ve antifosfolipid sendromu testleri yapılmalıdır.

Konu yeni olduğundan çoğu hekim, hangi testi, ne zaman isteyeceğini, çoğu laboratuvar da bir test istendiğinde hangi yöntemi seçeceğini iyi bilmemektedir. Örneğin, tıp fakülteleri de içinde olmak üzere, bir çok laboratuvar AT, PC gibi testlerde fonksiyonu değil, antijen miktarını ölçen yöntemleri kullanmaktadır. Bu bakımdan, yanlış tanıları önleyici bazı püf noktalarını özetlemekte yarar görüyoruz.

1. Yapılışı basit bir test olan APC'ye direnç testi tarayıcı amaçla tüm olgulara uygulanabilir. Testin modifiye şekli (hasta plazması 1/5 oranında FV'den yoksun plazma ile sulandırılır) kullanılmalıdır. APC'ye direnç testi pozitif sonuç verirse, FVL tanısı için DNA analizi yapılmalıdır.

2. AT, PC ve PS eksiklikleri için öncelikle fonksiyonel testler istenmelidir. Bu testler hem kantitatif, hem de kalitatif defektleri ortaya çıkarır (Tablo IX-13 ve IX-14). Anormal bir sonuç alınırsa, daha sonra immünolojik (antijenik) yöntemlerle kantitatif ölçüm yapılır.

3. Bir trombozu izleyen akut dönemde AT, PC ve PS düzeyleri tüketime bağlı olarak düşük bulunabilir. Hastalar bu akut dönemde incelenmemelidir.

4. Heparin tedavisi altındaki hastalarda AT düzeyi düşer. Hastanın heparin kullandığı trombin zamanı ya da APTZ'nın uzun bulunması ile anlaşılabilir.

5. Oral antikoagülan (Coumadin) kullananlarda PC ve PS düzeyleri düşük bulunur. Bu durumda hastanın protrombin zamanı uzamış olacaktır.

6. Antifosfolipid sendromu düşünülen hastalarda hem pıhtılaşma testleri (lupus antikoagülanı), hem de AKLA (IgG ve IgM) istenmelidir.

II. ARTERYEL TROMBOZ

Arterlerde trombus *(beyaz trombus)* yapısının fibrin liflerinin bir arada tuttuğu trombosit küme (agrega)larından oluştuğunu daha önce belirtmiştik (s. 1790). Kan akımının hızlı, basıncın yüksek olduğu arter sisteminde tromboz genellikle ateroskleroza bağlı endotel hasarı ile başlar. Endotel lezyonu sonucu normal endotel yüzeyinin antitrombotik özellikleri (s. 1746) ortadan kalkar, endotelaltı katmanlara yapışan *(adezyon)*, kümeleşen *(agregasyon)* ve aktive olarak granüllerini açığa veren *(aktivasyon)* trombositler pıhtılaşmanın gelişmesine uygun bir yüzey yaratırlar. Öte yandan aterosklerotik damardaki darlıklar ve kan akımındaki çalkantılar trombus bölgesinde trombosit agregasyonunun daha da artmasına neden olurlar.

Trombositler ayrıca aterom plağının büyümesine de katkıda bulunurlar.

Trombosit granüllerinde yer alan büyüme faktörleri ve mitojenler monositlerin birikimine ve düz kas hücrelerinin proliferasyonuna yol açarlar.

Damar lumenini tıkamamış ve fibrin oluşumu ile henüz sağlamlaşmamış trombosit kümeleri yüksek akımın etkisiyle dağılarak emboli tablolarını yaratırlar. Serebral dolaşımı ilgilendiren *geçici iskemik nöbetler* ve koroner dolaşımdaki *kararsız angina* bu türde bir mekanizma ile açıklanır. Arter lumenini tümüyle tıkayarak iskemi yerine infarktüs'e yol açacak akut bir trombozun meydana gelebilmesi için aterom plağının çatlaması ya da yırtılması suretiyle plak ve endotelaltı katman kaynaklı prokoagülan içeriğin açığa çıkması ve trombosit aktivasyonu yanında fibrinin de oluşması gerekir.

Risk Faktörleri

Arteryel tromboz da venöz tromboz gibi *çok nedenli (çok faktörlü)* bir süreçtir. Ana mekanizma damar endoteli lezyonu olarak kabul edilirse de, çok sayıda etmen trombus oluşumuna katkıda bulunur. Arteryel trombozla ilişkili risk faktörleri ve/veya belirteçler (marker) aşağıdaki başlıklar altında gruplanabilir.

1. Ateroskleroz ile ilişkili risk faktörleri: kalıtım, ileri yaş, cinsiyet (erkek), hipertansiyon, sigara içme, hiperkolesterolemi (LDL), hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, şişmanlık, hipertansiyon, gut, lipoprotein(a), hiperhomosisteinemi.

2. Venöz tromboza da yol açabilen kalıtsal ve edinsel risk faktörleri:

a. Kalıtsal (Tablo IX-11): Protrombin 20210A (tartışmalı), hiperhomosisteinemi (aterosklerоz patogenezinde de bir risk faktörüdür).

b. Edinsel (Tablo IX-12): kanser, oral kontraseptifler, östrojen, antifosfolipid sendromu, hiperviskozite, paroksismal gece hemoglobinürisi, miyeloproliferatif hastalıklar, vaskülitler (ör. Behçet hastalığı), heparine bağlı trombopeni, FIX konsantreleri ile tedavi, vd.

3. Hemostazla ilgili belirteçler: fibrinojen, FVII ve FVIII yükseklikleri, fibrinolitik fonksiyon bozuklukları (tPA, PAI-1), akım sitometrisi ile ölçülen trombosit aktivasyonu belirteçleri.

4. Mikroinflamasyonla ilgili belirteçler: fibrinojende artma, çok duyarlı (supersensitive) bir yöntemle ölçülen C reaktif proteinde artma, vasküler adezyon moleküllerinden solübl ICAM-1'de artma (ICAM: interselüler adezyon molekülü).

5. Diğerleri: atriyal fibrillasyon.

Arteryel tromboz riskinin belirlenmesinde kullanılan hemostaz ve mikroinflamasyon belirteçleri ile ilgili testler henüz klinik rutinine girmemiştir.

ÖZET

TROMBOZA EĞİLİM

I. Venöz tromboembolizm (VTE)
  A. Kalıtsal risk faktörleri
    Antitrombin (AT) eksikliği
    Protein C (PC) eksikliği
    Protein S (PS) eksikliği
    Aktive PC'ye direnç (Faktör V Leiden)
    Protrombin 20210A
    Hiperhomosisteinemi
    FVIII yüksekliği
    Birden fazla risk faktörünün birlikteliği
    Diğerleri (nadir)
  B. Akiz risk faktörleri
    Yaşlılık
    Daha önce geçirilmiş VTE
    Hareketsizlik
    Büyük cerrahi, travma, geniş yanıklar
    Kanser
    Gebelik ve lohusalık
    Oral kontraseptifler ve östrojen
    Antifosfolipid sendromu (AFS)
    Diğerleri (s. 1984, Tablo IX-12)
II. Arteryel tromboz

BÖLÜM X
LOKOMOTOR SİSTEM SEMPTOMLARI

LOKOMOTOR SİSTEM SEMPTOMLARI

Prof. Dr. Meral Koniçe

Lokomotor sistem, vücudun çatısını oluşturarak insanı şekillendiren, hareket fonksiyonu ile de yaşamını sürdürmesini sağlayan büyük bir sistemdir.

Lokomotor sistemin hastalıkları 2 grupta toplanabilir: 1– Sadece bu sistemin yapılarını tutan ve lokal semptomları olan hastalıklar, 2– Bu sistem başta olmak üzere diğer organ ve sistemleri de tutabilen ve sistemik özellikleri olan hastalıklar. Lokomotor sistem hastalıklarının en önemli grubu romatizmal hastalıklardır (Tablo X-1).

Tablo X-1. Romatizmal Hastalıkların Sınıflandırılması (ARA*, 1983)

1 – Diffuz bağ dokusu hastalıkları

A. Romatoid artrit
B. Juvenil artrit
C. Sistemik lupus eritematozus
D. Skleroderma
E. Diffuz fasiitis
F. Polimiyozit-Dermatomiyozit
G. Nekroz yapan vaskülitler ve diğer damar hastalıkları

1 – Poliarteritis nodosa
2 – Allerjik granülomatozis
3 – Hipersensitivite anjiitisleri (aşırı duyarlık vaskülitleri)

a – Serum hastalığı
b – Henoch-Schönlein purpurası
c – Mikst kriyoglobulinemi
d – Malignite ile birlikte olan vaskülitler
e – Hipokomplementemik vaskulit

4 – Granülomatöz arterit

a – Wegener granulomatozisi
b – Dev hücreli (temporal) arterit
c – Takayasu arteriti

5 – Kawasaki hastalığı
6 – Behçet hastalığı

H. Sjögren sendromu
I. "Overlap" sendromları

1 – Mikst konnektif doku hastalığı
2 – Diğerleri

J. Diğer

1 – Polimiyaljia römatika
2 – Tekrarlayan pannikülit
3 – Tekrarlayan polikondrit
4 – Eritema nodosum
5 – Lenfomatoid granülomatoz

II – Spondilit yapan artritler (spondartritler)

1 – Spondilitis ankilopoetika
2 – Reiter sendromu
3 – Psoriatik artrit
4 – İnflamatuar bağırsak hastalıkları ile birlikte olan artritler

III – Osteoartrit (osteoartroz, dejeneratif eklem hastalığı)

IV – İnfeksiyon ajanlarıyla ilişkili romatizmal sendromlar

A. Direkt

1 – Bakteriel
2 – Viral
3 – Fungal
4 – Parazitik

B – Reaktif

1 – Bakteriel

a – Akut eklem romatizması
b – Subakut bakteriel endokardit
c – İncebağırsak "bypass" ameliyatlarından sonra
d – Post-dizanterik
e – Diğer infeksiyonlardan sonra

2 – Viral
3 – Immunizasyon sonrası
4 – Diğer infeksiyon ajanları

V – Metabolik ve endokrin hastalıklar

A. Kristal artropatileri

1 – Gut
2 – Yalancı gut
3 – Bazik kalsiyum fosfat (hidroksiapatit) artriti

B. Diğer biokimyasal bozukluklar

1 – Amiloidoz
2 – Hemofili
3 – Diğer doğumsal metabolizma bozuklukları

a – Bağdokusu bozuklukları (Marfan, Ehlers-Danlos, vd.)
b – Hiperlipidemiler

c – Hemoglobinopatiler
d – Gaucher
e – Fabry
f – Farber

4 – Endokrin

a – Diabetes mellitus
b – Akromegali
c – Hipertiroidi
d – Hiperparatiroidi

5 – Immun yetersizlik hastalıkları

C. Herediter hastalıklar

1 – Ailevi Akdeniz Ateşi
2 – Artrogripozis multipleks konjenita
3 – Hipermobilite sendromları
4 – Myozitis osifikans progresiva

VI – Neoplasmalar

A. Primer
B. Sekonder

1 – Lösemi
2 – Multipl myelom
3 – Tümör metastazları

VII – Nörovasküler hastalıklar

A. Charcot eklemi
B. Bası sendromları

1 – Periferik sıkışma nöropatisi (karpal tünel sendromu)
2 – Radikulopati
3 – Spiral stenoz

C. Refleks sempatik distrofi
D. Eritromelalji
E. Raynaud fenomeni veya hastalığı

VIII – Kemik-kıkırdak hastalıkları

A – Osteoporoz
B – Osteomalasi
C – Diffuz idyopatik iskelet hiperostozu (Forrestier hast.)
E – Paget hast.
F – Osteolizis, kondrolizis
G – Avasküler nekroz
H – Osteokondrit (Tietze)
I – Osteitis kondensans ilii
J – Konjenital kalça displazisi
K – Kondromalasya patelle
L – Biomekanik ve anatomik bozukluklar (skolyoz, kifoz, vd.)

IX - Eklem Dışı hastalıklar

A – "Jukstaartiküler" lezyonlar

1 - Bursit
2 - Tendon lezyonları (de Quervain)
3 - Entezopati (epikondilit)
4 - Kistler (Baker)

B - Intervertebral disk hast.
C - Bel ağrısı
D - Ağrı sendromları

1 - Jeneralize (fibrozit, fibromyalji)
2 - Psikojenik romatizma
3 - Bölgesel ağrı sendromları

X - Eklem bulguları bulunan diğer hastalıklar

A - Palindromik romatizma
B - İntermitent hidrartroz
C - Villonodüler sinovit
D - Sarkoidoz
E - C vit. eksikliği
F - Kronik aktif hepatit

Lokomotor sistem hastalıklarının semptomlarının muayene bulgularını doğru değerlendirebilmek için yapısal özellikleri iyi bilmek gerekmektedir.

LOKOMOTOR SİSTEMİN YAPISI

Lokomotor sisten farklı yapıların bir araya gelmesiyle oluşan bir sistemdir. Bu sistemin başlıca yapıları şunlardır:

1 - Eklemler,

2 - Yumuşak dokular (bursa, tendon kılıfı, tendon, ligament, fasya),

3 - Kaslar,

4 - Kemikler.

Ayrıca sinir sisteminin de hem anatomik, hem de fonksiyonel olarak bu sistemle çok sıkı ilişkisi vardır.

Eklemler

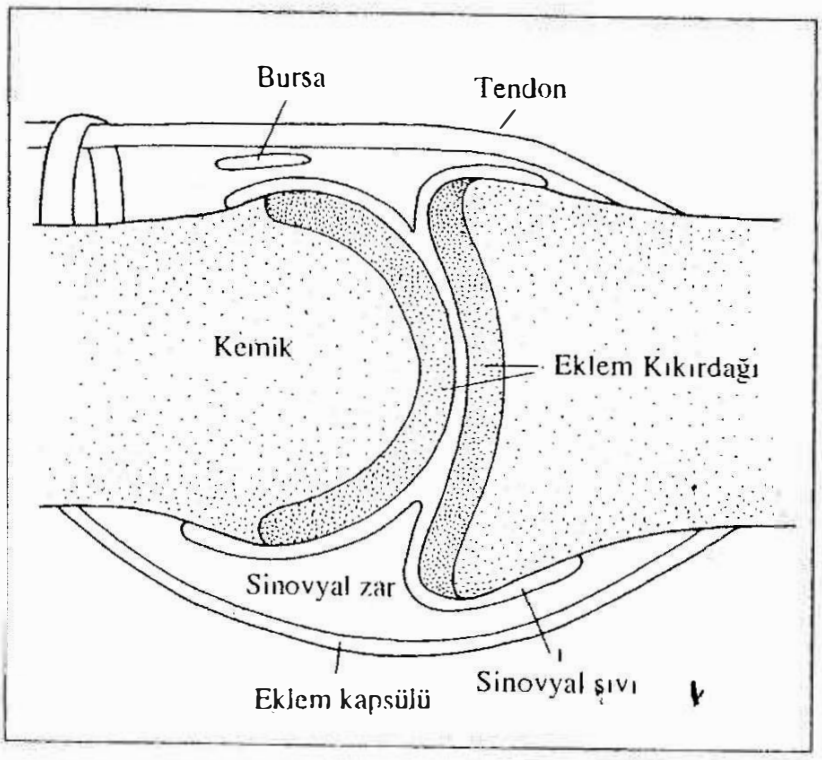
Vücudun çatısı olan iskeleti oluşturan ve hareket fonksiyonun gerçekleşmesini sağlayan ana yapılar eklemlerdir. Eklemlerin lokalizasyonlarına ve fonksiyonlarına göre yapıları da farklıdır. Yapısal özelliklerine göre eklemler 3 grupta toplanır.

1 - Sinartrodial eklemler: Bunlar hareketsizdir. Eklemi oluşturan kemikler doğrudan bir araya gelir ve fibroz bir ligament bunları bir arada tutar. Örneği kafa suturalarıdır.

2 - Amfiartrodial eklemler: Bunlar az veya çok az hareketlidir. Eklem yüzeyleri hyalin kıkırdak ile örtülü olabilir ve dıştan fibröz bir kapsülle sarılıdır.

Örneği manibriosternal eklemdir. Yine bu tip bazı eklemlerde eklem yüzeyleri hyalin yapısında kıkırdak ile örtülüdür, ancak eklem yüzeyleri arasında fibroz kıkırdak yapısında küçük diskler vardır. İntervertebral eklemler, distal tibiofibular eklem ve pubis simfisi bu tip eklemlerdir. Bunların hiç birinde eklem boşluğu ve sinovyal membran yoktur.

3 – Diartrodial (sinovyal) eklemler: Bunlar hareketli eklemlerdir. Eklem boşluğu, eklem kıkırdağı, sinovyal membran ve eklem boşluğunda sinovyal sıvı vardır. Bunların çoğu periferik eklemlerdir (Şekil X.1).



Şekil X.1. Normal bir sinovial eklem

Ancak sakroiliak eklemler, kostovertebral eklemler, apofizer eklemler ve el bileğinin küçük eklemleri gibi sinovyal eklem özellikleri olmasına rağmen hareketsiz veya çok minimal hareketli eklemler de vardır.

Sinovyal Membran

Sinovyosit denen farklılaşmış fibroblastlar, 2-3 sıralık bir dizi halinde eklem kapsüllerinin iç yüzünü döşerler. Bu hücre dizisinin altındaki subsinovyal bölge damardan çok zengindir. Bu dokuda ayrıca çok sayıda sinir (myelinsiz) de vardır. Bu sinir uçları aynı zamanda kapsül, ligament, kas lifleri ve tendonlarda da oldukça fazla miktarda bulunur. Böylece eklemi etkileyen çeşitli uyarıları hasta, eklem ağrısı olarak kolayca algılar. Subsinovyal dokuda bağ dokusu elemanları ile retikuloendotelyal sistem hücreleri, özel-

likle lenfositler, dağınık bir şekilde bulunur. Sinovyositlerin yapı ve işlevlerine göre tipleri vardır. Çoğunda fagositoz, fibrogenez, hyaluronat yapımı ve düşük molekül ağırlıklı mediatörler (IL-1, prostaglandin ve proteazlar) yapılır. Sinovyositler ile subsinovyal doku arasında bir bazal membran yoktur. Sinovyal membran eklem kapsülünün yapıştığı yere kadar devam eder. Bu bölge kemik periostunun da bittiği bölgedir. Eklem kıkırdağının sonlandığı bölge ile eklem kapsülünün yapıştığı yer arasında üzerinde periost olmayan ufak bir kemik bölgesi vardır. Buna "çıplak bölge" denir ve her türlü eklem içi olaydan etkilenir ve eklem hasarının en erken başladığı yerdir. Sinovyal membran bu bölgeyi örtmez.

Sinovyal Sıvı

Normal sinovyal eklemlerde çok az miktarda sıvı bulunur ve iki eklem yüzeyinin kayganlığını ve beslenmesini sağlamak gibi 2 ana görevi vardır. Sinovyal sıvı subsinovyal kapillerlerden gelen plazma ile sinovyositlerin yaptığı hyaluronat ve sudan oluşur. Ayrıca, içinde elektrolitler, glukoz gibi küçük moleküller ve kompleman komponentleri de bulunur. Sinovyal sıvının viskoz oluşu hyaluronata bağlıdır. Normal sinovyal sıvı berrak, açık sarı ve viskozdur ve çok az miktarda bulunur.

Eklem Kıkırdağı

Eklemin kemik uçlarını döşer ve hyalin kıkırdak yapısındadır. Eklem yüzeylerinin sürtünmesini önler. Kısmen de vücut ağırlığını absorbe ederek basıya karşı bir direnç oluşturur. Eklem kıkırdağı, altındaki subkondral kemiğe yapışıktır. Sinovyal membran kıkırdağın üzerini örtmez. Eklem kıkırdağında damar, sinir ve lenfatikler yoktur. Matriks içinde yer alan kondrositler, kollajen lifler, proteoglikan ve sudan oluşur. Çoğunlukla sinovyal sıvı aracılığı ile beslenir.

Eklem İçi Yapılar

Bazı sinovyal eklemlerin eklem boşluğunda bulunur. Bunların başında meniskler gelir. Bunlar diskoid şekilde, fibroz kıkırdaklardır. Menisklerde de damar ve sinir yoktur. Eklemin kenarlarında kemiğe, ligament ve kapsüle sıkıca yapışır. Bu bölge kan damarlarından çok zengindir. Menisklerin ana görevi eklem stabilitesini sağlamaktır. Menisk bulunan başlıca eklemler, diz, temporomandibuler, sternoklavikuler, distal radioulnar ve akromioklaviküler eklemlerdir. Eklem içinde ligamentler, yağ yastıkları, tendon ve tendon kılıfları da bulunabilir. Eklem içi yapılar bakımından en zengini dizdir. İki meniks tibia ve femur eklem yüzlerini ayırır. Ayrıca anterior ve posterior çapraz ligamentler ve yağ yastıkları da vardır.

Yumuşak Dokular

Bursalar, derialtı dokusu ile kemik veya iki tendon arasında bulunur.

Hareket sırasında iki yüzeyin sürtünmesini önleyen küçük yastıkcıklardır. İçleri sinovyal zarla döşeli olup az miktarda sinovyal sıvı bulunur. Bursalar sinovyal eklemlerin çevresinde çok sayıda bulunurlar ve eklemleri travmalardan korurlar. Bazılarının eklem boşluğu ile de iştiraki vardır. Meselâ suprapateller bursa ile diz eklemi boşluğu, supraskapuler bursa ile glenohumeral eklem arasında iştirak vardır.

Tendon kılıflarının da içleri sinovyal membranla döşelidir, ancak bunların eklem boşluğu ile ilişkisi yoktur.

Diğer yumuşak dokular ise tendonlar, ligamentler, fasyalar ve kapsüllerdir. ***Tendonlar*** kasları kemiğe, ***ligament*** ve ***fasya***lar da kemikleri birbirine bağlar. ***Kapsüller*** de sardığı eklemin lokalizasyonu ve fonksiyonuna göre özellikler gösteren bir bağ dokusudur. Ligament, tendon ve kapsülün kemiğe yapıştığı yer damardan çok zengin ve metabolik olarak aktif bir bölgedir. Bu yapışma yerine ***"entezis"*** denir ve bazı romatizmal hastalıklardaki lezyonların başlangıç yeri olarak büyük önemi vardır.

LOKOMOTOR SİSTEM HASTALIKLARININ SEMPTOMLARI

Lokomotor sistem hastalıklarında semptom ve bulgular çok aşikâr olabildiği gibi, bazen ancak çok dikkatle araştırıldığı zaman ve iyi bir fizik muayene ile ortaya çıkarılabilir. Bu nedenle lokomotor sistem muayenesi sadece şikâyeti olan hastalarda değil, her hastanın fizik muayenesi sırasında mutlaka yapılmalıdır.

Hastanın anamnezi ve fizik muayenesi tamamlandıktan sonra elde edilen bilgi ve bulgular dikkatle değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmedeki ilk yönlendirici bilgiler yaş ve cinstir. Hastalıkların çoğunda yaş ve cinse göre görülme sıklıkları ve klinik özellikleri farklıdır. Örneğin 20 yaşında bir kadın hastada klinik belirtiler benzese bile gut krizi düşünülmemelidir. Diğer yönlendirici bilgiler ırk ve soy geçmiş özellikleridir. Bundan sonraki diğer çok önemli bilgi hastalık sürecidir. Hastanın şikâyetlerinin akut, kronik veya kronik süreçte tekrarlayıcı olup olmadığı belirlenmelidir. Bundan sonra eklem tutulması varsa tutulan eklemlerin sayısı (mono, oligo, poliartiküler) ve eklem bulgularının özellikleri (enflamatuvar belirti ve bulgularının özellikleri ve şiddeti) de tanı olasılıklarını birkaç hastalığa kadar indirebilir. Bunlardan başka sistemik belirti ve bulgular da çok önemli yönlendirici bilgilerdir. Semptomları değerlendirmedeki düşünce akışının hareket noktası ağrıdır. Ağrı ile eklemlerin semptomlarını ilişkilendirerek şematik bir yaklaşım yapılabilir. Bu şema pratikte klinik tanıya yaklaşımda önemli ölçüde kolaylık sağlamaktadır. Lokomotor sistem hastalıklarının tüm semptomlarını bu düşünce akışına göre değerlendirmek mümkün değildir. Ancak bu akışın dışında kalanları da kendi aralarında değerlendirmek daha kolay olmaktadır.

Lokomotor sistem hastalıklarının hemen hepsinde ortak olan başlıca

semptomlar, ağrı, şiş ve hareket kısıtlanmasıdır. Bazı hastalıklarda ayrıca çeşitli şekil bozuklukları (deformiteler) de gelişebilir. Bunlara ek olarak lokomotor sistem hastalıklarında tutulabilen diğer doku ve organların semptomları da birlikte görülebilir.

AĞRI

Lokomotor sistem hastalıklarının çoğunda ortaya çıkan en önemli semptom ağrıdır. Subjektif bir semptom olduğu için doğru değerlendirmek amacıyla ağrının çeşitli özelliklerinin belirlenmesi gerekir. Bu değerlendirme muayene kadar önemlidir. Bunun için ağrısı olan bir hastanın anamnezinde ağrı ile ilgili sorgunun çok iyi yapılması gerekir. Ağrının değerlendirilmesinde en önemli bilgi ağrının lokalizasyonudur. Hastadan ağrıyı hissettiği yeri veya ağrıyan yerini göstermesi mutlaka istenmeli, sadece hastanın ifadesi ile yetinilmemelidir. Örneğin ayağının ağrıdığını söyleyen bir hasta, ağrıyan yeri göstermesi istendiğinde dizini veya uyluğunu gösterebilir.

Ağrının özelliklerini belirleyebilmek için şu sorular mutlaka sorulmalıdır: Ağrı ne zaman başladı? Ağrının başlangıcı ani mi oldu yoksa yavaş yavaş mı ortaya çıktı? Ağrı devamlı mı yoksa zaman zaman mı ortaya çıkmakta? Ne kadar sürüyor? Kendiliğinden geçiyor mu? Analjezik ilâçlardan yarar görüyor mu? Genellikle organik sebeplere bağlı ağrılar analjezik ve aniinflamatuvar ilâçlardan yarar görür. Fibromiyalji ve psikojenik ağrılar ise bu ilâçlardan pek yararlanmaz. Ağrının şiddeti nasıldır? Ağrı şiddetini arttıran nedenler var mı? Subjektif bir değerlendirme olmasına karşılık, şiddetli, orta şiddette veya hafif ağrı ayrımını yapmaları istenmelidir. Mekanik faktörlere bağlı ağrılarda fiziksel aktivite sırasında veya sonrasında ağrı artar. Meselâ lomber disk hernilerinde ıkınma, öksürme ve aksırma sırasında ağrı artar. Psikojenik ağrılar ise üzüntü ve strese bağlı olarak artabilir. Ağrının özelliği nasıldır? Bu yanıt hastanın yorumuna göre "çok kişisel"dir. Ağrının sızı şeklinde olması, keskin, künt, yanıcı veya batıcı gibi özelliklerinin tarif ettirilmesi yarar sağlayabilir. Ağrının hareketle ilişkisi var mıdır? İstirahatte de ağrı devam ediyor mu? Genellikle iltihaplı eklem ve kas hastalıklarında ağrı hem istirahatte vardır, hem de hareketle daha artabilir. Dejeneratif eklem hastalığında (osteoartroz) ise istirahatte ağrı pek yoktur, ancak hasta hareket ederken ortaya çıkar. Ağrı belli bir bölgeye yayılıyor mu? Hasta hangi pozisyonda rahat ediyor? Örneğin, kalça ekleminden kaynaklanan ağrı, bacak fleksiyon, abdüksiyon ve dışa rotasyonda tutularak azaltılabilir. Ağrıyan bölgede görülebilir bir değişikliğin olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ağrı sırasında deri renginde görülen değişiklik (morarma, döküntü), sıcaklık artışı, şişlik, eklem üzerinde veya çevresinde şişlik veya kızarıklık olup olmadığı ağrı yorumu için çok önemlidir. Ayrıca ağrıya eşlik eden diğer semptomların, özellikle sistemik ateş, titreme, üşüme, zayıflama, depresyon veya uyku bozukluklarının olup olmadığı da öğrenilmelidir. Bütün bu bilgiler kullanılarak ağrı

değerlendirilmesi yapılırken hastanın kişiliği ile aile ve sosyal çevre özelliklerinin de göz önüne alınması gerekir.

Ağrı lokomotor sistemin tüm yapılarından kaynaklanabilir. Ağrı en çok eklemler, yumuşak dokular (bursa, tendon, tendon kılıfları, ligament, fasya) kaslar ve kemiklerde olabilir. Ayrıca sinir sistemi ile ilişkili ağrılar da ortaya çıkabilir.

Lokomotor sistem ağrıları 3'e ayrılır.

1- Lokal ağrılar: Lokomotor sistem yapılarının organik bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu ağrılar hasta tarafından çok iyi lokalize edilir. Örneğin artriti olan bir hastanın o eklem bölgesi ağrılıdır.

2- Yayılan (intişar) ağrılar: Bu ağrılar da hasta tarafından oldukça iyi lokalize edilir. Bu tip ağrının da üç değişik şekli vardır. Kas-kemik ilişkili olarak genellikle hasta ağrının başladığı ve yayıldığı yeri söyleyebilir. Örneğin servikal bölgede ağrısı olan bir hasta ağrısının omuza hatta, dirseğe kadar yayıldığını ifade eder. Kalça ekleminin ağrısı uyluğun anteromedial bölgesine yayılabilir. Diğer tip yayılma ağrısı radiküler ağrıdır. Medulla spinalisten çıkan sinir köklerinin vertebra hizasında sıkışmasına bağlı olarak sinir trasesi boyunca ağrı hissedilir. Bu ağrıya çeşitli duysal ve fonksiyonel bozukluklar da eşlik edebilir. Siyatik sinirinin sıkışmasına bağlı olarak tüm bacakta hissedilen ağrı (siyatalji) bunun en tipik örneğidir. Yayılan ağrının üçüncü örneği toraks ve batındaki bazı hastalıklarda ağrının periferde hissedilmesidir. İskemik kalp hastalığında ağrı sol prekordial bölgede, sol omuz ve ulnar sinir boyunca sol kolda ve boyunda hissedilir. Bir başka örnek safrakesesi hastalıklarında ağrının sağ omuzda hissedilmesidir. Hastanın omuzu normal olduğu halde hasta omuz ağrısından yakınır. Sol omuzda da pankreatit veya dalak yaralanmalarında ağrı duyulabilir. Abdominal anevrizma, nefrolitiyaz, rektum, uterus, mesane veya prostat hastalıklarında kalça, diz veya kasıkta ağrı hissedilebilir. Bu tip yayılma ağrıları oldukça yüzeyseldir.

3- Yaygın (diffuz) ağrılar: Lokomotor sistemin organik bozukluğuna bağlı olmadan ortaya çıkan ağrılar da olabilir. Eğer ağrı yaygın, değişken, iyi tarif edilemeyen, dağılım ve yayılması anatomik bir ilişkiyi göstermiyen bir ağrı ise bu tip ağrılar psikojenik veya fibromiyalji ağrıları olarak kabul edilmelidir.

Eklem Ağrıları (Artralji)

Eklem ağrısı, eklemde objektif bulgularının bulunup bulunmamasına göre değerlendirilir. Eklem ağrısı artritlerin ana semptomudur. Nadiren ağrısız artropatiler de olabilir (Charcot eklemi). Ağrı daha çok hasta olan eklemin üzerindedir ve distale doğru yayılabilir. Eklem ağrılarının 2 tipi vardır.

1- Mekanik ağrılar: Eklemin hareketi ile ortaya çıkar. İstirahatle azalır.

2- İltihabî ağrılar: Özellikle iltihaplı artritlerde ağrı eklemin istirahati sırasında da vardır ve hatta istirahatta artabilir. Bazen hareketle biraz azalır. Eklem ağrısının özellikleri belirlendikten sonra sorgu ve klinik muayeneyle eklemde şiş, sıcaklık artışı ve kızarıklık gibi diğer objektif bulgularının ortaya konması gerekir. Artrit ve osteoartrozda eklem hareketleri ağrıya neden olmakla birlikte bazen ağrı, hareket kısıtlaması zorlandığında veya eklemleri sıkmakla ortaya çıkabilir. Ayrıca ligament veya tendon yapışma bölgelerine basılmakla ağrı uyandırılır. Eğer eklemde objektif bulgular varsa bunun iltihabi veya dejeneratif olup olmadığını ayırabilmek gerekir. İltihabi eklem hastalıklarında eklem şiştir, bu inspeksiyon ve palpasyonla değerlendirilir. Sinovyal sıvı artışı, sinovyal zarda hipertrofi, periartiküler ödem, eklem kapsülünde kalınlaşma bulunabilir. Eklem üzerinde sıcaklık artışı veya kızarıklık saptanabilir. Eklem hareketle ağrılıdır ve hareket kısıtlanması vardır. Bunlara ek olarak sabah tutukluğu da bulunabilir. Bunlara eklem çevresindeki kasların atrofisi eklenerek şiş eklem daha belirgin hale gelir. Dejeneratif eklem hastalığın (osteoartroz)da kıkırdak ve kemik hipertrofisi, yeni kemik oluşumları ve kemik irileşmeleri saptanır. Bunların tipik eklem lokalizasyonları vardır. Bazen iltihabi bulgular eklenirse de bunlar ikinci derecede önemlidir. Eğer hasta sadece eklem ağrısından yakınıyorsa ve eklem muayenesinde objektif bulgular yoksa ve buna çevre kaslardaki ağrı da eşlik ediyorsa en çok fasyal ve miyofasyal ağrı sendromu veya psikojenik romatizmalar düşünülmelidir.

Yumuşak Doku Ağrıları

Tendonlar, tendon kılıfları, ligamentler, fasyalar, bursalar, eklem kapsülü ve derialtı dokusu gibi dokular eklem dışı yumuşak dokular adını alır ve bunların iltihabi ve dejenaratif değişiklikleri ***yumuşak doku romatizmaları*** başlığı altında toplanır. Bu dokular, nedenleri ve klinik tabloları birbirinden farklı birçok hastalıktan etkilenirler. Bunların en önemli örnekleri, tendinit, tenosinovit, tenoperiostit, bursit, fassiit, fibromiyalji, miyalji, adesif kapsülit ve panniküllittir. Bunların ortak belirtileri ağrı ve hareket kısıtlanmasıdır.

Ağrı bazen çok hafif, bazen de dayanılmayacak kadar şiddetli olabilir. Bu ağrılar lokal ağrılardır, palpasyonla ortaya çıkarılır veya ağrının şiddeti artar. Palpasyonla ayrıca fibrozitik nodüller, panniküllitlerde ağrılı nodüller ve sertlikler bulunur. Bazen nodül olmadığı halde tetik noktalar basmakla duyarlıdır. Ağrı bazen o yapının zorlanmasıyla da ortaya çıkabilir. Tendinit ve tenosinovitlerde germe ile ağrı ortaya çıkar veya artar.

Kas Ağrıları (Miyalji)

Ağrı, miyozitlerin en önemli semptomudur. Periferik nöropati ve vasküler hastalıklarda da kas ağrısı olabilir. Çok defa kasın motor nöron bozuklukları ve vaskiler yetersizliklerinde ağrı kramp şeklindedir. Ağrıya eşlik eden en

önemli semptom kas gücündeki azalmadır. Kas zaafı lokal (artritli ekleme yakın) kaslar veya periferik sinir hastalıklarında bölgesel kaslar veya daha yaygın (polimiyozitte) olabilir.

Miyozitlerden başka yumuşak doku romatizmalarında da kas tutulmalarına bağlı kas ağrıları ortaya çıkar. Bu ağrılara kasların yapışma yerlerindeki tendopati ağrıları da eklenir.

Kemik Ağrıları (Ostealji)

Kemik hastalıklarının çoğu ağrı ile birliktedir. Bunlar genellikle derin ağrılardır ve hastalığın tipine göre değişik dirençte olurlar. Lokal tipteki kemik hastalıklarında ağrının en şiddetli olduğu yer lezyonun bulunduğu bölgedir. Fakat bazen bu bölgeden uzaklara da yayılabilir. Kemik ağrıları genellikle geceleri veya mekanik aktiviteyle artar. Palpasyonla hasta kemik bölgesinde ağrı ve şişlik bulunabilir. Akut ağrılara örnek, kırık ve osteomiyelit, kronik ağrılara örnek, tüberküloz, osteosarkom, miyelom, osteoporoz ve Paget hastalığıdır.

Nörojenik Ağrılar

Periferik veya merkezi sinir ileti yollarının hasarı veya kronik değişikliklerine bağlı olarak nörolojik ağrılar meydana gelir. Bu tip ağrının duysal semptomları lokal veya jeneralize olabilir. Radiküler veya periferik sinirlerin travması, irritasyonu veya sıkışması nöraljiye neden olur. Bu ağrı ile birlikte çok defa sinirin innerve ettiği kaslarda güç kaybı ve duysal bozukluklar da saptanır. Nöralji, devamlı yanma veya zonklayan ağrı olarak tarif edilir.

Romatizmalı bir hastanın tek çeşit bir ağrı yerine birkaç çeşit ağrıyı birlikte hissetmesi mümkündür. Eklem ağrısı, kas ağrısı ve yumuşak doku ağrıları aynı anda duyulabilir. Romatolojide ağrının giderilmesi öncelikle alınması gereken önlemlerden biridir. Çünkü ağrı fiziksel ve ruhsal bozuklukların ve bunlara bağlı durumların ortaya çıkmasında rol oynayan en önemli nedendir.

ŞİŞLER

Lokomotor sistem hastalıklarında ortaya çıkan en önemli objektif bulgu şişlerdir. Bu sistemin hemen tüm yapılarında çeşitli şişler meydana gelebilir.

Eklem şişleri: Lokomotor sistemde meydana gelen şişlerin en önemlisi eklem şişleridir. Artropatilerin çoğunda şiş oluşabilir. Bazı eklemlerde (el eklemleri, dizler) şiş kolayca görülebilirliği halde, bazılarında (kalça, omuz) şişlik kolay fark edilemez. Eklem şişleri eklem yapılarında meydana gelen değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkar. Bunlar sinovyal membranda meydana gelen değişiklikler ile sinovyal sıvının artışı ve özelliklerinin değişimi ile ilişkilidir. Sinovyal sıvı normal şartlarda muayene ile hissedilemez, ancak ağır ek-

zersizler ve ağır travmalardan sonra miktarı artabilir ve eklemi şişirir. Bu tabloya ***hidrartroz*** veya ***hidrops artikülaris*** denir. Eklemin iltihabî değişiklikleri sonucu şişmesine ***artrit*** denir. Bu değişiklikler akut veya kronik olabilir. Akut artritte akut bir sinovit vardır ve sinovyal sıvı artmıştır. Bu tip artrit 6 hafta sürebilir, kendiliğinden düzelebilir, geçici veya tekrarlayıcı olabilir yahut da tedavi ile düzelebilir. Çok defa da bir sekel kalmaz. Kronik artritte ise eklemde kalıcı yapısal değişiklikler ortaya çıkar ve artarak sürer. Bu değişiklikler sinovyal membranda hipertrofi, sinovyal sıvıda artma ve sıvı özelliklerinin değişmesi ile adeta yeni bir eklem oluşması şeklindedir. Bu eklem de şiştir. Sinovyal doku dışarıdan palpasyonla hafif elâstik yumuşak bir doku olarak hissedilir. Sinovyal sıvı artmıştır. Bu değişiklikler devamlı olduğu için eklem şiş olarak kalır. Ancak tedavi ile şiş azaltılabilir. Artritlerde şişten başka sıcaklık artışı, bazen kızarıklık da saptanır. Eklem hareketleri ağrılıdır ve hareket kısıtlanması vardır. Zamanla eklemin az kullanılmasına bağlı olarak eklem çevresindeki kaslarda atrofi gelişir ve şiş olan eklem daha belirginleşir. Kronik iltihabî değişikliğin prototipi romatoid artrittir.

Yumuşak doku şişleri: Hem bursalar, hem de tendon kılıflarının iç yüzünü sinovyal zar döşediği için, eklemde meydana gelen değişiklikler bu yapılarda da görülebilir. Bunlarda da sıvı artışı ve sinovyal hipertrofi gelişir. Bu yapılar periferik eklemler çevresinde oldukları için bunların şişleri eklem şişi zannedilir. Bazen eklemde bir değişiklik olmadan sadece bu yapılar şişebilir.

Nodüller: Eklemler çevresinde, tendonlar üzerinde, bursalar içinde romatoid nodüller meydana gelebilir. Bunlar da eklemin şiş görümününe katkıda bulunur. Bazen eklem kapsülü bombeleşerek sinovyal kistler oluşabilir.

Tofusler: Gut hastalığında oluşan tofusler de eklem çevresinde, bursalarda veya kulak sayvanında şiş görünüme neden olabilirler.

Eklem irileşmeleri: Özellikle dejeneratif eklem hastalığında (osteoartroz) kıkırdak dokunun incelmesi, eklemi oluşturan kemiklerin kenarlarında yeni oluşan kemikler (osteofitler), eklemin irileşmesine neden olur ve eklem iri ve düzensiz bir görünüm kazanır. Uzaktan şişlik var zannedilir, ancak muayene ile eklemin sert kemik dokusu hissedilir. Bazen hafif iltihabî bulgular eklense de bunlar önemsizdir.

Kemik şişleri: Bu dokunun şişleri çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Kemik dokusunun şişleri konjenital, travmatik, iltihabi veya tümöral nedenlerle olabilir. Şişin kemikteki lokalizasyonu oldukça karakteristik olabilir. Şiş, kemiğin metafizinde veya her yanına doğru ise bu durum bir dev hücre tümörünü düşündürür. Eğer şiş tek bir yönde veya epifiz çizgisine yakın bulunuyorsa bir epifizer egzostos olabilir. Metafizde başlayan ve yer çekimi yönünde genişleme gösteren bir şişlik Brodie absesi, osteoid osteoma veya osteosarkomu düşündürür. Kemiğin yer çekimi yönünde ve her tarafa olan genişleme durumla-

rında Ewing tümörü, eozinofilik granüloma veya kemik kisti düşünülebilir. Her lokalize kemik tümöründe metastazı düşünmek gerekir. Kemikteki şişler tek veya multipl olabilir, gözle görülebilir veya sadece palpe edilebilir. Tümöral şişlikler kemik dokusu sertliğinde olabildiği gibi daha az sert veya yumuşak da olabilir. Habis tümörler ve bazı selim tümörler çok vasküler olabilir ve tümör yüzeysel ise üstteki deri oldukça sıcaktır. Bazı büyük osteosarkomlar hem nabazan, hem de genişleme gösterir. Eskiler buna *"kemik aneurizması"* demişlerdir.

Kemik tümörlerinin klasik fakat nadir bir belirtisi de parmakla basmakla alınan krepitasyondur.

KIZARIKLIK (ERİTEM)

Lokomotor sistem bulguları içinde deride görülen kızarıklığın (eritem) lokalizasyonuna göre önemli anlamı vardır. Eklem üzerinde kızarıklık bazı inflamatuvar artropatileri tanıya yönlendiren en önemli bulgudur. Eklemde şiş ile birlikte kızarıklık varsa öncelikle 2 hastalık düşünülmelidir: 1 – Septik artrit, 2 – Kristal artropatilerinin akut krizi. Bu iki klinik tablo birbirine çok benzer. Eklem şiş, kızarık ve çok ağrılıdır. Bu iki hastalık dışında, akut eklem romatizması, ailevi Akdeniz ateşinin artriti, palindromik romatizma, akut Reiter sendromu, reaktif artritler ve Behçet hastalığı artritinde çoğunlukla eklem üzerinde eritem vardır. Eklem bölgesindeki erizipel artritin eritemi ile karışabilir. Erizipelde eklem hareketleri ağrılı değildir.

SICAKLIK ARTIŞI

Inflamasyonun karakteristik bulgularından biri lokal sıcaklık artışıdır. Lokomotor sistem muayenesinde şiş olan bölge değerlendirilirken lokal ısı mutlaka aranmalıdır. Elin tersi ile değilerek ve diğer bölgelerle kıyaslanarak sıcaklık artışı olup olmadığına karar verilir. Yüzeysel yapıların (eklemler, bursalar, tendon kılıfları) inflamatuvar bulguları varsa sıcaklık artışı da bulunması beklenen bir bulgudur.

HAREKET KISITLANMASI

Her eklemin stabilitesi, hareket tipleri ve hareket açıklığı (hareketin açısal değeri) anatomik özellikleri ve fonksiyonlarına göre farklıdır. Bu hareket farklılığı eklem yüzeyleri, eklem kapsülünün direnci, ligamentler ve kasların eklem üzerine olan etkisi ile komşu dokulara bağlıdır. Lokomotor sistem hastalıklarının çoğunda hareket kısıtlanması vardır. Bu hastalıkların prototipi romatizmal hastalıklardır. Hareket muayenesinde eğer hasta hareketleri aktif olarak yapamıyorsa başta eklem olmak üzere kas, tendon veya motor bozukluğa bağlı hareket kısıtlanması var demektir. İkinci aşamada muayene eden kimse aynı hareketleri pasif olarak yaptırabiliyorsa hareket kısıtlanmasının nedeni eklem dışında, kas, tendon veya motor bozuklukları olabilir. Bir

hareketin, yapılması gereken hareket sınırı içinde yapılamamasına "hareket kısıtlanması" denir ve açı derecesi ile ifade edilir. Örneğin, 70 derecede fleksiyon kısıtlanması, vb. gibi. Eklemin hareketleri kısıtlı ve ağrılı ise aktif bir artrit var demektir. Belli bir hareketin kısıtlanması lokal nedenleri düşündürmelidir. Hareket kısıtlanmasına eşlik eden en önemli bulgu ağrıdır. Eğer eklem hiç hareket edemiyorsa buna *ankiloz* denir.

HİPERMOBİLİTE

İnsanların % 10 unda eklem hareketleri normal sınırların ötesinde yapılabilir. Buna ***hipermobilite*** veya ***eklem laksitesi*** denir. Bu insanlar çok defa normal olmalarına rağmen aşırı hareket ve eklemin gevşekliğinden kaynaklanan sorunlar yaşarlar. Entezopati ve dislokasyon gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu bulgusu olanların bir kısmında *Marfan, Ehlers–Danlos sendromu* gibi bağ dokusu hastalıkları bulunabilir. Normal şartlarda böyle bir bulgusu olmayan insanlarda travmaya bağlı veya inflamatuvar lezyonlarda hipermobilite ortaya çıkabilir. Özellikle kıkırdak kaybı, kapsül inflamasyonu ve ligament yırtıklarına bağlı olarak gelişebilir.

TUTUKLUK

Çeşitli lokomotor sistem hastalıklarında, özellikle romatizmal hastalıklarda tutukluk önemli semptomlardan biridir. Bunun en tipik örneği romatoid artrittir. Genellikle istirahatten sonra özellikle sabahları bu tutukluk nedeniyle hastalar yataktan güçlükle kalkar, çok zor hareket edebilir, hareketler tutuktur, ellerini yumruk yapamaz. Bu semptom hasta hareket etmeye başladığında yavaş yavaş azalır ve birkaç saatte kaybolur. Aynı bulgu ankilozan spondilitte de vardır. Bunlar da sabahları çok zor kalkar, yataktan kalkarken, giyinirken, eğilip doğrulurken ve yüzlerini yıkarken çok zorluk çekerler. Bu şikâyetler de bir süre sonra kaybolur. Sabah tutukluğu yaygın olabildiği gibi lokal de olabilir. Sabah tutukluğunun süresini bilmenin tedaviyi değerlendirmede önemi vardır. Eğer hasta tedaviden yarar görüyorsa sabah tutukluğunun süresi kısalır veya tamamen kaybolur.

DEFORMİTELER

Lokomotor sistemdeki şekil bozukluklarına *deformite* denir. Bunlar doğumsal veya kalıtımsal kusurlara bağlı olabileceği gibi travmalar sonrasında veya özellikle kemik, eklem ve periartiküler dokuları tutan hastalıklarda gelişebilir. Deformitelere neden olan bu hastalıkların da prototipi romatoid artrittir.

Deformiteler geçici (düzelebilen) veya kalıcı olabilir. Erken dönemde eklem şişliği en basit ve geçici bir deformitedir. Tedavi ile veya kendiliğinden düzelebilir. Kalıcı deformiteler ise ekstremitelerde veya vertebralarda gelişebilir. Deformiteler özelliklerine göre bazen tanıya yönlendirirler. Meselâ

ulnar deviyasyon romatoid artritin erken ve önemli bir bulgusudur. Deformiteleri uzun uzun tarif etmek yerine bazı benzetmelerle özel isimler verilmiştir. Kuğu boynu deformitesi el parmaklarında proksimal interfalangial eklemlerde hiperekstansiyon, distal interfalangial ve metakarpofalangeal eklemlerde fleksiyon deformitesinin kısa adıdır. Aynı şekilde yine elde ilik-düğme *(boutonnière)* deformitesi, el başparmağında zig-zag, ayak parmaklarında çekiç parmak deformiteleri özel isimlendirmenin örnekleridir. Dizlerde genu varum, genu valgum veya bacakta "O" bacak sık görülen diğer deformite örnekleridir. Eklemlerin belli bir hareketi yapma pozisyonundaki kontraktürüne bağlı şekil bozukluğu da o hareketin adı ile anılır. Örneğin dirsek yarı fleksiyonda ise ve tam ekstansiyon yapamıyorsa buna fleksiyon deformitesi denir.

Eklem dışı nedenlere bağlı olarak da deformiteler gelişebilir. Bunun en önemli örneği sklerodermadaki şekil bozukluklarıdır. Hastaların eklemlerinde bir bozukluk olmamasına rağmen derinin sertleşmesi eklemlerin iyi hareket edememesine ve bunun sonucu bazı şekil bozukluklarının gelişmesine neden olur. Özellikle ellerde ağır deformiteler gelişir.

Vertebral kolondaki deformiteler postür değişiklikleri şeklinde ortaya çıkar. Bunlar kifoz, skolyoz, servikal ve lomber lordozda artma, lomber lordozda düzleşmedir. Ayrıca göğüs kafesinde de çeşitli deformiteler gelişebilir (kuş göğsü, kunduracı göğsü). Vertebraların doğumsal kusurlarının hastanın daha sonraki bazı şikâyetlerinin (sırt ve bel ağrısı gibi) nedeni olabilmesi mümkündür.

EKLEM DIŞI BULGULAR

Deri-mukoza bulguları: Özellikle romatizmal hastalıkların bazılarında önemli deri bulguları saptanır. Psoriatik döküntüler, hiperkeratoz, peteşi, purpura, eritem, telanjiektazi, deride sertleşme, derinin incelmesi en önemli deri bulgularıdır. Ağız mukozasında kuruluk ve aft, nazal mukozada ve genital mukozada aft ve ülserler de bazı hastalıklar görülen çok önemli bulgulardır. Ayrıca saç dökülmesi ve tırnak değişiklikleri de aranması gereken önemli bulgulardır.

Sistemik bulgular: Hastalıkların özelliklerine göre başta göz olmak üzere diğer sistem bulguları da eklenebilir.

LOKOMOTOR SİSTEM SEMPTOMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Lokomotor sistem hastalıklarının en önemli özelliği, hastalıkların çoğunda az sayıda ve çoğu benzeyen veya ortak olan belirti ve bulgularının oluşudur. Örneğin ağrı, bu sistemin hastalıklarının hemen hepsinde olan bir bulgudur. Artrit de, bazı farkları olmasına rağmen, hastalıkların önemli bir

kısmındaki ortak bulgudur. Bu sistemin hastalıklarında semptomlar çok defa birlikte bulunur. Hem hastalıklardaki ortak semptomlar, hem de aynı hastalıkta farklı semptomların bir arada bulunuşu göz önüne alınarak semptomlar belli bir düşünce akışı içinde değerlendirilirse yatak başında büyük ölçüde tanıya yaklaşmak, hatta tanı koymak mümkündür (Tablo X-2).

Hasta eklemde ağrı ve şişlik birlikte ise yani objektif bir artrit varsa tutulan eklem sayısı artritin süresi ve süreci birlikte değerlendirilmelidir.

MONOARTRİTLER

Hastada tek eklemde ağrı, şiş ve hareket kısıtlanması ile oluşan tabloya *monoartrit* denir. Bazı hastalıklarda buna lokal sıcaklık artışı ve kızarıklık gibi bulgular da eklenir.

Monoartritler akut veya kronik olabilirler. Eğer bir monoartrit 6 haftadan kısa sürmüşse *akut*, 6 haftadan uzun devam etmişse *kronik* monoartrit kabul edilir. Monoartritler *geçici*, *tekrarlayıcı* veya *devamlı* olabilir. Geçici monoartrit kendiliğinden veya tedavi ile düzelir ve bir daha tekrarlamaz. Tekrarlayıcı monoartritte ise zaman zaman, aynı veya farklı bir eklemde ortaya çıkan akut artrit, bir süre devam edip kendiliğiden düzelir veya kaybolur. Çok defa monoartrit krizleri arasında hastanın hiçbir şikâyeti yoktur. Ancak gut gibi bazı hastalıklarda zamanla kronik artrit tablosu gelişebilir.

Monoartritle başlayan ve seyreden başlıca hastalıklar, septik artrit, kristal artritleri (gut, yalancı gut) palindromik romatizma, tekrarlayan hidrartroz ve travmaya bağlı akut monoartrittir. Bunlardan başka romatoid artrit, seronegatif artritler (psoriatik artrit, Reiter sendromu, enteropatik artritler, ankilozan spondilit), Ailevi Akdeniz ateşi, Behçet hastalığı ve osteoartroz gibi diğer romatizmal hastalıkların başlangıçları da monoartiküler olabilir.

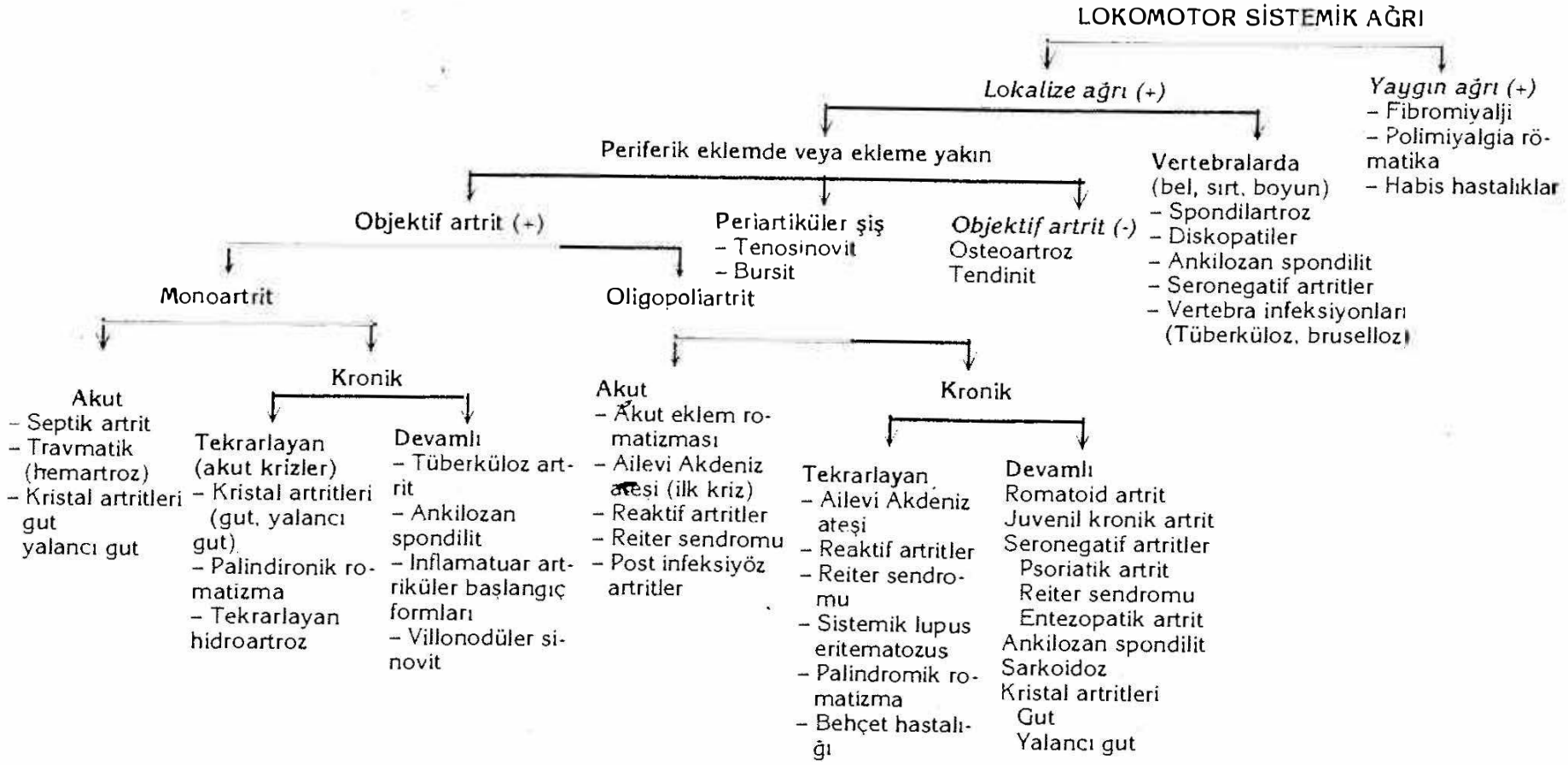
AKUT MONOARTRİTLER

Septik Artrit

Çeşitli mikroorganizmaların eklemlerde oturmasıyla gelişen [illegible] ya *septik artrit* denir. Septik artrit akut veya kronik olabilir. Akut tablo sadece septik artrit terimiyle, kronik septik artrit ise nedeni olan mikroorganizmaların adıyla (tüberküloz artrit, brusella artriti, vd.) ifade edilir.

Septik artrit, genellikle bir haftadan kısa bir sürede gelişen şiddetli ağrı, şişlik, hasta eklem üzerinde kızarıklık ve lokal sıcaklık artışı ile aktif ve pasif hareketlerin ileri derecede kısıtlandığı hiperakut bir artrittir. Bu artritte genellikle tek eklem tutulur. Ancak birkaç eklemin birden tutulması da mümkündür. Tüm eklemlerde septik artrit gelişebilirse de diz, kalça, ayak bileği gibi büyük eklemlerin tutulma şansı daha fazladır. Septik artrit periferik eklemlerde kolay

Tablo X-2. Romatolojide Ağrı Algoritmi



değerlendirildiği halde kalça, omuz ve sakroiliak eklemler derinde olduğu için maskelenir.

Septik artrite neden olan başlıca mikroorganizmalar streptokok, stafilokok, pnömokok, gonokok ve gram negatif basiller ile mantarlardır. Bunlar dış ortamdan ekleme açık kırıklar, yaralanmalar veya eklem içine enjeksiyon yolu ile direkt olarak veya komşuluk yolu (osteomiyelit) ile kolaylıkla girebilirler. Mikroorganizmalar ekleme kan aracılığı (hematojen) ile de ulaşabilirler. Hematojen yayılım için ya bir sepsis tablosunun olması veya önceden oluşmuş bir infeksiyon odağının bulunması gerekir.

Septik artrit özellikle daha önceden travma nedeniyle zedelenmiş veya kronik artropatisi olan eklemlerde daha kolay gelişir. Özellikle romatoid artritli eklemlerde, hemofili eklemi ve Charcot ekleminde, yaşlılarda osteoratrozlu eklemlerde ve eklemlere yapılan protez ameliyatları veya diğer cerrahi girişimlerden sonra septik artrit gelişme riski fazladır. Bunlardan başka diabetes mellitus, habis hastalıklar, kortikosteroid alanlar, immunosupressif tedavi yapılanlar ile orak hücre anemisi, kronik böbrek yetersizliği ve transplantasyonlardan sonra, damar yolu ile uyuşturucu kullanılanlarda ve HIV infeksiyonunda da septik artrit gelişebilir.

Septik artrit çok kısa bir sürede (24-48 saat) gelişen hiperakut bir artrittir. Eklem şiş ve üzeri kırmızı olup lokal sıcaklık artışı vardır ve çok ağrılıdır. Hasta eklemin aktif ve pasif hiçbir hareketi yaptırılamaz. Ayrıca hastanın genel durumu da bozuk olabilir. Yüksek ateş, terleme, titreme gibi sepsisin diğer bulguları da saptanabilir. Bunlara ayrıca septik artrit oluşmasını kolaylaştıran veya neden olan diğer hastalıkların bulguları da eklenebilir. Bu hastalarda klinik bulgulara ilave olarak çoğunlukla lökositoz ve polinükleoz vardır, eritrosit sedimantasyon hızı yükselir. Eklem ponksiyonu ile alınan sinovyal sıvı bulanıktır, lökosit sayısı artmıştır ve müsin pıhtısı bozuktur. Sinovyal sıvının direkt boyanması ile mikroorganizmalar görülebilirse de mutlaka kültür yapılmalıdır ve üreyen mikroorganizmanın duyarlı olduğu antibiyotik belirlenmelidir.

Septik artrit, eklemi hızla harap ettiği için tanı hemen ve doğru olarak konmalıdır. Septik artritte iyi bir anamnez ve fizik muayene ile ön tanı kolaylıkla konabilir. Bunu kesinleştirmek için sinovyal sıvı muayenesi ve kültürü önem taşır.

Septik artritin diğer akut monoartritlerden ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. Bunlar akut kristal (gut, yalancı gut) artritleri, palindromik romatizma, posttravmatik artrit, akut eklem romatizması, romatoid artritin akut monoartritli başlangıcı veya seyrindeki monoartrit hecmesi, seronegatif artritlerin (Reiter sendromu, psoriatik artrit) monooligoartiküler başlangıcı veya seyrindeki monoartiküler hecmeleridir.

Hiperakut bir monoartrit ilk defa gelişmişse öncelikle düşünülmesi gere-

ken septik artrit olmalıdır. Septik artrite en çok benzeyen tablo akut gut krizidir. Ancak akut gut krizi gittikçe şiddetli azalarak hafifler ve antiinflamatuvar ilaçlardan yarar görür. Palindromik romatizma da en çok 2 günde kendiliğinden düzelir. Septik artrit ön tanısı koyar koymaz sinovyal sıvının kültür sonucu gelmesi beklenmeden eklem harabiyetini önlemek için ampirik de olsa antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

Travmaya Bağlı Akut Monoartrit

Bazı hastalarda travma sırasında veya travma sonrası, eklem içine kanamalar olur ve şiddetli ağrı ve şişle ortaya çıkan bir monoartrit gelişebilir. Bu artrit genellikle ağırlık taşıyan eklemlerde diz, kalça ve ayak bileklerinde görülür. Ayrıca herediter veya edinsel koagülasyon bozukluğu olanlarda da eklem içinde kanamalar olur. Bunun örneği hemofili hastalarında spontan veya travmaya bağlı eklem içi kanamalarıdır (hemartroz). Fizik muayenede eklem şiş, sıcak ve çok ağrılıdır. Bazı atletlerde de posttravmatik monoartrit epizodlarının tekrarlaması sonucu kronik destrüktif artrit oluşabilir.

Tekrarlayan Hidrartroz

İntermittent hidroartrozda eklem sıvısının zaman zaman artışına bağlı eklem şişmeleri ortaya çıkar. Genellikle diz, kalça, dirsek ve ayak bileğinde görülür. Uzun sürebilir. Eklemde şişlikten başka bir bulgu yoktur. Tüm laboratuvar bulguları ve sinovyal sıvı analizi normaldir.

Kristallere Bağlı Akut Artritler

Eklemlerin içinde çeşitli kristallerin depolanması ve bunlara karşı inflamatuvar bir cevabın gelişmesine bağlı bir grup "hiperakut" monoartrit tablosu ortaya çıkar. Bu akut inflamatuvar eklem hastalığına "*kristal artritleri*" de denir Bunların en önemlileri gut ve yalancı guttur. Bu artropatilere neden olan 3 tip kristal vardır: 1 – Gut hastalığına neden olan sodyum ürat, 2 – Yalancı gut hastalığına neden olan kalsiyum pirofosfat, 3 – Eklem ve eklem çevresindeki yumuşak dokulara oturarak akut inflamatuvar periartrit ve artrite neden olan kalsiyum hidroksapatit. Bunlardan başka dördüncü bir kristal de diyaliz uygulanan kronik böbrek hastalarında periartiküler dokularda depolanan kalsiyum oksalattır.

Palindromik Romatizma

Bu hastalarda zaman zaman tekrarlayan ve kısa sürede kendiliğinden düzelen artrit hecmeleri vardır.

Genellikle tek eklemde, şiddetli bir ağrı ile başlar. Şişlik, kızarıklık ve sıcaklık artışı da vardır. Ancak, bu şiddetli artrit 24-48 saat içinde kendiliğinden kaybolur. Palindromik romatizmada en sık tutulan eklemler el parmakları, el bilekleri, dizler, ayak bilekleri, on uzlar ve dirseklerdir. Hastaların 1/3'ünde el sırtı, topuklar, parmak uçları, ön kol ve Aşil tendonun üzerinde değişik büyük-

lükte kronik şişler şeklinde paraartiküler nodüller de bulunabilir. Bunlar ilk bakışta anjiyonörotik ödeme benzerse de kaşıntısızdır ve birkaç günde kendiliğinden kaybolur. Krizler arasında hastalar tamamen normaldir. Radyografilerde de bir özellik yoktur. Ancak bu hastaların yaklaşık yarısında aylar veya yıllar sonra romatoid artrit veya daha seyrek olarak da sistemik lupus eritematozus gelişebilir.

Palindromik romatizmadaki krizler akut gut veya yalancı gut krizlerine çok benzer. Ayırıcı tanıdaki en önemli özellik palindromik romatizmadaki artritin 24-48 saatte kendiliğinden tamamen kaybolmasıdır.

Gut

Gut, sodyum ürat kristallerinin eklemlerde ve eklem çevresindeki yumuşak dokularda oturmasıyla gelişen inflamatuvar, metabolik bir romatizmadır. Kristal artritlerinin en iyi bilinen örneğidir. Hipokrattan beri bilinen en eski hastalıklardan biridir. Nikriz, damla hastalığı, podogra gibi isimleri de vardır.

Bu hastalık daha çok erkeklerde ortaya çıkar. Erkeklerde kadınlardan 15-20 misli fazla görülür. Daha çok 35-60 yaşlarında başlar. Kadınlarda ise menopoz döneminde veya kastre edilenlerde ortaya çıkabilir. Çocuklarda ise pürin metabolizmasındaki özel enzim eksikliğine bağlı olarak çok nadiren görülebilir.

Gut'un 2 tipi vardır: 1 – Primer gut, 2 – Sekonder gut.

Primer gut, vakaların % 95 ini oluşturur. Pürin metabolizmasının bozukluğuna bağlı olarak ürik asid yapımının artması veya daha az bir oranda da böbreklerden itrahının azalması sonucu kanda ürik asid artar. Çok iyi bilinmeyen nedenlerle de ürat kristallerinin ekleme oturmasıyla akut kimyasal bir inflamasyon ortaya çıkar ve artrit tablosu gelişir. Buna *gut* denir. Primer gutta kalıtımın rolü olmakla beraber ayrıntılar iyi bilinmemektedir. Gutlu hastaların soy geçmişinde hiperürisemisi olan veya gutlu bireylerin sıklığı toplumda beklenenin üzerindedir.

Sekonder gut ise vakaların % 5 ini oluşturur. Bazı hematolojik hastalıklarda (polisitemi, myelom ve lösemiler) özellikle tedaviye başlandıktan sonra aşırı hücre yıkımı ve birlikte fazla miktarda nukleoprotein açığa çıkmasıyla hiperürisemi oluşur. Kronik böbrek yetersizliği, ürik asidin itrahını azaltan ilâçlar (düşük doz aspirin, bazı diüretikler, alkol kullanılması), diyabetik ketoasidoz, kurşun zehirlenmesi, açlık gibi nedenler hiperürisemiye ve sekonder guta neden olur.

Gut hastalığı, "gut krizi" de denen akut ve çok şiddetli bir artritle başlar. Bu kriz klasik olarak ayak başparmağının 1. metatarsofalangeal ekleminde birden başlayan hiperakut bir artrittir. Gut vakaların 3/4'ünde ayak başparmağından başlarsa da ayak bileği, tarsal eklemler, el bileği, diz veya olekranon bursasında da ortaya çıkabilir. Başlangıçta hemen daima monoartiküler tutulum varsa da seyrek olarak oligopoliartiküler tutulum da olabilir. Eklem

şiştir, üzeri kırmızıdır. lokal ısı artışı vardır ve ileri derecede ağrılıdır. Hasta aktif ve pasif hiçbir hareketi yapamaz, yürüyemez. Dokunmak mümkün değildir. Hatta hasta yorganın ağırlığına bile dayanamaz. Akut gut krizi sırasında tüm ayak şişip kızarabilir. Ayrıca sistemik ateş, bulantı, kusma da bulunabilir. Gut krizinin ağrısı bilinen en şiddetli ağrı örneklerinden biridir. Hastalığın erken dönemlerinde krizler genelikle alkol, purinden zengin yiyecekler yendikten sonra veya travma sonucu ortaya çıkar. Sıklıkla sabaha karşı başlar ve gittikçe şiddetlenerek bir kaç saatte en şiddetli düzeye ulaşır. Gut krizleri birkaç gün sonra hafifleme başlar ve yaklaşık 2 haftada kendiliğinden kaybolur. Bu krizler önceleri 1-2 yılda bir gelirken sonraları yılda bir kaç kez tekrarlar. İlerki yıllarda hem krizler sıklaşır, süreleri uzar, hem de tutulan eklem sayısı artarak zamanla poliartiküler kronik gut artriti gelişir. Kronik gut artritinde tofüsler subkondral kemik ve periartiküler yapılarda destrüksiyon yaparak deformitelere neden olur. Bu geç dönemde eklemden başka, kulak sayvanı, dirsek, olekranon bursası, derialtı dokusu, tendonlar ve tendon kılıfları gibi yumuşak dokularda ürat kristallerinin birikmesiyle tofüsler ortaya çıkabilir. Bunlar eklemler çevresinde, kulak sayvanında beyaz yumuşak nodüler şişler şekline görülür. Bunlar zamanla ülsere olur ve içlerinden beyazımsı macun kıvamında bir materyal dışarı çıkabilir.

Gut hastalığı, eklem ve yumuşak dokulardan başka böbrekte de interstisyel nefrit yapar. Gutlu hastalarda sık olarak ürik asid ve kalsiyum oksalat taşları da oluşur ve bu hastalar zaman zaman böbrek taşı düşürürler.

Gutlu hastalarda hipertansiyon şişmanlık, diabetes mellitus gibi diğer bulgular da sıktır.

Normal serum ürik asid değeri kadınlarda 7 mg/dL, erkeklerde 8 mg/dL'yi aşmamalıdır. Bütün gutlu hastalarda gut krizi başlamadan önce yıllar süren asemptomatik bir hiperürisemi dönemi vardır. Ancak hiperürisemisi olanların hepsinde ilerki yıllarda gut ortaya çıkmaz. Gutlu hastalarda genellikle akut krizde kanda ürik asid yükselir. Ancak ürik asidin normal, hatta düşük değerlerde bulunması da mümkündür. Gut krizinin ortaya çıkmasında ürik asid değerlerindeki ani değişikliklerin önemli rolü vardır.

Kriz sırasında sedimantasyon bazen yükselir. Hafif veya orta dereceli lökositoz olabilir. Gutun en önemli bulgusu sinovyal sıvı veya tofustan alınan materyeldeki sodyum ürat kristalleridir. Bunlar polarize ışık mikroskobu ile ışığı çift kıran kristaller şeklinde görülebilirler.

Eklem radyografilerinde ayak 1. metatarsofalangeal eklem başta olmak üzere diğer eklemlerde de tofuslerin yaptığı "zımba ile delinmiş" gibi subkondral kemik destrüksiyonu ve subperiyostal kistler görülür.

Akut gut krizi o kadar tipik bir tablodur ki hiçbir laboratuvar bulgusuna gerek kalmadan tanı konur. Eğer bu tipik tabloya ürik asid yükseliği de eklenirse tanıda yanılma olasılığı hemen hemen hiç yoktur. Ancak tutulan eklemlere göre septik artrit, yalancı gut ve palindromik romatizma ile de ayırıcı

tanı yapılmalıdır. Kronik tofüslü gut romatoid artrit ve osteoartroza klinik olarak benzeyen özellikler geliştirir. Şüpheli vakalarda tofüsten alınan materyal veya eklem sıvısında polarize ışık mikroskobu ile ürik asid kristallerinin gösterilmesiyle tanı kesilmiştir.

Yalancı Gut

Kristal artritlerinin önemli bir tipi, kalsiyum pirofosfat kristallerinin eklemlerde oturmasıyla meydana gelir. Çeşitli klinik tablolardan oluşur ve akut gut krizine benzeyen bir artrit geliştirdiği için *yalancı gut* olarak adlandırılır. Bu isim genellikle bütün kalsiyum pirofosfat artritlerini ifade etmek için kullanılır. Bundan başka *kondrokalsinoz, kalsiyum pirofosfat artriti* veya *kalsiyum pirofosfat depolanma hastalığı* gibi isimleri de vardır.

Yalancı gut her iki cinste görülürse de kadınlarda biraz daha sıktır. Genellikle yaşlılarda görülen bir arttirtir. Ancak ailevi olanlar veya başka hastalıklarla birlikte olanlar daha genç yaşlarda ortaya çıkar.

Kalsiyum pirofosfat metabolizmasında bir bozukluk olup olmadığı ve eklem kıkırdağına nasıl oturduğu iyi bilinmemektedir. Ancak bu kristallerin eklem sıvısına karışması ile inflamatuvar yanıt başlamakta ve akut bir artrit ortaya çıkmaktadır.

Yalancı gutun en önemli bulgularından biri kondrokalsinozdur. Bu bulgu eklem kıkırdağına veya disklere kalsiyum pirofosfatın oturmasıyla oluşur. Kondrokalsinoz, yalancı gut dışında asemptomatik yaşlılarda, osteartroz, primer hiperparatiroidi, hemokromatoz, gut, hipotiroidi gibi eklem travmalarından ve cerrahi girişimlerden sonra da görülebilir.

Kalsiyum pirofosfat depolanması asemptomatik olabilir ve sadece radyografilerde kıkırdak kalsifikasyonları saptanabilir. Bu hastalık yalancı gut, romatoid artrit veya osteoartroza benzer tablolarla karşımıza çıkabilir. Yalancı gut, çok defa akut gut krizine benzeyen akut bir monoartritle başlar. Birkaç günde kendiliğinden düzelir. Ancak bazen haftalarca sürebilir. Yalancı gut en çok diz, el bileği ve ayak bileklerini tutar.

Yalancı gut krizlerin akut gut krizlerinin aksine, zamanla sıklaşmaz ve deformite yapmaz, ancak eklemde sekonder osteoartroz gelişebilir. Bu krizleri başlatan faktörler bilinmemektedir. Ancak travma, infeksiyonlar veya cerrahi girişimlerin etkisi olabilmektedir.

Gut ve yalancı gut birlikte olabilir. Aynı hastada 2 farklı kristal birlikte akut artritin gelişmesinde rol oynayabilir.

Yalancı gutun kriz döneminde eritrosit sedimantasyon hızının yükselmesi dışında önemli bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak sinovyal sıvı incelendiğinde polarize ışık mikroskopisi ile kalsiyum pirofosfat kristalleri görülebilir. Radyografilerde eklem kıkırdağında, intervertebral disk ve meninsklerde kalsifikasyonlar görülebilir.

Kesin tanı kolay değildir. Septik artrit, gut, romatoid artrit ve osteoartroz-la karışabilir.

Hidroksiapatit Kristal Hastalığı

Kristallere bağlı artrit ve periartritin üçüncü bir tipi olan bu hastalık, son yıllarda tanınan kalsiyum hidroksiapatit mikrosferüllerinin depolanması ile oluşur. Kalsiyum hidroksiapatit kristalleri ışık mikroskopları ile görülemeyecek kadar küçüktür. Bu mikrosferüllerin periartiküler yumuşak dokulara veya dejenere olmuş kıkırdağa oturmasıyla kalsifik periartrit, kalsifik tendinit ve bursitler gelişir.

Kalsifik tendinit, bursit veya kapsüliti olanlarda zaman zaman şiddetli ağrı ve hareket kısıtlanması ortaya çıkar. Kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin yaptığı en önemli tablo Dupley hastalığıdır. Bu kristaller eklemlere de oturarak akut bir artrite neden olabilir.

KRONİK MONOARTRİT

Bir hastada akut septik artrit tedavisine cevap alınamıyorsa ve artrit 6 haftadan daha uzun devam etmişse, öncelikle tüberküloz artrit düşünülmelidir. Özellikle daha önce tüberküloz geçirmiş veya tüberkülozlu kişilerle yakın temasta olanlarda eklem tüberkülozu riski de yüksektir. Tüberküloz periferik eklemlerden başka vertebrayı da tutar. Başlangıçta lokal ağrı ve hassasiyet, sonra soğuk apse gelişimi ve doku hasarına neden olur.

OLİGO-POLİARTRİTLER

Hastanın az sayıda (1-4) eklemi tutulmuş ise *oligo*, çok sayıda (4'den çok) eklemi tutulmuşsa *poli* artriti var demektir.

Oligo-poliartritler sürelerine göre ***akut*** veya ***kronik***, seyirlerine göre de ***geçici, tekrarlayıcı*** veya ***devamlı*** olabilirler. Bu yüzden hastanın anamnezi alınırken seyri ile ilgili özelliklerin iyi ortaya konması gerekir. Oligo-poliartritlerin akut ***geçici*** tipleri postinfeksiyöz artritler ile reaktif artritlerdir. Akut krizlerle ***tekrarlayan*** kronik oligo-poliartritlerin en önemlileri ise ailevi Akdeniz ateşi ile kristal artritlerdir. Devamlı oligo-poliartritlerin prototipi ise romatoid artrittir. Bundan başka, başta psoriatik artrit olmak üzere diğer seronegatif artritler, sistemik lupus eritematozus, gut, Behçet hastalığı ve sarkoidoz da kronik poliartrit yapabilen diğer önemli hastalıklardır.

AKUT OLİGO-POLİARTRİTLER

Akut Eklem Romatizması

A grubu β hemolitik streptokokların yaptığı boğaz infeksiyonundan sonra gelişen postinfeksiyöz artritlerin en önemlisidir. Ancak bu hastalıkta sadece

eklemler tutulmadığı, başta kalp, merkez sinir sistemi, deri ve derialtı dokularında lezyon meydana geldiği ve sistemik semptomlar da ortaya çıktığı için sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Bu hastalığın ***akut romatizmal ateş***, ***akut ateşli romatizma*** gibi çeşitli isimleri vardır. Hastalığın strepkoklarla ilişkisi kesin olduğundan ***"streptokoksik romatizma"*** son yıllarda kullanılmaya başlanan ve hastalığı belirleyen en doğru isimdir. Ancak hâlâ diğer isimler yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hastalık 5-15 yaşlar arasındaki çocuklarda sıktır. Her iki cinste sıklığı eşittir. 15 yaşından büyüklerde ve erişkinlerde hastalanma olasılığı azalır. Yaşlılarda ise çok nadirdir. Hastalığın sosyoekonomik düzeyi düşük çevrelerde ve kalabalık ortamlarda sıklığı yüksektir. Bu hastalık gelişmiş ülkelerde çok seyrek görülmektedir.

Hastaların çoğunda akut eklem romatizması belirtileri ortaya çıkmadan 2-3 hafta önce geçirmiş oldukları akut tonsilit veya farenjit hikâyesi vardır. Bu tonsilit geçtikten 2-3 hafta sonra hastalığın ilk belirtileri olan ateş ve eklem şikayetleri aniden ortaya çıkar. Ateş 2-3 gün veya daha uzun sürebilir. Bu dönemde halsizlik, bitkinlik ve terleme vardır. Bazen çocuklarda karın ağrısı ile başlayabilir. Bu tabloda defans ve lökositoz da olduğu için akut batın sendromu sanılabilir. Ancak bu tablo sık gelişmez.

Artrit: Hastalığın en sık görülen ve gürültülü bulgusudur. Vakaların 2/3'ünde artrit vardır. Bazı vakalarda eklem tutulumu sadece artralji şeklinde kendini belli eder. Artrit çoğunlukla ani başlar. Şiddetli ağrı, sıcaklık artışı kızarıklık ve ileri derecede hareket kısıtlanması vardır. En şiddetli akut artrit tiplerinden biridir. En çok tutulan eklemler, dizler ve ayak bilekleridir. Bunlardan başka dirsek, el bileği, omuz ve kalça da tutulabilir. Artrit çoğunlukla tek eklemden başlar, birkaç gün sonra ilk eklemdeki artritte hafifleme başlarken diğer ekleme geçer. Böylece kısa sürede birbiri ardından birkaç eklemde akut artrit gelişebilir. Yani artritin *gezici* bir karakteri vardır. Eklemde sinovyal sıvı artmıştır, periartiküler ödem vardır. Sinovyal hipertrofi gelişmez ve artrit 2-4. haftada kendiliğinden iyileşir ve sekel bırakmaz, çok nadiren kronikleşebilir.

16 yaşından büyük olanlarda ve erişkinlerde eklem tutulumu daha çok oligoartikülerdir. Hastanın yaşı küçüldükçe poliartrit görülür.

Kardit: Kalp akut eklem romatizmasında tutulan en önemli organdır. Endokard (valvüller üzerinde), myokard ve perikard tutulabilir. Bunlar tek tek tutulabildiği gibi 2'si birlikte veya hepsi birden de tutulabilir. Kardit hiç bir iz bırakmadan düzelebilirse de kalp kapaklarını, özellikle mitral ve aort kapaklarını, nadiren de triküspid endokardını tutar. Endokardit nedbe doku oluşturarak iyileşir ve sonunda kapağın büzüşmesine bağlı yetersizlik ve darlık ortaya çıkar. Tutulan kapaklarda hem darlık, hem de yetersizlik bulguları birlikte olabilir. Myokardit eğer sekel bırakarak iyileşmişse kalp yetersizliğinin

en önemli sebebidir. Karditte ileti sistemi de tutulabilir. Başlangıçta düzelebilen, sonra ise kalıcı ritm ve ileti bozuklukları oluşabilir. Perikardit genellikle fibrinlidir. Sürtünme sesi duyulur. Bazen sıvı da toplanır. Hastanın yaşı ne kadar küçükse kardit gelişme ihtimali o kadar fazladır. Erişkinlerde ise kalp tutulumu ihtimali azalır.

Kore (Sydenham koresi): Akut eklem romatizmasının major belirtilerinden biridir. Kore minor de denir. Beyin tutulumuna bağlıdır. İnfeksiyondan ortalama 6-8 ay sonra, yani oldukça geç ortaya çıkar. Hastalığın tüm belirtileri kaybolduktan sonra da başlayabilir. Hastalığın kore ile başlaması da mümkündür. Çocukta vücutta, kol ve bacaklarda istemsiz hareketler ortaya çıkar. beceriksizleşir. yüzde "tik"e benzer amaçsız ve kontrolsüz hareketler, kasılmalar ve mimikler dikkati çeker. Bunlar uykuda kaybolur. Kore minor 2-3 ayda kendiliğinden sekelsiz düzelebilir. Kız çocuklarında ve 8-14 yaş arasında daha sıktır. Vakaların 1/10 unda görülür.

Deri altı nodülleri: Hastaların % 15 inde romatoid nodüle benzeyen, küçük, ağrısız ve çok sayıda nodül meydana gelebilir. Ekstansör yüzlerde, saçlı deride, vertebra üzerinde ve patella kenarlarında bulunur. Çok defa karditle birliktedir.

Eritema marginatum: Bu da major belirtilerdendir. Deriden kabarık olmayan. ortası soluk. kenarları dantela şeklinde pembemsi, gövdede, kol ve bacakların gövdeye yakın kısımlarında ve vücut sıcakken belirgin olan döküntülerdir. Bunlar da kendiliğinden kaybolur. Seyrek olarak ortaya çıkan bir bulgudur.

Akut eklem romatizmasına özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Eritrosit sedimantasyon hızı yükselir. Lökositoz ve polinükleoz vardır. Akut faz ürünlerinden CRP ve fibrinojen de yükselir. Boğaz kültüründe β hemolitik streptokoklar üretilebilir.

Streptokok infeksiyonu geçirenlerde çeşitli antikorlar meydana gelir. Bunlar, antistreptolizin O (ASO). antistreptokinaz (ASK). antihyaluronidaz (AH) ve anidesoksiribonukleaz-B (ADRN-B) dir. Bunların pozitif olması sadece geçirilmiş streptokok infeksiyonunu gösterir. Bunlar içinde en yaygın kullanılan ASO'dur. Genellikle infeksiyon geçtikten 1-2 hafta sonra yükselmeye başlar, 4-5 haftada en yüksek değerine ulaşır. Aylarca yüksek kalır ve 6 aydan sonra yavaş yavaş düşmeye başlar. Streptokok infeksiyonu geçirenlerin % 10-15'inde ASO yükselmeyebilir. ASO yükselenlerin ise küçük bir kısmında hastalık gelişir. Hastalık gelişenlerin %85 inde ASO pozitiftir. Sadece ASO değerlerinin yüksek olmasına bakarak akut eklem romatizması tanısı konamaz. Her ASO değeri yüksek olanda da mutlaka akut eklem romatizması gelişmez.

Akut eklem romatizması kalp tutulumu yoksa ve kore gelişmemişse 1-3 ay arasında kendiliğinden düzelir ve iz bırakmaz. Akut eklem romatizması geçiren bir kimsede yeni geçirilecek bir streptokok infeksiyondan sonra has-

talığın tekrarlama olasılığı vardır. Bu yüzden bu kimselerin koruyucu tedaviye alınması gerekir.

Tanıda klasik Jones kriterlerinden yararlanılır. Kardit, artrit, kore, eritema marginatum ve derialtı nodülleri major kriterlerdir. Ateş, sedimantasyon hızının yüksek olması, CRP'nin yüksek oluşu, lökositoz ve EKG'de PR aralığının uzaması, artralji ve geçirilmiş boğaz infeksiyonu, akut eklem romatizmasının minor kriterleri oluşturur. Tanı koyabilmek için 2 major kriter veya 1 major 2 de minör kriterin bulunmasından yararlanılır.

Ayırıcı tanıda akut poliartiküler başlangıçlı romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, reaktif artritler, Still hastalığı ve ailevi Akdeniz ateşi ilk düşünülmesi gereken hastalıklardır.

Poststreptokokal Reaktif Artrit

Akut eklem romatizmasının inkomplet bir tipi *poststreptokokal reaktif artrit* (PSRA)dır. Bu hastalık çocuklar ve genç erişkinler ile 6. dekandın üstündeki yaşlılarda gelişir. Artrit, A grubu veya nadiren G grubu stereptokokların yaptığı bir farenjitten sonra ortaya çıkar. Bu tablonun akut eklem romatizmasından farkı klasik deri altı nodülleri ile kardiyak ve nörolojik bulguların meydana gelmemesidir. Vakaların çoğunda oligopoliartrit vardır ancak dolaşıcı karakterde değildir. Ayrıca ateş, miyalji, aşırı yorgunluk ve serozit gibi sistemik belirtiler ortaya çıkabilir.

Hastaların çoğunda geçirilmiş bir strepkoksik farenjiti gösteren ASO ve DNaseB titreleri yüksek bulunur.

Bu klinik tablo genellikle kendiliğinden düzelir. Ancak hastaların uzun takiplerinde nadiren kardit gelişebileceği gösterilmiştir. Vakaların %50-60'ında artrit sekel bırakmadan düzelir ancak 1/3'ünde tekrarlayan artrit veya artralji devam edebilir. Bu klinik tablo akut eklem romatizmasından farklı olarak salisilat veya diğer steroid olmayan antiinfalamatuar ilaçlara iyi cevap vermez.

Postinfeksiyöz Oligo-poliartritler

Bazı bakteriyel ve viral infeksiyonlar başladıktan veya çok defa geçtikten sonra akut, nonsüpüratif, steril inflamatuvar bir artrit gelişebilir. Genellikle infeksiyondan 1-4 hafta sonra artrit ortaya çıkar. Bu, sıklıkla oligoartiküler olup daha çok alt ekstremite eklemlerini tutar ve asimetriktir. Bu artrit hafif veya orta şiddette olup genellikle 2-6 haftada kendiliğinden düzelir ve sekel bırakmaz. Bu tip artritler çok nadiren kronikleşebilirler.

Hasta eklemlerde sinovyal zarda inflamatuvar özellikler vardır. Ancak süpüratif değildir, hiç bir canlı mikroorganizmayı direkt göstermek veya üretmek mümkün değildir. Son yıllarda sinovyal doku veya sıvıda bazı bakteri antijenleri gösterilebilmiştir.

Viral infeksiyonların seyrinde veya infeksiyon geçtikten sonra poliartrit gelişebilirse de bu artritler hafiftir ve birkaç haftada kendiliğinden ve sekel

bırakmadan düzelir. Bu viral infeksiyonlar kızamıkçık, kabakulak, influenza, viral hepatitler, parvovirus B19, sitomegalovirus ve HIV infeksiyonlarıdır. Döküntülü viral hastalıklarda artrit daha da hafiftir veya sadece artralji olabilir. Viral hastalıklarıda artrit prodrom döneminde (B hepatit), hastalık sırasında (kızamıkçık, kabakulak, infeksiyöz mononükleoz, vd) veya infeksiyon geçtikten sonra (kızamıkçık) ortaya çıkabilir. Kızamıkçık ve B hepatitinde daha çok ellerin küçük eklemleri; kabakulak, suçiçeği ve B hepatitinde ise diz gibi büyük eklemler tutulabilir. Bazen kızamıkçık aşısından sonra, özellikle erişkinlerde poliartrit gelişebilir.

Bakteri infeksiyonlarından sonra da artrit gelişebilir. Özellikle streptokok, stafilokok, gonokok ve meningokok infeksiyonlarından sonra postinfektif poliartrit ortaya çıkabilir. Bunların en önemlisi A grubu β hemolitik streptokokların yaptığı boğaz infeksiyonundan sonra gelişen akut eklem romatizmasıdır. Kızılda akut septik monoartrit gelişebilirse de kızıl geçtikten 1-2 hafta sonra veya daha geç dönemlerde post infektif poliartrit ortaya çıkabilir. Meningokok infeksiyonunda da sistemik bulgular başladıktan 7-10 gün sonra steril bir poliartrit başlayabilir. Bu da kısa sürer ve sekel bırakmadan düzelir. Gonokok septisemisi sırasında septik artrit meydana gelirse de 1-2 hafta sonra steril bir poliartrit gelişebilir. Bu gonokoksemi sırasında gelişen artrit septik artritten daha hafiftir ve buna çok defa tenosinovit eklenir. Ayrıca ateş ve gonorenin tipik bulguları da saptanır. Bu belirtiler tedavi edilmese de 3-4 ayda düzelebilir. Stafilokokus aureus'un yaptığı toksik şok artriti, sifilizin 2. döneminde büyük eklemleri tutan artrit, Lyme hastalığının artriti, tüberkülozdaki Poncet artriti de benzer özellikler gösterir. Ayrıca giardia ve strongiloides gibi bağırsak paraziti olanlarda da oligo-poliartrit gelişebilir.

Reiter Sendromu

Reiter sendromu, postinfeksiyöz artritlerin özel bir tipi olan "reaktif artritlerin" en önemli örneğidir. Reaktif artritler "seronegatif artritler" grubunda da yer aldığından Reiter sendromu aynı zamanda seronegatif artritlerden biridir.

Reiter sendromu bağırsak mukozasının *shigella*, *salmonella*, *yersinia* ve *campylobacter* infeksiyonlarından sonra (postdizanterik) veya ürogenital mukozanın *Clamydia* ve *Ureaplasma urealyticum* infeksiyonlarından sonra (postvenereal) gelişen üretrit, konjonktivit ve artritin eşlik ettiği bir hastalık tablosudur. Son yıllarda AIDS'li hastalarda da Reiter sendorumunun geliştiği gözlenmiştir.

Üretrit ve dizanteri geçirenlerin % 1-3'ünde Reiter sendromu gelişebilir. Daha çok genç erişkinlerde görülür. Çocuk ve yaşlılarda seyrektir.

Endemik (postvenereal) vakaların çoğu erkektir. Epidemik (postdizanterik) vakalarda ise kadın, erkek oranı eşittir.

Reiter sendromu gelişen hastaların % 65-90'ında HLA-B27 antijeninin pozitif oluşu hastalığın genetik yatkınlığı olanlarda daha kolay geliştiğini

göstermektedir. Çeşitli mikroorganizmalar özelilkle genetik yatkınlığı olanlarda tetikleyici olarak immunolojik mekanizmalar aracılığıyla hastalığı başlatmaktadır.

Reiter sendromu dizanteri tipi bir diyare veya cinsel iliskiden sonra ortaya çıkan nongonokoksik bir üretitten 2-4 hafta sonra başlar. Başlangıçtaki infeksiyonlar bazen çok hafif olabilir, hatta hasta fark etmeyebilir. Hastalığın semptomları üretritten sonra konjonktivit ve artrit veya dizanteriden sonra ortaya çıkan üretrit, konjonktivit ve artrittir. Konjonktivit çok hafif olabilir, hatta gözden kaçabilir. Üretrit, dizüri ve mukopürülan bir akıntı ile ortaya çıktığı gibi hasta tarafından fark edilemeyecek kadar hafif de olabilir. Özellikle kadınlarda genital akıntı nedeniyle üretrit kolay dikkati çekmez.

Artrit hastalığın ilk belirtilerinden 2-4 hafta sonra ortaya çıkar. Akut inflamatuvar bir oligopoliartrittir. Daha çok alt ekstremitenin diz, ayak bileği, ayak parmakları ve kalça eklemlerini tutar. Çoğunlukla asimetriktir. Zamanla ilk tutulan eklemlere diğerleri eklenir ve üst ekstremite eklemleri de hastalanabilir. Artrit bazen çok şiddetli olabilir, hastanın basması, yürümesi hatta kıpırdaması olanaksızıdr. Bu nedenle septik artrit veya kristal artritleri ile karıştırılabilir. Bazen de romatoid artriti taklit eder.

Reiter sendromunda sakroiliak eklemler ile vertebralar da tutulabilir. Bunlara bağlı olarak bel ağrısı ve hareket kısıtlanması ortaya çıkar. Entezopati Reiter sendromunun diğer önemli bulgularındandır. Entezlerde ağrı ve şişlikle kendini gösterir. Bazen şiş olmadan sadece ağrı vardır. En sık görülen entozopati topukta Aşil tendonu ve planter fasyanın yapışma yerlerindeki entezitlerdir. Bunun sonucunda topuk ağrısı ortaya çıkar. Hasta yere basmakta ve yürümekte çok zorluk çeker. Diğer entezitler ayak başparmağı ve parmaklarda baktilit (sosis parmak), simfisis pubis, iskiyon ve anterolateral kostalardır. Diğer semptomlardan ateş, özellikle hastalığın başlangıcında ortaya çıkar. Reiter sendromunda bulantı, zayıflama, sabah tutukluğu gibi diğer sistemik semptomlar da görülebilir. Ayrıca kalp blokları, aortit, amiloidoz, merkezî sinir sistemi tutulumu ve serozit nadir görülen diğer sistemik bulgulardır. Reiter sendromunda sedimantasyon hızı yükselir. CRP özellikle hastalık aktivitesiyle iliskili olarak yüksektir. Diğer bulgular trombositoz, lökositoz ve anemidir. Bazı hastalarda *clamidia* ve *yersinia* infeksiyonlarının serolojik olarak gösterilmesi mümkün olabilir. Sinovyal sıvı sterildir ve inflamatuvar karakterlidir. Radyolojik olarak entezopatiye ait erozyonlar ve yeni kemik oluşumları ile sakroiliak eklemlerde ve vertebralarda ankilozan spondilite benzer değişiklikler saptanabilir.

TEKRARLAYAN KRONİK OLİGO-POLİARTRİT

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)

Ailevi Akdeniz atesi ("Familial Mediterranean Fever", FMF), tekrarlayan

ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve artrit krizleri ile seyreden bir hastalıktır. Başta Türkiye ve İsrail olmak üzere en çok Akdeniz ülkelerinde görülür. Kalıtımın önemli rolü olan hastalık doğumdan sonraki aylardan itibaren başlayabilir. Vakaların % 80'inde ise hastalığın başlangıç yaşı 10-12'dir. Vakaların %50'sinde eklem şikâyetleri vardır. Bunlar artralji ve periferik artrittir. Periferik artrit akut başlar, çok kez mono veya oligoartiküler bir tutulum olabilir. En çok diz ve ayak bileklerinde şiddetli ağrı, şiş ve hareket güçlüğü ile kızarıklık vardır. Akut artrit hecmeleri çoğu kez ateş, karın ve göğüs ağrıları ile aynı zamanda değil, bilâkis bağlantısız bir biçimde ayrı olarak görülür. Ateş karın ve/veya göğüs ağrısı birkaç günde kendiliğinden düzeldiği halde artrit daha uzun süre devam eder. Hatta artrit geçtikten sonra sadece eklem ağrısı birkaç hafta daha devam edebilir. Artrit yorulma ile kolayca başlayabilir. Bu hastalarda yine yorulma ile ortaya çıkan baldır miyoziti de önemli bir özelliktir. Ailevi Akdeniz ateşi diğer semptomlar olmadan sadece artrit hecmeleri ile seyredebilir. Bu hastalıktaki artrit sekel bırakmaz ve kendiliğinden düzelir. Ancak bazı vakalarda kronikleşebilir. Bazı hastalarda vertebra ve sakroiliak eklemde primer ankilozan spondilite benzeyen bir tutulum olabilir.

Ailevi Akdeniz ateşinde ayrıca deride, özellikle eklemler çevresinde erizipele benzer bir döküntü veya Henoch-Schönlein tipi deri döküntüleri de bulunabilir. Ailevi Akdeniz ateşi sekonder amiloidoz geliştiren en önemli hastalıktır.

Bu hastalığın spesifik bir laboratuvar tesu yoktur. Kriz dönemlerinde sedimantasyon hızı yükselir. Lökositoz ve fibrinojen yükselmesi saptanır. Bu bulgular çok defa krizden sonra normale döner. Böbrek amiloidozu gelişmişse böbrek yetersizliğine ait bulgular ve idrar bulguları ön plâna çıkar.

Ülkemizde özellikle çocuklarda birkaç hafta veya birkaç ay ara ile tekrarlayan akut mono-oligoartrit hecmelerinde ilk düşünülmesi gereken hastalık ailevi Akdeniz ateşi olmalıdır. Ayırıcı tanıda akut eklem romatizması önemlidir. Ancak anamnez dikkatli alındığında çok defa artritten ayrı ateş ve karın ağrısı krizlerinin de olduğu ve artritin de daha önce birkaç defa veya birçok kez tekrarlamış olduğu öğrenilebilir. Akut eklem romatizmasındaki artrit, streptokok profilaksisi yapılmayanlarda, ancak infeksiyon geçirildikten sonra tekrarlayabilir, yoksa ailevi Akdeniz ateşinde olduğu gibi birkaç hafta veya birkaç ay ara ile kendiliğinden tekrarlamaz.

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı 1937 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Hastalıkları hocası Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış ve dünyaya tanıtılmıştır. Önceleri ağızda aft ve dış genital organlarda tekrarlayan ülserler ve gözde iridoksiklitden oluşan üçlü belirti kompleksi olarak tanıtılan bu hastalıkta, daha sonraki yıllarda deri, damarlar, eklemler, sinir sistemi, kalp, akciğerler, gastrointestinal sistem, böbrekler ve diğer organları da tutabildiği gösterilmiştir.

Behçet hastalığında *oral aft* hemen her hastada bulunan hastalığın ilk belirtisidir. Ancak seyrek olarak, aft ortaya çıkmadan önce diğer belirtiler görülebilir. Bu aftlar değişik sayıdadır, tekrarlar ve birkaç gün ile birkaç haftada kendiliğinden düzelir. Genital ülserler, erkeklerde hemen daima skrotumda, kadınlarda ise labiyumlardadır. Nadiren perianal bölge ve perinede de görülür. Genital ülserler daha seyrektir, sayıca azdır ve nedbe bırakarak iyileşir. *Eklem tutulumu* Behçet hastalığında vakaların yarısından çoğunda vardır. Eklem tutulumu sadece artralji şeklinde olabildiği gibi artrit olarak da ortaya çıkabilir. Behçet hastalığında periferik artrit daha çok ani başlayan, bir veya birkaç eklemi tutan bir akut artrit tablosudur. En çok diz, ayak bilekleri, el bilekleri ve dirsek eklemleri tutulur. Ağrı, kızarıklık, şiş ve hareket güçlüğü vardır. Bir iki hafta veya ayda düzelir. Seyrek olarak daha uzun da sürebilir ve zaman zaman tekrarlayabilir. Artrit genelde deformiteye neden olmaz. Behçet hastalığında seyrek olarak sakroiliitis ve ankilozan spondilit de gelişebilir. *Deride* eritema nodozuma benzer lezyonlar, papilopüstüler lezyonlar ile palpabl purpura ile seyreden lökositoklastik vaskülit saptanabilir. *Gözde* hem ön segment, hem de arka segment ve retina birlikte tutulabilir. *Damar tutulumu*: Her çapta arter ve venin tutulması mümkündür. Venöz tutulumun en önemli lezyonu tromboflebittir. Bu bulgu yüzeysel ve derin venalarda oluşabilir. Arter tutulumu ise anevrizma oluşumuna neden olur. *Merkezi sinir sisteminde* piramidal ve serebellar yakınma ve bulgular saptanır. Ayrıca meningeal irritasyon ve kafaiçi basınç artışı ortaya çıkabilir. Akciğerde fibrozis, anevrizma oluşumu ve hemoptizi; gastrointestinal sistemde karın ağrısı, kanlı diare, ileoçekal ülserasyonlar saptanabilir. Tekrarlayan epididimit, orşit, ateş ve lenfadenopati, diğer önemli sistemik bulgularıdır.

Hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. HLA antijenlerinden HLA-B51 ve HLA-B5 pozitif olarak bulunabilir. Diğer önemli bir bulgu *paterji testinin* pozitif olmasıdır. Bu olay derinin nonspesifik bir hiperreaktivitesidir. Hastanın önkol derisine steril bir iğne batırıldıktan 48 saat sonra papül veya püstül oluşur. Bu testin sıklığı % 50-70 arasında değişmektedir. Behçet hastalığı nüks ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Türkiye'de sistemik hastalıkların ayırıcı tanısında mutlaka tartışılmalıdır.

Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE), romatizmal hastalıkların "diffüz bağ dokusu hastalıkları (kollajen hastalıkları)" grubunda yer alır. SLE etyolojisi belli olmayan, patogenezinde çeşitli immunolojik bozuklukların, özellikle oto-immunitenin önemli rolü olan bağ dokusunun yaygın kronik iltihabi bir hastalığıdır.

Bu hastalık kadınlarda daha sıktır (K/E = 8-13/1). Orta yaşlı kadınlarda sıklığı en yüksektir. Yaşlılarda ve çocuklarda erkek oranı artar.

SLE'nin patogenezinde genetik (HLA DR2 HLA DR3 sıklığının yüksek oluşu, monozigot ikizlerde birlikteliğin fazla oluşu) *çevresel* (bazı viral infeksiyonlar, ultraviyole) *ve immunolojik* (hücresel, hümoral immunite, immünoregülasyonda bozukluk) faktörlerin rolü vardır. Bunların SLE'ye yatkınlığı olan kimselerde birlikte etki ederek hastalığın ortaya çıkmasına neden olduğu varsayılmaktadır.

Klinik Özellikler

Genel semptomlar: Yorgunluk, bitkinlik, zayıflama şikâyetleri, özellikle başlangıç döneminde hastaların hemen hepsinde vardır.

Eklem tutulumu: SLE de eklem tutulumuna ait semptom ve bulguların hastalığın en sık ve en erken görülen klinik belirtilerinin başında gelir. Vakaların % 90-95'inde artrit ve artralji saptanır. Eklem tutulumu çok defa sistemik bulguların ortaya çıkmasından aylar önce başlar. Artrit genellikle poliartiküler, gerici, simetrik ve tekrarlayıcıdır. Daha çok el, el bilekleri, dizler, dirsekler ve daha seyrek olarak da alt ekstremiteyi tutar. Artritin şişlik ve ısı artışı gibi objektif bulgularının hafif olmasına karşılık eklem ağrısı daha şiddetlidir. SLE artritinin en önemli özelliği kemikte erozyon ve deformite yapmamasıdır. Artrit çoğunlukla hafif veya orta derecede aktiftir. ancak zaman zaman ağrının şiddetlenmesi ile alevlenmeler yapar. Bazı hastalarda tendon, ligament ve kapsülde gevşemeler ve kopmalara bağlı deformiteler gelişir. Tenosinovitler gelişebilir. Ayrıca kortikosteroid tedaviye de bağlı olarak normal fonksiyon sırasında ani bir ağrı ile tendon rüptürü olabilir.

SLE'de tek eklemde gelişen akut artrit septik artriti düşündürmelidir. Aseptik kemik nekrozları (femur başı, humerus başı) eklem ağrısı şeklinde kendini belli eder. Miyozite bağlı kas ağrıları ve kas gücünde azalma da görülebilir.

Diğer Sistemik Bulgular

Deri bulguları: SLE vakalarının çoğunda çeşitli deri lezyonları saptanır. Akut raş, subakut deri lupusu, diskoid lupus, lupusa özgü olanlardır. Akut lezyonların en önemlisi yüzde ortaya çıkan "kelebek şeklindeki aş"tır. Bunlardan başka lupusa özgü olmayan ürtiker, purpura, deri ülserleri, gangren) diğer lezyonlarda ortaya çıkabilir. Alopesi (saç dökülmesi), özellikle aktif dönemlerde, önemli bir bulgudur. *Güneş duyarlılığı*: SLE hastalarının uzun süre güneş gören bölgelerinde lezyonlar şiddetlenir, fenalık hissi ve bitkinlik hissedilir. SLE'li hastaların güneşten (ultraviyoleden) korunması tedavinin en temel ilkesidir.

Solunum sistemi: Bu hastalıkta lupus pnömonisi, (akut, kronik) lupus plöriti, büzüşen akciğer sendromu ve pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Plevra ve akciğer tutulumu tek başına veya birlikte olabilir.

Dolaşım sistemi: Perikardit en sık görülen lezyondur. Miyokardit daha seyrektir. Endokardit sadece ekokardiyografi ile gösterilebilen valvül kalınlaşmasından, nonbakteriyel verüköz endokardite (Libman-Sacks), hatta kapak değişimi gerektiren valvül fonksiyon bozukluğuna kadar değişik derecelerde olabilir. Bu zeminde akut ve subakut bakteriyel endokardit ve hatta her 3 tabakanın tutulduğu pankardit gelişebilir. Koroner damarlar tutulabilir.

Böbrek tutulumu: SLE'de böbrek tutulumu minimal değişiklikler gösterebildiği gibi membranöz glomerulonefrit, membranoproliferatif glomerulonefrit ve diffüz proliferatif glomerulonefit gelişebilir. Bunlar içinde diffüz proliferatif glomerulonefrit en ciddi olanıdır ve prognozu olumsuz etkiler. İdrarda proteinüri ve silindirüri saptanır. Nefrotik sendrom gelişebilir. Geç dönemde böbrek yetersizliği ortaya çıkar.

Sinir sistemi'nin her bölgesi hastalanabilir. Epilepsi, kore, organik beyin sendromu, inme ortaya çıkabilir. Serebellum, medulla spinalis ve periferik sinir tutulumuna ait semptomlar saptanır. Ayrıca psikoz gelişebilir.

Gastrointestinal sisteme ait karın ağrısı (peritonit, mezenter vaskülit), hepatomegali, splenomegali saptanabilir.

Gözde de hastalığa (konjonktivit, episklerit) ve tedaviye (antimalaryal, kortikosteroid) bağlı bulgular ortaya çıkar.

Laboratuar Bulguları

Anemi (normokrom, normositer veya otoimmun hemolitik anemi), lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni gelişebilir. Eritrosit sedimantasyon hızı artmıştır. SLE'nin serolojik göstergeleri olan antinükleer antikor (ANA) ve LE hücresi pozitiftir. ANA'ların içinde anti-ds (çift sarmalı) DNA ile anti-Sm (düz kas antikoru), SLE için spesifiktir. Tanıda çok önemi olan bu bulgulardan başka romatoid faktör, sifiliz testleri, antikardiyolipin antikorları ile diğer çeşitli otoantikorlar da saptanabilir. Serum kompleman (C_3, C_4) değerleri hastalığın aktif dönemlerinde düşük, inaktif dönemlerinde ise normal sınırlardadır. Elektroforezde hipergamma-globulinemi saptanır. İdrarda proteinüri, hematüri, lökositüri ve silendrüri görülür.

BUN ve kreatinin değerleri yükselebilir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Hastalık sinsi veya ani ve gürültülü bir şekilde başlayabilir. Klinik belirtl ve bulguları tipik olan vakalarda laboratuvar bulguları da kullanılarak tanı kolaylıkla konabilir. Tipik olmayan, hafif ve az belirtisi olanlar ve laboratuvar bulguları yok veya yetersiz olan vakalarda tanı güçtür.

İlâç Lupusu

Bazı ilâçlar idyopatik lupusa benzer bir hastalığa neden olabilirler. Bu ilâçların en önemlileri hidralazin, epilepsi ilâçları, metildopa, reserpin, bazı

antibiyotikler, bazı aritmi ilâçları (prokainamid, kinidin, praktolol), antitiroid ilâçlarıdır. Başka çok sayıda ilâcın da bu hastalığa neden olabileceği ileri sürülmektedir. Bu tablonun SLE'den en önemli farkı ilâç kesilince hastalık çok defa düzelir, böbrek ve sinir sistemi tutulması çok seyrektir ve immunolojik spesifik bulgular çok defa negatiftir.

KRONİK POLİARTRİTLER

Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) periferik eklemleri tutan ve sistemik özellikleri de olan, kronik, progresif, iltihabî bir romatizmadır. Romatoid artrit erişkinlerde görülen hastalığın ismidir. Çocuklarda görülen artritin farklı özellikleri olduğundan buna ***juvenil kronik artrit*** veya ***juvenil romatoid artrit*** denmektedir.

Etyolojisi belli değildir. Bu güne kadar etyopatogenezde rol oynadığı kabul edilen faktörler, infeksiyonlar, genetik özellikler, immun sistem bozuklukları, cinsiyet, endokrin faktörler, travma ve çevre faktörleridir.

RA in prevalansı % 1dir. Sıklığı ise %0.1-0.6 arasında değişmektedir. Her yaşta görülürse de en çok 20-50 arasında ortaya çıkar. Kadınlarda 3-4 kat daha fazla görülür.

RA çok defa sinsi başlar ve yavaş gidişlidir. Genellikle iştahsızlık, halsizlik, zayıflama olabilir. Nadiren akut olarak başlayabilir. RA, poli, oligo veya monoartritle başlayabilir. Poliartiküler başlangıç yavaş ve sinsidir. Oligoartiküler tipte ise daha çok hecmeler dikkati çeker ve zamanla bu da poliartiküler tipe dönüşür. Monoartiküler başlangıç tanıda en zor karar verilebilen şekildir. Bunlardan başka tenosinovit, bursit, karpal tünel sendromu, tetik parmak gibi yumuşak doku lezyonları ön planda olabilir. Bunlardan başka hastalık sistemik şikâyet ve bulgularla da başlayabilir. Ateş, plörezi, perikardit, lenfadenomegali, splenomegali en önemli bulgulardır.

Eklem Bulguları

RA da özellikle periferik eklemler ile ekleme yakın yumuşak dokular ön planda tutulur. Eklemlerde en önemli bulgular sabah tutukluğu, şişlik, sıcaklık artışı, krepitasyon, hareket kısıtlanması ve deformitelerdir. Eklem tutulumunun en belirgin özelliği simetrik oluşudur. RA'de hem hastalığın başlangıcında, hem de hastalık süresince en çok tutulan eklemler el bileği, metakarpofalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemler, ayak bilekleri, metatarsofalangeal eklemler, diz, dirsek ve omuz eklemleri ile temporomandibuler eklemlerdir. Elin distal interfalangeal eklemleri ise çok nadir tutulabilir. Hastalık süresinde el bileğinde ulnanın stiloid çıkıntısının subluksasyonu, proksimal interfalangeal eklemlerde fusiform şişlik, metakarpofalangeal ek-

lemlerde fleksiyon deformitesi, ulnar deviasyon, el parmaklarında kuğu boynu ve *"boutonnière"* (ilik düğme) deformitesi meydana gelebilir. Ayaklarda tüm eklemler tutulabilir. Başparmakta halluks valgus, ayak parmaklarında çekiç parmak deformiteleri, pes planus, ayak parmaklarında lateral deviasyon ve transvers kavis çökmesi en önemli bulgulardır. Dizde şişlik, fleksiyon deformitesi, genu varum, genu valgum, eklem stabilitesinde bozukluk, omuzda tüm hareketlerin ağrılı kısıtlanması, dirsekte fleksiyon deformitesi ve hareketlerin ağrılı kısıtlanması ortaya çıkar. Vertebra tutulumu seyrektir. Ancak servikal vertebraların sinovyal yapılardan zengin olan 1. ve 2. vertebra bölgesi tutulabilir ve bunun sonucunda atlanto-aksiyal subluksasyon gelişebilir. RA da genel olarak hareket kısıtlanması fibröz ankiloza kadar gidebilir. Kemik ankiloz nadiren gelişir.

Eklem Dışı Bulgular

Deri ve derialtı dokusunda genel bir atrofi, deride ekleme yakın hiperpigmentasyon saptanabilir. *Derialtı nodülleri* RA'in en önemli bulgusudur. Basınç altındaki yerlerde (dirsek) kemiğe yapışık çesitli büyüklükte nodüllerdir. RA'nun tanı kriterlerden biridir ve vakaların % 10-15inde bulunur. Genellikle bu hastalarda IgM romatoid faktör pozitiftir ve RA'nun sistemik özelliklerinin ortaya çıkabileceğinin, daha ağır ve erozif bir artrit gelişeceğinin göstergesi gibi kabul edilebilir. Tendon ve tendon kılıfları ile, bursalar RA'da tutulan en önemli eklem dışı yapılardır. Tendon kılıfları ve bursaların iç yüzü eklem sinovyasına benzer bir yapı ile döşeli olduğu için eklem gibi şişerler ve sıvı artar. Tendon kılıfları el ve ayak bileklerinde yer alır. Elde avuç ve el sırtı ile, el parmaklarının fleksor yüzlerinde bu yapılara ait şiş, krepitasyon, hareket kısıtlanması, nodül oluşumu (tetik parmak) ve tenosinovite bağlı tendon kopmaları sonunda ortaya çıkan "düşük parmak" gibi bulgular saptanır. El bileğinin fleksör tenosinovitine bağlı olan karpal tüneldeki nervus medianusun sıkışması sonucu *karpal tünel sendromu* gelişebilir ve ilk 3 parmakta duyu kusuru ve vazomotor bozukluklar meydana gelir.

Bursaların en önemlileri olekranon ve popliteal bursalardır. Dizde gastroknemius semimembraöz bursanın tutulması, diz arkasında Baker kisti denen bir şişlik seklinde kendini belli eder. Bunun yırtılması ile içindeki sıvının baldır kaslar arasına yayılması ile tromboflebite benzer bir tablo ortaya çıkar. Kaslarda, özellikle hasta eklemlere yakın olanlarında atrofi (interossöz, vd), ilâçlara bağlı (steroid, klorokin) miyopatiler gelişebilir. Kemik dokusunda osteoporoz, eklemde kistik değişiklikler, kemik destrüksiyonu (artritis mutilans) görülebilir.

Diğer Sistemler

Akciğerlerde plörezi, romatoid nodül oluşumu, diffüz interstisyel fibrozis, pülmoner hipertansiyon, kalpte perikardit, damar sisteminde vaskülit, Raynaud fenomeni, deri ve tırnak lezyonları, deri ülserleri ve gangrenler görüle-

bilir. Vaskülitli vakalarda çok daha romatoid faktör titreleri yüksek ve C_3 düşüktür. Gözde episklerit, sklerit, üveit (juvenil RA'te), bant keratopatisi, Sjögren sendromu ve ilâçlara (klorokin, kortikosteroid) bağlı göz lezyonları meydana gelebilir. Sinir sisteminde ise periferik nöropati, servikal lezyonlara bağlı bulgular dikkati çekebilir. Bunlardan başka lenfadenomegali, hepatomegali ve splenomegali gelişebilir. Böbrek tutulumunda karakteristik bir bulgu olmamasına rağmen interstisyel fibroz ve kronik piyelonefrit meydana gelebilir. RA'da nefrotik sendrom, ilâçlara bağlı (altın, penisilamin) olarak ortaya çıktığı gibi asıl en önemli nedeni sekonder amiloidozun gelişmesidir.

Laboratuvar Bulguları

RA'da spesifik olmayan çeşitli bulgular saptanır. Normokrom, normositer anemi, lökositoz, trombositoz, lökopeni, trombopeni (Felty sendromu, ilâçlar vd) görülebilir. Sedimantasyon hızı hastalık aktivitesi ile artar. Diğer akut faz ürünlerinden CRP, fibrinojen ve haptoglobin de yüksek değerlerde bulunabilir. Protein elektroforezinde α_2 globulin, geç dönemlerde de gamaglobulin artar. Romatoid faktör erişkin RA'da %70-75 pozitif bulunabilir. Bu romatoid faktör lateks veya diğer duyarlaştırılmış partiküllerle kullanılan ve gösterilen IgM romatoid faktördür. Romatoid faktör değerleri inaktif dönemde, kortikosteroid ve temel tedavi sırasında azalabilir. Romatoid faktör genellikle ağır gidişli ve sistemik özelliği olan veya olabilecek vakaların bir göstergesi gibi kabul edilmektedir. Antinükleer antikor (ANA), vakaların % 15-20'sinde pozitif olabilir. RANA- anti perinukleer faktör, antikeratin antikorları diğer belli başlı otoantikorlardır.

Sinovyal sıvıda lökosit sayısı 5-50 bin arasındadır, nötrofiller hâkimdir, romatoid faktör pozitif olabilir, müsin pıhtı testi de bozuktur.

Radyolojik bulguların başlıcaları yumuşak doku şişliği, periartiküler osteoporoz, periostit, eklem aralığında daralma, erozyonlar, psödokistler, eklem düzeyinde düzensizlik, subluksasyonlar, deformiteler, dejeneratif değişiklikler ile destrüktif değişiklikler ve ankilozlaşmadır. Radyolojik değişiklikler genellikle 1 yılda ortaya çıkar.

RA'da tanı koymak için *"RA sınıflandırma kriterleri"* kullanılmaktadır. Bu kriterler: sabah tutukluğu (en az 1 saat), en az üç eklemde artrit, el eklemlerinde artrit, simetrik artrit, romatoid nodül, serumda romatoid faktörün bulunması ve radyolojik değişiklikler. RA tanısı için bu 7 kriterden dördünün bulunması yeterlidir. Kriterlerde yer alan artritin en az 6 haftadan beri devam etmesi gerekmektedir. Eklem değerlendirmesinde de el distal interfalangeal eklemleri, ayak proksimal ve distal interfalangeal eklemleri, omuz ve kalçalar dışındaki periferik eklemler dikkate alınmaktadır.

RA'nın doğal seyrinde vakaların çok az bir kısmında hastalık 1-2 krizden sonra tamamen düzelir. Subklinik, hafif seyirli veya intermitant vakalar da olabilir. RA'lı vakaların uzun süreli izlenmelerinde 1/5inde sekel bırakmadan

uzun bir düzelme dönemi vardır. 1/4ü hafif sekel bırakan bir düzelme gösterir. Vakaların yaklaşık yarısı deformiteler geliştirerek devamlı bir aktivite gösterir. Bu tip hastalarda dalgalı bir seyir vardır. Yani zaman zaman şikâyetler ve bulgular azalır artar. Kalan % 10 ise tedaviye rağmen tam bir sakatlığa doğru gider.

Juvenil Romatoid Artrit (JRA)

Çocukluk çağının en önemli kronik iltihabi romatizmal hastalığıdır. Hastalığın 16 yaşından önce başlaması gerekmektedir. Kız çocuklarında erkek çocuklardan 2 kat daha fazladır. Juvenil romatoid artrit en çok 1-3 ve 8-12 yaşlar arasında başlar.

Juvenil romatoid artritin 3 tipi vardır.

1 – Sistemik (ateş, zayıflama, iç organ tutulmasının ön plancla olduğu tip) %20

2 – Poliartiküler %30

3 – Posi (oligo) artiküler tip %50.

Hastalık bu şekillerden biri ile ya sinsi bir şekilde veya aniden başlayabilir. Başlangıçta en çok tutulan eklemler, dizler ve ayak bilekleridir. Erişkinlerin aksine el eklemleri daha az, temporomandibular eklemler ve servikal vertebralar daha fazla tutulur. Temporomandibüler eklemin tutulması sonucu mandibula hipoplazik kalır ve *mikrognatya* denen deformite oluşur. Eklemlerin tutulması, gelişmeyi engelleyebileceği için boy kısalıklarına neden olur. Eklem tutulmasının diğer özellikleri erişkindekine benzer.

Eklem dışı belirtiler ise ateş, terleme, halsizlik, zayıflama, deri döküntüsü (romatoid raş) ve tenosinovittir. Derialtı nodülleri erişkine göre daha seyrektir. Lenfadenomegali, splenomegali ve hepatomegali erişkinden sıktır. Perikardit gelişebilir. Daha çok kız çocuklarında uveit ortaya çıkar. Bu nedenle ilk yıllarda en az 6 ayda bir göz muayenesi yapılmalıdır. Juvenil romatoid artritte de sekonder amiloidoz gelişebilir.

Laboratuvar bulguları içinde sedimantasyon hızının yüksek olması ve lökositoz sık olarak saptanır. Romatoid faktör vakaların %20-30unda pozitiftir. Radyolojik değerlendirme çocukta oldukça zordur. Hastalığın erken bulguları erişkindeki kadar kolay değerlendirilemez. Servikal vertebra ve sakroiliyak eklem tutulması erişkinden sıktır. Bazı eklemlerde ankiloz gelişebilir.

Çocukta JRA tanısı koymak için de tanı kriterlerinden yararlanılır. Bunun için: 1 – Hastalığın 16 yaşından önce başlaması, 2 – En az 3 ay süren bir artrit olması, 3 – Üç başlangıç tipinden birine uyması (oligoartiküler, poliartiküler, sistemik ateş, döküntü, organomegali, perikardit), 4 – Artrit yapan diğer hastalıkların ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir.

Seronegatif Artritler

Psoriatik artrit, Reiter sendromu, iltihabî bağırsak hastalıkları (kolitis ül-

seroza, Crohn hastalığı, Whipple hastalığı)na bağlı artritler ve ankilozan spondilit "seronegatif artritler" grubunu oluştururlar. Bunlar ortak romatolojik özellikleri olan hastalıklardır. "Seronegatiflik" bu ortak özelliklerden sadece biri olup romatoid faktörün negatif oluşunu ifade eder. Periferik artriti, vertebra ve sakroiliak eklemlerin tutulması, entezopati, tenosinovit, romatoid nodül olmaması, göz tutulumu ve HLA-B27 sıklığının belirgin olarak yüksek bulunuşu diğer ortak özelliklerdir. Bu hastalıklar aynı zamanda "spondilit yapan hastalıklar" grubunu da oluştururlar.

Psoriatik Artrit

Psoriasis, papüloskuamöz, nedbe bırakmayan bir deri hastalığıdır. Püstüler, diffüz, eritrodermal ve generalize eksfolyatif dermatit tiplerinde olabilir. Saçlı deri, göğüs, göbek çevresi, perianal bölge ve ekstansor yüzlerde lokalizedir. Tırnaklarda da tipik değişiklikler yapar. Bunlar enine çizgilenme, matlaşma, zımba ile delinmiş gibi ufak çukurcuklar, onikolizis, subungual hiperkeratoz'dur. Tırnaktaki çukurcukların sayısının 20 civarında oluşu psoriasisi düşündürmelidir, 60'ın üzerinde ise psoriasis olduğunu gösterir.

Psoriasis, seronegatif tipte bir artritle birlik ise buna "psoriatik artrit" denir. Psoriatik artrit, inflamatuvar bir eklem hastalığıdır, ancak bu artritin diğer seronegatif artritlerden bazı farklılıkları vardır. Psoriasisin toplumdaki sıklığı %1-2 dir. Psoriasisli hastaların poliartrit sıklığı %7'dir. Seronegatif tipte poliartriti olan hastalardan %20'sinde psoriasis vardır.

Bu hastalık ençok 2-3 cü dekadlarda ortaya çıkar. Artrit ise daha geç dönemde görülür. Çocuklarda da 9-12 yaşlar arasında görülür. Kadın-erkek oranı hemen hemen eşittir.

Psoriatik artritin 5 klinik tipi vardır.

1 – Tipik distal interfelangeal eklem (DIF) tutulumu: Diğer eklem bulguları olmadan sadece DIFte artrit vardır. Vakaların %8-16'sında görülen bir tiptir. Bunlarda tipik tırnak lezyonları da saptanır.

2 – Artritis mutilans: Falanks ve metatarsların osteolizine bağlıdır. Vakaların %5'inde vardır. En çok ellerde görülür, eller adeta küçülür. Vakaların çoğunda sakroiliitis de saptanır.

3 – Simetrik poliartrit: Romatoid artrite çok benzeyen bir klinik tablodur. En çok görülen tip budur. Bu hastalarda DİF, PIF, MKF, MTF, kalça ve diz eklemleri tutulur. Bu tip, romatoid artritten, psorialık döküntülerin oluşu, romatoid faktörün negatifliği, sakroiliitis ve tipik radyolojik bulgular ile ayrılır.

4 – Oligoartiküler: Burada asimetrik bir tutulum vardır. DIF, PIF, MKF, MTF, kalça ve dizler tutulur. En tipik budur. MKF ve PIF veya MTF ve PIF eklemlerinde tutulum ve fleksor varsa "sosis parmak" oluşur. Vakaların %15-30'unda bir tipte artrit vardır.

5 – *Aksiyal tutulum:* Sakroiliitis ve spondilit, psoriatik artritteki diğer önemli eklem tutulumlarıdır. Vertebra lezyonları nadiren başlangıç semptomu olabilir. Periferik eklem tutulumundan yıllar sonra aşikâr semptom vermeye başlar. Psoriatik spondilit asimetriktir ve vertebrada da atipik sindesmofitler oluşur. Bunlar kabadır ve vertebrada yer yer gruplaşırlar. Sakroiliitis olmadan da sadece sindesmofit oluşabilir. Psoriatik sakroiliitisde de HLA-B27 sıklığı yüksektir.

Psoriasis, klasik olarak artrit ortaya çıkmadan yıllar önce vardır veya artritle birlikte ortaya çıkar. Seyrek olarak ise artrit psöriasisten önce başlayabilir.

Psoriasisin psoriatik artritte özel bir paterni yoktur. Eğer psosiatik artrit semptomları varsa psoriasisin tipik yerleşim yerleride dikkatle aranmalıdır. Psoriasis ile artrit arasında her zaman lezyonların şiddeti bakımından bir paralellik yoktur. Yani deri lezyonu ne kadar yaygın ise artrit o kadar ağır değildir.

Psoriatik artritte sistemik bulgular pek yoktur. Mitral kapak prolapsusu gibi göz lezyonları, aort yetersizliği saptanabilir. Vakaların %30'unda konjonktivit, iritis, episklerit veya keratokonjonktivitis sikka saptanabilir. İritisi olanlarda sakroiliitis'de saptanabilir ve HLB-B27 pozitiftir.

Radyografilerdeki bulgular romatoid artrite benzer. Lezyonların asimetrik oluşu, artiküler osteoporoz olmayışı, DIF tutulumu ve terminal falanjların osteolizisi ile asimetrik sakroiliitis ve sindesmofitler başlıca bulgulardır.

Enteropatik artritler

Bazı bağırsak hastalıklarının seyrinde çeşitli romatizmal semptomlar ortaya çıkar. Bu hastalıklar iltihabi bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Whipple hastalığı), çoliak hastalığı, enterojenik reaktif artritler ve incebağırsak "bypass" ameliyatlarından sonra ortaya çıkan artritlerdir. Bunlara "enteropatik artritler" de denmektedir. Bunlardan iltihabî bağırsak hastalıklarındaki artrit aynı zamanda seronegatif artritler grubunda da yer alır.

İltihabî bağırsak hastalıkları: Artrit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığındaki en önemli bağırsak dışı bulgudur. Her iki hastalıktaki sıklığı % 2-20 arasında değişir. Periferik artrit asimetrik ve oligoartikülerdir. Küçük ve büyük eklemleri tutulabilirse de en çok alt ekstremite eklemlerinden diz, ayak bilekleri, üst ekstremite de dirsek ve el bileğini tutar. Kalça ve omuz eklemleri daha çok ankilozan spondilit ile birlikte ise tutulur. Artrit genellikle dolaşıcıdır. 1-2 ayda düzelir, ancak tekrarlar. Bazı hastalarda ise kronikleşebilir. Özellikle ülseratif kolitte bağırsak semptomlarının alevlenmesi sırasında eklem semptomları da artar. Kolonun cerrahi olarak çıkarılmasından sonra eklem semptomları da düzelir. Aşil tendonu ve plantar fasyanın entezili ortaya çıkabilir.

İltihabi bağırsak hastalıklarında aksiyal tutulum sıklığı % 5-12 arasında değişir. Daha çok erkeklerde ortaya çıkar. Klinik ve radyolojik bulgular idyopatik ankilozan spondilitten farklı değildir. Aksiyal tutulma bağırsak hastalığından önce başlayabilir. Ankilozan spondilitli hastalarda iltihabi bağırsak hastalığı sıklığı %4 tür. Ancak subklinik vakalarda dikkatle araştırılırsa bu sıklık %60'a kadar çıkmaktadır.

Artritten başka akut anterior üveit en önemli klinik bulgulardandır. Bu hastalarda HLA-B27 pozitifliği ve aksiyal tutulum birlikte bulunabilir. Ayrıca eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum gibi deri bulguları da ortaya çıkabilir.

İltihabi bağırsak hastalıklarında aksiyal tutulumu olanlarda HLA-B27 antijeni pozitif olarak bulunabilir. Ancak bu pozitiflik idyopatik ankilozan spondilitteki kadar belirgin değildir. Vakaların ancak %40-60 ında HLA-B27 pozitiftir.

Whipple hastalığı kronik, sistemik bir hastalıktır. Hemen tüm eklemler tutulabilir. Diyare, zayıflama, ateş ve artrit en önemli bulgularıdır. Vakaların % 80'inde periferik artrit vardır. Artrit bağırsak semptomlarının alevlenmesiyle ilişkili değildir. Whipple hastalığında ortaya çıkan artrit poliartiküler ve simetriktir. Aksiyal tutulum % 8-20 oranındadır. HLA-B27 ile ilişki çok kesin olmamakla birlikte, yaklaşık % 30 civarında saptanabilmektedir.

Diğer bağırsak hastalıkları: Çöliak hastalığında artritin dağılımı değişkendir. Lomber vertebra, kalça eklemleri, dizler, ayaklar ve omuzlar, dirsekler ve elbilekleri en sık tutulan eklemlerdir. Periferik artrit çoğunlukla simetriktir. Bazı hastalarda asimetrik sakroiliitis saptanabilirse de aksiyal tutulum yoktur. HLA-B27 de pozitif değildir.

Enterojenik reaktif artritler çeşitli gastrointestinal mikroorganizmların başlattığı artritlerdir. Bu mikroorganizmalara "artritojenik gastrointestinal patojenler" denir. *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* ve *Campylobacterlerin* bazı suşları bu grubu oluşturur. Artrit diyareden bir iki hafta sonra ortaya çıkar. Ancak gastrointestinal semptomlar her zaman asikâr olmayabilir. Bu yüzden tanı her zaman kolay değildir. Artrit 3-4 ay kadar sürer. Mono-oligoartiküler asimetriktir ve daha çok alt eksremite eklemlerini tutar. Vakaların üçte birinde artrit zaman zaman tekrarlar ve % 5-20'sinde ise kronikleşir. Tekrarlayan ve kronikleşmiş vakalarda sakroiliitis saptanabilir. Entezit ve daktilit gelişebilir. HLA-B27 sıklığı % 60-80 arasındadır.

İncebağırsak, özellikle jejunoileal bypass ameliyatlarından sonra vakaların % 5-25'inde artrit gelişir. Bu artrit ortalama 3-4 yıl sonra ortaya çıkar. Periferik eklemlerde simetrik poliartrit saptanır. Bu artrit deformite yapmaz. En çok dizler, el bilekleri, metakarpofalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemler tutulur. Ayrıca aksiyal tutulum ve tenosinovit saptanabilir.

Romatizmal hastalıkların içinde en sık görülenidir. Toplumdaki sıklığı erişkinlerde %30 civarındadır. Otopsilerde 40 yaşın üstünde vakaların %90'ında varlığı gösterilmiştir. 50 yaşın altındaki kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülmesine karşın 50 yaş üstünde kadınlarda daha sıktır ve şiddetlidir. Kadınlarda el ve ayak parmakları, diz ve omurga, erkeklerde ise kalça ve lomber vertebralar daha çok tutulur.

Klinik Bulgular: OA'nın en önemli semptomu ağrıdır. Ağrı genellikle tutulan eklemde duyulur. OA'da ağrı ile radyolojik bulgular arasında her zaman bir ilişki yoktur. Yani radyolojik olarak ağır OA'sı olan bir hastada ağrı görülmezken hafif OA'sı olan bir hastanın ağrıları çok şiddetli olabilir. OA'nın ağrısı hareketle artar ve istiharatte azalır. Hastalık ilerledikçe ufak hareketlerde bile ağrı olabilir. OA'da ağrıyı etkileyen çeşitli faktörler vardır. Ağrıdan kadınlar daha çok yakınır. OA'lı hastaların bir kısımında fibromiyalji de bulunduğundan hem ağrı daha yaygın ve şiddetlidir, hem de tedaviye iyi yanıt vermez.

OA'da ağrıdan başka görülen klinik bulgular, sabah tutukluluğu, eklemde krepitasyon, eklem hareketlerinde kısıtlanma, bazen eklemde sıvı artışı (minimal), hafif şişlik, eklem irileşmesi ve deformitelerdir.

Osteoartrozda tüm eklemler tutulsa da en çok, ağırlık taşıyan ve çok kullanılan eklemler hastalanır. Hastalık kalça veya diz gibi büyük eklemlerden başlar. Vertebra eklemleri, el ve ayak eklemleri de tutulan diğer eklemlerdir. Osteoartrozun 2 tipi vardır: 1- Primer osteoartroz, 2- Sekonder osteoartroz. Sebebi belli olmayan OA'a primer veya idyopatik; herhangi bir nedene bağlı olarak gelişene de sekonder OA denir. Primer OA'da genelde birkaç eklem birden hastalanır. Bu tip OA çoğunlukla kalıtımla geçer ve kadınlada daha sıktır. Sekonder O.A'da genellikle tek eklemi tutan ve hastalığın oluşmasında belirgin yatkınlık yapan bir veya birkaç neden vardır.

Primer osteoartrozda en sık görülen eklem tutulması elde distal interfalanjeal (DIF) eklemlerdeki Heberder nodülleridir. Proksimal interfalanjeal (PIF) eklemde Bouchard nodülleri meydana gelir. Çoğunlukla hafif ağrılıdırlar. Bazen kızarıklık ve hafif şiş meydana gelebilir. Sık görülen diğer bir bulgu da elin başparmak kökünde karpometakarpal eklemin tutulmasına bağlı ağrı ve hareket kısıtlanmasıdır. Dizde ağrı hareketle artar. Tutukluk istirahatten sonra olur. Diz eklemi aniden kilitlenip hareket edemez. Hafif sıvı toplanabilir.

Daha sonra ligamentler gevşer, hareket kısıtlılığı ve kontraktür gelişir ve ileri dönemlerde genu varum veya genu valgum deformiteleri ortaya çıkar.

Kalça tutulumu erkeklerde daha sıktır. Çoğunlukla tek kalçayı tutar. Vakaların çoğunda kalıtsal veya gelişme bozukluğuna bağlı sekonder olarak ortaya çıkar. Ağrı kasıkta veya uyluk ön yüzünde hissedilir. Yürürken topallanır, otunup kalkarken zorlanır.

OA tanısında özel bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ancak rutin kan ve idrar tetkiklerinden ayırıcı tanıda yararlanılır. Sekonder OA'da primer hastalığa bağlı biyokimyasal bulgular saptanabilir.

Klinik bulgularla birlikte radyolojik bulgular OA tanısı koydurur. Erken dönemlerde radyolojik bulgular normal olabilir. OA'da gelisen başlıca radyolojik bulgular eklem aralığının daralması (eklem kıkırdağının kaybına bağlı), osteofitler, supkondral skleroz ve kemik kistleridir. OA'nın diğer önemli özelliği osteoporoz'un olmaması ve ankiloz gelişmemesidir. Son yıllarda manyetik rezonans görüntülemesi ile kıkırdakta meydana gelen erken değişiklikler saptanabilmektedir.

BÖLGESEL AĞRILAR

Ağrı nedeniyle hekime başvuran hastalar ağrıyı çok defa "omuz ağrısı", "bel ağrısı" veya "kol ağrısı" olarak bölgesel ifade ederler. Bu nedenle ağrının bölgesel özelliklerinin ve hastalıklarla ilişkilerinin çok iyi bilinmesi gerekir.

BOYUN AĞRISI

Yaşam süresinde en çok duyulan ağrılardan biri boyun ağrısıdır. Boyun ağrılarının nedeni her zaman kesin olarak belirlenemez. Ancak vertebralar, intervertebral diskler, medulla spinalis, sinir kökleri ve sinirler, damarlar, bağlar, kaslar ve tendonlarda meydana gelen çeşitli değişikliklerin çoğu boyun ağrısına neden olur. Bu nedenle basit ağrılar dışında boyun ağrısı karmaşık bir semptomdur. Boyun ağrısına *servikalji* denir. Bu ağrı çok defa enseden yukarıya oksipital bölgeye yayılır. Eazen de omuza veya sırta vurabilir. Eğer ağrı kola doğru yayılıyorsa *servikal brakialji* adını alır.

Boyun ağrısı 2 ana nedenden kaynaklanmaktadır. (Tablo X-3).

Boyunda ağrı yapan hastalıklar oluş nedenlerine göre 4'e ayrılır.

1 – Spondiloz

Servikal vertebra eklemlerinin osteoartrozu ile intervertebral diskin dejenerasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan nörolojik bozuklukları kapsayan bir sendromdur. Bu sendromun en önemli bulguları servikal sinirlerin kök basıları (radikülopati), medulla spinalis basıları (myelopati) ve vertebro-baziler yetersizlik sendromudur.

Servikal sinir köklerine bası: Servikal vertebra eklemlerinin (unkovertebral eklemler, vd.) osteoartrozu ve disk dejenerasyonuna bağlı olarak osteofitler gelisir. Bunlar intervertebral foraminaları daraltarak oradan geçen

Ankilozan spondilit (AS)

Özellikle vertebra eklemleri ve sakroiliak eklemler ile, daha seyrek olarak da bazı periferik (özellikle omuz ve koksofemoral) eklemleri tutan iltihabî bir romatizmadır.

Bu hastalığa çeşitli isimler verilmiştir. Bunların başlıcaları Marie-Strumpel-Behterew hastalığı ve spondilitis ankilopoetikadır. Bu hastalık önceleri romatoid artritin bir tipi olarak kabul edilmiş ve romatoid spondilit de denmiştir.

Erkeklerde kadınlardan 3-4 kat daha fazladır. En çok 15-30 yaşları arasında başlarsa da çocuklukta da görülebilir. Bu nedenle 16 yaşından önce görülenlere "juvenil spondilit" denmektedir. Sıklığı binde 0-5.4 arasında değişebilmektedir. Kadınlarda hastalık daha yavaş ve hafif seyreder. Ankilozan spondilitin yavaş ve ilerleyici bir gidişi vardır.

Ankilozan spondilitin kesin nedeni belli değildir. Ancak kalıtım önemli rol oynamaktadır. Doku grubu antijenlerinden HLA-B27 primer spondilitli hastaların %90-95'inde pozitiftir. HLA-B27 antijeni olan herkeste ankilozan spondilit gelişemeyeceği gibi. tüm ankilozan spondilitlerde de bu antijen pozitif olmayabilir. Ankilozan spondilitli vakaların %5-10'unda bu antijen yoktur. HLA B27'nin pozitif oluşu kişilerde hastalığa yatkınlık yaratmaktadır.

Ankilozan spondilitte inflamasyon, fibrozis, yeni kemik oluşumu ve bunun sonunda gelişen ankiloz bu romatizmayı diğer inflamatuvar romatizmalardan ayıran en önemli özelliklerdir.

Ankilozan spondilit primer veya sekonder olarak iki gruba ayrılır. Psoriatik artrit, Reiter sendromu. iltihabî bağırsak hastalıklarına bağlı artrit, Behçet hastalığı ve ailevi Akdeniz ateşine bağlı olarak gelişen ankilozan spondilit "sekonder" grubu oluşturur. Eğer bu hastalıklar yoksa o zaman "primer" veya "idyopatik" ankilozan spondilit denir.

Hastalık sakroiliak eklemlerden başlar. Daha sonra intervertebral apofizer eklemler tutulur. Ankilozan spondilit genellikle bilateral semptomatlk sakroiliitisi tanımlayan bir isimdir. Ankilozan spondilitteki diğer önemli lezyonlar ise entezitisdir.

Ankilozan spondilit genellikle sinsi başlar. Bu yüzden hastalığın ne zaman başladığı kesin belirlenemeyebilir. İlk şikâyetler bel ağrısı, kalçaların arkasında siyatik ağrısına benzeyen ağrı ile diz, kalça, ayak bileği, topuk altı ve arkasında ağrı ve bazen şiş olabilir. Bel ağrısı inflamatuvar karakterdedir. Ağrı gece yarısından sonra artar ve sabaha yakın saatlerde şiddetlenir. Bu yüzden hasta sabahları bel ağrısı ile kalkar. Ayrıca hareket kısıtlanması ve sabah tutukluğu da vardır ve bu yüzden sabah saatlerinde güçlükle hareket edebilir. Öğleye doğru yavaş yavaş hareketleri rahatlar. Bel ağrısı hem öne hem de yanlara fleksiyonda artar. Öksürmekle şiddeti değişmez. Ağrıya sırt ve göğüs ağrıları eklenir. Eğer boyun da tutulursa boyun ağrısı ve boyun ha-

reketlerinde kısıtlanma ortaya çıkar. Bazen belirli bir ağrı olmadan öne eğilmede, bağdaş kurmada güçlük dikkati çeker. Hastalık önemli bir şikâyete neden olmadan sinsi olarak ilerleyebilir. Hastalık ilerledikçe hareket azalır ve zamanla tipik postür gelişir. Baş öne doğru uzanır, sırt kamburlaşır, belde lordoz kaybolmuştur Bazı hastalarda, baş önde olduğu için ağırlık merkezini kompanse etmek üzere dizlerine hafif fleksiyon yaptırır. Bu hastalarda göğüs solunumu azalmış, abdominal solunum artmıştır.

Ankilozan spondilitte diğer sistemlerde de lezyonlar meydana gelebilir. Gözde tekrarlayan üveit, akut interstisyel akciğer fibrozu, kavite oluşumu (bazen hemoptizi), solunum kısıtlanmasına bağlı restriktif akciğer hastalığı, aort yetersizliği ve atriyoventriküler ileti bozuklukları bulunabilir.

Hastanın muayenesinde vertebra hareketlerinin tüm yönlere kısıtlanmış olduğu saptanır. Eğer hastalık erken dönemde ve hafif şekillerde ise kısıtlanma daha az belirgindir. Üst ve alt Schober testi kısıtlı bulunur. Bu kısıtlanma altta 4 cm den, üstte 3 cm den azsa bu test pozitif kabul edilir. Oksiput duvar aralığı artmıştır. Göğüs ekspansiyonu azalmış veya kaybolmuştur. Elyer aralığı artar. Sakroiliak eklem muayenesinde kompresyon ve Mennel testleri pozitiftir.

Ankilozan spondilitte özel bir laboratuvar bulgusu yoktur. Bazı hastalarda eritrosit sedimantasyon hızı yüksek bulunabilir. Eğer idrarda proteinüri saptanırsa sekonder amiloidoz gelişmiş olabileceği düşünülmelidir. En önemli laboratuvar bulgusu HLA-B27 antijeninin pozitif olmasıdır.

Tanıda radyolojik incelemenin önemli yeri vardır. Pelvisin suprabupik çekilen grafilerinde sakroiliak eklemin değerlendirilmesi önem taşır. Başlangıçta sakroiliak eklem genişlemiştir. Daha sonra eklem kenarlarında düzensizlik, skleroz, eklem aralığında daralma ve aralığın kapanması saptanır. Diğer önemli radyolojik bulgular; vertebraların kareleşmesi, apofizer eklemlerde skleroz ve kapanma, sindesmofid oluşumu, entezitislerin sonucunda gelişen topuk dikeni, ligament kalsifikasyonlarıdır.

Radyografiler erken dönemlerde normal olabilir. Bazen komputerize tomografi veya kemik sintigrafisi ile sakroiliitis gösterilebilir.

Ankilozan spondilit saptanan bir hastada diğer spondilartropatilerin olup olmadığı araştırılmalı, hastalığın primer mi yoksa sekonder mi olduğu belirlenmeye çalışılmalıdır.

Osteoartroz (OA)

Osteoartroz, sinovyal eklemlerin eklem kıkırdağının harabiyeti ve eklem kenarlarında yeni kemik oluşumları ile karakterize olan dejeneratif bir eklem hastalığıdır.

Halk arasında kireçlenme adıyla bilinen bu hastalığa artroz, osteoartrit, osteoartroz gibi isimler verilir.

Tablo X-3. Boyun Ağrısı Nedenleri

I – Servikal yapılardaki bozukluklar ve hastalıklar.
- A – Servikal vertebra ile ilgili nedenler
  - 1 – Disk hastalıkları
  - 2 – Spondiloz
  - 3 – Intervertebral eklemlerde kayma
  - 4 – Vertebrada kırık ve çıkıklar
  - 5 – Inflamatuvar hastalıklar (romatoid artrit, ankilozan spondilit)
  - 6 – İnfeksiyonlar (tüberküloz, bruselloz, vd.)
- B – Medulla spinalis ile ilgili olanlar.
  - 1 – Tümörler
  - 2 – Sirengomiyeli
  - 3 – Sinir kökünü saran zarın sertleşmesi

II – Servikal vertebra dışı nedenler
- 1 – Sinir kökü hastalıkları (Zona zoster, akciğer üst lobundaki tümör basısı)
- 2 – Servikal sinirlere bası (*"Torasik outlet"* sendromu, servikal kosta, skalenus antikus kasının basısı veya düşük omuz nedeniyle sinir sıkışması, adenomegali veya tömürün yaptığı bası)
- 3 – Omuz bölgesindeki hastalıklar.
- 4 – İç organlardan yayılan ağrılar (kalp ve koroner damar hastalıklarında, akciğer tümörleri ve iltihaplarında, diyafram, safrakesesi, pankreas ve özofagus hastalıklarında).
- 5 – Boyun çevresindeki kaslarda fibrozit, fibromiyalji.
- 6 – Nedeni belli olmayan ani boyun tutulmaları.

sinir kökleri üzerine baskı yaparlar. Kök basısı tek taraflı veya çift taraflı olabilir. Kronik radikülopatiye neden olur.

Kök basısı hangi seviyede ise o kökten çıkan sinirlerin dermatomlarında ağrı, duyu değişiklikleri, kas spazmı, kas atrofisi ve reflekslerde azalma veya refleks kaybı saptanır.

Servikal 2. sinirin (Arnold siniri) arka dalına osteofitlerin bası yapması sonunda ensenin üst kısmında ve oksipital bölgede ağrı ve bu bölgeden yayılan baş ağrıları ortaya çıkar. Bunlara *oksipital nevralji* denir. Bu ağrı başlangıçta seyrek olarak ortaya çıkarsa da sonraları devamlı bir hal alabilir ve oksipital bölgeden kulak arkasına kadar yayılabilir. Sabahları şiddetlidir, sonra azalarak devam eder. Servikal 3 ve 4. sinirlerin arka dallarının basısı ise boyun ve sırta yayılan ağrılara neden olur. Bazen tortikolis gelişebilir.

Servikal 5, 6, 7, 8 ve Dorsal 1'in kökleri *brakial pleksüsü* yapar. Kolda radial, ulnar ve median sinirler bu pleksüsten ayrılır. Boyun ve koldaki ağrı yanında skapula çevresinde de ağrı varsa C_6-C_8 köküne bası var demektir. Eğer skapula çevresinde ağrı yoksa sinir kökünün foramina çıkışında ve arka dalları ayrıldıktan sonra sıkıştığı kabul edilir. 5, 6 ve 7. sinir köklerinde bası varsa boyun ağrısı, göğüs duvarı ve kola yayılır. Ayrıca parestezilerin

ortaya çıkmasına da neden olur. Kolda güçsüzlük de varsa motor kökler de tutulmuştur.

Medulla spinalis basıları (myelopatiler): Medulla spinalis basılarında basının olduğu bölgeyi ilgilendiren seviyede 2. nörona ait kas atrofisi, hissizlik ve ağrı ortaya çıkar. Bu bölgenin altında kalan kol ve bacakta 1. motor nörona ait nörolojik bulgular ve derin duyu bozuklukları bulunur. Ağrısız ve yavaş yavaş gelişen bir yürüme güçlüğü ortaya çıkar. Her iki basıda motor nöron bulguları vardır. El ve ayaklarda uyuşma, ayakta iğnelenme hissi ve kuadriparezi meydana gelebilir. Hareket bozuklukları bacaklarda, duyu bozuklukları ise kollarda daha sıktır. Mesane sfinkter kusurları da görülebilir.

Vertebro-baziler yetersizlik: Baş ağrısı, kulak çınlaması, görme bozuklukları, geçici sağırlık, yutma güçlüğü, ataksi, dizartri (konuşma bozukluğu) gibi belirtiler ortaya çıkar. Osteoartroz ile disk dejenerasyonuna bağlı osteofitlerin damarlara yaptığı bası sonucu vertebro-baziler alanda iskemi oluşur ve bazı nörolojik bulgular ortaya çıkar. Düşme nöbetleri, tek veya iki taraflı kol ve bacak kaslarında atrofi oluşur. Karıncalanma ve his kusuru ortaya çıkar.

2 – Disk hastalıkları

Spondilodissit: Intervertebral diskin iltihabına bu isim verilir. Servikal dissit diğer bölgelerden daha seyrektir. Ancak şiddetli septisemi sırasında görülebilir. Şiddetli lokal ağrı vardır. Boyun hareketsiz iken bile ağrı çok fazladır. Tüberküloza bağlı dissit de gelişebilir. Bunda disk incelir, intervertebral aralık daralır, diske yakın vertebra korpusunda yer yer erimeler saptanır. Vertebra etrafında soğuk abse oluşur.

Spondilodissit, ankilozan spondilitte de görülür.

Servikal disk hernisi: Her yaşta görülebilir. Çoğunlukla ani başlayan bir ağrı ve tutukluk vardır. Başlangıçta ağrı orta şiddette olabilir, zamanla şiddeti artar. İntervertebral diskin akut protrüzyonu veya rüptürüne bağlı olarak diskin bası yaptığı kökün dermatomunda ağrı; innerve ettiği kaslarda zayıflama ve refleks azalması ve kaybı saptanır. Boyun çok tutuktur ve boyun hareketleri kısıtlı ve ağrılıdır. Bazı hareketler kolda ağrıyı ve paresteziyi arttırır. Hastaların çoğu birkaç haftada düzelir. Eğer nörolojik bulgular varsa bunların düzelmesi uzun sürer. Bazı vakalar ise tam düzelmeyebilir.

3 – Travmalar

Boyun tüm omurganın en çok hareket edebilen bölümü olduğundan travmalardan da kolaylıkla etkilenir. Bunun sonunda da vertebralarda kayma ve kırıklar meydana gelebilir. Özellikle trafik kazalarında arkadan çarpmalarda kırık ve dislokasyonlar olabilir. Bu nedenle kaza olur olmaz boyun hemen tesbit edilmelidir. Özellikle trafik kazalarında arkadan çarpma

sonucu başın aniden önce şiddetli fleksiyon ve arkasından ekstansiyon yapmasına bağlı olarak başın öne ve arkaya doğru sarsılmasına "kamçılamaya benzer *(whiplash)* zedelenme" denir. Başın bu ani fleksiyonu ve ekstansiyonuna boyun da eşlik eder. Bu sırada da ligamentler, kaslar ve küçük sinirlerin zedelenmesi sonucunda uzun süren ağrılar ortaya çıkar. Kazadan birkaç gün sonra boyun kaslarında hafif bir spazm ve ağrı ortaya çıkar. Bu şikâyetler aylar hatta yıllarca sürebilir. Travmalardan sonra kırık veya çıkık olmadan da, uzun süren boyun ağrıları olabilir.

4 – Tümörler

Vertebrada çok defa çeşitli tümör metastazları ile multipl miyeloma ait bulguları saptanabilir. Bu hastalarda istirahatte bile devam eden ağrı vardır. Bazen çok şiddetli olabilir. Servikal vertebralarda osteoporoza ait çökme fraktürleri oluşmaz. Bir travma olmadan çökme fraktürü, osteolizi veya pedikülün kaybı varsa tümör metastazı düşünülmelidir.

Servikalji akut veya *kronik* olabilir. *Akut servikalji* genellikle bir neden belirlenemez. Ancak küçük travmalar, ani zorlamalar ve ters hareketler ağrı nedeni olabilir. Eğer spondiloz varsa ağrı daha kolay gelişir. Hasta birden başlayan boyun ağrısından yakınır. Hastalar çoğunlukla sabah boyun ağrısı ile kalkar. Bu, halkın "boyun tutulması" dediği tablodur. Baş bir tarafa doğru hafif eğiktir ve rotasyondadır. Hasta sağa sola bakmak için bütün vücudunu çevirir. Aktif ve pasif tüm hareketler çok ağrılıdır. Bunlar birkaç günde veya haftada ve ciddi bir tedavi görmeden kendiliğinden düzelebilen çok defa basit ağrılardır.

Kronik servikalji özellikle bazı mesleklerde çalışan gençlerde ve servikal osteoartrozu olan orta veya ileri yaştakilerde görülür. Devamlı oturan ve başını hafif eğik olarak tutanlarda, bilgisayarda çalışanlarda, sekreterler ve daktilolarda, kronik ense ve boyun ağrıları olabilir. Oksipital bölgeye, başın arkasına veya skapulaların arasına yayılan bir ağrı vardır. Bu ağrılar kas tonusunun primer veya psikojenik nedenlerle artmasına bağlı olabilir. Yaşlılarda ise servikal spondiloz en önemli nedenidir. Ağrıdan başka başın rotasyonları ile fleksiyon ve ekstansiyonu kısıtlı olabilir. Kronik servikaljide zaman zaman akut alevlenmeler olabilir ve bunlar birkaç haftada düzelir.

BEL AĞRISI

Birinci lomber vertebra (L_1) dan 5. lomber vertebra (L_5)'ya kadar olan omurga bölgesi ile lombo-sakral ($L_5 - S_1$) bölge, sakrum, sakroiliyak eklemler ve sakrum–koksiks bölgesindeki ağrılara *bel ağrısı* denir.

Bel ağrısı encok şikâyet edilen semptomların başında gelir. Hekime başvuran her 4–5 hastadan biri bel ağrısından yakınır. Yaşamları süresince insanların % 75–80'inde bel ağrısı ortaya çıkabilir.

Bel ağrısı, vertebralar, intervertebral diskler, apofizer eklemler, sinir kökleri ile vertebra çevresindeki kaslar ve ligamentlerden kaynaklanabilir. Çok çeşitli nedenlere bağlı olarak bel ağrısı gelişir. Aynı hastada bel ağrısının birkaç nedeni birlikte bulunabildiği gibi, bütün hastalarda her zaman bir neden belirlenmeyebilir. Bu yüzden bu tek semptomun değerlendirilmesi her zaman kolay değildir.

BEL AĞRISININ TİPLERİ

Çeşitli patolojik nedenler 3 tip bel ağrısına neden olur.

Lokal ağrı: Vertebra periostu, anulus fibrozis, paraspinal ligamentler, faset eklemlerin kapsülü, kaslar ve yapışma yerlerindeki duysal sinir uçlarının irritasyonu ile ortaya çıkar. Ağrının şiddeti değişkendir. Devamlı olabilir veya zaman zaman tekrarlayabilir. Pozisyon değiştirmekle, bazı hareketleri yapmakla ve ağırlık kaldırmakla şiddetlenebilir.

Yansıyan ağrı: Bu tip ağrı spinal veya visseral kökenli olabilir. Çeşitli manevralar ve pozisyonlarda lokal ağrı artarken yansıdığı bölgede de ağrı şiddetlenebilir. Ancak radiküler ağrı kadar şiddetli değildir.

Visseral kökenli yansıyan ağrı, derin, iyi lokalize edilemeyen, spinal hareketler ve pozisyon değişikliğinden etkilenmeyen bir ağrıdır.

Radiküler ağrı: Sinir köklerinin gerilme, şişme veya basısı ile ortaya çıkar. Yansıyan ağrıya göre daha sınırlı bir ağrıdır. Alt lomber sinir kökleri etkilenirse alt bacak ve ayaktaki innervasyonlarının en distaline kadar ağrı yayılır. Çeşitli test ve manevralar (bacak germe testi gibi), öksürmek, aksırmak ve ıkınmak, intraspinal basıncı arttırarak ağrıyı şiddetlendirir. Hissizlik, parestezi, refleks azalması, güçsüzlük, duyal his kaybı saptanabilir. Spinal kanalda daralma veya spinal stenoz kauda ekuinaya baskı yapar.

Bel ağrısından yakınan bir hastada ilk olarak dikkatli bir anamnez alınarak ağrının özelliklerinin belirlenmesi gerekir. Bu amaçla çeşitli sorular sorulmalıdır.

Ağrı ne zaman başladı? Böylece akut veya kronik bir bel ağrısı olup olmadığı belirlenmeye çalışılır.

Ağrı ilk defa mı ortaya çıkmış, yoksa zaman zaman tekrarlar mı? Bu soru ile de akut ve kronik bel ağrılarını ayırma amaçlanır.

Ağrının başlangıcı nasıl oldu? Birden mi başladı?

Ağrı istirahatte de var mı, yoksa hareketle mi artıyor? Hareketle ilişki mekanik ve inflamatuvar ağrıyı ayırmada yol gösteren bir özelliktir. Mekanik ağrı çok defa istirahatle azalır veya kaybolur, hareketle artar, inflamatuvar ağrı istirahatte de vardır, hatta artabilir, hareketle kısmen azalır.

Ağrının özellikle ağır kaldırmak veya yanlış bir hareket yaptıktan sonra başlayıp başlamadığı sorulmalıdır.

Bazı hareketler ağrıyı arttırıyor mu? Özellikle öksürmek, aksırmak veya ıkınmanın ağrıyı arttırması mekanik nedenleri düşündürmelidir.

Ağrı yayılıyor mu? Ağrının karın, genital bölge veya bacaklara yayılıp yayılmadığı sorulmalıdır. Böylece ağrının lokal veya yayılan ağrı olup olmadığı belirlenmeye çalışılır.

Nörolojik belirtiler var mı? Sfinkter kusuru, uyuşma, karıncalanma ile diğer duyu kusurları veya motor bozuklukları olup olmadığı sorulmalıdır.

Ağrısı olan hastanın sosyal ve psişik problemi olup olmadığı belirlenmeye çalışılmalıdır.

Hastanın anamnezi alındıktan sonra ayrıntılı bir romatolojik muayene yapılarak saptanan bulgular değerlendirilmelidir. Akut bel ağrısından yakınanlarda çok defa anamnez ve muayene tanı koymada yeterlidir.

Bel ağrısı olan bir hastanın muayenesinde öncelikle postür değerlendirilmelidir. Hasta soyunduktan sonra ayakta dururken arkadan sırt ve bel incelenir. Kifoz, skolyoz ve lomber lordoz değişiklikleri (lordozda artma, düzleşme) olup olmadığı belirlenir. Daha sonra öne, arkaya ve yanlara eğilme ile vertebralarda ve sakroiliyak eklemlerde vurmakla ağrı olup olmadığı araştırılmalıdır. Paravertebral kaslardaki ağrı da önemli bir bulgudur. Dikkatli bir nörolojik muayene ile motor fonksiyonlar (refleksler) ve duyu (derin ve yüzeysel) değerlendirilmelidir.

Klinik muayeneden sonra bel ağrısına neden olan hastalıkların ayırıcı tanısı için laboratuvar incelemeleri yapılır Daha sonra gerekiyorsa radyografi başta olmak üzere, manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir. Kemik sintigrafisi özellikle tümör veya kemik metastazı şüphesi ile incelenen hastalarda uygulanabilir.

Bütün arastırma yöntemlerinin kullanılmasına rağmen her zaman bel ağrısının nedenini kesin olarak belirlenemez. Çünkü tüm hastalıkların laboratuvar yöntemleri veya görüntüleme ile belirlenmesi mümkün değildir.

BEL AĞRISININ NEDENLERİ

Bel ağrısının çok çesitli nedenleri vardır (Tablo X-4).

Mekanik ve/veya Dejeneratif Hastalıklar

Akut Bel Ağrısı

Bel ağrısının en sık görülen şeklidir. Genellikle genç ve orta yaşlı erkekler ani başlayan bir ağrı tarif ederler. Ağrıdan önce çok defa alışık olmadıkları fiziki egzersizler yaptıklarını, yerden öne eğilerek ağırlık kaldırdıklarını veya öne abanarak eğilme şeklinde bir hareketi yaptıklarını söylerler. Ancak hastaların çoğunun hikâyelerinde kusurlu bir hareket yoktur. Ağrı şiddeti değişkendir ve çok defa belin arkasında hissedilir. Ancak sağ veya solda da lo-

kalize olabilir. Bu ağrı sakroiliak eklemler ve kalçaya vurabilir. Vertebra hareketleri ağrıyı arttırır. İstirahatte hastalar rahat eder. Ağrının çok defa sebebi ortaya çıkarılamaz. Ancak kas veya ligamentlerdeki aşırı zorlanmanın neden olabileceği ileri sürülmektedir. Elli yaşın altındaki hastaların % 90'ında bel ağrısının nedeni budur. Akut bel ağrısı olan hastaların pek çoğu hiç bir sekel bırakmadan kendiliğinden iyileşir. Vakaların yaklaşık % 70'i bir ay içinde, %25-30'u da 2-3 ayda düzelir. Ancak %5'inde ağrı daha uzun sürer. Bu nedenle akut bel ağrısı olan hastaların erken dönemde görüntüleme yöntemleri ile incelenmesi gerekli değildir.

Tablo X-4. Bel ağrısının nedenleri

1 – Mekanik ve/veya dejeneratif hastalıklar
- Akut bel ağrısı
- Vertebral disk hastalıkları
  - a – Akut disk hernisi
  - b – Kronik disk dejenerasyonu
- Osteoartroz
- Spinal stenoz
- Spondilolistezis
- Vertebra kırıkları
- Skolyoz
- Diffuz idyopatik iskelet hiperostozu

2 – Inflamatuvar hastalıklar
- Ankilozan spondilit
- Seronegatif artriller
- Psoriatik artrit
- Reiter sendromu
- İltihabî bağırsak hastalıkları

3 – İnfeksiyon hastalıkları
- Osteomiyelit
- Septik diskitis
- Epidural abse

4 – Metabolik ve/veya endokrin hastalıklar
- Osteoporoz
- Osteomalasi
- Hiperparatiroidi
- Cushing hastalığı
- Okronosis
- Akromegali

5 – Neoplastik hastalıklar
- Metastazlar
- Multipl myelom
- Medulla spinalis tümörleri
- Primer kemik tümörleri
- Retroperitoneal tümörler

6 – Paget hastalığı

7 – Diğer nedenler
- Fibromiyalji
- Psikojenik

Lomber İntervertebral Disk Lezyonları

Lomber vertebralar tüm omurganın en çok esneyebilen bölgesidir. Bu esnekliği arttırmak için vertebra dizisi lomber bölgede içe doğru hafif bir kavis yapar. Vertebra korpuslarının üst ve alt yüzeyleri ince bir kıkırdak ile döşelidir. Vertebraların arasında ise *intervertebral disk* denen yapılar vardır. Bunlar vertebranın esnekliğini arttırır ve travmanın etkisini azaltırlar. Diskler hafif oval, yuvarlak yapılar olup iki kısımdır. Dışta *anulus fibrozis*, ortada da *nukleus pulpozus* vardır. Anulus fibrozis sert bir bağ dokusu ile kıkırdaktan yapılmış olup adeta bir çember gibi nukleus pulpozusu sarar. Nukleus pulpozus ise esnek kıvamda özel bir bağ dokusudur. Bu esnek yapı üzerinde ağırlık olmadığı zaman bombeleşir ancak iki vertebranın arasında ovalleşir. Dıştan çember gibi saran anulus fibrozis onu merkezde tutar.

Nukleus pulpozus ağır yük kaldırma, yanlış hareketler veya trafik kazası gibi travmalar sırasında arkaya veya yana doğru kayarak anulus fibrozisi zorlar ve önce içten yırtarak prolabe olur. Bu fıtıklaşmaya lomber disk hernisi veya *bel fıtığı* denir. Eğer nukleus pulpozus vertebra korpuslarının içine doğru girerse *Schmorl nodülleri* oluşur. Anulus fibrozusun dışına taşan nukleus pulpozus önceleri posterior longitudinal ligamenti zorlayarak, daha sonra onu da yırtarak yanlardaki sinir köklerine baskı yapar. Lomber disk hernisinin % 90'ı L_4–L_5 ve L_5–S_1 seviyelerinde olur.

Akut Lomber Disk Hernisi

Akut bel ağrılarının en sık görülen nedenidir. Çok defa ani başlayan, saatler veya günlerce devam eden ve kas spazmı ile birlikte bütün beli kaplayan çok şiddetli bir ağrıdır. Nadiren ağrı sinsi olabilir.

Akut lomber disk hernisi daha çok gençlerde ortaya çıkar. Eğer disk prolapsusu küçükse sadece bel ağrısı vardır. Ağrı tüm beli kaplar veya tek tarafa lokalize olur. Lomber kaslarda spazm olabildiğinden hasta o tarafa doğru eğik durur. Bel ağrısına ek olarak bası yaptığı sinirin innerve ettiği bölgede radiküler tipte bacak ağrısı vardır. Bu çok defa siyatik ağrısıdır, hasta topallar. Radiküler ağrılar de şiddetlidir ve ek olarak nörolojik belirtiler ortaya çıkar. Bu tablo uzun sürerse duysal ve trofik bozukluklar belirir. Aşil refleksi kaybolur. Bel ve bacaktaki ağrı birlikte olabildiği gibi biri diğerinden daha şiddetli olabilir. Hastaların çoğu ayakta, otururken veya yatarken rahat değildirler. Yatarken dizlerini fleksiyon haline getirerek uzanırlarsa daha rahat ederler.

Akut lomber disk hernisi en çok L_4–L_5, L_5–S_1 düzeyinde oluşur. Üst lomber vertebralarda çok seyrek meydana gelir. Akut disk hernisi arka yana doğru oluşmuşsa en çok siyatik sinir ve kauda ekuinayı sıkıştırır. Siyatik ağrısı belden başlar, gluteal bölgenin dış yanına, uyluğun dışına, bacağın dışına, diz altında ön yüze ve ayak sırtı ile ayak başparmağına yayılır. Ayakta başka motor (refleks kaybı) ve duysal bozukluklar da saptanır.

Akut disk hernisi vakasında eğer girişim yapılacaksa görüntüleme ile doğrulanmalıdır. Benzer klinik tablolar spinal kanalda tümör veya kistler, faset eklem lezyonları ve spondilolistesiste görülür.

Lumber Disklerin Dejeneratif Hastalığı

İntervertebral disklerin dejeneratif hastalığına *spondiloz* denir.

Belde çok şiddetli olmayan, devamlı veya zaman zaman ortaya çıkan ağrı vardır. Sürekli olarak ağırlık taşıyan şişman, orta yaşlı insanlarda saptanır. Eğer postür bozukluğu varsa gençlerde de gelişir. Yalnış hareketler, ağır taşıma, yere eğilme gibi uygun olmayan hareketlerden sonra ağrı başlar. Ağrı lokaldir veya gluteal bölgeye yayılır. Hatta bacağa vurabilir. Bazen ağrı sadece belde lokalize olabilir. Diskin dejeneratif hastalığında diskin yapısı bozulur. Hem anulus fibrozis, hem de nukleus pulpozusta dejeneratif değişiklikler oluşur. Disk aralığı daralır. Vertebra korpuslarının kenarında papağan gagası gibi osteofitler oluşur. Spondiloza, vertebranın sinovyal eklemlerinin osteoartozu olan spondilartroz da eklenir. Yani bu iki tablo çoğunlukla birlikte bulunur.

Dejeneratif disk hastalığında lomber postürde de değişiklikler olur. Özellikle şişmanlarda lomber lordoz artar. Bazılarında ise paravertebral kaslarda spazm olduğundan lomber düzleşme görülür. Bu da bir diğer ağrı nedeni olabilir.

Spondilartroz

Vertebraların apofizer eklemlerinin osteoartrozu bel ağrısı nedenlerinden biridir. Spondilartroz çok defa spondilozla birlikte bulunur. Bu hastalarda ayrıca periferik osteoartroz bulguları da saptanabilir. Spondilartrozda apofizer eklem aralıkları daralmıştır. Subkondral skleroz ve kist oluşumları ile eklem kenarlarında osteofit oluşumları dikkat çeker.

Bu hastalarda hareketle artan ve istirahatle azalan bel ağrısı vardır. Eğer L_5 seviyesinde hipertrofik bir osteofit siyatik sinire bası yaparsa siyatik ağrısı da gelişebilir. Çeşitli seviyelerde bilateral osteofitler ve disk dejenasyonuna bağlı protrüsyon spinal kanal stenozuna neden olur. Yürürken vertebra ekstansiyonuna bağlı olarak spinal kanal daha da daralır ve belde ve bacaklarda bilateral ağrı ortaya çıkar ve yürüdükçe ağrı şiddetlenir. Hasta bir süre sonra durmak zorunda kalır. Buna *spinal klodikasyon* denir.

Spinal Stenoz

Çeşitli seviyelerde bilateral osteofitlerin spinal kanal içine doğru büyümesi ve disk dejenerasyonu spinal stenozun en önemli sebepleridir. Diğer nedenler konjenital darlık, spondilolistezis ve Paget hastalığıdır. Bu hastalarda hem belde, hem de bacakta ağrı vardır. Spinal kanaldaki ağrı arttıkça nörolojik semptomlar da artar. Bu hastalarda spinal klodikasyon da görülebilir. Zamanla ağrıyı kompanse edebilmek için diz, kalça ve omurgayı fleksiyonda tutarak maymuna benzer özel bir postur gelişebilir.

ÜST EKSTREMİTE AĞRILARI

Omuz Ağrıları

Omuz, vücuttaki en hareketli eklem bölgesidir. Omuz hareketleri omuz kavşağını oluşturan tüm yapıların (eklemler, kaslar, tendonlar, bursalar, kemikler ve bağlar) katılımı ile oluşur. Omuz her yöne hareket edebilir.

Omuz kavşağı; omuz eklemi (glenohumeral eklem), akromioklavikuler eklem ve sternoklaviküler eklemlerden oluşur. Bunlara "skapulotorasik artikülasyon" da katılır. Omuz hareketleri bu yapıların senkron ritmi ile oluşur. Glenohumeral eklemin glenoid çukuru çok sığ olduğundan bu eklemin kalçanın asetabulumu gibi bir kemik desteği yoktur. Bu nedenle humerusun skapula bağlantısı eklemler, kaslar, ligamentler, tendonlar ve bir eklem kapsülü ile güçlendirilmiştir. Bu yapıların arasında çeşitli bursalar da bulunur.

Omuz ağrısı ya doğrudan bu eklemlerin ve yapıların tutulmasına bağlı olabilir, ya da omuz dışındaki lezyonların ağrısı omuz bölgesine vurabilir. Bu iki tip ağrıyı birbirinden ayırt edebilmek için dikkatli bir romatolojik muayene yapılmalıdır.

Omuz bölgesindeki yapılarda tek tek veya birlikte meydana gelen değişikliklerin çoğu omuz ağrısı ve hareket kısıtlanmasına neden olur. Bu yüzden hasta kolunu kullanırken ve günlük işlerini yaparken ağrı duyar. Omuz yapılarından kaynaklanmayan ağrılarda omuz hareketleri normaldir. Palpasyonda ağrı yoktur.

Omuz Bölgesindeki Yapılara Bağlı Ağrılar

Ağrılı Omuz Kavsi Sendromu

Omuzda 2 grup kas vardır: Birinci grupta *tendinoz kaslar* yer alır. Bu gruba *rotator cuff (manşet)* adı da verilir. Bunlar supraspinatus, infraspinatus, teres minor ve subskapularis kaslarıdır. Bunlar tendonları ile glenohumeral eklem kapsülünü manşon gibi sararak güçlendirirler. Ayrıca deltoid ve teres major kasları da tendonları ile kapsülü sararak desteklerler. Bu iki kas grubu arasında da büyük bir bursa olan *subakromiyal bursa* yer alır.

Rotator kas manşetinin *("rotator cuff")* spesifik lezyonları:

"Rotator cuff" yırtıkları: Glenohumeral eklemi stabilize eden rotator cuff çeşitli nedenlerle yırtılır. Gençlerde genellikle direkt travmalar, düşme veya atletlerin aşırı zorlanmasıyla yırtılır. Yaşlılarda daha ufak travmalar yırtığa neden olur. Tendonda daha önce meydana gelen dejeneratif değişikliklere bağlı olarak tendon kolaylıkla yırtılır. Hastalar omuz ağrısı ve hareket kısıtlanmasından yakınır. Muayenede ağrı ve kas spazmı nedeniyle hareket kısıtlıdır. Kolun kaldırılması sırasındaki güçsüzlük ve erken kas atrofisi ortaya çıkar.

Dejeneratif tendinit: Yaşlılarda ortaya çıkar ve rotator kas tendonlarının dejeneratif değişikliklerine bağlıdır. En çok supraspinatus tendonu etkilenir. En sık kolunu ve omuzunu devamlı kullanan (boyacı gibi) ve mesleği gereği devamlı mikrotravmalarla karşılaşanlar ile alkolik ve diyabetiklerde görülür. Erkeklerde daha sık görülür. Gece uykuda şiddetlenir ve uykuyu etkiler. Omuzun özellikle abdüksiyonu kısıtlıdır. Pasif hareketler normaldir. Ağrı 3-4 haftadan uzun sürerse ve rotator tendon yırtıkları da varsa kas gücünde azalma ortaya çıkar. Radyografilerde erken dönemde bir bulgu yoktur. Kronik vakalarda dejeneratif değişiklikler görülür.

Kalsifik tendinit: Çoğunlukla dejeneratif tendinitte, hatta bazı normal kişilerde radyografilerde kalsifikasyonlar görülebilir. Bu bir çeşit kristal depolanması hastalığıdır. Özellikle supraspinatus tendonu içinde veya etrafında kalsiyum hidroksiapatit kristalleri birikir ve bu kristallerin yaptığı şimik iltihabî reaksiyona bağlı olarak şiddetli bir ağrı ortaya çıkar. Omuz çok ağrılı, hafif şiştir. Hasta kolunu gövdesine yapıştırır. En küçük bir hareketi yapamaz. Bu şiddetli ağrı bir kaç hafta içinde veya bazen birkaç ay içinde azalarak kaybolabilir. Zaman içinde tekrarlayabilir. Kristal depolanması devamlı olarak kalabildiği gibi, bazen kendiliğinden kaybolabilir. Aynı zamanda diğer rotator tendon entezlerinde ve subakromial bursada da kalsifikasyonlar saptanabilir.

Subakromial bursit: Bu büyük bursanın romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklar dışında travmatik, dejeneratif veya rotator kas manşetinin kalsifik hastalıklarına bağlı olarak bursiti ortaya çıkar. Bursit geliştiğinde aktif ve pasif abdüksiyon kısıtlanmıştır. Ancak aktif kısıtlanması daha ön plândadır. Ağır yük taşıma, alışılmadık hareketler ve tekrarlayan abduksiyonlar en önemli nedenleridir. Rotator manşetteki kristal birikintisi bursayı zayıflatır ve tekrarlayan hareketler sonunda bursa yırtılır ve kristaller boşalır. Radyografilerde başlangıçta bir bulgu yokken kalsifik depolanma oluştuktan sonra görülür hale gelir.

Baskı ("impingement") sendromu: Korakoakromial kemer humerus başı ile rotator kasları ("rotator cuff") direkt travmalardan korur. Bu kemer rijit olduğundan kolun elevasyonunu kısıtlar. Baskı sendromunda özellikle kollar yukarı kaldırılarak yapılan sporlarda (basketbol, tenis, yüzme) supraspinatus tendonu ile subakromial bursa, humerus ile korakoakromial kemer arasında sıkışır ve devamlı bası altında kalabilir. Tekrarlayan bu mikrotravmalar sonucu rotator kas manşetinde devamlı sürtünme ve tahrişe bağlı tendon yırtılabilir. Gençlerde akut, yaşlılarda subakut bir tablo ortaya çıkar. Yaşlılarda kronik dejeneratif tendon değişiklikleri ve yırtıkları olabilir. Bu sendromda hasta kolunun 60-120 derece elevasyonu ve ekstansiyonunda ağrı duyar.

Omuz Artriti

Glenohumeral eklem romatoid artritte, ankilozan spondilitte, daha sey-

rek olarak da diğer seronegatif artritlerde tutulabilir. Omuz ekleminin septik artriti seyrektir. Osteoartrozu seyrek görülür. Akromyokilaviküler ve sternoklaviküler artrit, akut omuz zedelenmelerinde, romatoid artritte, osetoartrozda, seronegatif artritlerde, kristal artritlerinde görülebilir. Muayenede eklemlerin üzeri ağrılıdır. Akromiyoklaviküler artritte aktif abdüksiyonda 90°'nin üstünde ağrı başlar ve abdüksiyon zorlanınca ve kol yukarı kaldırılınca ağrı da artar. Sternoklaviküler artritte omuz hareketlerinin tümü ağrılıdır.

Bisipital Sendrom

Biseps kasının uzun başı glenohumeral eklem boşluğundan geçerek kemiğe yapışır ve adeta yardımcı bir ligament gibi işlev görür.

Bisipital sendromda 4 klinik tablo oluşur: tendinit, tenosinovit, tendon uzaması, kopması, kayması ve subluksasyonudur. Bunların hemen hepsinde ağrı ortaya çıkar. Biseps tendinitinde ağrı omuzun ön yüzündedir ve ön kola doğru yayılır. Özellikle bir eşya taşırken, dirsek fleksiyonda iken, ağrı çok artar. Abdüksiyon ve içe rotasyon kısıtlıdır. Tendon üzerinde ağrı hafiftir, ancak bisepste güçsüzlük vardır. Tendon kopmasında üst kolda biseps gövdesi devamlı bir şişlik şeklinde görülür ve akut kopmaya bağlı kanama bulguları ortaya çıkar.

Adezif Kapsülit (Donmuş "Frozen" Omuz)

Adezif kapsülit, eklem kapsülünün inflamatuvar bir hastalığıdır. Burada eklem kapsülünde fibrozis gelişir ve kapsül humerus başına yapışır ve zamanla kapsülde kontraktür ortaya çıkar. Eklemin tüm hareketleri çok kısıtlı ve ağrılıdır. Bu klinik tablo travma veya miyokard infarktüsü, kronik akciğer hastalıkları, tüberküloz, diabetes mellitus veya büyük ameliyatlardan sonra uzun süre hareketsiz kalmaya bağlı olarak haftalar veya aylar sonra gelişebilir. Özellikle 50 yaşın üstündeki kadınlarda daha çok görülür.Tek omuzda veya ikisinde birden ağrı, tutukluk ve hareket kısıtlanması ile geceleri uykudan uyandıran ağrılar ortaya çıkar. Muayenede yaygın hassasiyet, aktif ve pasif hareketlerde kısıtlanma saptanır. Kısıtlanma en çok dışa rotasyondadır. Aylar sonra hareketler ileri derecede azalır. Bu yüzden *donmuş omuz* ismi verilmiştir.

Dirsek Bölgesindeki Ağrılar

Dirsek ağrısı dirsekteki yapılardan kaynaklanan *lokalize ağrı* veya boyun, omuz ve el bileğindeki lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkan ve dirsekte de duyulan *yansıyan ağrı* tipinde olabilir.

Dirsekte 3 ayrı eklem vardır. 1. humeroradial, 2. humeroulnar, 3. radioulnar eklemler. Eklem dışı yumuşak dokular da bursalar (olekranon bursası, epikondiler ve radiohumeral), kaslar (el bileğinin fleksor-pronator kas grupları, el bileği ekstansorları, biseps tendonu ve triseps kası) ile ligamentler

(medial ve lateral kollateraler, anüler ligament) dır. Bunlardan başka medial sinir ile brakial arter önemli yapılardır. Ayrıca supratrokondiler (epikondiler) lenf düğümleri bu bölgedeki önemli yapılardır. Dirsek yapılarına bağlı nedenlerle meydana gelen ağrıda hastalığa göre diğer bulgular da eşlik eder. Hareketler kısıtlanmış olabilir, halbuki dirsek dışı nedenlerle meydana gelen ağrıda dirsek muayenesi normaldir.

Dirsek Artriti

Ağrı, dirsek eklemi artritinin en önemli belirtisidir. Başta romatoid artrit olmak üzere diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklarda tutulabilir. Eklemler hemen deri altında olduğundan artritin şişi dirseğin lateralinde kolaylıkla fark edilir. Artritin erken döneminde fleksiyon ve ekstansiyon kısıtlanmasına karşın pronasyon ve supinasyon korunur. Pasif hareketler ağrılıdır. Daha geç dönemlerde hem aktif hem de pasif hareketler kısıtlı olup ayrıca pronasyon ve supinasyon da ağrılı ve kısıtlıdır veya yapılamaz.

Diğer Eklem Hastalıkları

Diğer eklem hastalıkları arasında primer osteoartroz nadiren eklemi tutar. Dirsek çok yüzeysel olduğundan travmalardan çabuk etkilenir. Travmaya bağlı kırıklar kolay meydana gelir. Küçük kırıklar gözden kaçar. Bunlar sadece sıvı artışı ile kendini belli edebilir. Bu yüzden artritle karışabilir. Travma veya aşırı kullanmaya bağlı radius başının osteokondriti de gelişebilir.

Eklem Dışı Yumuşak Doku Lezyonları

Epikondilitler

Lateral epikondilit (tenisçi dirseği) dirsekte en sık görülen ağrı nedenidir. Özellikle tenis oynayanlarda 40-50 yaş arasında ortaya çıkar. Ayrıca travma hikâyesi olmadan da yavaş yavaş gelişebilir. Ağrı lateral epikondilde lokalizedir. Fakat üst kol veya ön kola yayılabilir. Hasta yumruk yapma sırasında ağrı duyar. Epikondil üzerine basmakla şiddetli ağrı vardır. Bazen epikondil çevresi de ağrıyabilir. Diğer önemli bulgu el bileğinin direncine karşı dorsifleksiyon sırasında dirsek ekstansiyonu yaptırılırsa ağrı artar. Muayenede dirsek hareketleri genellikle normaldir. *Medial epikondilit (golfçü dirseği)* lateral epikondilitten daha seyrek görülür. Medial epikondilitte ağrı daha hafiftir ve hassasiyet her zaman net lokalize edilmeyebilir. Medial epikondiliti olan hastalarda dirsek ekstansiyonda iken el bileği fleksiyonu yaptırılırsa hasta ağrı duyar.

Bursitler

Olekranon bursiti: Dirsekteki bursaların inflamasyonuna bağlı bursitler gelişebilir. Bu bursalardan en çok tutulanı olekranon bursasıdır. Epikondrial ve radiohumeral bursitler nadirdir. Olekranon bursası yüzeysel bir bursa olduğu için dirseğin sürtünme ve travmalarından etkilenebilir. Bunun şişleri

kolaylıkla fark edilir. Olekronon bursitinde ağrı lokalizedir. Hareketlerde ağrı yoktur. Genellikle dirsek bir yere konduğunda veya fleksiyon sırasında ağrı ortaya çıkar veya artar. Muayenede palpasyonla bursada şişlik, ağrı, içinde sıvı artışı olduğu saptanabilir. Olekranon bursiti kristal artritlerinde (gut, yalancı gut) ve romatoid artritte gelişir. Olekranon bursasının infeksiyonları da görülebilir ve septik bursitler ortaya çıkar.

Diğer Nedenler

Lateral ve medial epikondilit ve olekranon bursiti dışında diğer yumuşak doku lezyonları seyrek görülür. Bunların en önemlileri biseps tendiniti ve triseps tendinitidir. Sinir sıkışma sendromlarından radial tünel sendromunda da posterior interossöz sinirin sıkışmasına bağlı dirseğin lateralinde ve üst kolda ağrı ortaya çıkar.

El Bileği ve Elde Ağrı

Artrit

El bileği ve el eklemleri başta romatoid artrit olmak üzere diğer inflamatuvar romatizmal hastalıkların hemen hepsinde tutulur. Ağrı ve şişlik çok defa birlikte bulunur. Zamanla çeşitli deformiteler (elin radial veya ulnar deviasyonu, el parmaklarında kuğu boynu, düğme ilik-boutoninère, zikzak deformitesi) gelisebilir.

Osteoartroz

Osteoartrozda elin proksimal interfalangeal ve distal interfalengeal eklemlerindeki Heberden ve Bouchard nodülleri zaman zaman ağrıya neden olur. Elde özellikle 1. karpometakarpal eklem bölgesinin artrozu en sık görülen ağrı nedenidir. Başparmak sürekli ekstansiyondadır ve ağrılıdır. Bu bölgenin palpasyonu ile ağrı kola doğru yayılabilir. Bu hastalarda artrozun diğer klinik bulguları da saptanabilir.

Tenosinovitler

De Quervain tenosinoviti (stenozan tenosinovit): El ve el bileğinin aşırı kullanılmasına bağlı olarak abduktor pollisis longus ve ekstansor pollisis brevis kaslarının tendon kılıflarının kalınlaşması sonucunda stenozan tenosinovit meydana gelir. Genellikle 30-50 yaşları arasında ve kadınlarda daha çoktur. Bu klinik tablo romatoid artritte, psoriatik artritte, direkt travmalarda, gebelik sırasında veya gebelik sonrası dönemlerde gelişebilir. Hastalarda radial tarafta ve başparmak kökünde çimdikleme, kavrama ve başparmağın diğer hareketleri sırasında ağrı vardır. Tendon kılıfları şiştir ve palpasyonla ağrılıdır. Bazen krapitasyon alınır. Finkelstein testi pozitiftir. Bunun için hasta başparmağını avucunun içine alarak yumruk yapar ve hastanın yumruğu ulnar tarafa doğru zorlu bir deviasyon yaptırılırsa hasta şiddetli bir ağrı duyar.

Karpal tünel sendromu: El bileğinin iç yüzündeki karpal tünel içinde elin fleksör tendonları, tendon kılıfları ile sarılı olarak yer alır. Bunların arasında da elin ilk 3-4 parmağının duyusunu ve el başparmağının bazı hareketlerini sağlayan median sinir vardır. Median sinir başta romatoid artrit (fleksör tenosinovit) olmak üzere diğer nedenlerle (gebelik, akromegali, amiloidoz) karpal tünel içinde sıkışır ve el bileği ve elde ilk 3-4 parmakta ağrı, yanma, uyuşukluk ve aşırı duyarlılık saptanır. Uykuda iken el bileği büküldüğünde ağrı nedeni ile hasta uyanır ve elini sallayarak rahatlamaya çalışır. Zamanla elin tenar ve hipotenar kaslarında atrofi ve başparmak hareketlerinde zayıflama ortaya çıkar.

Stenoz yapan tenosinovit: Hasta avuç içinde ağrıdan yakınıyorsa fleksör tenosinovit olasılığı düşünülmelidir. Bu hastalar yumruk yapmakta zorluk çekerler. Muayenede pasif fleksiyonun aktif fleksiyona göre daha iyi yapılabildiği saptanır. Romatoid artrit tenosinovit yapan en önemli romatizmal hastalıktır.

Tetik Parmak: El parmak fleksorlarının tendon kılıfları içinde aşırı kullanmaya bağlı fibroz veya nodül oluşması sonucu parmak fleksiyondan ekstansiyona geçerken takılır. Hasta zorlayarak veya eliyle açarak ancak parmağını düzeltebilir. Elini devamlı kullananlarda veya romatoid artritte görülebilir.

ALT EKSTREMİTE AĞRILARI

Bacak ağrısı, bacağın yapısındaki tüm elemanlardan kaynaklanabilir. Bir hastada, çeşitli yapısal elemanlardan kaynaklanan farklı tipte ağrılar birlikte bulunabilir. Bacak ağrısından yakınan bir hastada ilk olarak ağrıyan yeri göstermesi istenmelidir. Bu ağrının bölgesel mi yoksa tüm bacağı tutan bir ağrı mı olduğu, hareketle ve yürüme ile ilişkisi olup olmadığı ortaya konmalıdır.

Daha sonra klinik muayene yapılarak hastanın şikâyetleri değerlendirilebilir. Bunun için hasta soyunmuş olarak ve önce ayakta dururken bacaklar simetrik olarak muayene edilir. Deri, kıllar ve tırnaklar da değerlendirilmelidir. Eklemler ve eklem dışı dokulardan başka kaslar ve kemikler de muayeneye katılır.

Kalça Ağrısı

Kalça eklemi vücudun en büyük ve en iyi korunan eklemidir. Vücut ağırlığını taşıdığı için çok sayıda bursa, ligament ve kaslarla çevrilidir. Bu nedenle oldukça derinde olduğundan kalça eklemi ile ilgili sorunlar ağrı ve yürüme zorluğu ile kendini belli eder. Kalça ekleminin ağrısına *koksalji* denir. Kalça ağrısı doğrudan kalça eklemi ve kalça bölgesindeki yapılardan kay-

naklanabildiği gibi lomber vertebralar ve intervertebral disklerden kaynaklanan ağrılar kalçaya yayılabilir ve hasta kalça ağrısından yakınır. Ayrıca çeşitli karın içi organlarının ağrıları da kalça bölgesinde, hatta uyluk veya bacağın daha alt bölgelerinde duyulabilir.

Kalça eklemi oldukça derinde bulunan bir eklem olduğundan muayenede inspeksiyonla değerlendirme yapmanın çok az bir katkısı vardır. Kalça ekleminin muayenesinde hareket fonksiyonun değerlendirilmesi büyük önem taşır. Tüm hareketler yaptırıldıktan sonra bu hareketlerin kombine yapıldığı özel testler de (FABERE, FADİR) uygulanmalıdır. Meselâ; hareketler tek tek normal olabildiği halde FABERE testinin kısıtlı ve ağrılı olması hastanın koksofemoral ekleminin bozuk olduğunu gösterir.

Kalça eklemi sorunu olan bir hastada tek eklem tutulması var ise ve akut başlamışsa bu hastada septik artrit, kristal artriti veya palindromik romatizma düşünülmelidir. Eğer eklem sorunu kronik ise, hastanın yaşı da gözönüne alınarak osteoartroz, kristal artriti veya ankilozan spondilit düşünülmelidir. Eğer koksofemoral eklem iki taraflı tutulmuş ise ve diğer periferik eklemlerde de bulgular varsa romatoid artrit, vertebra bulguları da varsa ankilozan spondilit araştırılmalıdır. Hasta eğer kortikosteroid alıyorsa mutlaka aseptik kemik nekrozu düşünülmelidir. Eğer yaşlı bir hastada ağrı yaygın ise yani tüm kalça kavşağı, hatta uylukların üst bölümünü içine alan ağrılı tablo varsa polimiyalgia römatika düşünülmelidir.

Kalça Eklemi Hastalıkları

Osteoartroz: Kalça ekleminin osteoartrozuna *"koksartroz"* denmektedir. Yaşlılarda gerek primer, gerekse sekonder osteoartrozda kalça eklemi tutulabilir. Sekonder osteartroz gençlerde de gelişebilir.

Koksartroz çoğunlukla iki taraflıdır. Hastalığın erken dönemlerinde uzun süre ayakta kalma ve yürüme ile ağrısı olur. Daha sonra ağrı kısa mesafelelerde ve daha şiddetli olarak hissedilir. Bu ağrı istiharatle azalır veya kaybolur. Ağrı zamanla artar ve hasta topallamaya başlar, hatta zamanla hiç yürüyemez. Ağrı daha çok kasıkta hissedilir. Bazen uyluğun ön yüzüne, hatta dize kadar vurabilir. Dizde hissedilen ağrı cok defa daha şiddetlidir. Ancak muayene ile ağrının kalça ekleminden kaynaklandığı gösterilebilir. Kalça fleksiyonu ağrılıdır. Erken dönemlerde abdüksiyon da ağrılı ve kısıtlıdır. Koksofemoral eklem lezyonunu ortaya çıkarabilmek için FABERE ve FADİR testleri yapılmalıdır. Kalçanın rotasyonu da ağrılı ve kısıtlıdır. Radyografilerde eklem aralığında daralma, asetabulumda skleroz, subkondral kistler, femur başında düzensizlik ve eklem kenarlarında osteofitler dikkati çeker. Zamanla eklem aralığı tamamen kapanabilir.

İltihabi romatizmal hastalıklar: Başta romatoid artrit olmak üzere anki-

lozan spondilit, Reiter sendromu ve psoriatik artritte koksofemoral eklem tutulabilir. Bu hastalarda koksofemoral eklem tutulumu ile birlikte her hastalığın diğer eklem bulguları ile diğer lokal ve sistemik bulguları da vardır. Ankilozan spondilitte vertebra eklemleri ve sakroiliak eklemlerin yanında kalça da tutulabilir.

Femur başı aseptik nekrozu (osteonekrozu): Aseptik femur başı nekrozu olan hastalarda koksartroza benzer özelikleri olan bir ağrı vardır. Günün ilerleyen saatlerinde daha da artar, istirahatte de olabilir. Hatta bazen gece uyandırabilir. Aseptik nekroz ilerledikçe hasta topallamaya başlar ve bir süre sonra baston kullanmak zorunda kalır. Aseptik nekrozun çeşitli nedenleri vardır. Travmalar, orak hücre anemisi, SLE (hem hastalığa hem de kortikosteroid kullanmaya bağlı), böbrek transplantasyonu, o bölgeye radyoterapi neden olabilir. Tanı özellikle erken dönemde BT veya MR görüntülemesi ile konabilir. İleri evrede radyografideki tipik görünümü ile hemen tanınır.

Eklemlerle İlgili Diğer Nedenler

Koksofemoral eklem çeşitli metabolik hastalıklarda (kristal artropatileri, okronoz, Wilson hastalığı, akromegali) tutulabilir. Bu vakalarda eklemdeki ağrıdan başka bu hastalıkların diğer klinik ve laboratuvar bulguları vardır.

Yumuşak Doku Lezyonları

Bursitler: Kalça ekleminin etrafında çok sayıda bursa vardır. Bunlar sinovyal zarla döşeli oldukları için eklemi etkileyen bütün inflamatuvar nedenlerden etkilenirler. Örneğin romatoid artrit, infeksiyon veya kristallerin yaptığı sinovit gibi. Ancak vakaların çoğunda kalça etrafındaki bursalar travma veya tekrarlayan küçük travmalardan etkilenirler.

Trokanterik bursit: Kalça bölgesindeki en önemli ağrı nedeni trokanterik bursittir. Çoğunlukla kadınlarda ortaya çıkar. Hasta kalçasının dış yanında ağrıdan yakınır. Ağrı hareketle artar, istirahatle azalır. Hasta ağrıyan kalçası üste gelecek şekilde yatırıldıktan sonra trokantere basılırsa şiddetli, yanıcı bir ağrı duyar. Benzer şekilde hasta eğer bu tarafına yatarsa ağrı nedeniyle uykudan uyanır. Bu hastalarda kalçanın dışa rotasyonu ve dirence karşı abdüksiyon hareketi sırasında ağrısı vardır. Kalçanın fleksiyon ve ekstansiyonu ağrısızdır. Genellikle lokal travmalar, bacak uzunluğu farkları, koşu ve diğer spor aktiviteleri ve stresli aktivitelerle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Kalça periartriti: Kalçanın trokanter bursitinden sonra en sık görülen ağrı sebepleri iliopsoas bursiti ile iskiogluteal bursitidir. Bu bursalar kendi başlarına tutulabildikleri gibi, kalça ekleminin hastalıklarına eşlik de ederler. Örneğin iliopsoas bursitinde sinovyal sıvı miktarı çok ise bursa kasıkta bir

kitle olarak palpe edilir. Hatta femoral veni sıkıştırarak o bacakta şişlik veya varis oluşumuna neden olur. Bazen ağrı ile birlikte mesane veya kolona da bası yapabilir. İskiogluteal bursiti olan hastalar iskion kolları üzerinde bir ağrı hissedebilirler. Bu ağrı oturma veya uzanma ile artar. İskiyonlar üzerinde palpasyonla lokal ağrı vardır.

Adduktor tendiniti: Özellikle spor yapan ve ata binenlerde. iyi ısınmadan dans ve jimnastik yapanlarda kasıkta ve uyluk iç kısmında bir ağrı hissedilir. Pasif abdüksiyon ve dirence karşı aktif addüksiyonda ağrı artar. Ağrı özellikle pubis önünde yapışma yerinde duyulur ve fıtık, epididimit, üretrit, osteitis pubis, kalça artriti ile karışır.

Sesli kalça sendromu: Bazı hastalarda kalça bölgesinde ağrı ve lateral trokanter bölgesinde duyulur ve palpe edilebilir bir çatırtı vardır. Bu, tırmanma ve merdiven çıkma ile belirginleşir. Muayenede uyluğun fleksiyonu ve içe rotasyonda bu çatırtı duyulur ve bu sırada trokanter palpasyonunda aynı zamanda ağrı hissedilir.

Kalça Bölgesindeki Diğer Ağrı Nedenleri

Periartiküler Nedenler

Tümörler: Çeşitli kemik tümörlerinin ağrısı kalça bölgesinde hissedilir. Bunlar osteoid osteoma, osteoblastoma. dev hücreli tümör, kondroblastoma ve fibroz displazilerdir. *Habis tümörler* (osteojenik sarkom, Ewing sarkomu, kondrosarkom, multipl myelom, lenfoma) ile kanser metastazları; *metabolik kemik hastalıklarından* osteoporoz. osteomalasi, hiperparatiroidi, renal osteodistrofi, Paget hastalığı kalça bölgesinde ağrı nedeni olabilir.

Refleks sempatik distrofi (geçici osteoporoz) de kalça bölgesinde ağrıya neden olur.

Kırıklar: Femur boynu kırıklarında ağrı vardır. Meme. tiroid, bronş ve prostat kanserleri de bu bölgede metastazlara ve spontan kırıklara neden olurlar.

Lomber Vertebra Hastalıkları

Kalçanın posteriorunda duyulan ağrı lomber vertebradan yayılabilir. Muayenede kalça eklemi tutulması ile lomber vertebra hastalığı birbirinden ayrılır.

Sakroiliak eklem hastalıkları da ağrı yapar. Torakolomber (T_{12}–L_1) bölgenin mekanik bozukluklarında da kalçada, trokenterde, kasıkta ve uyluğun ön yüzünde ağrı bulunur. Muayenede bir başka bölgede palpasyonda ağrı vardır.

Diğer nedenler

İntraabdominal ve retroperitoneal hastalıklarda kalçada ve uyluğun ön yüzünde ağrı hissedilebilir. Apandisitte, pelvik inflamatuvar hastalıkta, femoral fıtıkta, üretra taşlarında kasıkta ağrı bulunur.

Bacağın arteryel ve venöz lezyonlarda da tüm bacakta ağrı, şişlik, renk değişikliği gözlenir.

DİZ AĞRISI

Dizler vücuttaki en büyük ve geniş eklemdir. Hemen hemen her romatizmal hastalıkta tutulur. Ayrıca travmalardan da en çok etkilenen eklemdir. Bu eklem tek bir eklem olmayıp tibiofemoral ve patellofemoral eklemlerden oluşur. Tibia ve femur kondilleri arasında fibroz kıkırdak yapısında menisküs vardır. Bunlar dıştan meniskotibial ve meniskofemoral kapsül ile kaynaşır. Patella sesamoid bir kemiktir ve kuadriseps kasının tendonu ile çevrilerek femurun troklear çukuru ile eklemleşir. Patellanın önemli görevi kuadriseps kasının mekanik gücünü arttırmaktır. Diz ekleminin kapsülünün kompleks bir yapısı vardır. Yer yer kalınlaşarak ligamentleri oluşturur. Diz ekleminde başlıca ligamentler anterior ve posterior krusiat ligamentler, medial ve lateral kollateral ligamentler ile oblik popliteal ligament ve arkuat ligamenttir.

Diz ekleminin yüzeylerinin şekli nedeniyle iyi bir stabilitesi yoktur. Eklemin içinde ve etrafındaki ligamentler ve kaslar bu stabiliteyi sağlar.

Diz etrafında çok sayıda bursa vardır. Bunların başlıcaları önde prepatellar ve infrapatellar bursalar, medialde pes anserinus ile arkada gastroknemius–semimebranosusdur.

Diz ağrısı, dizdeki patolojik değişikliklerin en önemli semptomudur. Diz ağrısı dizin kendisinden ve çevresindeki yapılardan kaynaklandığı gibi kalça eklemi, lomber vertrebralardan da yayılabilir.

Diz ağrısından yakınan bir hastanın öncelikle bir travma hikâyesi olup olmadığı, ağrıyı nerede hissettiği, yürürken, oturup kalkarken ağrı duyup duymadığı belirlenmelidir.

Dizde ağrısı olan bir hastada şişlik yoksa tendinit, bursit veya osteoartroz olabilir. Osteoartozda bazen hafif sıvı artışı olabilir. Eğer şişlik varsa artrit, kristal artropatisi, septik artrit, ankilozan spondilit veya osteoartroz olabilir. Eğer şişlik ve ağrı tekrarlıyorsa palindromik romatizma veya kristal artropatileri (gut, yalancı gut) düşünülmelidir. Şişlik ve ağrı tek dizde ise başta tüberküloz olmak üzere monoartritle başlayan romatoid artrit veya diğer inflamatuvar romatizmaları, dizle birlikte birkaç eklemde ise inflamatuvar romatizmal hastalıkları, romatoid artrit, sistemik lupus eritomatozus, ankilozan spondilit veya osteoartroz olabilir.

Dizdeki ağrının nedenleri hastaların yaşına göre değerlendirilmelidir.

1 – Çocukluk dönemi (2-10 yaş): Bu yaş grubunda diz problemleri erişkinden farklı bir yelpaze oluşturur. Diz ağrısından yakınan bir çocukta öncelikle travma olup olmadığı sorgulanmalıdır. Eğer yoksa o zaman eklemle ilgili diskoid leteral meniskusun yırtığı, osteokondritis dissekans, juvenil kronik artrit ve septik artrit düşünülmelidir. Periartiküler nedenler olarak da femur alt ucu veya tibia üst ucunun osteomiyeliti, Osgood-Schlatter hastalığı araştırılmalıdır. Kalçadaki Perthes hastalığına veya üst femoral epifizin kaymasına bağlı yansıyan ağrı da dizde duyulabilir.

2 – Adolesans (10-18 yaş) dönemi: Diz ağrısı bu dönemde oldukça sıktır. Eklem içi nedenlerin başında osteoartritis dissekans ile diskoit lateral meniskus yırtıkları gelir. Kız çocuklarında anterior diz ağrısı sendromu sıktır. İnflamatuvar romatizmal hastalıklardan juvenil kronik artrit, akut eklem romatizması, ailevi Akdeniz ateşi ve septik artrit de yine başta gelen nedenlerdir. Periartiküler nedenler ise Osgood–Schlatter veya Sinding-Larsen-Johansson sendromu ve tümörlerdir. Erkek çocuklarda üst femoral epifiz kayması sık görüldüğünden muayenesinde içe rotasyon hareketinin yapılamaması en erken bulgu olarak saptanabilir.

3 – Genç erişkin (18-30 yaşlar): Bu yaş grubunda diz ağrısının en önemli nedeni travmadır. Buna bağlı olarak meniskus yırtıkları, ligament hasarına bağlı dizin stabilitesinin bozulması kadınlarda anterior diz ağrısı sendromu ortaya çıkar. İnflamatuvar romatizmal hastalıklarından da ankilozan spondilit, romatoid artrit ve Reiter sendromu gelişebilir. Bu grupta yansıyan ağrı tipinde bir ağrı çok seyrektir.

4 – Erişkin dönem (30-50 yaşlar): Bu grupta eklem içi ağrı nedenlerinin başında dejeneratif meniskus lezyonları gelir. Diğer bir neden travmaya veya menisektomiye bağlı erken dejeneratif değişikliklerdir. İnflamatuvar romatizmalardan romatoid artrit ile gut ve diğer kristal artritleri öne çıkar. Bu yaş grubunun en önemli periartiküler ağrı nedeni bursitler ve tendinitlerdir. Yansıyan ağrı da kalça dizplazisi veya travmaya bağlı dejeneratif kalça eklemi hastalığına bağlı olarak ortaya çıkar.

5 – Yaşlı dönem (50 yaş üstü): Osteoartroz bu grubun en önemli diz problemidir. Diz, osteoartozda diğer eklemlerin hepsinden daha çok tutulan bir eklemdir. Hareketle artan ağrı tipik özelliğidir. Eklem faresine bağlı kilitlenme ve şiddetli ağrı da ortaya çıkabilir. Periartiküler nedenler ise bursit ve tendinitlerdir. Yansıyan ağrı koksofemoral eklem osteoartrozuna bağlı olarak duyulur. Osteokondritis dissekans, eklem kıkırdağından bir parçanın altındaki subkondral kemikle birlikte koparak eklem boşluğuna düşmesidir. Bu hastalarda hem hareketle, hem de istirahatte ağrı vardır. Bazen ağrı ve sinovyal sıvıda artma saptanabilir. Hareket sırasında çıtırtı sesi ve yürürken kilitlenme olabilir. Kuadriseps atrofisi erken bulgulardan biridir. Sebebi belli değildir. Travmaya bağlı olarak gelişen bir aseptik nekroz olduğu ileri sürülmektedir.

Osgood–Schlatter hastalığı: Kuadriseps femoris kasının patellayı kavrayarak yapıştığı tibianın önündeki tüberkülün bir traksiyon apofizitidir. Aşırı kullanmaya bağlı olarak 10-14 yaşlarında ortaya çıkar. Özellikle hareket sırasında tüberkül üstünde ağrı duyulur. Muayenede bu bölge ağrılıdır ve hafif genişlemiştir. Radyogafide fragmante olduğu görülür.

Sinding-Larsen-Johansson sendromu: Bu tablo da patella distalinde görülen bir traksiyon apofizitidir. Hareket sırasında patella distalinde ağrı vardır. Radyografide patellada fragmantasyon saptanır.

Patellofemoral hastalıklar: Çocuklarda ve adolesan yaşlarda sık olarak ortaya çıkar. Bunlar patellanın konjenital dislokasyonu, habitüel dislokasyon ve tekrarlayan dislokasyon ile sublüksasyondur. Patella oturduğu yuvadan dışa doğru kayar. Genellikle dizin anatomik anomalilerine bağlı olarak kas ve ligament yapışma yeri kusurları gibi nedenlere bağlıdır. Tekrarlayan patellofemoral lüksasyon ve sublüksasyon osteoartrozun erken başlamasına neden olur.

Anterior diz ağrısı sendromu: Dizin anterior bölgesinden kaynaklanan ağrılar patellanın hatalı yerleşimi, osteokondritis dissekans veya Osgood-Schlatter hastalığına bağlı olarak ortaya çıkar. Ancak bazen bunların hiç biri olmadan da ağrı vardır. Buna *anterior diz ağrısı sendromu* denir. Çoğunlukla adolesans yaşlarındaki kız çocuklarında ortaya çıkar ve bilateraldir. Patella çevresi ağrılıdır. Ağrı gece de vardır hatta daha da artar ve hastayı uykusundan uyandırır. Genç erişkin yaşlara kadar sürer ve kendiliğinden kaybolabilir.

Patella kondromalasisi: Patellanın eklem yüzünü örten kıkırdağın incelmesi ve yumuşamasıdır. Tanısı artrotomi veya artroskopi ile konabilir. Anterior diz ağrısı yapan nedenlerden biridir. Patellaya perküsyon yapmakla veya direkt bastırmakla ağrı vardır.

Meniskus Lezyonları

Meniskusler gençlerde fibroz kıkırdak yapısında elastik yapılardır. Yaşlanma ile bu elastikliği kaybolur ve sertleşir. Bu nedenle farklı yaş gruplarında meniskus lezyonları da farklıdır Meniskus hasarı gençlerde daha sık görülür. Çoğunlukla spor travmalarından sonra ortaya çıkar ve ligament hasarı ile birliktedir. Meniskus lezyonları zamanla kronik stabilite bozukluklarına neden olur. Meniskus yırtılmalarının en önemli nedenlerinden biri hastanın ayakta iken diz üstünde ani dönüş yapması sonunda meniskusun femur ve tibia kondilleri arasında sıkışmasıdır. Yırtılma genellikle longitudinaldir. Eğer yırtılma çok belirgin ise yırtılan kısım eklem boşluğuna kayabilir. Bu hastalarda zaman zaman yürürken dizde kilitlenme olabilir.

Akut meniskus yırtılması: Genç erişkinlerde daha sıktır. Diz üstünde ani dönmeyi takiben şiddetli bir ağrı ortaya çıkar. Hasta ayağına basamaz, yürüyemez, bacağını uzatamaz. Diz birkaç saatte şişer. Eğer krusiat ligament koparsa birkaç saatte hemartroz gelişir. Hasta eklem çizgisinde ağrıyı

net olarak belirler. Muayenede diz ve meniskus yırtığının olduğu yerde diz çizgisi ağrılıdır. Hemen hemen her zaman sıvı vardır. Eğer kopan kısım eklem boşluğuna kayarsa kilitlenme ortaya çıkar.

Kronik meniskus yırtılmaları: Hastalar eklem çizgisinde ağrıdan yakınırlar ve muayenede burada ağrı ve hassasiyet vardır. Diz kilitlenmesi meniskus yırtılmasından ise ekstansiyon yapılamaz. Kilitlenme diz fleksiyonda iken ortaya çıkar, yani sadece yürürken olmaz. Diz kilitlenmesi muayenesinde dizin ekstansiyonunda bir blok saptanır. Ekstansiyon zorlanırsa hasta ağrı duyar. Fleksiyon hemen hemen normaldir, bazen ağrıdan dolayı hafif bir kısıtlanma olabilir. Hastalar kilitlenme ile tutukluğu karıştırırlar. Eğer dizin kilitlenmesi bir "tık sesi" ile açılırsa bu meniskus yırtığıdır.

Akut ve kronik meniskus hasarının tanısı çoğunlukla hikâye ve muayene ile konur. Eğer cerrahi girişim gerekiyorsa tanıyı doğrulamak için artroskopi yapılmalıdır. MR ile de lezyonlar çok iyi gösterilebilir.

Yaşlılarda meniskus, dejenerasyon sonucu kolaylıkla yırtılır. Uzun yürüyüşler, çömelerek oturma, dizin fleksiyon ve rotasyonuna neden olan düşmeler meniskus yırtığına neden olur. Çok defa buna neden olan belli bir travma hikâyesi yoktur. Hastalar genellikle eklem çizgisinde lokalize ettikleri, çok defa uykudan uyandıran bir ağrıdan yakınırlar. Muayenede eklem çizgisinde hassasiyet, ağrı ve eklemde hafif sıvı vardır. Dize fleksiyon ve ekstansiyon yaptırırken tibiaya da içe ve dışa rotasyon yaptırılırsa hasta ağrı duyar.

Ligament Lezyonları

Özellikle spor yapan gençlerde sık ortaya çıkar. Dizin rotator stabilitesinin azalması veya kaybolması ligament hasarına bağlıdır. Stabilite bozuklukları fonksiyoneldir. Erken dönemde liflerde kopma vardır ancak fonksiyonlar normaldir. Daha ileri aşamada kopan lif sayısı arttıkça eklem hareketleri bozulur. Eğer tam kopma olursa ligament fonksiyonları tam kaybolur, normalden farklı hareketler yapılmaya başlanır ve eklem stabilitesi bozulur.

Akut ligament kopmasında eklem ağrılı ve şiş olduğundan güçlükle muayene edilir. Eklemde hemartroz gelişebilir ve eklemdeki kan baldıra sızarsa ekimoz ve şişlik ortaya çıkar. Hemartoz, anterior krusiat ligament kopmalarına bağlıdır. Kronik vakalarda dizde sinovyal sıvı artması ve stabilite bozuklukları ve menisküs yırtığı saptanır.

Akut ligament kopmasında her ne kadar şiddetli ağrı varsa da hasta güçlükle de olsa yürüyebilir. Meniskus yırtılmalarında ise basamaz ve yürüyemez.

Anterior krusiat ligament ufak travmalarla bile kopabilir. Bu bağın kopması zannedildiğinden sıktır ve çok defa menisküs yırtığı ile birliktedir. Medial kollateral ligament daha çok kayak yaparken, posterior krusiat ligament

ise trafik kazalarında kopabilir. Dizdeki diğer bağlar da çok defa travmalara bağlı olarak kopabilir.

Tendon Lezyonları

Diz etrafındaki en önemli tendon lezyonu özellikle yaşlılarda veya sporcularda görülen kuadriseps tendonunun kopmasıdır. Yaşlıların ayağının bir yere takılması veya sendeleme ile kuadrisepsin ani kontraksiyon yapması sırasında tendon kopabilir. Bu sırada dizde ağrı vardır, hasta bacağını uzatamaz. Eğer patella tendonu da kopmuşsa, patella yukarı kayar. Düşme veya şiddetli kuadriseps kontraksiyonuna bağlı olarak patellada fraktür olabilir. Bu tabloda patella üstünde morarma, şişlik ve ağrı vardır.

Bursitler

Diz etrafında çok sayıda bursa vardır. Bunların inflamasyonunda diz ağrılı ve şiştir. Bu bursaların en önemlilerinden olan patellanın önündeki prepatellar bursa, deri ile patella arasında olduğundan şişliği kolaylıkla fark edilir. Üzeri kırmızı ve ağrılı olabilir. Özellikle dizleri üstünde iş yapanlarda (yer silmek) bursa şişebilir. Bu tabloya *"hizmetçi dizi"* denir.

Anserin bursiti: Tibianın üst medialinde anserin bursasının olduğu yerde ağrı ve bazen şişlik vardır. Aynı bölgede anserin bursiti, medial ligament sendromu ve pes anserinus tendiniti ağrıya neden olduğundan bunları birbirinden ayırmak mümkün değildir.

Popliteal kistler: Diz arkasında şişlik ve ağrı önemli bulgulardandır. Bu şişlerin % 60'ı bursalarda, %30'u eklem kapsülünün posterior fıtıklaşması ile oluşur. % 10'unun nedeni ise belli değildir. Bu kistlerin en önemlisi *Baker kistidir*. Gastroknemius semimebranosus bursasının şişi veya kapsül fıtıklaşması ile oluşur. Diz arkasındaki çukurda hasta bu şişliği hemen fark eder. Bu kist ağrılıdır ve bazen yırtılır ve içindeki sıvı baldır kasları arasına yayılır. Hasta bu sırada çok şiddetli bir ağrı duyar, baldır şişer, bazen hafif morarma olabilir. Bu çok şiddetli ağrıya rağmen şişlik zamanla, sıvının rezorbe olması ile azalır. Baker kisti en çok romatoid artrit ve osteoartrozda oluşur.

Diğer nedenler: Dizde sinovyal kondromatoz ve pigmentli villonodüler sinovit seyrek olarak görülen selim tümöral oluşumlardır.

Inflamatuvar Romatizmal Hastalıklar

Diz eklemi hemen bütün romatizmal hastalıklarda tutulabilir. Bu romatizmaların başlıcaları, romatoid artrit, psoriatik artrit, Reiter sendromu, akut eklem romatizması, ailevi Akdeniz ateşi, Behçet hastalığı, ankilozan spondilit ve sistemik lupus eritematozustur. Bu hastalıklarda dizdeki artrit dışındaki eklem bulguları ve romatolojik bulgular ile hastalıkların diğer bulguları eşlik eder.

Kristal artritler: Gut ve yalancı gutta da dizde artrit ve sekonder osteoartroz gelişir. Yalancı gutta kondrokalsinozun (meniskus ve kıkırdak kalsifikasyonu) görülebildiği en önemli eklemlerden biridir. Gutta tipik yerleşim

yerlerinden olmasına rağmen akut dönemde seyrek olarak dizde artrit görülebilir. Kronik gutta ise daha çok diz tutulması vardır.

İnfeksiyöz Artritler

Dizin septik artriti daha çok çocuklarda görülür. İnfeksiyon kan yolu veya yaralanma ile direkt olarak ekleme ulaşır. Şiddetli ağrı vardır. En küçük bir hareket yapılamaz. Eklemin üzeri kırmızı ve sıcaktır. Ateş vardır ve genel durum bozuktur. Sedimantasyon yüksektir ve lökositoz saptanır. Sinovyal sıvıda lökosit sayısı çok artmıştır. Akut osteomiyelitte infeksiyon çok defa kan yolu ile kemiğe ulaşır ve femur alt ve tibia üst metafizlerini tutar. Muayene ile bu bölgede ağrı vardır ve bu bulgu lökositoz ve sedimantasyon hızlanması ile desteklenir. Dizde sıvı artışı olabilir. Radyografik değişiklikler günler sonra ortaya çıkabilir.

Kronik infeksiyon hastalıkları içinde tüberküloz artriti en önemli olanıdır. Özellikle kronik diz monoartritinde ilk düşünülmesi gerekenlerin başında gelmelidir.

Osteoartroz

Yaşlıların en önemli romatizması osteoartrozdur. Diz, osteoartrozun ortaya çıktığı en önemli eklemdir. Dizdeki osteoartroza aynı zamanda *gonartroz* da denir. Diz, primer osteoartrozda çok defa iki taraflı tutulur. Sekonder osteoartrozda ise genellikle daha önce hangi eklemde lezyon oluşmuşsa o eklemde gelişir. Ya tek taraflı kalır veya zamanla diğer dizde de ortaya çıkar. Sekonder osteoartroz daha lokal bir tipidir, diğer eklemlerde osteoartroz yoktur. Osteoartroz eğer patellofemoral eklemde ise ağrı patella bölgesindedir. Yürürken artar, istirahatte azalır. Muayenede patella sağa-sola oynatıldığında ağrı vardır. Bu tip osteroartroz, patella arka yüzü kondromalasisi veya patella lüksasyon ve sublüksasyonu ile ilişkili olarak gelişir. Femorotibial artroz en sık görülen şeklidir. Buna çok defa patellofemoral artroz da eşlik eder. Yürüme ağrılıdır, istirahatte ağrı azalır. Dizin pasif hareketlerinde krakman duyulur. Radyografilerde eklem aralığı daralmıştır, subkondral skleroz ve kenarlarda osteofitler oluşur. Bu tip artroz eklemin medialindedir. Bu yüzden zamanla "O bacak-genu varum"; eğer artroz lateralde ise "X bacak-genu valgum" meydana gelir. Gonartrozda dizde sıvı artışı olabilir ancak bu inflamatuvar karakterde değildir.

Eklem Faresi

Gonartrozlu bir hasta yürürken eklem boşluğuna bir kıkırdak parçası veya kemik parçası kopup düşerse hasta şiddetli ağrı ile basamaz ve düşer. Bu kopan parça eklem boşluğunda yer değiştirir. Eğer eklem arasına girerse ağrı ve kilitlenme olur. Bu parça eklem boşluğuna düşerse ağrı geçer.

AYAK AĞRILARI

Ayak 3 bölüme ayrılır. Topuk – orta ayak (ayak kemeri) – ön ayak.

Topuk bölgesinde kalkaneus ve talus vardır. Talus tibia ve fibula ile eklemler yaparak ayak bileğini oluşturur (Tibiotalar ve fibulotalar eklemler). Ayrıca ayağın orta bölgesindeki navikula ile de talonavikuler, arka bölgedeki kalkaneusla da subtalar eklemleri oluşturur. Ayağın orta bölgesini 5 adet tarsal kemik oluşturur. Ayak kavsi 2 eklemle ayak arkasından ayrılır. Bunlar talonavikuler ve kalkaneoküboid eklemlerdir. Orta ayakla ön ayak arasında tarso-metatarsal eklemler vardır. Ayak bileği iç ve dış malleollerle ve eklem kapsülleri ile iç ve dıştan çeşitli ligamentlerle stabilize edilmiştir. Ayak ve ayak bileği ağrısından yakınan bir hastanın hem istirahatte, hem de ayakta dururken ve yürürken değerlendirilmesi yapılmalıdır. Şişlik, defomite, deri değişiklikleri, ödem, tofüs, ülserler dikkati çeker. Ayak ağrısından yakınan bir hasta belli bir bölgeyi lokalize edebiliyorsa şişlik olup olmadığı sorulmalıdır. Şişlik yoksa tendinit, ayak kavsinin çökmesi veya osteoartroz düşünülmelidir. Eğer şişlik varsa tenosinovit, bursit ve artrit olabilir.

Artrit

Ayak bileği eklemlerinde, midtarsal eklemlerde, metatarsofalangeal eklemlerde artrit ağrı ve şişmeye neden olur. Artrite tenosinovit de eşlik edebilir. Böylece hem artrit, hem de tenosinovite ait şişlikler birlikte bulunur. Bu iki tip lezyonun ikisi de ağrılıdır. Bazen eklem tutulması ortaya çıkmadan önce sadece tendon kılıflarının şiştiği dikkati çeker. İç ve dış malleoller arkasında ve ayak sırtında diffüz şis vardır. Ayak eklemleri romatoid artrit, psoriatik artrit, Reiter sendromu, ailevî Akdeniz ateşi, enteropatik artitler, gut, yalancı gut ve ankilozan spondilit ve palindromik romatizma hastalıklarında da tutulur. Bu bulgular hastanın diğer eklemlerindeki bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

Aşil Tendonu Bölgesindeki Ağrılar

Aşil tendiniti: Aşil tendonunun yapışma yerine yakın tendonda ağrı, şişme, hassasiyet veya bazen krepitasyon vardır. Bu bulgulara ek olarak ayağın pasif dorsiflekisyonu da ağrıya neden olur. Aşil tendiniti baldır kaslarının aşırı kullanılması, tekrarlayan travmalara bağlı olarak bale yapanlarda, atlet ve diğer sporcularda veya uygun olmayan ayakkabı giyenlerde ortaya çıkar. Tendon, romatoid nodül, tofüs ve ksantomların en çok yerleştiği yerlerden biridir.

Aşil bursiti: Topuğun arkasında şişlik ve ağrıya neden olan subtendinoz bursanın inflamasyonudur. Ayağın pasif dorsifleksiyonu ağrılıdır. Sık tekrarlayan travmalara bağlı olarak gelişir. Genellikle ayakkabı hizasında ortaya çıkar ve üstündeki deri hiperkeratotiktir.

Aşil tendonu rüptürü: Ayak bileğini zorlayarak yapılan dorsifleksiyon sırasında aşil tendonu kopabilir. Tendon bölgesinde ani ağrı, şişlik ve ekimoz saptanır. Hasta ayak parmakları üstünde duramaz ve yürüyemez. Ten-

don rüptürü yaşlılarda, sporcularda, aşil tendiniti ve aşil bursiti olanlarda, uzun süre kortikosteroid kullanan SLE ve romatoid artitli hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında görülür.

Topuk Ağrısı

Plantar fassiitis: En sık görülen topuk ağrısı nedenidir. Tekrarlayan travmalarla fasyada yırtılma ve gerilmeye bağlı olarak ortaya çıkar. Genellikle şişman, orta yaşlı veya yaşlılarda, atletlerde, devamlı ayakta duran ve yürüyerek iş yapanlarda veya ayakkabıya bağlı olarak ortaya çıkar. Topuğun yere basan bölgesinde yürürken ağrı vardır. Özellikle sabah ilk yere basınca ağrı şiddetlenir. Topuk altına basarak da ağrı ortaya çıkarılır. Radyografide topuk dikeni de vardır. Ancak bu tek başına ağrılı değildir. Plantar fassiitis aynı zamanda bir entezopatidir. Ankilozan spondilit, Reiter sendromu ve psoriatik arttitte de saptanabilir.

Ayak Kavsi Hastalıkları

Düztabanlık (pes planus): Ayağın longitüdinal kavsinin düzleşmesidir. Genellikle asemptomatiktir, ancak uzun süre yürümek veya ayakta durmak ağrıya neden olur. Düz tabanlığın edinsel nedenleri hipermobilite sendromu, romatoid artrit, nöropatik artropati ve travmadır. Konjenital düztabanlık aşın şişmanlık, hatalı ayakkabılar ve yürüme hataları yüzünden belirginleşir ve ağrıya neden olur.

Kubbe ayak (pes kavus): Ayak kavsinin medialde anormal yüksek olmasıdır. Pes kavus genellikle herediterdir ve asemptomatiktir. Ancak poliomiyelit, Friedreich ataksisi veya spina bifida da görülebilir.

Taban orta kısmı ağrısı: Eldeki Dupuytren kontraktürüne benzeyen bir tablodur. Tabandaki fasyanın büzüşmesi sonucu ağrılı nodüller meydana gelir.

Ön Ayak Hastalıkları

Metatarsalji: yere basarken ve yürürken metatars başlarında veya metatarsofalangeal eklemlerde ağrı veya hassasiyet vardır. Bu tek eklemde görülebilir veya tümü ağrılı olabilir. Palpasyonla metatars başları ağrılıdır. Metatars başları belirgindir, plantar nasırlar ve "pençe parmaklar" görülür. Çeşitll nedenlere bağlı olarak gelişir. Bunların başında uzun yıllar yanlış ayakkabı kullanmak, taraklı ayak, tabandaki nasırlar, düztabanlık, halluks valgus, metatarsofalangeal eklem artriti, travma, stres, kırıklar, sesamoidit, tarsal tünel sendromu, Morton hastalığı, hemipleji ve arter yetersizliği gelmektedir.

Morton hastalığı: Genellikle orta yaşlı kadınlarda ve tek taraflı ortaya çıkar. Mekanik ayak sorunları (pes kavus, pes planus) veya yanlış ayakkabı kullanmak veya uzun süre ayakta kalmak ve yürüyerek çalışanlarda ortaya çıkan bir sıkışma nöropatisidir. Çoğunlukla 3 ve 4. metatars başları hizasında transvers metatarsal ligament altında interdijital sinirin sıkışması ile orta-

ya çıkar. Sıkışma sonunda perinörinal fibrozis gelişir. Intermetatarsofalangeal bursa veya sinovyal kistte sıkışmaya neden olur. Bunun tipik semptomları ayakta bıçak saplanır gibi şiddetli ağrı krizleri, yanma hissi, yandaki parmaklarda parestezi ve anestezidir. Ayakkabı çıkarınca ve masaj yapınca ağrı hafifler veya kaybolur. Sert yüzeylerde yürüme, dar ve yüksek ayakkabı giymekle artar. Metatarsın başları arasında yumuşak bir kitle palpe edilir.

Ön Ayaktaki Diğer Ağrı Nedenleri

Sesamoidit: Birinci metatars başının altında sesamoidin olduğu yer ağrılı ve şiş olarak palpe edilir. Sesamoidle metatars başı arasındaki eklem yüzeyinde kondromalasia veya osteoartroz en önemli ağrı nedenidir.

Metatarsta zorlanma kırıkları: Özellikle 2. metatars boynunda ortaya çıkar. Genellikle acemi yürüyüşleri, engelli yerlerde yürüme sırasında uzun mesafe koşularında ortaya çıkar. Hastalarda net bir travma hikâyesi olmamasına rağmen metatarsal bölgede ağrıdan yakınırlar. Ayak sırtı ödemlidir ve kırık olan metatars palpasyonla ağrılıdır. Zorlanma kırıkları radyografilerde ancak 2-6 hafta sonra görülebilirler.

Ayak Parmakları

Ayak parmaklarındaki çeşitli şekil bozuklukları da ağrıya neden olur. Bunların başlıcaları halluks valgus ve çekiç parmaktır. Ayrıca 1. metatarsofalangeal eklemin medialindeki bursanın da bursiti *(bunion)* diğer sık görülen bir ağrı nedenidir.

Metatarsofalangeal eklemlerde artrit: Inflamatuvar romatizmal hastalıklarda ve gutta metatarsofalangeal eklemlerde artrite bağlı ağrı ve şişlik olabilir.

Sudeck atrofisi: Travmadan sonra metatarslarda osteoporoz başlar. Ağrı zamanla artar ve yürümeyi güçleştirir. Ayak sırtı ödemli ve ağrılıdır. Radyografide osteoporoz geç fark edilir. Bazen Sudeck atrofisi travma olmadan da gelişir.

BACAK AĞRISI

Alt ekstremitede ağrı yaygınsa yani hasta bütün bacağın veya belli bir bölgesinin ağrıdığını söylüyorsa eklem veya periartiküler ağrı dışındaki nedenler düşünülmelidir.

Arter Hastalıkları: Bu tip ağrıların en önemli nedenidir. Arter hastalıkları ister akut, ister kronik olsun iskemiye neden olarak ağrı yaparlar. Arter hastalıklarında ağrı ile, hatta ağrıdan önce periferik arter nabızları zayıflayacağı veya kaybolacağı için alt ekstremite muayenesinde femoral, popliteal, dorsalis pedis ve tibialis posterior arterleri palpe edilmeli ve dikkatle değerlendirilmelidir.

Arterlerde emboli ve tromboz bacaktaki en önemli ağrı nedenlerindendir. Kalpten veya aortadan gelen bir pıhtı alt ekstremite arterlerini tıkayabilir. Eğer emboli üst seviyelerde ise (bifürkasyon) ağrı çok şiddetlidir ve ekstremite hareket ettirilemez ve iki taraflı femoral nabız alınamaz. Ekstremite soluk ve soğuktur. Çok acil cerrahi girişim gereklidir. Eğer emboliler daha küçük çapta arterleri tıkarsa ağrı daha az şiddetlidir. Bu çapta gangren ihtimali azdır. Kollateraller dolaşımı sağlar. Trombozlar, kateterizasyon, ponksiyonlar ve uzun süren arter pompalarından sonra arter travmalarına bağlı olarak gelişir. Bu genelde yavaş gelişir ve kronik arter yetersizliği tablosu ortaya çıkar. Arteriosklerozis obliterans ile tromboangiitis obliterans (Buerger hastalığı) diğer önemli arter hastalıklarıdır.

Alt ekstremiteye gelen kan akımı azalınca arterin beslediği kaslarda iskemiyi bağlı ağrı ortaya çıkar. Yanma ile ortaya çıkan baldır ağrıları tipik şikâyetlerdir. Başlangıçta tıkanan yerde ağrı yoktur zamanla bu arterin duvarındaki iskemi nedeniyle künt bir ağrı başlar.

Diabetes mellitusta özellikle küçük çaplı arterleri tıkayan bir anjiyopati gelişir ve ayak parmaklarında gangrenler ortaya çıkar. Daha büyük çaplı damarlarda ise arterioskleroza bağlı iskemik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur.

Vaskülitler spektrumu içinde yer alan çeşitli hastalıklarda da değişik çaptaki arter lezyonları iskemi, ağrı, nekroz ve gangrenlere neden olur.

Venlerin Ağrılı Hastalıkları

Varisler sık görülen bir damar hastalığıdır. Eğer derin venlerde varise bağlı staz olursa ağrı meydana gelir. Eğer hasta çok uzun süre ayakta kalırsa ağrı ortaya çıkar.

Tromboflebitler de önemli ağrı nedenlerindendir. En sık baldır venlerinde ortaya çıkar. Yanma, ağrı ve şiş vardır. Ayak sırtı venleri daha belirgindir. Ayağın dorsal fleksiyonu ağrılıdır. Yüzeysel venlerin tromboflebiti kızarıklık, venanın sertleşmesi ve ağrılı oluşu ile hemen fark edilir. Derin veya yüzeysel tromboflebiti saptanan bir hastada Behçet hastalığı veya antifosfolipid sendromu düşünülmelidir.

Alt Ekstremitede Yansıyan Ağrılar

Lomber vertebraların ve intraabdominal bazı lezyonların ağrıları bacaklara yayılabilir.

Siyatik ağrısı yayılan ağrının en tipik örneğidir. Lomber disk hernilerinde siyatik sinir köklerinin medüller kanal içinde L_3–L_4, L_4–L_5, L_5–S_1 hizalarında sıkışması sonucu sıkışan kökün innerve ettiği bölgede ağrı ve diğer nörolojik belirtiler ortaya çıkar. Lasègue belirtisi pozitiftir. Öksürmekle, ıkınmakla ağrı vardır.

Femoral nevralji de uyluk ön yüzü ağrılıdır. Femoral sinir kökleri olan L2 ve L3 spinal kanalda disk hernisi ile sıkışması sonucu olup çok sık görülmez.

Kaslar da alt ekstremite ağrılarına neden olur. Bunların başında miyozitler gelir. Travmalar, virus infeksiyonları, beslenme yetersizliği, tetanus, ağrılı olur. Ayrıca sebebi belli olmayan kas ağrıları da vardır.

YAYGIN (DİFFUZ) AĞRILAR

Yaygın ağrılar; lokomotor sistemin, değişken, iyi tarif edilemeyen, dağılım ve yayılımı anatomik yapılarla ilişkilendirilemeyen özel ağrılı durumlarıdır. Yaygın ağrıların en sık görülen nedenleri fibromiyalji, polimiyaljiya römatika ve habis hastalıklardaki ağrılardır.

Fibromiyalji: Yumuşak doku romatizmalarının en önemlilerinden ve en sık görülenlerinden biridir. Fibromiyaljiye, fibromiyozit, düzeltilemeyen uyku sendromu, artmış kas-iskelet ağrısı sendromu gibi çeşitli isimler de verilmiştir. Fibromiyalji sıklıkla kadınlarda ortaya çıkar. Çoğunlukla 25-55 yaşları arasında görülür. Sebebi belli değildir. Genellikle duygusal kişilerde stresle psişik bozukluklar, çevre faktörleri, mekanik faktörlerin birlikte etkilemesiyle ortaya çıktığı sanılmaktadır. Bu hastalıklarda gerçek bir inflamasyon yoktur ancak "tetik noktaları" denen ağrılı bölgeler gelişir. Bunlar 18 bölgede oluşur. Boynun alt arka ve ortası, trapez kası, skapulanın iç yanı, belin orta ve alt bölgesi, gluteal bölgenin üst dış kısmı, dirsek dış epikondili, 2. ci kostakondral eklem bölgesi, dizin iç yanı, Aşil tendonu, sakroiliak eklemlerin üstü bu ağrılı tetik noktaların bulunduğu bölgelerdir. Fibromiyaljide ağrı yaygındır, hastalar künt ve derin bir ağrı tarif ederler. Bu daha çok kas, tendon yapışma yeri ve kemik çıkıntıları üstünde hissedilir. Eklemlerde ağrı yoktur. Tutukluk önemli bir yakınmadır ve istirahatte yoktur. Günlük aktivite ve çalışmadan sonra ortaya çıkar. Hastalar genellikle sabah yorgun kalkarlar. Kısa süreli bir ağrı hissedilir. Bu hastalarda ayrıca baş ağrısı, iştahsızlık, bitkinlik, sinirlilik hali, derin uykuya dalamama gibi şikâyetler de vardır. Ellerindeki şişten yakınırlar ancak objektif bir şişlik yoktur. Karında gaz, kabızlık diğer şikâyetlerdir. Bu hastaların laboratuvar ve röntgen bulguları normal sınırlardadır. Fibromiyaljinin iki tipi vardır. Primer fibromiyaljide hastalığın kendi bulguları dışında başka bir patoloji yoktur. Sekonder fibromiyaljide ise hastada bir başka romatizmal hastalık veya kronik bir hastalık birlikte bulunur. Bir hastaya fibromiyalji tanısı koyabilmek için yaygın ağrıların üç aydan daha uzun sürmesi, 18 tetik noktadan en az 12'sinde palpasyonla lokal hassasiyetin ve ağrının bulunması, sabah yorgunluğu ve/veya uyku bozukluğu olması gerekir.

Polimiyaljiya römatika: Genellikle yaşlılarda (50 yaşın üstündeki hastalarda) omuzlar, boyun ve gluteal bölgelerdeki ağrı ve sabah tutukluğuyla ortaya çıkan bir sendromdur. Hastalar yataktan güçlükle kalkar. Ayrıca zayıflama, ateş, halsizlik ve iştahsızlık gibi yakınmalar da vardır. Fizik muayenede bu bölgeler sıkmakla ağrıldır. Sedimantasyon yüksektir.

Kanser: Yaygın ağrıdan yakınan bir hastada yaş ve cinsiyet göz önüne alınarak kanser olasılığı da düşünülmelidir. Lösemilerde infiltrasyona bağlı eklem ve eklem dışı ağrılar ortaya çıkabilir. Tümör metastazları da yaygın ağrıya neden olur. Çeşitli kanser türlerinde tümöre bağlı olarak gelişen "paraneoplastik sendrom"da yaygın ağrılara neden olur.

Endokrin nedenler: Osteomalasi, hipotiroidi ve hipertiroidide hastaların esas hastalıklarının semptomları yanında yaygın ağrıdan da yakınırlar.

Kollajen hastalıklar: Polimiyozit ve dermatomiyozit gibi inflamatuvar kas hastalıklarında ana yakınma olan proksimal kas gücündeki azalma dışında yaygın ağrı (özellikle omuz ve pelviste) da bulunabilir.

ÖZET

LOKOMOTOR SİSTEM SEMPTOMLARI

Monoartritler
- Septik artrit
- Travmaya bağlı
- Tekrarlayan hidrartroz
- Kristal artriti
- Palindromik romatizma
- Gut
- Yalancı gut
- Hidroksiapatit hastalığı

Oligo-poliartritler
- Akut
  - Akut eklem romatizması
  - Poststreptokokal reaktif artrit
  - Postinfeksiyöz oligo-poliartritler
  - Reiter sendromu
- Kronik tekrarlayan
  - Ailevi Akdeniz ateşi
  - Behçet hastalığı
  - Sistemik lupus eritematozus
- Kronik poliartritler
  - Romatoid artrit
  - Juvenil romatoid artrit
  - Seronegatif artritler
  - Psoriatik artrit
  - Enteropatik artritler
  - Ankilozan spondilit

Bölgesel ağrılar
- Boyun ağrısı
- Bel ağrısı
- Üst eksteremite ağrıları
- Alt ekstremite ağrıları
- Diz ağrısı
- Ayak ağrısı
- Bacak ağrısı

BÖLÜM XI
GÖRÜNTÜLEME

GÖRÜNTÜLEME FİZİĞİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİ

Prof. Dr. Gülten Varan ACUNAŞ

X Işınlarının Oluşması

X ışınları veya röntgen ışınları, tungsten bir hedefin, elektronlarla bombardıman edildiğinde enerji değişimi sonucu oluşurlar. Bu elektron bombardımanının oluştuğu tüpün çevresi kurşun ile kapatılmış ve içerisindeki hava, elektronların hedefe varmadan önce gazın atomları ile reaksiyona girmemesi için, boşaltılmıştır. Tungsten bir flamandan oluşan katot, 2200 C nin üzerine kadar ısıtılarak flaman çevresinde bir elektron bulutunun oluşması sağlanır. Katotun çevresi negatif yüklü bir foküsleyici zarfın içinden ince bir demet halinde anoda yönlendirilen elektronlar, burada anodun elementi tungsten hedefle bir etkileşmeye girer. Sonuçta.

— Enerjinin %99u ısı enerjisine

— %0.9u frenleme ışınlarına (elektronların frenlenmesi)

— %0.1i karakteristik ışınlara (elektronların iyonizasyona neden olmaları ile) dönüşür.

Anod elementi olarak tungsten kullanılmasının nedeni sonuçta hasıl olan ışınların yoğunluğu ve erime noktasının yüksek oluşudur.

Mammografide kullanılan tüplerin anodu ise molibdenden yapılmıştır. Bunun nedeni mammografide arzu edilen maksimum kontrastın 17.5 ile 19 keV düzeyinde olması ve bu karakteristik ışınların molibden anotla sağlanabilmesidir. Molibden dışında bu özelliğe sahip elementler olan W ve Rhodium da anot elementi olarak kullanılmaktadır. Anod 12 ile 20 derece açı ile yerleştirilmiştir. Çalışma halinde ken ısının yüzeyin her tarafına yayılmasını temin etmek için sürekli döner.

X ışını tüpünün çevresi ışınların ince bir demet halinde çıkacağı bir açıklık bırakılarak tümü kurşun ile kaplanmıştır.

Hastanın alacağı dozu azaltmak ve çevreye ışın saçılmasını engellemek amacı ile bukiler, ranforsatörler, intaj güçlendiriciler kullanılmaktadır.

Tomografi

Tomografi incelenen düzeydeki yapıların daha net olarak görülmesi ve bu düzeyin altındaki ve üstündeki süperpoze olan yapıların silinmesinin sağlandığı bir X ışını inceleme yöntemidir. Konvansiyonel tomografinin tüpün hareketi ile ilgili olarak adlandırılan *lineer* ve *nonlineer* olmak üzere iki temel tipi vardır. İstenilen düzeyin altındaki ve üstündeki yapıların silinmesi tüp ve kasetin aksi yönlere hareketi ile temin edilir.

Tomografinin sakıncaları:

— Nonlineer (sirküler) tomografi pahalıdır.

— Eksposure (ışın verme süresi) uzundur.

— Hareket artefaktları vardır.

— Kesit sayısı arttıkça hastanın aldığı doz artar.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografilerde kullanılan X ışını tüpü dört jenerasyon cihazlarda da aynıdır. X ışını ya kalem şeklindeki ince bir demet halinde veya yelpaze şeklinde bir demet halinde objeye yönelmiştir. Bilgisayarlı tomografilerde röntgen filminin yerini X ışınına çok daha duyarlı dedektörler almıştır. Bu dedektörler ya gazla dolu iyonizasyon odacıklarından oluşmaktadır veya sintilasyon kristallerinden ibarettir.

Digital Radyografi

Konvansiyonel radyografik tetkikteki film-ramforsatör sisteminin yerini görüntüyü oluşturan bilgilerin bilgisayar yardımı ile işlenmesi almaktadır. Digital radyografik sistemin iki ana kısmı vardır.

— görüntü plağı (IP)

— görüntü okuyucu

*Görüntü plağı*nın özellikleri konvansiyonel ramforsatörlere benzer. Nadir toprak elementler yerine fotostimulasyon yapılabilen europium içeren barium fluorohalidler mevcuttur. Bu maddeler X ışınına maruz kaldıklarında moleküler ve iyonik yapılarını değiştirirler. Bu değişimle ilgili bilgiyi saklama kapasiteleri vardır. Böylece X ışını görüntüsüne uygun bir ışımaya sebep olurlar.

Görüntü okuyucu: Görüntü plağının depoladığı bilgileri dijital sinyallere dönüştürmek için bir laser okuyucu kullanılır.

Laser spotları ile eksite edilmiş fotostimüle ışık yüksek etkili ışık iletkenleri ile fotomultiplayr tübüne iletilir.

Ultrason ile Görüntüleme (US)

X ışınlarının aksine ses dalgaları boşlukta iletilemez. Yayılabilmeleri için

mutlaka bir ortam gereklidir. US dalgaları da ses dalgaları ile aynı özellikte yayılırlar. Klinikte kullanılan ses dalgalarının frekansları 1 ila 20 MHz arasında değişmektedir. US hızı içerisinden geçtiği ortamın fizik özelliklerine bağlı olarak farklılıklar gösterir. Doku ne kadar yoğunsa ses dalgasının hızı o kadar fazladır. Sesin attenüasyonu (zayıflaması) yansıma, saçılma ve absorbsiyonla ilgilidir. Attenüasyon genel olarak

— Sesin frekansı

— Ortamın viskositesi

— Ortamın relaksasyon zamanı ile

ilgilidir.

Akustik empedans ses dalgalarının içerisinde yayıldığı ortam içerisindeki hızı ve ortamın dansitesi ile bağımlı bir kavramdır (Z).

Z (Rayls) = Dansite (g/cm^3)xHız (cm/sn)

Frekans ses kaynağından saniyede çıkan dalga sayısıdır. Frekans ne kadar yüksekse ses o kadar titizdir. İnsan yumuşak dokularında US dalgalarının hızı sabittir. Yağ dokusundan kas dokusuna geçerken US demetinin hızı artar. Frekans sabit olduğu için, dalga boyu azalır.

Bir doku düzeyinden US dalgalarının yansıması dokunun akustik empedansı ve dokunun raslantısal açısı ile bağımlı olarak değişir. Raslantısal açı büyüdükçe yansıma azalır. Ses dalgaları bir ortamdan diğerine geçerken frekansları sabit kalır, fakat dalga boyları yeni ortam içerisindeki hızla ilgili olarak değişir. Yansıma açısı iki ortam arasındaki hızla bağımlıdır. Ses dalgaları bir organın parenkiması içerisinde yoluna devam ederken, bu ortam içerisindeki minimal akustik empedans farklılıkları, küçük miktardaki her yöne doğru dağılan US dalgaları o organın gri skaladaki görüntüsünden sorumludur. Absorbsiyon US demetinin enerjisinin bir bölümünün ısı enerjisine dönüşümünü ifade eder. Frekans yükseldikçe absorbsiyon artar. Böylece yüksek frekanslar yüzeysel organların incelenmesi için uygun iken derin organların incelenmesi daha düşük frekanslarda mümkün olur.

Ultrason cihazlarının önemli komponentlerinden biri transdüsırdır. Transdüsırlar piezoelektrik kristal içerirler. Bu özelliğe sahip maddeler: quartz, barium titanat, kurşun zirkonyum titanat 4 ve 5 dir. Bu kristallere alternatif voltaj uygulandığı zaman vibrasyon yapmaya ve ses dalgaları üretmeye başlarlar.

Doppler Ultrason

Doppler etkisi, hareket eden bir dalgada frekans değişikliğidir. Sabit bir dalgada her yönde dalga boyu eşittir. Oysa hareket eden bir dalga kaynağında dalga boyu hareketin yönüne göre azalır ve artar. Duplex Dopplerde sabit küçük bir alanda yalnızca hız ölçümü yapılabilir. Renkli Doppler görün-

tülemede ise görüntünün herhangi bir bölgesinde akım araştırılabilir. Transdüsür görüntünün herhangi bir yerindeki frekans değişikliğini ölçer ve her frekans değişikliğini belli bir renge uyarlar. Transdüsüra doğru yaklaşan akım mavi, transdüsürdan uzaklaşan akım kırmızı olarak görülür.

Akustik gölge *(shadowing)* ses dalgalarının geçemeyip tümü ile yansımasını gösterir (Yansıma dışında absorbsiyon ve absorbsiyon ve refraksiyon ile ilgili ses gölgesi de tanımlanmaktadır).

"*Enhencement*" sıvı ile dolu bir ortamdan daha iyi bir ses iletiminin olduğunu gösterir. Sıvı ile dolu yapının arkasında parlaklık olarak görülür.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Atom çekirdeği içerisinde pozitif elektrik yüklü, kendi etrafında dönen ve titreşim hareketi yapan partiküller olan protonlar küçük birer mıknatıs özelliğine sahiptirler. Vücut yapıları içerisinde bulunan protonlar dağınık düzensiz dönme hareketi yaptıkları için gösterilebilir bir manyetik alan vektörleri yoktur. Güçlü bir manyetik alan içerisine girildiği zaman bu mıknatısların manyetik alan vektörleri dışarıdaki güçlü manyetik alan vektörü ile paralel ve aynı yönde olanları aksi yönde olanlara göre daha fazla olmak üzere dizilirler. Dışarıdan uygulanan manyetik alanın gücü arttıkça aynı yönde dizilen protonların da sayısı artar. Bu aynı yönde dizilen aksi yöndekilerden daha fazla protonlara dışarıdan radyofrekansı gönderilerek uyarıldıklarında, dışarıdaki güçlü manyetik alana rağmen, bu protonların manyetik alan vektörü dışarıdaki güçlü manyetik alan vektörünün ekseninden sapar. Radyofrekansı kesildiğinde sapmış olan vektör eski durumuna, dışarıdaki manyetik alan vektörü ile aynı konuma dönerken radyofrekansı göndermeye başlar. Gelen bu radyofrekansının özelliklerine bağlı olarak toplanan bilgiler bilgisayarlar aracılığı ile görüntüye dönüştürülür. MRG görüntülümede kesit planı BT de olduğu gibi sınırlı değildir. Koronal, aksial, sagittal planda görüntü alınabilir. Kesit kalınlığı BTye göre daha fazladır. İnceleme süresi daha uzundur. Maliyeti daha yüksektir. Olağanüstü yumuşak doku rezolüsyonuna (çözümleme gücü) karşın, kalsifikasyonu göstermemesi dezavantajı vardır. Metalik klips, kalp pili, protez taşıyan hastalar, yaşamı destek cihazlarına bağlı olan hastalar MRG incelemeye alınamazlar. Yüksek manyetik alan gücü dokularda ısınma gibi bir yan etki ortaya çıkarmaktadır. Bunun dışında bilinen bir yan etkisi henüz tanımlanmamıştır.

AKCİĞER HASTALIKLARINDA GÖRÜNTÜLEME

Akciğerlerin incelenmesine tüm diğer sistemlerin incelenmesinde olduğu gibi konvansiyonel inceleme yöntemleri ile başlanır. PA (Posteroanterior) radyografi ve lateral radyografi akciğerlerin incelenmesinde ilk adımdır. Aşağıda bazı akciğer patolojilerindeki radyolojik bulgular sıralanmaktadır:

I – İnfeksiyon Hastalıkları

a – Lober Pnömoni

Temel olarak alveoller tutulup bronşlar tutulmadığı için tümüyle opasifiye olmuş bir lob içerisinde hava ile dolu bronşlar görülür (Hava bronkogramı). Hava yolları açık olduğu için hacim kaybı yoktur. Çocuklarda lober pnömoni yuvarlak bir opasite şeklinde görülebilir.

b – Bronkopnömoni

Temel olarak bronkusları ve bunlara komşu alveolleri tutan bir infeksiyon olduğu için bronşlar sıvı ile dolup havalanmanın engellenmesi halinde hacim kaybı olabilir. Bronşial yayılım multifokal parçalı opasiteye neden olur. Bronkopnömoni daha çok S. aureus, H. influenzae, Mycoplasma infeksiyonu sonucu oluşur.

c – Yuvarlak Pnömoni

Konturları belirsiz değişik büyüklükte nodüler görünümlü opasite şeklinde görülen pnömoniler daha çok yetişkinlerde fungus infeksiyonları (Histoplasma, Aspergillus, Kriptokokkus), bakteryel infeksiyonlar ve septik emboli (S. aureus) sonucu görülür.

d – Kaviter Lezyonlar

Tüberküloz, fungus ve aneroblarla olan infeksiyonlar kavitasyon gösteren opasitelere neden olurlar. Abse, akciğer parenkiminde nekroz sonucu genellikle bronşial iştiraki olan, içerisinde hava sıvı seviyesi görülen kalın duvar opasitesi gösteren yapı olarak görülür.

Mantar topu (misetoma) kavite içerisince yuvarlak bir yapıdır. Hava bu yuvarlak yapının kenarlarında kalan hilal şeklinde radiolusent bant olarak görülür (*Air crescent*).

Pnömatosel akciğer interstisyumu içine hava sızması sonucu ince cidarlı hava içeren bir yapı olarak ayrılır. Genellikle S. aureus infeksiyonları sonucu gelişir.

e – Diffüz Opasiteler

Viral infeksiyonlar interstisyumun peribronşial inflamasyonu sonucu diffüz retikülonodüler dansite artışının ortaya çıkmasına neden olur.

Milier pattern (küçük nodüler opasiteler) hematojen dağılımı gösterir (genellikle tüberküloz).

f – Pnömoni Komplikasyonları

a – Effüzyon, b – Ampiyem

Bunlar,

%60 infeksiyon sonrası, %20 cerrahi sonrası, %20 travma sonrası gelişir.

Radyolojik olarak plevral sıvı kolleksiyonu, kalın plevra, BT ile İV kontrast enjeksiyonu sonrasında kontrast tutulumu görülür. Ampiyem ile birlikte hava görülmesi genellikle bronkoplevral fistül sonucu olmakla birlikte drenaj kateteri veya torakosenteze bağlı olarak da oluşabilir. Daha nadir olarak da gaz yapan bakteriler hava görülmesine neden olur.

Ampiyemde perkütan drenaj endikasyonları:

— Antibiotik tedavisine cevap vermeyen abseler

— Eksüdatif veya fibropürülan safhadaki tüm ampiyemler

Plevral effüzyonun PA ve lateral radyografilerindeki bulgusu kostofrenik açıların kapanmasıdır. Posterior kostofrenik açı lateral kostofrenik açıdan daha erken kapanır. Posterior kostofrenik açının kapanması için 75 mL sıvı yeterlidir. Lateral kostofrenik açı 175 mL sıvı toplandıktan sonra kapanır. Lateral dekubitus grafi ile çok daha az miktardaki sıvının varlığının (25 mL) saptanması mümkündür. Ultrason ile yapılan incelemede de çok erken dönemde plevral boşlukta sıvı toplandığı saptanabilir. Plevral boşlukta saptanan sıvının niteliği konvansiyonel PA ve lateral grafilerle ayrılamaz. Hastanın anamnezi ve fizik muayene bulgularına göre izlenecek yol saptanır.

II – Travmalar

Göğüs travması (trafik kazası, iş kazası) hikâyesi ile gelen hastada direkt toraks radyografisinde hemotoraks, pnömotoraks, atelektazi, yabancı cisim ve toraks kemik yapılarındaki bir fraktür genellikle ortaya çıkar. Ancak künt toraks travmalarındaki yaşamı tehdit eden en önemli durum büyük damar yaralanmalarıdır. Aort yaralanması olan hastaların %90ı hemen ölürken, geriye kalanların %50si ilk 24 saat içerisinde tanı konursa yaşama şansına sahip olmaktadır. Künt akciğer travması ile gelen hastada izlenecek tanıya götüren görüntüleme yöntemleri tablo XI-1 de gösterilmiştir.

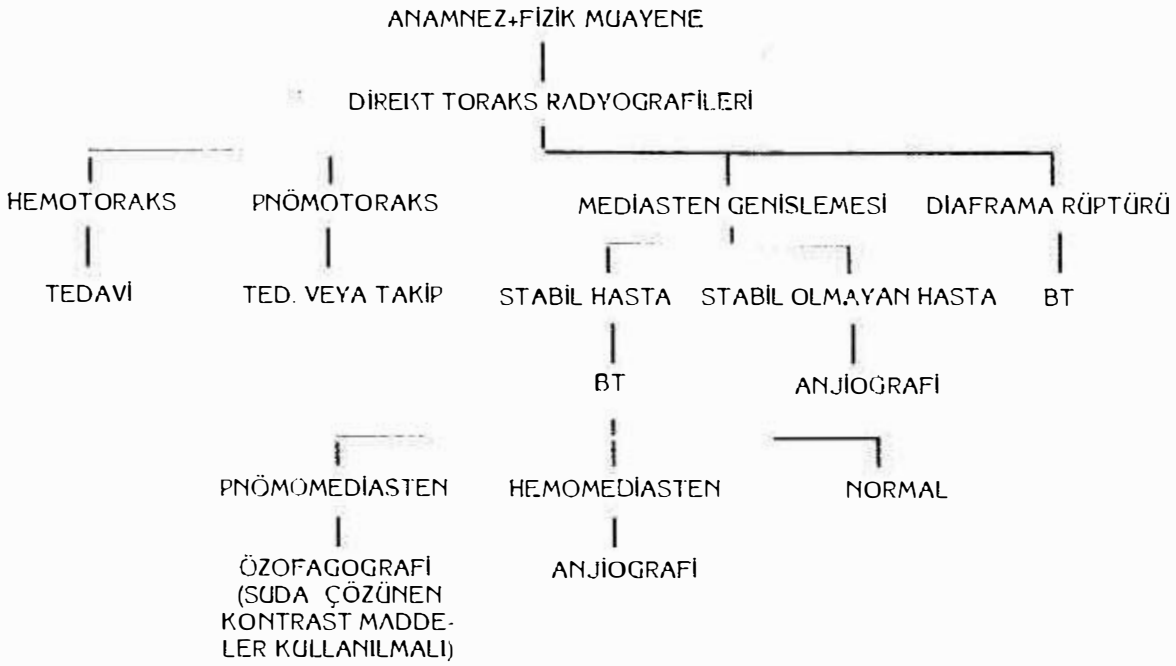
Post-travmatik atelektezi, aspirasyon olasılığı nedeni ile dikkatle değerlendirilmeli ve takip eden günlerde gerilemezse bronkoskopik incelemeye gidilmelidir.

Diyafragma yırtılmasının tanısı direkt akciğer radyografisinde batın içi yapıların, torkas içerisinde görülmesi ile konur. Bu yapılar genellikle bağırsaklardır. Bilgisayarlı tomografi (BT) diyafragma rüptürü tanısında en iyi seçimdir. Sağ diyafragma rüptürü tanısının konması sola göre daha zordur. Sağ torakostomi tüpünden suda çözünen kontrast madde verilip peritoneal kavite ile iştirak olup olmadığının araştırılması gerekebilir.

Diyafragma rüptürünü düşündüren radyolojik bulgular: plevral effüzyon, diyafragma konturlarında düzensizlik, diyafragmanın yükselmesi ve toraks içine doğru yer değiştirmiş batın içi organlardır.

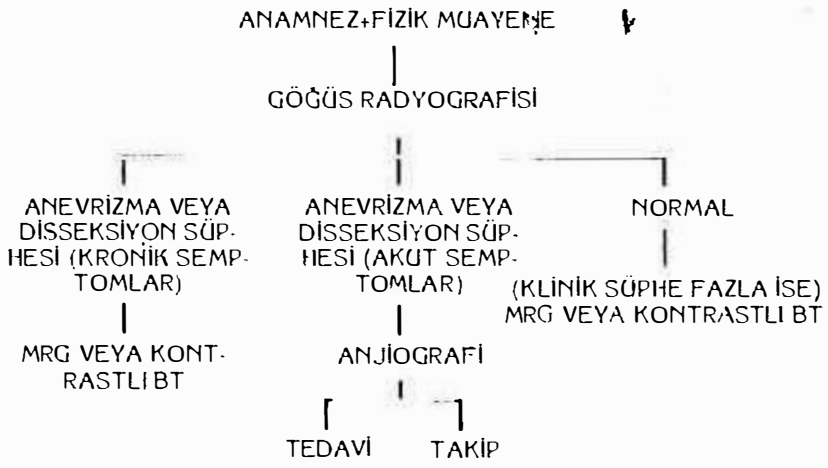
Aort anevrizması ve disseksiyonu tanı açısından uygun yöntemlerin seçilerek kısa zamanda tedavi planlanması yönünden önem taşır. Direkt toraks

Tablo XI-1 . Künt Toraks Travmasında Görüntüleme Yöntemlerinin Seçimi



radyografisinde anevrizma düşündüren bulgular mediasten genişlemesi ve aort konturunda lokal bir çıkıntı tarzında genişlemedir. Trakea ve özofagusta deplasman, anevrizma duvarında körvilineer kalsifikasyonlar görülür. Plevral effüzyonun varlığı anevrizmadan bir sızıntı olması ile uyumludur.

Tablo XI-2. Anevrizma veya Disseksiyon Şüphesi Olduğunda Görüntüleme Yöntemlerinin Seçimi



Tablo XI-2 de anevrizma şüphesi olduğu durumda görüntüleme yöntemlerinin seçimini göstermektedir.

III – Tümörler

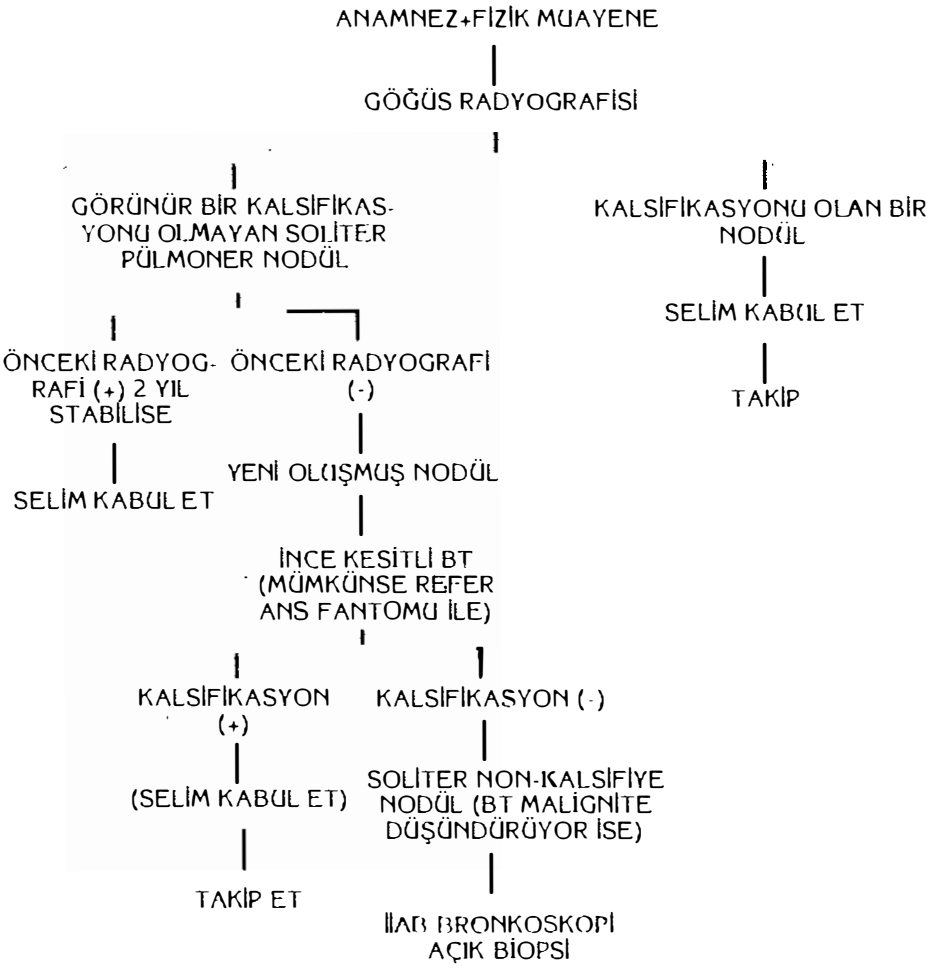
Akciğerde soliter pülmoner nodül *(coin lesion)* saptanması halinde nodü-

lün selim veya habis olduğunun belirlenmesi gerekir. Soliter pülmoner nodüllere, genellikle asemptomatik şahıslarda cerrahi öncesi veya rutin kontrol akciğer radyografilerinde tesadüfen karşılaşılmaktadır. Soliter pülmoner nodüllerin önemli bir kısmı tüberküloz, histoplazmoz, koksidyomikoz ve nokardia gibi granülomatöz hastalıkların sekelidir. Nadiren romatoid hastalıklarda görülen nekrobiotik nodüller, arteryovenöz malformasyonlar, emboliler de soliter pülmoner nodüle neden olabilirler. Akciğer kanserlerinin sadece %5i soliter nodül olarak ortaya çıkabilmesine rağmen, bunların erken saptanması halinde cerrahi girişimin tam şifa sağlaması nedeni ile soliter pülmoner nodülün ayırıcı tanısı büyük önem kazanmaktadır. Hastanın yaşı ayırıcı tanıda önemlidir. Otuz yaşın altında primer akciğer karsinomu %1den daha azdır. Elli yaşın üzerinde olasılık %50ye ulaşmaktadır. Nodülün stabil olup olmadığının saptanması, önceki akciğer radyografilerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesiyle mümkündür. Soliter pülmoner nodül 2 yıl önceki radyografilerde de mevcut ise selim olarak kabul edilip takibe alınabilir. Çok yavaş veya çok hızlı büyüme, selim nodülü (enflamatuar tabiatlı) düşündürür. Daha önce çekilmiş akciğer radyografileri ile karşılaştırma yapılamıyor ise nodülün kendi özelliklerine bakarak tanıya gidilmeye çalışılır. Soliter pülmoner nodülü olan bir hastada izlenecek yol tablo XI-3 de özetlenmiştir. Konvansiyonel tomografinin nodül içerisindeki kalsifikasyonun değerlendirilmesi amacı ile seçilmesi halinde inceleme yalnızca nodül bölgesi için gerçekleştirilmelidir. Uygun teknikle ve yalnızca nodülü hedef alan bir konvansiyonel tomografi nodül konturlarını değerlendirmede ve içerisinde kalsifikasyon araştırılmasında BT ye göre minimal bir rezolüsyon avantajına sahip olabilir. Soliter pülmoner nodülün değerlendirilmesinde tüm akciğeri kapsayacak bir konvansiyonel tomografinin değeri yoktur. Bilgisayarlı tomografi akciğerde nodül araştırılmasında konvansiyonel tomografiye göre daha hassastır. Bu nedenle günümüzde BT pülmoner nodül değerlendirilmesinde başlıca seçenek haline gelmiştir.

Radyolojik akciğer tümörü bulguları:

* Konturları düzensiz, spikülasyon gösteren nodül
* Mediasten genişlemesi, hiler tek taraflı genişleme
* Kalın duvarlı kavitasyon gösteren kitle
* Bronkoalveoler karsinomda pnömonik enfiltrasyondan ayrılamayan görüntü.
* Atelektazi (Golden'in ters "S" işareti)
* Plevral effüzyon
* İnterstisyel retikülonodüler görünüm: lenfanjitik yayılım
* Hiler adenopati

Tablo XI-3. Soliter Pülmoner Nodülü Olan Hastada İzlenecek Yol

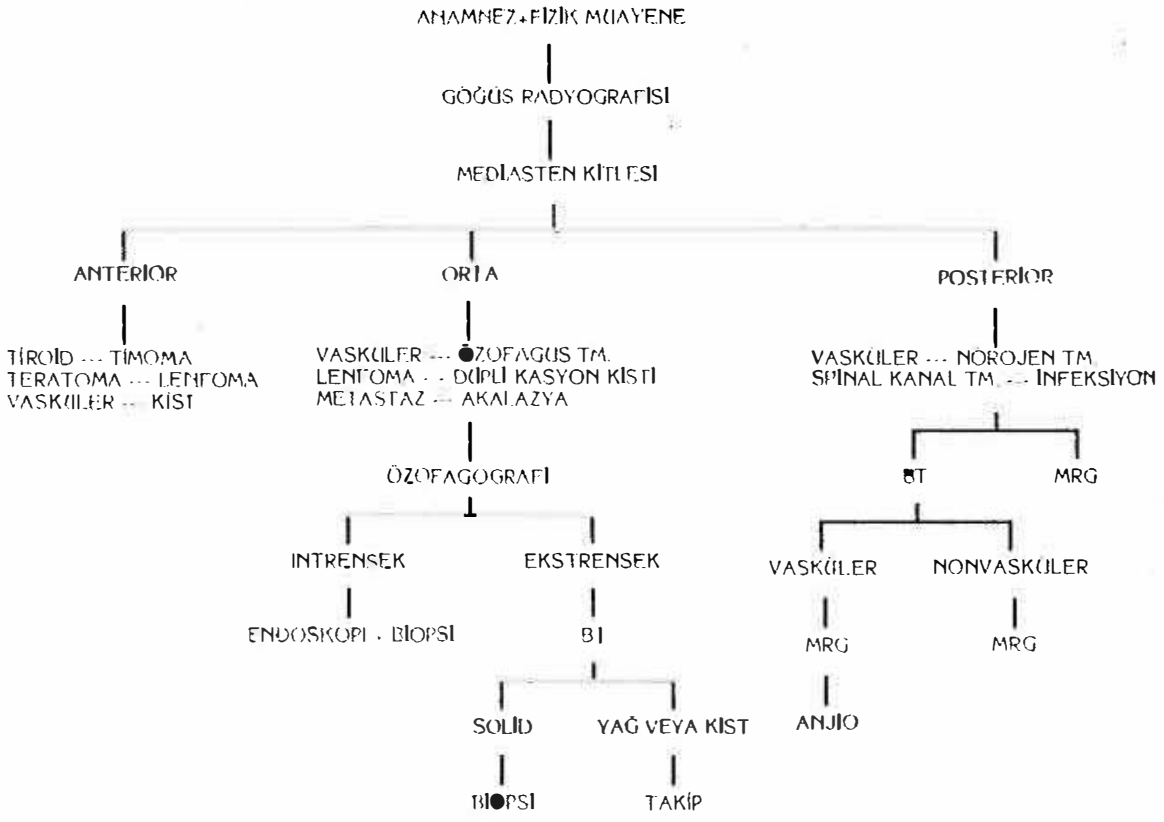


IV – Mediasten Kitleleri

Direkt radyografide hiler kitle şüphesi mevcut ise penetrasyonu fazla, yüksek dozlu bir PA radyografi hiler yapıların daha iyi belirlenebilmesini sağlar. Konvansiyonel PA lateral radyografilerde saptanamayan hiler kitleler BT ile ortaya çıkmaktadır. Konvansiyonel radyografilerde belirlenemeyen, ancak BT ile patolojik oluşumların kolayca belirlenebildiği bölgeler: Toraks girişi, innominat arter ve ven bifurkasyonundaki nodüller, büyük damarların intraperikadrial kısımları, intratorasik tiroid, diyafragma kruslarıdır. BT dansite farklılıklarını büyük bir sensitivite ile değerlendirilebildiği için saptanan bir kitlenin içerisindeki yağ, kan veya sıvı gösterilebilmektedir. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra yapılan BT incelemesi vasküler yapıların ayrılmasını ve saptanan tümöral kitlelerin kontrast tutma özelliklerini ortaya koymaktadır. Nekroz ve abse formasyonu, tümör lokalizasyonu, mediasten içerisinde hava, BT ile kolayca saptanabilmektedir.

MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) mediastende vasküler yapıları nonvasküler yapılardan ayırmada en mükemmel yöntemdir. Kan akımının olduğu bölgeler, radyofrekansını almış ve daha sonra verecek olan kan o bölgeyi terketmiş olduğu için sinyalsiz siyah bölgeler olarak görülür. Çevredeki yağ içeriği yüksek sabit dokular kontrast olarak beyaz görülür. MRGnin BTye göre en önemli avantajı kesit görüntü planlarının aksial planla sınırlı olmamasıdır. Örneğin mediastenin subkarinal bölgesi koronal planda, aortopulmonik pencere sagittal planda daha iyi görüntülenir. MRG bu bölgelerin incelenmesinde seçilecek görüntüleme yöntemi olmalıdır. Ayrıca radyasyon içermemesi nedeni ile hamile kadınların ve çocukların tetkiklerinde de tercih edilmelidir. Ancak halen BT, mediasten incelemesinde başlangıç inceleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. MRG, BTnin şüpheli olduğu durumlarda ve kontrast allerjisi olan insanlarda tercih edilmelidir. Tablo XI-4 de mediasten kitlesi şüphesi olan olgularda izlenecek görüntüleme yöntemleri seçimi sıralaması görülmektedir.

Tablo XI-4. Mediastinal Kitlelerde Görüntüleme Yöntemlerinin Seçim Sırası



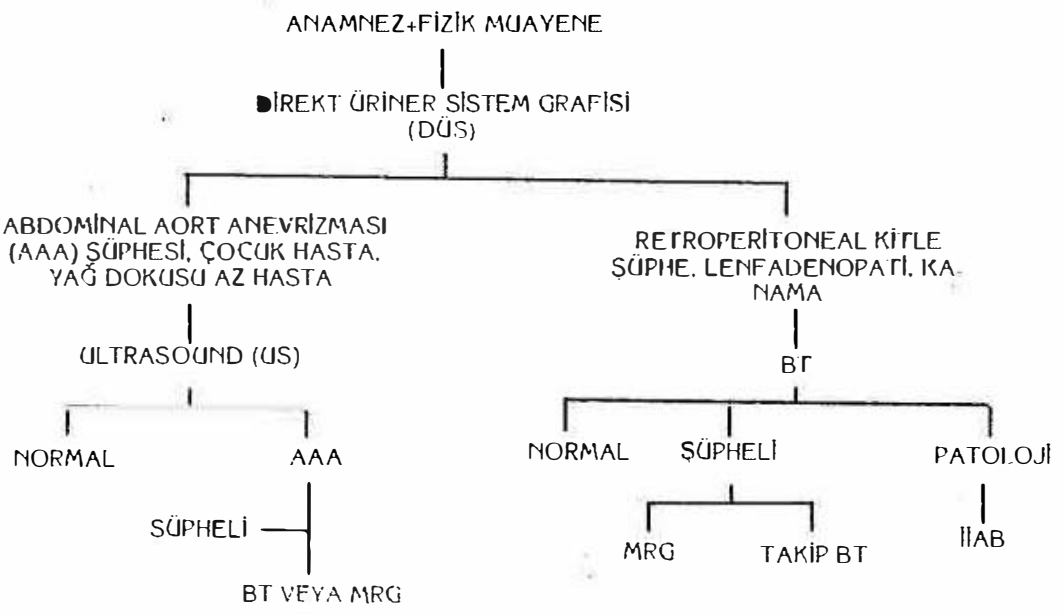
ÜROGENİTAL SİSTEMDE GÖRÜNTÜLEME

Retroperitoneum konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile hasta için risk taşıyan girişimsel işlemlerle hava enjekte edildikten sonra ancak değerlendirilebilen bir bölge iken, bugün BT, MRG ve kısmen de US ile kolayca değerlendirilebilen ve bu görüntüleme yöntemlerinin rehberliğinde lezyon saptanan

alanlardan biopsi yapılabilen bir alandır. Retroperitoneal bölgede kitle şüphesi kitlenin palpasyonu, anamnez ve direkt batın grafisinde ve intravenöz piyalografi (IVP) lerde psoas gölgesinin bir bölümünün oblitere olması, perirenal yağ dokusunun silinmesi, kalsifikasyon veya bağırsak gaz gölgelerinin itilmiş olması ile ortaya çıkar. Retroperitoneal bölgenin değerlendirilmesinde BT en iyi görüntüleme seçeneği olarak (doğruluk oranı %68-100, yalancı pozitiflik oranı %0-25) değerlendirilebilir. US retroperitoneal yağ dokusu az olan insanlar ve çocuklarda bir seçenektir. MRG ise ancak iyotlu kontrast madde allerjisi nedeni ile İV kontrast enjeksiyonu yapılamayan hastalarda bağırsak ve vasküler yapıların ayrımını tercih eder. Vücudun hareketli organları için bir problem olan hareket artefaktları, nisbeten hareketsiz bir bölge olan retroperitoneum için önemli bir sorun teşkil etmemekle birlikte, MRG inceleme süresinin uzun olması, fiatının yüksekliği nedeni ile yalnızca BT ve US ile yeterince açıklanamayan olgularda bunları tamamlamak açısından kullanılmaktadır. Retroperitoneumun primer tümörlerinin ayırıcı tanı listesinde yer alan leimyosarkom, habis fibröz histiositom, fibrosarkom, habis teratom, liposarkom, retroperitoneal organların tümörleri ve lenfadenopatilerin kesin tanısı BT rehberliğinde deneyimli bir radyolog ve sitopatolog tarafından yapılacak İİAB (İnce İğne Aspirasyon Biopsisi) ile konabilir. Tablo XI-5 de retroperitoneal kitle şüphesi olan olgularda görüntüleme yöntemlerinin seçimi görülmektedir.

Hematüri genel olarak önemli bir hastalığı işaret etmekle birlikte tüm olguların 1/3 kadarında hematürinin nedeni bulunamayıp idiopatik veya essansiyel olarak adlandırılmıştır. Hematürinin değerlendirilmesinde anamnez ve uygun laboratuvar tetkiklerin önemi büyüktür. Ağrısız hematüri malignite nedeni ile kanama ihtimalini güçlendirirken, renal kolik ile birlikte olan kanama üriner kalkül olasılığını artırmaktadır. Üriner sistemin incelenmesinde

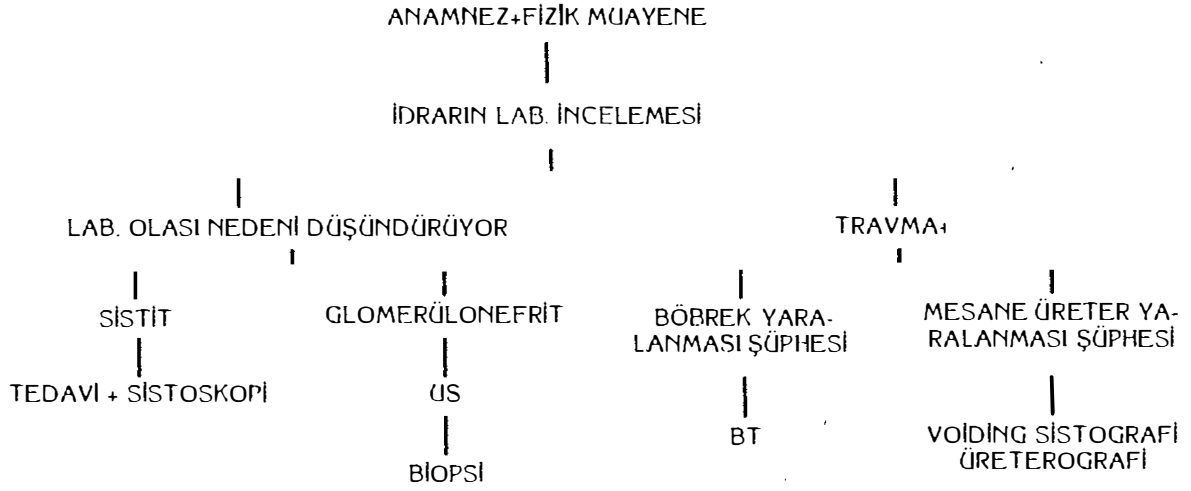
Tablo XI-5. Retroperitoneal Kitle Şüphesi Olan Olgularda İzlenecek Görüntüleme Yöntemlerinin Seçimi



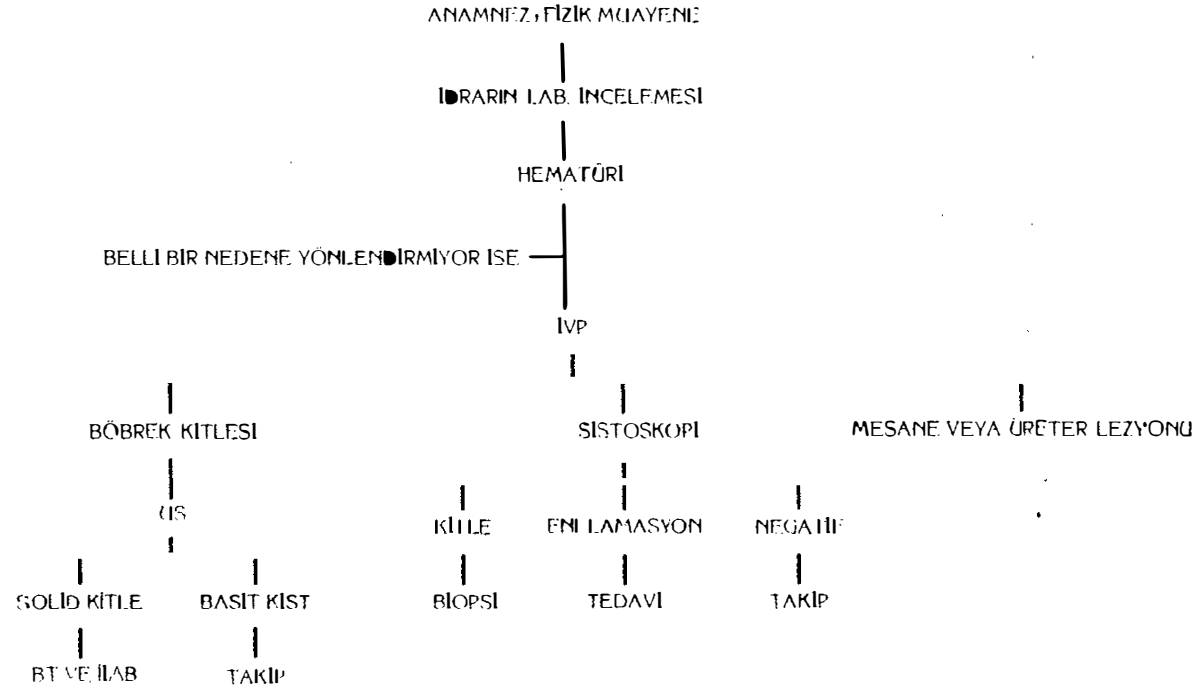
klinik şüphenin yönlendirmesi ile başlangıç incelemesi US veya İVP olabilir. Böbrek kalkülleri US ile kolayca saptanıp takip edilebilirken, küçük üreter taşlarının US ile görülmesi kolay değildir. İVP genel olarak üriner sistem incelemesinde ilk adımdır. Tablo XI-6 ve XI-7 de hematürisi olan hastada görüntüleme yöntemlerine yaklaşım görülmektedir.

Böbrek kitleleri hematüri şikayeti ile gelen hastada tesbit edilebileceği gibi, yan ağrısı, ateş, palpabl bir kitle ile veya radyolojik incelemeler sırasında tesadüfen de saptanabilir.

Tablo XI-6 – Hematürili Hastada İdrarın Lab İncelemesi Ve Anamnez Yönlendiriyorsa Seçilecek Görüntüleme Yöntemlerinin Sıralanması



Tablo XI-7 – Hematürili Hastada Lab. Bulgular Ve Anamnez Yönlendirmediğinde İzlenecek Yol



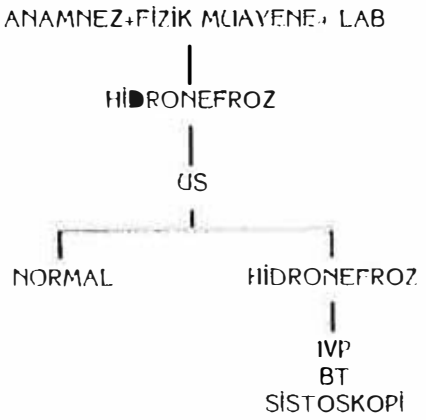
Kitle nasıl saptanmış olursa olsun tanısal yaklaşım belli yol takip edilerek temin edilmelidir. Başlangıç noktası İVP ise, İVP ile kitlenin kistik veya solid karakteri saptanamıyacağı için bundan sonraki adım US ile kitlenin iç yapısının araştırılması olmalıdır. Genellikle US kitlenin basit bir kist, kompleks bir yapı (solid ve kistik) veya solid olduğunu ortaya koyar. Kompleks yapı ve solid karakter daha ileri bir incelemeyi gerektirir. BT ile kistin içerisindeki septalar, solid kısımlar kontrast madde verilmesinden sonra boyanma gösteren yapılar malignite ihtimalini güçlendirir. Bu durumda en iyisi kistin aspirasyonu ve elde edilen materyelin sitopatolojik değerlendirilmesidir. BT ile amjiomyolipomlar içerdikleri yağın görülmesi ile hipernefromlardan ayrılırlar. Von Hippel-Lindau hastalığında multipl hipernefromlar BT ile kolayca gösterilebilirken, adenokarsinomlardan sona böbreğin en sık tümörlerinden olan transisyonel hücreli karsinom BT gösterilmesi çok güç olan tümörlerdir. Transisyonel hücreli karsinomlar küçük ve tümü ile kollektör sistem içerisinde olmaları nedeni ile İVP veya retrograd pylografi ile değerlendirilmeleri uygundur.

Tümör evrelemesinde çevre uzanımı, lenfatik ve vasküler invazyonu değerlendirmede özellikle BT ile, kuşkulu olan durumlarda MRG problemi çözmede yardımcı olacağı umudunu vermektedir. Ancak primer renal hücreli karsinomu saptamada BT kadar sensitif olmadığı, tümörün intensitesinin normal böbrek dokusu ile aynı olduğu görülmektedir. MRG kist içerisindeki kanama veya infeksiyonu değerlendirmede veya kitle içerisindeki yağ dokusunu değerlendirmede yararlı olabilecek inceleme yöntemidir. Bununla birlikte maliyetin yüksek olması nedeni ile ancak US ve BT ile kuşkuda kalınan olgularda kullanılması uygundur.

Böbreklerin infundibulumundan eksternal meatusa kadar herhangi bir bölümünde idrar akımının engellenmesi hidronefroza yol açar. Üreteropelvik bileşkede akımın engellenmesi böbrek pelvisi infuldibulum ve kalislerin dilatasyonuna neden olur. Üreteropelvik bileşkedeki akımın engellenme nedenleri: taş, intrensek kas hipertrofisi, nefroptoz nedeni ile bu bölgede oluşan kıvrılma (*kinking*), ekstrensek fibröz bant ve aberran vasküler yapılardır. Görüntüleme yöntemlerinin çoğu ile hidronefroz gösterilebileceği halde US bunun için yüksek sensitivitesi ve düşük maliyeti nedeni ile en uygundur. US ile öncelikle bir hidronefroz mevcudiyeti gösterildikten sonra diğer yöntemlerle ileri araştırmalarla obstrüksüyonun yerinin ve nedeninin açıklanılmasına çalışılır. Eğer böbrek fonksiyonları bozulmamışsa USden sonra ikinci adım intravenöz piyelografidir (İVP). İVP şüpheli ise veya böbrek fonksiyonları bozulmuş ise retrograd piyelografi ile kollektör sistemin değerlendirilmesine geçilir. Eğer bu incelemeler sonucunda obstrüksüyon nedeni olarak ekstrensek bir neden düşünülüyorsa BT veya MR ile abdominal retroperitoneal veya pelvik kitle aranır. Tablo XI-8 hidronefrozda görüntüleme yöntemlerinin seçimini göstermektedir.

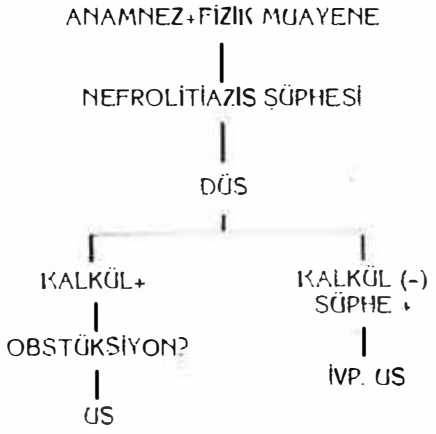
US böbrek büyüklüklerinin kesin olarak ölçülmesinde ve nonopak böbrek taşı şüphesinde de tanı ve takip amacı ile öncelikli olarak kullanılmaktadır.

Tablo XI-8. Hidronefroz Şüphesinde Görüntüleme Yöntemlerinin Seçimi



Tablo XI-9 da böbrek kalkülü şüphesinde görüntüleme yöntemlerinin seçimini göstermektedir.

Tablo XI-9. Böbrek Taşı Şüphesinde Görüntüleme



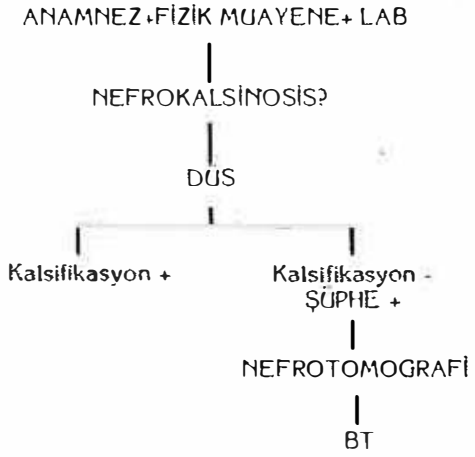
Nefrokalsinosis kortikal (kronik glomerülonefrit, kortikal nekroz, böbrek transplant rejeksiyonu, kronik hiperkalsemi, oksalosis) veya medüller (hiperparatiroidi, renal tübüler asidoz, medüller sünger böbrek, renal papiller nekroz, kronik pyelonefrit, nefrotoksik ilaçlar) olabilir. US ile kortikal kalsinosisde hiperekoik korteks, medüller kalsinosisde hiperekoik medülla görülür. Böbrekteki küçük miktarlardaki kalsifikasyon nefrotomografi ile de gösterilebilir. Şüpheli kalan olguların bir bölümünde BT açıklayıcı olabilir. Tablo XI-10 da nefrokalsinosis araştırılmasında görüntüleme yöntemleri seçim sırası yer almaktadır.

SÜRRENALLERİN GÖRÜNTÜLENMESİ

Sürrenal Kitleleri

Klinik semptomlar hormon salgılayan bir sürrenal tümörünü (feokromositoma, hiperaldosteronizm, Cushing sendromu) düşündüren olguların sürre-

Tablo XI-10 – Nefrokalsinosis Şüphesinde Görüntüleme



nale yönelik incelemeleri sırasında veya hastanın kliniği olmadığı halde başka bir nedenle yapılan US, BT veya MR incelemeleri sırasında tesadüfen saptanırlar. BT, US ye göre sürrenalleri çok kolay görüntüler. Bazı olgularda MRG da çok yararlıdır. Anjiografi kitle bulunamayan olgularda renal venden örnek alınmasında kullanılabilir.

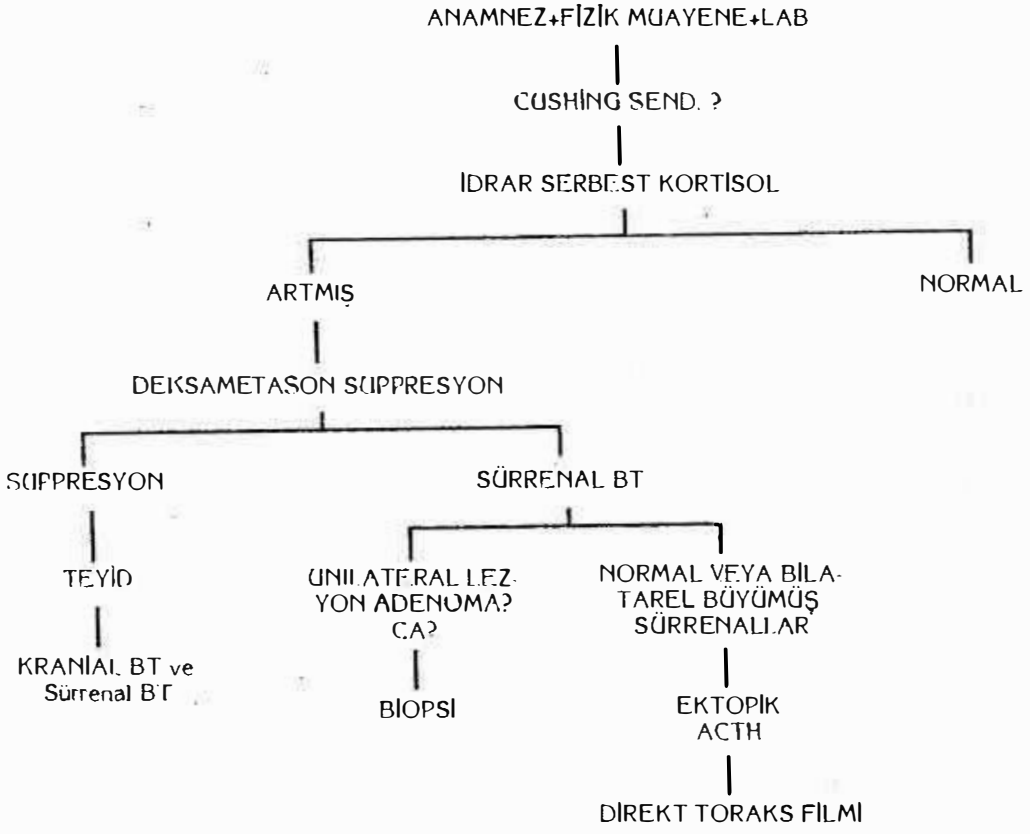
Sürrenal adenomaları genelde çok küçüktürler, ancak BT veya MRG ile kolaylıkla gösterilebilirler. MRG karsinom, adenom ayırıcı tanısında yararlı olabilmektedir. Ancak tanı kesin olmadığı için BT rehberliğinde ince iğne aspirasyon biopsisi gerekli olmaktadır.

Tablo XI-11 de Cushing sendromunda tanıya yönelik görüntüleme yöntemlerinin seçimi görülmektedir.

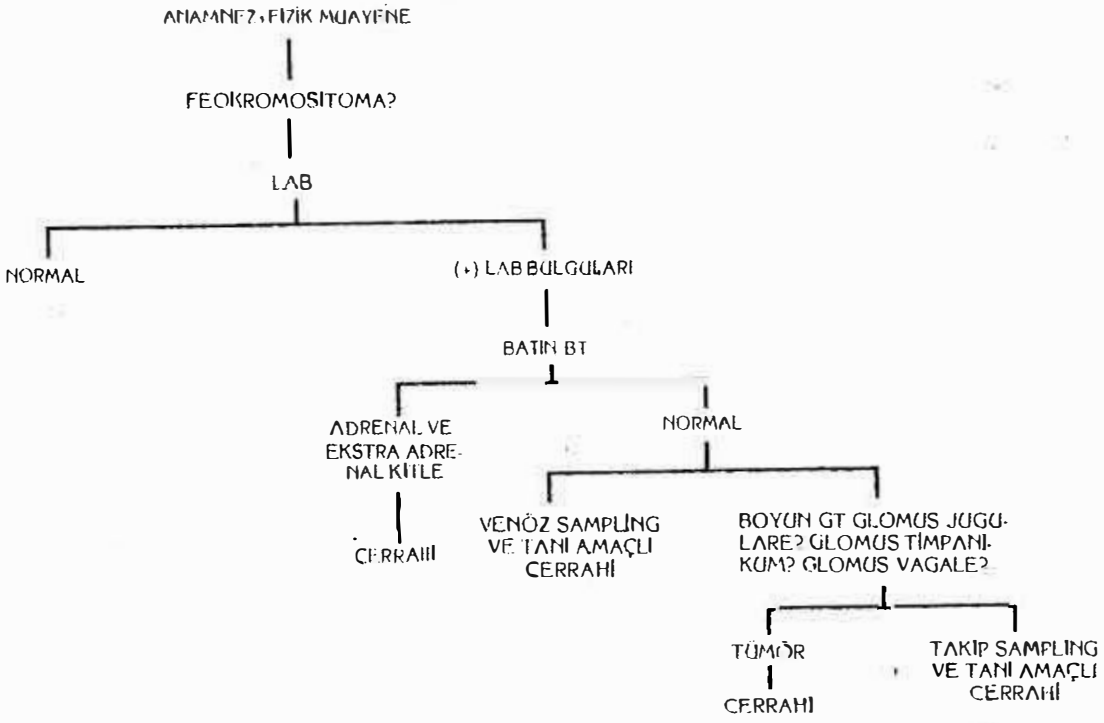
Feokromositoma aşırı miktarda katekolamin salgılayan kromaffin hücrelerden oluşan nadir bir tümördür. Semptomatik feokromositomalarda idrarda katekolamin, vanililmandelik asid (VMA), total metanefrin düzeyleri yükselmiştir. Hipertansif ataklar klinikte feokromositoma şüphesini doğurur. Multipl endokrin adenomatosisli hastalar (MEA-II)da asemptomatik feokromositoma bulunabilir. İlk hipertansif kriz diğer adenomlar için yapılan bir cerrahi girişim sırasında ortaya çıkabilir. Preoperatif tümör lokalizasyonu için BT inceleme en iyi seçenektir. Ancak İV kontrast enjeksiyonunun hipertansif krize yol açabileceği unutulmamalıdır. BT negatif olduğu halde klinik şüphe çok yüksek ise inferior vena kava, böbrek ve sürrenal venlerinden hormon tayini için kan örnekleri almak tümör lokalizasyonu için baş vurulabilecek bir yoldur. Tablo XI-12, feokromositoma şüphesinde görüntüleme yöntemlerinin seçimini göstermektedir.

Nonfonksiyonel sürrenal adenomaları nadiren 4 cmden büyüktür. US ve BT selim, habis ayırımında yardımcı olmaz. MR bir bölümünde ayrım yapabilirken, bir kısım olgu şüpheli kalmaktadır. İnce iğne aspirasyonu biyopsisi (İİAB) kesin tanıyı sağlar. Hastanın bilinen bir malignitesi yoksa, kitle 3 cm den küçükse istatiksel olarak selim adenom olma olasılığı yüksektir. Bu hastalarda takip (3-6 ay sonra BT) ve eğer büyüme varsa İİAB uygundur.

Tablo XI-11. Cushing Sendromunda Tanıya Yönelik Görüntüleme Yöntemleri Seçimi

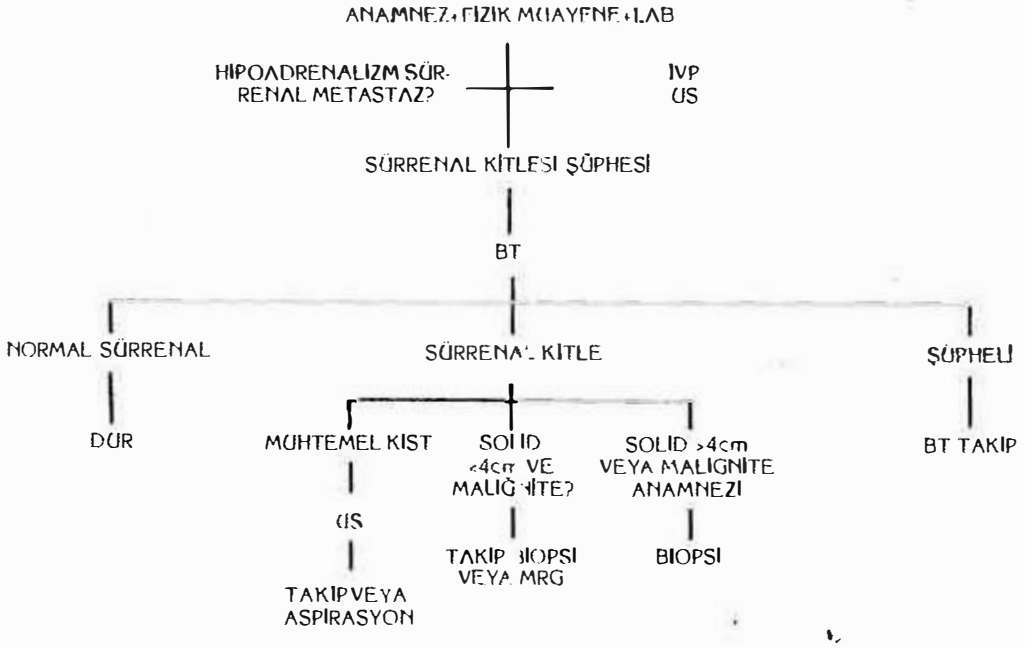


Tablo XI-12. Feokromositoma şüphesinde tanıya yaklaşım



Sürrenal karsinomları saptandıklarında genelde çok büyüktürler (6-25 cm). Erişkinde Cushing sendromu olgularının %10 u sürrenal karsinomu iken çocuklarda %50 sidir. Sürrenallerde metastatik tümörler primer karsinomlarından daha sıktır. BT ile solid, kısmen kistik yapılar olarak görülürler. Tanı için perkütan biopsi gereklidir. Sürrenal metastazının en sık nedenleri bronkojenik (özellikle küçük hücreli) karsinoma, meme, böbrek, tiroid, mide, kolon, pankreas, özofagus kanserleri, habis melanom ve lenfomadır. Tablo XI-13 nonfonksiyonel sürrenal kitlesinde tanıya yaklaşım görülmektedir.

Tablo XI-13. Sürrenal Kitlesi Şüphesinde Tanıya Yaklaşım



PELVİS KİTLELERİNDE GÖRÜNTÜLEME

US pelvis kitlelerinin araştırılmasında ilk inceleme yöntemidir. Transabdominal pelvik US incelemesi için mesanenin orta derecede dolu olması gerekmektedir. Mesane distansiyonu gaz içeren görüntüyü engelleyen bağırsak luplarının yukarı itilmesini ve pelvis içi yapıların iyi görünmesini temin eden akustik pencere sağlar. Endosonografi (transrektal ve transvaginal) uterus ve adnekslerin, prostatın transabdominal incelemeye göre çok daha ayrıntılı incelenmesini temin eder.

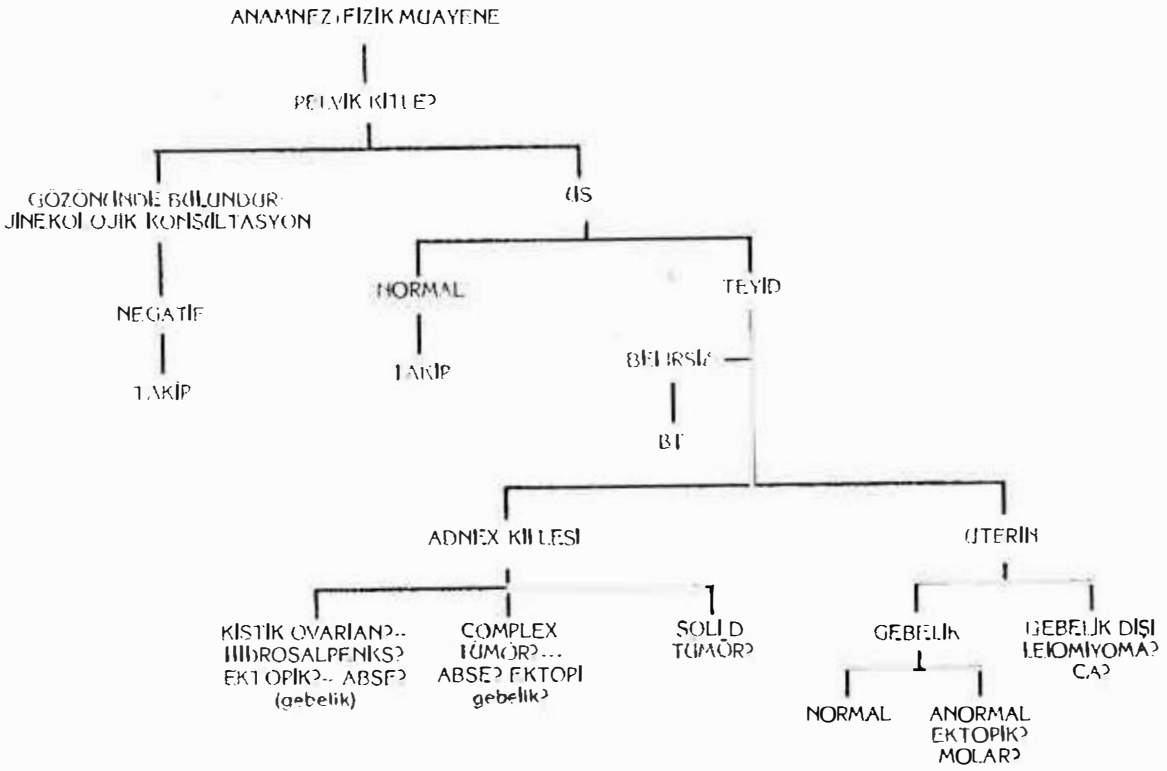
Pelvisde kitle şüphesi olan doğurganlık çağındaki kadında ilk araştırılması gereken gebeliktir. US gebeliğin en erken döneminden sonuna kadar fetusun gelişiminin takip edilmesine imkan veren, fetus için gösterilebilmiş bir zararı olmayan tek inceleme yöntemidir İntrauterin gebelik anomalileri (mol hidatiform), ekstrauterin gebelik, uterus leiomyomları, adneksial kitleler, US ile gösterilebilir. Saptanan kitlenin selim, habis ayrımının yapılabilmesi mümkün değildir. Ancak bir kistik over kitlesi içinde solid kısımlarının bulunması habis

olduğunu düşündürür. Pelvik abse, endometrioma, ektopik gebelik, komleks adneksial kitleler olarak görülür. Ektopik gebelikte büyük uterus, gebelik kesesinin olmaması, düzensiz adneksial kitle ve Douglas boşluğunda sıvı görülmesi şeklindeki klasik US bulguları her zaman bulunmaz. Bunlardan iki tanesinin bir arada olması halinde doğurganlık çağındaki bir kadında ektopik gebelik kuşkusu ile beta-HCG düzeyi tayini istenmelidir. US nin görüntüleme alanına girişi ile ektopik gebelikte mortalite hatırı sayılır bir düşüş göstermiştir.

En sık görülen kompleks adneksial kitle absedir. BT ve US ile spesifik bulguları yoktur. Şüphe, asripasyon biopsisi ile doğrulanır.

Solid adneksial kitleler over tümörleridir. Kesin selim, habis ayrımı yapmak mümkün olmaz ve genellikle eksploratris laparotomi gerekir. Over kanseri selim tümörlerinden daha sıktır. Kanser şüphesi olan bir kitle saptanmış ise cerrahi öncesi pelvis ve abdomenin BT incelemesi evreleme için gereklidir. Tablo XI-14 doğurganlık çağındaki kadında pelvis kitlesinde görüntüleme yöntemlerinin seçimini göstermektedir. MR yüksek yumuşak doku kontrastı, pelvik vasküler yapıları kitleden ayırabilmesi ve puls sekansları değiştirerek değişik anatomik ve patolojik özellikleri ayırabilmesi ile pelvis lezyonlarının değerlendirilmesinde yeri vardır. Yetersiz US ve BT bulgularını tamamlama ve tümör evrelemesi halen en fazla kullanıldığı durumlardır.

Tablo XI-14 . Doğurganlık Çağındaki Kadında Pelvis Kitlesi Şüphesinde Tanıya Yaklaşım

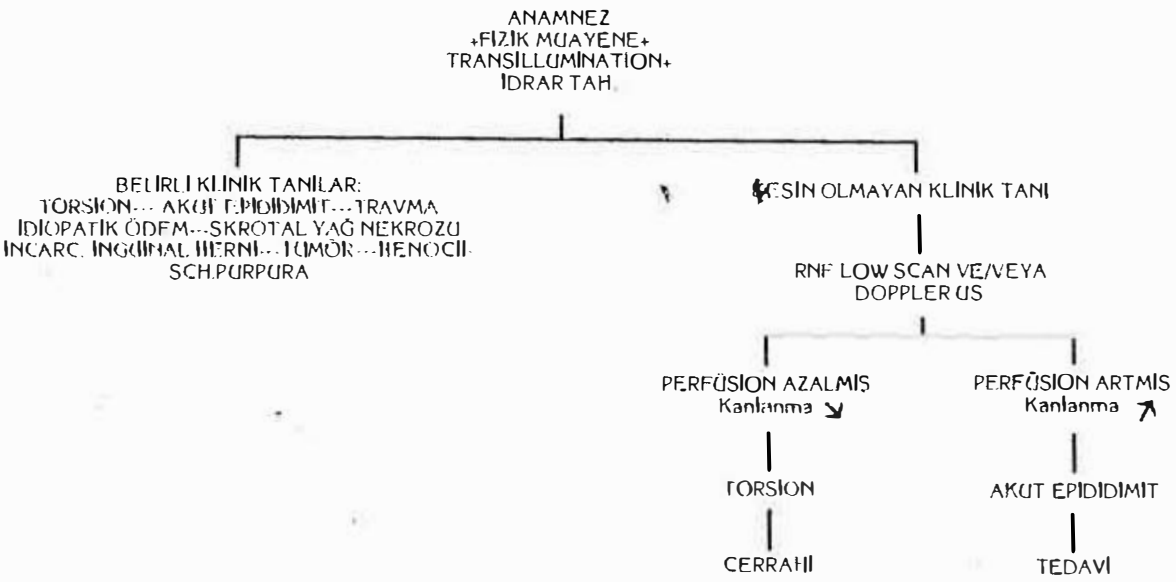


YÜZEYSEL ORGANLARDA GÖRÜNTÜLEME

Testisler ve Skrotum Değenlendirilmesi

Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (US) cihazlarının gelişmesi testislerin primer tanı yönteminin US ile olmasını getirmiştir. Skrotal perfüzyonu değerlendirmede doppler US, sintigrafi görüntüleme yöntemleri arasında yer alır. US skrotumda bir kitle varlığında kitlenin testis içi ya da testis dışı olduğunun saptanmasında; solid, kistik ayırımında, primeri bilinmeyen bir metastaz saptandığında primer tümörü aramada, lösemi ve lenfomada testis tutulumu araştırılmasında, varikosel araştırmada (Doppler US), inmemiş testis lokalizasyonunda, skrotum travmalarında kullanılır. Skrotal kitlelerde, aksi için kesin kanıt olmadıkça, neoplasmadan kuşkulanıp bu yönde inceleme yapmak gerekir. Tetkike US ile başlanır. Kesin tanı fizik bulgular, laboratuar, US ve gerekirse sintigrafi bulguları birlikte değerlendirilerek konur. Tümör tanısı konan olguda uzak metastaz açısından batın BT ve toraks BT gerekir. İnmemiş testis olgularında palpasyonla kanal içinde testis bulunamamışsa US ye baş vurulur. Abdominal lokalizasyondaki bir testiste US genellikle yerini % 90 belirler. MR görüntülemenin gelişmesi inmemiş testis tanısında BT den önce yer almasını sağlamıştır. Tablo XI-15 de akut ağrılı skrotal kitlede, Tablo XI-16 da kronik ağrılı skrotal kitlede tanıya yaklaşım görülmektedir.

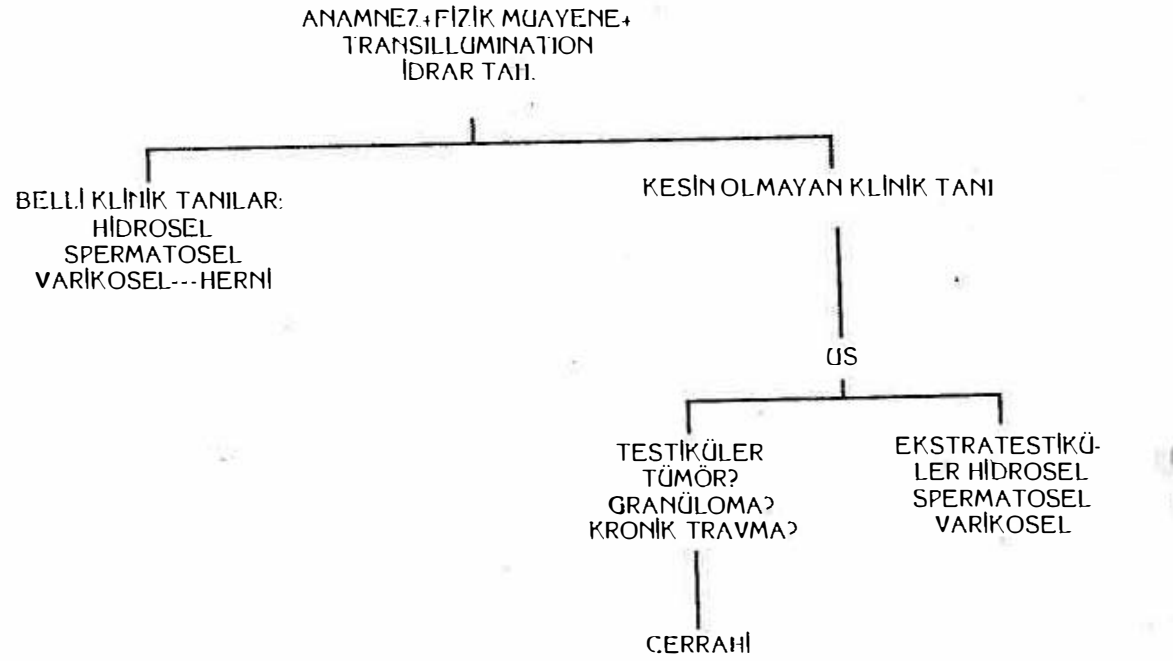
Tablo XI-15. Akut Ağrılı Skrotal Kitlede Tanıya Yaklaşım



Meme Hastalıklarında Görüntüleme

Mammografi meme kanseri araştırılmasında sensitivitesi % 90 ı bulan temel görüntüleme yöntemidir. Meme kanseri için tanımlanan mammografi bulguları konturları spikülasyonlar gösteren kitle (medüller ve kolloid karsinom düzgün sınırlıdır), mikrokalsifikasyonlar, primer malignite işaretleridir. Sekonder malignite işaretleri, strüktür distorsiyonu, deride, meme başında,

Tablo XI-16. Kronik Ağrılı Skrotal Kitlede Tanıya Yaklaşım



trabeküler yapıda değişiklikler, duktal patternde bozulma, lenfadenopati, meme dokusu dansitesinde asimetridir.

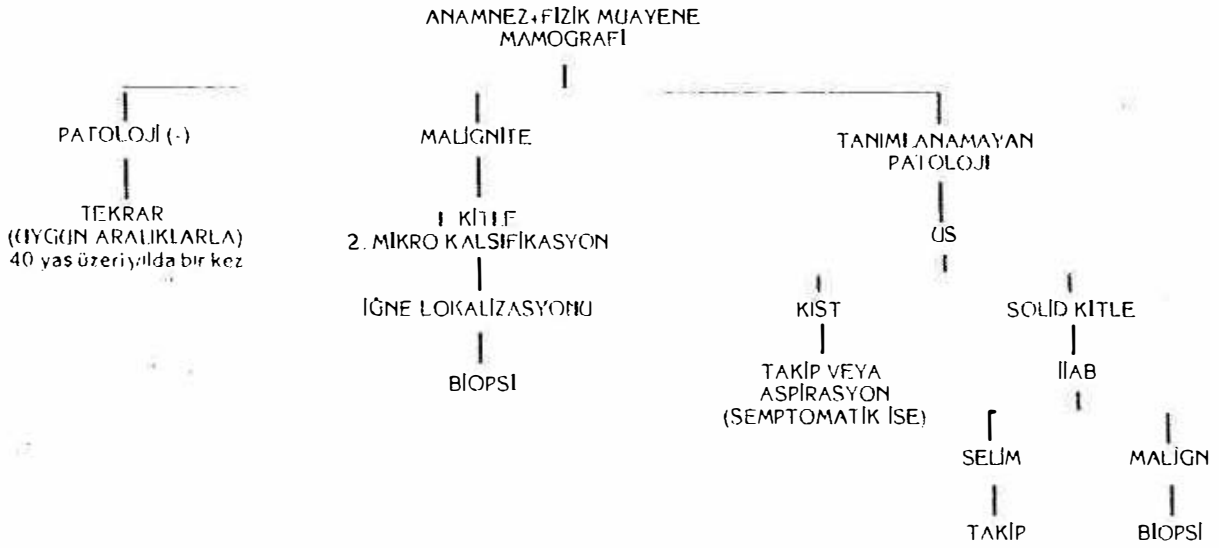
US endikasyonları: Asimetrik doku dansitesi, tümü ile yoğun meme, 30 yaşın altında kitle palpe edilen hasta, saptanan kitlenin solid, kistik ayrımıdır.

Galaktografi endikasyonları:spontan tek kanal meme başı akıntısı, kanlı meme başı akıntısıdır. Memede şüpheli bir kitle saptandığı zaman kitle eğer mammografi ile saptanmış ise stereotaktik İİAB veya açık biopsi ile tanı kesinleştirilir. Şüpheli yapı US ile görülmüş ise US rehberliğinde tanı veya trukat (*through-cut*) biopsi yapılarak tanı sitopatolog tarafından konur.

MR görüntülemenin meme kanseri araştırmasındaki yeri: multisentrik tümörler, ameliyat ve radyoterapi sonrası fibröz dokular ile nüks ayırımı, silikon implantlı memede kanser araştırmadır. MR inceleme sırasında kontrast madde verilip ardarda görüntü alınarak, şüpheli yapının kontrast tutma özelliği araştırılmalıdır (dinamik inceleme).

Meme lezyonlarında Doppler US, kitlenin vasküler olup olmadığının, mevcut vasküler yapıların özelliklerinin tesbiti biçiminde kullanılmaktadır. Kitle çevresi ve içerisinde vaskülarizasyon görülmesi malignite olasılığını yükseltmektedir. Halen yaygın olarak kullanıma sunulmamış olan US kontrast maddesi "Levovist" ile yüzeysel yumuşak doku tümörlerindeki neovaskülerizasyonun belirlenmesinde aşama kaydedildiği bildirilmektedir. Tablo XI-17 de memede tanıya yaklaşım görülmektedir.

Tablo XI-17. Memede Tanıya Yaklaşım



Tiroid Görüntülenmesi

US tiroid görüntülemesinde solid ve kistik yapıların ayrımında yararlı olmakla birlikte 4 cm nin üzerindeki kistik bir nodülde, büyük solid lezyonların zamanla % 7 oranında kistik dejenerasyon göstermeleri nedeniyle, malignite ekarte edilemez ve İİAB gerekir. Soliter tiroid nodüllerinde tanıya yaklaşım, aspirasyon biopsisi ve nodülün histopatojik incelenmesidir. Medüller karsinom dışında hormon tetkiki bir özellik arzetmemektedir.

Doppler US habis lezyonlar içerisindeki neovaskülarizazyonu belirleyerek tanıya katkıda bulunabilecek bir yöntemdir. Halen yaygın olarak kullanıma sunulmamış, deneme aşamasındaki US kontrast maddesi *"Levovist"* ile yüzeysel yumuşak doku tümörlerindek neovaskülarizasyonun belirlenmesinde aşama kaydedildiği bildirilmektedir.

I^{123} sintigrafisi tiroidin temel inceleme yöntemidir. Soğuk nodüller şüpheli olarak kabul edilir. Bunların % 10-20 kadarı habistir. Sıcak nodüllerde malignite olasılığı çok daha düşüktür. Bilinen bir tiroid karsinomunun evrelenmesi için boyun ve toraks BT incelemesi gerekmektedir.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE GÖRÜNTÜLEME

Künt batın travmaları önemli mortalite ve morbiditeleri nedeni ile doğru ve hızlı tanı için uygun görüntüleme yöntemlerinin seçimi açısından öncelik kazanmaktadır. Şokta olan ve sıvı replasmanına cevap vermeyen hasta, tanısal görüntüleme için zaman kaybetmemelidir. Hasta stabil ise ve batın BT si hemen çekilebiliyor ise *kontrastlı batın BT* si dalak hematom ve laserasyonlarını, retroperitoneal hematomları, duodenum laserasyonlarını, karaci-

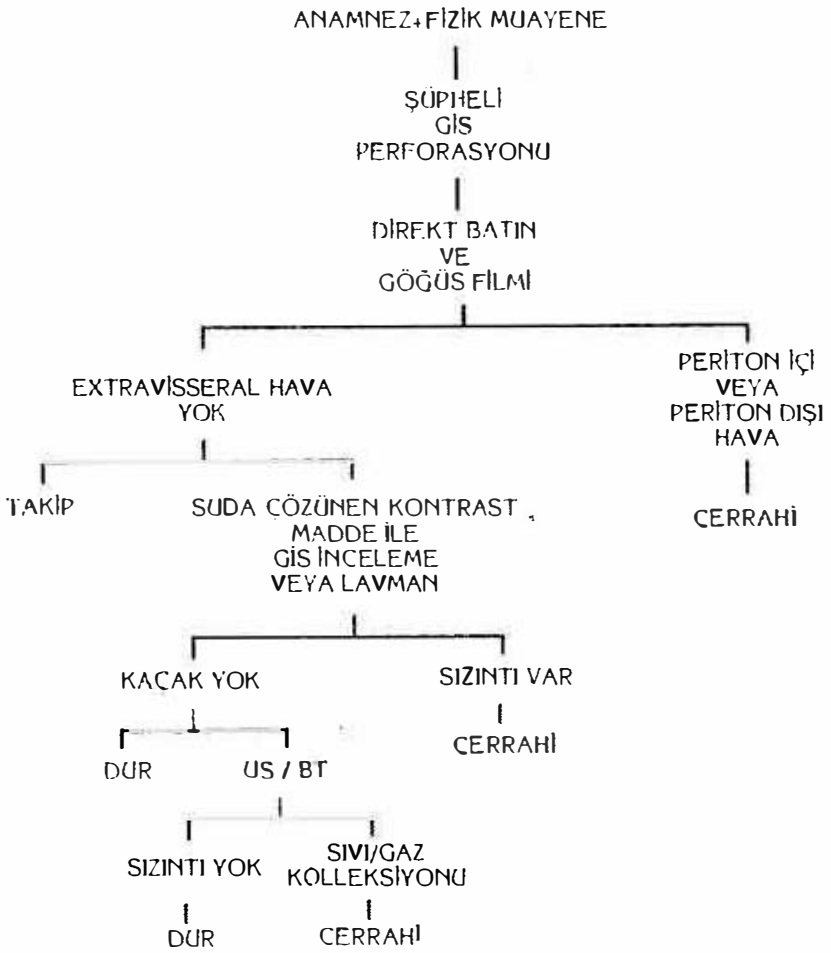
ğer hematom ve laserasyonlarını, böbrek yaralanmalarını, periton boşluğunda serbest hava ve sıvıyı yüksek sensitivite ve spesifite ile ortaya çıkarır.

Durumu stabil olan bir hastada çekilen *ayakta direkt batın* grafisinde veya sol dekabutus lateralis grafide batında serbest hava saptanabilir. Bunun için hastaya pozisyon verildikten sonra 3-4 dakikada aynı pozisyonda kalması beklenip, serbest havanın diyafragma kubbeleri altında veya batın sağ yan duvarı ile karaciğer arasında toplanması sağlanıp sonra grafi çekilmelidir. Tablo XI-18 de gastrointestinal sistemde perforasyon düşünülen hastada tanıya yaklaşım görülmektedir.

Direkt batın radyografisinde dalak laserasyonunun olabileceğinin işaretleri:

* Sol alt kosta fraktürleri
* Sol diyafragma yüksekliği
* Mide fundus gaz gölgesi ve splenik fleksura gaz gölgesi yer değiştirmesi
* Sol alt akciğer alanında atelektazi
* Sol plevral effüzyon
* Dalak konturunda bozulma ve düzensiz görünüm.

Tablo XI-18. Gastrointestinal Sistem (GİS) De Perforasyon Düşünülen Hastada Tanıya Yaklaşım



Benzer şekilde karaciğer laserasyonu şüphesi sağ diyafragma altında karaciğer gölgesinde kontur bozulması, boyutlarının artması, hepatik fleksura gaz gölgesinin yer değişitirmesi, sağ alt kosta fraktürlerinde ortaya çıkar.

Diyafragma laserasyonu işaretleri:

* Diyafragmanın yükselmesi
* Diyafragmanın konturlarının keskinliğini kaybetmesi
* Plevral effüzyon
* Atelektazi
* Abdomen içi yapıların toraks içerisinde hernileşmeleri
* Nasogastrik tüpün olması gereken yerde olmaması

Retroperitoneal bölgede laserasyon (böbrekler, pankreas, duodenum) olduğunda psoas ve böbrek gölgesi kaybolur. Lomber skolyoz, vertebraların transvers çıkıntılarında fraktür. retroperitoneumda hava görülür.

Künt abdominal travmanın değerlendirilmesinde peritoneal lavaj (DPL) uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. DPL negatif bir hastada yaşam işaretleri stabil ise BT yararlı olur. DPL pozitif bir hastada yaşam işaretleri instabil ise hasta zaman kaybetmeden laparotomiye gider.

Gastrointestinal Sistem Kanamaları

Akut gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarında görüntüleme: Melena ile birlikte veya tek başına hematemez ile gelen hastada sık görülen üst gastointestinal sistem kanaması nedenleri özofagus varisleri, peptik ülser, gastrik mukozada yüseysel erozyanlardır.

Massif kanamalarda tanısal işlemler için zaman yoktur. Stabil hastada endoskopi genellikle tercih edilen tanı yöntemidir. Yüzeysel mukoza lezyonlarını, varisleri, Mallory-Weiss yırtığını ortaya çıkarır. Endoskopi Treitz ligamanının proksimalinde % 80-95 oranında kanama odağını ortaya çıkarmaktadır. Mide çok fazla kan ve koagulüm ile dolu ise ve lavaj ile yeterince temizlenip tanıya olanak vermiyor ise arteriyografi gereklidir. Anjiografide kanama kontrast maddenin ekstravazasyonu ile gösterilir. Kanama noktasının gösterilebilmesi için dakikada 0.5 mL lik bir hızla kanama olması gerekir. Kanama hızına bağlı olarak değişen oranlarda, anjiografik olarak kanama odağının gösterilme oranları yayınlanmıştır. Ortalama oran % 60 dır. Kanama odağı saptandıktan sonra kateter yolu ile vasopressin infüzyonu ve embolizasyon tedavisi uygulanabilir. Anjiografinin emboli, subintimal diseksiyon, kanama, hematom gibi komplikasyonlarının oranı ise yaklışık olarak % 0.7 dir. Kateter yolu ile vasopressin infüzyonu ve embolizasyon Mallory-Weiss yırtıklarında, gastrik ülser kanamalarında iyi sonuç vermektedir. Duodenal lezyonlarda sonuçlar iyi değildir.

Bariumlu üst GİS incelemeleri akut kanamalarda faydasızdır. Bariumlu üst GİS incelemesi endoskopiyi tolere edemeyen hastalara veya endoskopi-

nin negatif olduğu olgularda uygulanabilir. Arteriografi veya acil cerrahi girişimin gerekli olabileceği massif kanamalarda bariumlu incelemelerden kaçınmak gerekir.

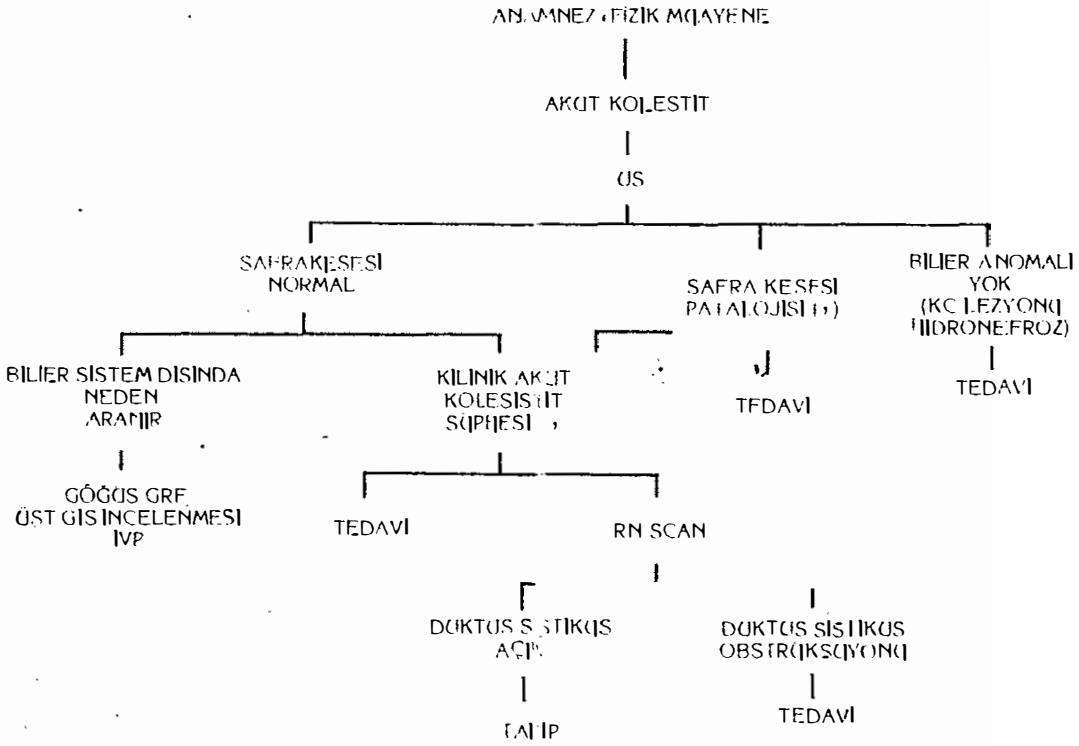
Kanama durduktan sonra endoskopi veya çift kontrastlı üst GİS inceleme ile değerlendirme uygundur. Barium bir kez verildikten sonra 24 ile 48 saat gerekli olabilecek bir endoskopi veya arteriografinin engelleneceği unutulmamalıdır.

Akut alt gastrointestinal sistem kanamaları: Parlak renkli rektal kanamalarda kanama odağının saptanması için proktosigmoidoskopi başlangıç inceleme yöntemidir. Massif kanamalarda hastanın durumu stabil değilse acil cerrahi girişim gerekir. Teknesyum 99 m işaretli eritrositlerle yapılan radionükleid incelemede radionükleid aktivitenin fokal olarak artmış olduğu alan gastrointestinal sistemdeki kanın ekstravaze olduğu bölgeyi göstermektedir. Radionükleid inceleme pozitif ise hasta anjiografik değerlendirmeye alınır. Mesenterik arteryel vasopressin enfüzyonu % 80-90 olguda kanamayı kontrol altına alır. Massif kolon kanaması genellikle divertikülosise bağlıdır. Anjiografi 2/3 oranında kanama odağını kesinlikle gösterir. Bu kanama odağı genelilkle sağ kolon veya transvers kolondadır. İncebağırsaklardaki kanama odağı da anjiografi ile kesin olarak gösterilebilir. Massif alt GİS kanamalarında bariumlu lavmanın veri yoktur. Bunun tek uygulandığı yer, iskemik kolittir. Klinik ve anamnez iskemik koliti işaret ediyor ise lavman optak yapılabilir. İskemik, kolitte genellikle splenik fleksura ve sol kolonda mukoza düzensizliği, ödem, "parmak basmış gibi" defektler görülür. Anjiografi iskemik kolitte negatiftir. Kolonoskopi massif alt GİS kanamalarında genelde kullanılmaz. Kronik GIS kanamalarında tek veya çift kontrastlı bariumlu GİS incelemeleri uygun görüntüleme yöntemleridir. Özellikle kolonda çift kontrastlı incelemeler küçük mukozal lezyonların gösterilmesinde, polip ve enflamatuar hastalıkların tanısında gereklidir. Üst GİS endoskopi, kronik GİS kanamalarında, üst ve alt bariumlu GİS incelemeleri negatif bulunduğunda gereklidir. Üst GİS endoskopinin doğruluk oranı % 95 dir. İncebağırsakların özel bir inceleme yöntemi olan "*enteroclysis*", rutin bariumlu incelemeler yetersiz kaldığında kullanılır. Enteroklisisde duodenum distaline kadar ulaşan bir sondanın içerisinden barium verilir ve takip edilir. İlâve olarak sodyum metil sellüloz da verilerek çift kontrsatlı inceleme yapılırsa, rutin incelemelerde gösterilemeyen lezyonlar ortaya konabilir. Arteriografi % 30-40 oranında kanama odağını gösterebilir. Bu kanama odağı sıklıkla tümör veya incebağırsaklarda arteriövenöz bir malformasyondur. Kanayan bir Meckel divertikülünün gösterilmesinde teknesyum 99 m perteknetat ile sintigrafik inceleme yararlı olur. Meckel divertikülünde genellikle mevcut olan ektopik gastrik mukoza perteknetatın toplandığı yer olarak divertikülün saptanmasını sağlar.

Sağ üst kadran ağrısı olan hastada görüntüleme yöntemlerinin seçimi: Olası tanı listesinin başında akut kolesistit yer almaktadır. Daha sonra gelen olasılıklar safrakesesi, pankreas, sağ böbrek, mide, duodenum ve sağ

akciğer patolojileridir. Bu hastaların içerisinde % 50-68 ini safrakesesi patolojisi olanlar oluşturmaktadır. Safrakesesi patolojilerinin araştırılmasında US en sensitif görüntüleme yöntemidir. Safra taşları ve ekstrabilier patolojileri de US ile saptamak mümkündür. Akut kolesistit tanısı kese cidarında kalınlaşma ve perikolesistik sıvı görülmesi, kese lojunda fokal hassasiyet bulgularına dayanılarak konur. Akut kolesistit tanısında kolesintigrafi de kullanılmaktadır. Tablo XI-19 da akut kolesistit şüphesi olan sağ üst kadran ağrılı hastada görüntüleme yöntemlerinin seçim sırası görülmektedir. Hastada eğer safrakesesi dışı bir patoloji bulunmuş ise tanı ve tedavi için diğer görüntüleme yöntemlerine geçilir. US ile bir patoloji saptanamamış ise subdiyafragmatik hava ve pnömoni araştırmak üzere göğüs radyografisi, bağırsak obstrüksüyonu, serbest hava aramak için ayakta direkt batın grafisi, ülser aramak için bariumlu üst GİS incelemesi, divertikülit araştırmak için lavman opak, nonopak kalkül araştırmak üzere İVP yapılır.

Tablo XI-19. Akut Kolesistit Şüphesinde Görüntüleme Yöntemlerinin Seçimi



US negatif olduğu halde klinik olarak akut kolesistit olasılığı yüksek ise kolesintigrafi yapılır. Akut kalkülsüz kolesistit için kolesintigrafinin sensitivitesi % 90 dır. Sepsis odağı aramak için bir BT yapılırsa, kese duvarlarında kalınlaşma, ödem (3 mm den fazla), luminal distansiyon (4 cm den fazla) ve kalkül, perikolesistik sıvı görülerek akut kolesistit tanısı konulabilir.

Karaciğerde görüntüleme: US ile karaciğerde yer kaplayan lezyonlar

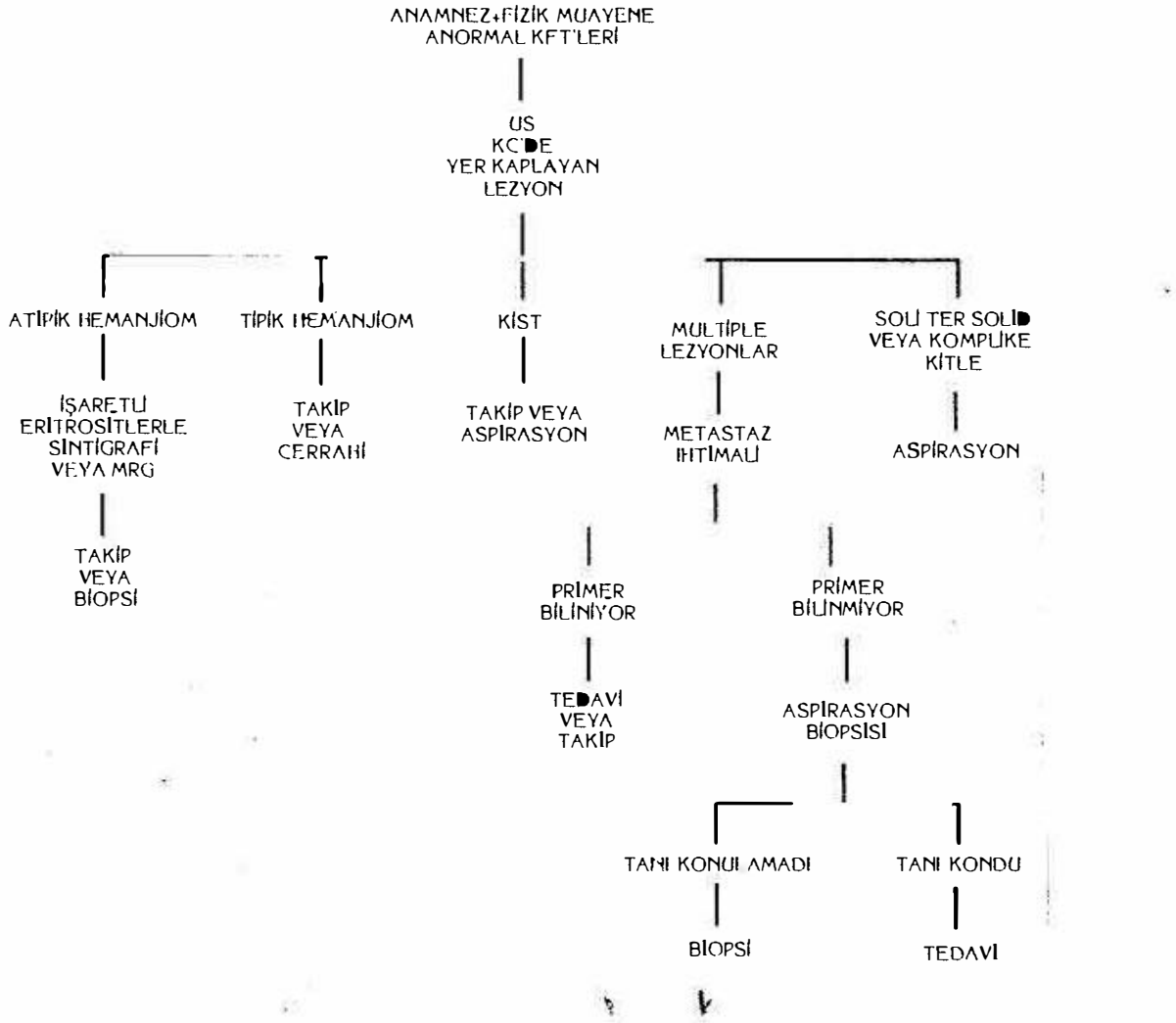
yüksek bir sensitivite ile görüntülenebilir. Kistler anekoik iç yapıları ve posterior parlaklıkları ile ayrılırlar. Hemanjiomlar hiperekoik nodüler yapılar olarak görülürler. Küçük hepatomalar (HCC) hiporekoik olarak görülürken, büyük olanlar heterojen eko yapısındadırlar. Hidatik kist keskin konturlu büyük kist içinde, yavru kistlerden oluşan multipli septalar gösteren, kistik, yer kaplayan lezyon olarak görülür. US ile kistik solid ayırımı yapıldıktan sonra solid kitleler genellikle daha ileri bir incelemeyi gerektirir. Solid lezyonlar içerisinde hemanjiomalar BT ile, tipik, periferden santrale doğru giderek ilerleyen kontrast madde boyanması ile ayrılırlar. Hemanjiom dışındaki solid lezyonların tanısı İİAB ile kesinleşir. MR ile kistler ise hipervasküler bir tümör olduğundan BT ile bir miktar kontrast boyanması gösteren hipodens lezyon olarak görülür.

Karaciğerde pyojenik abse BT de, santrali hipodens, çevresinde kontrastla boyanan duvar ve periferinde ödem nedeni ile oluşan hepodens bir kontur ile hedef tahtası görünümü oluşturur. İçerisinde % 30 oranında hava görülür. Amib absesinin içerisinde, sekonder bir infeksiyon olmadıkça, hava görülmez. Amib absesi mutipl odaklar halinde olabilir ve içerisinde septalar bulunabilir. Amib absesinde tedavi medikaldir. Abseler BT ve US rehberliğinde perkütan olarak boşaltılabilirler. Perkütan drenaj tedaviye cevap vermeyen ve cerrahiyi tolere edemeyecek hastalar için uygundur. Cerrahi girişim için uygun olmayan hidatik kist olgularında da perkütan drenaj endikasyonu vardır.

Karaciğerde metastaz araştırılmasında sensitivitesi en yüksek olan (%85) görüntüleme yöntemi transarteryel portografik BT incelemedir. Bu yöntem süperior mesentarik artere anjiografik olarak kontrast enjeksiyonunu takiben portografi fazında BT inceleme yapılmasıdır. Sensitiviteleri buna göre daha düşük inceleme yöntemleri sırası ile kontrastlı dinamik spiral BT, hepatik arterden lipiodol enjeksiyonunu takiben BT, yüksek doz kontrastlı geç BT, MR, kontrastlı BT, US, kontrastsız BT dir. US noninvaziv kolay temin edilebilir, göreceli olarak maliyeti düşük bir yöntem olarak metastaz araştırmasında ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. Sensitivitesi % 60-70 civarında, uygulayıcının deneyimi ile yakından bağımlıdır. GİS maligniteliri, hepatom (HCC), vasküler metastazları ekojenik yapılar olarak görülürlerken, metastazların çoğu hipoekoik olarak görülürler. Lezyon çevresinde lezyonun büyürken çevredeki karaciğer dokusunu bastırması ve tümör fibrosisi ile ilgili hipoekoik halo (*Bulls eye*) spesifik değildir, fakat sıklıkla bronkojenik karsinom metastazlarında görülür. Kalsifiye metastazlar posterior gölgelenmesi olan hiperekoik odaklar halinde sıklıkla kolon, tiroid, over, böbrek ve midenin musinöz adenokrasinom metastazında görülür. Kistik metastazlar nekrotik leiomyosarkomda ve musinöz karsinomlarda görülmektedir. Tablo XI-20 de karaciğerde yer kaplayan lezyonlarda tanıya yaklaşım yer almaktadır.

Karaciğerin vasküler patolojilerinde görüntüleme: Budd-Chiari sendro-

Tablo XI-20. Karaciğerde Yer Kaplayan Lezyonlarda Tanıya Yaklaşım



munda hepatik venlerde veya inferior vena kavada tromboz mevcuttur. Portal vende staz, ters akım bulunabilir. US ile hepatik venler görülemez. İVC de ters akım, turbulans, intrahepatik İVC de daralma saptanabilir. BT ile tipik karaciğer parenkim görüntüsü kontrastla iyi boyanmış alanlarla boyanmamış alanlardan oluşan, birbirinden belirgin konturlarla ayırılan yamalı görünümdür. Kaudat lob genellikle duruma iştirak etmez.

Akut portal ven trombozunda US ile portal ven içerisinde ekojenik trombus, portal vende genişleme, tersine akım görülür.

Kronik portal ven trombozunda kollateraller, splenomegali, asit, porta hepatis bölgesinde çok sayıda vasküler yapıdan oluşan kavernöz formasyonu görülür. Doppler US ile portal ven içerisindeki akımın yönü saptanabilir ve hızı ölçülebilir. BT ile kollateraller ve kontrast enjeksiyon sonrası dinamik inceleme ile tıkanma yeri gösterilebilir. Portal hipertansiyonlu hastada ameliyat öncesi portokaval şantların değerlendirilmesinde anjiografiye alternatif olarak MR görüntülüme ortaya çıkmaktadır. Özellikle sirozlu hastalarda anji-

ografiyi riskli kılan koagülopatinin sık görüldüğü göz önüne alınırsa MR ın iyi bir seçenek olduğu ortaya çıkar.

Pankreas hastalıklarında görüntüleme

Akut pankreatit

Direkt batın grafisi bulguları şunlardır:

* Nöbetçi lup (sentinal loop): Pankreasa komşu bir incebağırsak urvesinde lokalize dilatasyon ve hava sıvı seviyesi ile belirlenir.
* Kolonik gaz gölgesinde kesilme (cut-off sign); irritasyonla ilgilidir.
* Plevreal effüzyon (özellikle solda), subsegmental atelektazi
* Pankreas lojunda kalsifikasyonlar
* Renal halo bulgusu: sol böbrek çevresinde ödem nedeni ile radiolusen halo

Akut pankreatitte US ile pankreas ekojenitesinde azalma, boyutlarında artma, içerisinde kalsifikasyon veya pseudokist saptanır. BT ile pankreatitlerin evrelemesi (*staging*, Balthazar) yapılmıştır:

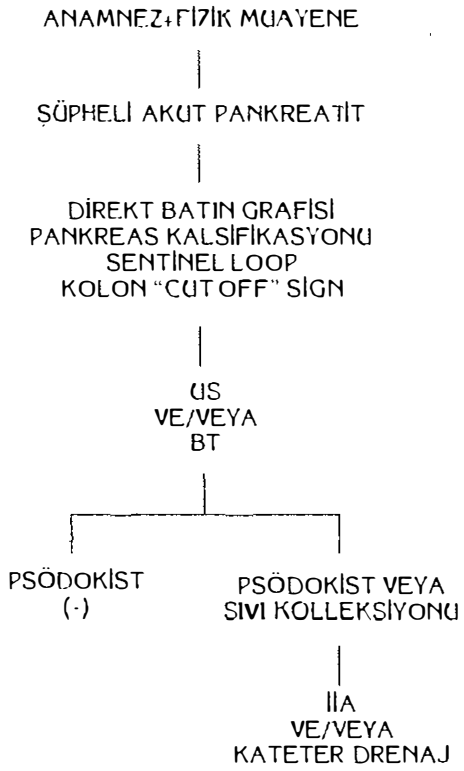
Stage A. Normal pankreas
Stage B. Pankreas enflamasyonu bulguları
Stage C. 1-2 sıvı kolleksiyonu
Stage D. 2 den fazla sıvı kolleksiyonu
Stage E. Pankreatik nekroz

Pankreatik pseudokistler ince cidarlı, keskin konturlu kistin kolleksiyonlar olarak pankreas kanalının perforasyonu sonucu oluşurlar. Keskin konturlu ince duvar damar dışına çıkan enzimlere reaksiyon olarak oluşur. US ile anekoik posterior parlaklığı olan yapı olarak saptanır. Pseudokisti nekrotik pankreas odağından ayırmak gerekir. Nekrotik odak içerisinde nekrotik dokulara ait yüzen yapılar, kontrastla boyunan kalın bir duvar görülür. Pankreatik pseudokistin rezorbe olup olmadığının takibi 6 hafta sonra yapılan inceleme ile saptanır. Rezolüsyon bulgusu saptanmamışsa, hasta semptomatik ise, infeksiyon ve kanama ihtimali varsa, perkütan drenaj, kistogastrostomi, kistojejunostomi endikasyonu vardır. Tablo XI-21 de akut pankreatitte tanıya yaklaşım görülmektedir.

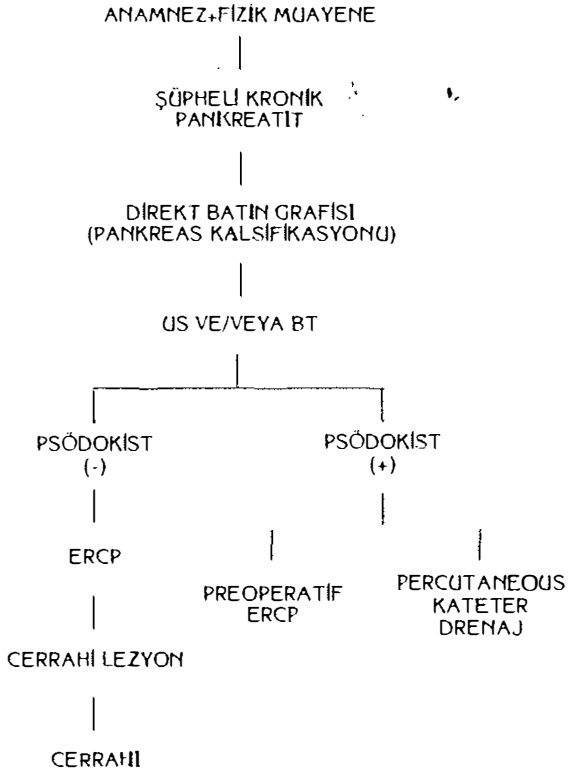
Kronik Pankreatit

Hafif veya subklinik pankreatit atakları ile pankreas parenkiminin progressif, irreversibl destrüksüyonuna kronik pankreatit denir. US ile yağlı enfiltrasyon ve fibrosis dolayısı ile hiperekoik, % 40 oranında fokal büyüme saptanabilen atrofik küçük bir pankreas görülür. Kalsifikasyon ve pseudokistler görülebilir. Psödokist mevcut değilse ERCP (Endoskopik Retrograd Kolanjio-Pankreatografi) ile duktus pankreatikusda cerrahi olarak düzeltilebilecek bir stenoz olup olmadığı araştırılabilir. Psödokist mevcut ise pankreatik sepsis riski nedeniyle ERCP endikasyonu yoktur. Nadiren cerahhi girişim önce-

Tablo XI-21. Akut Pankreatitte Tanıya Yaklaşım



Tablo XI-22. Kronik Pankreatitte Tanıya Yaklaşım

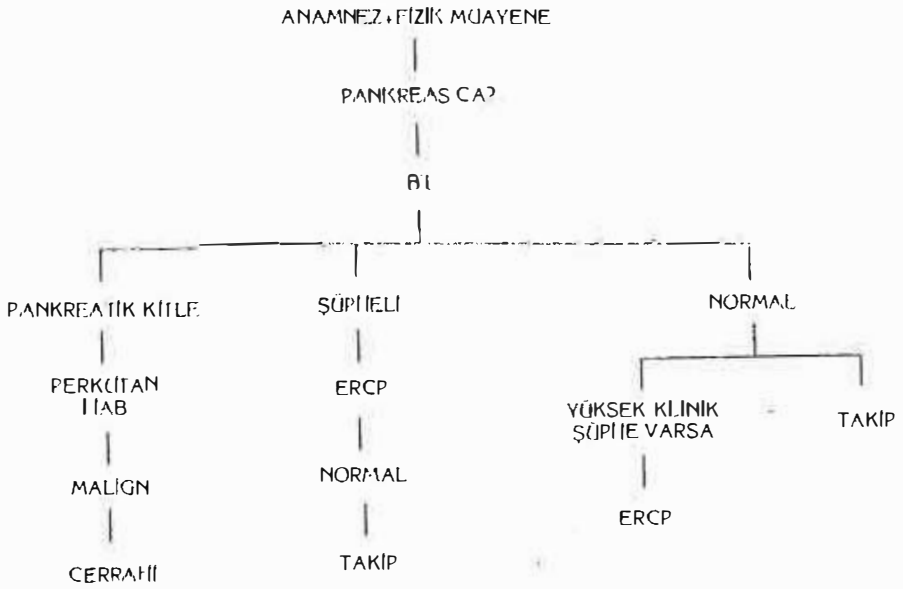


sinde daha ayrıntılı anatomik bilgi elde etmek için uygulanır. Tablo XI-22 de kronik pankreatitte tanıya yaklaşım görülmektedir.

Pankreas Tümörleri

Kontrastlı, yüksek rezolüsyonlu BT nin sensitivitesi US'den yüksektir. MR görüntülemenin BT ye göre bir üstünlüğü yoktur. MRG tekniğindeki gelişmeler umut vermektedir. Tablo XI- 23 te, pankreas tümörü şüphesinde tanıya yaklaşım görülmektedir.

Tablo XI-23. Pankreas Tümörü Şüphesinde Tanıya Yaklaşım



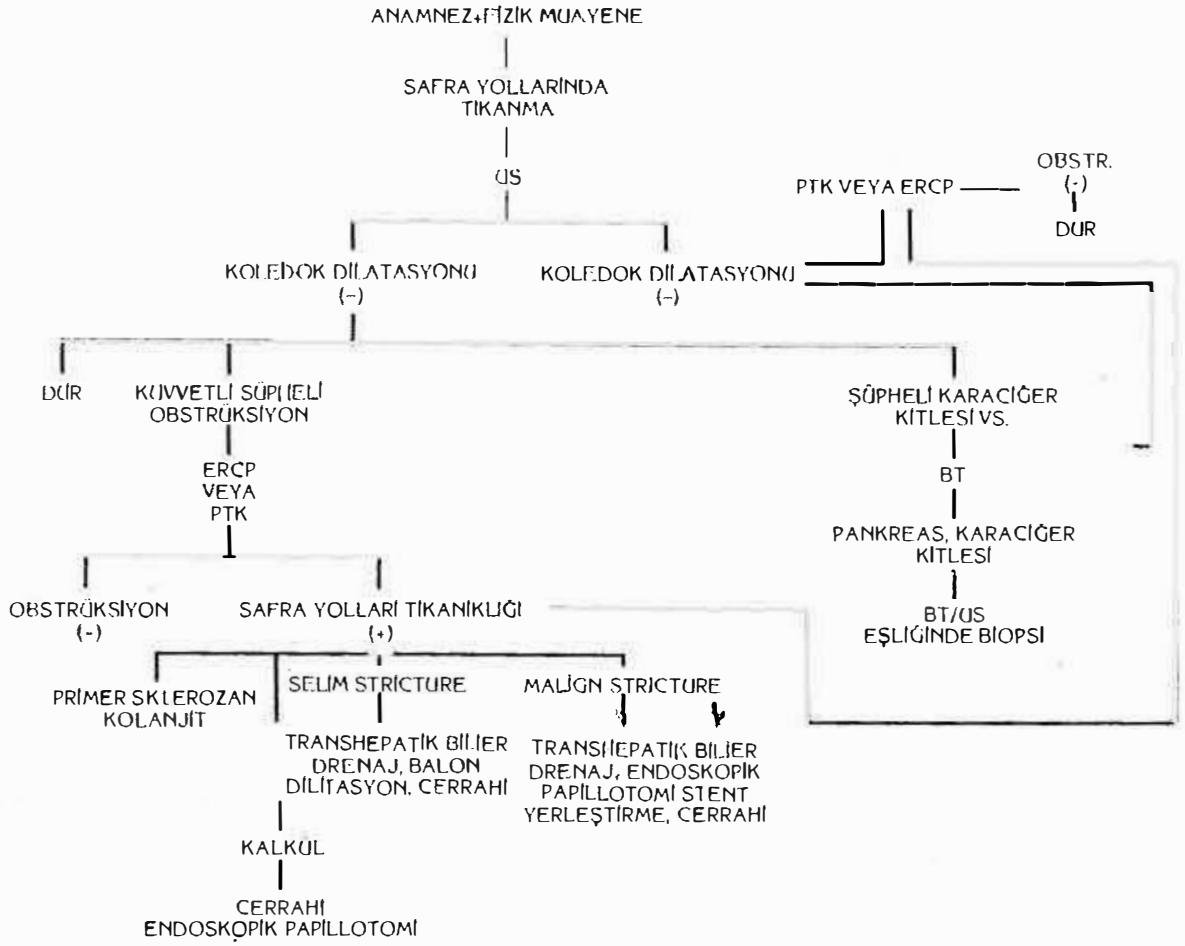
Safra Yollarında Tıkanıklık Düşünülen Hastada Görüntüleme

US safra yollarında tıkanıklığı % 86-97 doğruluk oranı ile ortaya koyan bir görüntüleme yöntemidir. Noninvasiv, kolay temin edilebilir, maliyeti düşük olması nedeni ile tıkanma ikteri düşünülen hastada başlangıç inceleme yöntemidir. BT, US nin şüpheli olduğu durumda noninvasiv ve US ye göre safra yollarındaki dilatasyonu ortaya çıkarmada daha sensitif olması nedeni ile ikinci adımdır. US ve BT tıkanma seviyesi ve nedeni hakkında genellikle bilgi vermekle birlikte, uygun tedavinin seçiminden önce retrograd kolanjiyo-pankreatografi (ERCP) uygulanır. Perkütan yolla safra yollarında balon dilatasyonu, internal ve eksternal drenaj, biopsi ve kalkül çıkarma işlemi gerçekleştirilebilir. ERCP nin avantajı duktus pankreatikusu gösterebilmesi, papillotomi, kalkül çıkarma, "*stent*" yerleştirme, biopsi ve laser litotripsinin bu yolla yapılabilmesidir.

BT ile tümör saptandığında tümörün rezektabiltesi, çevre invazionu, retroperitoneal adenopati ve karaciğer metastazı varlığı, pankreasın durumu de-

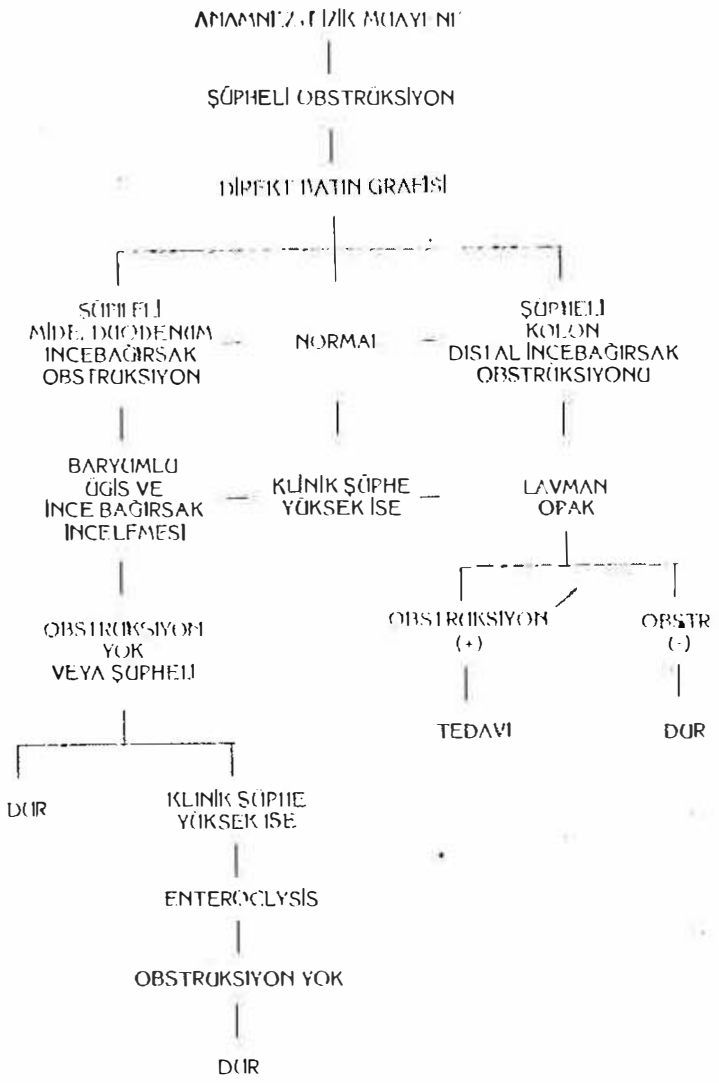
ğerlendirilebilir. US ile safra yollarında dilatasyon saptanmadığı halde obstrüksüyon şüphesi fazla ise daha invasiv yöntemler olarak ERCP veya PTK uygulanabilir. Safra yollarında dilatasyon olmadığı durumda ERCP başarısı % 75 dir ve morbiditesi PTK dan daha düşüktür. Pankreas kitlelerinde US veya BT rehberliğinde İİAB kesin tanı konmasını sağlamaktadır. Tablo XI-24 de safra yollarında tıkanma düşünülen hastada tanıya yaklaşım görülmektedir.

Tablo XI-24. Safra Yollarında Tıkanıklık Düşünülen Hastada Tanıya Yaklaşım



Bağırsak obstrüksüyonu düşünülen hastada tanıya yaklaşım tablo XI-25 de görülüyor. GİS içeriğinin pasajında bozulma ileus olarak tanımlanır. İleus ya lümenin oklüzyonuna, kapanmasına bağlı olarak ortaya çıkar ve mekanik obstrüksüyon veya *mekanik ileus* olarak adlandırılır. Veya peristaltizmin bozulması ile bağırsakların içeriğini bir sonraki segmente iletememesi sonucunda ortaya çıkar ve paralitik, adinamik, *nonobstrüktif ileus* adını alır. Klinik tablo kusma, kramp tarzında ağrı, abdominal distansiyondur. Kalınbağırsak obstrüksoyunu bağırsak takınmalarının 1/4 ini oluşturur. Nedenler tümör, divertikülit, volvulus, hernilerdir. İleus değerlendirmesi ayakta ve supine (sırtüstü yatarak) AP direkt batın grafisi ile başlar. Tıkan-

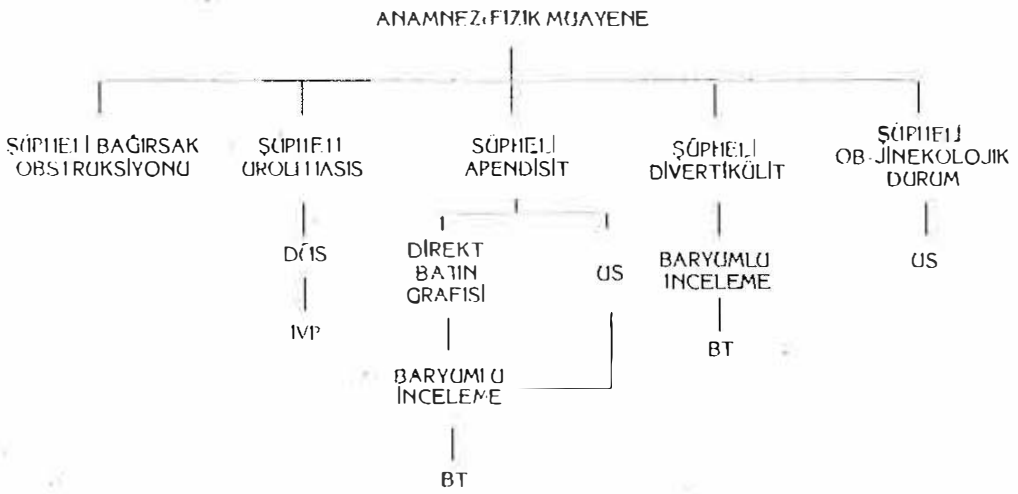
Tablo XI-25. Bağırsak Obstrüksiyonu Düşünülen Hastada Tanıya Yaklaşım



manın proksimalindeki segmentlerde distansiyon ve hava sıvı seviyesi görülürken, tıkanma distalinde hava görülmez. Paralitik ileusda ise hem incebağırsaklarda, hem de kolonda yaygın dilatasyon ve hava-sıvı seviyesi görülür. Distal incebağırsak veya kolon obstrüksoyunu düşünüldüğü zaman lavman opak ile obstrüksiyon yeri ve nedeni araştırılır. Lavman opak ile yapılacak inceleme toksik megakolonda kontrendikedir. Perforasyon düşünülen olguda lavman suda çözünen kontrast maddelerle yapılmalıdır. Üst gastrointestinal obstrüksiyon düşünülen olguda GİS incelemesi oral barium ile yapılmalıdır. Pasaj bozulduğu için inceleme uzun sürer. Suda çözünen kontrast maddeler (Gastrografin) perforasyon şüphesi olan olgularda kullanılmalıdır. Suda çözünen kontrast maddelerin pasajı daha hızlıdır. Ancak lümene fazla miktarda sıvı çektikleri için görüntü kalitesi distale doğru giderek yorumlanmaya imkan vermeyecek kadar düşer.

Alt karın bölgesinde ağrıda tanıya yaklaşım tablo XI-26 da görülmektedir. Olguların çoğunda anamnez, fizik muayene ve laboratuar bulguları ile tanıya gidilmektedir. Şüphede kalınan ve daha ileri tetkik gereken olgularda ilk inceleme yerine göre US veya direkt batın grafisi olmalıdır. US jinekolojik bir sorunu, divertiküler abse, apendiküler abseyi ortaya çıkarabilir. Şüpheli durumlarda BT gerekir. Direkt batın grafisi apandikoliti göstererek apandisit tanısına veya üriner kalkülü göstererek ürolithiasis tanısına yaklaştırabilir.

Tablo XI-26. Alt Abdominal Bölgede Ağrıda Tanıya Yaklaşım



DALAKTA GÖRÜNTÜLEME

Direkt batın grafisi ile başlar. US bu gün dalağın değerlendirilmesinde en yaygın kullanımı olan görüntüleme yöntemidir. BT şüpheli olgularda açıklayıcı olarak kullanılan bir inceleme yöntemidir.

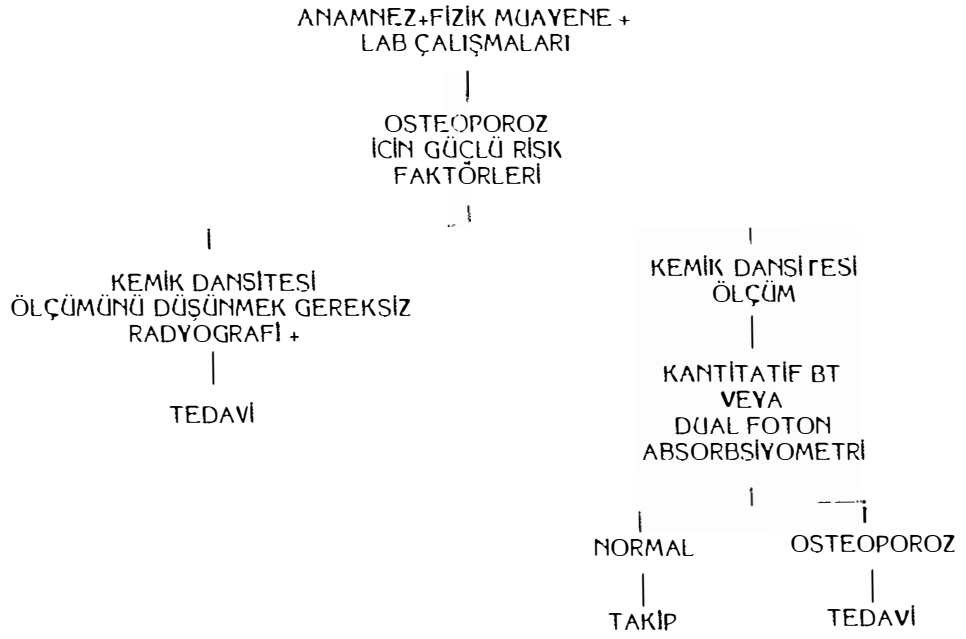
İSKELET SİSTEMİNDE GÖRÜNTÜLEME

Direkt grafiler primer tümör, metastatik tümör, osteoporoza sekonder kompresyon fraktürü, dejeneratif disk hastalığı, infeksiyon gibi önemli problemleri başlangıçta ekarte etmeyi sağlar. Tümör ve infeksiyon şüphesi olan olgularda sintigrafi ve BT görüntülemeyle ikinci adımı oluşturur. İskelet sisteminin görüntülemesinde BT özellikle kolumna vertebralis, omuz, pelvis gibi süperpozisyonun problem olduğu kompleks bölgelerde gerekmektedir.

Kronik dejeneratif disk hastalığı, spondilosis, spodilolistezis tanısını direkt grafilerle koymak mümkündür. Direk radyografilerden sonra tanı kesinleşmemişse BT incelemeye geçilir. BT planlanırken cevaplanması gereken klinik problem saptanıp açıkça belirtilirse buna yönelik yapılacak bir inceleme sıradan bir taramadan daha fazla bilgi verecektir.

Pelvis fraktürleri trafik kazalarında sık görülen, genellikle eşlik eden abdominal, genitoüriner yaralanmalar, kanamalarla yaşamı tehdit eden durumlardır. Kanamalı pelvik fraktürlerde arteriografinin tanı ve kanamanın embolizas-

Tablo XI-27. Osteoporozda Tanıya Yaklaşım



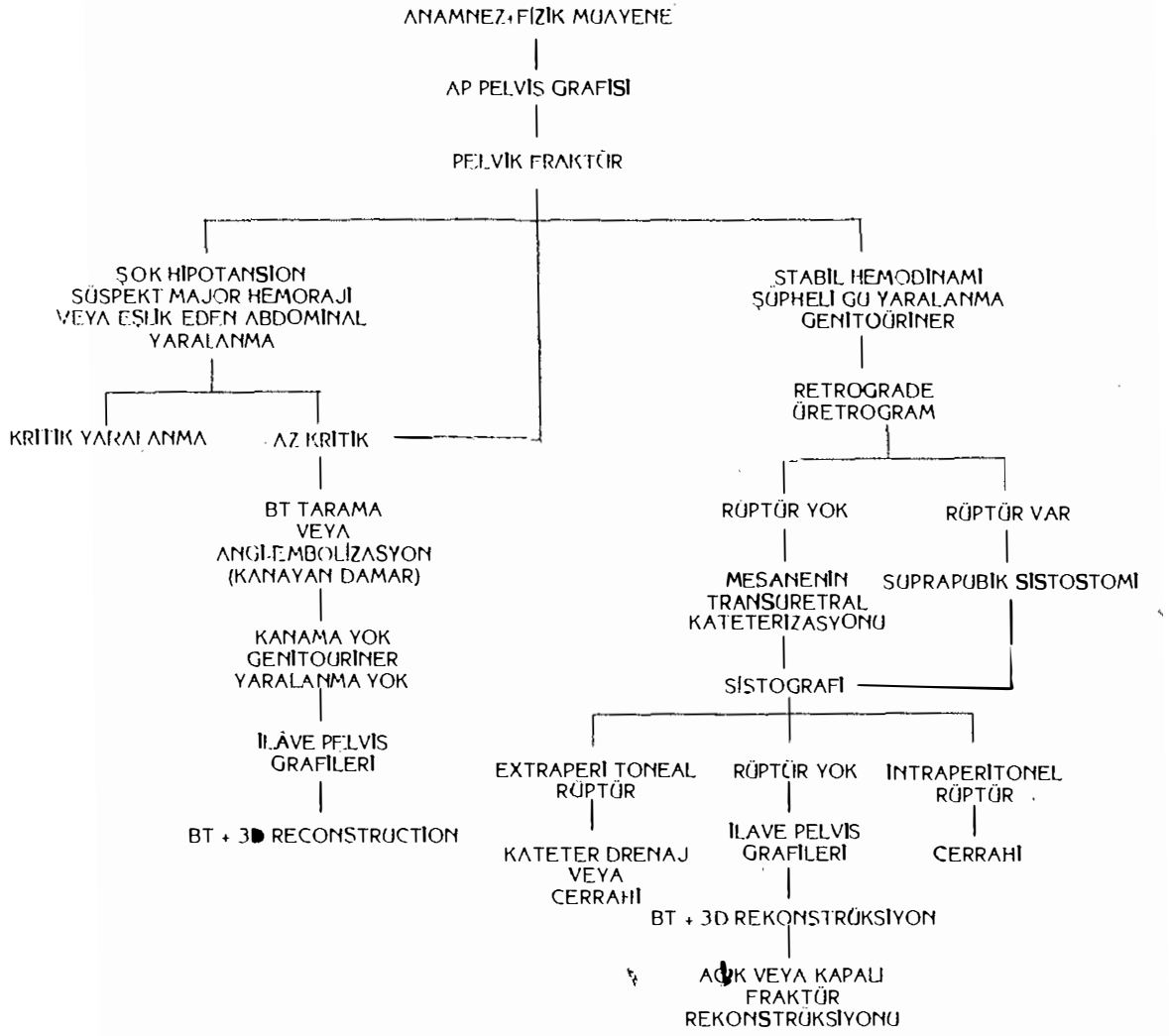
yonla tedavisinde önemi ve cerrahi ligasyona göre üstünlüğü vardır. BT nin asetabuler fraktürlerinin, femur başının, sakrumun değerlendirilmesinde üstünlüğü tartışılamaz. Hematom, mesane ve abdominal yaralanmalar açısından da bilgiler verir. BT görüntülerinin 3 D (3 boyutlu) rekonstrüksüyonunun cerrahi tedavi planlamasına katkıları vardır. Tablo XI-28 de pelvis fraktürlerinde görüntüleme yöntemlerini tanıya yaklaşımda planlaması görülmektedir.

Osteonekroz şüphesi olan bir hastada direkt radyografilerde erken değişiklikler görülmez. Burada erken tanı söz konusu olduğu için MR görüntüleme yöntemleri içerisinde ilk sırayı alır. MRG osteonekrozda sensitivitesi en yüksek olan görüntüleme yöntemidir (% 90-100).

Osteoporozun radyolojik bulguları kemiğin % 30-50 si kayba uğramadan ortaya çıkmaz. Direkt radyografilerde osteoporoz, kemiğin trabekül sayısında azalma ile kendini gösterir. Bu azalma ve korteks incelmesi vertebralarda bikonkav vertebralar ve kompresyon fraktürlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Osteomalasiden farklı olarak trabeküller kalemle çizilmiş kadar belirgindir. Kemik dansitometresi ile osteoporoz radyografilerde saptanabilir aşamaya gelmeden önce görülerek tedaviye geçilebilir. BT ile kantitatif kemik mineral içeriği saptanması, uygun ekipman bulunması halinde mümkündür. Tablo XI-27 de osteoporozda tanıya yaklaşım görülmektedir.

Osteomyelitin direkt radyografilerde erken değişikliği yoktur. En erken değişiklik olan yağ planlarının silinmesi ve yumuşak doku şişliği 3 gün içinde ortaya çıkar. Kemik destrüksiyonu ve periost reaksiyonu çocuklarda 5-7 gün içinde, erişkinde 10-14 gün içinde görülür. Kemik sintigrafisi ise semptomlar başladıktan sonra ilk 24 saat içerisinde % 90 doğruluk oranı ile pozitif olur.

Tablo XI-28. Pelvis Faktörlerinde Tanıya Yaklaşım

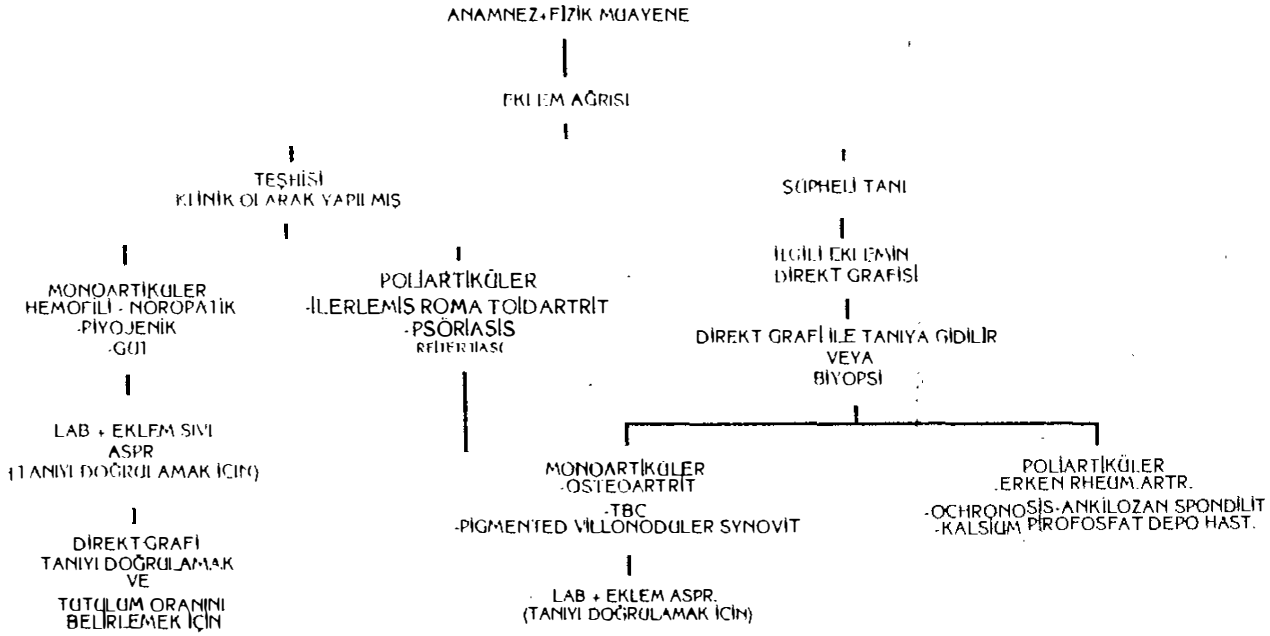


EKLEM HASTALIKLARINDA GÖRÜNTÜLEME

Temel görüntüleme yöntemi direkt radyografilerdir. Artritlerin çoğunda anamnez, fizik muayene ve laboratuar bulgulara dayanılarak tanı konulabilmektedir. Bunlarda radyolojik inceleme tanıyı doğrulama ve tutulum derecesini belirleme açısından gerekmektedir. Klinik bulguları atipik olan bir bölüm olguda radyolojik inceleme tanıyı yönlendirir. Tablo XI-29 da artritlerde tanıya yaklaşım görülmektedir.

Menisk lezyonu, intraartiküler lezyon düşünülen hastalarda MR noninvaziv olması ve % 100 e yakın bir doğruluk oranıyla artrografinin yerini almıştır.

Tablo XI-29. Artritlerde Tanıya Yaklaşım



EKOKARDİYOGRAFİ

Doç. Dr. Zehra BUĞRA

Ekokardiyografi Tekniği ve Ultrasonografik Görüntülemenin Teknik Prensipleri

Ekokardiyografi, ultrasonik dalgaların kardiyolojide kullanılması yöntemidir. Kardiyovasküler hastalıkların noninvazif teşhisinde güvenilir, kolay, hastaya zarar vermeyen, sık tekrarlanabilen bir tetkik vasıtası olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ultrason (ses ötesi dalgaları) frekansı saniyede 20,000'den fazla olan ses enerjisidir. Bu frekanstaki ses dalgaları, insan kulağı tarafından işitilemez. Tıbbi amaçla kullanılan ses dalgalarının frekansı ise 2.25-10 mega-hertz (2.25-10 milyon devir/saniye) civarındadır. Ekokardiyografide bu kadar yüksek frekansların kullanılmasının nedeni bu ses dalgalarının bir demet halinde gönderilebilmeleri, fiziğin yansıma ve kırılma kurallarına uymaları ve küçük cisimler tarafından kolaylıkla yansıtılabilmeleridir.

Ultrason dalgalarının dokulardaki yansıma (eko) miktarı, içinden geçtiği dokuların yoğunluk farklarına, yansıtıcı yüzeyin büyüklüğüne ve ses demetinin geliş açısına bağlıdır.

Ultrasonografik dalgaları elde etmek için *piezoeletrik cisimler* kullanılır. Piezoeletrik cisimler, elektrik enerjisini mekanik enerjiye, mekanik enerjiyi de elektrik enerjisine çevirebilme özelliğine sahiptir. Kristal şeklindeki piezoelektrik cisimler, ses ötesi dalgalarını meydana getirirler. Dokulara gönderilen bu ses ötesi dalgalarının bir kısım dokular arasındaki yüzeylerden geriye yansıyarak (eko dalgaları) aynı kristale dönerler. Kristale dönen bu ultrasonik dalgalar kristal tarafından elektrik enerjisine dönüştürülür. Piezoelektrik cisimler, ekokardiyografi cihazının esas parçasını teşkil ederler ve cihazın *"transdüser"* adı verilen ve hastanın göğüs duvarına yerleştirilen kısmında yer alırlar. Ekokardiyografi cihazının diğer kısımları; *transmitter* (sinyal gönderici), *receiver* (gönderilen sinyalleri alıcı), *signal amplifier* (sinyalleri büyütücü), ve *ossiloskop*tan oluşur.

Ekokardiyografik Görüntülemenin Metodları

A-mod (Amplitude mode)

Bu yöntem ile dokudan geri dönen sinyaller sivri uçlar *(spike)* şeklinde görülür. *Spike*'ın büyüklüğü, sinyalin yansıma şiddeti ile orantılıdır. Cisimlerin pozisyonlarını ve derinliklerini tetkik etmek için ekokardiyografi cihazının ilk yıllarında kullanılmış olup, günümüzde kullanılmamaktadır.

B-mod (Brightness mode)

Bu yöntemle dokudan geri gelen sinyaller nokta şeklinde görülür. Noktanın parlaklığı, ekonun amplitüdüne bağlıdır, amplitüd arttıkça parlaklık da artar ve görüntünün devamlı tarzda fotoğrafı alınır.

M-Mod (Motion mode)

B-modda elde edilen görüntünün dönen bir kaydedici kağıda yazdırılması veya hareketli olarak bir ekrana yansıtılması ile elde edilir. Böylece hareket-zaman ilişkisi de incelenmiş olur. Kalp devamlı hareket halinde olan bir organ olduğundan M-mod ekokardiyografi, kardiyoloji laboratuarlarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

İki-boyutlu Ekokardiyografi

Transdüserin içindeki kristalin hızla hareket ettirilmesi ile dokulara gönderilen ve onlara çarparak geri dönen ses dalgalarının (ekoların) çoğunun kaydedilmesi sağlanır, bu şekilde doku veya organ kesitlerinin görüntülenmesi mümkün olur.

Günümüzde kullanılmakta olan gelişmiş ekokardiyografi cihazları ile aynı anda hem M-mod, hem de iki-boyutlu ekokardiyografik görüntüler elde edilebilmektedir.

Doppler Ekokardiyografi

Kardiyovasküler sistem içindeki kan akımını görüntülemek ve incelemek için kullanılan bir yöntemdir. Transdüser vasıtasıyla gönderilen ses dalgaları, kan akımını oluşturan eritrositlere çarparak geri döner ve kan akımının hızı ve özellikleri ekrana yazdırılır.

a. "Pulsed-wave" Doppler: Tek bir piezoelektrik kristal kullanılarak aynı kristalden ultrason dalgaları gönderilir ve gene aynı kristal tarafından gerl dönen dalgalar algılanır. Bu yöntem ile kalbin belli bir noktasında, hızı çok yüksek olmayan kan akımları incelenebilir.

b. "Continous-wawe": Doppler ultrasonografinin bu metodunda iki kristal kullanılır. Kristallerden bir tanesi ultrason dalgalarını gönderir, diğeri ise yansıyan dalgaları toplar. Bu sayede ultrason dalgasının doğrultusu üzerin-

deki bütün eritrositlerden yansıyan sinyaller alınır ve çok yüksek akım hızları da görüntülenebilir.

c. *"Color" (Renkli) Doppler*: Kan akımının gerçek zamanlı *(realtime)*, ikiboyutlu, renkli görüntüsünü sağlar. Bu inceleme sırasında transdüsere yaklaşan ve eritrositlerin aynı yönde hareket ettiği laminer akımlar kırmızı, trandüserden uzaklaşan laminer akımlar mavi renkte görüntülenir. Laminer olmayan, eritrositlerin değişik yönlerde etrafa saçıldığı akımlar, yani türbülan akımklar ise; yeşil, kırmızı-sarı, mavi ve beyaz renklerden oluşan mozaik bir görüntü oluştururlar.

Transözofajiyal Ekokardiyografi

Ucuna transdüser monte edilmiş fleksibl bir endoskop aracılığıyla kalbe çok yakın bir akustik pencere olan özofagustan yapılan elektrokardiyografik incelemedir. Transtorasik ekokardiyografi ile yeterli görüntü elde edilmesine engel olan şişmanlık, amfizem vb. gibi durumlarda, kalp boşluklarındaki trombüs ve kitlelerin, kalp kapaklarındaki patolojilerin, konjenital kalp hastalıklarının daha net görüntülenmesi için kullanılır.

Kontrast Ekokardiyografi

Dokulara göre oldukça homojen bir ortam oluşturan kanın görüntülenmesi, bu sayede kalp içindeki şantların, kapak yetersizliklerinin, konjenital kalp anomalilerinin ve son yıllarda miyokard perfüzyonunun araştırılmasında kullanılan bir yöntemdir. Kalbin içinde hareketli olan kanın görüntülenmesi amacıyla yeni keşfedilmekte olan kontrast ajanlar veya kanın homojen yapısını çok kısa bir süre için değiştirebilen, bir enjektör içinde çalkalanmış izotonik sodyum klorürün intravenöz enjeksiyonu kullanılabilir.

Stress Ekokardiyografi

İskemik kalp hastalığında egzersiz testi, egzersiz veya farmakolojik stres ile birlikte yapılan talyum-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi, kanlanması azalmış ancak canlı miyokard dokusunun gösterilmesi için kullanılan tetkik yöntemleridir. Sağlam insanlarda strese kalbin verdiği normal cevap, miyokard segmentlerinde genel bir hiperkinezi, sistolde sol ventrikül davarlarının kalınlaşması ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artıştır. İskemik kalp hastalığında, kanlanması azalmış olan segmentler fizik veya farmakolojik stres yaratılarak teşhis edilebilir. Fizik egzersiz sırasında ekokardiyografik görüntüler net olarak değerlendirilemediğinden, stres ekokardiyografi sırasında genellikle dobutamin, dipiridamol veya adenozin ile farmokolojik stres yaratılır. Stresten önce ve sonra alınan ekokardiyografik görüntüler bir bilgisayar aracılığı ile değerlendirilir ve iskemik segmentler tesbit edilir.

İntravasküler Ultrasonografi

Koroner arter darlıklarının damar lumenine yerleştirilen transduserlerle in-

celendiği; koroner anjiyoplasti, aterektomi ve stent uygulaması gibi girişimci kardiyoloji alanında yol gösterici olarak kullanılmakta olan ultrasonografik bir yöntemdir. Pahalı ve spesifik bir inceleme yöntemi olması nedeniyle, günümüzde sadece büyük merkezlerde ve özel indikasyonlarda uygulanmaktadır.

Üç-boyutlu Ekokardiyografi

İki-boyutlu ekokardiyografinin kullanılmaya başlanmasını takiben, kalbin üç boyutlu ultrasonografik görüntüsünün de elde edilebileceği fikri doğmuş ve son yıllarda iki-boyutlu ekokardiyografik görüntülerin çok sayıda ve seri halinde elde edilmesi ve rekonstrüksiyonu ile kalbin üç boyutlu ultrasonografik görüntüsü elde edilmiştir. Bu yöntemin pratik klinik uygulama alanı şimdilik sınırlıdır.

Ekokardiyografik Muayenede Kullanılan Standart Pozisyonlar

Ekokardiyografik muayene genellikle hasta sol yanına yatmış, sol elini başının altına destek yapmış ve sol dirseğini muayene masasına dayamış pozisyonda iken yapılır (sol lateral decubitus). Ekokardiyografik muayenenin yukarıda tanımlanan pozisyonda yapılmasının nedeni; bu pozisyonda kalbin yer çekimi yardımı ile göğüs duvarına daha çok yaklaşması ve transdüserle elde edilen görüntülerin daha net olmasıdır.

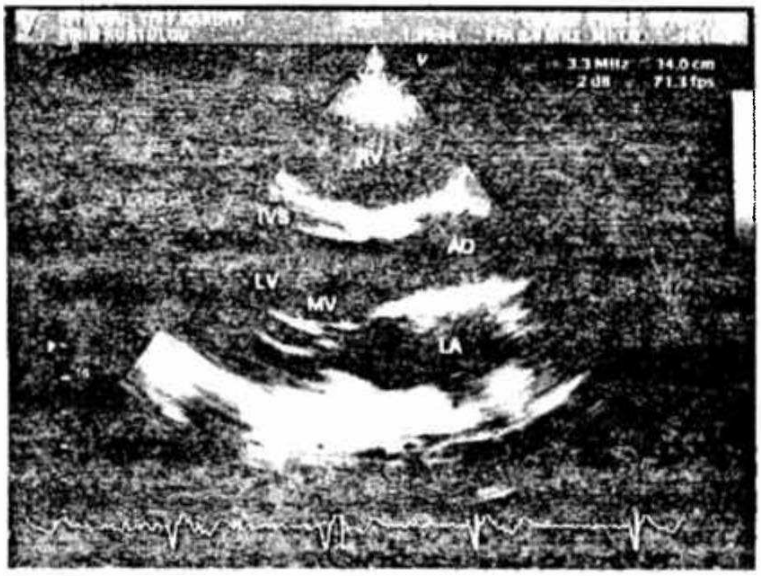
Ekokardiyografik inceleme sırasında transdüserin göğüs duvarına uygulandığı başlıca beş standard pozisyon vardır;

1. Parasternal uzun eksen yaklaşımı: Transdüser, sternumun 3 üncü ve 4 üncü interkostal aralıkla birleştiği bölgeye, interkostal aralığa paralel olarak yerleştirilir. Ultrasonografik dalgalar sağ ventrikül çıkış yolu, aort kökü, sağ ve sol ventrikül arasındaki interventriküler septum, sol ventrikül boşluğu, sol ventrikül posterior duvarı ve sol atriumu kateder (Şekil XI-1).

M-Mod ekokardiyografik olarak sağ ventrikül duvarının kalınlığı, sağ ventrikül boşluğunun genişliği, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül boşluğunun sistol ve diyastol sonundaki çapları, sol ventrikül posterior duvarının kalınlığı, sol ventrikül duvarlarının hareketlerinin amplitüdleri, aort kökünün genişliği, aort kapaklarının yaprak açıklığı ve sol atrium çapı ölçülebilir. Sol ventrikülün M-mod ekokardiyografik ölçümlerinden ejeksiyon fraksiyonu hesaplanabilir.

Parasternal uzun eksen görüntülerinde iki-boyutlu ekokardiyografi yöntemi ile, M-Mod ekokardiyografik ölçümlere ek olarak özellikle koroner kalp hastalarında iskemik sol ventrikül duvarlarının ve segmentlerinin hareket bozukluğu (hipokinezi, akinezi ve diskinezi), sağ koroner ve non koroner aort kapakçıklarının yapı ve hareketleri ile mitral kapağının yapraklarının yapı ve hareketleri, mitral kapaklarının sistolde sol atriuma prolapsusu ve miktarları, mitral kapağının *chorda tendinea* ve papiller kaslarının yapı ve hareketleri,

değerlendirilebilir. Sol atrium içindeki kitleler (trombüs, tümör) ile aort ve mitral kapakları üzerinde infektif endokarditte mevcut olabilecek vejetasyonlar göğüs duvarı ince ve eko yansımaları net olan hastalarda görüntülenebilir.



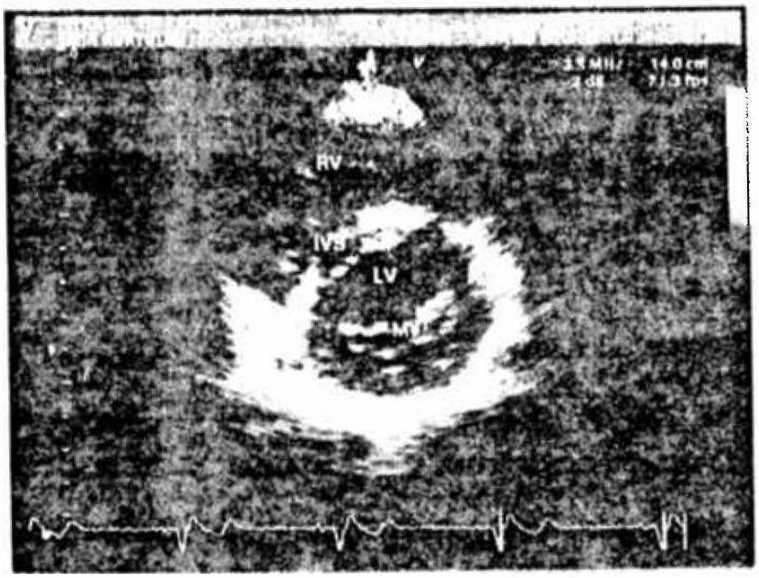
Şekil XI-1. iki-boyutlu ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen yaklaşımı.
LV: sol ventrikül; RV: sağ ventrikül; IVS: interventriküler septum; MV: mitral kapağı; AO: aort; LA: sol atrium.

Renkli Doppler ekokardiyografi yöntemi, parasternal uzun eksen görüntülerinde aort ve mitral kapaklarında mevcut olabilecek kaçakları ve miktarlarını, türbülan akımları ve mozaik paterni şeklinde gösterilir.

2. Parasternal kısa eksen yaklaşımı: Parasternal uzun eksen yaklaşımında interkostal aralığa paralel yerleştirilen transdüserin interkostal aralığa dik olacak şekilde 90° laterale doğru çevrilmesi ile elde edilen görüntüdür. Sağ ve sol ventrikülün kısa eksende enine kesitini gösterir. Transdüserin sternuma yaklaştırılıp uzaklaştırılması ile mitral kapağının altından ve üstünden veya mitral kapağı hizasından geçen kesitler elde edilebilir. Mitral kapağı hizasından geçen kesitlerde, mitral kapağı maksimum açıklıkta iken kapak alanı hesaplanabliir. Hemen daima iki-boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül segmentlerinin hareketlerini incelemek için kullanılır. Bu pozisyonda anterior, lateral, posterior, inferior, septal ve anteroseptal segmentlerin bazal, mid ve apikal bölgeleri transdüserin apikal ve bazal yönde hareketi ile görüntülenebilir (Şekil XI-2).

Transdüser parasternal kısa eksen pozisyonunda iken, transdüsere açı verilmesi ile triküspit kapağı, sağ ventrikül çıkış yolu, pulmoner kapak, pulmoner arter, sağ ve sol atriyum ile interatriyal septum görüntülenebilir. İki-boyutlu ekokardiyografik olarak interatriyal septumun yapısı incelenebilir.

3. Apikal dört boşluk yaklaşımı: Transdüser kalp apeksine, ekseni in-



Şekil XI-2. İki-boyutlu ekokardiyografi ile parasternal kısa eksen yaklaşımı.
LV: sol ventrikül; RV: sağ ventrikül; IVS: interventrikül septum; MV: mitral kapağı.

terkostal aralığa paralel olacak ve laterale bakacak şekilde yerleştirilir. Bu yöntemle iki-boyutlu ekokardiyografik olarak her iki atrium ve ventrikül boşlukları, interatriyal ve interventriküler septum görüntülenebilir (Şekil XI-3).



Şekil XI-3. İki-boyutlu ekokardiyografi ile apikal dört boşluk yaklaşımı.
LV: sol ventrikül; RV: sağ ventrikül; IVS: interventriküler septum; MV: mitral kapağı; TV: triküspit kapağı; RA: sağ atrium; LA: sol atrium; IAS: interatrial septum.

Kalp duvarları, mitral ve triküspit kapakları, transdüsere açı verildği takdirde bu yapılara ek olarak aort kapağı ve proksimal aortun bir kısmı, mevcut lse subvalvüler ve supravalvüler aort darlıkları ve membranlar görüntülenebilir. Apikal yaklaşım iki-boyutlu ekokardiyografik değerlendirme amacıyla kulla-

nılır. Kalp boşlukları, sol ventrikülün septal ve lateral duvarları ve kalp kapakları yukarıda sıralanan patolojiler açısından incelenir; parasternal eko görüntüleri yetersiz olan ve M-Mod ekokardiyografik ölçüm yapılamayan hastalarda bu görüntüde iki-boyutlu ölçümler yapılabilir. Sol ventrikülün iki-boyutlu görüntüsünün sistolik ve diyastolik fazlarında ayrı ayrı yapılan kavite alanı ve sol ventrikül uzunlamasına çap (mitral kapağı ile apeks arası) ölçümleri ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplanabilir; özellikle miyokard infarktüsü geçirmiş olan hastalarda sol ventrikülün apeksinde bulunan anevrizma ve içindeki trombüslerin özellikleri incelenerek tedaviye yön verilebilir.

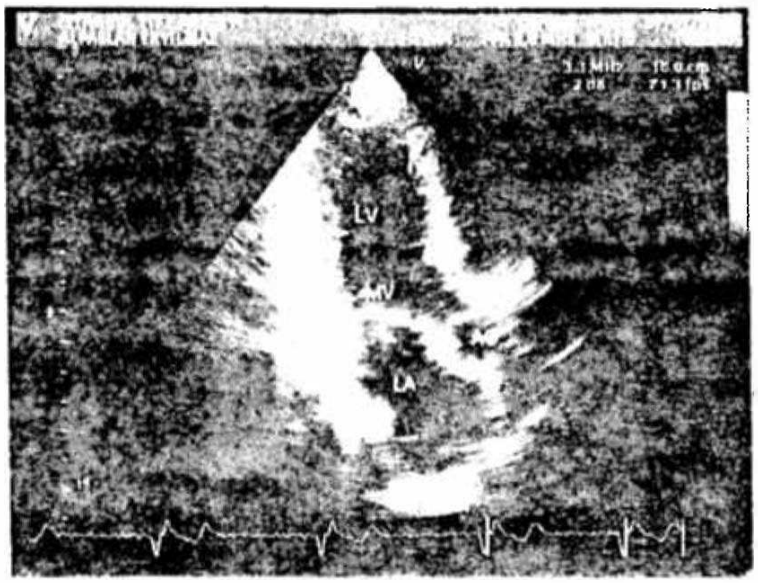
"Pulsed-wave" Doppler ekokardiyografi yöntemi ile apikal görüntüde mitral kapağının diyastolik akımları incelenebilir, böylece sol ventrikülün diyastolik doluşu hakkında bilgi sahibi olunur. Mitral diyastolik akımı ekranda "M" harfi şeklinde görülen bir dalgadır; sağlıklı insanlarda "M"nin ilk bacağı erken doluşu yansıtır amplitüdü daha yüksektir, ikinci bacağı ise atriyal doluşu yansıtır ve amplitüdü daha düşüktür. Sol ventrikül esnekliğinin azaldığı ve diyastolik doluşun engellendiği hipertrofi, iskemi, yaşlılık gibi durumlarda etken doluşun amplitüdü azalır, atriyal doluşun amplitüdü artar. Bu dalgaların amplitüd ve sürelerinde meydana gelen değişiklikler sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılır.

"Continuous wave" Doppler yöntemi ile apikal görüntüde mitral kapağının alanı ve kapak darlığında basınç gradienti hesaplanabilir. Bu sayede özellikle mitral kapak darlığında valvüloplasti veya kapak replasmanı açısından karar verilebilir. Aynı yöntemle aort kapağı hizasında ve aortun değişik yerlerinde akım hızları ve aort darlığı mevcut ise aort gradienti hesaplanabilir. Triküspit kapağı hizasındaki akım hızları da bu yöntemle ölçülebilir. Triküspit yetersizliği mevcut olan ve pulmoner darlığı olmayan bir hastada pulmoner arter basıncı tahmini olarak hesaplanabilir. Bu ölçümler özellikle romatizmal kapak hastalarında invazif tetkik ve tedavi yöntemlerinin uygulanmasına karar vermek açısından başarı ile uygulanmaktadır.

Renkli Doppler ekokardiyografi yöntemi apikal dört boşluk görüntülerinde aort, mitral ve triküspit kapakları seviyesinde kaçak akımlarının ve kaçak derecelerinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. İnteratriyal ve interventriküler septumda görüntülenebilen defektler ve şant akımları da değerlendirilebilir.

4. Apikal iki boşluk yaklaşımı: Transdüser kalp apeksine ekseni interkostal aralığa paralel olacak şekilde yerleştirilir. Bu pozisyonda sol atriyum ve sol ventrikül boşluğu ile sol ventrikülün anterior ve inferior duvarları, aort kapağı ve proksimal aortun bir kısmı görüntülenir (Şekil XI-4).

"Continuous wave" Doppler yöntemi ile aort akım hızı, aort darlığı varsa basınç gradienti hesaplanabilir.



Şekil XI-4. İki boyutlu ekokardiyografi ile apikal iki boşluk yaklaşımı.
LV: sol ventrikül; IVS: interventriküler septum; MV: mitral kapağı; LA: sol atrium; Ao: aort.

5. Subkostal ve suprasternal yaklaşımlar: Subkostal görüntüler transdüserin subkostal bölgeye yerleştirilmesi ile elde edilir, sağ ve sol atrium ve ventrikül ile interatrial ve interventriküler septumları görüntüler, konjenital kalp anomalilerinin teşhisinde kullanılan bir yaklaşımdır. Transdüserin suprasternal çukura yerleştirilmesi ile, çıkan ve inen aortun bir kısmı ile aort kavsi görüntülenir.

Kalp Hastalıklarının Teşhis, Tedavi ve Takibinde Ekokardiyografinin Yeri ve Yararı

Teknolojinin hızlı ilerlemesi ile birlikte günümüzde birçok yeni cihazın rutin kullanıma girmiş olmasına rağmen, kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde ve teşhisinde etraflı bir fizik muayene ve dikkatli bir kalp oskültasyonu yine de teşhisin temelini oluşturmaktadır. Ekokardiyografi, hiçbir zaman kardiyovasküler fizik muayenenin yerine konulmamalıdır. Kalpte duyulan üfürümlerin, mitral, aort, triküspit ve pulmoner kapakların darlık ve yetersizliklerinin teşhisinde, prostetik kapakların fonksiyonlarının ve infektif endokarditli hastaların değerlendirilmesinde ekokardiyografi, mükemmel bir tetkik yöntemidir. Yukarıda sözü edilen hastalıkların teşhisi, kapak morfolojisi, kapak hastalığının etyolojisi, lezyonların tipi ve miktarı ile kalp boyutlarının ve ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde değerli bilgiler verir. Fibrosis, kalsifikasyon, trombüs, vejetasyon, kapak hareketlerinde azalma, kapakların prolapsusu gibi yapısal değişiklikler de ekokardiyografi ile kolayca görüntülenir. Ekokardiyografik tetkik diyagnostik ve prognostik bilgi vermeli, riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olmalı,

takip gerektiren hastalarda bazal değerleri doğru ve eksiksiz olarak göstermeli, tedaviyi yönlendirici nitelikte olmalıdır.

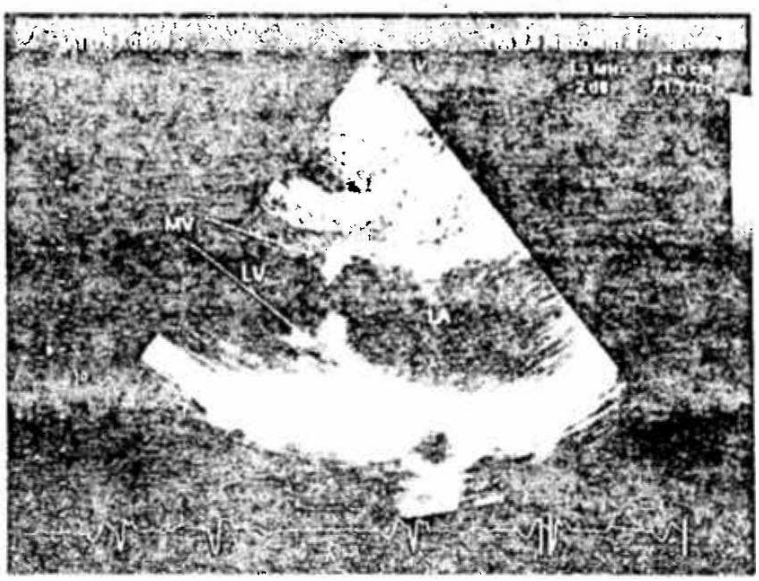
A. Kalp Oskültasyonunda Üfürüm Duyulan Hastalar

Kalp ve solunum sistemine ait semptomları bulunan ve kalp oskültasyonunda üfürüm duyulan veya asemptomatik olup üfürüm duyulan hastalarda mutlaka ekokardiyografi yapılmalıdır. Asemptomatik bir hastada üfürüm duyuluyor ise, fizik muayene bulguları yapısal bir kalp hastalığını düşündürmekle birlikte kesin bilgi vermiyor ise ve standard klinik kardiyovasküler değererlendirme ile kalp hastalığının mevcudiyeti ekarte edilemiyor ise, ekokardiyografi yapılması yararlı olur.

Bir erişkinde asemptomatik bir kalp üfürümü varlığında, ancak tecrübeli bir hekim tarafından masum veya fonksiyonel bir üfürüm olarak değerlendirilmiş ise ekokardiyografi yapılmasına gerek olmadığı bildirilmekle birlikte, birçok merkezde masum veya fonksiyonel üfürümü olduğu düşünülen hastalara da ekokardiyografik tetkik yapılmaktadır.

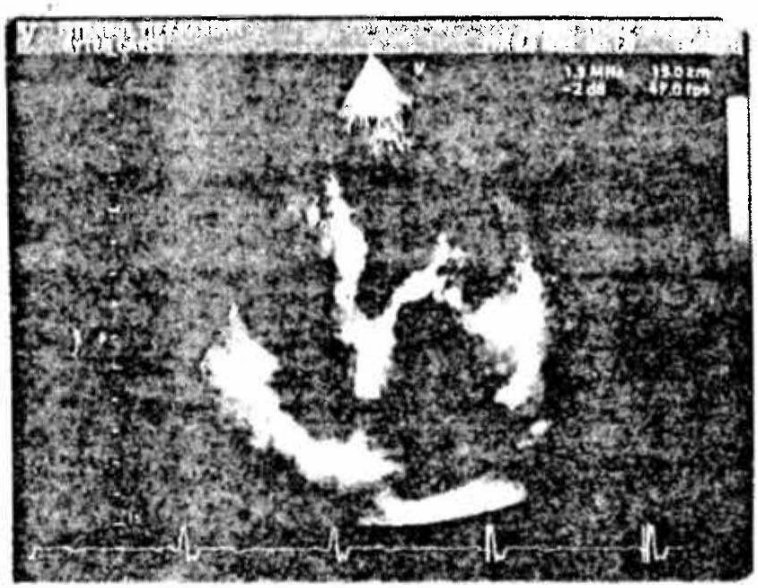
B. Kapak Darlığı ve/veya Yetersizliği Bulunan Hastalar

Çeşitli hastalıklar (konjenital, romatizmal, dejeneratif, vb.) nedeniyle kalp kapaklarında meydana gelen darlık ve/veya yetersizlikler genellikle iki-boyutlu ve Doppler (*"pulsed-wave"*, *"continuous-wave"*, renkli Doppler) ekokardiyografi ile değerlendirilir. İki-boyutlu ekokardiyografi, doğal *("native")* ve prostetik kapakların yapısını, çeşitli hastalıklar sonucunda kalp kapaklarında meydana gelen fibrosis, kalsifakasyon, trombüs gibi yapısal değişiklikleri ve kapak hareketlerinin amplitüdlerini görüntüler (Şekil XI-5, XI-6).



Şekil XI-5. Romatizmal mitral kapak tutulumu olan bir hastada, parasternal uzun eksen yaklaşımında mitral kapağında fibrotik kalınlaşma ve ekojenite artışı ile birlikte, mitral küspislerinin diyastolde yeterince açılamadığı ve sol atriumun genişlemiş olduğu görülmektedir.
RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül; MV: mitral kapağı; LA: sol atrium; Ao: Aort.

Doppler ekokardiyografi ise; kapak alanı ve kapak seviyesindeki basınç gradientinin (kapağın ayırdığı kalp boşlukları arasındaki basınç farkı) hesaplanması, pulmoner arter basıncının hesaplanması ve kapak yetersizliğinin derecelendirilmesi için en sık kullanılan ekokardiyografi yöntemidir.



Şekil XI-6. Romatizmal mitral kapak tutulumu olan bir hastada, apikal dört boşluk yaklaşımında mitral küspislerinin kalın fibrotik ve kalsifik, arka küspis bazalinin kalsifik, sol atriumun genişlemiş olduğu görülmektedir.

Kapak darlığı ve/veya yetersizliği bulunan hastalarda darlık ve/veya yetersizliği teşhis etmek ve hemodinamik ciddiyetini belirlemek, sağ ve sol ventrikül boyutları ve fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla mutlaka ekokardiyografi yapılmalıdır. Kapak hastalığı olduğu bilinen bir hastada klinik tabloya yeni semptom ve bulguların ilave olması durumunda ekokardiyografik tetkinin tekrarlanması gerekir. Ciddi derecede kapak yetersizliği ve sol ventrikül dilatasyonu olduğu bilinen hastalar, asemptomatik olsalar bile, sık ekokardiyografik kontrollerle takip edilmelidir. Kapak yetersizliği bulunan hastalarda yapılan medakil tedavinin yararı da ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. Doğurganlık yaşında olan kadın kapak hastalarının gebe kalması durumunda ekokardiyografik tetkik mutlaka tekrarlanmalıdır.

Ciddi kapak darlığı ve/veya yetersizliği olduğu bilinen bir hastada, hasta asemptomatik olsa bile kontrol amacıyla ve belli aralarla mutlaka ekokardiyografi yapılması tavsiye edilmekle birlikte ekokardiyografik tetkikler arasındaki süre hastanın kapak darlığı ve/veya yetersizliğinin hemodinamik ve klinik durumuna göre belirlenmelidir.

C. Mitral Kapak Prolapsusu

Mitral kapak prolapsusunun teşhisinde; fizik muayenede sistolik klik ve üfürüm duyulması teşhisin esasını oluşturur. Fizik muayene bulguları olmak-

sızın, şüphe üzerine sık sık tekrarlanan ekokardiyografik tetkikin mitral kapak prolapsusu teşhisinde yeri yoktur. Sistolik klik ve sistolik üfürüm duyulan, yapısal kalp hastalığı bulguları olan, aile anamnezinde miksomatöz kapak hastalığı hikayesi bulunan hastalarda mitral kapak prolapsusunun teşhisi, prolapsusun ciddiyeti ve kapak morfolojsinin belirlenmesi, hemodinamik parametrelerin ve sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla ekokardiyografi yapılmalıdır. Daha önce mitral kapak prolapsusu teşhisi konulmuş olan, ancak bu teşhisi doğrulayan klinik bulguları olmayan hastalarda teşhisi ekarte etmek amacıyla da ekokardiyografi yapılması gerekir. Mitral kapak prolapsusu olan hastalarda mitral kapaklarının ve kordaların yapısal bozuklukları ile mitral yetersizliğinin mevcudiyeti ve derecesi infektif endokardit ve trombüsler için uygun zemin oluşturduğundan, bu hastalarda risk belirlenmesi amacıyla ekokardiyografi yapılmalıdır (Şekil XI-7).



Şekil XI-7. Mitral kapak prolapsusu olan bir hastada parasternal uzun eksen yaklaşımında mitral kapağının ön ve arka küspislerinin sistolde sol atriuma prolabe olduğu görülmektedir.

D. İnfektif Endokardit

İnfektif endokarditte, kapaklar üzerinde yerleşmiş olan vejetasyonlar, kapak destrüksiyonuna bağlı olarak gelişen kapak yetersizlikleri, ventrikül disfonksiyonu, miyokardda yerleşmiş abseler, perforasyonlara bağlı şant akımları, korda rüptürü gibi infeksiyonun hemodinamik ve patolojik sonuçları ekokardiyografi ile görüntülenebilir. Vejetasyonların görüntülemesinde transözofajiyal ekokardiyografi, transtorasik ekokardiyografiye göre daha sensitiftir.

Endokardit şüphesi bulunan hastalarda teşhisin doğrulanması veya reddelimesi amacıyla, mutlaka ekokardiyografi yapılmalıdır. İnfektif endokarditte kapak lezyonlarının değerlendirilmesi, bu lezyonların sebep olduğu hemo-

dinamik bozukluğun derecesinin bilinmesi, vejetasyonların, miyokardda oluşan abse ve septumlarda meydana gelen rüptürlerin sebep olduğu şantların ekokardiyografi ile görüntülenmesi tedaviyi yönlendirmek, acil cerrahi müdahale indikasyonlarını değerlendirmek açısından son derece önemlidir.

E. Göğüs Ağrısı Olan Hastalar

Göğüs ağrısı kardiyak ve kardiyak olmayan birçok hastalıktan kaynaklanan bir semptomdur. Erişkinlerde göğüs ağrısına sebep olan ve en sık rastlanan sebep koroner arter hastalığıdır. Sık görülen diğer kardiyovasküler sebepler, hipertrofik kardiyomiyopati, aort kapağı darlığı, aort disseksiyonu, perikardit, mitral kapak prolapsusu, akut pulmoner embolidir. Göğüs ağrısı, eğer iskemik kalp hastalığından kaynaklanıyor ise, ağrı sırasında yapılan ekokardiyografide iskemiye yol açan koroner arterin beslediği sol ventrikül duvarındaki segmentlerde bölgesel hareket bozukluğu görülebilir.

Göğüs ağrısı olan hastalarda, etyolojiyi (kapak, perikard, primer miyokard hastalığı, aort disseksiyonu) belirlemek amacıyla, elektrokardiyografik bulguların diyagnostik olmadığı ve akut miyokard iskemisi şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde, aort disseksiyonu şüphesi olan hastalarda, göğüs ağrısı ile birlikte ciddi hemodinamik bozukluk olan hastalarda, mutlaka ekokardiyografi yapılmalıdır.

F. İskemik Kalp Hastalığı

Koroner arter hastalığı, akut iskemik sendromlar (akut miyokard infarktüsü ve "*unstable*" angina pektoris) ve kronik iskemik kalp hastalıklarının ve komplikasyonlarının teşhisinde, takibinde ve tedavinin yönlendirilmesinde ekokardiyografinin önemli ve gerekli bir tetkik yöntemi olduğu kanıtlanmıştır.

Akut iskemik sendromların teşhisinde, genellikle lezyon bulunan koroner arterin beslediği miyokard segmentlerinde duvar hareket bozukluğu dikkati çeker. Segmanter duvar hareket bozukluğu, akut miyokard infarktüsünde çok belirgindir ve elektrokardiyografinin karakteristik olmadığı durumlarda tanı koydurucu niteliktedir. Miyokard infarktüsü geçirmiş olan hastaların uzun süre takibinde de segmanter duvar hareket bozuklukları ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi, risk tayini ve tedaviyi yönlendirmek açısından önem kazanır.

Ekokardiyografi, akut miyokard infarktüsünün komplikasyonlarının değerlendirilmesinde de başarı ile kullanılmaktadır. Mitral kapağının papiller kas veya kordasının iskemik rüptürüne bağlı olarak gelişebilen akut mitral yetersizliği, infarktüs alanının genişlemesi ve sol ventrikülün dilate olarak yeniden şekillenmesi *(remodeling)*, inverventriküler septum rüptürü, sol ventrikül serbest duvarının rüptürü ve kalp tamponadı, sıklıkla anterior ve apikal infarktüslerden sonra gelişen sol ventrikül anverizması ve anevrizma içinde

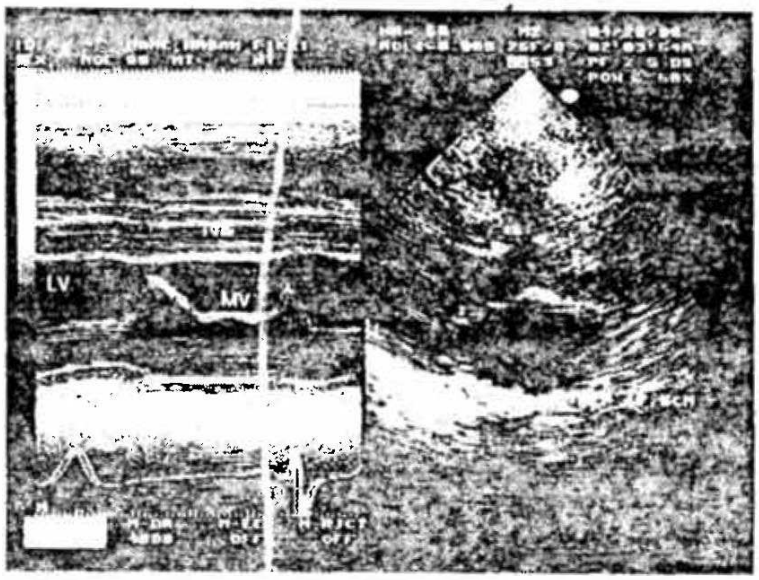
yerleşmiş olan trombüsler, sağ ventrikül infarktüsü ile ortaya çıkan sağ ventrikül dilatasyonu ve perikard effüzyonu, iki-boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ile kolayca teşhis edilir.

Miyokard infarktüsünü takiben canlı miyokard dokusu varlığını araştırmak amacıyla yapılan stress ekokardiyografi, intravenöz dobutamin enjeksiyonu ile stress oluşturulduktan sonra hareket bozukluğu olan duvarların hareketlerinin incelenmesi esasına dayanır ve canlı doku tesbit edildiği takdirde revaskülarizasyon (infarktüsten sorumlu arter veya darlık bulunan arterlerin açılması) indikasyonu doğar. Revaskülarizasyonu takiben açılan damarın beslediği miyokard alanında işlemden önce mevcut olan duvar hareket bozukluklarının zaman içinde azaldığı, buna bağlı olarak sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiği; buna karşılık damarın tekrar daraldığı (restenoz) durumlarda ise fonksyionların yeniden bozulduğu, seri halinde yapılan ekokardiyografik incelemelerle izlenebilir.

G. Kardiyomiyopatiler

Dilate kardiyomiyopati; sol ventrikül duvar kalınlıklarında artma olmaksızın her iki ventrikülün dilatasyonu, sol ventrikül duvarlarında global hareket azalması, sistolik fonksiyonlarda azalma, hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak artan kapak yetersizlikleri ile karakterize olan ve tüm bu patolojilerin ekokardiyografi ile kolayca tehis edildiği bir hastalıktır. İki-boyutlu ve Doppler ekokardiyografi, dilate kardiyomiyopatinin teşhisinde, tedavisinin yönlendirilmesi ve tedavinin yararının takibinde başarı ile kullanılmaktadır.

İki-boyutlu ekokardiyografi, *hipertrofik kardiyomiyopatiyi* kesin olarak teşhis eden tetkik yöntemidir (Şekil XI-8). Hipertrofik kardiyomiyopatinin



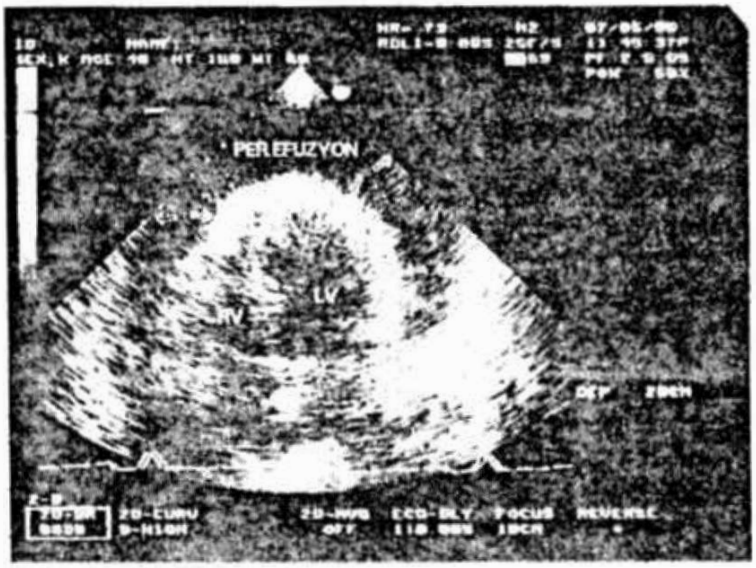
Şekil XI-8. Hipertrofik kardiyomipatisi olan bir hastada, parasternal uzun eksen yaklaşımının M-mode ve iki-boyutlu ekokardiyografik görüntüleri. İnterventriküler septumun sol ventrikül arka duvarına oranla ileri derecede kalınlaşmış olduğu dikkat çekicidir.
İVS: interventriküler septum, LV: sol ventrikül, MV: mitral kapağı.

ekokardiyografik bulguları şunlardır: interventriküler septumun diğer sol ventrikül duvarlarına göre ileri derecede kalınlaşması, sol ventrikül çıkış yolunun daralması, sol ventrikül ve aort arasında basınç gradientinin ortaya çıkması, mitral ön küspisinin sistolde öne hareketi (SAM: *"systolic anterior motion"*) ve mitral yetersizliği.

Restriktif kardiyomiyopati; ekokardiyografik olarak genellikle ventrikül boyutlarının normal kaldığı, buna karşılık atriyumların genişlediği bir hastalıktır ve infiltratif hastalıkların seyri sırasında veya idiopatik olarak görülür. Enfiltratif restriktif kardiyomiyopatilerde, miyokardı infiltre eden maddenin özelliklerine göre (örneğin amiloidoz) doku ekojenitesi ve yoğunluğunda artma ve endokardda parlak bir görünüm dikkati çeker.

H. Perikard Hastalıkları

Perikarditlerin seyri sırasında ortaya çıkan perikard sıvısı, iki-boyutlu ekokardiyografi ile kolayca teşhis edilir. Özellikle parasternal uzun eksen yaklaşımında sağ ventrikülün ön yüzü ile sol ventrikül arka duvarının arkasında; apikal dört boşluk yaklaşımında ise kalbin çevresindeki, perikard sıvısı kalınlığı ölçülebilir (Şekil XI-9). Hafif ve orta derecede perikard sıvısı artışı, ba-



Şekil XI-9. Kalbi çepeçevre saran, ileri derecede perikard sıvısı artışı mevcut olan bir hastanın, apikal dört boşluk yaklaşımındaki görüntüsü.

sınçları fizyolojik şartlarda düşük olan sağ atriyum ve sağ ventrikülü etkilemez. Perikard sıvısı artış ciddi boyutlara ulaştığında ise intraperikardiyal basınç artışının ilk işareti olarak sağ atriumda kollaps, ilerlemiş vakalarda ise kalp tamponadının belirtisi olarak da sağ ventrikülün serbest duvarında kollaps görülür. Perikard sıvısına sebep olan hastalığa bağlı olarak, perikard sıvısı içinde fibrin lifleri, tümör kitleleri, kistler görülebilir.

Sol ventrikül arka duvarının arkasında yer alan perikard yaprağının kalınlaşması, eko yoğunluğunun artması ve kalsifikasyonu çoğu zaman konstriktif perikarditi düşündürse de, bu ekokardiyogragrafik özelliklerin hiçbiri diyagnostik değildir.

İ. Kalp Tümörleri ve Trombüsler

Kalbin en sık görülen primer tümörü atriyal miksomadır. Ekokardiyografik olarak interatriyal septuma bir sap ile tutunmuş olan bir kitleden oluşan miksoma, sıklıkla transtorasik ekokardiyografi ile kolayca görüntülenebilir. Transtorasik görüntülerin yeterli olmadığı hastalarda transözofajial ekokardiyografi yapılır. Kalpte nadir görülen metastatik tümörler de transtorasik veya transözofajial ekokardiyografi ile teşhis edilebilir.

Kalbin boşluklarında çeşitli hastalıkların seyri sırasında değişik boyutlarda trombüsler görülebilir. Bunlar arasında en sık tespit edilenler; miyokard infarktüsünü takiben sol ventrikül apeksinde, romatizmal kapak hastalıkları ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sol atriyumda yerleşen trombüslerdir. Trombüsler genellikle transtorasik ekokardiyografi ile görülebilirse de, bu yöntemle tesbit edilemeyenler transözofajial ekokardiyografi ile görüntülenebilir (Şekil XI-10).



Şekil XI-10. Romatizmal mitral kapak hastalığı, ileri derecede sol atrium genişlemesi olan bir hastada, apikal dört boşluk yaklaşımında sol atrium içindeki dev trombüs görülmektedir.

J. Aort Hastalıkları

Aort disseksiyonu olan hastalarda aort kökü tutulmuş ise disseksiyon teşhisi için tipik olan intima yırtığı (*"intimal flap"*), transtorasik ekokardiyografi ile görüntülenebilir. Transözofajial ekokardiyografi ise aort kökü, çıkan ve inen aort ile torakal ve abdominal aortu daha iyi görüntüler ve bu konuda daha sensitif bir teşhis yöntemidir.

Çıkan aort anevrizmaları transtorasik, inen aort anevrizması ve aort koarktasyonu transözofajial ekokardiyografi ile teşhis edilebilir.

K. Sistemik Hipertansiyon

Sistemik hipertansiyonun; sol ventrikül hipertrofisi ve konjestif kalp yetersizliği gibi olumsuz etkilerini inceleyen noninvazif tetkik yöntemi, ekokardiyografidir. M-mod ve iki-boyutlu ekokardiyografi ile hesaplanan sol ventrikül kas kitlesi, elektrokardiyografi ve teleradyografi ile hesaplanandan daha sensitif ve spesifiktir. Hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisinin varlığı, risk belirlenmesi ve tedavi seçneklerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Ekokardiyografi, hipertansif hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından da kullanılmaktadır.

L. Konjenital Kalp Hastalıkları

Erişkinde görülebilen konjenital kalp hastalıklarının teşhisinde, olduğu gibi, daha önce konjenital kalp hastalığı olduğu bilinen ve bu sebeple ameliyat edilmiş olan hastalarda takip amacıyla ekokardiyografi sık kullanılan bir tetkik yöntemidir. Konjenital kalp hastalığı bulunan bir erişkinde iki-boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ile kalp boşluklarının boyutları, sağ ventrikül fonksiyonları, intrakardiak ve sistemik-pulmoner arter şantları, kapak yetersizlikleri pulmoner arter basıncı belirlenir. Kontrast ve Doppler ekokardiyografi ile ise intrakardiak ve vasküler şantların varlığı, yönü ve miktarı hesaplanabilir.

M. Diğerleri

Senkop geçiren, çarpıntı ve aritmi nedeniyle izlenen, toraks travmasına maruz kalan, sebebi açıklanamayan periferik ve/veya serebral embolik hastalık geçiren hastalarda da ekokardiyografi, yapılması gereken rutin laboratuar tetkikleri arasına girmiştir.

Tablo XI-30. Sağlıklı erişkinlerde iki-boyutlu ve M-mod ekokardiyografik ölçümlerin normal değerleri

Aort kökü çapı	2.0 – 3.7 cm
Aort yaprak açıklığı	1.5 – 2.6 cm
Sağ ventrikül çapı	0.7 – 2.8 cm
Sağ atrium çapı	0.7 – 3.0 cm
Sol atrium çapı	0.7 – 4.0 cm
Sol ventrikül diyastol sonu çapı	3.7 – 5.6 cm
Sol ventrikül sistol sonu çapı	3.1 cm
Interventriküler septum kalınlığı	0.6 – 1.1 cm
Interventriküler septum amplitüdü	0.9 – 1.2 cm
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı	0.6 – 1.1 cm
Sol ventrikül arka duvar amplitüdü	0.9 – 1.4 cm.

APPENDIX

LABORATUVAR VERİLERİNİN İNTERNASYONAL SİSTEM ÜNİTESİ OLARAK İFADELENDİRİLMESİ

(LE SYSTEME INTERNATİONAL D'UNİTÉS, S.I. UNITS)

Birçok laboratuvarda, ifade birliğini sağlamak için, "internasyonal sistem üniteleri" kullanılmaktadır. Bu kullanış yaygınlaştığına göre bunlara alışmak gerekmektedir. Alışılmış verilerden farklı olan bu üniteler başlangıçta karışıklığa neden olacak, fakat zamanla internasyonal birlik sağlanacaktır. Yeni ifade biçimi yardımı ile çeşitli kimyasal maddelerin karşılıklı ilişkileri daha kolay anlaşılabilecektir.

İnternasyonal sistem, 7 ayrı konuda, kendi temel ünitelerini şöyle saptamıştır.

Ölçülecek nesne	Temel ünite	Sembol
uzunluk	metre	m
kitle (mass)	kilogram	kg
madde (substance) miktarı	mole	mol
zaman	second (saniye)	s
termodinamik ısı	kelvin	K
elektrik akımı	amper	A
ışık şiddeti	candela	cd

Bu temel üniteлerden türevler elde edilebilir:

Türevin cinsi	Türev ünitesi	Sembol
Alan (area)	metre kare (square)	m^2
Hacim (volume)	metre küp (cubic metre)	m^3
	litre	L
kitle yoğunluğu (mass concentration)	kilogram/metreküp	kg/m^3
	gram/litre	g/L
madde yoğunluğu (substance concetration)	mole/metreküp	mol/m^3
	mole/litre	mol/L
ısı	Celcius derecesi	L
		C = K – 273,15

Temel ünitelerin misilleri veya fraksiyonları için kullanılan prefiks'ler ise tabloda gösterilmiştir.

Klasik terminolojide micro, mc olarak yazılmakta idi. Örneğin mikrogram = mcg olarak yazılmakta idi. S.I. terminolojisinde μ olarak yazılır (μg).

Standard prefiks'ler	Çarpılacak faktör	Sembol	Standard prefiks'ler	Çarpılacak faktör	Sembol
atto	10^{-18}	a	deci	10^{-1}	d
femto	10^{-15}	f	deca	10^{1}	da
pico	10^{-12}	p	hecto	10^{2}	h
nano	10^{-9}	n	kilo	10^{3}	k
micro	10^{-6}	μ	mega	10^{6}	M
milli	10^{-3}	m	giga	10^{9}	G
centi	10^{-2}	c	tera	10^{12}	T

S.İ. Ünitelerinin Tıpta Uygulanışı

Yeni ünite yardımı ile herhangi bir maddenin konsantrasyonu, belli bir volümde ağırlık olarak değil, miktar olarak belirtilmektedir. Yani mg/100 mL yerine mol/litre olarak ifadelendirilmektedir. Şu örnekle bu sistemin üstünlüğü anlaşılabilir.

Klasik Ünitelerle	S.I. Üniteleri İle
1,0 gram hemoglobin	1,0 mmol hemoglobin
1,37 mL O_2 ile bağlanır	4,0 mmol O_2 bağlar
3,4 mg demir bulunur	4,0 mmol demiri vardır
34,9 mg bilirubin oluşur	4,0 mmol bilirubin oluşur

Tıp alanında ısı Kalvin derecesi ile değil, Celsius'la ifade edilmiştir. "Centigrade" yerine Celsius terimi yeğlenir.

Anzimlerin ifadelendirilmesindeki karışıklığı ortadan kaldırmak için 1964'de "internasyonal ünite" (İ.Ü.) ortaya atılmıştı. 1 İ.Ü. = 1 micromole substrate'ı, standard koşullar altında 1 dakika içinde değişime uğratan anzim miktarıdır. Fakat ısı, pH, sübstratın tipi ve miktarı, inhibitörlerin varlığı veya yokluğu güçlüklere yol açmakta idi. Bundan ötürü anzim aktivitesini ifadelendirmek için "katal" terimi kullanılmaktadır. 1 katal = 1 mole sübstratı 1 saniyede katalize eden anzim miktarıdır. Fakat halen İ.Ü. daha sık kullanılmaktadır.

Klasik terminolojide hidrojen iyon yoğunluğu, pH olarak ifadelenmektedir. S.I. ünitesi olarak pH yerine nmol/L (litrede nanomole) kullanılmakta ise de daha uzun süre pH terminden vazgeçilemeyecektir.

Basınç ölçüleri için (kan basıncı, kan gazlarının parsiyel basıncı, vb.) S.I.,

"pascal" ünilinin kullanılmasını öngörmüştür. Bu terim şimdilik tıpta kullanılmamaktadır.

S.İ. de Yazılış Biçimi

— Senbolden sonra nokta konmamaktadır. Örneğin kg. değil kg olarak yazılır.

— Büyük sayılarda sondan üçer üçer bölünür, fakat araya virgül konmaz. sadece yarım aralık bırakılır. Örneğin 4,850,000 değil, 4 850 000 olarak yazılır.

— Çift prefix kullanılmaz. Örneğin millimicrogram yerine nanogram denir.

— Misiller ve fraksiyonlar 10 üzeri değerlerle ifade edilir. Örneğin 10^4 veya 10^{-5} gibi.

— Isı ifadelerinde derece işareti olan küçük yuvarlak kullanılmaz. 38°C değil 38 C yazılır.

— "Meter" veya "liter" değil "metre" veya "litre" biçiminde yazılır ve okunur.

— Asidler ve bazlar, iyonize şeklinde ifade edilir. Örneğin ürik asid veya laktik asid terimleri yerine ürat, laktat denir.

Normal Değerler Cetvelleri

Verdiğimiz cetvellerde hem klasik değerler, hem de S.I. üniteleri yazılıdır. Klasik sayısı S.I. ye ve S.I. yi klasik sayıya çevirmek için gerekli faktörler de verilmiştir. Faktörün çarpılması ile S.I. ünitesi veya klasik değer bulunur.

Notlar sütunundaki harflerin anlamları şudur:

a = Yüzde yerine desimal fraksiyonla ifade edilmistir. Örneğin: totalin % 52 si yerine, totalin 0.52 si diye yazılmıştır.

b = Yüzdesi bildirilen sayı, sabit bir sayı değilse, yüzde yerine tam sayı verilmesi tercih edilir. Örneğin lökosillerin % 3-5 i çomaklardan oluşur demektense. çomak miktarı 150-400 cu.mm. dir demelidir.

c = Fibrinojenin molekül ağırlığı 340 000 olarak kabul edilmiştir.

d = Hemoglobinin molekül ağırlığı 64 500 dür. Tablodaki değerlerde hemoglobin, tetramer olarak kabul edilmiştir. Monomer değer için sayı 4 ile çarpılmalıdır.

e = Methemoglobin molekül ağırlığı 64 500 dür (tetramer olarak)

f = Anzim üniteleri "katal" olarak gösterilmiştir. Litrede 1 ünite (1 u/L) = 0.0167 μkat/L veya 16.7 nkat/L dir. Katal birimi henüz yaygın kullanılmamaktadır.

g = Basınç icin "pascal" birimi kullanılmıştır. 1 mmHg = 0.133 kPa; 10 mm/su = 0.0981 kPa.

h = Ceruloplasmin'in molekül ağırlığı 151 000 dir.

i = Değişik molekül ağırlığı olan değişik alifatik asidler plasmadaki yağ asidlerini oluşturur. Konversiyon faktörü hesaplanmasında ortalama molekül ağırlığı 284 kabul edilmiştir.

j = Hidrokoritozunun (Kortizol) molekül ağırlığı 362.47 olarak hesaplanmıştır.

k = Heterojen organik maddelerin (örneğin nonprotein nitrojen bileşimleri veya serum proteinine bağlı iyodlu maddeler) konsantrasyonlarının hesaplanması güçlük göstermektedir. Diatomik molekülleri olmasına karşın, iyod ve nitrojen monoatomik olarak kabullenmiştir.

l = dehydroepiandrosterone'un molekül ağırlığı 288.43 olduğuna göre hesaplanmıştır.

m = ölçülen materyel heterojen olduğundan ağırlık/volüm oranı aynen kabullenmistir.

n = Osmolalite ölçüsü olarak millikelvin (donma noktası) kullanılması öngörülmüş ise de tıp alanında bu kullanma yeğlenmemiştir. Fakat miliosmol bir S.I. ünitesi olmadığından, "millimole" olarak ifade edilmiştir.

o = yüzde volüm verisi, desimal olarak ifade edilmeli idi. Fakat bu durumda hemoglobin miktarı ile bağladığı oksijen arasında direkt ilişkiyi ifadeye yetmeyecektir. Oksijen miktarı ve kapasitesi "molar" olarak kabul edilince hemoglobinle ilişkisi daha kolay anlaşılır. 1 millimole hemoglobin, 4 millimole oksijen bağlar.

p = S.I. ünitesine uyulduğu takdirde, hidrojen iyon konsantrasyonu litrede mikromol olarak ifade edilir.

q = Albuminin molekül ağırlığı 65 000 dir. Albumin konsantrasyonu, litrede millimole olarak da ifade edilmiştir. Böylelikle bağladığı maddelerle olan ilişkisi kolay anlaşılır.

r = Çeşitli tekniklerde, total trigliserid miktarı, total glycerol miktarı üzerinden hesaplanır. Ortalama molekül ağırlığı olarak 875 kabullenmiş ve trigliseridlerin total miktarı buna göre ifade edilmiştir.

s = Norepinephrine olarak hesaplanmıştır. Molekül ağırlığı 169.18 dir.

t = Metanephrine olarak hesaplanmıştır. Molekül ağırlığı 197.23 dür.

u = Konversiyon faktörü, estrone, estradiol ve estriol'ün molekül ağırlıkları üzerinden ve 2:1:2 oranına göre hesaplanmıştır.

NORMAL HEMATOLOJİK DEĞERLER

Alyuvar (Eritrosit, RBC)	
Yeni doğan	5.0-6.3 milyon/mm^3 (µL)
Çocuk	4.5-5.1
Erişkin erkek	4.5-6.3
kadın	4.2-5.4

Akyuvar (Lökosit, WBC)	
Yeni doğan	10.0-25.0 milyon/mm^3 (µL)
1 yaşına kadar	6.0-18.0
1-12 yaş	4.5-13.5
> 12	4.0-10.0

Trombosit (Platelet, PLT) 150-400 bin/mm^3 (µL)

Hematokrit (HCT)	
Yeni doğan	% 49-54
Çocuk	35-49
Erişkin erkek	42-52
kadın	37-47

Hemoglobin (Hb)	
Çocuk	11.2-16 g/dL
Erişkin erkek	14.0-18
kadın	12.0-16
Hemoglobin A (HbA)	> % 95
Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c})	< % 6
Hemoglobin A_2 (HbA_2)	< % 3
Hemoglobin fetal (HbF)	< % 2
Hemoglobin, serbest, plazma	< 5 mg/dL

Karboksihemoglobin (CO-Hb)	
Sigara içmeyenlerde	< % 2 Total Hb nin
Sigara içenlerde	< % 10 Total Hb nin
Öldürücü miktar	< % 50 Total Hb nin

Methemoglobin (Met-Hb), kan < 240 mg/dL

Sulfhemoglobin, kan < % 1 Total Hbin

Haptoglobin (Hp), serum 30-175 mg/dL

Ortalama eritr. volümü, MCV	
Çocuk	75-95 µm^3
Erişkin	80-98
Ortalama eritr. hemoglobin, MCH	
Çocuk	23-34 pg/eritr.
Erişkin	27-35

Ortalama eritr. Hb yoğunluğu, MCHC % 31-35

Eritrosit çapı 5.5-8.8 µm (mikron)

Eritrosit hacimleri dağılımı genişliği (RDW) 11-16

Akyuvar formülü (LDC)		
Nötrofil çomak	% 3-5	150-400 mm^3
Nötrofil parçalı	40-75	2500-7500
Lenfosit	20-50	1500-3500
Monosit	2-10	200-800
Eozinofil	1-6	40-400
Bazofil	0-1	0-40

Kan volümü, erkek	52-83 mL/kg
kadın	50-75
Plazma volümü, erkek	25-43
kadın	28-45

Retikülosit sayısı	Eritrositlerin % 0.5-2
	25,000-75,000 mm^3

Kanama zamanı, Ivy	< 8 dk
uzamış	> 10

Pıhtılaşma zamanı, Lee-White	5-15 dk
Protrombin zamanı (Quick)	11-14 sn
Parsiyel tromboplastin zamanı, aktive (aPTT)	20-35 sn

Sedimantasyon hızı, Westergen
< 50 yaş < 20 mm/saat
> 50 yaş < 30 mm/saat

Miyelogram (Kemik iliği formülü)		
Miyeloblast	% 40.3-5 ortalama	% 2
Promiyelosit	1-8	5
Miyelosit, nötrofil	5-19	12
" , eozinofil	0.5-3	1.5
" , bazofil	0-0.5	0.3
Metamiyelosit	13-32	22
Parçalı, nötrofil	20-30	27
" , eozinofil	0.5-4	2
Lenfosit	3-17	10
Plazma hücresi	0-2	0.4
Monosit	0.5-5	2
Retikulum h.	0.1-2	0.2
Megakaryosit	0.3-3	0.4
Pronormoblast	1-8	4
Normoblast	7-32	18

NORMAL KAN DEĞERLERİ

Test	Klasik değerler	Klasik → S.I. x	S.I. → Klasik	S.I. Değerler	Not
Adrenokortikotropik hormon (Kortikotropin, ACTH), plasma	10-80 µg/mL	0.22	4.54	2.2-1.8 µmol/L	
Alanin aminotransferaz (ALT, SGPT)	< 45 U/L	1	1	< 45 U/L	
Albumin	3.3-5.2 g/dL	145	0.0069	478-754 µmol/L	g
Aldolaz	< 7.0 U/L	16.7	0.06	117 nkat/L	f
Aldosteron, yatar durumda, plasma	3-10 ng/dL	0.0277	36.05	80-275 pmol/L	
Alkol, kan İntoksikasyon Koma	< 0.05 mg/dL 100-500 mg/dL > 500 mg/dL	0.22	4.545	< 1.0 mmol/L 22-109 > 109	
Amilaz (Diastaz)	25-125 U/=L	0.0167	60.0	0.41-2.08 µkat/L	f
Ammonia azotu, plasma	10-50 µmol/L	0.587	1.7	5.8-29.5 µmol/L	
Angiotensin II, plasma	10-30 pg/mL	1	1	10-30 nmol/L	
Anion açığı (hesapla) Anion gap = Na − (Cl + CO_2)	8-16 mEq/L	1	1	8-16 mmol/L	
a_1 − Antikimotripsin	30-60 mg/dL	10	0.1	300-600 mg/L	
Anti-Streptolizin O (ASO) Çocuk Erişkin	< 333 Total U/ml < 200	1	1	< 333 < 200	
a_1 − Antitripsin	100-270 mg/dL	0.22	4.5	22.-59.4 µmol/L	
Aseton	0.3-2.0 mg/dL	0.172	5.81	0.05-0.34 mmol/L	
Aspartat aminotransferaz (AST, SGOT)	< 36 U/L	1	1	< 36 U/L	
Bakır (Cu)	70-140 µg/dL	0.157	6.36	11-22 µmol/L	
Baz fazlalığı, arter kanı Baz total, serum	0-2 mEq/L 145-155 mEg/L	1 1	1 1	0-2 mmol/L 145-155 mmol/L	
Bikarbonat (Yedek alkali) Arter kanı Ven kanı, plasma	21-27 mEq/L 23-29	1	1	21-27 mmol/L 23-29	
Bilirubin, total direkt (konjüge) indirekt (non-konjüge)	0.3-1.1 mg/dL 0.1-0.4 0.2-0.7	17.1	0.585	5.1-19.0 mmol/L 1.7-6.8 3.4-1.2	
BUN (Bak. Üre azotu)					
Büyüme hormonu (somatotropin, hGH) Çocuk Erişkin	< 20 ng/mL < 5	45.5	0.022	< 910 µmol/L < 227	
CA 125 CA 15.3 CA 19.9 CEA (bak. Karsinoembriyonik antijen)	< 35 U/mL < 30 U/mL < 37 U/mL	1	1	< 35 U/L < 30 U/L < 37 U/L	
Çinko (Zinc, Zn)	75-120 mg/dL	0.153	6.52	11.5-18.5 mmol/L	

Dehidroepiandrosteron (DHEA)					
Erkek	0.5-5.5 µg/L	3.47	0.29	1.7-19 nmol/L	
Kadın, premenopoz	1.4-80.0			4.9-28	
Erkek, postmenopoz	1.7-177			1.0-15.6	
Dehidroepiandrosteron sülfat ($DHEA-SO_4$)					
Erkek	151-446 µg/L	0.026	38.7	3.9-11.4 µmol/4	
Kadın, premenopoz	84-433			2.2-11.1	
Erkek, postmenopoz	1.7-177			0.04-4.5	
Demir (sideremi)	50-160 µg/dL	0.179	5.58	8.95-28.64 mmol/L	
Demir bağlama kapasitesi, total (TDBK)	250-410			45.0-73.0	
Estradiol 17β	< 50 pg/mL	3.68	0.27	< 184 pmol/L	
Erkek	< 20			< 73	
Kız çocuk					
Kadın, menstrüasyonda					
İlk 10 gün	30-100			110-370	
İkinci 10 gün	200-400			730-1470	
Üçüncü 10 gün	50-140			180-510	
Kadın, postmenopoz	< 30			< 110	
Fenilalanin					
Yeni doğanda	1.2-3.4 mg/dL	0.0617	16.19	0.07-0.21 mmol/L	
Erişkinde	0.8-1.8			0.05-0.11	
Ferritin	15-200 ng/mL	1	1	15-200 µg/L	
α_1 – Fetoprotein (αFP)	< 15 ng/mL	1	1	< 15 µg/L	
Fibrinojen	200-400 mg/dL	0.294	34.0	5.9-11.7 µmol/L	c
Fibrin parçalama ürünleri (FDP)	< 10 µg/mL	1	1	< 10 mg/L	
Folat (Folik asid)	3-18 ng/mL	2.27	0.44	6.8-41 nmol/L	
Folikül uyarıcı hormon (Follitropine, FSH)					
Erkek	4-25 mU/mL	1	1	4-25 U/L	
Kadın, premenopoz	4-40			13-40	
Kadın, postmenopoz	40-250			40-450	
Gebelik	—			—	
Fosfataz, asid	0.1-0.6 U/L	1	1	0.1-0.6 U/L	
" , " , prostatik (PAP)	< 2.2 ng/mL			< 2.2 mg/L	
Fosfataz, alkali (ALP)					
Çocuk	100-350 U/L			100-350 U/L	
Genç	100-500			100-500	
Erişkin	35-150			35-150	
Fosfolipid	125-275 mg/dL	0.0129	77.63	1.61-355 mmol/L	
Fosfor (Fosfat)					
Çocuk	4.0-6.0 mg/dL	0.323	3.07	1.3-2.3 mmol/L	
Erişkin	2.7-4.5			0.7-1.5	
Gamma-Glutamiltranferaz (GGT)	5-40 U/L	1	1	5-40 U/L	
Gastrin, serum, açlıkta	< 100 pg/mL	1	1	< 100 ng/L	
Glukoz, açlık	70-115 mg/dL	0.0555	18.0	3.89-6.4 mmol/L	
Yemekten 2 saat sonra	< 140			< 7.77	
Haptoglobin (Hp)	30-175 mg/dL	0.155	6.45	4.65-27.12 µmol/L	d
Hidroksibutrik dehidrogenaz (HBDH)	76-195 U/L	1	1	76-195 U/L	

Immunoglobulinler					
IgA	70-310 mg/dL	0.01	100	0.7-3.1 g/L	
IgD	0-6.0 mg/dL			0.60 mg/dL	
IgE	< 0.2 mg/dL veya < 100 U/dL			< 2 mg/L veya < 1000 U/L	
IgG	640-1350 mg/dL			6.4-13.5 g/L	
IgM	90-350 mg/dL			0.9-3.5 g/L	
İnsulin, 12 saatlik açlıkta	6-26 µU/L	7.17	0.139	43-186 µmol/L	
Kalsitonin	< 50 µg/mL	1	1	< 50 ng/L	
Kalsium (Ca), total	4.5-5.2 mEq/L veya 8.5-10.5 mg/dL	0.5 0.25	2 4	2.25-260 mmol/L	
Kalsium, iyonize	2.1-2.6 mEq/L veya 4.25-5.25 mg/dL	0.5 0.25	2 4	1.05-1.30 mmol/L	
Karbondioksid parsiyel basınç (PCO_2, kan)	35-45 mm/Hg	0.133	7.5	4.7-6.0 kPa	g
Karbonmonoksid (Karboksihemoglobin)					
Sigara içmeyenler	< Total Hb'nin % 2'si				
Sigara içenler	< Total Hb'nin % 10'u				
Semptom verme	< Total Hb'nin % 20'si				
Ölüm	< Total Hb'nin % 50'si				
β-Karoten	60-260 µg/dL	0.0186	53.7	1.1-8.6 mmol/L	
Karsinoembriyonik antijen (CEA)	< 5 ng/mL	1	1	< 5 µg/L	
Klorür (Cl)	96-106 mEq/L veya 340-376 mg/dL	1 0.282	1 3.55	96-106 mmol/L	
Kolesterol, total, arzu edilen	< 200 mg/dL	0.0259	38.7	< 5.2 mmol/L	
" , " , yüksek risk	> 240			> 6.2	
" , HDL, arzu edilen	> 45			> 14.2	
" , LDL, arzu edilen	< 130			< 3.36	
" , LDL, yüksek risk	> 160			> 4.14	
" , VLDL	< 40			< 1.03	
Kolinesteraz (CHE)	5,300-12,900 U/L	1	1	5,300-12,900 U/L	
Kompleman 3 (C3)	85-175 mg/dL	0.01	10.0	0.85-1.75 g/L	
" 4 (C4)	15-45	10	0.1	150-450 mg/L	
Kortikosteron	< 10 nmol/L	1	1	< 10 nmol/L	
Kortizol, saat 08.00	5-25 µg/dL	27.6	0.036	140-690 nmol/L	
saat 16.00	3-12			80-330	
Kreatin					
Erkek	0.2-0.5 mg/dL	76.3	0.0131	15-40 mmol/L	
Kadın	0.3-0.9			25-70	
Kreatin kinaz (CK)					
Erkek	55-170 U/L	1	1	55-170 U/L	
Kadın	30-135			30-135	
Kreatin kinaz MB izoenzim (CK-MB)	< % 5 total CK			< % 5 total CK	

Kreatinin	0.6-1.2 mg/dL	88.4	0.0113	50-110 µmol/L	
Kreatinin klirens	95-160 mL/dk				
Kriyoglobulinler	0			0	
Laktat, plasma	0.5-2.2 mEq/L	1	1	0.5-22 mmol/L	
Laktat dehidrogenez (LDH)	110-220 U/L	0.0167	60.0	1.83-3.67 µkat/L	f
Lipaz	< 190 U/L	1	1	< 190 U/L	
Lipid, total	< 900 mg/dL	0.01	100	< 9 g/L	m
Lösin aminopeptidaz (LAP)	11-35 U/L	0.0167	60.0	0.18-0.58 µkat/L	f
Lutinleştirici hormon (Lutropin, LH)					
Erkek	1-9 U/L	0.0167	60.0	0.016-0.15 µkat/L	f
Postmenopoz	12-65			0.20-1.08	
Magnesium (Mg)	1.6-2.1 mEq/L veya 1.9-2.5 mg/dL	0.5	2	0.80-1.05 mmol/L	
MCA (Mucin-like Carcinoma associated Antigen)	< 11 kU/L	1	1	< 11 kU/L	
Miyoglobin	< 90 µg/dL	1	1	< 90 pg/L	
Nöron spesifik enolaz (NSE)	< 12.5 µg/L	1	1	< 12.5 µg/L	
Oksijen, arter kanı					
Parsiyel basınç (PaO_2)	80-100 mm/Hg	0.133	7.50	10.64-13.3 kPa	g
Kapasite	16-24 vol. %	0.446	2.24	7.14-10.7 mmol/L	o
Miktar, arter kanı	15-23 vol. %			6.69-10.3	o
" , ven kanı	10-16 vol. %			4.46-7.14	o
Satürasyon, arter kanı	% 94-100, kapasitenin	0.01	100	0.94-1.0 kapasite	a
" , ven kanı	% 60-85, kapasitenin			0.6-0.85 kapasite	a
Osmolalite, serum	285-295 mosm/kg/su	1	1	285-285 mmol/kg/su	
pH, arter kanı	7.35-7.45			36-44 nmol/L H^+	p
Piruvik asid, kan	0.3-0.9 mg/dL	0.113	8.82	0.034-0.102 mmol/L	
Potasium (K)	3.5-5.0 mEq/L veya 14-20 mg/dL	1 0.25	1 4	3.5-5.0 mmol/L	
Prolaktin					
Erkek	< 15 ng/mL	1	1	< 15 µg/L	
Kadın, foliküler faz	< 23			< 23	
" , luteal faz	5-40			5-40	
Gebelik, ilk trimestr	< 80			< 80	
" , ikinci trimestr	< 160			< 160	
" , üçüncü trimestr	< 400			< 400	
Prostat spesifik antijen (PSA)	< 4.0 ng/mL	1	1	< 4.0 µg/L	
" " " , serbest (FPSA)	> % 18 totalin			> % 18 totalin	
Protein, total	6-8 g/dL	10	0.1	60-80 g/L	m
albumin	3.5-5	145	0.0069	507-725 mmol/L	g
α_1 globulin	0.1-0.3 (% 2-5)				
α_2 globulin	0.6-1.0 (% 7-14)				
β globulin	0.7-1.1 (% 9-15)				
γ globulin	0.8-1.6 (% 11-20)				
Renin aktivitesi (PRA)					
Normal diyette	0.1-3.1 ng/mL/saat	210	0.00476	21-651 fkat/L	f
Düşük tuz	2.1-4.3			441-903	

Rheumatoid factor (RF)	< 10.0 IU/mL			< 10.0 IU/L
Safra asidleri	0.3-3.0 mg/dL	2.66	0.375	0.8-7.6 µmol/L
Seruloplasmin	23-44 mg/dL	0.0662	15.33	1.5-2.9 µmol/L
Sideremi (bak. Demir)				
Siderofin (bak. Transferin)				
Sodyum (Na)	135-145 mEq/L 313-334 mg/dL	1 0.43	1 2.30	135-145 mmol/L
Sodyum klorür (NaCl)	585-620 mg/dL			
Triiodotironin, T_3, total T_3, serbest (FT_3) T_3 serin uptake (T_3RU)	70-190 mg/dL 230-660 pg/dL % 26-35	0.0154	65.1	1.08-2.9 nmol/L 3.5-10 pmol/L 0.26-0.35
Tetraiodotironin, T_4, total T_4, serbest (FT_4)	4.5-12 µg/dL 0.9-21	12.9	0.0777	58-155 nmol/L 12-27
Tettosteron, plasma Erkek Kadın	 3.06-24 ng/dL 0.09-1.28	 34.64	 0.029	 106-832 pmol/L 3.1-44.4
Tiroglobulin (TG)	< 42 ng/mL	1	1	< 42 mg/L
Tiroksin bağlayan globulin (TBG)	15-34 mg/mL	1	1	15-34 mg/L
Tirotropin (TSH)	0.4-5.0 µU/mL	1	1	0.4-5.0 mU/L
Tirotropin salgılatan hormon (TRH)	5-60 µU/mL	1	1	5-60 mg/L
Transferin (Siderofilin)	200-400 µU/dL	0.01	100	2-4 g/L
Trigliseridler (TG)	< 165 mg/dL	0.0114	87.5	< 1.88 mmol/L
Üre Üre azotu (BUN)	20-50 mg/dL 10-23 mg/dL	0.166 0.357	16.01 2.8	3.32-8.30 mmol/L 3.57-8.21 mmol/L
Ürik asid (Urat) Erkek Kadın	 2.5-8.0 mg/dL 2.2-7.7	 0.06	 16.6	 0.15-0.48 mmol/L 0.13-0.42
Viskozite, serum	1.4-1.8 su			
Vitaminler A vit. (Retinol) B_{12} (Cianocobalamine) Folat (Folik asid), serum C vit. plasma D_1 vit. (1,25-dihidroksikolekalsiferol)	 20-80 µU/dL 180-900 pg/mL 3-18 ng/mL 0.6-2.0 mg/dL 20-78 pg/mL	 0.0349 0.738 2.27 56.8 2.4	 28.6 1.36 0.44 0.0176 0.416	 0.7-2.80 mmol/L 133-664 pmol/L 6.8-41 nmol/L 34-113 mmol/L 48-128 pmol/L
Zinc. (bak. Çinko)				

NORMAL İDRAR DEĞERLERİ

Test	Klasik değerler	Klasik → S.I. x	S.I. → Klasik	S.I. Değerler
Albumin	< 30 mg/24 s. idrar			
Aldosteron	3.0-20.0 µg/24s. idrar	2.77	0.36	8.3-55 nmol/24 s.
Aminolevulinik asid (ALA)	1.3-7.0 mg/günde	7.63	0.131	9.9-53.4µmol/günde
Amilaz	< 17 U/saat	1	1	< 17 U/Saat
Bakır (Cu)	< 50 µg/günde	0.157	6.36	< 0.8 µmol/günde
Civa (Hg), normalde zehirlenmede	< 30 µg/günde > 150	5	0.2	< 150 nmol/günde > 750 nmol/günde
Dehidroepiandresteron (DHEA) Erkek Kadın	< 2.0 mg/günde < 1.8	3.5	0.285	< 7.0 µmol/günde < 6.2
Estrojenler, total Erkek Kadın, preovülasyon ovülasyon gebelik postmenopoz	 5-25 µg/günde 4-25 28-100 < 45,000 < 10	3.7	0.27	 18.5-92.5nmol/günde 14.8-9.25 103.6-370 < 166.500 < 37
Fenol, normalde zehirlenmede	< 8 mg/L > 10	10.6	0.094	53-58 µmol/L > 106
Fosfor	0.4-1.3 g/günde	32.3	0.031	13-42 mmol/günde
Früktoz	< 60 mg/günde	5.55	0.18	< 332 µmol/günde
Glükoz	< 250 mg/günde	0.0056	0.178	< 1.4 mmol/günde
5-Hidroksindolasetik asid (5-HIAA)	2-6 mg/günde	5.25	0.190	10.5-31 µmol/günde
17-Hidroksikortikosteroidler (17-OHCS) Erkek Kadın	 3-10 mg/günde 2-8	2.76	0.362	 8.2-27.6 µmol/günde 5.5-2.2
Hidroksiprolin, total Çocuk Erişkin	 60-180 mg/günde 15-43	7.63	0.131	 480-1370 µmol/günde 114-330
Hidroksiprolin, serbest	Totalin % 2-5			Totalin % 0.02-0.05
Homovanilik asid (HVA)	< 15 mg/günde	5.49	0.182	< 82 µmol/gün
Kalsiyum, normal diyette	< 250 mg/günde	0.025	40	2.5-7.5 mmol/gün
Katekolaminler, total	< 120 µg/günde	5.91	0.169	< 650 nmol/gün
Epinefrin	< 10 µg/günde			< 55
Norepinefrin	< 100 µg/günde			< 590
17-Ketosteroidler (17-KS), total Erkek Kadın	 8-22 mg/günde 6-15	3.5	0.285	 28-76 µmol/günde 21-52
Klorür (Cl)	110-250 mEq/günde	1	1	110-250 mmol/gün < 305 µmol/günde
Koproporfirin	34-234 µg/günde	1.53	0.655	51-351 nmol/gün
Kortizol, serbest	10-100 µg/günde	2.76	0.362	27-276 nmol/gün
Kreatin, erkek kadın	< 40 mg/günde < 80	7.63	0.131	< 305 µmol/gün < 610
Kreatinin	15-25 mg/kg/günde	8.84	0.113	0.13-0.22 mmol/kg/gün

Kurşun (Pb)	< 80 mg/L	0.0048	207	< 0.39 µmol/L
Laktoz	< 40 mg/dL	29.2	0.034	< 1168 µmol/L
Magnesium (Mg)	6-10 mEq/günde	0.5	2	3-5 mmol/günde
Osmolalite, bir kerelik, idrar	38-1400 mosmol/kg/su	1	1	38-1400 mmol/kg/su
pH	4.5-8 (ortalama 6)			0.01-32 (ortalama 1) µmol/L
Porfobilinojen (PBG)	< 2 mg/günde	4.2	0.226	< 8.8 µmol/günde
Potasyum (K)	25-125 mEq/günde	1	1	25-125 mmol/günde
Pregnanediol, erkek postmenopoz	< 2 mg/günde < 2.5	3	0.333	< 6.0 µmol/günde < 7.4
Protein, total	< 150 mg/günde	1	1	< 150 mg/günde
Sodyum (Na), normal diyet	60-260 mEq/günde	1	1	60-260 mmol/günde
Solid, total	30-80 g/L	1	1	30-80 g/L
Ürat, normal diyet	250-750 mg/günde	0.006	166.6	1.5-4.4 mmol/günde
Üre azotu	12-20 g/günde	35.7	0.028	428-714 mmol/günde
Ürobilinojen	< 4 mg/günde	1.69	0.593	< 6.8 µmol/günde
Üroporfirin	< 30 µg/günde	1.2	0.831	< 36 nmol/günde
Vanililmandelik asid, erişkin	1-8 mg/günde	5.05	0.198	5-40 µmol/günde
Yoğunluk Herhangi bir numune 24 saatlik idrar	 1.003-1.030 1.015-1.025			

SEREBROSPİNAL SIVI İÇİN NORMAL DEĞERLER

Volüm, çocuk erişkin	60-100 mL 100-160 mL	0.001	1000	0.06-0.10 L 0.10-0.16
Basınç, yatar durumda	70-180 mm/su	0.981	1.02	68.67-176.58 kPa g
Görünüm	Duru, renksiz			
Lökosit	< 5 hücre/mm^3 (hepsi mononükleer)			< 5 x 10^6 hücre/L
Protein, total albumin	15-45 mg/dL 10-30	10	0.1	150-450 mg/L m 100-300
Klorür	118-132 mEq/L 419-468 mg/dL	1 0.282	1 3.55	118-132 mmol/L
Glükoz	50-75 mg/dL	0.0555	18	2.8-4.2 mmol/L
Kalsium	2.1-3.0 mEq/L 4.2-6.0 mg/dL	0.5 0.25	2 4.01	1.05-1.5 mmol/L
Osmolarite	292-297 mosmol/L	1	1	292-297 mmol/kg
IgG	1-1.4 mg/dL	0.01	100	0.01-0.014 g/L
pH	7.31-7.34			

DIŞKI İÇİN NORMAL DEĞERLER

Günlük miktar	< 200 g/günde			
Su miktarı	% 65			
Azot, bebeklerde erişkinde	0.11-0.52 g/günde < 2 g/günde	71	0.014	7.9-3.7 mmol/günde < 142 mmol/günde
Kalsium	0.64 g/günde	25	0.04	16 mmol/günde
Koproporfirin	400-1200 µg/günde	1.53	0.655	600-1800 mmol/günde
Üroporfirin	10-40 µg/günde	1.2	0.831	12-48 nmol/günde
Ürobilinojen	40-280 mg/günde	1.69	0.59	67.6-473 µmol/günde
Safra asidleri	120-225 mg/günde	1	1	120-225 mg/günde
Yağ-72 saatlik dışkı ortalaması. Meme ile beslenenlerde 1-6 yaş Erişkin, normal diyet	< 1 g/günde < 2 g/günde < 7 g/günde			
Kan	< 2 mL günde (negativ)			

SEMEN (MENİ) İÇİN NORMAL DEĞERLER

Miktar	2-5 mL
pH	7.2-8.0 ortalama 7.8
Spermatozoit sayısı	60-150 milyon/mL
Hareketli olanların oranı	% 80 den fazlası
Morfoloji	% 80 i normal
Likefaksiyon	15 dk. da tamamlanmalı
Früktoz	> 150 mg/dL

BAZI İLÂÇLARIN SERUM TEDAVİ DÜZEYİ VE TOKSİK MİKTARI

İLÂÇ	TEDAVİ DÜZEYİ	TOKSİK MİKTARI
Asetaminofen (Parasetamol)	10-20 µg/mL	> 250 µg/mL
Asripin ve salisilat	100-250 µg/mL	> 300 µg/mL
Amiodaron (Cordoran)	1-2 µg/mL	> 2.0 µg/mL
Amitriptilin (Laroxyl)	120-150 ng/mL	> 500 ng/mL
Digitoxin (Digimerck, Digitaline)	15-25 ng/mL	> 35 ng/mL
Digoxin	0.8-2.0 ng/mL	> 2.4 ng/mL
Fenitoin (Epdantoin, Dilantin)	10-20 µg/mL	> 20 µg/mL
Fenobarbital (Luminal)	15-30 µg/mL	> 40 µg/mL
Karbamazepin (Tegretol)	5-12 µg/mL	> 15 µg/mL
Kinidin (Quinicardine)	2-5 µg/mL	> 6 µg/mL
Lithium	0.6-1.2 mEq/L	> 2.0 mEq/L
Propranolol (Dideral)	50-100 ng/mL	> 100 ng/mL
Valproik asid (Depakin, Convulex)	50-100 µg/mL	> 100 µg/mL

MİLİGRAMI MİLLİEQUİVALENT'E ÇEVİRME

$$mEq/L = \frac{\text{mg/litre}}{\text{atom ağırlığı}} \times \text{Eleman değeri (Valence)}$$

Örneğin normal serumda % 313 mg Na vardır. mEq olarak ifadesi:

$$mEq/L = \frac{3130}{23} \times 1 = 136$$

ATOM AĞIRLIKLARI VE DEĞERLERİ (VALENCE)

Eleman	Sembol	Atom Ağırlığı	Değer
Aluminium	Al	26.98	3
Altın (Aurum)	Au	196.97	1-3
Antimuan	Sb	121.75	3-5
Argon	Ar	39.95	0
Arsenik	As	74.92	3-5
Bakır (Cuprium)	Cu	63.54	1-2
Barium	Ba	137.34	2
Berilium	Be	9.01	2
Bizmut	Bi	208.98	3-5
Boron	B	10.81	3
Bromin	Br	79.91	1-3-5-7
Cadmium	Cd	112.40	2
Calcium	Ca	40.08	2
Carbon	C	12.01	2-4
Cerium	Ce	140.12	3-4
Cesium	Cs	132.90	1
Chlore	Cl	35.45	1-3-5-7
Chrome	Cr	52.00	2-3-6
Civa (Hdyrargyrum)	Hg	200.59	1-2
Cobalt	Co	58.93	2-3
Demir (Ferrum)	Fe	55.85	2-3-6
Dysprosium	Dy	162.50	3
Erbium	Er	167.26	3
Europium	Eu	151.96	2-3
Fluor	F	19.00	1
Fosfor (Phosphorus)	P	30.97	3-5
Gadolinium	Gd	157.25	3
Gallium	Ga	69.72	2-3
Germanium	Ge	72.59	2-4
Gümüş (Argentum)	Ag	107.87	1
Hafnium	Hf	178.49	4
Helium	He	4.00	0
Hidrojen	H	1.01	1
Holmium	Ho	164.93	3
Indium	In	114.82	1-3

Elemnan	Sembol	Atom Ağırlığı	Değer
Iode	I	126.90	1-3-5-7
Irridium	Ir	192.20	3-4
Kalay (Stannum)	Sn	118.69	2-4
Krypton	Kr	83.80	0
Kurşun (Plumbum)	Pb	207.19	2-4
Kükürt (Sulfur)	S	32.06	2-4-6
Lanthanum	La	138.91	3
Lithium	Li	6.94	1
Lutetium	Lu	174.97	3
Magnesium	Mg	24.31	2
Manganez	Mn	54.94	2-3-4-6-7
Molibden	Mo	95.94	2-3-4-5-6
Neodymium	Nd	144.24	3
Neon	Ne	20.18	0
Nikel	Ni	58.71	2-3
Niobium	Nb	92.91	3-5
Nitrojen	N	14.01	3-5
Oksijen	O	16.00	2
Osmium	Os	197.20	2-3-4-6-8
Palladium	Pd	106.40	2-4
Platin	Pt	195.09	2-4
Potasium (Kalium)	K	39.10	1
Praseodymium	Pr	140.91	3-4-5
Rhenium	Re	186.20	3-4-5-6-7
Rhodium	Rh	102.91	1-2-3-4
Rubidium	Rb	85.47	1
Rutenium	Ru	101.07	3-4-6-8
Samarium	Sm	150.35	2-3
Scandium	Sc	44.96	3
Selenium	Se	78.96	2-4-6
Silicon	Si	28.09	1
Sodium (Natrium)	Na	22.99	1
Strontium	Sr	87.62	2
Tantalum	Ta	180.95	3-5
Tellurium	Te	127.60	2-4-8
Terbium	Tb	158.92	3
Thallium	Tl	204.37	1-3
Thorium	Th	232.04	4
Titanium	Ti	47.90	2-3-4
Tungsten (Wolframium)	W	183.85	2-4-5-6
Uranium	U	238.03	3-4-6
Vanadium	V	50.94	2-3-4-5
Xenon	Xe	131.30	0
Ytterbium	Yb	173.04	3
Yttrium	Y	88.91	3
Zinc	Zn	65.37	2
Zirconium	Zr	91.22	2-4

ÖNEMLİ RADYOAKTİF ELEMANLAR

Eleman	Atom sayısı	İzotop	Yarılanma ömrü
Altın	79	198	2,69 gün
		199	3.15 gün
Antimuan	51	122	67 saat
		124	60 gün
Arsenik	33	74	17,5 gün
		76	26.8 saat
Bakır	29	64	
Berilium	3	7	53 gün
Bizmut	83	210	5 gün
Brom	35	82	35.7 saat
Calcium	20	45	164 gün
Carbon	6	11	20.4 dakika
		14	5570 sene
Cerium	58	141	33 gün
Chlor	17	38	73.3 dakika
Chrome	24	51	27.8 gün
Civa	80	197	2.7 gün
		203	47,9 gün
Cobalt	27	57	270 gün
		58	72 gün
		60	5,2 sene
Demir	26	55	2.94 sene
		59	45 gün
Fosfor	15	32	14.3 gün
Gümüş	47	111	7,5 gün
Hidrojen	1	3	12.26 sene
İyod	53	125	60 gün
		130	12.6 saat
		131	8.1 gün
		132	2.33 saat
Kükürt	16	35	87 gün
Magnesium	12	28	21.2 saat
Manganez	25	52	5.8 gün
		54	320 gün
Nikel	28	56	6.4 gün
		63	125 sene
Potasium	19	42	12.5 saat
Radium	88	228	1620 sene
Radon	86	222	3,83 gün
Rubidium	37	86	18.6 gün
Selenium	34	75	127 gün
Sodium	11	22	2.6 sene
		24	15 saat
Strontium	38	85	65 gün
		89	54 gün
Tellurium	52	121	17 gün
Thallium	81	204	4.1 sene
Thorium	90	232	1.3×10^{10} sene
Tungsten	74	185	74 gün
Vanadium	23	48	16 gün
Xenon	54	133	5.27 gün
Zinc	30	65	245 gün

YAŞ VE CİNSE GÖRE BOY VE AĞIRLIK CETVELLERİ

a) Süt çocuklarında

Ay	Erkek		Kız	
	Ağırlık/Kg	Boy/Cm	Ağırlık/Kg	Boy/Cm
Doğum	3.48	50	3.24	47
1. ay	4.4	54	4.1	3
2. »	5.3	57	4.8	56
4. »	6.8	62	6.3	61
5. »	7.3	64	6.9	63
6. »	7.9	66	7.4	65
7. »	7.5	68	7.8	67
8. »	8.9	70	8.2	69
9. »	9.2	71	8.5	70
10. »	9.5	72	8.8	71
11. »	9.9	74	9.4	73
12. »	10.2	75	9.7	74

b) Çocuklarda

Ay	Erkek		Kız	
	Ağırlık/Kg	Boy/Cm	Ağırlık/Kg	Boy/Cm
Doğum	3.4	50	3.2	49
1. yıl sonu	10.2	75	9.7	74
2. » »	12.7	85	12.2	84
3. » »	14.7	93	14.2	92
4. » »	16.5	99	15.7	98
5. » »	18.0	104	17.0	103
6. » »	20.5	109	19.0	107
7. » »	23.0	115	21.0	113
8. » »	25.0	120	23.0	118
9. » »	27.5	125	25.0	123
10. » »	30.0	130	27.0	128
11. » »	32.5	136	29.0	133
12. » »	35.0	140	32.0	129
13. » »	37.5	145	37.0	146
14. » »	4.10	151	43.0	153
15. » »	45.0	157	48.0	158
16. » »	50.0	164	52.0	160

Erkeklerde yaş ve boya göre ideal kilo

(Current therapy'den metrik sisteme tahvilen)

Erkeklerde yaş ve boya göre ideal kilo

(Kilo elbise ile, boy ayakkabı ile)

(Elbise için 4,5 kilo, ayakkabı için 2,5 cm çıkarılabilir)

Yaş	152	155	157	160	162	165	167	170	172	175	177	180	183	185	188	190	193
15	48.55	49.45	50.80	52.15	53.50	55.30	57.10	59.00	60.80	62.60	64.40	66.65	68.90	71.15	73.40	75.65	77.90
16	49.45	50.35	51.70	53.05	54.40	56.20	58.00	59.90	61.70	63.50	65.30	67.55	69.80	72.05	74.80	76.55	78.90
17	50.35	51.25	52.60	53.95	55.30	57.10	59.00	60.80	62.60	64.40	66.20	68.45	70.70	72.95	75.20	77.45	79.85
18	51.25	52.15	53.50	54.85	56.20	58.00	59.90	61.70	63.50	65.30	67.10	69.35	71.60	73.85	76.10	78.40	80.80
19	52.15	53.05	54.40	55.75	57.10	59.00	60.80	62.60	64.40	66.20	68.00	70.25	72.50	74.75	77.00	79.40	81.70
20	53.05	53.95	55.30	56.65	58.00	59.90	61.70	63.50	65.30	67.10	68.90	70.70	72.95	75.20	77.45	79.85	82.15
21	53.50	54.40	55.75	57.10	59.00	60.80	62.60	64.95	65.75	67.55	69.35	71.15	73.40	75.65	77.90	80.35	82.60
22	53.95	54.85	56.20	57.55	59.45	61.25	63.05	64.40	65.20	68.00	69.80	71.60	73.85	76.10	78.40	80.80	83.05
23	54.40	55.30	56.65	58.00	59.90	61.70	63.50	64.85	66.65	68.45	70.25	72.05	73.30	76.55	79.40	81.70	84.00
24	54.85	55.75	57.10	58.45	60.35	62.15	63.95	65.30	67.10	68.90	70.70	72.50	74.75	77.45	80.35	82.60	84.90
25	55.30	56.20	57.10	58.45	60.35	62.15	63.95	65.75	67.55	69.35	71.15	73.40	75.65	78.40	81.25	83.50	85.80
26	55.75	56.65	57.55	59.00	60.80	62.60	64.40	66.20	68.00	69.80	71.60	73.85	76.10	78.90	81.70	84.45	86.70
27	56.20	57.10	58.00	59.45	60.80	62.60	64.40	66.20	68.00	69.80	71.60	73.85	76.55	79.40	82.15	84.90	87.15
28	56.65	57.55	58.45	59.90	61.25	63.05	64.85	66.65	68.45	70.25	72.05	74.30	77.00	79.85	82.60	85.35	87.60
29	57.10	58.00	59.00	60.35	61.70	63.50	65.30	67.10	68.90	70.70	72.50	74.75	77.45	80.35	83.05	85.80	88.05
30	57.10	58.00	59.00	60.35	61.70	63.50	65.30	67.10	68.90	70.70	72.95	75.20	77.90	80.80	83.50	86.25	89.00
31	57.55	58.45	59.45	60.80	62.15	63.95	65.75	67.55	69.35	71.15	73.40	75.65	78.40	81.25	84.00	86.70	89.45
32	57.55	58.45	59.45	60.80	62.15	63.95	65.75	67.55	69.80	71.60	73.85	76.10	78.90	81.70	84.45	87.15	89.40
33	57.55	58.45	59.45	60.80	62.15	63.95	65.75	67.55	69.80	72.05	74.30	76.55	79.40	82.15	84.90	87.60	90.35
34	58.00	59.00	59.90	61.25	62.60	64.40	66.20	68.00	70.25	72.50	74.75	77.00	79.85	82.50	85.35	88.05	90.80
35	58.00	59.00	59.90	61.25	62.60	64.40	66.20	68.00	70.25	72.50	74.75	77.00	79.85	82.60	85.80	88.50	91.25
36	58.45	59.45	60.35	61.70	63.05	64.85	6.65	68.45	70.70	72.95	75.20	77.45	80.35	83.05	86.25	89.00	91.70
37	58.45	59.45	60.35	61.70	63.50	65.30	67.10	68.90	71.15	73.40	75.65	77.90	80.80	83.50	86.70	89.45	92.15
38	59.00	59.90	60.80	62.15	63.50	65.30	67.10	68.90	71.15	73.40	75.65	78.40	81.25	84.00	87.15	89.90	92.60
39	59.00	59.90	60.80	62.15	63.50	65.30	67.10	68.90	71.15	73.40	75.65	78.40	81.25	84.00	87.15	90.35	92.05
40	59.45	60.35	61.25	62.60	63.95	65.75	67.55	69.35	71.60	73.85	76.10	78.90	81.70	84.45	87.60	90.80	93.50
41	59.45	60.35	61.25	62.60	63.95	65.75	67.55	69.35	71.60	73.85	76.10	78.90	81.70	84.45	87.60	90.80	94.00
42	59.90	60.80	61.70	63.05	64.40	66.20	68.00	69.80	72.05	74.30	76.55	79.40	82.15	84.90	88.05	91.25	94.45
43	59.90	60.80	61.70	63.05	64.40	66.20	68.00	69.80	72.05	74.30	76.55	79.40	82.15	84.90	88.05	91.25	94.45
44	60.35	61.25	62.15	63.50	64.85	66.65	68.45	70.25	72.50	74.75	77.00	79.85	82.60	85.35	88.50	91.70	94.90
45	60.35	61.25	62.15	63.50	64.85	66.65	68.45	70.25	72.50	74.75	77.00	79.85	82.60	85.35	88.50	91.70	94.90
46	60.80	61.70	62.60	64.00	65.30	67.10	68.90	70.70	72.95	75.20	77.45	80.35	83.05	86.10	89.00	92.15	95.15
47	60.80	61.70	62.60	63.95	65.30	67.10	68.90	70.70	72.95	75.20	77.45	80.35	83.05	86.25	89.45	92.60	95.80
48	60.80	61.70	62.60	63.95	65.30	67.10	68.90	70.70	72.95	75.20	77.45	80.35	83.05	86.25	89.45	92.60	95.80
49	60.80	61.70	62.60	63.95	65.30	67.10	68.90	70.70	72.95	75.20	77.45	80.35	83.05	86.25	89.45	92.60	95.80
50	60.80	61.70	62.60	63.95	65.30	67.10	68.90	70.70	72.95	75.20	77.45	80.35	83.05	86.25	89.45	92.60	95.80
51	60.25	62.15	63.05	64.40	65.75	67.55	69.35	71.15	73.40	75.65	77.90	80.80	83.50	86.70	89.90	93.05	96.25
52	61.25	62.15	63.05	64.40	65.75	67.55	69.35	71.15	73.40	75.65	77.90	80.80	83.50	86.70	89.90	93.05	96.25
53	61.25	62.15	63.05	64.40	65.75	67.55	69.35	71.15	73.40	75.65	77.90	80.80	83.50	86.70	89.90	93.05	96.25
54	61.25	62.15	63.05	64.40	65.75	67.55	69.35	71.60	73.85	76.10	78.40	80.80	83.50	86.70	89.90	93.05	96.25
55	61.25	62.15	63.05	64.40	65.75	67.55	69.35	71.60	73.85	76.10	78.40	80.80	83.50	86.70	89.90	93.05	96.25

Kadınlarda yaş ve boya göre ideal kilo

(Current therapy'den metrik sisteme tahvilen)

Kadınlarda yaş ve boya göre ideal kilo

(Kilo elbise ile, boy ayakkabı ile)

(Elbise için 2,7 kilo, ayakkabı için 4 cm çıkarılabilir)

Yaş	cm 142	144	147	149	152	155	157	160	162	165	167	170	172	175	177	180	183
15	45.85	46.75	47.65	48.10	48.55	49.45	50.80	52.15	53.50	55.30	57.10	59.00	60.80	62.60	64.40	66.65	68.90
16	46.30	47.20	48.10	49.00	49.45	50.35	51.70	53.05	54.40	56.20	58.00	59.90	61.70	63.05	64.85	67.10	69.35
17	46.75	47.65	48.55	49.45	50.35	51.25	52.60	53.95	55.30	56.65	58.45	60.35	62.15	63.50	65.30	67.55	69.80
18	47.20	48.10	49.00	49.90	50.80	51.70	53.05	54.40	55.75	57.10	59.00	60.80	62.60	63.95	65.75	68.00	70.25
19	47.65	48.55	49.45	50.35	51.25	52.15	53.50	54.85	56.20	57.55	59.45	61.25	63.05	64.40	66.20	68.45	70.25
20	48.10	49.00	49.90	50.80	51.70	52.60	53.95	55.30	56.65	58.00	59.90	61.70	63.50	64.85	66.65	68.45	70.70
21	48.55	49.45	50.35	51.25	52.15	53.05	54.40	55.75	57.10	58.45	60.35	62.15	63.95	65.30	67.10	68.90	70.70
22	48.55	49.45	50.35	51.25	52.15	53.05	54.40	55.75	57.10	58.45	60.35	62.15	63.95	65.75	67.55	69.35	71.15
23	49.00	49.90	50.80	51.70	52.60	53.50	54.85	56.20	57.55	59.00	60.80	62.60	64.40	66.20	68.00	69.35	71.15
24	49.45	50.35	51.25	52.15	53.05	53.95	54.85	56.20	57.55	59.00	60.80	62.60	64.40	66.20	68.00	69.80	71.60
25	49.45	50.35	51.25	52.15	53.05	53.95	54.85	56.20	58.00	59.45	61.25	63.05	64.85	66.65	68.45	69.80	71.60
26	49.90	50.80	51.70	52.60	53.50	54.40	55.30	56.65	58.00	59.45	61.25	63.05	64.85	66.65	68.45	70.25	72.05
27	49.90	50.80	51.70	52.60	53.50	54.40	55.30	56.65	58.45	59.90	61.70	63.50	65.30	67.10	68.90	70.25	72.05
28	50.35	51.25	52.15	53.05	53.95	54.85	55.75	57.10	59.00	60.35	62.15	63.95	65.70	67.55	69.35	70.70	72.50
29	50.35	51.25	52.15	53.05	53.95	54.85	55.75	57.10	59.00	60.35	62.15	63.95	65.70	67.55	69.35	70.70	72.50
30	50.80	51.70	52.60	53.50	54.40	55.30	56.20	57.55	59.45	60.80	62.60	64.40	66.20	68.00	69.80	71.15	72.95
31	51.25	52.15	53.05	53.95	54.85	55.75	56.65	58.00	59.90	61.25	63.05	64.85	66.65	68.45	69.80	71.15	72.95
32	51.25	52.15	53.05	53.95	54.85	55.75	56.65	58.00	59.90	61.70	63.50	65.30	67.10	68.90	70.25	71.60	73.40
33	51.70	52.60	53.50	54.40	55.30	56.20	57.10	58.45	60.35	62.15	63.95	65.70	67.55	69.35	70.70	72.05	73.40
34	52.15	53.05	53.95	54.85	55.75	56.65	57.55	59.00	60.80	62.60	64.40	66.20	68.00	69.80	71.15	72.50	73.85
35	52.15	53.05	53.95	54.85	55.75	56.65	57.55	59.00	60.85	62.60	64.40	66.20	68.00	69.80	71.15	72.50	73.85
36	52.60	53.50	54.40	55.30	56.20	57.10	58.00	59.45	61.25	63.05	64.85	66.65	68.45	70.25	71.60	72.95	74.30
37	52.60	53.50	54.40	55.30	56.20	57.10	58.45	59.90	61.70	63.50	65.30	67.10	68.90	70.70	72.05	73.40	74.75
38	53.05	53.95	54.85	55.75	56.65	57.55	59.00	60.35	62.15	63.95	65.75	67.55	69.35	71.15	72.50	73.85	75.20
39	53.50	54.40	55.30	56.20	57.10	58.00	59.45	60.80	62.60	64.40	66.20	68.00	69.80	71.60	72.95	74.30	75.65
40	53.95	54.85	55.75	56.65	57.55	58.45	59.90	61.25	62.60	64.40	66.20	68.00	69.80	71.60	72.95	74.30	75.65
41	54.40	55.30	56.20	57.10	58.00	59.00	60.35	61.70	63.05	64.85	66.65	68.45	70.25	72.05	73.40	74.75	76.10
42	54.40	55.30	56.20	57.10	58.00	59.00	60.35	61.70	63.05	64.85	66.65	68.45	70.25	72.05	73.40	75.20	76.55
43	54.85	55.30	56.65	57.50	58.45	59.45	60.80	62.15	63.50	65.30	67.10	68.90	70.70	72.50	73.85	75.65	78.00
44	55.30	56.20	57.10	58.00	59.00	59.90	61.25	62.60	63.95	65.75	67.55	69.35	71.15	72.95	74.30	76.10	77.45
45	55.30	56.20	57.10	58.00	59.00	59.90	61.25	62.60	63.95	65.75	67.55	69.35	71.15	72.95	74.30	76.10	77.45
46	55.75	56.65	57.55	58.45	59.45	60.35	61.70	63.05	64.40	66.20	68.00	69.80	71.60	73.40	74.75	76.55	77.90
47	55.75	56.65	57.55	58.45	59.45	60.35	61.70	63.05	64.40	66.20	68.45	70.25	72.05	73.85	75.20	77.00	78.40
48	56.20	57.10	58.00	59.00	59.90	60.80	62.15	63.50	64.85	66.65	68.90	70.70	72.50	74.30	75.65	77.45	78.90
49	56.20	57.10	58.00	59.00	59.90	60.80	62.15	63.50	64.85	66.65	68.90	70.70	72.95	74.75	76.10	77.90	79.40
50	56.65	57.55	58.45	59.45	60.35	61.25	62.60	63.95	65.30	67.10	68.90	70.70	72.95	74.75	76.55	78.40	79.85
51	56.65	57.55	58.45	59.45	60.35	61.25	62.60	63.95	65.30	67.10	68.90	71.15	73.40	75.20	77.00	78.90	80.35
52	56.65	57.55	58.45	59.45	60.35	61.25	62.60	63.95	65.30	67.10	68.90	71.15	73.40	75.20	77.00	78.90	80.35
53	56.65	57.55	58.45	59.45	60.35	61.25	62.60	63.95	65.30	67.10	68.90	71.15	73.40	75.20	77.00	78.90	80.35
54	56.65	57.55	58.45	59.45	60.35	61.25	62.60	63.95	65.30	67.10	69.35	71.60	73.85	75.65	77.45	78.90	80.35
55	56.65	57.55	58.45	59.45	60.35	61.25	62.60	63.95	65.30	67.10	69.35	71.60	73.85	75.65	77.90	78.90	80.35

PRATİKTE KULLANILAN ÖLÇÜLER

Kahve kaşığı (çay kaşığı)	5 g	su. 6.9 g	sirop
Tatlı "	10 "	" 13 "	"
Çorba "	15 "	" 19.5 "	"
Likör kadehi	30 "	" 39 "	"
Kahve fincanı	50 "	" 65 "	"
Çay ve su bardağı	150 "		
Bir bıçak ucu tuz	2 "		
Bir tutam tuz	0.5 "		

METRİK SİSTEMDE AĞIRLIK ÖLÇÜLERİ FRAKSİYONLARI (KESİRLERİ)

Gram: Metrik sistemde sembolü gm dir. S.I.'de g olarak yazılır. Gr olarak kısaltmak yanlıştır. Gr, anglosakson ağırlık birimi olan grain'in sembolüdür.

Decigram (dg) = 0.1 gm (1/10 gm) = 10^{-1} g
Centigram (cg) = 0.1 gm (1/10 gm) = 10^{-2} g
Milligram (mg) = 0.1 gm (1/10 gm) = 10^{-3} g
Microgram (μg) = 0.1 gm (1/10 gm) = 10^{-6} g
(eski deyimde mikrogram'a gamma denirdi ve sembolü γ idi. S.I. ünitede sembolü $_{\mu}$g dir)

Nanogram (ng) = 0.001 $_{\mu}$g (1/1000 $_{\mu}$g) = 10^{-9} g
Picogram (pg) = 0.001 ng (1/1000 ng) = 10^{-12} g
Femtogram (fg) = 0.001 pg (1/1000 pg) = 10^{-15} g
Attogram (ag) = 0.001 fg (1/1000 fg) = 10^{-18} g

Metrik Sistem ve Anglosakson Ağırlık Biriminin Karşılaştırılması

1 mg = 1/64 gr (grain)
64.79 mg = 1 gr
1 gm = 15.43 gr
4 gm = 1 dram (61.7 grain) 1 gm = 15.43 gr
30 gm = 1 ounce
1 grain'i miligram'a çevirmek için 64.79 ile; 1 miligram'ı grain'e çevirmek için ise 0.0154 ile çarpmak gerekir.

Sıvı Ölçülerinin Karşılaştırılması

1 millilitre (ml veya mL) = 1/1000 litre (cc veya cm^3 olarak da yazılabilir)
1 mL = 15 minims = 0.0338 fluid ounce
1 minim = 0.06 mL
1 fluid dram = 4 mL
1 fluid ounce (U.S.) = 29.6 mL
1 libra (lb) (apothecaries, eczacılık libra'sı) = 1 "ecz" pound'u = 373 gm su
1 pint = 16 fluid ounces = 473.6 mL
1 quart = 32 fluid ounces = 947.2 mL
1 gallon (U.S.) = 4 quart = 3788 mL (yaklaşık 10 libra)

Uzunluk Ölçüleri Fraksiyonları

1 millimetre (mm) = 0.001 metre (1/1000 m) = 10^{-3} m
1 micrometre ($_{\mu}$m) veya micron (μ) = 0.001 mm (1/1000 mm) = 16^{-6} m

1 nanometre (nm) = 0.001 μm (1/1000 micron) = 10^{-9} m

1 angstrom (A) = 0.1 nm (1/10 nm) = 10 m^{-10} veya 10^{-7} mm
(daha çok elektromagnetik dalga uzunluğu ölçüsü olarak kullanılır)

Uzunluk Ölçülerinin Karşılaştırılması

1 inch = 2.54 cm; inch'i santimetreye çevirmek için x 2.54
1 cm = 0.39 inch: santimetreyi inch'e çevirmek için x 0.39
1 foot = 12 inch = 30.5 cm (foot çoğulda "feet")
1 yard = 3 feet = 36 inch = 91.5 cm (0.915 metre); yardayı metreye çevirmek için 0.91 ile çarpılır.
1 metre = 1.09 yard; metreyi yarda'ya çevirmek için x 1.09

ISI DERECELERİ İLİŞKİSİ

Fahrenheit (F)	Celsius (C)	Reaumur (R)	Fahrenheit (F)	Celsius (C)	Reaumur (R)
212	100.0	80	136	57.9	46.2
210	98.9	79.1	134	56.7	45.3
208	97.8	78.2	132	55.6	44.4
206	96.7	77.3	130	54.4	43.6
204	95.6	76.4	128	53.3	42.7
202	94.4	75.6	126	52.2	41.9
200	93.3	74.7	124	51	49.9
198	92.2	73.8	122	50.0	40.0
196	91.1	72.9	120	48.9	39.1
194	90.0	72.0	118	47.8	38.2
192	88.9	71.1	116	46.7	37.3
190	87.9	70.2	114	45.6	36.4
188	86.7	69.8	112	44.4	35.6
186	85.6	68.4	110	43.3	34.7
184	84.4	67.6	109.4	43.0	
182	83.3	66.7	108.5	42.5	
180	82.2	65.8	108	42.2	33.6
178	61.1	64.0	107.6	42.0	
176	80.0	64.0	106.7	41.5	
174	78.9	63.1	106	41.1	32.9
172	77.8	72.2	105.8	41.0	
170	76.7	61.3	105.4	40.8	
168	75.6	60.4	105.1	40.6	
166	74.4	56.7	104.7	40.4	
164	73.3	58.7	104.4	40.2	
162	72.2	57.8	104.0	40.0	32.0
160	71.7	56.9	103.6	39.8	
158	70.0	56.0	103.3	39.6	
156	68.9	55.1	102.9	39.4	
154	67.8	54.2	102.6	39.2	
152	66.7	53.3	102.2	39.0	
150	65.6	52.4	102	38.9	31.1
148	64.4	51.6	101.8	38.8	
146	63.3	50.7	101.5	38.6	
144	62.2	49.8	101.1	38.4	
142	61.1	48.9	100.7	38.2	
140	60.0	48.0	100.4	38.0	
138	58.9	47.1	100	37.8	30.2

Fahrenheit (F)	Celsius (C)	Reaumur (R)
99.7	37.6	
99.3	37.4	
99.0	37.2	
98.6	37.0	
98.4	36.8	
98.2	36.7	29.3
97.9	36.6	
97.5	36.4	
97.2	36.2	
96.8	36.0	
96.5	35.8	
96.1	35.6	28.4
95.7	35.4	
95.4	35.2	
95.0	35.0	
94.0	34.4	27.6
92	33.3	26.7
90	32.2	25.8
88	31.1	24.9
86	30.0	24.0
84	28.9	23.1
82	27.8	22.2
80	26.7	21.3
78	25.6	20.4
76	24.4	19.6
74	23.3	18.7
72	22.2	17.8
70	21.1	16.9
68	20.0	16.0
66	18.9	15.1
64	17.8	14.2
62	16.7	13.3
60	16.6	12.4
58	14.4	11.6
56	13.3	10.7
54	12.2	9.8
52	11.1	8.9
50	10.0	8.0
48	8.9	7.1
46	7.8	6.2
44	6.7	5.3
42	5.6	4.4
40	4.4	3.6
38	3.3	2.7
36	2.2	1.8
34	1.1	0.9

Fahrenheit (F)	Celsius (C)	Reaumur (R)
32	0	0
30	- 2.2	- 0.9
28	- 2.4	- 1.8
26	- 3.3	- 2.7
24	- 4.4	- 3.6
22	- 5.6	- 4.0
20	- 6.7	- 5.3
18	- 7.8	- 6.2
16	- 8.9	- 8.9
14	-10	- 8
12	-11.1	- 8.9
10	-12.2	- 9.8
8	-13.3	-10.7
6	-14.4	-11.6
4	-15.6	-12.4
2	-16.7	-13.3
0	-17.8	-14.2
- 2	-18.9	-15.1
- 4	- 20	-16.0
- 6	-21.1	-16.9
- 8	-22.2	-17.8
- 10	-23.3	-18.7
- 12	-24.4	-19.6
- 14	-25.6	-20.4
- 16	-26.7	-21.3
- 18	-27.8	-22.2
- 20	-28.9	-23.1
- 22	-30	-24
- 24	-31.2	-24.9
- 26	-32.2	-25.8
- 28	-33.3	-26.7
- 30	-34.4	-27.6
- 32	-35.6	-28.4
- 34	-36.7	-29.3
- 36	-37.8	-30.2
- 38	-38.9	-31.1
- 40	-40.0	-32
- 42	-41.1	-32.9
- 44	-42.2	-33.8
- 46	-43.3	-34.4
- 48	-44.4	-35.6
- 50	-45.6	-36.4
- 52	-46.7	-37.3
- 54	-47.8	-48.2
- 56	-48.9	-39.1

$$\text{Celsius} = \frac{5\,(\text{Fahr.}-32)}{9} \qquad \text{Fahr} = \frac{9C}{5} + 32$$

$$\text{Reau.} = 1.25\,C \qquad \text{Reau.} = \frac{4}{9}\,(\text{Fahr.}-32)$$

İNDEKS

— A —

Abdominal anjina 1202
Aberran ileti 843
Abetalipoproteinemi 959
Absans nöbeti 343
Abse. akciğer 397
- . amip 156. 1356
- , beyin 104
- , böbrek 1419
- . karaciğer 156. 1205. 1356
- , periapandiküler 157
- , perinefrik 157, 1420
- , perirenal 1420
- , retrofarinjeal 17
- , subfrenik 156, 1180

Abulia 261
Acanthosis nigricans 187, 999, 1102, 1229
Accretio cordis 510
Acrodynia 229
Adams-Hakem sendr. 359
Adams-Stokes nöbeti 220, 553
Addison hast. 90, 187. 1102
- krizi 1104

Adenoid yüz 191
Adenomegaliler 1569
- . angioimmunoblastik 1589
- . immunolojik 1598
- , infeksiyöz 1592
- , neoplastik 1574
- , yaygın 1574
- , yerel 1603

ADH 1514
Adie pupillası 312
Adinami 80
Adiposis dolorosa 999
Adrenal hiperplazi, konjenital 1071. 1111
Adrenarş 1109
Adrenoleukodistrofi 1102
Adrenomyelonöropati 1102
Adson testi 243
Aerofaji 1240, 1270
Afferent loop sendr. 1234
Agammaglobulinemi 967
Agranülositoz 1742
Agraphesthesia 236
Agregasyon 1751
Ağız zincir hast. 1589, 1624, 1709
Ağrılı çürük sendr. 1767
AIDS 152. 1596
- . demansı 358
- , oral lezyon 1137

Ailevi Akdeniz Ateşi 163, 430, 1162, 1184. 1838
Akalazya 1148
Akantositosls 959, 1682
Akciğer absesi 397
- ambolisi 51. 162. 393, 528, 889
- eozinofilik infiltrasyon 39
- fibrozu 36, 41, 253
  - , idiopatik 47
  - , ilâçlar 48
  - , radiasyon 47
- infarktüsü 51, 393, 416, 429, 529
- kanseri 34. 399, 403, 415. 1891
- kollapsı 33
- nodülü 1893
- ödemi 65, 419, 448
- tüberkülozu 35, 398. 413
- üremik 1547

Akinezi 487
Akolik dışkı 1311
Akondroplazi 1026
Akromegali 188, 1030
Akrosiyanoz 64, 704
Aktinomikoz, çekum 1207
- , karaciğer 1357

Aktive tromboplastin zamanı 1759, 1761
Akustik nörinom 185
Akut faz reaktanları 96
Akut karın sendr. 1169
AL 1727
Alagille sendr. 1321
Albright sendr. 1110
Alfa 1-antitripsin yetersizliği 29, 964. 1345
Alfa 1-fetoprotein 964
Alfa 1-makroglobulin 964
Alkaptonüri 1509
Alkol demansı 360
- intoksikasyonu 271

Alkolik karaciğer 1319
- ketoasidoz 272
- siroz 1348

Alkolizm 247
Allerjik döküntü 140
- purpura 1765

Allodini 237
Alport sendr. 1455
Alström-Hallgren sendr. 999, 1113
Alternan nabız 567
Altıncı hast. 131

Alzheimer hast. 354
Amboli, akciğer 51
" , paradoks 694
Amebiazis 1262
" , intestinal 1288
Amenore 1116
" , primer 1117
" , sekonder 1119
Amfizem 27, 667
Amiloid anjiopati 267
Amiloidoz 660, 1460, 1705
" , karaciğer 1357
" , primer 1767
Aminoasidüri 1473
Amip absesi 156, 1356
AML 1730
Ampiyem 425, 431
ANA 1842
Anafilaksi 23
Anafilaktoid purpura 1183
Anakrot nabız 566
Anal fissür 1257
" fistül 1257
" kaşınma 207
" papillom 1260
Anazarka 71, 172
Androjen tümörler 1070
Anemiler 91, 1637
" , Addison-Biermer 1658
" , aplastik 1685
" , β-thalassemia 1626
" , Cooley 1626
" , demir eksikliği 1649
" , Diamond-Blackfan 1662
" , Fankoni 1769
" , hemolitik 1626, 1664
" , herediter sferositoz 1668
" , hipokrom mikrositik 1649
" , megaloblastik 1655
" , mikroanjiopatik 1679
" , miyelodisplastik 1663
" , miyeloftizik 1663
" , orak hücreli 1673
" , persiniöz 1229, 1658
" , posthemorajik 1648
" , sekonder 1680
" , sideroblastik 1654
Anestezi 237
Anevrizma, aort, abdominal 701
" , " , disekan 506, 584
" , " , torasik 702
" rüptürü 1179
" , sol ventrikül 887
Angina pectoris 458
" " , variyant tip 463
" " , EKG'si 864
Angiodysplasia 1252
Angiokeratoma corpurus diffusum 1456
Anismus 1304
Anisokori 314
Anisositoz 1646
Anjiografi, koroner 466
Anjiohemofili 1782
Anjioimmunoblastik adepanoti 1589
Anjioödem 178, 198
Ankilozan spondilit 1850
Anksiyete nörozu 532
ANLL 1730
Anorexia nervosa 1011
Anthracosilicosis 41
Anthracosis 41
Antidiüretik hormon 1514
Antifibrinolitik 1790
Antifosfolipid sendr. 1902
Antihemofilik faktör 1753
Antikardiolipin antikorları 1903
Antikoagülan 1790
" mekanizma 1747
Antitrombin III 1756, 1893
Antitrombosit 1890
Anülosit 1653
Anüri 1525
Aort anevrizması, abdominal 701
" " , disekan 506, 584
" " , torasik 702
" koarktasyonu 591
" yetersizliği 643
Aorto-enterik fistül 1255
Apandisit, akut 157, 1175, 1288
APC 1756
APC inhibitörü 1756
Aphonia 381
Aplastik anemi 1685
" kriz 1669, 1674
Apne 14, 224
Apolipoprotein-a 501
Apoprotein 952
Appendix 1937
Aptyalismia 1140
APTT 1759, 1761
ARDS 14, 45, 49, 278, 288, 1238
Argentafinoma 26, 1298
Arias sendr. 1315
Aritmiler 777
" , sinüsal 787
Arter hast. 693
Arteriolosclerosis 494
Arteriosclerosis 494, 695
Arterit, dev hücreli 115, 699
" , kranial 115
" , temporal 115, 159
Arteriyel tıkanma 694
" tromboz 1805
Arteriyoskleroz 494, 695
Arteriyovenöz fistül 704, 1252
" maformasyon 1252
Artrit 1826
" enteropatik 1848
" psoriatik 1847
" romatoid 46, 429, 1843
" septik 1826
" seronegatif 1846

Asbestozis 42
Aschoff-Tawara düğümü 718
Ascites 1360
ASD 671, 899
Asidoz solunumu 1547
Asit 1360
Aspergillosis 23, 39
Asprin 1778
Asteatosis cutis 203
Asteni 80
Astereognosis 236
Asterixis 29, 283, 284, 323
Astma, atopik 22
" , bronşial 21
" , ekstrensek 22
" , endojen 23
" , intrensek 23
" , kardiak 15, 448
Astrositoma 111
Ataksia telanjiektazia 1582
Atalektazi 31
Aterogenez 495
Aterom plağı 497
Ateroskleroz 64, 495, 598
Ateş, uzun süren 142
Ateşli hast. 128
Atetoz 326
Atireoz 1050
Atonik nöbet 344
Atopik ekzema 195
Atrioventriküler düğüm 718
" kavşak 720
Atriyal dissosiyasyon 815
" ektopik vuru 789
" fibrillasyon 797
" flatter 793
" miksoma 628
" septal defekt 671, 899
" taşikardi 791
Atriyoventriküler blok 819
" dissosiyasyon 841
Austin Flint üfürümü 629, 682
AV düğüm 718
Ayak bileği tüneli sendr. 241
Aydede yüz 179
Azot monoksid 1746

— B —

B hücresi 1571, 1718
B_{12} vit. eksikliği 1656
Bachmann demeti 717
Bademcik taşları 379
Bagassosis 38
Bağırsak koliği 1190
Baker kisti 709
Bakteriüri 1394, 1483
Balgam 388
Balkan nefropatisi 1472
Banti sendr. 1629
Barbiturat zehirlenmesi 273
Baritozis 43
Barlow hast. 229, 649
Barrett sendr. 473, 1025, 1143
Barter sendr. 1157, 1475
Basamak imajı 678
Basedow-Graves hast. 1044
Bassen-Kornzweig sendr. 959
Baş ağrıları 100
Baş dönmesi 166, 547
Baygınlık 548
Bayılma 547
Bazofili 1716, 1722
Bebek ölümü, ani 225
Becker tipi distrofi 85
Beckwith-Wiedemann sendr. 999, 1028
Behçet hast. 212, 699, 1260, 1839
Bel ağrısı 1856
" fıtığı 1860
Bell fenomeni 183
" paralizisi 87, 184
Bence Jones proteinürisi 1388, 1703
Berger hast. 1441, 1446, 1495
Berillozis 43
Bernard-Soulier sendr. 1778
Besin zehirlenmesi 1160
Beşinci hast. 131
Beta2-mikroglobulin 964
Beyin absesi 104, 271
" kanaması 264
" ödemi 270
" ölümü 262
" omurilik sıvısı 298
" sapı lezyonu 259
" tümörleri 110
" tümörü, yalancı 114, 176
Bierbeck granülleri 1591
Bifasiküler blok 838
Bigeminism 807
Biküspid aort 643
Bilinç kaybı 260
Bilirubinüri 1388
Biliyer diskinezi 1236
" kolik 1189
" siroz, primer 204, 1319, 1348
" " , sekonder 204, 1348
Binswanger hast. 357
Biot solunumu 15
Bisalbuminemi 963
Bisipital sendr. 1864
Bissinozis 43
Bit infestasyonu 200
Bitkisel hayat 261
Biventriküler hipertrofi EKG si 863
BJP 1803
Blefarospazm 328
Blok, atriyoventriküler 819
" , bifasiküler 838
" , intraatriyal 818
" , intramiyokardiyal 840
" , intraventriküler 830
" , Mobitz I 821
" , Mobitz II 825

- , sağ dal 830
- , sinoatriyal 788, 817
- , sol ant.fasikül 833
- , sol dal 831
- , sol post.fasikül 836
- , tam 826
- , trifasiküler 828, 840
- , Wenckebach tipi 817, 821

Blue bloater 27
BMI 992
Body mass index 992
Boerhaave sendr. 474, 1158
Boğaz ağrısı 371
Boğmaca 391
Borborygmi 1268
Borchardete triadı 1228
Borhon hast. 471
BOS 292
Botal kanalı açıklığı 675
Bouffissure 178
Boutonnière deformitesi 1825, 1866
Böbrek absesi 1419
- anatomisi 1373
- baslt kist 1418
- biyopsisi 1404
- fonksiyonları 1379
- hiper kalsemi 1519
- hipopotasemi 1468, 1518
- histolojisi 1375
- infarktüsü 1191
- kanseri 161, 1415, 1499
- koliği 1190
- mobil 1414
- poliklstik 1417, 1499
- sünger 1472
- taşı 1500, 1898
- tüberkülozu 1498
- tümörleri 1415, 1499
- ven trombozu 1191
- yetersizliği, akut 1526
  - , kronik 1541
  - , postpartum 1537

Böğür ağrısı 1406
Bradikardi 541
- , sinüsal 787, 841
- -taşikardi sendr. 541

Bradipne 14
Bradisfigmi 565
Brill-Zinsser hast. 136
Bronş kanseri 34, 399, 403, 415
Bronşektazi 396, 414
Bronşit 394,413
Bronşit, akut 25
- , astmatiform 26
- , kronik 26, 667

Brown-Sequard sendr. 249
Bruit de tambour 645
Bruselloz 146
Bruxism 318
BSE 329
BSS 1778
Budd-Chiari sendr. 708, 1204, 1340, 1365, 1628, 1910
Buerger hast. 64, 76, 700
Bulantı 1153
Bulimia 1012
Bulky hast. 1580
BUN 1395
Bunamalar 351
Buphtalmos 1062
Burkit lenfoması 1582, 1587
Burton çizgisi 1188
Burun kanamaları 368
Büyüme gerilikleri 1017
- hormonu 1022
- , aşırı 1027

Byler hast. 1321

— C —

C vit. eksikliği 1766
Cacosmia 365
Café au lait spots 1101
Campbell de Morgan lekeleri 1126
Canker sore 1131
Cannon wave 568
Caplan sendr. 46
Carcinomatosis peritonei 1229, 1366
Cardiac standstill 812
Carey Coombs üfürümü 629, 682
Carney sendr. 1000
Caroli hast. 1354
Carpal tunnel syndrome 239
Carpenter sendr. 998
Carvallo belirtisi 628, 670
Castleman hast. 1602
Causalgia 237
CD sınıflaması 1718
CEA 965, 1307
Cephalalgia 100
Cerebral palsy 326
Chagas hast. 690, 1148, 1307
Cheilitis 1125
Cheyne-Stokes 15, 447, 546
Chilblain 198
Chiliadlti sendr. 1205
Chlamydia inf. 1597
Chloasma 1101
- gravidarum 187

Choc en dome 645
Chorea 324
Choreoathetosis 326
Christmas faktörü 1753
- hast. 1779

Churg-Strauss sendr. 40, 45
Chylomicron 500
Chylothorax 425
CJD 329, 358
CK 483
CK-MB 483
Claude Bernard-Horner sendr. Bak.Horner sendr.
Claudicatio intermittens 544, 586 696

Clinodactyly 191
Clopidogrel 1779
Clubbing 252
Cluster headach 108
CMV 151, 1595
Cohen sendr. 998
Coin lesion 406
Colitis ulcerosa 1293
Commotio cerebri 268
Concealed conduction 800, 851
Concretio cordis 510
Concussion 268
Contusio cerebri 268
Cooley anemisi 1626
Coombs testi 1667
Cor pulmonale 29, 530, 665
Corectopia 314
Cornage 16
Corrigan nabzı 645
Costen sendr. 123, 318
Costwald sınıflaması 1579
Coumadin 1760
Courvoisier-Terrier belirtisi 1210, 1311
C-reaktif protein 965
Creutzfeldt-Jacob hast. 329, 358
Crigler-Najjar sendr. 1315
Crohn hast. 212, 1206, 1255, 1292
Cronkite-Canada sendr. 1260
CRP 965
Cubital tunnel syndrome 240
Cullen belirtisi 1192
Curling ülseri 1250
Cushing sendr. 90 179 589 1000, 1070
Cücelik 1017
- , hipofizer 1024
- , Laron tipi 1025
- , psikososyal 1025

CVID 968
Cystic fibrosis 36, 409

— Ç —

Çarpıntı 532
Çeliak sprue 1008, 1299
Çiçek 135
Çiftci akciğeri 38
Çiller 1100
Çömelme 546

— D —

D-dimer testi 1762
Da Costa hast. 19, 478
Dağ hast. 20, 1694
Dalak absesi 1631
- görüntüleme 1917
- infarktüsü 1180, 1632
- islevleri 1613
- kistleri 1632
- lenfoması 1625
- muayenesi 1616
- rüptürü 1180, 1632
- tüberkülozu 1619
- tümörleri 1632
- yapısı 1611

Dalrymle belirtisi 1062
Damlar hast. 693
- sertliği 494

Damoiseau-Ellis çizgisi 422
Damping sendr., erken 1233, 1296
Dang 137
De Quervain tiroiditi 155, 1055, 1866
Defibrinasyon sendr. 1787
Defisit 538
Déjà vu 340
Déjérine-Sottas hast. 87
Dekstrokardi 902
Dekübitus dispnesi 448
Deli sığır hast. 329, 358
Delirium 260
Delirium tremens 349
Dementia 351
- pugilistica 360

Demir metabolizması 1649
Depresiyon 80
Dercum hast. 999
Derivasyonlar 732, 758
Dermatan sülfat 1749
Dermatit 193
Dermatitis herpetiformis 197
Dermatomiyozit 64, 179, 1143, 1229
Deserebrasyon postürü 265, 293
Dev trombosit sendr. 1778
DIC 1785
DIDMOAD sendr. 976
Dış gebelik rüptürü 1180
Di George sendr. 968, 1717
Di Guglielmo sendr. 1731
Diabetes insipidus, nefrojenik 1518
- , santral 1515
- mellitus Tip 1 973
- mellitus, Tip 2 975

Dietl krizi 1191, 1414
Dieulafoy lezyonu 1253
Difteri 376, 690
Dikrot nabız 566
Dil atrofisi 1129
- büyümesi 1130
- flegmonu 1130
- kanseri 1129
- nodülü 1130
- pası 1127
- sifilizi 1129
- şişmesi 1130
- tüberkülozu 1129
- ülserasyonu 1129

Dilatasyon, atriyal 678
- , biatriyal 687
- , sağ ventrikül 664
- , sol ventrikül 636

Dilüsyon testi 1398
Dirsek tüneli sendr. 240
Diş taşı 1131

Disbetalipoproteinemi 955
Dişeti kanaması 1131
Disfaji 1142
Diskondroplazi 1026
Diskopati 1860
Dislipidemi 499
Dismorfik sendr. 1026
Dispepsi 1196, 1217
» , fonksiyonel 1243
Dispne 3, 14
» , kardiak 444
» , obstrüktif 21
» , paroksismal 15
» , psikojen 18
» , pülmoner 20
» , dekübitus 448
» , paroksismal gece 447
» , psikolojik 18
» , pülmoner 20
Disproteinemi 1767
Dissekan aort anevrizması 506, 584
Dissosiyasyon, atriyal 815
» , atriyoventriküler 841
Distoniler 327
Divertikül, duodenum 1203
» , traksiyon 1144
» , Zenker 1144
Divertikülit 1144, 1212
Divertikülozis 1257
Diyabet koması 275
» , fosfat 1027
» , insipid 1515
» , sekonder 976
» , şekerli 973
Diyabetik amyotrofi 983
» ayak yaraları 984
» gastroparezi 1161
» ketoasidoz 275, 977, 1188
» nefropati 982, 1452
» nöropati 983
» retinopati 980
Diyaliz demansı 360, 1546
» sendr. 1546
Dizanteri 1262
Dizestezi 237
Dizüri 1561
D-ksiloz testi 1282
Doku faktörü 1748, 1753
Doku plazminojen aktivatörü 1757
Donath-Landsteiner antikoru 1778
Doppler ekokardiografi 1922
» ultrason 1887
Dorsalgia paresthetica 207
Down sendr. 190
Döküntülü hast. 128
Dressler sendr. 489, 509
Drop attacks 117
Dubin-Johnson sendr. 1317
Duchenne tipi distrofi 85
Dudak kanseri 1126
» sifilizi 1127
Duhring dermatiti 197
Duke yöntemi 1758
Duktus arteriyozus açıklığı 675, 900
Dumping sendr. 1233, 1296
Duncan hast. 1594
Duodenit 1249
Duodenum divertikülü 1203
» ülseri 1197
Duroziez ritmi 682
» 'in çift üfürümü 645
Dyshidrosis 196
Dysphagia 1142
» lusoria 1145
Dysphonia 381
Dystonia musculorum deformans 327
Dystonias 327
Dystrophia adiposogenitalis 998
» myotonica 1143

— E —

Ebstein anomalisi 686, 901
EBV 151, 1593
EDRF 1846
Efor dispnesi 444
» kapasitesi 444
» sendr. 478
» yedeği 444
Eforlu EKG 465, 867
Egzersiz testi 466, 867
Eisenmenger sendr. 61, 419, 677, 900
Ejakülasyon, erken 1087
» , retrograd 1087
EKG 715
» , dijitale bağlı 894
» , eforlu 465, 867
» , Holter 465, 776
» , pediyatrik 896
Eklampsi 592, 1457
Eklemler 1814, 1919
» faresi 1876
Ekokardiografi 1921
Ekstrasistol bak.Erken vuru
Eksüda 424
Ektopik taşikardi 842
» vuru, atriyal 789
» » , kavşak 790, 798, 801
» » , ventriküler 804
Ekzantem subitum 131
Ekzema 193
Ekzoftalmi 1046, 1062
» , habis 1063
» , pulzatil 1064
El-ayak-ağız sendr. 135, 1133
El bileği tüneli sendr. 239
Elektrokardiyografi 715
Eliptosit 1653, 1669
Empty sella 1113
Empyema necessitatis 432
Encopresis 1304
Endokardit, infektif 148
» , Libman-Sacks 1804

» , marentik 1802
Endokardiyal yastık defekti 673
Endometriosis 420, 1263
Endomiyokardiyal fibroz 662
Endotel hücresi 1746
Endotelin 1747
Enkopıezis 1304
Enoftalmiler 1065
Ense sertliği 298
Ensefalopati, hepatik 283
» , hlperkapnik 273
» , hipertansif 584
» , hipoksemik 281
» , iskemik 281
» , portal-sistemik 283
» , progresif 357
» , Wernicke 273
Enterit, akut nekrotizan 1195
Enteropatik artritler 1848
Enteroskopi 1220
Entrapment neuropathy 233
Enuresis 1563
» nocturna 1563
Eozinofili 1714
Eozinofili-miyalji sendr. 1716
Eozinofilik gastroenterit 1301
» granülom 1591, 1715
» sendr. 39
Epicanthus 191
Epidemik plörodini 471
Epidural hematom 269
Epiglottitis 382
Epikondilit 1865
Epilepsi 336
Epistaxis 368
Epstein-Barr virusu 151, 1593
Erb tipi distrofi 85
Eritem 138
Eritema infeksiyozum 131, 1663
» kronikum migrans 140
» marginatum 141, 1835
» multiforma 140, 1134
» nodosum 140, 211
» pernio 198
Eritroblast 1638
Eritroblastozis fetalis 1677
Eritroblastopeni 1662
Eritroderma 196
Eritrolösemi 1731
Eritropoetin 1381, 1639
Eritrositozlar 1693
Erizipel 138
Erken vuru, alloritmik 808
» » , atriyal 789
» » , kavşak 790, 798, 801
» » , ventriküler 804
Erythema chronicum migrans 140
» infectisum 131, 1663
» marginatum 141
» multiforme 140, 1134
» nodosum 140, 211
» pernio 198
Erythrasma 208
Erythroderma polyneuropathy 229
Esbach yöntemi 1387
Escape 83
Esneme 217
ESSS 49
ET 1747, 1776
Evans sendr. 1771
Exfoliative dermatitis 196

— F —

Fab sınıflaması 1728
Fabricius kesesi 1718
Fabry hast. 661, 1456, 1497
Facies Hippocratica 190, 1169
» leontina 190
» mitralis 186, 560, 681
Fagozom 1712
Faktör VIII eksikliği 1879
» » yüksekliği 1900
Fallot tetralojisi 60, 898
Fanconi anemisi 1769
» sendr. 1463, 1475
Farenjit 371
Farmer's lung 38
Fasial asimetri 1062
» miyokimia 331
» spazm 331
Fasikülasyon 331
Fatig sendr. 96
Favizm 1672
Fc reseptörü 1719
Febril konvülsiyon 347
» proteinüri 1425
Fekal inkontinans 1303
Fekalom 1213, 1303
Fenilketonüri 1106
Feokromositoma 186, 589, 1008, 1899
Ferritin 963, 1650
Fetor ex ore 365
» hepaticus 283, 284
Fibrillasyon, atriyal 538, 797
» , ventriküler 811
Fibrin yıkım ürünleri 1762
Fibrinolitik sistem 1748, 1756
Fibrinoliz 1784
Fibrinojen 965, 1755
Fibrokistik meme hast. 1078
Fibromiyalji 80, 1881
Fibromüsküler displazi 706
Fibröz displazi 189
Filiform nabız 567
Finkelstein testi 1866
Fit 336
Fitz-Hugh-Curtis sendr. 1172
Fitzgerald faktörü 1853
Flapping tremor 283, 284, 323
Flatter, atriyal 793
» , ventriküler 811
Flatus 1367

Flatülans 1371
Flavin icterus 1414
Flebit, beyaz 708
» , mavi 65, 708
Fleksura lienalis sendr. 1210, 1271, 1273
Fletcher faktörü 1753
Flutter, atrial 793
» , ventricular 811
FMF 163, 430, 1162, 1184, 1838
Folik asid eksikliği 1660
Follicle-stimulating hormone 1108
Fordyce hast. 1126
Fosfatüri 1483
Fosfolipidler 952
Fotodermatoz 194
Franklin hast. 1709
Fredrickson sınıflaması 504
Friedrich hast. 87, 977
Frijidite 1086
Fröhlich sendr. 998
FSH 1108
Füzyon vuruları 846
FYÜ 1762

— G —

G6PD eksikliği 1671
Gaisböck sendr. 1693
Galaktore 1076
Galaktozemi 1344
Galo. atriyal 619
» ,ventriküler 618
Gammopati, monoklonal 969, 1476
» , poliklonal 968, 1767
Gardner sendr. 1259
Gastrektomi 1235
Gastrin 1223
Gastrinoma 1198
Gastrit, akut 1191, 1200, 1230
» , amfizematöz 1191
» , eozinofilik 1202, 1248
» , erozif 1200
» , flegmonöz 1191
» , granülomatöz 1202
» , hemorajik 1200
» , infeksiyöz 1200
» , kronik 1201, 1230
Gastroenterit, eozinofilik 1301
Gastrointestinal kanama, alt 1256, 1908
» » , üst 1247, 1907
Gastroparezi, diyabetik 1161
» , idyopatik 1161
» , ilaca bağlı 1132
Gastroskopi 1120
Gaucher hast. 661, 1345, 1630
Gaz alışverişi 10
» , besinlere bağlı 1272
» , karında 1267
» patlaması 1271
Gebelik herpesi 198
» hipertansiyonu 592
» kusması 1162
» ödemi 75
» pigmantasyonu 187
» proteinürisi 1457
» toksemisi 1457
Geğirti 1153, 1270
Geniş beta hast. 955
Giardiasis 1289
Gilbert hast. 1314, 1315
Gille de la Tourette sendr. 330
Gingivitis 1131
GİS kanaması, alt 1256 1908
» » , üst 1248, 1907
Gizli iletl 800, 851
Glanzmann hast. 1778
Glikojen depo hast. 661, 1344
Glikozaminoglikonlar 1747
Glioblastoma multiforme 111
Glioma 111
Globus hystericus 1142
Glokom 103
Glomerul 1375
Glomeruler filtrasyon 1379
Glomeruloendotelyoz 1458
Glomerulonefrit 178
» , kronik 1431, 1445, 1495
» , akut 1426, 1432, 1495
» , hızlı ilerleyen 1427, 1436
» , latent 1445
» , lobuler 1443
» , membranoproliferatif 1443, 1495
» , proliferatif 1441, 1495
Glossit 1128
Glossofarinjeal nöralji 125
Glottis disfonksiyonu 25
Gluten enteropatisi 1008, 1299
Gn-RH 1110
Gode 71
Golfçü dirseği 1865
Gonadotropik hormonlar 1108
Gonadotropin-releasing hormone 1110
Gonartroz 1876
Gonokoksemi 136
Goodpasture sendr. 45, 417, 1439
Gottron plakları 179
Göğüs ağrısı 457
Göğüsten çıkış sendr. 243, 470, 705
Görüntüleme 1883
Gradenigo sendr. 126
Grafestezi 236
Graham Steell üfürümü 627, 668, 675
Grand-mal epilepsi 342
Graves hast. bak.Basedow-Graves
Grawitz tümörü 1415
Gray-Turner belirtisi 1192
Guillaine-Barré sendr. 88, 245
Gumprecht gölgeleri 1737
Gunn belirtisi 585
Gut 1830
» , yalancı 1832
Guvatr 17, 1034
» , basit 1053

• multinodüler 1048
Gynecomastia 474

— H —

Hafif zincir hast. 1706
Hageman faktörü 1753
HAIR-AN sendr. 1072, 1102
Halitosis 365
Hallpike manevrası 169
Hamman-Rich sendr. 47, 253, 408
Hand-foot-and-mouth disease 1133
Hand-Schüller-Christian hast. 1591
Hansen hast. 190
Haptoglobinler 964
Hareket hast. 1163
Harris kriterleri 1902
Hartnup hast. 1474
Hasan Reşad-Schilling lösemisi 1730
Hashimoto hast. 1056
Hasta sinus sendr. 220, 541
HAV 1322
Havale 347
HBV 1322
HCV 1322
HDL kolesterol 501, 952
HDV 1322
Hedef hücreleri 1653
Heerfordt sendr. 181, 1599
Helicobacter pylori 1225
HELLP sendr. 1172, 1771
Hemanjioma 1352
Hematemez 1244
Hematokezi 1244
Hematokrit 1356
Hematuria ex vacuo 1541
• , makroskopik 1492, 1896
• , mikroskopik 1492
Hemiballizm 327
Hemiblok 834
Hemifasial spazm 330
Hemipleji 265
Hemobili 1254, 1334
Hemofili A 1779
• B 1779
• otoimmun 1787
Hemoglobinopati 65, 1672
Hemoglobinüri 1390, 1477, 1507, 1532, 1665, 1670, 1678, 1679
Hemokromatoz 187, 661, 1105, 1349
Hemolitik kriz 1669
• üremik sendr. 1462, 1775
Hemoliz 1664
• , makrovasküler 1679
• , mikrovasküler 1679
Hemoperiotenum 1368
Hemopoetik sistem 1567
Hemoptizi 412, 543
Hemorajik diyatez 1745
• telanjiektazi 1765
Hemoroid 1256
Hemosiderinüri 1665
Hemoskleroz 1104, 1652
Hemostaz 1745, 1758
Henoch-Schönlein purpurası 1183, 1448, 1767
Heparan sülfat 1747
Heparin 1774
Hepatik fleksura sendr. 1206
Hepatit, akut viral 1322
• , alkolik 1319
• , anikterik 1323
• , fülminan 1324
• , ilaç 1328
• , kronik 1329
• , toksik 1327
Hepatoblastoma 1352
Hepatojuguler reflux 72, 562, 605, 668
Hepatolentiküler dejenerasyon 187, 1349
Hepatomegali, 1336
• , infeksiyöz 1342
• , infiltratif 1344, 1346
• , kolestatik 1349
• , konjestif 1205, 1339
• , soliter 1350
Hepatorenal sendr. 1529
Hepatosellüler adenoma 1353
Hepatosteatoz 1344, 1355
Herediter hemorajik telanjiektazi 1253
Herpangina 135, 376, 1133
Herpes gestationis 198
Herpes simpleks 134
HEV 1322
Hıçkırık 215, 544
Hım hım konuşma 381
Hırıltılı solunum 16
HIV 151, 1596
Hiatüs hernisi 1203, 1228
Hibernating kalp 490
Hickey-Hare testi 1516
Hidantion duyarlığı 1599
Hidatik kist 1353
Hidrartroz 1829
Hidroksiapatit hast. 1833
Hidronefroz 1418, 1898,
Hill belirtisi 572, 645
Hindistan cevizi karaciğeri 1341
Hiperalbuminemi 963
Hiperaldosteronizm 588
Hiperaljezi 237
Hiperandrojenizm 1119
Hiperbetalipoproteinemi 959
Hiperbilirubinemi 1309
• , şant 1314
Hiperemesis gravidarum 1163
Hipereozinofilik sendr. 40, 662, 1715
Hiperestezi 237
Hiperfosfatemi 948
Hipergamnaglobulinemiler 968
Hiperglisemi 972
• koması 275
Hiperhomosisteinemi 1799
Hiperkalsemi 95, 893
• , böbreği 1719

» , ailevi 939
» , granülomatöz hast. 940
» , habis hast. 939
Hiperkalsiüri 1500
Hiperkapnik koma 281
Hiperkoagülabilite 1891
Hiperkolesterolemi 499
» , ailevi 953
Hiperlipoproteinemi, 953
» , ailevi kombine 954
» , sekonder 956
» , Tip I a 954
» , Tip II a 955
» , Tip III 955
» , Tip IV ve Tip V 955
Hiperlökositoz sendr. 1733
Hipermagnezemi 950
Hipernefroma 161, 1415
Hiperokzalüri 1501
Hiperostosis frontalis interna 999
Hiperozmolar koma 278, 979
Hiperparatiroidizm, primer 936
» , tersier 936, 939
Hiperpigmentasyonlar 1100
Hiperpne 14
Hiperpotasemi 95, 891
Hiperproteinemi 961
Hipersalivasyon 1139
Hiperstenüri 1384
Hiperşilomikronemi 956
Hipertansif ensefalopati 176, 264, 584
» kalp hast. 583
» retinopati 585
Hipertansiyon 574
» , akselere-malign 585, 1498
» , gebelik 592
» , habis-malign 584, 1498
» , portal 1626
» , renovasküler 587
Hipertelorizm 560
Hipertiroidi 1007, 1040
» , iyoda bağlı 1049
Hipertrigliseridemi 501
» , ailevi 955
Hipertrofi EKG si.atriyal 853
» EKG si.ventriküler 855
Hipertrofi, biventriküler 678
» , sağ ventrikül 664
» , sol ventrikül 636
Hipertrofik osteoartropati 255
Hiperürisemi nefropatisi 1467
Hipervantilasyon sendr. 14, 19, 553
Hipoalbuminemi 961, 1429
Hipoaldosteronizm, hiporeninemik 1463
Hipofiz yetersizliği 90
Hipofosfatemi 947
Hipogammaglobulinemi 967
Hipoglisemi 986
» , açlık 987
» , alimanter 988
» , koması 279, 986
» , reaktif 988
Hipogonadizm, erkek 1111
» , hipergonadotropik 1113
» , hipogonadotropik 1113
» , kadın 1116
» , primer 1112
» , sekonder 1113
Hipokaliemi (bak. Hipopotasemi)
Hipokalsemi 893, 941
Hipokinezi 487
Hipokolesterolemi 959
Hipokondriyazis 478
Hipokromi 1653
Hipoksemi 13
Hipoksi 13
Hipolipoproteinemiler 958
Hipomagnezemi 949
Hiponatremi 93, 915
Hipoparatiroidizm 942
Hipopigmantasyonlar 1105
Hipopne 14
Hipopotasemi 93, 892, 919
» böbreği 1468, 1518
» nefropatisi 1468, 1518
Hipoproteinemi 961
Hiposplenizm 1614, 1615, 1777
Hipostenüri 1384
Hipotansiyon 92, 595
» , ortostatik 551, 595
» , postüral 551, 595
Hipotermi koması 288
Hipotiroidi 74, 90, 188, 1050
» , çocuk 1050
» , erişkin 1051
Hippokrat parmağı 252
Hirschsprung hast. 1025, 1273, 1307
Hirzutizm 187, 1067
His demeti 718
Histeri 261, 349, 386
Histiyosit 1723
Histiyositozlar 1589, 1591, 1601
Histoplasmozis 1344, 1619
Hodgkin hast. 162, 1575, 1625
» dışı lenfomalar 1581
Holter monitoring 465, 776
Homosistein 1799
Homosistinüri 1028
Horner sendr. 254, 313, 401, 1065
Horton hast. 109
Howard testi 588
Howell-Jolly cisimcikleri 1656, 1674
HSV 134, 1132
Huni göğüs 18
Huntington koresi 325
Hurler sendr. 661
HÜS 1775
Huzursuz bacak sendr. 1546
Hyperemesis gravidarum 1163
Hypochondriasis 478

— I —

IBS 1211

Icterus 1308
Icterus neonatorum 1316
Ictus apoplecticus 264, 586
IDDM 973
IDL 501, 952
Ig'ler 966, 1700
IgA eksikliği 967
IgA nefropatisi 1441, 1446, 1495
IgE 22, 967
IgM nefropatisi 1441
Immerslund-Gräsbeck sendr. 1658
INR 1760, 1761
IPSID sendr. 1009
ISI 1761
IVY yöntemi 1758

— İ —

İç çekme 16
İdrar 1382
» , bulanık 1481
» , inkontinansı 1564
» , retansiyonu 1557, 1564
» , rezidüel 1557
» , sedimenti 1390
İdyoventriküler ritm 793, 809, 829
İkter 1308
» , flavin 1314
» , melas 1311
» , rubin 1311
» , verdin 1311
» , yeni doğan 1316
İktus 264, 586
İleti bozuklukları 816
İleus, adinamik 1175, 1267
» , fekalom 1174
» , mekanik 1173, 1267, 1915
» , paralitik 1175, 1267, 1915
» , safra taşı 1174
» , subakut 1273
İminoglisinüri 1474
İmmun yanıt 1570
» yetersizlik sendr. 152
İmmunoblast 1570, 1719
İmmunoglobulin E 22, 967
İmmunoglobulinler 966, 1700
İmmunoproliferatif hast. 1703
İmmunositoma 1739
İmpotans, nöropatik 1085
» , psikojenik 1085
» , vasküler 1088
İndeks 1963
İnfantil spazm 345
İnfarktüs, akciğer 51
» , böbrek 1191
» , dalak 1180
İnfeksiyöz lenfositoz 1722
» mononükleoz 151, 376, 1326, 1342, 1593
İnfertilite, erkek 1089
» , kadın 1091
İnkontinans, fekal 1303
» , idrar 1564
İnme 264, 586
İnsulinoma 1000
İnternodal ileti 717
İnterstisyel akciğer hast. 37
İntestinal lenfanjiektazi 1302
» lenfoma 1300
İntraatriyal blok 818
» ileti 717
İntramiyokardiyal blok 840
İntramüral infarktüs 876
İntrarenal reflü 1490
İntraventriküler blok 830
İntrensek faktör 1656
İntususepsiyon 1174, 1264
İrritabl bağırsak sendr. 1211, 1238, 1271
» heart 19
İshal, akut 1279
» , endokrin 1297
» , enterotoksijenik koli 1285
» , ileostomi 1296
» , iltihabi 1278
» , kronik 1280
» , motilite artışı 1278
» , ozmotik 1277
» , postgastrektomik 1296
» , postkolesistektomi 1297
» , postvagotomik 1296
» , pseudomembranöz 1290
» , salmonelloz 1286
» , sekretuar 1277
» , shigellosis 1286
» , toksijenik 1284
» , turist 1287
İskemi, intestinal 705
» , karotis 705
» , miyokard 493
» , sessiz 465
» , vertebrobaziler 706
İskemik atak, geçici 117
» , kalp hast. 492
» , kardiyomiyopati 493
İstemsiz hareketler 320
İTP, akut 1770
» , kronik 1770
İzostenüri 1385

— J —

J noktası 750
Jackson nöbeti 339
Jamaika hast. 986
Jamais vu 340
James demeti 717
Jervell-Lange-Nielsen sendr. 220, 553, 754
Jigantizm 1029
» , serebral 1028
Jinekomasti 474, 1074
Jinjivit 155

Jukstaglomeruler aparatus 1378
Juvenil romatoid artrit 1846

— K —

K vit. eksikliği 1784
Kabakulak 123, 180
Kabızlık 1303
Kaçış mekanizması 783
Kaçış vurusu, kavşak 801
Kadripleji 265
Kakosmi 365
Kala-azar 1343, 1618
Kalmann sendr. 1113
Kalp bloku, tam 541
" durması 812
" nörozu 478
" sesleri 613
" tamponadı 513
" yetersizliği 64, 72, 449, 1366
Kalsitonin 1043
Kalsium taşı 1500
Kanama zamanı 1758
Kanamaya eğilim 1745, 1765
Kandidiasis, oral 1136
Kaposi sarkomu 4, 291, 352
Karaciğer absesi 156, 1205, 1356
" aktinomikozu 1357
" amiloidozu 1357
" anjiosarkomu 1352
" görüntülemesi 1909
" hemanjioması 1353
" kanseri 161, 1205, 1351
" kistleri 1353
" koması 282
" rüptürü 1181
" sifilizi 1357
" sirozu 1346, 1365
" tümörleri 1350, 1911
" yağlanması 141, 1355
Karbaminohemoglobin 62
Karboksihemoglobin 62, 1695
Karbonhidrat düşkünlüğü sendr. 996
Karbonmonoksid zehirlenmesi 19, 62, 274
Kardiak astıma 15, 448
" dispne 444
" siroz 1341
Kardit 1834
Kardiyolipin 1903
Kardiyomiyopati, alkolik 657
" , dilate 655
" , hipertansif 652
" , hipertrofik 651
" , iskemik 658
" , konjestif 655
" , obstrüktif 652
" , peripartum 657
" , postpartum 658
" , restriktif 658
Kardiyospazm 1148
Karın ağrısı, akut 1166
Karpal tünel sendr. 1844, 1867
Karsinoembriyonik antijen 965
Karsinoid tümör 25, 185, 405, 415, 1298
Kas ağrıları 1820
Kasabach-Merritt sendr. 1679
Kasılmalar 333
Kaskatı adam 334
Kaşektin 193, 1311
Kaşıntılar 193, 1311
Katatoni 261
Katz-Wachtel belirtisi 899
Kavernöz sinüs trombozu 1065
Kavşak ritmi 801, 828
" taşikardisi 802
" vuruları 800
Kawasaki hast. 699
Kedi tırmığı hast. 1593
Kehr belirtisi 1180
Keith-Flack düğümü 716
Kemik ağrıları 1821
Kemotaksis 1712
Kemozis 1047
Keratoconjunctivitis sicca 181
Keratosis palmaris et plantaris 1151
Kerley B çizgileri 648, 683
Kernikterus 327
Ketoasidoz, diyabetik 275, 977, 1188
Kırım-Kongo hemorajik ateşi 137
Kısa boyluluk 1017
Kızamık 128
Kızamıkçık 130
Kızıl 138
Kiel sınıflaması 1583
Kikuchi hast. 1602
Kilitis 1125
Kilitlenme sendr. 261
Kimmelstiel-Wilson hast. 982
Kist hidatik 691
Kistik fibroz 36, 228, 409
Klapotaj 1268
Klatskin tümörü 1205, 1333
Klinefelter sendr. 1075, 1112
Klirens testleri 1396
Klodikasyon 544
Klorom 1733
Kloroz 1652
Koagülasyon 1752
KOAH 26, 665, 889
Kocher belirtisi 1062
Koilonychia 1652
Koksartroz 1868
Koku halüsinasyonu 365
Kolanjiokarsinoma 1205, 1332, 1352
Kolanjit 155
" , sklerozan 205, 1319
Kolanjitis lenta 1331
Koledokolityaz 1236, 1331
Kolelityaz 1236
Kolera 1284
Kolesistit, akut 1271, 1909
" , amfizematöz 1173
Kolesistolityaz 1236

Kolestaz 1310, 1318
" , ekstrahepatik 1331
" , gebelik 1321
" , ilâca bağlı 1320
" , reküran 1320
Kolesterol 951
Kolik, bağırsak 1190
" , biliyer 1189
" , böbrek 1190
" , renal 1407
Kolit, infeksiyöz 1261
" , iskemik 1261, 1295
" , kollajen 1302
" , pseudomembranöz 1263
" , radiasyon 1261, 1295
" , ülseröz 1293
Kollajen hast. 158
Kolon kanseri 161, 1213, 1257, 1306
" polipi 1259
" varisi 1263
Kolonoskopi 1220
Kolostatik kaşınma 203
Koma 257
" , alkolik 271
" , barbiturata bağlı 273
" , diyabetik 275
" , endokrin nedenlerle 287
" , hiperglisemik 275
" , hiperkapnik 281
" , hiperozmolar 278
" , hipoglisemik 279
" , hipotermi 288
" , infeksiyona bağlı 290
" , irreverzibl 262
" , karaciğer 282
" , karbon monokside bağlı 274
" , metabloik 275
" , Reye sendr. 284
" , serebral amboli 264
" , serebral tromboz 264
" , sıcak çarpması 287
" , travmatik 268
" , uyuşturuculara bağlı 274
" , üremik 285
" , yalancı 261
Kondrokalsinoz 1832
Kondromalasi 1873
Konfüzyon 260
Konjenital kalp hast., asiyanotik 672
" " " , siyanotik 673
Konjestif kalp yetersizliği 450, 687
Konküzyon 268
Konsantrasyon testi 1398
Konstipasyon 1303
Kontraktür 333
Kontüziyon 268
Konvülsiyonlar 336
Koplik lekeleri 129
Kor pulmonale, akut 530, 669
" " , kronik 26, 665, 889
Koraliform taşı 1483
Kore 324, 1835
Koreoatetoz 326
Koroner kalp hast. 492
Korotkoff sesleri 570
Kortikal nekroz 1536
Kozalji 237
Kramp 333
" , sıcağa bağlı 287
Kraniofasyal dizostoz 1062
Kraurosis vulvae 209
Kreatin kinaz 483
Kreatinin 1395
" klirens 1397
Kriptorşidizm 1115, 1208
Kristalüri 1482
Kriyoglobulinemi 1598, 1708, 1767
Kriyofibrinojen 965
Kronik obstrüktif akciğer hast. 26, 665, 889
Krukenberg tümörü 1229, 1366
Ksantin taşı 1503
Kubbe tarzında vuru 645
Kulak çınlaması 317
Kurşun zehirlenmesi 1188, 1654
Kuru 359
Kusma 1154
" , besin zehirlenmesi 1160
" , epidemik 1158
" , erotik 1165
" , gastointestinal 1160
" , gebelik 1162
" , gizli 1165
" , provoke 1165
" , psikojenik 1164
" , serebral 1163
" , siklik 1164
" , toksik 1160
Kussmaul solunumu 14, 1547
Küçük yemek sendr. 1202
Kveim-Siltzbach reaksiyonu 1601
Kwashiorkor 1005

— L —

Labirentit 171
Lacet testi 1763
Laktaz yetersizliği 1272, 1292
Laktoz intoleransı 1272, 1292
Lambert-Eaton sendr. 78
Landry paralizisi 245
Langerhans hücresi 1591
Larenjit 382
Larinks hast. 17
" ödemi 384
" spazmı 17
" tümörü 17, 384
Laron tipi cücelik 1025
Laryngitis strudulosa 17
Lasègue belirtisi 1880
Laurence-Moon-Biedl-Bardet sendr. 998, 1026, 1113
LDL 501, 952
LE hücresi 1842

Leishmaniasis, visseral 1618
Lekeli humma 136
Lenègre hast. 835
Lenf düğümü 1569
Lenfoid doku 1569, 1717
Lenfadenit, akut mezanterik 1195
• , dermatopatik 1602
• , nektotizan 1602
• , tüberküloz 1592
Lenfanjit 710
Lenfedema 78, 710
Lenfogranuloma venereum 1597
Lenfomalar 1581
• , Akdeniz tipi 1588
• , B hücreli 1584
• , Burkitt 1582, 1587
• , deri 1588
• , intestinal 1300
• , MALT 1300
• , mantle hücreli 1740
• , T hücreli 1584
Lenfopeni 1743
Lenfositik koriomenenjit 306
Lennert sınıflaması 1583
Lennox-Gastaux sendr. 344
Lepra 190, 213
Leptospirosis 1326
Leriche sendr. 92
Letterer-Siwe hast. 1591
Leukoplakia 1136
Lev hast. 835
LGL sendr. 851
LH 1108
Lhermitte belirtisi 248, 250
Libido 1085
Libman-Sacks endokarditi 1904
Lichen planus 197
• • , oral 1137
• simplex 196
Ligandin 1314
Linitis plastica 1199, 1230
Lipid metabolizması 951
Lipidüri 1430
Lipomatosisler 999
Lipoprotein metabolizması 500, 1241
Liste belirtisi 19, 477
Locked-in syndrome 261, 269
Loeffler endokarditi 662
• sendr. 1715
Lokomotor sistem 1811
Lomber ponksiyon 300
Looser bölgeleri 945
Lorenzo'nun yağı 1103
Lown-Ganong-Levine sendr. 851
Lökopeni 1741
Lökositoz 1711
Lösemi 1727
• , akut 1727
• , eritrolösemi 1731
• , Hasan Reşad-Schilling 1730
• , kronik lenfositik 1623, 1735
• , kronik miyelositik 1620, 1733
• , meningeal 307, 1732
• , plazma hücreli 1706
• , prolenfositik 1623, 1738
• , tüylü hücreli 213, 1624
Lucey-Driscoll sendr. 1316
Ludwig anjini 1130
Lukes-Collins sınıflaması 1583
Lupus antikoagülanı 1803
• eritematosus, sistemik 46, 64, 159, 181, 186, 430, 520, 1054, 1184, 1447, 1840
• , ilâca bağlı 1842
• nefriti 1448
Luteinizing hormone 1108
Lyme hast. 139, 184, 304, 690
Lymphangitis carcinomatosa 34, 406
Lynch sendr. 1258, 1306

— M —

M bandı 969
Macroglossia 1130
Madelung hast. 999
Magenblase sendr. 1270
Mahmuz hücreleri 1681
Makroanjiopati 980
Makrofaj 1723
Makroglobulinemi, primer 1708
Makrositoz 1655
Malabsorpsiyon sendr. 1008, 1280, 1651
Mallory-Weiss sendr. 1158, 1251, 1327
Manyetik rezonans görüntüleme 1888
Marantik endokardit 1802
Marfan sendr. 557, 643, 1028
Mast hücreleri 1716
Mastitis carcinomatosa 1079
Mastodynia 474
Mastosit 1716
Mc Cune-Albright sendr. 1101
MCH 1640
MCHC 1640
MCV 1640
MDS 1689
MEDAC sendr. 942
Median bar sendr. 1559
Median sinir sıkışması 239
Mediasten baskısı 179, 401
• gangliyonları 1572, 1605, 1893
• tümörleri 407, 1893
Mediastinit 474
Medulloblastoma 111
Megakolon 1273, 1307
Megaözofagus 1148
Meigs sendr. 78, 329, 426
Mekel divertikülü 1264
Melaninüri 1509
Melanositler 1098
Melas icterus 1311
Melasma 1301
Melena 1243
Meme hast., displastik 1078

" , fonksiyonel 1425
" , gebelik 1457
" , glomeruler 1426
" , masif 1423
" , nefrotik 1428
" , nonselektif 1423
" , ortostatik 1425
" , selektif 1423
" , taşma 1475
" , tubuler 1462
Protrombin 1753, 1798
" zamanı 1760
Protrombinaz 1752
Pruritus 193, 1311
" ani 207
" sarılığa bağlı 203
" senil 203
" vulvae 209
Pseudocushing sendr. 1000
Pseudoekzoftalmiler 1062
Pseudohomofili 1782
Pseudohermafroditizm,erkek 1118
Pseudohipoparatiroidizm 942, 943, 1027
Pseudotrombopeni 1759
Pseudotumor cerebri 114, 176
" , orbita 1063
Pseudovertigo 166, 176
Ptyriasis alba 1106
Pulsus alternans 567
" altus et celer 645
" bisferiens 567, 645
" celer 566
" filiformis 567
" paradoxus 567
" parvus et tardus 566
" plenus et altus 566
Pupilla anomalileri 310
Purpura, allerjik 1765
" fulminans 1767, 1786
" gangrenosa 1767
" hiperglobulinemik 1767
" kaşektik 1768
" kokteyl 1773
" mekanik 1768
" non-trombositopenik 1765
" ortostatik 1768
" postranfüzyon 1775
" sedormid 1773
" senil 1768
" simplex 1768
" steroid 1768
" trombositopenik 1768
" " idiopatik 1770
" " sekonder 1772
" " trombotik 1774
Pübarş 1109
Püberte gecikmesi, erkekte, idiopatik 1114
" , erken, erkek çocukta 1111
" " , heteroseksüel 1110
" " , idiopatik 1111
" " , inkomplet 1110
" " , izoseksüel 1109
" , " , kız çocukta 1108
Pülmoner alveoler proteinoz 46
" amboli 51, 223
" arteryovenöz fistül 61
" atrezi 61
" fibroz, idiopatik 408
" hemosideroz 45
" hipertansiyon 53, 223
" nodül 1893
" stenoz 676, 898
" sulkus tümörü 254
" yetersizlik 669

— Q —

Q dalgası 742
Q humması 152
QRS kompleksi 746
Q-T aralığı 752
Q-T kısalması 756
Q-T oranı 753
Q-T uzaması 220, 754
Quadrigeminism 808
Quadriplegia 265
Quincke ödemi 17, 178, 240

— R —

R dalgası 743
R' dalgası 746
Rabdomiyoliz 1532
Radial sinir sıkışması 240
Radiasyon akciğer fibrozu 47
" nefriti 1472
Radiculalgia 237
Radikülopati 983
Radyografi 1886
Ramsay Hunt sendr. 127, 134, 184, 318
Rappaport sınıflaması 1583
Raşitizm, D vit.dirençli 1474
" , fosfopenik 1027
" , renal 1550
Raynaud fenomeni 63, 544, 702
RDV 1640
Reagin 967
Real sınıflaması 1583, 1584
Reed-Sternberg hücreleri 1575, 1577, 1739
Re-entry mekanizması 780, 794
Reflü, intrarenal 1490
" , özofajit 1146, 1272
" , vesikoüreteral 1489
Refsum hast. 8
Regürjitasyon 1153
Reimann sendr. 1022
Reiter sendr. 1135, 1837
Rejeksiyon, graft 1537
Rektoraji 1244
Rektum kanseri 1285, 1306
" ülseri 1263
Renal arter stenozu 1471
" " trombozu 1470, 1498, 1528
" kolik 1407

- osteodistrofi 1549
- papiller nekroz 1489, 1499
- raşitizm 1550
- tubuler asidoz 1501

Renin 1381
Renovasküler hast. 706
- hipertansiyon 587

Resiprokal taşikardi 803
- vurular 803

Retiküloendotelyal sistem 1569
Retikülosit 1640, 1647
Retinopati, diyabetik 980
- , hipertansif 585
- , nonproliferatif 980
- , proliferatif 982

Retraksiyon 1752
Retrofarinjeal abse 17
Retroperitoneal fibroz 1541
- kitle 1895

Reye sendr. 284, 346
Rezidüel hava 6
Rhabdomyolysis 287
Richter sendr. 1738
Rijidite 333
Rinofima 186
Rinolali 381
Ritm bozuklukları 777
Roger hast. 674, 899
Romano-Ward sendr. 220, 754
Romatizmal ateş, akut 1184, 1833
Romatoid artrit 46, 429, 1843
- - , juvenil 1846

Romberg delili 236, 249
Rosacea 186
Rosai-Dorfman hast. 1590, 1601
Rosenbach belirtisi 645
Roseola infantum 131
Rotor sendr. 1317
R-R aralığı 756
RS-ST kavşağı 750
Rubella 130
Rubeola 128
Rubin icterus 1311
Rulman 628
Ruminasyon 1153
Rüptür, anevrizma 1179
- , dalak 1180
- , dış gebelik 1180
- , karaciğer 1181

Rye sınıflaması 1578

— S —

S dalgası 745
S1S2S3 sendr. 745, 861
Sabin-Feldman testi 1597
Safra taşı 1236, 1915
Safrakesesi kanseri 1204
- perforasyonu 1171

Sağ dal bloku 830
Saint triadı 1203
Saint Vitus dansı 324
Sallama fenomeni 240
Salpenjit, akut 1195
Sara nöbeti 342
Sary humma 137
Sarılık 1308
- , anne sütü 1316
- , hepatosellüler 1321
- , kolestatik 1318
- , neonatal 1316

Sarkoidoz 431, 632, 660, 1599
Schatzki halkası 1147
Schilling testi 1660
Schistosoma dermatiti 202
Schistosomiasis 1262
Schmorl nodülleri 1860
Schwannoma 112
Seboreik dermatit 196
Sedimantasyon hızı 1698
Seksüel prekosite 1108
Seligman hast. 1709
Semen muayenesi 1089
Semikoma 260
Sendrom X 468, 976, 999, 1074
Senkop 547
- , hipokapnik 553
- , hipoksik 553
- , kardiyak 552
- , karotis sinusu 549
- , öksürük 551
- , postmiksiyon 551
- , psikojen 554
- , vasküler 553
- , vazodepresör 549
- , vazovagal 549
- , yutma 551

Sentinel loop 1193
Sepsis 137, 143
Septik artrit 1826
Serebellar kanama 266
Serebelopontin tümör 172
Serebral jigantizm 1028
Serebral kusma 1163
Seronegatif artritler 1846
Seruloplasmin 964
Serum hast. 1598
Servikal kaburga 243
- spondiloz 241

Servikobrakial sendr. 243
Ses kısıklığı 381, 544
- telleri felci 384

Sessiz iskemi 467
Sézary sendr. 1588, 1740
Sfigmomanometri 569
Sfingomiyelin 1631
Sheehan sendr. 90, 1050, 1053
Shy-Drager sendr. 361
SIADH 402
Sıcak çarpması 287
Sıçrayıcı nabız 566
Sığır sponjiform ensefalopatisi 329, 358
Sıkıntılı solunum sendr., erişkinde 14, 449

- yenl doğan 5
Sıtma 149
Sialadenitis 180
Sialore 1139
Siatik ağrısı 1880
Sick sinus syndrome 220
Sideropenik disfaji 329, 358
Siderozis 43
Sifiliz, karaciğer 1357
Sigara 27
Silikozis 41
Silindirler 1393
Silver sendr. 1110
Simian crease 191
Singultus 215
Sinoatriyal blok 788, 817
- düğüm 716
Sinovyal membran 1815
Sinus arest 788
- aritmisi 787
- bradikardisi 787, 841
- düğümü 716
- duraklaması 788
- taşikardisi 785
Sinusal arrest 220
Sinüzit 154
Sinüzlt 103, 124, 154
Sirengomiyeli 249
Siroz ödemi 74
- , alkolik 1348
- , bilyer 204, 1348
- , karaciğer 1346
- , kardiak 72, 1341
Sistemik lupus: bak. Lupus
Sistemik skleroz 180
Sistin taşı 1502
Sistinüri 1473
Sistit 1505, 1560
Sistolik klik sendr. 620
- -üfürüm sendr. 649
Sistoüretrografi, voiding 1401
Sitomegalovirus inf. 1595
Sivrisinek 201
Siyanoz 58, 559
Sjögren sendr. 181, 1127, 1598
Sklerodaktili 544
Skleroderma 46, 180
Skorbüt 1766
Skrotum 1903
SLE: bak. Lupus
Sliding hernia 1228
Sol ant.fasikül bloku 833
- dal bloku 831
- post.fasikül bloku 836
Sola kayma 1713
Solukta fena koku 365
Solunum fonksiyonları 4
Solunum tipleri 13
Somatomedin C 1022
Sotos sendr. 1028
Spastik çocuk 326
- disfoni 329, 385
Spazmodik tortikollz 328
Spazmofili 335
Spirometri 6
Splenektomi 1615
Splenomegali 1611
- , iltihabi 1630
- , infiltratif 1630
- , konestif 1626, 1629
- , metabolik 1630
- , tropikal 1630
Splinter hemoraji 149
Spinal stenoz 1861
Spondilit, ankilozan 1850
Spondilodissit 1855
Spondiloz 1853
Sprue, çölyak 1008, 1299
- , tropikal 1300
Spur cells 1681
SSPE 329, 358
ST dekalajı 747
- segmenti 746
Stannozis 43
Status asthmaticus 21, 25
- epilepticus 343
Steak house syndrome 1145
Stereognozi 236
Sterkoral ülser 1303
Stetoskop 611
Stevens-Johnson sendr. 140, 1134
Stiff-Man syndrome 334
Still hast. 132,158, 1620
Stomatit, aftöz 1131
- , herpetik 1132
- , nekrotizan 1134
- , ülserativ 1131
- , üremik 1548
Strangulation 1174
Stridor 16
Stroke 264, 586
Struma ovarii 1050
Struvite 1502
Stuart-Power faktörü 1753
Stunning kalp 490
Stupor 260
Sturge-Weber sendr. 346
Su diürezi 1514
Subakut sklerozan panensefalit 329, 358
Subaraknoidal kanama 102, 266
Subdural ampiyem 306
- hematom 103,115, 269
Subendokardiyal infarktüs 876
Subepikardiyal infarktüs 876
Subfrenik abse 156, 1180
Subklavya çalma sendr. 572
Suçiçeği 133
Sudden death 218
Sudeck atrofisi 1879
Sulfhemoglobinemi 19, 62, 1695
Surdo-kardiyak sendr. 1662
Susuzluk testi 553
Süperior mezanterik arter sendr. 1162
Sürfaktan 5

Sürrenal görüntülemesi 1898
» yetersizliği 90
Sydenham koresi 324, 1835
Synkinesis 330

— Ş —

Şigelloz 1262
Şilomikronemi sendr. 956
Şilomikronlar 500, 592
Şilotoraks 425, 432
Şistosit 1679
Şişkinlik 1270
Şişmanlık 991
» android 994
» Cushingoid 995
» ekzojen 995
» ginoid 995
» hipotalamik 998
Şok 596

— T —

T dalgası 550
» » , juvenil 875
T hücreleri 1571, 1719
Tabes dorsalis 249
» » krizi 1183
Tahtakurusu 201
Taktil inatansiyon 236
Talamik ağrı 127
» kanama 265
Tam blok 826
Tambur çomağı parmağı 252
Target hücreleri 1653
Tarsal tunnel syndrome 241
Taş, böbrek 1500
» , kalsiyum 1500
» , ksantin 1503
» , mag.ammonyum fosfat 1502
» , mesane 1506
» , sistin 1502
» , üreter 1504
» , üretra 1506
» , ürik asid 1502
Taşiaritmi komplet 538
Taşikardi, çifte 842
» , ektopik 536, 842
» , kaotik atriyal 537
» , kavşak 537, 802
» , mültifokal atriyal 537
» , paroksismal 536
» , paroksismal atriyal 792
» , re-entran 536
» , resiprokal 803
» , sinüsal 785
» , supraventriküler 536
» , ventriküler 540, 809
Taşipne 14
Taussig-Bing sendr. 899
Tayanç-Reimann-Prasad sendr. 1652
TBG 966, 1038
Tekrar giriş 780, 794
Telanjiektazi, herediter 1126, 1765
Telarş 1108
Temaruz 349, 386
Tenaz 1752, 1753
Tenezm 1304
Tenisçi dirseği 1865
Tension headach 105, 110
Terleme 227
Testisler 1903
Tetani 333
Tetanus 334
Tetik parmak 1844, 1867
TFPI 1747, 1755
Thalassemia 1626, 1654, 1675, 1676
Theodore keratokonjonktiviti 1063
Thoracic outlet sendr. 243, 705
Thorel demeti 717
Thromboangiitis obliterans 64, 76, 700
Thrombophlebitis migrans 76, 1801
Thrush 1136
TIA 117
Tic douloureux 124
Tietze sendr. 470
Tifo 132, 143, 1286, 1342
Tifüs, endemi 136
» epidemik 136
Tikler 330, 1246
Tiklopidin 1779
Tilt testi 556
Timus 1717
Tinel belirtisi 240
Tinnitus 317
Tiraj 16
Tiroid adenomları 1057
» antikorları 1042
» büyümeleri 1034
» görüntülenmesi 1905
» karsinomaları 1057
» krizi 1046
» nodülü 1059
» skeni 1042
» ultrasonografisi 1043
» uyaran hormon 1036
Tiroidit, akut 1055
» , De Quervain 155, 1055
» , kronik 1056
» , subakut 155, 1055
Tiroksin 1035
» bağlayan globulin 1038
Tirotoksikoz 1007, 1040
» , iatrojenik 1049
Tirotropin 1036
Titreme 320
Titübasyon 323
TNF 1011
Todd paralizisi 339
Toksik adenom 1048
» şok sendr. 139
Toksoplazmoz 691, 1597
Tomografi 1886
Tonsillit 371
Tonsillolith 379

Toraks çıkısı sendromu 64
Torsade de pointes 220
Torsiyon spazmı 327
Tourette sendr. 330
Toxoplasma gondii 1597
TPA 1557
Trans hali 261
Transferrin 963, 1650
Transfüzyon reaksiyonları 1676
Transkobalamin 1656, 1735
Transmüral infarktüs 871
Transüda 423
Traube'nin çift sesi 645
Tremor 320
» , flapping 29
Trench mouth 1134
Trendelenburg testi 710
TRH 1036
Trifasiküler blok 828, 840
Trigeminism 808
Trigeminus nöraljisi 124
» nöropatisi 125
» zonası 126
Trigliseridler 951
Triiodotironin 1035
Triküspid atrezisi 61, 686, 901
» darlığı 685
» yetersizliği 670, 1341
Trişinoz 179, 471
Trombasteni 1780
Trombin 1751
» zamanı 1762
Tromboembolizm 1792
Trombofili 1745, 1892
Tromboflebit 65, 76, 162, 707, 1801, 1880
Tromboksan A_2 1751
Trombomodulin 1747, 1756
Trombosit 1749, 1768
Trombopoetin 1751
Trombositemi 1776
» , essansiyel 1623, 1776
» , hemorajik 1623
Trombositopeniler 1768
» , sekonder 1772
Trombositozlar 1776
Trombostenin 1752
Trombotik trombositopenik purpura 1462, 1792
Tromboz, 1745
» , arteryel 1805
» , derin ven 707, 1792
» , kavernöz sinüs 124
» , lateral sinüs 124
» , venöz 1792
Tromboza eğilim 1745, 1790
Trombus, beyaz 1790, 1805
» , kırmızı 1790
Tropikal enteropati-sprue 1300
Troponin 483
Trousseau sendr. 1801
Trunkus arteriyozus 899
TSH 1036
TTP 1774
Tubuler nekroz, akut 1531
Tubulus 1377
Tumor necrosis factor 1011
Turcot sendr. 1259
Turist ishali 1287
Turner sendr. 1025, 1118
Tuz kaybettiren nefrit 1520
Tuzluk T 752, 874
Tüberküloz 145
» , adenit 1592
» , akciğer 35, 398, 413
» , böbrek 1498
» , ileoçekal 1207
» , intestinal 1262, 1291
» , karaciğer 1357
» , mesane 1505
» , peritoneal 1367
» , pileflebit 1356
Tüberöz skleroz 1106
Tüketim koagülapatisi 1785
Tükürük artması 1139
» azalması 1140
» kanalı taşı 123
Tylosis 1143, 1151

— U —

U dalgası 752
Ulnar sinir sıkışması 240
Ultrason 1886
Unverricht-Lundborg sendr. 329
Upright-Lundborg sendr. 329
Upright-tilt testi 555
Uveoparotid fever 181
Uyku apnesi 224
Uykusuzluk 546
Uyumsuz ADH salgılanısı 402
Uyuşma 232
Uyuz 201

— Ü —

Üfürümler 622
Ülser, anastomoz 1199, 1247
» , peptik 1197
» , sterkoral 1303
» , stomal 1199
Üratüri 1482
Üre 1395
» azotu 1395
» klirens 1397
Üremi 95
» akciğer 1547
» kaşınması 205
» koma 285
» sendr., akut 1525
» » , kronik 1541
» stomatit 1548
Üreter obstrüksiyonu 1541
» papillomu 1505
» taşı 1504
Üretra darlığı 1559

- taşı 1506
- sendr. 1485

Üretrit 1506
Ürik asid taşı 1502
Üriner infeksiyon 1484
Ürobilinojenüri 1389
Ürobilinüri 1389
Ürografi 1400
Ürokinaz 1758
Ürolityaz 1190
Ürtiker 198

— V —

Vaginitis 1562
Valsalva manevrası 632
Vantilasyon 4
Vaquez hast. 186, 1621, 1696
Variola 135
Varis 709, 1880
Varisella 133
Vasküler bozukluklar 1765
- halka 17

Vaskülit 697
Vazoregülatör 1746
Ven basıncı 604
- hast. 706
- nabzı 602
- trombozu, derin 707

Vena renalis trombozu 1470
Venöz tromboembolizm 1792
- tromboz 1792
- üfürüm 630

Ventriküler ektopik vuru 804
- erken vuru 804
- [illegible]
- flatter 811
- fibril[illegible]lasyon
- septal defek 674
- taşikardi

Verdin ictte rus ; 13
Vertigolar 166 6
Vertigo, p o; zisy yon
Vesikoüret eral al re
Vestibüller nör ronik 03 48800*
Viporna 1298 3
Villöz adenom 1
Vinsent anjini 113
Virchow nodülü 1;
- triadı 179,

Vital kapasite 7
Vitiligo 1105
VLDL 501, 952
Vomitus niger 1268
Von Gierke hast. 1344
Von Graefe belirtisi 1062
Von Reclinghausen'in deri hast. 1101
- - 'in kemik hast. 937

Von Willebrand faktörü 1748
- - hast. 937

VSD 674
Vulva kaşınması 209
Vulvitis 1562
Vücut kitlesi indeksi 992
VWF 1748

Semptomdan teşhise

ÜNİV ium 203, 1101
1137, 1140

Y —

itılaşma 1773, 1785
3
IDF 1785
Yrlancık 138
Yorgunluk 96
Yüz felci, periferik 183
- -, santral 183

Yüzde ağrı 121
Yüzücü kaşınması 202

— Z —

Zayıflamalar 1005
Zellweger sendr. 1321
Zenker divertikülü 1144
Zırhlı kalp 1340
Zollinger-Ellison sendr. 1198, 1297
Zona 134, 475

— W —

Waldayer halkası 1576, 1717
Waldenström makroglobulinemisi 1589, 1624
Wallenberg sendr. 173, 238
Wandering pacemaker 813
Warfarin 1760
Waterhouse-Friderichsen sendr. 1786
Watermelon stomach 1253
Watson-Schwartz testi 1186
Wegener granülomatozu 443, 694, 1449
Weibel-Palade cisimleri 1748
Weil hast. 1326
Welt sendr. 1157
Wenckebach bloku 817, 821
- demeti 717

Werlhof hast. 1770
Werner sendr. 977
Wernicke ensefalopatisi 174
Wheezing 24, 34, 395
Whipple hast. 1009, 1300, 1849
Wickham çizgileri 197, 1135
Willebrand (bak. von W.)
Wilms' tümörü 1416
Wilson hast. 187, 322, 327, 1349
Wiskott-Aldrich sınıflaması 1583
Wolff-Chaikoff etkisi 1054
Wolff-Parkinson-White sendr. 221, 539, 848
Wolfram sendr. 977
Working Formulation sınıflaması 1583
Writer's cramp 328

— X —