

Uludağ İç Hastalıkları Kitabı

Cilt 2 - Semptomdan Tanıya



Editör: Prof. Dr. Alparslan ERSOY

Bursa Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi Yayınları

BURSA - 2022

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları

Uludağ İç Hastalıkları Kitabı

Cilt 2 – Semptomdan Tanıya

Editör: Prof. Dr. Alparslan Ersoy

Bursa – Ekim 2022

ISBN: 978-625-8258-04-2 (2.c)

978-625-8258-02-8 (Tk)

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Görükle Kampüsü 16059 Nilüfer/BURSA

Tel: 0 (224) 295 1037

E-posta: ichastalıkları@uludag.edu.tr

<http://dahiliye.uludag.edu.tr/>

UYARI: Tıbbi bilgiler sürekli olarak değişmekte ve yenilenmektedir. Okuyucularımızın her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirleme sorumluluğunun uygulamayı yapan hekime ait olduğunu bilmeleri gereklidir. Yayıncı ve editör bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya veya ekipmana ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınarak, klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarında değişiklikler yapılmasının gerekli olabileceği durumlar ile bilimsel değişimler olabileceği bilinmelidir.

Bu kitaptan kaynak göstermek kaydıyla alıntı yapılabilir.



"Beni Türk hekimlerine emanet ediniz."

Gazi Mustafa Kemal Atatürk

ÖN SÖZ

Hekimlik, insan sağlığı ile uğraştığı için kutsal bir meslektir ve hekimin bilgilerini sürekli güncellemesi gerekmektedir. Günümüzde tanı yöntemleri, görüntüleme teknikleri, cerrahi ve robotik müdahaleler, girişimsel işlemler, genetik ve moleküler alanlardaki bilgiler her geçen gün yenilenmekle birlikte, hastanın klinik değerlendirmesinde anamnez ve muayene hala en temel yaklaşımlar olarak kalmaya devam etmektedir. Hipokrat hekimliği döneminden beri “Hastalık yoktur, hasta vardır.” ilkesi doğrultusunda hastayı dinlemek ve yakınmalarını doğru yorumlamak önemlidir.

Hekimlik eğitiminin en önemli aşamalarından birisi, her sisteme ait çok sayıda semptomu öğrenmek ve doğru yorumlamaktır. Bir semptom bazen birden fazla hastalıkta görülebilir, yani belirli bir sisteme spesifik olmayabilir. Hastalığın özelliği olan semptom ve bulgular hiçbir zaman hastalar arasında aynı şekilde karşımıza çıkmamaktadır. Algoritmalarla hastalarda semptomlara yaklaşmamız daha kolay olmaktadır. Bu nedenle genellikle semptomların karakterini iyi sorgulamak ve ayırt edici tanı yapmak durumunda kalırız. Sonuçta hastanın farklı semptomlarını bir araya getirerek o semptomların hangi hastalığı işaret ettiğini ortaya koymamız gerekmektedir. Çoğunlukla fizik muayene bulguları ile birlikte farklı incelemeler yapmamız tanı koymamızı mümkün kılar. Bu kitapta iç hastalıklarında semptomdan tanıya nasıl gideceğimizi öğrenmeniz amaçlanmıştır.

İç Hastalıkları, hekim adayının kliniğe ilk adım attığı ve hastayla karşılaştığı bölümlerden birisidir. Mezuniyet sonrası hekimin iyi bir dahiliye bilgisine sahip olması, her branşta karşılaşacağı hasta ve hastalıklara daha iyi bir yaklaşım sergilemesine yardımcı olacaktır. Bu ders kitabı temel olarak 4. sınıfta öğrencilerimize teorik ve pratik uygulamalar sırasında öğrettiğimiz bilgileri kazandırmayı amaçlamıştır. Bu kitabın, başta tıp öğrencileri olmak üzere, araştırma görevlileri, aile hekimleri ve iç hastalıkları uzmanları için dahiliye alanında klasik ve güncel bilgileri birlikte sunan bir rehber kitap olarak hizmet edeceğini düşünüyorum. Pozitif bir bilim olan tıpta, geçmişte doğru kabul ettiğimiz bilgiler ve görüşler, günümüzde yanlış kabul edilebilir ve gelecekte de değişebilir. Bu nedenle bilgilerimizi sürekli yenilememiz, bilimsel gelişmeleri takip etmemiz gerekmektedir.

1975 yılında Bursa Uludağ Üniversitesinin kuruluşu ile hizmet vermeye başlayan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı bünyesindeki öğretim üyesi ve öğretim görevlisi meslektaşlarımla birlikte ilk kez kompakt bir ders kitabı oluşturmuş bulunuyoruz. Beni yetiştiren hocalarım ile birlikte bu kitabı yazmak benim için ayrı bir öneme sahiptir. Bu önemli bilimsel kitaba katkı sunan İç Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, Radyoloji, Tıbbi Farmakoloji, Biyokimya, Nükleer Tıp ve Tıbbi Genetik Ana Bilim Dallarını öğretim üyesi ve öğretim görevlisi meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Eşime, çocuklarıma ve aileme sonsuz şükranlarımla,

Prof. Dr. Alparslan Ersoy

Ekim 2022

Aramızdan Ayrılan Dahili Tıp Bilimleri Öğretim Üyelerinin Anısına, Saygıyla...



Prof. Dr. Ömer Fethi Tezok
(1915-1978)



Prof. Dr. Salih Toppare
(1929-1979)



Prof. Dr. Nedim Çobanoğlu
(1930-2015)



Prof. Dr. Nihat Özyardımcı
(1937-2018)



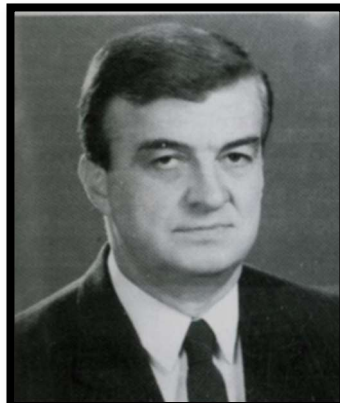
Prof. Dr. Osman Manavoğlu
(1949-2019)



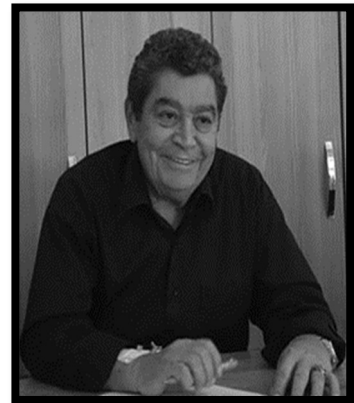
Prof. Dr. Feridun Gökırmak
(1930-2019)



Prof. Dr. Kaya Kılıçturgay
(1929-2020)



Prof. Dr. Aydoğan Öbek
(1932-2020)



Prof. Dr. Ercüment Ege
(1947-2021)

YAZARLAR

Prof. Dr. Alparslan ERSOY

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Kamil DİLEK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. M. Enver DOLAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Selim Giray NAK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Türkkkan EVRENSEL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Celaleddin DEMİRCAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı

Prof. Dr. Selim GÜREL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ediz DALKILIÇ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Özen ÖZ GÜL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Soner CANDER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Yavuz PEHLİVAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Erdem ÇUBUKÇU

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Abdülmecit YILDIZ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ayşegül ORUÇ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Adem DELİGÖNÜL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Belkıs Nihan COŞKUN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Tuba ERSAL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Fatih EREN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ahmet Bilgehan ŞAHİN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Dr. Ensar AYDEMİR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Coşkun ATEŞ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Seda SALI

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Selcan CESUR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Eyüp ÇOBAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Saide Elif GÜLLÜLÜ BOZ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Alper COŞKUN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

İÇİNDEKİLER

GENEL DAHİLİYE	325
29. BÖLÜM - ATEŞLİ HASTAYA YAKLAŞIM	326
30. BÖLÜM - NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ	338
31. BÖLÜM - İSTEMSİZ KİLO KAYBI OLAN HASTAYA YAKLAŞIM	344
NEFROLOJİ	353
32. BÖLÜM - BÖBREK HASTALIKLARINDA SEMPTOMLAR	354
33. BÖLÜM - İDRAR ANALİZİNDEKİ ANORMALİKLERE YAKLAŞIM	361
34. BÖLÜM - HEMATÜRİLİ HASTAYA YAKLAŞIM	366
35. BÖLÜM - PİYÜRİLİ HASTAYA YAKLAŞIM	371
36. BÖLÜM - PROTEİNÜRİLİ HASTAYA YAKLAŞIM	382
37. BÖLÜM - ÖDEMLİ HASTAYA YAKLAŞIM	389
38. BÖLÜM - İDRAR MİKTARINDA DEĞİŞİKLİK OLAN HASTAYA YAKLAŞIM	397
39. BÖLÜM - HİPERTANSİYONLU HASTAYA YAKLAŞIM	405
40. BÖLÜM - SODYUM METABOLİZMASI BOZUKLUKLARINA YAKLAŞIM	409
41. BÖLÜM - POTASYUM METABOLİZMASI BOZUKLUKLARINA YAKLAŞIM	415
42. BÖLÜM - RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ	423
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI	428
43. BÖLÜM - ENDOKRİN HASTALIKLARDA SEMPTOMLAR	429
44. BÖLÜM - POLİÜRİSİ OLAN HASTAYA YAKLAŞIM	448
45. BÖLÜM - OBEZ HASTAYA YAKLAŞIM	454
GASTROENTEROLOJİ	460
46. BÖLÜM - KARIN AĞRILI HASTAYA YAKLAŞIM	461
47. BÖLÜM - İKTERLİ HASTAYA YAKLAŞIM	467
48. BÖLÜM - ASSİTLİ HASTAYA YAKLAŞIM	477

TIBBİ ONKOLOJİ **492**

49. BÖLÜM - LENFADENOPATİLİ HASTAYA YAKLAŞIM 493
50. BÖLÜM - KAŞEKTİK HASTAYA YAKLAŞIM 502
51. BÖLÜM - MALİGN HASTALIKLARDA AĞRIYA YAKLAŞIM 507
52. BÖLÜM - KEMOTERAPİ PLANLANAN HASTAYA YAKLAŞIM 519

HEMATOLOJİ **525**

53. BÖLÜM - LÖKOPENİ VE LÖKOSİTOZLU HASTAYA YAKLAŞIM 526
54. BÖLÜM - PANSİTOPENİLİ HASTAYA YAKLAŞIM 537

ROMATOLOJİ **553**

55. BÖLÜM - ARTRİTLİ HASTAYA YAKLAŞIM 554
56. BÖLÜM - ROMATOLOJİDE BEL AĞRISI VE SPONDİLOARTRİT 561
57. BÖLÜM - ROMATOLOJİDE DÖKÜNTÜLÜ HASTAYA YAKLAŞIM 566

GENEL DAHİLİYE

29. BÖLÜM

ATEŞLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Celaleddin Demircan

VÜCUT ISISININ DÜZENLENMESİ (TERMOREGÜLASYON)

İnsan, çevre sıcaklığı değiştiği halde vücut iç (kor) sıcaklığı değişmeyen veya çok dar sınırlar içinde sabit kalan homeotermik bir yapıya sahiptir. Vücut sıcaklığı anterior hipotalamus preoptik (AH/PO) bölgede bulunan termoregülatuar merkez (TM) (ısı düzenleyici merkez) tarafından kontrol edilir. Vücut ısısının düzenlenmesinde hipotalamus, limbik sistem, retiküler formasyon, spinal kordlar ve sempatik ganglionlar bir düzen içerisinde çalışırlar. Merkezi ısı reseptörleri AH/PO bölgede (sıcağa duyarlı nöronlardan zengindir), posterior hipotalamus (PH) (soğuğa duyarlı nöronlardan zengindir) ve derin dokularda (iç organlar ve spinal kord), periferik ısı reseptörleri ise kaslarda ve deride (dermiste sıcak ve soğuk reseptörleri) bulunur. Periferik ısı reseptörlerinden gelen uyarılar spinotalamik yolla retiküler formasyona, oradan da AH/PO bölgesine ulaşırlar. TM, merkezi ve periferik ısı reseptörlerinden gelen bu uyarıları birleştirir, ısı ayar noktasını yeni değere ayarlar ve buna göre ısı üretimini artırıcı veya azaltıcı yönde faaliyetleri başlatır. AH/PO bölgede bulunan sıcağa duyarlı nöronların uyarılması ile vücut sıcaklığını düşürme faaliyetleri olarak deride vazodilatasyon, terleme, solunum sayısında artış ve kimyasal termogenezin inhibisyonu ortaya çıkar. PH'taki mamiller cisimcikler civarında ve dorsomedial bölgede bulunan soğuğa duyarlı nöronların uyarılması ile de vücut sıcaklığını yükseltici faaliyetler olarak deride vazokonstriksiyon, piloereksiyon, titreme, istemli kas hareketlerinde artma, sempatik tonusun (katekolamin salgılanmasının) artması ve tiroksin salgılanmasının artması ortaya çıkar. TM, AH'tan gelen sinyallerle inhibe olurken deride bulunan ve sayıları sıcak reseptörlerine göre 10 kat daha fazla olan soğuk reseptörlerinden gelen sinyallerle aktive olur.

• Isı üretim (termojenesis) yolları

- Bazal metabolizmada rolü olan temel metabolik olaylar sırasında sürekli ısı üretimi olmaktadır.
- Besinlerin sindirimi sırasında özgül dinamik etkiyle ısı üretilir (besinlerin termik etkisi).
- Kas aktivitesi (kasılma ve titreme dahil) sonucu oluşan kimyasal reaksiyonlar sırasında ısı üretilir. Vücutta en büyük ısı üretim kaynağıdır. İstirahat halinde ısı üretiminin %50'si kas aktivitesiyle olurken hareket halinde ısı üretiminin %80-90'ı bu yolla olmaktadır.
- Sempatik aktivasyon (katekolaminlerin salgılanması) hızlı, fakat kısa süreli ısı üretim artışı yapar.
- Tiroksin etkisiyle oluşan metabolik aktivitedeki artış daha yavaş başlayan fakat daha uzun süreli ısı üretim artışına yol açar.
- Çevre sıcaklığının yükselmesi hücredeki metabolik reaksiyonların hızını artırarak ısı üretimini artırır.

• Isı kaybı (termolizis) yolları

– **Kondüksiyon (iletim):** Birbiri ile temas halinde bulunan sıcaklıkları farklı 2 nesne arasındaki ısı değişimidir. Yani ısının vücudun temas ettiği daha düşük sıcaklıktaki diğer bir yüzeye direkt taşınmasıdır. Total ısı kaybının %3'ü bu yolla olur.

– **Konveksiyon (taşıma):** Vücuttan çevresindeki havaya olan ısı kaybıdır. Normal koşullarda total ısı kaybının %15'i bu yolla olur. Ancak hava akımının arttığı ve rüzgârlı ortamlarda bu yolla ısı kaybı artar.

– **Radyasyon (ışınım):** Birbiri ile temas etmeyen sıcaklıkları farklı 2 nesne arasındaki ısı değişimidir. Sıcaklığı yüksek olan nesneden sıcaklığı düşük olan nesneye elektromanyetik yayılma ile ısının iletilmesidir. Total ısı kaybının %60'ı bu yolla olur. Normal oda sıcaklığında ısı kaybının en önemli yoludur.

– **Evaporasyon (buharlaştırma):** Terleme ile deriden, solunum ile ağız ve üst solunum yolları muköz membranlarından suyun buharlaşması yoluyla ısı kaybıdır. 1 g suyun buharlaşması ile yaklaşık 0.6 kcal ısı kaybolur. Buharlaştırma yoluyla olan bu hissedilmeyen sıvı kaybı günde 600-1.200 mL'dir. Oda sıcaklığında total ısı kaybının %22'si bu yolla olur. Çevre sıcaklığı vücut sıcaklığından (VS) yüksekse buharlaştırma ısı kaybetmenin en önemli yoludur.

– **Ürinyasyon ve defekasyon:** Total ısı kaybının ancak %1'i bu yolla olur. İhmal edilebilir bir ısı kaybı yoludur.

Soğuk bir ortamda oturan bir kişi oturduğu sandalyeye kondüksiyon yoluyla, çevresindeki havaya konveksiyon yoluyla, aynı ortamdaki direkt temas etmediği soğuk nesnelere radyasyon yoluyla ve ortamın sıcaklığına göre değişen oranda evaporasyon yoluyla ısı kaybeder.

VÜCUT SICAKLIĞI ÖLÇÜMÜ

Vücut sıcaklığı (VS) ölçümü merkezi veya periferik yöntemlerle yapılabilir.

• **Merkezi sıcaklık ölçümü;** pulmoner arter, mesane veya distal özofagusu yerleştirilen kateter/prop aracılığıyla veya rektal bölgeden yapılabilir.

• **Periferik sıcaklık ölçümü** ise; aksiller bölge, oral, deri, timpanik membran, temporal arter bölgesinden veya temassız olarak yapılabilir.

Merkezi sıcaklık ölçümü vücut iç sıcaklığını daha doğru gösterir, ancak yoğun bakım hastaları veya çocuk hastalar dışında kullanımları pratik değildir. Bu nedenle hastane ve evde vücut sıcaklığı ölçümlerinde periferik yöntemler çok daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

VS ölçümü; en sık olarak aksiller, oral, rektal, timpanik ve temporal arter bölgelerinden yapılır. Vücut iç sıcaklığını en doğru gösteren pulmoner arter sıcaklığıdır. Bu sıcaklık oral ölçüme göre 0.4 °C yüksek, rektal ölçüme göre 0.2 °C düşük, aksiller ölçüme göre ise 1 °C daha yüksektir. Bu bölgeler içinde iç sıcaklığa en yakın sıcaklık rektal yolla ölçümdür. Kullanım pratikliği açısından günümüzde hastanelerde yaygın olarak temporal arter bölgesi ve timpanik membran ölçümleri kullanılmaktadır. Her 2 ölçüm de rektal yolla sıcaklık ölçümüne yakın değer verirler.

• **Normal vücut sıcaklığı:** İnsanda iç (kor) sıcaklık ve yüzeysel sıcaklık olmak üzere 2 tür VS söz konusudur.

– **Vücut iç sıcaklığı** (core temperature): vücudun derin dokularının (göğüs boşluğu, karın boşluğu, pelvis boşluğu, kalp, vb.) ısısıdır. Bu ısı hipotalamusun ısı düzenleyici işlevi sayesinde dar sınırlar içinde sabittir. Hipotalamusun ısı ayar noktası: 37.1 °C'dir. Normal koşullarda ±0.6-

1 °C'den fazla sapma göstermez. Nitekim bir kişi kuru havada çıplak olarak 12.5 °C gibi düşük ve 55 °C kadar yüksek bir çevre ısısına rağmen iç ısısı hemen hemen sabit kalarak dayanabilmektedir.

– **Yüzeysel sıcaklık** (surface temperature): vücudun yüzeyinde ölçülen sıcaklıktır ve çevre sıcaklığına bağlı olarak düşer ya da yükselir. Örneğin; çevre sıcaklığı 23 °C olan bir ortamda vücudun değişik yerlerinden ölçülen yüzeysel sıcaklık; ayaklarda 25 °C, ellerde 29 °C, gövdede 33 °C, başta 34 °C iken çevre sıcaklığı 34 °C'ye yükseldiğinde ayaklar-eller-gövde ve baş yüzeysel sıcaklık ölçümleri 33-34 °C'ye yükselmektedir.

İnsanda normal VS, termometre ile ölçümün yapıldığı yere göre değişir. Mackowiak ve arkadaşlarının 18-40 yaş arası bireylerde oral yoldan ölçümle yaptıkları bir çalışmada, normal VS; ortalama 36.8±0.4 °C olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada maksimum VS sabah 06:00'da: 37.2 °C ve 16:00'da 37.7 °C bulunmuştur. Rektal yoldan ölçümler oral yoldan ölçüme göre 0.6 °C daha yüksekti. Obermeyer ve arkadaşlarının yaptıkları 35.488 hastayı (ortalama yaş 52.9, %64'ü kadın) içeren oral yoldan 243.506 ölçümün yapıldığı bir çalışmada; ortalama VS: 36.6 °C olarak bildirilmiştir.

Genel olarak, normal VS; aksiller bölge ölçümlerinde 36.5 °C, oral yoldan ölçümlerde 37 °C ve rektal yoldan ölçümlerde 37.5 °C olarak kabul edilir. Rektal yoldan ölçümlerde VS, oral yoldan ölçüme göre ortalama 0.5 °C, aksiller bölge ölçümlerine göre 1 °C, oral yoldan ölçümler de aksiller bölge ölçümlerine göre 0.5 °C daha yüksek kabul edilir.

VS sabah saatlerinde (06:00) en düşük, gün boyu yapılan kas egzersizleri ile artarak akşam saatlerinde (16:00-18:00) en yüksek ölçülür. Genel olarak akşam saatlerinde VS, sabah saatlerine göre 0.5 °C daha yüksek ölçülür. Yine kadınlarda menstrüel siklusun ovulasyon ve luteal faz dönemlerinde VS, foliküler faza göre 0.5-0.6 °C daha yüksek ölçülür. Genç kadınlarda menstrüel siklusun 2. yarısında VS bazen 38 °C'ye ulaşabilir (habituel ateş).

TANIMLAR

• **Ateş** (febris) (fever) (pyrexia): VS'nin normalin üzerine çıkması ateş olarak tanımlanır. Genel olarak aksiller bölge ölçümlerinde ≥ 37.3 °C, oral yoldan ölçümlerde ≥ 37.8 °C ve diğer ölçümlerde (rektal, timpanik, temporal arter bölgesi) ise ≥ 38 °C ateş olarak kabul edilmektedir.

• **Hiperpireksi**: Genel olarak VS'nin ≥ 41.1 °C üstünde olduğu çok yüksek ateş durumu olup hızla düşürülmesi gerekir. VS, ısı ayar noktasındaki (set point) artışa bağlı olarak yükselmiştir. Hiperpireksi gelişiminde, ciddi enfeksiyonlar veya enfeksiyon ateşi ile birlikte VS'nı yükselten başka mekanizma ve etkenlerin de rolü olabilir.

• **Hipertermi**: Isı düzenleyici mekanizmalarının yetersizliğine bağlı olarak ısı yapımının aşırı artmasının veya ısı kaybının azalmasının homeostatik mekanizmalara üstün gelmesi sonucu, hipotalamustaki ısı ayar noktası normal sınırlar içinde olmasına rağmen VS'nin aşırı yükselmesidir. Bazı hipertermi olgularında VS: 44 °C'ye kadar yükselebilir. Hipertermi pirojenik sitokinlerle alakasızdır, diğer akut faz yanıtları yoktur, üşüme-titreme görülmez, cilt sıcak, ama kurudur ve antipiretikler etkisizdir. Hipertermi yapan başlıca nedenler; aşırı egzersiz, sıcak çarpması, tiroid fırtınası, şiddetli feokromositoma krizleri, hipotalamik ateş, malign hipertermi ve nöroleptik malign sendromdur.

• **Hipotermi**: VS'nin düşmesi ve oral yoldan ölçümde ≤ 35 °C olmasıdır. Ancak bazı kaynaklarda soğuk çevre maruziyeti dışındaki birçok klinik durumda < 36 °C VS, hipotermi

olarak kabul edilmektedir. Genel olarak 32-35 °C arası VS; hafif hipotermi, 28-32 °C arası orta derecede hipotermi ve <28 °C ise şiddetli hipotermi olarak tanımlanmaktadır. Hipotermi ısı üretim yetersizliğine veya ısı kaybının artmasına bağlı olarak oluşur. Uzun süre aşırı soğuğa maruz kalma, uzun süre hareketsiz kalma, kan dolaşımının bozulması, hipotalamusta TM'nin hasar görmesi, bazı hastalıklarda (hipoglisemi, hipotiroidi, panhipopituitarizm, adrenal yetmezlik, sepsis, serebrovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar), bazı ilaçlar (genel anestezipler, nöroleptikler) ve aşırı alkol kullanımı sonucu VS düşebilir. Kısa süreli olursa vücut bu duruma dayanabilir ancak uzun süreli olursa iç organların (kalp, beyin, akciğer) sıcaklığı 35 °C'nin altına düşer ve hipotermi belirtileri ortaya çıkar. İç sıcaklık 25 °C'nin altına düştüğünde kalp durur ve ölüm gerçekleşebilir.

- **Nedeni bilinmeyen ateş:** Bu konu ayrı bir başlık olarak anlatılacaktır.

ATEŞ PATOJENEZİ

Ateş patojenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte ateşin pirojen sitokinlerin tetiklemesiyle gelişen bir olay olduğu kabul edilir. Ateş oluşturan maddelere pirojen denir. Pirojenler ekzojen veya endojen olarak 2 grupta incelenirler (Tablo 1).

- **Ekzojen pirojenler:** Vücudumuzdaki çekirdekli hücrelerden (makrofajlar, monositler, lenfositler vb.) pirojenik sitokinlerin salgılanmasına yol açan maddelerdir. Ekzojen pirojenlerin çoğu mikroorganizmalar (bakteriler, virüsler, funguslar), onların ürünleri ve toksinleridir. Örneğin; gram-pozitif bakterilerin lipopolisakarit yapıdaki endotoksinleri, *Stafilococcus aureus* enterotoksini, toksik şok sendromu toksini, *Streptococcus pyogenes* eritrojenik toksini, kapsül polisakaritleri vb.
- **Endojen pirojenler:** Pirojenik sitokinler de denir. İmmün, inflamatuvar ve hematopoietik süreçlerde rolü olan, başlıca makrofaj, monosit ve lenfositlerden salgılanan hormon benzeri polipeptidlerdir. İnterlökin-1 α (IL-1 α) ve IL-1 β bilinen en güçlü pirojenik sitokinlerdir. Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), IL-6 ve İnterferon- α (INF- α) ve INF- β gibi çok sayıda sitokinin pirojenik etkinliği vardır.

Tablo 1. Ekzojen ve endojen pirojenler

Ekzojen pirojenler	Endojen pirojenler (pirojenik sitokinler)
- Virüsler (influenza, CMV, EBV)	- IL-1 α , IL- β
- Bakteriler	- TNF- α , TNF- β
- Fungal antijenler	- IL-6
- Peptidoglikan	- INF- α , INF- β , INF- γ
- Endotoksin	- IL-11
- Enterotoksinler (<i>S. aureus</i> enterotoksin A, B, C, D, E)	- LIF (Leukemia inhibitory factor)
- Toksik şok sendromu toksinleri	- CNTF (Ciliary neurotropic factor)
- Eritrojenik toksin	- Oncostatin M
- Kapsül polisakaritleri	- Cardiotropin-1
- Tüberkülin	
- Antijen antikor kompleksleri	
- Pirojenik steroidler (etiokolanolon, safra tuzları)	

Ateş patojenezinde, çoğu enfeksiyöz, ayrıca inflamasyon, travma ve antijen-antikor kompleksleri gibi nonenfeksiyöz kaynaklı ekzojen pirojenlerin etkisiyle vücudumuzda başlıca

makrofajlar, monositler ve lenfositlerden salgılanan endojen pirojenler önemli rol oynamaktadır. Pirojenik sitokinler, AH/PO alanına gelirler, 3. ventrikülün anteroventral ucunda lokalize özelleşmiş bir damar ağına sahip olan “Organum Vasculosum Lamina Terminalis (OVLT)” alanındaki perivasküler fagositlere etki ederler ve prostaglandin E2 (PGE2) sentezini artırır. Bu sentez sadece beyinde olmaz. Aynı zamanda ekzojen pirojenlere cevap olarak başta karaciğerdeki kupffer hücreleri olmak üzere tüm makrofajlarda gerçekleşir. PGE2 ateş oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. PGE2 ateşin proksimal mediatörüdür. AH/PO alandaki termoregülatör nöronlarda etkisini gösteren güçlü hipertermik ajandır. Bu yüzden siklooksijenaz (COX) inhibitörleri PGE2 sentezini durdurur ve ateşin oluşmasını inhibe ederler. PGE2'nin majör kaynağı beyindeki endotelial hücrelerdir. Ateş oluşumunda beyinde major bir rol COX-2'ye aittir. Endojen ve ekzojen pirojenler COX-2'yi aktive ederler. PGE2, AH/PO alanına etki ederek TM'in ısı ayar noktasını daha yüksek olan yeni değere ayarlamasını sağlar. Nöronal yol ile bu bilgiler periferik aktarılır ve VS'nı yükseltici (ısı üretimini artırıcı, ısı kaybını azaltıcı) mekanizmalar faaliyete geçer ve VS artmaya başlar, böylece ateş oluşur. Kasların kasılması, titremesi ile ısı üretimi artırılırken, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile oluşan vazokonstriksiyon ısı kaybını azaltır. Böylece VI artışı hipotalamus tarafından ayarlanan yeni değere ulaşana kadar devam eder. Son zamanlarda makrofaj inflamatuvar protein-1 (MIP-1) adı verilen bir endojen pirojenin etkisini PGE2 dışındaki bir yol ile göstererek doğrudan termosensitif ve pirojen sensitif nöronları etkilediği bildirilmiştir.

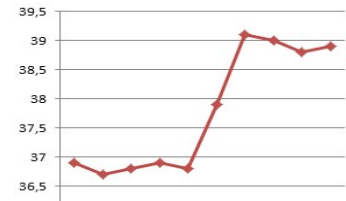
ATEŞ TIPLERİ

Burada ateşin başlangıç-sonlanış özellikleri ve klasik ateş seyirleri anlatılacaktır.

• Ateşin başlangıç özellikleri

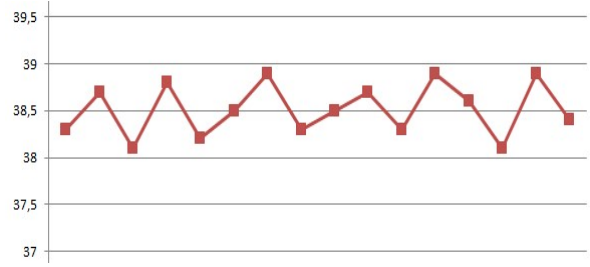
Ateş başlangıcı 2 farklı şekilde olabilir.

– Ateş, şiddetli titreme ile hızlı bir şekilde yükselir. Örneğin; malarya, pnömoni, akut tonsillit, akut piyelonefrit, tifüs vb.

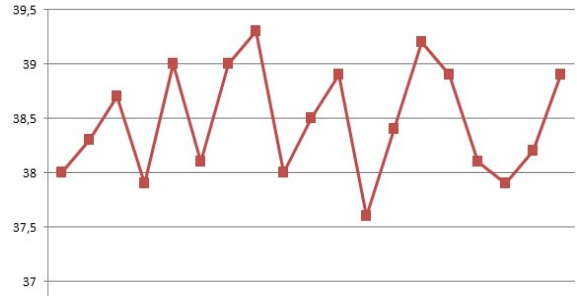


Başlıca klasik ateş tipleri şunlardır:

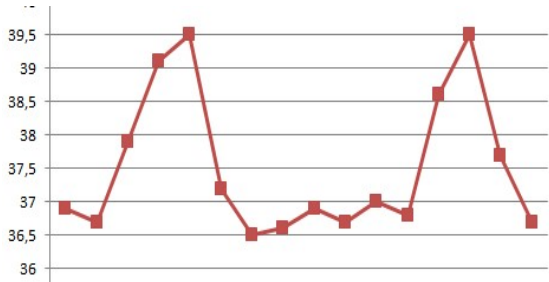
– **Devamlı ateş (febris continua) (sustained fever) (kontinü ateş):** Ateş genel olarak 38 °C'nin üstündedir ve sabah-akşam sıcaklık farkı 1 °C'den azdır. Örneğin; pnömokoksik pnömoni, tifo, paratifo, tifüs, enfektif endokardit, tularemi, psittakoz, kızıl vb.



– **Bacaklı ateş (febris remittent) (remittan ateş):** Ateş genel olarak 38 °C'nin üstündedir, sabah-akşam sıcaklık farkı 1 °C'den fazladır, ancak en düşük düzeyinde bile normale inmez. Örneğin; tüberküloz, kızamık, lejyoner hastalığı, mikoplazma pnömonisi, falsiparum malarya vb.



– **Aralıklı ateş (febris intermittent) (intermittan ateş):** Ateş genel olarak 38 °C'nin üstündedir, seyrek olarak normale iner ve sabah-akşam sıcaklık farkı 1 °C'den fazladır. Örneğin; malarya, tüberküloz, mikoplazma pnömonisi, bronkopnömoni, akut romatizmal ateş, lejyoner hastalığı vb.

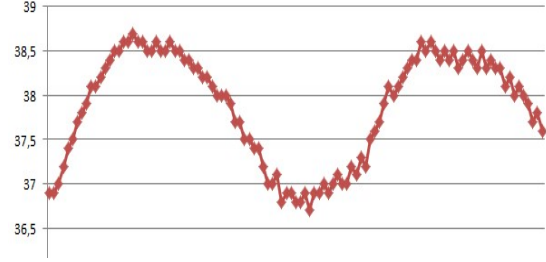


○ **Hektik (septik) ateş:** İntermittan ateşteki sirkadyen ritmin aşırı abartılı olmasıdır. VS'nin günlük birkaç °C birden yükselmesi söz konusudur. İntermittan ve hektik ateşe en tipik örnek malaryadır. Hektik ateş günlük olarak seyrederse 'quotidian' ateş, günde 2 pik yaparsa 'double quotidian' ateş denir. Günde 2 pik yapan ateş; Kala-azar, Still hastalığı, miliyer tüberküloz, sağ yan gonokok endokarditi gibi hastalıklarda gözlenebilir.

– **Tekrarlayıcı ateş (relapsing fever) (febris rekürrens) (rekürren ateş) (Hummayı racia):** Ateş, üşüme-titre ile hızlı bir şekilde yükselir. 3-5 gün yüksek seyrettikten sonra bol terleme ile hızlı bir şekilde düşer. Birkaç gün VS normal seyrettikten sonra yeniden nöbetler şeklinde hızlı ateş yükselmesi olur. Buna en tipik örnek Borrelia enfeksiyonlarıdır. Bruselloz, sarı humma, fare ısırığı hastalığında da gözlenebilir.

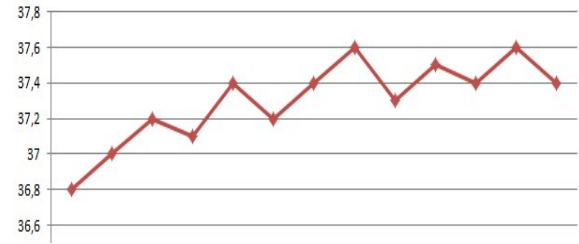


– **Dalgalı ateş (febris undulans) (ondülan ateş):** Ateş günden güne artarak yavaş bir şekilde yükselir, birkaç gün yüksek kaldıktan sonra yavaş bir şekilde düşer. VS, birkaç gün normal seyreder, sonra yeniden yavaş bir şekilde yükselir. 4-6 günde pik yapar. Bu dalgalanma birkaç hafta sürebilir. En tipik örneği brusellozdur.



○ **Pel-Ebstein ateşi:** Hodgkin hastalığında görülen bir ondülan ateş tipi versiyonudur. 1-2 hafta süren ateşli dönemler arasında 5-7 gün süren ateşsiz dönemler vardır.

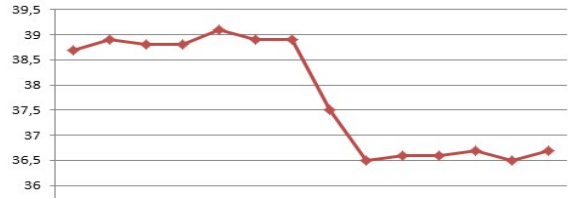
– **Subfebril ateş:** Oral yoldan ölçümde VS'nin 37-37.7 °C arası olmasıdır. Klinik pratikte genellikle hastanın kendine özgü normal VS düzeyinin biraz daha üstünde, ancak klasik ateş tanımlamasının altındaki değerler için kullanılır. Örneğin; tüberküloz, fokal enfeksiyonlar, maligniteler vb.



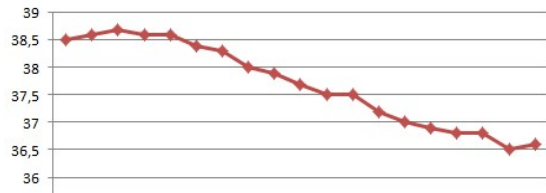
● **Ateşin sonlanış özellikleri**

Ateşe neden olan hastalığın düzelmesi ile birlikte ateş düşer ve VS normale döner. Ateşin sonlanışı 2 farklı şekilde olabilir.

– **Kriz şeklinde düşme:** Ateş, bol terlemeyle birlikte birkaç saat (6-24 sa.) içinde hızlı bir şekilde düşer. Örneğin; malarya, pnömoni vb.



– **Lizis şeklinde düşme:** Ateş, hergün biraz azalarak birkaç gün içinde yavaş bir şekilde düşer. Örneğin; tifo, bronkopnömoni vb.



ATEŞİN YARARLARI

Ateşin organizmaya yararlı olduğu kabul edilir. Herhangi bir zararlı etkene karşı organizmanın immün savunma mekanizmalarının harekete geçtiğini bir gösteren bir akut faz yanıtıdır. Ateşin başlıca yararları şunlardır:

- İmmün sistemi aktive eder. T ve B hücre yanıtı, immünglobulin (Ig) yapımı, IFN üretimi, antikor üretimi artar. Polimorfonükleer lökositlerin bakterisidal aktivitesi, kemotaksis ve fagositozu artırır.
- Özellikle 38 °C üzeri VS'nda mikroorganizmaların (örneğin; *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoea*, *Bacillus anthracis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma leprosus* vb.) Proliferasyonunu yavaşlatır.
- Plazmadaki demir, çinko ve bakır miktarını azaltır. Böylece mikroorganizmaları ihtiyacı olan maddeler azalmış olur.

- Enfekte hücrelerin lizozomal yıkımına ve hücre destrüksiyonuna neden olur.

ATEŞİN ZARARLARI

Ateşin bu yararları yanısıra organizmada bir bedeli vardır. Ateşin başlıca zararları şunlardır:

- Taşikardi yapar, kalp debisini, oksijen ve kalori ihtiyacını artırır. VS'nde 1 °C'lik bir artış kalp atım sayısında 10-20/dak., solunum sayısında 2-4/dak. artışa neden olabilir. Ekstrasistoller oluşabilir. Kalp yetmezliği ve kronik anemiye olumsuz etkiler.
- Yüksek ateş 6 ay-5 yaş arası çocuklarda febril konvülsiyonlara yol açabilir.
- Mental değişikliklere yol açabilir. Ateş >41 °C olduğunda nöronlarda harabiyet, >43 °C olduğunda hücre proteinlerinde koagülasyon, koma ve ölüme neden olabilir.
- Böbrek fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir, proteinüri, hyalin kristalüri, kreatininüri gelişebilir.
- Gastrointestinal sistemde sekresyon ve absorpsiyon bozukluklarına neden olabilir.

ATEŞ-NABIZ UYUMSUZLUĞU (DİSKORDANS)

Kalp atım sayısı ateşle doğru orantılı olarak artar. Özellikle 38 °C üzerinde her 1 °C VS artışında kalp atım sayısının 10-20/dak. arttığı taşikardi beklenir. Eğer kalp atım sayısı ateşle beklenenden daha fazla olursa buna rölatif taşikardi, ateşle beklenen artış olmazsa buna rölatif bradikardi denir. Ateşli hastalarda ateş-nabız uyumsuzluğunun varlığı ayırıcı tanı açısından bir ipucu verebilir. Ateş-nabız uyumsuzluğu yapan nedenler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Ateş-nabız uyumsuzluğu yapan nedenler

Rölatif bradikardi yapan nedenler	
Enfeksiyonlar	- Pulmoner: Lejyoner hastalığı, psittakozis, mikoplazma pnömonisi, miliyer tüberküloz - Ekstrapulmoner: tifo, paratifo, tifüs, yersinyoz, bruselloz, leptospiroz, kabakulak, Kayalık dağlar ateşi, tularemi, sarı humma
Cushing yanıtı	- Kafa içi basınç artışı sendromu (hipertansiyon, ateş, bradikardi ve düzensiz solunum görülebilir)
Kardiyak nedenler	- AV iletiyi değiştiren kardiyak ilaç (β-bloker, diltiazem, verapamil vb.) kullanımı - İleti sistemini tutan özgül enfeksiyonlar: kalp kapak halkası apsisi + enfektif endokardit, Lyme hastalığı, difteri, Chagas hastalığı, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, influenza
İlaç ateşi	
Simülasyon ateşi (hileli ateş)	
Rölatif taşikardi yapan nedenler	
Enfeksiyon hastalıkları	- Klostridyal miyonekroz (gazlı gangren)
Yanlış olarak düşük ısı kayıtları	- Taşipnede vücut ısısının ağızdan ölçümü, astım akut atak, diyabetik ketoasidoz
Akut disotonomi ile enfeksiyon birlikteliği	- Guillain-Barre sendromu, akut idiyopatik disotonomi, botulizm, tetanoz, nöroleptik malign sendrom
Pulmoner hastalıklar	- Hipokseminin olduğu pnömoni
Kardiyovasküler hastalıklar	- Kardiyak enfeksiyonlar (perikardit, miyokardit, enfektif endokardit) - Kalp yetmezliğini, kalp tamponadını artıran, eşlik eden enfeksiyonlar - Septik şokta oluşan hipotansiyonu kompanse etmeye çalışan taşikardi

ATEŞLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Ateşi olan bir hastada mutlaka nedenini araştırmak gerekir. En sık neden enfeksiyonlar olmakla beraber ateşin çok sayıda nedeni vardır. Ateş nedenleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Ateş nedenleri

Hastalıklar	Nedenler
Enfeksiyon hastalıkları	-Etkene göre: bakteriyel, viral, fungal, paraziter, riketsiyal, klamidyal enfeksiyonlar vb. - Lokalizasyona göre: üst ve alt solunum yolları, kardiyovasküler, gastrointestinal, hepatobilier, genitoüriner, lokomotor, sinir sistemi, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
Maligniteler	- Hematopoitik sistem tümörleri: Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, lösemiler - Solid tümörler: renal hücreli, hepatoselüler, kolon, pankreas kanserleri, sarkomlar - Benign tümörler: atriyal miksona, renal anjiyomiyolipom
Kollajen doku hastalıkları, vaskülitler, otoimmün hastalıklar	- Erişkinin Still hastalığı, temporal arterit, polimiyaljiya romatika, sistemik lupus eritematozus, periarteritis nodosa, hipersensitivite vaskülit, Wegener granülomatozus, akut romatizmal ateş, ailevi Akdeniz ateşi
İnflamatuvar hastalıklar	- İnflamatuvar barsak hastalıkları, granülomatöz hepatit, sarkoidoz
Doku hasarı oluşturan hastalıklar	- Pulmoner enfarktüs, serebral enfarktüs, lokal nekroz, rabdomiyolizis, tromboflebit
Akut metabolik yetmezlikler	- Addison krizi, tirotoksik kriz, feokromositoma krizi
İlaç ateşi	- Hipersensitivite reaksiyonu: antikonvülzanlar (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital), antibiyotikler (minosiklin, nitrofurantoin, piperasillin), allopürinol, heparin - İdiyosenkratik reaksiyon: süksinil kolin, halotan (malign hipertermi), haloperidol (nöroleptik malign sendrom), selektif serotonin gerilim inhibitörleri (serotonin sendromu) - Uygulama ile ilgili reaksiyon: amfoterisin-B, bleomisin - Farmakolojik etki: antineoplastikler (dabrafenib + trametinib), antibiyotikler (Jarisch-Herxheimer reaksiyonu) - Termoregülasyonu değiştirenler: levotiroksin, antikolinergikler (antihistaminikler, atropin, trisiklik antidepresanlar), kokain, amfetamin (sempatomimetik etki)
Postoperatif ateş	- Enfeksiyöz nedenler: pnömoni, apse, yara enfeksiyonu, bakteriyemi, peritonit, kateter enfeksiyonları, protez enfeksiyonları, osteomyelit, üriner sistem enfeksiyonları, sitomegalovirüs enfeksiyonları, transfüzyon ilişkili enfeksiyonlar - Nonenfeksiyöz nedenler: atelektazi (postoperatif ilk 24 saatte ortaya çıkan ateşin en sık nedenidir), dehidratasyon, ilaç ateşi, transfüzyon reaksiyonu, pulmoner emboli, adrenal yetmezlik, tromboflebit, pankreatit, anesteziye bağlı ateş
Yabancı proteinlerin alınması	- Aşı, serum
Diğer	- Dehidratasyon ateşi, simülasyon ateşi

Ateşli hastada ayırıcı tanı için iyi bir anamnez alınmalı, dikkatli bir fizik muayene yapılmalı ve uygun laboratuvar tetkikleri istenmelidir.

Anamnezde; ateşin derecesi, süresi, başlama ve seyir özellikleri, eşlik eden semptomlar, komorbid hastalıklar, invaziv girişim öyküsü, immün süpresyon durumu, ilaç öyküsü

sorgulanmalıdır. Enfeksiyon odaklarına yönelik olarak baş ağrısı (sinüzit, menenjit, ensefalit), kulak ağrısı, kulak akıntısı (otitis medya), boğaz ağrısı, yutma güçlüğü (tonsillit, farenjit), geniz akıntısı (sinüzit), ses kısıklığı (larenjit), öksürük, balgam (bronşit, pnömoni, tüberküloz), yan ağrısı (plörit), kusma, ishal (gastroenterit), dizüri (sistit), vajinal akıntı (vajinit), eklem ağrısı, şişlik, kızarıklık (artrit) gibi semptomlar sorgulanmalıdır. Bunun yanısıra nonenfeksiyöz nedenlere de yönelik kilo kaybı, gece terlemeleri, kas-iskelet sistemiyle veya etkilenen organ ve sistemlerle ilişkili semptomlar sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede; enfeksiyon odaklarına yönelik olarak ense sertliği (menenjit), sinüs hassasiyeti, postnazal akıntı (sinüzit), farenkste hiperemi (farenjit), tonsillerde hiperemi, hipertrofi (tonsillit), sibilan-sonor ronküslerin duyulması (KOAHA/astım akut atak), lomber hassasiyet (piyelonefrit), sağ üst kadran hassasiyeti (akut kolesistit), eklemde eritem, ödem, hassasiyet (artrit), deride bir dermatom sahasında veziküller (zona) gibi bulgular ve nonenfeksiyöz nedenlere yönelik organ ve sistemlere ait özgül muayene bulgularına dikkat edilmelidir.

Laboratuvar tetkikleri olarak tam kan sayımı (lökositöz, nötrofil), periferik yayma (sola kayma, toksik granülasyon), tam idrar tetkiki (lökositüri, lökosit esteraz pozitifliği), akut faz reaktanları (C-reaktif protein, prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı), akciğer grafisi görülmeli, bunların yanısıra şüphelenilen odaklardan mikrobiyolojik kültürler yapılmalı, uygun serolojik tetkikler, gerekirse etkilenen organ ve sistemler açısından bilgisayarlı tomografi ve/veya magnetik rezonans görüntüleme tetkikleri ve ekokardiyografi (enfektif endokardit) istenmelidir.

Ateş, enfeksiyonun en önemli belirtisi olmakla beraber her enfeksiyon hastalığında ateş görülmeyebilir. Ateşin nedeninin enfeksiyöz olduğunu düşündüren başlıca belirtiler Tablo 4'de özetlenmiştir. Ancak immün yetmezlikli hastalarda, kronik alkoliklerde, kronik böbrek hastalığında ve yaşlılarda ateş yanıtının düşük olduğunu unutmamak gerekir. Yine VS'nin 40 °C ve üzerine çıktığı hastalarda ateş, tanısız girişimler yapıldıktan sonra hızla düşürülmelidir. Bu hastalarda hiperpireksi ile hipertermi ayrımını yapmak gerekir. Çünkü tedavileri farklıdır. Hiperpireksili hastalarda antipiretikler ile ateş düşürülebilirken hipertermide antipiretikler etkisizdir, nedene yönelik tedavi yapılmalıdır. Örneğin; tiroid fırtınası veya feokromositoma krizinde primer hastalığın tedavisi yapılmalıdır. Malign hipertermi tedavisinde direkt etkili kas gevşeticisi olan dantrolen kullanılabilir. Nöroleptik malign sendromda; dantrolen, bromokriptin, dopamin antagonisti olan amantadin veya levodopa kullanılabilir. Sıcak çarpmasının tedavisinde ise hasta hızla soğutulmalıdır.

Tablo 4. Ateşli hastada enfeksiyöz nedeni düşündüren başlıca belirtiler

Başlıca belirtiler
- Hastalığın ani başlaması - Üşüme-titretilme ile yükselen ateş - Genellikle 39 °C üzerinde seyreden ateş - Odak enfeksiyonlarına ait semptomatolojinin eşlik etmesi (boğaz ağrısı, geniz akıntısı, kulak ağrısı-akıntısı, öksürük, balgam, yan ağrısı, ishal, eklem ağrısı, dizüri vb.) - Odak enfeksiyonlarına ait fizik muayene bulgularının saptanması (farenkste hiperemi, tonsillerde membran, ense sertliği, tuber sufl, inflamasyon bulguları vb.) - Enfeksiyonu destekleyen ve/veya kanıtlayan laboratuvar bulguları (lökositöz, nötrofil, sola kayma, toksik granülasyon, lökositüri, akut faz reaktanların artması, kültürde üreme, serolojik ve görüntüleme yöntemlerinde enfeksiyon lehine bulgular vb.)

ATEŞİN DÜŞÜRÜLMESİ GEREKEN DURUMLAR

Genel olarak vücut savunma mekanizmalarının çalıştığı bir göstergesi olduğu kabul edilen ateş ≥ 40 °C ise ateş hızla düşürülmelidir. <40 °C ise ateşi düşürme kararı her hastada bireysel olarak değerlendirilmelidir. Ateşi düşürme endikasyonları Tablo 5’de gösterilmiştir. Ateşi düşürme kararı verilen hastada ateş düşürme girişimi öncesi enfeksiyon odaklarına yönelik tanısal girişimler yapılmalıdır.

Tablo 5. Ateşin düşürülmesi gereken durumlar

Durumlar
- 6 ay-5 yaş arası küçük çocuklarda: Febril konvülsiyon gelişebilir.
- Yaşlılarda: Deliryum benzeri tabloya yol açabilir.
- Kalp hastalarında: Kalp yetmezliği/iskemiye provoke edebilir.
- Gebelerde: Yüksek ve uzun süreli ateş teratojenik olabilir.
- Ateşin çok fazla rahatsızlık verdiği hastalarda

ATEŞİ DÜŞÜRME YÖNTEMLERİ

Ateşin düşürülmesi gereken durumlarda (hipertermi hariç) ateşi düşürme yöntemleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Ateşi düşürme yöntemleri

Yöntemler
- Primer nedenin tedavisi
- Fizik soğutma yöntemleri: giysileri çıkarma, ıslak havluyula silme, ılık suyla duş, çevre ısısını düşürme (vantilatör, klima)
- Antipiretik tedavi: parasetamol, aspirin, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, metamizol, kortikosteroidler

KAYNAKLAR

1. Arslan F, Mert A. Normal konakta ateş ve nedeni bilinmeyen ateşli hastaya klinik yaklaşım. İç: Kurt H, Gündeş S, Geyik MF, eds. Enfeksiyon Hastalıkları. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016:132-6.
2. Battegay M, Martina B, Battegay E. Fever. In: Siegenthaler W, ed. Siegenthaler’s Differential Diagnosis in Internal Medicine. 1st ed. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2007:106-201.
3. Çayakar A. Olgu eşliğinde ateşli hastaya yaklaşım. İç Hastalıkları Dergisi. 2018;25:19-33.
4. Dinarello CA, Porat R. Pathophysiology and treatment of fever in adults [Internet]. [erişim 19 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults>.
5. Hacımustafaoğlu M. Ateş; klinik kullanımda tanımlamalar. J Pediatr Inf. 2018;12(1):40-1. doi: 10.5578/ced.201810.
6. High KP, Bradley SF, Gravenstein S, Mehr DR, Quagliarello VJ, Richards C, Yoshikawa TT. Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:149-171.

7. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A Critical Appraisal of 98.6°F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA*. 1992;268(12):1578-80. doi: 10.1001/jama.1992.03490120092034.
8. Mody M. Approach to infection in the older adult [Internet]. [erişim 19 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-infection-in-the-older-adult>.
9. Obermeyer Z, Samra JK, Mullainathan S. Individual differences in normal body temperature: longitudinal big data analysis of patient records. *BMJ*. 2017;359:j5468. doi: 10.1136/bmj.j5468.
10. Shuman E. Approach to fever. *Oxford Medicine Online*. doi:10.1093/med/9780190862800.003.0048.
11. Spelman D, Mangalore RP. Drug fever [Internet]. [erişim 19 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/drug-fever>.
12. Tabak F. Ateş patogenezi, ateş tipleri, erişkinde ateşin yönetimi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Ateşli Hastaya Yaklaşım Sempozyum Dizisi No: 53. 2006:27-36.
13. Turan G, Taş BA, Gazi M, Yılmaz E, Akgün N. İdeal ısı monitörizasyonu, Nasıl? *Boğaziçi Tıp Dergisi*. 2016;3(2):60-3.
14. Yenen OŞ, Altınay H. Ateş ve nedeni bilinmeyen ateş. İç: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. 1. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999:268-77.

30. BÖLÜM

NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ

Dr. Celaleddin Demircan

GİRİŞ

Ateş birçok hastalığın ortak bulgusu olup çoğu kez kısa sürelidir ve kendi kendini sınırlar ya da nedeni saptanıp tedaviyle kısa sürede geçer. Ancak bazı olgularda ateş uzar ve nedeni yapılan ileri tetkik ve değerlendirmelere rağmen bulunamayabilir. Etiyolojinin belirlenmesi klinisyenler için zor olabilir.

TANIMLAR

• **Nedeni bilinmeyen ateş (fever unknown origin):** İlk kez Beeson ve Petersdorf 1961'de 100 olguyu yayınladıkları prospektif bir çalışmada nedeni bilinmeyen ateşi (NBA) tanımlamışlardır. Buna göre NBA kriterleri şunlardır:

1. 3 haftadan daha uzun süreli hastalık
2. 38.3 °C'nin üzerinde ateş ölçümleri
3. Klinikte 1 haftalık araştırma sonunda tanının konamamış olması

Bu kriterlerin amacı, akut, kendi kendini sınırlayan sık görülen viral hastalıkları, vücut sıcaklıkları normal aralığı biraz aşan sağlıklı insanları, habituel ateşi ve ilk tetkikleri tamamlamak için yeterli zaman verildikten sonra kısa bir değerlendirme ile kolayca tanımlanabilen hastalıkları ekarte etmektir.

Ancak sonraki yıllarda tıp biliminde, mikrobiyolojik ve serolojik tetkik yöntemlerinde ve görüntüleme yöntemlerinde olan gelişmeler sonucu 1991 yılında Durack ve Street bu NBA tanımındaki 1 haftalık araştırma süresinde değişiklik önermişlerdir. Buna göre kriterler; 38.3 °C'yi geçen ateş yüksekliği, 3 haftadan uzun ateş süresinin olması ve ≥ 3 poliklinik muayenesi veya klinikte 3 gün yatarak araştırılmasına rağmen ateş nedeninin saptanamamış olması şeklindedir.

Bu araştırmacılar bu klasik NBA tanımı yanısıra ayrıca nozokomiyal NBA, nötropenik hastada NBA ve HIV (human immunodeficiency virüs) enfeksiyonu ilişkili NBA şeklinde özel hasta gruplarında NBA tanı kriterlerini tanımlamışlar.

– Nozokomiyal NBA:

1. Ateşin kliniğe yattıktan 48-72 sa. sonra ortaya çıkması
2. 38.3 °C'nin üzerinde ateş ölçümlerinin olması
3. 3 günlük araştırmaya rağmen ateş nedeninin belirlenememesi

– Nötropenik NBA:

1. 38.3 °C'nin üzerinde ateş ölçümlerinin olması
2. Nötrofil sayısı $< 500/\text{mm}^3$ olması
3. 3 günlük araştırmaya rağmen ateş nedeninin belirlenememesi

– **HIV ilişkili NBA:** HIV (+) olan hastada;

1. 38.3 °C'nin üzerinde ateş ölçümlerinin olması
2. Ateş süresinin ayaktan hastalarda >4 hafta, yatan hastalarda >3 gün olması
3. 3 günlük araştırmaya rağmen ateş nedeninin belirlenememesi

ETİYOLOJİ

Daha ileri tetkikler ve daha sofistike araştırmalarla NBA'li olguların yaklaşık %70-90'ına ilerleyen süreçte tanı konulabilmektedir. NBA nedeni olarak 200'den fazla hastalık bildirilmiştir. NBA nedenleri genel olarak enfeksiyon hastalıkları, maligniteler, enfeksiyon dışı inflamatuvar hastalıklar (non-infectious inflammatory disorders: NIIDs), diğer hastalıklar (miscellaneous) ve tanı konulamayanlar olmak üzere 5 grupta incelenmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Erişkinlerde nedeni bilinmeyen ateş nedenleri.

Hastalıklar	Nedenler
Enfeksiyon hastalıkları	<ul style="list-style-type: none">- Sistemik bakteriyel enfeksiyonlar: tüberküloz, bruselloz, legionella, sifiliz, leptospiroz, listeryoz, Lyme hastalığı, tifo, tularemi, meningokoksemi- Lokalize piyogenik enfeksiyonlar: kolanjit-kolesistit, divertikülit, apandisit, osteomyelit, pelvik inflamatuvar hastalık, mezenterik lenfadenit, süpüratif tromboflebit, apseler- Virüs enfeksiyonları: Coxsackie B, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, hepatit, edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu (AIDS)- Riketsiya, mikoplazma ve klamidya enfeksiyonları: Kayalık Dağlar ateşi, Q ateşi, kedi ısırığı hastalığı, psittakoz- Mantar enfeksiyonları: aspergillus, blastomikoz, kandidiyazis, histoplazmozis- Parazit enfeksiyonları: amebiyazis, Chagas hastalığı, layşmanyazis, malarya, <i>Pneumocystis carinii</i> enfeksiyonu, toksoplazmozis- İntravasküler enfeksiyonlar: bakteriyel aortit, endokardit, kateter enfeksiyonları
Maligniteler	<ul style="list-style-type: none">- Hematopoietik sistem tümörleri: Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma, lösemiler, multipl myelom- Solid malign tümörler: renal hücreli ca, hepatoselüler ca, kolon ca, pankreas ca, sarkomlar, malign histiyositoz, mezotelyoma- Benign tümörler: atriyal miksoz, renal anjiyomiyolipom
Sistemik inflamatuvar hastalıklar (enfeksiyon dışı)	<ul style="list-style-type: none">- Kollagen doku hastalıkları: erişkin Still hastalığı, romatoid artrit, polimiyaljiya romatika, sistemik lupus eritematozus, mikst konnektif doku hastalığı, mikst kriyoglobulinemi, Sjögren sendromu, akut romatizmal ateş, reaktif artrit- Vaskülitler: temporal arterit, periarteritis nodosa, hipersensitivite vaskülit, Wegener granüloatozus, Behçet hastalığı, Takayasu arteriti
Diğer nedenler	<ul style="list-style-type: none">- Subakut tiroidit, hipertiroidi, sarkoidoz, ilaç ateşi, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, granümatöz hepatit, alkolik hepatit, toksik hepatit, feokromositoma, adrenal yetmezlik, ailesel Akdeniz ateşi, tekrarlayan pulmoner emboli, hematomlar, tromboflebit, derin ven trombozu, nekrotizan lenfadenit
Tanı konulamayanlar	

NBA nedenleri yaşanan coğrafik bölgelere, ülkelerin gelişmişlik düzeylerine, hastane olanaklarına, hasta yaş gruplarına (çocuklar, yaşlılar, vb.) göre ve yıllar içinde değişebilmektedir. Biri ülkemizde yapılmış ve diğeri dünyanın değişik ülkelerinde yapılmış NBA seri çalışmalarının derlendiği 2 çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Sipahi ve arkadaşlarının ülkemizde yapılmış ve 1990-2006 yılları arasında yayınlanmış 13 NBA olgu serisinde toplam 857 hastanın verilerini analiz ettikleri çalışmalarında NBA nedeninin olguların %47'sinde enfeksiyonlar (en sık tüberküloz, bruselloz ve enfektif endokardit), %15.9'unda kollajen vasküler hastalıklar (en sık erişkin Still hastalığı ve sistemik lupus eritematozus [SLE]), %14.7'sinde neoplazmlar (en sık lenfomalar), %6.1'inde diğerk hastalıklar (en sık subakut tiroidit) olduğunu ve %16.1'inde ise nedenin saptanamadığını bildirmişlerdir.

Fusca ve arkadaşlarının 2005-2015 yılları arasında farklı ülkelerde yapılmış ve yayınlanmış 18 NBA olgu serisinde toplam 3.164 hastanın verilerini analiz ettikleri çalışmalarında NBA nedeninin olguların %37.8'inde enfeksiyonlar (en sık mikobakteryel enfeksiyonlar ve enfektif endokardit), %20.9'unda NIIDs (en sık erişkin Still hastalığı ve SLE), %11.6'sında neoplazmlar (en sık lenfomalar), %6.5'unda diğerk hastalıklar olduğunu ve %23.2'sinde ise nedenin saptanamadığını bildirmişlerdir.

Bosilkovski ve arkadaşları NBA serilerini inceledikleri bir derlemede, kriter tanımlarında ve etiyojik tanının sınıflanmasında farklılıklar olduğunu bildirmişlerdir. Eski serilerde bildirilen kollajen vasküler/romatolojik hastalıklar şeklindeki hastalık kategorisi yerine son yıllardaki serilerde bu gruba otoimmün, alerjik ve diğerk inflamatuvar hastalıkların da eklendiği NIIDs şeklindeki hastalık kategorisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak yine olgu serilerinde bazı hastalıkların özellikle NIIDs ile diğerk hastalıklar kategorilerine dahil edilmesi konusunda farklılıklar olduğuna dikkat çekmişlerdir. Örneğin; inflamatuvar barsak hastalıkları, granümatöz hepatit, sarkoidoz ve ailevi Akdeniz ateşi bazı olgu serilerinde NIIDs grubuna, bazı serilerde ise diğerk hastalıklar grubuna dahil edilmiştir. Tüm bu tartışmalı durumlarla birlikte yayınlanmış olgu serilerinde NBA nedenleri olarak enfeksiyon hastalıkları; %11-59, NIIDs; %2-38, maligniteler; %6-31, diğerk hastalıklar; %2-22 ve tanı konulamayanlar; %5-53 olarak bildirilmiştir.

NBA'li hastaların prognozu, altta yatan hastalığına ve komorbid durumuna bağlıdır. Kapsamlı bir değerlendirmeden sonra tanı konmamış çoğu erişkin hastada prognoz genel olarak iyidir. Nedeni saptanamayan NBA'li hastaların bir kısmına daha sonraki dönemde tanı konabilmekte, bir kısmında ise ateş kendiliğinden düşmektedir. Bu nedenle tanı konulamayan grubu izlemek ve bir süre sonra tetkikleri yeniden yapmak gerekebilir.

Knockaert ve arkadaşlarının NBA tanısıyla izledikleri ve kesin tanı konamadan hastaneden taburcu ettikleri 61 hastayı 5 yıl boyunca izledikleri çalışmalarında, 31 (%50.8) hastanın hastanede yatarken veya taburcu olduktan hemen sonra ateşi düşmüş, 12 (%19.7) hastaya taburcu olduktan sonraki 2 ay içinde tanı konmuş, 18 (%29.5) hastanın taburcu olduktan sonra birkaç ay ile yıllarca devam eden tekrarlayan ateşleri olmuş, bunlardan 10'unun daha sonra ateşi düşmüş, 6'sı ölmüş, ancak bunların sadece 2'sinde ölüm nedeni NBA nedeni olan hastalıkla ilişkili bulunmuştur.

NBA'LI HASTAYA YAKLAŞIM

NBA'li hastada neden olan hastalığın saptanması zor ve zaman alıcıdır. NBA tanısı, tekrarlanan öykü alma ve fizik muayene yanısıra genellikle oldukça kapsamlı laboratuvar incelemeleri yapılarak sağlanır. Aşağıda NBA'li hastaya öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri açısından pratik yaklaşım özetlenmiştir.

• Öykü

NBA'li hastada ateşin başlangıç şekli, klasik ateş seyirlerine uyup uymadığı gibi ateş özellikleri ayrıntılı sorgulanmalıdır. Eşlik eden enfeksiyon odaklarına ya da organ ve sistem hastalıklarına yönelik semptomatoloji, ayrıca kilo kaybı, gece terlemeleri ve döküntüler gibi genel semptomlar sorulur, meslek ve maruziyet öyküsü, geçirdiği ve mevcut hastalıkları, cerrahi operasyon, invaziv girişim ve travma öyküsü, kateter ve/veya protez varlığı, kullandığı ilaçlar, uyuşturucu madde kullanımı, aşılama durumu, hayvan teması, soygeçmiş öğrenilir. Öyküde aşağıdaki örneklerde görüldüğü gibi bazı tanısal ipuçları yakalanabilir.

- 3 günde bir (tertian) pik yapan intermittan ateş → Sıtma.
- Ondülan ateş → Bruselloz.
- Pel-Ebstein tipi ateş → Hodgkin hastalığı.
- Rekürren ateş → Borelyoz.
- Günde 2 kez pik yapan intermittan ateş, ateş eğrisini izleyen pruritik olmayan morbiliform döküntüler, artraljiler, lenfadenopati → Erişkin Still hastalığı.
- Baş ağrısı, çene kladikasyonu ve görme bozuklukları (görme kaybı, bulanık görme, diplopi) → Temporal arterit.
- Belde ve büyük proksimal kaslarda (boyun, omuz, üst kollar, pelvis ve üst bacaklar) simetrik ağrı ve sertlik → Polimiyaljiya romatika.
- Pastörize edilmemiş süt ürünleri alım öyküsü → Bruselloz.
- Kuş besleme öyküsü → *Chlamydia psittaci* enfeksiyonu.
- Kedi ve/veya kedi kumu teması → Toksoplazmoz, kedi tırmığı hastalığı.
- Yaban domuzu gibi az pişmiş veya az tütsülenmiş av etleri yemek, yaygın miyaljiler → Trişinoz.
- Yakında geçirilmiş abdominal cerrahi, travma, divertiküloz, peritonit, endoskopi, ürolojik veya jinekolojik invaziv işlem öyküsü → Karın içi apse, perinefritik apse, psoas absesi.
- Mağara gezintisi, yarasa teması öyküsü → Histoplazma enfeksiyonu.
- Endemik bölgelere seyahat → Sıtma, visseral layşmanyazis.
- Nehirlerde, tatlı suda, özellikle yağmurlarda yüzme öyküsü → Leptospirozis.
- Şüpheli cinsel ilişki öyküsü → AIDS, gonore, sifiliz.
- Uzun süreli hareketsizlik, araba gezileri, uçuşlar → Tromboembolik hastalık.
- Kronik alkol kullanım öyküsü → Alkolik hepatit, alkolik siroz.
- Antikoagülan kullanım öyküsü → Hematom.

• Fizik muayene

Tekrarlanan ateş ölçümleriyle ateş varlığı kesin olarak doğrulanmalıdır. Tam bir sistemik muayene yapılmalıdır ve her kontrolde tekrarlanmalıdır. Enfeksiyon odakları, organ ve sistem hastalığı bulguları açısından dikkat edilmelidir. Fizik muayenede aşağıdaki örneklerde görüldüğü gibi bazı tanısal ipuçları yakalanabilir.

- Rölatif bradikardi (ateş-nabız uyumsuzluğu) → Tifo, lejyoner hastalığı, psittakoz.
- Rölatif taşikardi → Gazlı gangren.
- Yüzde kelebek tarzı eritem → SLE.
- Üst ekstremiteler arasında nabız farklılığı → Takayasu arteriti.
- Göz muayenesinde Roth lekeleri, retinal arter tıkanıklığı → SLE, vaskülitler, bakteriyel endokardit, kedi tırmığı hastalığı (yıldız şeklinde retinit).
- Oral aftöz ülserler → SLE, Behçet hastalığı, histoplazmoz.
- Perküsyonla diş hassasiyeti, çürük diş, dişeti hiperemisi → Diş apsisi.
- Büyümüş veya hassas tiroid → Tiroidit, subakut tiroidit.
- Kardiyak üfürüm → SLE (Libman-Sacks endokarditi), bakteriyel endokardit.
- Splenomegali olmadan hepatomegali → Granülomatöz hepatit, primer karaciğer kanseri, karaciğer metastazları.
- Hepatomegali olmadan splenomegali → Bakteriyel endokardit, EBV/CMV enfeksiyonları, tifo, tüberküloz, histoplazmoz, bruselloz, sıtma, Q ateşi, borreliozis, siroz.
- Palpasyonla sternumun hassasiyeti → Hematolojik malignite.
- Vertebra hassasiyeti → Vertebra osteomyeliti, tüberküloz, tifo, bruselloz.

• Laboratuvar/görüntüleme tetkikleri

NBA'li hastada tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), biyokimya tetkikleri, tam idrar tetkiki, akciğer grafisi ilk aşamada yapılmış durumdadır. Hastada öykü, fizik muayene ve bu ilk basamak tetkiklerde yakalanan ipuçlarına göre ikinci aşama tetkikler planlanmalıdır. Hastadaki ipuçlarına ve hastanenin olanaklarına göre ileri tetkiklerin sıraları değişebilir. Periferik yayma, serum protein elektroforezi, hepatit belirteçleri, HIV serolojisi, enfeksiyon ajanlarına (brusella, salmonella, viral etkenler vb.) yönelik serolojik testler, tüberküloz için PPD testi, idrar ve kan kültürleri, romatolojik hastalıklar açısından romatoid faktör, anti CCP, anti nükleer antikor, vaskülitler açısından ANCA profil testleri, maligniteye yönelik tümör belirteçleri, myelom testleri ve tüm abdominal ultrasonografi (USG) ikinci aşama testler olarak planlanabilir. Eğer halen tanıya ulaşamadıysa yine hastadaki mevcut ipuçlarına göre sıraları değişmekler beraber uygun görüntüleme tetkikleri (boyun USG, yüzeysel doku USG, alt ekstremitte venöz doppler USG, mamografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), total kemik sintigrafisi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET/BT), ekokardiyografi, parasentez, torasentez, beyin omurilik sıvısı incelemeleri, endoskopik tetkikler (gastroskopi, kolonoskopi, bronkoskopi), biyopsiler (lenf nodu, karaciğer, kitle, kemik iliği) ve gerekirse laparoskopik/laparotomik değerlendirme planlanabilir.

Laboratuvar tetkiklerinde aşağıdaki örneklerde görüldüğü gibi bazı tanısal ipuçları yakalanabilir.

- Anemi yokluğunda ESH >100 mm/sa. ise → Temporal arterit, osteomyelit, multipl myelom.
- Miyaljiler ile birlikte çok düşük ESR → Trişinoz.
- Eozinofili → Poliarteritis nodoza, uyuşturucu ateşi, visseral layşmanyazis.
- Hemoglobin veya hematokritte akut düşüş → Hematom (genellikle retroperitoneal).
- Alkalen fosfataz yüksekliği → Lenfoma, granülomatöz hepatit.
- Total protein ve kalsiyum yüksekliği, monoklonal gammopati varlığı → Multipl myelom.

- Hematüri → Renal hücreli karsinom, tüberküloz, endokardit, bruselloz, lenfoma, periarteritis nodosa.
- Ekokardiyografide kalp kapağında vejetasyon varlığı → Enfektif endokardit.

SONUÇ

Sonuç olarak NBA'li hastalarda etiyolojik incelemede öykü, fizik muayene ve temel laboratuvar tetkiklerinden elde edilen ipuçları iyi değerlendirilmelidir. Tanıya ulaşma multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Öykü ve fizik muayene tekrarlanmalıdır. İleri laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri akılcı bir şekilde kullanılmalıdır. Her hastada zor ve pahalı tetkikler yapmaktan kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bor DH, Weller PF, Bloom A. Approach to the adult with fever of unknown origin [İnternet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 18 Ağustos]. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-fever-of-unknown-origin>.
2. Bor DH, Weller PF, Bloom A. Etiologies of fever of unknown origin in adults [İnternet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 20 Ağustos]. <https://www.uptodate.com/contents/etiologies-of-fever-of-unknown-origin-in-adults>.
3. Bosilkovski M, Baymakova M, Dimzova M. Fever of unknown origin (FUO): Towards a uniform definition and classification system. *Erciyes Med J.* 2020;42(2):121-6. doi: 10.14744/etd.2020.56667.
4. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1991;11:35-51.
5. Fernandez C, Beeching NJ. Pyrexia of unknown origin. *Clin Med.* 2018;18(2):170-4.
6. Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, et al. Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005-2015 systematic review. *BMC Infect Dis.* 2019;19(653):1-11.
7. Gompf SG, Bronze MS. Fever of Unknown Origin (FUO) [İnternet]. [erişim 16 Ağustos 2021]. <https://www.medscape.com>.
8. Kaya T, Tamer A. Nedeni Bilinmeyen Ateş. *Sakarya MJ.* 2014;4(2):104-8. doi: 10.5505/sakaryamj.2014.99710.
9. Knockaert DC, Dujardin KS, Bobbaers HJ. Long-term follow-up of patients with undiagnosed fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 1996;156:618.
10. Küçükardalı Y, Öztürk MA, Sönmezoğlu M. Nedeni Bilinmeyen Ateş. *İç Hastalıkları Dergisi.* 2011;18:1-11.
11. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore).* 1961;40:1-30.
12. Santana LFE, Rodrigues MS, Silva MPA, et al. Fever of unknown origin - a literature review. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65(8):1109-1115. doi: 10.1590/1806-9282.65.8.1109.
13. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit.* 2007;13(7):CR318-22.
14. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma. *Open Forum Infect Dis.* 2020:1-12.

31. BÖLÜM

İSTEMSİZ KILO KAYBI OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Celaleddin Demircan

TANIMLAR

- **Kilo kaybı:** 6-12 ay içinde vücut ağırlığının %5'ten fazlasının kaybedilmesi anlamlı kilo kaybı olarak kabul edilir.
- **İstemli kilo kaybı:** Kişinin 6-12 ay içinde vücut ağırlığının %5'ten fazlasını diyet, egzersiz, bilerek kusma, ilaç kullanımı (örneğin; anoreksijenik ilaçlar, diüretikler veya müshiller) veya bariatrik cerrahi gibi girişimlerle kaybetmesi, isteyerek kilo vermesi durumudur.
- **İstemsiz kilo kaybı:** 6-12 ay içinde vücut ağırlığının %5'ten fazlasının istemsiz olarak kaybedilmesidir.
- **Anoreksi:** İştahsızlık, besin yeme isteğinde azalma anlamına gelir. Fizyolojik, hastalıklar veya psikolojik nedenlere bağlı kısa dönemli ya da uzun dönemli-kronik olabilir. Kronik formlarından anoreksiya nervosa ve bulimia nervosa ağır seyirli psikiyatrik hastalıklardır.
- **Kaşeksi:** Genel olarak kas kütlesi kaybının ön planda olduğu, buna sıklıkla yağ dokusu kaybının eşlik ettiği, istemsiz, aşırı kilo kaybının olduğu durumdur. En sık kanserli hastalarda görülür ve kanser kaşeksi olarak bilinir. Kanser kaşeksi; maligniteli hastalarda yağ dokusu kaybı ile birlikte veya sadece iskelet kas kaybı ile karakterize, geleneksel nütrisyonel tedaviyle tam olarak düzelmeyen, ilerleyici fonksiyon kaybına neden olan multifaktöriyel ve kompleks bir metabolik sendromdur. Patofizyolojisinde negatif protein ile enerji dengesi vardır, azalmış oral alım ve anormal metabolizma ile karakterizedir. Kanser kaşeksisinde anoreksinin neden olduğu malnütrisyon, tümör büyümesinden kaynaklanan asteni (halsizlik) ve anemi de sıklıkla görülebilen diğer önemli komplikasyonlardır. Kaşeksi sendromu kronik hastalıkların ileri dönemlerinde de (örneğin; kronik ve ağır kalp yetersizliğinde [kardiyak kaşeksi sendromu], ağır KOAH ve interstisyel akciğer hastalığında [pulmoner kaşeksi], kronik böbrek hastalığında vb.) görülebilir.

VÜCUT AĞIRLIĞININ KONTROLÜNDE ENERJİ METABOLİZMASININ ROLÜ

Vücudumuzda enerji alımı ve tüketimi arasında bir denge vardır. Eğer tüketilenden fazla bir enerji alımı varsa, yani enerji bilançosu pozitif ise bu fazla enerji vücudumuzda yağ (trigliserid) olarak depolanır ve vücut ağırlığı artar. Enerji bilançosu negatif ise öncelikle yağ dokusunda olmak üzere kayıplar oluşur ve vücut ağırlığı azalır, kişi kilo kaybeder. Büyüme çağında, gebelik ve laktasyon döneminde, büyük ameliyatlardan ve yanıklardan sonra, katabolik durumlarda doku onarımı ve iyileşmesi için enerji bilançosunun pozitif olması gerekir.

- **Enerji alımı:** Enerji alımı beslenme ile sağlanır, öğünlerde yediğimiz katı veya sıvı gıdalardaki makrobesinler (proteinler, karbonhidratlar ve yağlar) başlıca enerji kaynağımızdır.

Makrobesinlerin vücudumuzdaki metabolizması sonucu oluşan enerji; proteinler ve karbonhidratlar için 4 kcal/g, yağlar için 9 kcal/g olarak kabul edilir.

• **Enerji tüketimi:** 3 şekilde olur.

1. Bazal metabolizma sırasında enerji tüketimi (bazal metabolizma hızı [BMH], basal metabolic rate)

Tam istirahat halinde kalp, dolaşım ve solunum fonksiyonlarının, merkezi sinir sistemi, karaciğer ve böbrekler, diğer organlar ve dokulardaki metabolik faaliyetlerin (homeostazis) sürdürülmesi için harcanan enerjidir. BMH günlük enerji tüketiminin en büyük kısmını oluşturur ve genel olarak 1.000-2.000 kcal arasındadır. Günlük BMH hesaplanmasında Harris-Benedict formülü dahil çok farklı yöntemler kullanılmıştır. Ancak hesaplanmasının uzun sürmesi ve karmaşık olması nedeniyle BMH basitçe, vücut ağırlığı başına; erkekler için 0.9-1 kcal/kg/sa., kadınlar için 0.8-0.9 kcal/kg/sa. olarak hesaplanabilir.

Birçok faktör BMH'yi etkileyebilir:

- Yaş: Yaşlandıkça BMH azalır. 20 yaştan sonra her 10 yılda bir BMH %2-3 oranında azalır.
- Cinsiyet: Erkeklerde yağsız kütle daha fazla olduğu için BMH kadınlara göre daha fazladır.
- Gebelik: Bebeğin anne karnındaki ihtiyaçları nedeniyle gebelik döneminde BMH artar.
- Açlık: Açlıkta BMH azalır. 24 sa. aç kalma durumunda BMH %10-20 azalır.
- Hormonal faktörler: Hipertiroidide artmış tiroid hormonları, feokromasitomada veya stres durumlarında artmış katekolaminler BMH'yi arttırmırlar.
- Egzersiz: Yapılan fiziksel aktivitenin çeşidine göre BMH günde 25-250 kcal artar.

2. Besinlerin termik etkisi (thermic effect of food [TEF])

Besinlerin sindirilmesi ve emilmesi için gereken enerji miktarıdır. TEF, günlük enerji tüketiminin en küçük kısmı olup BMH'nin %6-10 kadarıdır ve genel olarak günde 50-200 kcal arasındadır.

3. Fizik aktivite (energy expenditure of activity [EEA])

Günlük yaptığımız hareketler için (örneğin, oturmak, ayakta durmak, koşmak vb.) gereken enerji miktarıdır. Fiziksel aktivitenin derecesine göre enerji tüketimi BMH'nin %15-50'si kadar olabilir. Sporcularda veya ağır iş yapanlarda daha yüksek enerji tüketimi olabilir.

Enerji alımı epizodlar halindedir (öğünlerde makrobesinlerin alımı), buna karşılık enerji tüketimi dalgalanmalar göstermekle beraber sürekli. Günlük enerji ihtiyacımız aşağıdaki formül ile hesaplanabilir.

$$\text{Toplam günlük enerji ihtiyacı} = \text{BMH} + \text{TEF} + \text{EEA}$$

Alınan enerji ile tüketilen enerji dengede ise vücut ağırlığı değişmeden kalır. Bu denge negatif tarafta olursa (enerji defisiti) ona paralel şekilde kilo kaybı olur. Yaklaşık 3.500 kcal enerji defisiti 500 g kilo kaybına neden olur. Kilo kaybı olan kişide ya enerji alımının azalması veya enerji tüketiminin artması ya da her ikisinin birden olması sonucu enerji defisiti gelişmektedir. Dolayısıyla enerji alımının azalmasına ya da enerji tüketiminin artmasına neden olan durumların uzun sürmesi kilo kaybına yol açmaktadırlar.

BESİN ALIMININ SİNİRSEL VE HORMONAL DÜZENLENMESİ

İştah, açlık, tokluk ve enerji dengesi hipotalamusta yer alan merkezi ve periferik kaynaklı sinyallerin integrasyonunu sağlayan nörohumoral bir sistem tarafından düzenlenir. Besin maddesinin vücuda alınması sırasında besinin kokusu, tadı ve görüntüsü ile ilgili sinyaller kognitif ve emosyonel işlevlerle ilişkili kortikolimbik beyin bölgelerine iletilir. Bu bölge besinlerin vücut tarafından tüketilmesi ve damak zevkine uygunluğunun yorumlandığı bölgedir. Besin alınmasını takiben orofarenks ve midedeki reseptörlerden kaynaklanan sinyaller, besinin gastrointestinal sistemde oluşturduğu mekanik distansiyon, ayrıca gastrointestinal mukozadaki reseptörlerin kimyasal olarak uyarılmaları ve besinler tarafından uyarılan gastrointestinal sistem kaynaklı çeşitli hormonların oreksijenik ve anoreksijenik sinyalleri de hipotalamusa taşınırlar ve besin alımının kısa süreli düzenlenmesinde rol oynarlar. Tokluk merkezi hipotalamusta ventromediyal nükleusta, açlık merkezi ise lateral hipotalamusta yer alır. Aktif olan açlık merkezinin besin alımından hemen sonra tokluk merkezi tarafından geçici olarak baskılandığı kabul edilmektedir. Gastrointestinal traktusa ulaşan besinlerin oluşturduğu tokluk sinyalleri ile beslenmenin sona erdirilmesi sonrası besinin gastrointestinal traktus boyunca sindirilmesi ve kana emilmesi gerçekleşir. Bu sürecin ardından yağ dokusundan ve pankreastan salgılanan bazı hormonlar sayesinde enerji dengesinin ve vücut ağırlığının uzun süreli düzenlenmesi sağlanır. İştahın ve besin alımının düzenlenmesinde hipotalamustaki arkuat nükleus başat rol oynar. Bu nükleusta hem nöropeptid Y (NPY) (vücuttaki en güçlü oreksijenik maddedir.) ve agouti-ilişkili peptid (AgRP) eksprese eden iştah açıcı (oreksijenik) nöronlar ve hem de öğün sonrası endokrin sinyaller tarafından uyarılan pro-opiomelanokortin (POMC) ve kokain ve amfetaminle düzenlenmiş taşıma (CART) eksprese eden iştah azaltıcı (anoreksijenik) nöronlar vardır.

İştah ve besin alımının kontrolünde rolü olan başlıca hormonlar ise insülin ve kolesistokinindir, besin emilimi sırasında salgılanıp doygunluk sinyalleri verirler. Kolesistokinin NPY'nin oreksijenik etkisini önlemektedir. Bunların aksine açlıkta salgılanan glukagon ve epinefrin açlık hissini uyandırmaktadır, ayrıca midede üretilen ghrelin de iştahın güçlü bir uyarandır. Bu hormonlar besin alımının kısa süreli kontrolünde rol alırken besin alımının uzun dönem kontrolünü sağlayan başlıca hormon ise leptindir. Leptin, artan vücut yağ kitlesine yanıt olarak adipoz hücrelerden salgınır ve yağ dokusundaki vücudun toplam enerji stoğunu gösterir. Kandaki leptin düzeyleri arttığında özellikle arkuat nükleustaki reseptörlere bağlanır, oreksijenik etkili NPY salınımını baskılar, anoreksijenik etkili CART ekspresyonunu uyarır. Bu da iştahı ve yemeyi azaltır, uzun dönemde kilo kaybını sağlar. Vücuttaki yağ stokları azaldığında ise leptinin kan düzeyleri düşer. Bunun sonucunda iştah ve yiyecek alımı artar, tekrar kilo alımı başlar.

İSTEMSİZ KILO KAYBI

• Epidemiyoloji ve klinik önemi

Erişkinlerin %7'sinde, 65 yaş ve üstü kırılğan yaşlıların %27'sinde istemsiz kilo kaybı görülmektedir. NHANES II mortalite çalışmasında 50-74.9 yaşındaki 5.838 kişinin %6.9'unda son 6 ay içinde \geq %5 istemsiz kilo kaybı bildirilmiştir. Bu çalışmada istemsiz kilo kaybı için risk faktörleri; obezite, kendisinin sağlık durumunu kötü olarak bildirmesi, kanser, lökositoz, hipotalbüminemi, anemi, ileri yaş ve sigara içmeye devam etme olarak belirlenmiştir. Amerika

Birleşik Devletleri'nde 45 yaş ve üstü 9.144 kişinin katıldığı bir anket çalışmasında, katılımcıların 1.999'unda (%22) kilo kaybı olduğu saptanmıştır. İstemli kilo kaybı olanlarla karşılaştırıldığında, istemsiz kilo kaybı olan kişilerin daha yaşlı, daha kötü sağlık durumlu, daha düşük vücut kitle indeksli, daha az eğitilmiş, erkek cinsiyet, sigara içme ve dul olma oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Prognostik olarak istemsiz kilo kaybı; hastane içi komplikasyon riskinde artış, günlük yaşam aktivitelerinde veya fiziksel işlevlerde düşüş, bir kuruma yerleştirme oranlarında artış, daha düşük yaşam kalitesi ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur.

• İstemsiz kilo kaybının nedenleri

İstemsiz kilo kaybının çok sayıda nedeni vardır. Farklı ülkelerde, farklı yaş gruplarında, farklı popülasyonlarda (toplumda veya hastaneye başvuran), farklı düzeydeki (2. veya 3. basamak) sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda değişmek üzere istemsiz kilo kaybının en sık nedenleri; maligniteler (%15-37), psikiyatrik nedenler (%10-23) ve malign olmayan gastrointestinal hastalıklar (%10-20) olarak bildirilmiştir. Hastaların %16-28'inde ise neden bulunamayabilmektedir. Tablo 1'de istemsiz kilo kaybının organ ve sistemlere göre en sık nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 1. İstemsiz kilo kaybının nedenleri

İstemsiz kilo kaybının nedenleri	
Maliniteler	- Gastrointestinal kanal kanserleri (özofagus, mide, kolon, oral kavite), akciğer kanseri, pankreas, karaciğer ve safra yolları kanserleri, böbrek, mesane ve prostat kanserleri, lenfomalar, lösemiler ve diğer kanserler
Psikiyatrik bozukluklar	- Depresyon, bipolar bozukluğun manik evreleri, anksiyete bozuklukları, şizofreni, diğer psikiyatrik hastalıklara bağlı yeme bozuklukları
Malign olmayan gastrointestinal hastalıklar	- Diş problemleri, eksik dişler, uygun olmayan protez, anosmi, disguzi, özofagial striktür veya web, özofagial dismotilite, peptik ülser, gastritler, gastroparezi, pilor obstrüksiyonu, mezenter iskemisi, Çölyak hastalığı, laktoz intoleransı, malabsorpsiyon sendromları, bakterilerin aşırı çoğalma sendromları, kronik konstipasyon, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, kronik hepatitler (alkol), siroz, kolelitiazis, akut veya kronik pankreatit, pankreatik yetmezlik
Endokrin hastalıklar	- Hipertiroidi, diabetes mellitus, adrenal yetmezlik, feokromasitoma, hiperparatiroidi
Kalp hastalıkları	- Konjestif kalp yetmezliği (kardiyak kaşeksi), subakut bakteriyel endokardit
Akciğer hastalıkları	- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (ileri evre) (pulmoner kaşeksi), interstisyel akciğer hastalığı (ileri evre)
Enfeksiyonlar	- Tüberküloz, HIV enfeksiyonu, kronik hepatitler (HBV, HCV), parazitözler
Böbrek/metabolik hastalıklar	- Kronik böbrek hastalığı (ileri evre), hiperkalsemi
Nörolojik hastalıklar	- Demans, Parkinson hastalığı, amiotrofik lateral skleroz, serebrovasküler hastalıklar (bağımlı hasta)
Romatolojik hastalıklar	- Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, polimyaljiya romatika, temporal arterit
İlaç/madde kullanımı	- Digoksin, metformin, levodopa, serotonin geri alım inhibitörleri, opiatlar, diltiazem, kolinesteraz inhibitörleri (donepezil, rivastigmin, galantamin), antikonvülzanlar (karbamazepin, levetirasetam, topiramet, valproat vb.), kemoterapötikler, kokain, esrar, sigara, alkolizm, amfetamin
Psikososyal faktörler	- Yoksulluk, izolasyon, immobilite, fonksiyonel dizabilite
Diğer nedenler	- Radyoterapi, aşırı çalışma, aşırı efor harcama

Yaşlılarda istemsiz kilo kaybı daha sık görülmektedir. Bunun birçok nedeni vardır. Yaşlılarda iştah giderek azalmaktadır, tat ve koku duyusunda azalma nedeniyle yiyeceklerden haz alma azalır, dişlerde azalma/protez uygunsuzlukları nedeniyle yiyecekleri çiğneme ve parçalamada zorlanma olur, tükürük salgısında azalma nedeniyle yiyeceklerin çiğneme ve yutulması zorlaşır, disfaji daha sık görülür, gastroparezi nedeniyle daha erken tokluk hissi oluşur, sindirim enzimlerinin aktivitesinde azalma olur ve intestinal mukozadaki villusların yapı ve fonksiyonlarındaki azalma nedeniyle emilimde azalma olur. Ayrıca yaşlılarda ekonomik durumun kötüleşmesi ve/veya fonksiyonel dizabilite nedeniyle gıdaya ulaşım da zorlaşabilmektedir. Yaşlı hastalarda istemsiz kilo kaybı nedenleri için 9 D harfi ile başlayan anımsatıcılar ve İngilizce kelimelerin baş harfleri ile MEALS-ON-WHEELS akrostişi bildirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Yaşlılarda istemsiz kilo kaybının nedenleri

Yaşlılarda istemsiz kilo kaybının 9 D'li nedenleri	
<ul style="list-style-type: none"> - Dementia - Depression - Disease (acute and chronic) - Dysphagia - Dysgeusia - Diarrhoea - Drugs - Dentition - Dysfunction (functional disability) 	<ul style="list-style-type: none"> - Demans - Depresyon - Hastalıklar (akut ve kronik) - Disfaji - Disguzi - Diyare - İlaçlar - Diş problemleri - Fonksiyonel dizabilite, engellilik
Yaşlılarda istemsiz kilo kaybı nedenleri (MEALS-ON-WHEELS)	
<ul style="list-style-type: none"> - Medication effects - Emotional problems (especially depression) - Alcoholism, anorexia nervosa - Late life paranoia - Swallowing disorders - Oral factors (such as poorly fitting dentures, caries) - No money - Wandering and other dementia related behaviours - Hyperthyroidism, hyperparathyroidism, hypoadrenalism - Enteric problems - Eating problems (such as inability to feed self) - Low salt, low cholesterol diet - Stones, social problems (such as isolation, inability to obtain preferred foods) 	<ul style="list-style-type: none"> - İlaç etkileri - Emosyonel sorunlar (özellikle depresyon) - Anoreksiya nervoza, Alkolizm: - Yaşlılık paranoyası - Yutma bozuklukları - Oral faktörler (uygun olmayan protezler, çürükler) - Kötü ekonomik durum - Gezinmeler ve demans ile ilgili diğer davranışlar - Hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, hipoadrenalizm - Sindirimle ilişkili sorunlar - Yeme sorunları (kendi kendine yiyememe gibi) - Düşük tuz, düşük kolesterol diyeti - Taşlar, sosyal sorunlar (izolasyon, tercih edilen besinleri alamama gibi)

İSTEMSİZ KILO KAYBI OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

İstemsiz kilo kaybı olan hastada neden olan hastalığın saptanması bazen zor ve zaman alıcıdır. Tanı için dikkatli ve ayrıntılı bir öykü alma, ayrıntılı bir fizik muayene yanısıra sıklıkla oldukça kapsamlı laboratuvar incelemeleri yapmak gerekebilir. Aşağıda istemsiz kilo kaybı olan hastada kilo kaybının kanıtlanması, öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri açısından pratik bir yaklaşım özetlenmiştir.

• Kilo kaybının kanıtlanması

İstemsiz kilo kaybı yakınması ile başvuran hastada ilk doğrulanması gereken hastada gerçekten kilo kaybı olduğundan emin olmaktır. Çünkü bu hastaların yaklaşık %25-50'sinde gerçekte kilo

kaybı yoktur ve ileri değerlendirmeler gerekmez. Hastaların mutlaka ağırlığı ölçülmeli ve bilinen eski ağırlığı ile karşılaştırılmalıdır. Bunun için hastanın kendi ifadesi yanısıra dosya kayıtlarındaki eski kilosunu, hasta yakınlarının görüşü, hastanın kıyafetlerinde bollaşma, kullandığı kemerin deliklerine göre kilo verdiğinin teyit edilmesi gerekir.

• Öykü

Hastada kilo kaybının derecesi, ne kadar sürede geliştiği, sürekliliği, eşlik eden semptomlar, hastalık ve cerrahi operasyon özgeçmişi, mevcut hastalıkları, alışkanlıkları, mesleki maruziyeti, kullandığı ilaçlar ve maddeler, iştahsızlık, gıda alımında azalma ya da enerji tüketiminde artma olup olmadığı ayrıntılı olarak sorgulanmalı, nedene yönelik ipuçları yakalanmaya çalışılmalıdır. Öyküde kilo kaybına eşlik eden aşağıdaki örneklerde görüldüğü gibi bazı tanısal ipuçları yakalanabilir.

- Erken doyma, anemi semptomları → Mide kanseri.
- Dışkılama alışkanlığında değişme, hematokezya, anemi semptomları → Kolon kanseri.
- Karın ağrısı, ikter, idrar renginde koyuluk (bilirubinüri) → Pankreas kanseri.
- Öksürük, hemoptizi, nefes darlığı → Akciğer kanseri.
- Öksürük, hemoptizi, nefes darlığı, ateş, gece terlemesi → Tüberküloz.
- Epigastrik ağrı, bulantı, erken doyma, melena → Peptik ülser.
- Epigastrik ağrı, alkol veya akut pankreatit öyküsü, ishal, yağlı ve temizlenmesi zor dışkı → Kronik pankreatit.
- Kanlı ishal, eritema nodozum/üveit öyküsü → Ülseratif kolit.
- Karın ağrısı, ishal, hematokezya, eritema nodozum/üveit öyküsü → Crohn hastalığı.
- İshal, cerrahi barsak rezeksiyonu/striktür/kör lup/kronik pankreatit/ince barsak divertikülü öyküsü → Bakteriyel aşırı çoğalma.
- İshal, steatore, aile öyküsü, anemi semptomları, dermatitis herpetiformis öyküsü → Çölyak hastalığı.
- Uzun süreli aralıklı ishal ve kabızlık, defekasyon sonrası ağrıda rahatlama → İrritabl barsak sendromu.
- Postprandial karın ağrısı + yemek yemekten kaçınma → Kronik mezenter iskemisi.
- İshal, ateş, intravenöz ilaç/madde kullanımı, yüksek riskli cinsel yaşam → AIDS.
- Aşırı terleme, çarpıntı, sinirlilik, ellerde ince tremor, hiperaktif refleksler, sıcak intoleransı → Hipertiroidi.
- Ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri → Diabetes mellitus.
- Depresif semptomlar, yas öyküsü, kilo kaybının olduğundan fazla belirtilmesi, postpartum dönemde olma → Depresyon.
- Unutkanlık, yakın aile üyelerini tanıyamama → Demans.
- Belde ve büyük proksimal kaslarda (boyun, omuz, üst kollar, pelvis ve üst bacaklar) simetrik ağrı ve sertlik → Polimiyaljiya romatika.
- Baş ağrısı, çene kladikasyonu ve görme bozuklukları (görme kaybı, bulanık görme, diplopi) → Temporal arterit.
- Kronik alkol kullanım öyküsü → Alkolik hepatit, alkolik siroz.

• Fizik muayene

Kilo kaybı ağırlık ölçümü yapılarak teyit edilmelidir. Psikiyatrik ve nörolojik muayene dahil tam bir sistemik muayene, yaşlı hastalarda çok yönlü geriatrik değerlendirme yapılmalıdır. Fizik muayenede aşağıdaki örneklerde görüldüğü gibi bazı tanısal ipuçları yakalanabilir.

- Karın muayenesinde kitle palpasyonu, hassasiyet → Mide/kolon/pankreas/karaciğer/böbrek tümörleri.
- Yaygın palpabl lenfadenopatiler, hepatosplenomegali, ateş, gece terlemesi → Lenfoma.
- Sol supraklavikuler lenfadenopati (Wirschow nodülü) → Mide kanseri.
- Splenomegali olmadan hepatomegali → Granülomatöz hepatit, primer karaciğer kanseri, karaciğer metastazları.
- Palpasyonla sternum hassasiyeti, peteşi-purpuralar → Lösemi.
- Taşikardi, nemli cilt, canlı bakış, egzozalmus, lid-lag bulgusu, ince tremor → Hipertiroidi.
- Elde simetrik olarak metakarpofalangial ve proksimal interfalangial eklemlerde artrit bulguları → Romatoid artrit.
- Yüzde kelebek tarzı eritem, oral aftöz ülserler → Sistemik lupus eritematozus.
- Kardiyak üfürüm, göz muayenesinde Roth lekeleri → Enfektif endokardit.
- Ortopne, taşikardi, S3 gallop, bilateral akciğer bazal-orta zonlarda ince rallerin duyulması → Konjesif kalp yetmezliği.

• Laboratuvar/görüntüleme tetkikleri

İstemsiz kilo kaybı olan hastada tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), biyokimya tetkikleri, tam idrar tetkiki, dışkıda gizli kan tetkiki ve akciğer grafisi ilk aşamada yapılmalıdır. Hastada öykü, fizik muayene ve bu ilk basamak tetkiklerde yakalanan ipuçlarına göre ikinci aşama tetkikler planlanmalıdır. Hastadaki ipuçlarına ve hastanenin olanaklarına göre ileri tetkiklerin sıraları değişebilir. Hepatit belirteçleri, HIV serolojisi, periferik yayma, tüberküloz için PPD testi, romatolojik hastalıklar açısından romatoid faktör, anti-CCP, anti nükleer antikor, maligniteye yönelik tümör belirteçleri, myelom testleri, serum protein elektroforezi ve tüm abdominal ultrason (USG) ikinci aşama testler olarak planlanabilir. Eğer halen tanıya ulaşamadıysa yine hastadaki mevcut ipuçlarına göre sıraları değişmekle beraber endoskopik tetkikler (gastroskopi, kolonoskopi, bronkoskopi), uygun görüntüleme tetkikleri (boyun USG, yüzeysel doku USG, mamografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), total kemik sintigrafisi, 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG-PET/BT), ekokardiyografi, parasentez, torasentez, beyin omurilik sıvısı incelemeleri, biyopsiler (lenf nodu, karaciğer, kitle, kemik iliği) ve gerekirse laparoskopik/laparotomik değerlendirme planlanabilir.

Laboratuvar tetkiklerinde aşağıdaki örneklerde görüldüğü gibi bazı tanısal ipuçları yakalanabilir.

- Balgamda direkt ARB (aside dirençli basil) görülmesi/tüberküloz basilinin üretilmesi → Akciğer tüberkülozu.
- İdrarda direkt ARB görülmesi/tüberküloz basilinin üretilmesi → Böbrek tüberkülozu.
- Görüntüleme tetkiklerinde ilgili organda kitle saptanması/biyopside tümör tanısının konması → İlgili organ tümörleri.

- Endoskopik tetkiklerde kitle saptanması/biyopside tümör tanısının konması → İlgili organ (özofagus/mide/kolon/akciğer) tümörleri.
- Gastroskopide mide/duodenumda ülser saptanması → Peptik ülser/malign tümör.
- Anemi + dışkıda gizli kan pozitifliği → Peptik ülser, mide/kolon kanseri.
- Hiperkalsemi + protein elektroforezinde monoklonal pik saptanması → Multipl myelom.
- Abdominal USG'de karaciğer parankim ekojenitesinde heterojenite + portal hipertansiyon bulguları → Karaciğer sirozu.
- Kontrastlı abdomen BT veya BT anjiyografide süperior mezenterik arterde stenoz veya oklüzyon saptanması → Mezenter arter iskemisi.
- Anti doku transglutaminaz IgA pozitifliği + duodenum biyopsisinde villöz atrofi → Çölyak hastalığı.
- Açlık kan glukozu + HbA1c yüksekliği → Diabetes mellitus.
- TSH düşüklüğü + serbest T4 yüksekliği → Hipertiroidi.
- Ekokardiyografide kalp kapağında vejetasyon varlığı → Enfektif endokardit.

SONUÇ

Sonuç olarak istemsiz kilo kaybı ile başvuran hastalarda kilo kaybı kanıtlandıktan sonra etiyolojik incelemede öykü, fizik muayene ve temel laboratuvar tetkiklerinden elde edilen ipuçları iyi değerlendirilmeli, bunlara göre ileri tetkikler planlanmalıdır. Tanıya ulaşma multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. İleri laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri akılcı bir şekilde planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alibhai SMH, Greenwood C, Payette H. An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. *CMAJ* 2005;172(6):773-80.
2. Alican İ. Dengeli beslenme ve beslenmenin düzenlenmesi. İç: Açar E, ed. *İnsan Fizyolojisi*. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2021:777-92.
3. Freha NA. Unintentional weight loss. *IntechOpen*. 2018:1-12.
4. Gupta R, Evans AT. Approach to the patient with unintentional weight loss [Internet]. Uptodate Jun 2021. Wolters Kluwer [erişim 18 Ocak 2022]. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-unintentional-weight-loss>.
5. Holroyd-Leduc JM. Unintentional weight loss in older adults: A practical approach to diagnosis and management. *CGS Journal of CME*. 2018;8(2):1-6.
6. Marieb EN, Hoehn K. *Anatomy & Physiology*. Beslenme, metabolizma ve vücut sıcaklığının ayarlanması. Fırat A (Çevirmen). 5. baskı. Ankara: Nobel; 2017:792-833.
7. Meltzer AA, Everhart JE. Unintentional weight loss in the United States. *Am J Epidemiol*. 1995;142:1039.
8. McMinn J, Steel C, Bowman A. Investigation and management of unintentional weight loss in older adults. *BMJ*. 2011;342:d1732.
9. Sahyoun NR, Serdula MK, Galuska DA, Zhang XL, Pamuk ER. The epidemiology of recent involuntary weight loss in the United States population. *J Nutr Health Aging*. 2004;8(6):510-7.

10. Stern SDC, Cifu AS, Altkorn D. Symptom to Diagnosis - An Evidence-Based Guide. İstemsiz kilo kaybı olan bir hastam var. Sebebini nasıl belirleyebilirim? Tükek T (Çeviri ed.). 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018:525-50.
11. Suzan V. Geriatrik hastalarda kilo kaybına yaklaşım. İç: Özlü C, Alpay H, eds. Kilo Kaybı Olan Hastaya Multidisipliner Yaklaşım. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2019:201-11.
12. Wong CJ. Involuntary weight loss. Med Clin N Am. 2014;98:625-43.
13. Wong CJ. Assessment of unintentional weight loss. BMJ Best Practice. 2018 [erişim 18 Ocak 2022]. <https://apps.nhslothian.scot/refhelp/guidelines/ResourcesLinks/Assessment%20of%20unintentional%20weight%20loss.pdf>.

NEFROLOJİ

32. BÖLÜM

BÖBREK HASTALIKLARINDA SEMPTOMLAR

Dr. Alparslan Ersoy

GİRİŞ

Böbrek hastalıklarında, böbrekler ve idrar yolu ile ilgili olabilecek semptom ve bulgular sorgulanır. Değişik hastalıklar, primer veya sekonder olarak böbrekteki glomerüller, tübülointerstisyel veya vasküler yapılarda akut veya kronik klinik semptom ve bulgulara neden olurlar. Böbrek hastalıklarında genellikle hastaların çoğunluğu asemptomatiktir, bu da tanıda gecikmelere yol açabilir. Semptomatik hastalıklara, hastaların 1/3'ünde rastlanır.

TIBBİ ÖYKÜ (ANAMNEZ)

Böbrek hastalıklarında cinsiyet ön planda olmamakla birlikte, kadınlarda fibromusküler displaziye bağlı renovasküler hipertansiyon ve lupus nefriti daha sıktır. Erkeklerde ise IgA nefropatisi ve gut nefriti daha yaygındır. Kadınlara hamilelikte el ve ayak şişmesi ile birlikte hipertansiyon, düşük veya erken doğum varlığı özellikle sorgulanmalıdır. Yaş ile böbrek hastalıklarının proteinüri düzeyine ve şiddetine göre ilişkisi Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Yaş ile böbrek hastalıklarının ilişkisi

<15 yaş	15-40 yaş	>40 yaş
Hafif nefritik sendrom		
<ul style="list-style-type: none">• Hafif postenfeksiyöz GN• IgA nefropatisi• Herediter nefritler• Benign ailevi hematurisi (TBMD)• Henoch-Schönlein purpurası• Mezangiyal proliferatif GN	<ul style="list-style-type: none">• IgA nefropatisi• Benign ailevi hematurisi (TBMD)• Lupus nefriti• Herediter nefritler• Mezangiyal proliferatif GN	<ul style="list-style-type: none">• IgA nefropatisi
Orta veya şiddetli nefritik sendrom		
<ul style="list-style-type: none">• Postenfeksiyöz GN• MPGN	<ul style="list-style-type: none">• Postenfeksiyöz GN• Lupus nefriti• RPGN• Fibriler GN• MPGN	<ul style="list-style-type: none">• RPGN• Vaskülit• Fibriler GN• Postenfeksiyöz GN
Nefrotik sendrom		
<ul style="list-style-type: none">• Minimal değişiklik hastalığı• FSGS• Mezangiyal proliferatif GN	<ul style="list-style-type: none">• FSGS• Membranöz GN• Minimal değişiklik hastalığı• Lupus nefriti• Diyabetik nefropati• Preeklampsi• Postenfeksiyöz GN• Sekonder amiloidoz	<ul style="list-style-type: none">• Membranöz GN• FSGS• Diyabetik nefropati• Minimal değişiklik hastalığı• IgA nefropatisi• Primer amiloidoz• Benign nefroskleroz• Postenfeksiyöz GN• Myelom ilişkili böbrek hastalıkları• Kansere ilişkili böbrek hastalıkları

GN: glomerülo nefrit, TBMD: ince bazal membran hastalığı, MPGN: membranoproliferatif glomerülo nefrit, RPGN: hızlı ilerleyen glomerülo nefrit, FSGS: fokal segmental glomerüloskleroz.

Tıbbi öykü alırken hastanın hekime başvurmasına neden olan yakınmaları kronolojik sırayla sorgulanır. Yakınmalarının ne zaman, ne şekilde başladığı, bugüne kadar olan gelişme ve değişiklikler, varsa diğer hekim başvuruları, tetkikler ve kullandığı ilaçlar öğrenilir. İdrar alışkanlıkları; idrar miktarı, akımı ve kalibresinde veya renginde değişiklik, gece idrara kalkıp kalkmadığı, yapma sıklığı, ağrı veya yanmanın varlığı ve özellikleri ile sık idrar yapma yakınması sorgulanır.

Böbrek hastalığına bağlı subjektif şikayetler, kişiler arasında değişkenlik gösterebilir. Aynı düzeyde böbrek yetmezliği olan iki hastadan biri; aşırı uyku hali, iştahsızlık, bulantı, kusma, aşırı halsizlik gibi günlük yaşantısını ileri derecede etkileyen pek çok semptomdan yakınır iken, diğerinde bu subjektif şikayetler çok hafif düzeyde kalabilir. Son döneme gelmiş pek çok böbrek hastasında ise hiçbir subjektif yakınma olmayabilir. Sadece rutin bir laboratuvar kontrolü sırasında hastalığı teşhis edilebilir.

Kronik böbrek hastalığını kolaylaştırıcı faktörler; sıvı elektrolit dengesizliği, sistemik ve üriner enfeksiyonlar, anemi, kalp yetersizliği, hipotansiyon, hipertansiyon, üriner obstrüksiyon, nefrotoksik ilaçlar, radyokontrast ajanlar, hiperkalsemi, hiperürisemi, gastrointestinal sistem kanaması, primer hastalığının alevlenmesi, gebelik, cerrahi girişimler ve travmadır. Böbrek hastalığı olanlar; ağrı, ödem (bufissür=boufissure: göz kapaklarında akut nefritin özel ödemi ve nefrotik genel ödem), hipertansiyon, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, uyku hali ve nefes darlığı gibi şikayetler ile başvurabilirler. Susama hissi, susuzluk duygusunun çok artması ve buna bağlı olarak kişinin normalin çok üstünde, genellikle günde 3 L'den fazla sıvı almasıdır. Böbrek hastalıklarında (kronik glomerülonefrit ve kronik böbrek yetersizliği) susama hissi mutlaka sorgulanmalıdır. Son dönem böbrek hastalığında zorunlu poliüriye bağlı, polidipsi, poliüri ve noktüri beklenir. Küçük yaşlardan beri poliüri ve polidipsi varlığı herediter medüller kistik hastalık bulgusu olabilir. Kronik hastalığı olanlarda hastaların anamnezlerinde uzun zamandan beri böbrek hastalığına bağlanabilecek semptomların (noktüri, taş düşürme, hematüri, ödem vb.) varlığı da dikkate alınmalıdır.

Akut veya kronik glomerülonefrit; hikayesinde ağrısız hematüri, ödem, hipertansiyon ve böbrek yetersizliği olan bir hastada düşünülmelidir. Hastalığın başlangıcı ve süresi önemlidir. Kronik glomerülonefritlerde belirtiler genellikle 3 aydan daha uzun sürelidir. Akut glomerülonefritte (nefritik sendrom), genellikle üst solunum yolu enfeksiyonundan 1-2 hafta sonra, deri enfeksiyonundan 3 hafta sonra semptomlar ortaya çıkar. Yani hematüri ile enfeksiyonun başlangıcı arasında 8-10 günlük bir latent sürenin olması akut glomerülonefriti, enfeksiyonun hemen ertesinde hematürinin görülmesi kronik bir olayı düşündürür. Hipertansiyonun süresi 10 yıldan uzunsa ve kan basıncı kontrolü iyi değilse öncelikle primer hipertansiyon ilişkili böbrek hastalığı düşünülmelidir. Yeni başlayan ve böbrek hastalığını düşündüren semptom ve bulguların eşlik etmesi durumunda ise sekonder renal hipertansiyon öncelikle araştırılmalıdır.

BÖBREĞE ÖZGÜ KİŞİSEL ÖZGEÇMİŞ

Genetik böbrek hastalıkları, böbrek hastalığı, proteinüri ve hematüri, böbrek hasarı, gebelik diyabeti, diyabet, nefrolitiazis ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları olabilir. Nefrotoksik ilaçlar ve kronik ağrı kesici ilaç kullanımı dahil aktif ve geçmiş ilaç kullanım öyküsü önemlidir. Koroner arter hastalığı, kanser (böbrek kanseri dahil), böbrek hastalığı, diyabet ve

hipertansiyon öyküsü dahil aile öyküsü öğrenilmelidir. Ailede böbrek hastalığı öyküsü mevcutsa, hastalığın türü, başlangıç zamanı ve hastalıkla ilişkili ekstrarenal belirtiler mümkünse belirlenmelidir.

İLAÇ KULLANMA ÖYKÜSÜ

Nefrotoksik ilaçlar akut böbrek hasarı yapabilir (antibiyotikler, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar [NSAİİ] ve radyokontrast madde). Kronik ağrıya yol açan bir hastalık için yıllarca fazla miktarda analjezik kullanımı öyküsü olan bir hastada, kronik tübülointerstisyel nefrit (analjezik nefropatisi) ve buna bağlı kronik böbrek yetersizliği neden olabilir. Kronik böbrek hastalığı bulunan kişilerde bu ilaçların kullanımı; kompanse dönemdeyken dekompanseasyona yol açabilir, dekompanse dönemde stabil hastalar da dekompanseasyonu arttırarak üremik tabloyu ağırlaştırabilir. Hipertansif nefrosklerozu bulunan yaşlılarda romatizmal şikayetleri nedeniyle NSAİİ kullanılması da benzer bir etki gösterebilir.

Potansiyel bazı nefrotoksik ürünler değişik etki mekanizmaları ile renal hasara neden olabilir. Bunlar: Aristolochia spp., renal interstisyel fibrozis; Tripterygium wilfordii, tübüler obstrüksiyon, Tribulus terrestris (vazodilatör etkili: koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes, nefrolitiazis, seksüel disfonksiyon), akut tübüler nekroz; ağır metal içeren bitkisel (herbal) ürünler (kurşun, civa, kadmiyum, arsenik), akut tübüler nekroz ve kronik interstisyel nefrit.

BÖBREK HASTALIKLARININ KLİNİK BAŞVURU TABLOLARI

• Asemptomatik hastalar

Bu hastalar genellikle başka bir sağlık problemi nedeniyle veya rutin check-up için başvurduklarında klinik muayene ve/veya laboratuvar tetkikleri sırasında anormallik saptanır. En sık başvuru şeklidir. Asemptomatik idrar anormallikleri (proteinüri ve/veya mikroskobik hematüri) olarak adlandırılırlar.

• Semptomatik hastalar

Böbrek hastalığına işaret eden semptom ve/veya bulguları olan hastalardır. Bunlar; ödem, ağrı, hipertansiyon, susama hissi, idrar alışkanlıklarında bozukluklar (pollakiüri, dizüri, noktüri), idrar renginde (makroskopik hematüri) ve miktarında (oligoanüri, poliüri) değişiklikler, önceden bir böbrek rahatsızlığı veya nefrotoksik bir ilaç kullanım öyküsüdür.

• Sistemik hastalıklara sekonder böbrek tutulumu olan hastalar

Birçok sistemik hastalık, böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir veya katkıda bulunabilir. Bu hastalar böbrekleri etkilediği bilinen diyabet, kollajen doku hastalığı, vaskülit gibi sistemik bir hastalığa sahip olabilir. O hastalığa ait semptom ve bulgular ile böbrek tutulumunu gösteren klinik ve laboratuvar anormalliklerine de sahiptirler. Pulmoner renal sendromlar örnek olarak verilebilir.

• Ailesinde kalıtsal böbrek hastalığı öyküsü olan hastalar

En sık görülen herediter böbrek hastalığı otozomal dominant polistik böbrek hastalığıdır. Alport sendromu (işitme kaybı, görme bozuklukları), Fabry hastalığı (anjyokeratom, distal nöropati), ince bazal membran hastalığı (benign familial hematüri) ve herediter böbrek taşı

yapan hastalıklar da düşünölmelidir. Genellikle aileden birine böyle bir tanı konulduğunda, hekim önerisi veya kendi istekleri ile diğör aile bireyleri ve/veya çocukları inceleme için başvurumaktadırlar.

RENAL KLİNİK BAŞVURU ŞEKİLLERİ

1. Makroskopik hematüri
2. Akut nefritik sendrom
3. Nefrotik sendrom
4. Renal tübüler sendromlar
5. Akut böbrek hasarı
6. Kronik böbrek hastalığı
7. Hızlı ilerleyen glomerülo nefrit

• İnrinsik glomerüler hastalıklar

Primer (idiyopatik, sistemik hastalık ile ilişkisiz) veya sekonder (paraneoplastik, ilaç ilişkili, sistemik romatolojik hastalık vb.) glomerüler hastalıklar olarak sınıflandırılırlar. İki genel patern vardır ama bazı hastalıklarda çakışma da olabilir.

– Nefritik patern

Histolojik incelemede inflamasyon ile ilişkilidir. Aktif idrar sedimenti + dismorfik eritrositler; lökositler; granüler, eritrosit ve diğör hücre silendri; değışen derecede proteinüri görülür.

– Nefrotik patern

Histolojik incelemede inflamasyon ile ilişkili değıldir. Proteinüri vardır ve genellikle nefrotik düzeydedir (>3.5 g/gün). İdrar sedimenti inaktiftir (çok az hücre veya silendir).

Nefrotik sendrom kliniğine, hipertansiyon, hematüri ve azotemi eşlik edebilir (mikst nefrotik sendrom).

Her iki paternde akut veya daha fazla kronik seyir gösterir. Her ikisinin elemanları simultane veya ardışık olabilir.

• İnrinsik tübüler ve interstisyel hastalıklar

Akut ve kronik olarak iki süreç vardır. En yaygın akut tübülointerstisyel hastalık akut tübüler nekrozdur (ATN) ve tipik olarak en sık hastanede oluşur. Diğör nedenler: akut interstisyel nefrit (ilaçlar), silendir nefropatisi (myelom), tümör lizis sendromu ve akut ürat nefropatisi (yüksek tümör yükü olan lenfoma veya kemoterapi sonrası) ve akut fosfat nefropatisi (fosfat-içeren barsak hazırlığı sonrası). En yaygın kronik tübülointerstisyel hastalık polikistik böbrek hastalığıdır (PKD). Ayrıca nefrokalsinozis (hiperkalsemi ve/veya hiperkalsiyüri), sarkoidoz, Sjögren sendromuna bağı tübülointerstisyel hastalık, reflü nefropatisi (çocuk ve genç erişkin), medüller kistik böbrek hastalığı (otozomal dominant geçişli ailelerde) diğör sebeplerdir.

• İnrinsik renal vasküler hastalıklar

Doğrudan böbrekteki küçük ve büyük damarların her ikisini de etkiler. Akut intrinsik hastalık primer olarak kan damarlarını etkiler. Küçük damar vaskülitleri glomerüler kapillerleri etkiler. Mikroanjiyopati ve hemolitik anemi (MAHA) nedenleri arasında; trombotik trombositopenik purpura-hemolitik üremik sendrom (TTP/HÜS), skleroderma ve malign hipertansiyon önemlidir. Büyük damar tutulumu görülebilir (aort diseksiyonunda renal enfarktüs, sistemik

tromboembolizm, renal arter anormalliği, nadiren anevrizma). Renal ven trombozu ise sıklıkla nefrotik sendromda masif proteinüri ile ilişkili görülür.

Böbreğin kan damarlarının kronik hastalıkları arasında nefroskleroz en yaygındır. Başlangıçta kan damarlarını tutar ama sonunda glomerüller ve tübülointerstisyumda hasarlanır (benign hipertansif nefroskleroz). Artık hastalık süreci 22 kromozom üzerindeki *APOL1* gen polimorfizmi ile ilişkili tanımlanmaktadır. Renal arter stenozuna bağlı renal vasküler hastalıklar (ateroskleroz veya fibromusküler displazi), aylar veya yıllar sürerek iskemik nefropati yapar (glomerüloskleroz ve tübülointerstisyel fibrozis). Renal arter diseksiyonu veya anevrizma (fibromusküler displazi veya orta damar vaskülit: poliarteritis nodoza) nadiren rekürren renal infarktlar ile tromboemboliye ve böbrek fonksiyon kaybına neden olur.

• Hızlı ilerleyen glomerülonefrit

Hızlı ilerleyen glomerülonefrit (RPGN), histopatolojik olarak glomerüllerin %50'sinden fazlasında kresent (aşırı ekstrakapiller proliferasyon) oluşumu nedeniyle böbrek fonksiyonunda hızlı ve ilerleyici bir azalma ile karakterize olan, tanı ve tedavi gecikirse haftalar aylar içinde son dönem böbrek hastalığına ilerleyen bir klinik tablodur (Tablo 2).

Tablo 2. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit nedenleri

Patojeniz	Hastalıklar
• Tip I (anti-GBM antikör hastalığı)	- Goodpasture sendromu (akciğerde hemoraji pozitif) - anti-GBM glomerülonefriti (akciğerde hemoraji negatif)
• Tip II (immün kompleks hastalığı)	- IgA nefropatisi - Henoch-Schönlein purpurası - Lupus nefriti - Akut poststreptokoksik glomerülonefrit - Tip 1 membranoproliferatif glomerülonefrit - Tip 2 membranoproliferatif glomerülonefrit - Mikst kriyoglobulinemi - Membranöz glomerülonefrit - Fibriler glomerülonefrit - Diğer: enfektif endokardit, viseral apse, hepatit B enfeksiyonu
• Tip III (pauci immün) ANCA pozitif ve immünfloresan boyanma yoktur.	- Wegener granülomatozu (granülomatoz polianjitis) - Churg-Strauss hastalığı (eozinofilik granülomatöz polianjitis) - Mikroskopik polianjitis - Böbreğe sınırlı vaskülit - İlaçlar: propiltiyourasil, hidralazin, allopürinol, penisilamin, minosiklin, rifampisin, levamizol
• İdiyopatik	- bilinen kategorilerin hiçbirine uymayan bir immün kompleksi hastalığı - ANCA negatif olan bir pauci immün hastalık

Bazı klinik tablolarda sık rastlanan olası böbrek hastalıkları Tablo 3'de özetlenmiştir. Farklı birçok hastalık, değişik böbrek hastalıklarına yol açabilir. Bu hastalar, farklı branş hekimlerine başvurabilir. Hastalarda böbrek tutulumuna işaret eden klinik ve laboratuvar bulguları hekimin dikkatini çekebilir ve hastayı nefroloji uzmanlarına yönlendirebilir. Özellikle gastroenteroloji, romatoloji, enfeksiyon, dermatoloji, onkoloji, kardiyoloji, göğüs hastalıkları, kalp damar cerrahisi, oftalmoloji ve kulak burun boğaz polikliniklerinde potansiyel hastaları tanımak ve doğru yönlendirmek önem arz etmektedir.

Tablo 3. Bazı klinik tablolarda sık rastlanan olası böbrek hastalıkları

Hastalık	Durum	Olası böbrek hastalıkları
Genel	- Hipertansiyon	- Hipertansif nefroskleroz, sekonder renal hipertansiyon
	- Diabetes mellitus	- Diyabetik nefropati
	- Kardiyovasküler hastalık	- KBH, renovasküler hastalık, ateroembolizm
Karaciğer hastalıkları	- Siroz	- Hepatorenal sendrom
	- Hepatit B ve C	- Membranöz GN, MCGN
İnflamatuvar hastalıklar	- Kollajen doku hastalıkları	- Lupus nefriti, MCGN ve diğerleri
	- Sarkoidoz	- Granülomatoz interstisyel nefrit
	- Raynaud fenomeni	- Skleroderma, lupus nefriti, kriyoglobulinemi
	- Plöroperikardiyal hastalık	- Kollajen doku hastalıkları
	- Hemoptizi	- Vaskülit, lupus nefriti, anti-GBM hastalığı
Enfeksiyöz hastalıklar	- Gastroenterit	- Prerenal AKI, hemolitik üremik sendrom
	- TB	- Üriner traktüs TB, amiloidoz
	- HIV	- HIVAN, HIVICK ve diğerleri
	- Rekürren UTI	- Veziköüreteral reflü ve kronik piyelonefrit
	- Streptokok enfeksiyonu, endokardit	- Postenfeksiyöz GN
	- Kronik enfeksiyon	- Amiloidoz
Dermatolojik hastalıklar	- Kutanöz vaskülit	- Vaskülit, Henoch-Schönlein purpurası, IgA nefropatisi
	- Livedo retikularis	- Antifosfolipid antikor sendromu, kriyoglobulinemi
Tümörler	- Solid organ tümörleri	- Membranöz GN, trombotik mikroangiopati
	- Lenfoma	- MDH, FSGS, fibriler GN
	- Myelom	- Hafif zincir hastalığı, amiloid, silendir nefropatisi
Diğer	- KBB problemleri	- Granülomatoz polianjitis (Wegener)
	- İştih kaybı	- Alport sendromu
	- Oftalmik durumlar	- Retinopati ve anterior lentikonus (Alport sendromu), sistin birikimleri (sistinozis), retinitis pigmentosa (Senior-Løken sendromu), retinal oksalat birikimi (hiperoksalüri)
	- Kronik ağrı	- Analjezik nefropatisi
	- Tromboza eğilim	- Antifosfolipid antikor sendromu
	- Orak hücre hastalığı	- Orak hücre nefropatisi, papillar nekroz

KAYNAKLAR

1. Akoğlu E, Akpolat T. Böbrek hastalıklarında belirti ve bulgular. İç: Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G, eds. Nefroloji El Kitabı. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:16-21.
2. Akpolat T. Bitkisel ürünler ve böbrek [Internet]. Nefroloji Tansiyon Dahiliye Sağlıklı Yaşam [erişim 12 Ekim 2020]. <http://tekinakpolat.com/bitkisel-urunler-ve-bobrek/>.
3. Clinical assessment of the renal patient. In: Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J, eds. Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2014:1-85.
4. Dilek M. Böbreklerin yapısı ve değerlendirilmesi. İç: Arık N, Dilek M, eds. Nefroloji. 2. baskı. İstanbul: Karakter Color, 2008:7-18.
5. Ersoy A. Böbrek hastalıklarında klinik değerlendirme ve yaklaşım. İç: Dolar E, ed. İç Hastalıkları. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005:250-9.
6. Ersoy A. Böbrek hastalıklarında klinik değerlendirme. İç: Ersoy A, ed. Klinik Pratikte Nefrolojik Hastalıklara Yaklaşım. 1. baskı. Bursa: Bursa Tabip Odası Yayınları; 2021:21-32.

7. Güllülü M. Vaskülitler. İç: Dolar E, ed. İç Hastalıkları. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005:731-7.
8. Knauss TC. Fizik muayeneye göre tanı. İç: Kazancı G (Hricik DE, Miller RT, Sedor JR), ed. Nefroloji Sırları (Nephrology Secrets). 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri (Hanley&Belfus Inc.), 2004:1-3.
9. Oto A. Hikaye alma. İç: Kansu E, Oto A, Oktay A, eds. Hikaye Alma ve Fizik Muayene. 1. baskı. Ankara: Öztekin Matbaası, 1989:1-44.
10. Özdoğan E. Üriner sistem. İç: Molvalılar Ş, ed. İç Hastalıkları (Semiyoloji). 2. baskı. İstanbul: Alfa Kitabevleri, 1997:407-556.
11. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Ataman R ve ark. Glomerüler hastalıklar. İç: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G, eds. Temel İç Hastalıkları. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996:802-52.
12. Tatar E, Balıkcı O, Yeniay KP, Tosun A, Ok ES. Acute kidney injury induced by herbal products: a case report. Turk Neph Dial Transpl. 2014;23(3):256-8.
13. Ürogenital sistem. İç: Aliksanyan V, ed. Abaoğlu-Aliksanyan. Teşhiste Temel Bilgi, Propedötik. 3. baskı. İstanbul: Filiz Kitabevi, 1988:442-88.

33. BÖLÜM

İDRAR ANALİZİNDEKİ ANORMALLİKLERE YAKLAŞIM

Dr. Ayşegül Oruç

GİRİŞ

İdrar analizi klinik pratikte ihmal edilebilen bir incelemelidir. Düşük maliyetli olan bu analiz doğru değerlendirildiğinde böbrek hastalıklarının tanı ve takibinde önemli tetkiklerin arasındadır. Ek olarak diabetes mellitus gibi sistemik bir hastalığın ciddiyeti ve komplikasyonları hakkında bilgi verebilir, vaskülit gibi böbrek tutulumu yapan hastalıklarda tetkik ve tedavi stratejilerin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Böbreğin ekskresyon fonksiyonunun ürünü olan idrar fiziksel, biyokimyasal ve mikroskobik olarak analiz edilir.

İDRAR ANALİZİ

• Kullanılan yöntemler

Günümüzde idrar analizi, sıklıkla otomatik cihazlar ile yapılan fiziksel, biyokimyasal ve mikroskobik analizi ifade eder ve "tam idrar analizi" olarak adlandırılır. İdrar çubukları; basit ve hızlı sonuç alınan bir yöntemdir. İdrar çubukları kimyasal ayıraçlar emdirilmiş kağıt şeritlerdir. İdrar içine daldırılan çubukta oluşan renk değişikliklerine göre semikantitatif sonuç elde edilir. Ph, dansite, protein, glukoz, kan, keton, bilirubin, ürobilinojen, nitrit, lökosit esterez değerlendirilebilir. Mikroskobik inceleme; bir deney tüpüne alınan idrarın 3.000 rpm'de 5 dak. santrifüj edilmesi ve sonrasında üstte kalan süpernatanın atılarak tüpün dibindeki idrar sedimentinin mikroskop altında incelenmesi ideal mikroskobik incelemedir. Spot idrar albümin/kreatinin ve spot idrar protein/kreatinin ise günlük albümin ve protein atılımını belirlemek için kullanılan pratik değerlendirmedir. Sabah ilk idrar ya da ikinci idrar örneği tercih edilmelidir. 24 saatlik idrar analizi, sıklıkla günlük toplanan idrarda protein, albümin atılımı değerlendirilir. Ek olarak toplanan idrarda elektrolitler, osmolalite analizleri ve sitolojik inceleme de yapılabilir.

• Doğru idrar örneği alınması

Doğru analiz için doğru şartlarda alınan idrar örneği incelenmelidir. Tam idrar analizi için mümkünse sabah ilk ya da ikinci idrar tercih edilmelidir. Dış genital organlar temizlenmelidir. Hastalardan orta akım idrar örneği almaları istenmelidir. Örnek temiz ve kuru bir kaba alınmalıdır. Örnek alındıktan sonra 2-3 sa. içinde incelenmelidir. Daha uzun süre bekleyecekse +4-8 °C ısıda saklanmalıdır. Kadınlarda menstrüasyon döneminde örnek alınmamalıdır. Analizden en az 24 sa. öncesine kadar ağır egzersizlerden kaçınılmalıdır. 24 saatlik idrar analizi için, idrar toplanmaya başlandığı sabah ilk idrar tuvalete yapılır. Sonraki idrarlar ertesi sabaha kadar temiz bir kaba toplanır. 1-2 gün oda sıcaklığında bekletilebilir. Daha uzun süre sonra çalışılması gerekirse, toplanan idrar buzdolabında saklanmalıdır.

• Fiziksel değerlendirme

- **Renk:** Normal idrar sarı ve tonlarındadır. Ürokrom pigmentinin yoğunluğuna göre rengi değişir. Ekzojen (pancar, böğürtlen, karoten, gıda boyaları) ya da endojen pigmentler (hemoglobin, miyoglobulin, eritrosit, bilirubin, safra pigmentleri, methemoglobin, porfirin, ürik asit, lipidler), ilaçlar (doksorubisin, klorokin, desferoksamin, nitrofurantoin, rifampin, metronidazol, metildopa) idrarda renk değişikliğine neden olabilir (Tablo 1).
- **Görünüm:** Normal idrar berrak görünümündedir. Üriner sistem enfeksiyonu, fosfatüri, pyüri, lipidüri hiperoksalüri, hiperürükozüri, ağır hematüri, genital sekresyonların kontaminasyonu bulanık görünüme neden olur.

Tablo 1. İdrar renk değişikliğinin görüldüğü durumlar

İdrar rengi	Etiyoloji
Kırmızı-pembe	- Hemoglobinüri, eritrositüri, porfirinüri
Kahverengi-siyah	- Miyoglobulinüri, klorokin, nitrofurantoin
Koyu sarı-kahverengi	- Bilirubinüri
Beyaz	- Şilüri
Mavi	- Metilen mavisi
Yeşil	- İdrar yolu enfeksiyonu, alkaptonüri

• Kimyasal değerlendirme

- **Dansite:** Böbreğin idrarı konsantre ve dilue etme yeteneğini yansıtır (Tablo 2). İdrardaki solütlerin hem sayısı hem de ağırlıkları ile belirlenir. Normal değerleri 1005 ila 1030 arasında değişir. Hidrasyon durumu ile sonuç değişken olabilir. <1008 dilüe, >1020 konsantre idrarı ifade eder. İdrar dansitesinin 1010 civarında sabit olması izostenüri olarak adlandırılır, akut tübüler nekroz ve kronik böbrek hastalığı gibi idrar konsantrasyon yeteneğinin bozulduğu durumlarda görülür. Proteinüride ve kontrast sonrası dansite yükselir.
- **Osmolalite:** Hesaplanır ya da osmometre ile ölçülür. Hiponatremi ayırıcı tanısı için çalışılması önerilir. 50 mOsm/kg ila 1.200 mOsm/kg arasında değişebilir. İdrar dansitesi ile osmolalitesi arasında ilişki vardır (Tablo 3). Ancak mannitol, radyokontrast, protein gibi solütler molekül ağırlıkları fazla olduğundan dansiteyi osmolaliteye göre daha fazla artırırlar.

Tablo 2. Osmolalite ve dansite tanımları

Osmolalite (mOsm/kg)	1 kg sudaki partikül sayısı
Dansite (Spesifik gravite, yoğunluk, d)	Bir solüsyonun birim hacminin suya göre ağırlığı ya da yoğunluğu (referans distile sudur, d=1.000)

Tablo 3. İdrar osmolalitesi ve densitesi arasındaki ilişki

İdrar osmolalitesi = (d-1000) x 40	
- Örneğin idrar os molalitesi	= 40 mOsm/kg-su iken d = 1001
- İdrar osmolalitesi	= 800 mOsm/kg-su iken d = 1020

- **pH:** 4.5-8 gibi geniş aralıkta değişir. İdrarın uzun süre beklemesi yanlış sonuç verir. 4.5-5.5 asidik, 6.5-8 alkali idrar olarak değerlendirilir (Tablo 4). Renal tübüler asidozda (RTA) idrar Ph'sı genellikle yüksektir. Asit yüklemesinden sonra <5.5'e düşmüyorsa RTA için tanı koydurur.

Tablo 4. İdrar pH değışiklikleri görülen durumlar

Asidik idrar (4.5-5.5)	Alkali idrar (6.5-8)
<ul style="list-style-type: none">- Aşırı et yemek- Bazı meyveler- Metabolik-solunumsal asidoz- Amonyum klorit	<ul style="list-style-type: none">- Beklemiş idrar- Üre parçalayan bakteri enfeksiyonu- Yemeklerden sonra- Aşırı narenciye suyu alma- Vejeteryanlık- Metabolik-solunumsal alkaloz- Sodyum bikarbonat- Potasyum sitrat- Asetozolamid

– **Glukoz:** Normal şartlarda idrarda glukoz bulunmaz. Ultrafiltrata geçen glukoz proksimal tübülüsden sodyum glukoz transporterlar (SGLT) ile %100 reabsorbe edilir. İdrar analizinde glukoz iki nedenle olur.

1. Geri emilim eşığinin aşılması: Ultrafiltrata fazla miktarda geçen glukoz, SGLT’lerin geri emilim kapasitesi aşıldığı için tam olarak geri emilemez. Kan glukozunun 180 mg/dL’den yüksek olduğu durumlarda görülür. SGLT2 inhibitörleri kullanımında da glukozüri görülür.

2. Proksimal tübül hasarı: Ağır metal zehirlenmeleri, Fankoni sendromu, paraproteinemiler, bazı ilaçlar (tenofovir, lamuvidin, sisplatin, valproik asit, aminoglikozitler) proksimal tübülopatiye neden olurlar ve ultrafiltrata geçen glukoz geri emilemez. Bu durumda fosfat, ürik asit geri emilimi de aksar, idrarla kaybedilir ve serum fosfor, ürik asit düzeyleri düşük tespit edilir.

Glukozüri durumunda, SGLT2 kullanımı ve diabetes mellitus sorgulanır. Kan glukozuna bakılır. Kan glukozu yüksek ise yeni tanı diabetes mellitus ya da kötü regüle diabetes mellitus, kan glukozu normal ise proksimal tübül hasarı düşünölmelidir.

– **Keton:** Diyabetik ketoasidoz, alkolik ketoasidoz, uzamış açlık, gebelik, hızlı kilo kaybı, oruç tutmak, aşırı salisilat alımında görölebilir. Levodopa metabolitleri, metildopa, kaptopril, N-asetilsistein, D-penisilinamin, fenilftalein, askorbik asit yalancı pozitif sonuç verebilir.

– **Protein:** İdrar ile günlük protein atılımı 150 mg, albümin 30 mg’dan azdır. İdrar biyokimyasal incelemesi ve strip (idrar çubukları) albümine duyarlıdır. Albümin fraksiyonunda proteinüri durumlarında pozitiflik olur ve semikantitatif sonuç verir. Günlük albüminüri 300-500 mg/gün üzerinde ise pozitifdir. İdrar pH’sı ve konsantrasyonu sonucu etkileyebilir. Dilüe idrar yanlış negatif, konsantre idrar ve alkali idrar yanlış pozitif sonuç verir. Kontrast madde yanlış pozitif sonuca neden olabilir. Bu nedenle kontrast kullanımından en az 24 sa. sonra idrar analizi yapılmalıdır. Tüböler proteinüriler ve hafif zincir immünglobulinleri (plazma hücre hastalıkları, Bence jones proteinürisi) varlığında negatif sonuç ya da daha düşük sonuç elde edilir. Gebelik, ateş, egzersiz, kontrast kullanımı, dehidratasyon, kalp yetmezliği, ortostatik proteinüri, albümin infüzyonu durumlarında geçici olarak proteinüri tespit edilebilir.

Doğru olarak alınan en az 2 örnekte pozitif sonuç olması durumunda kantitatif değerlendirme yapılmalıdır. Kantitatif değerlendirme 24 sa. süre ile toplanan idrarda nefelometrik yöntemle yapılabilir ve altın standart yöntemdir. Albümin dışı diğer proteinler de bu yöntem ile saptanır. Toplama doğruluğunu değerlendirmek için kreatinin atılımı hesaplanabilir (kadında 15-20 mg/kg/gün, erkekte 20-25 mg/kg/gün). Daha pratik olarak sabah ilk ya da ikinci idrarda kreatinin ve protein ya da albümin tayin edilir. Spot idrar kreatinin/protein oranı (mg/g) alternatif bir yöntemdir. Yüksek proteinüri değerlerinde duyarlılığı azalır. Normal değeri 0.1-

0.2 mg/g'dır. İdrar protein ve kreatinin birimleri mg/dL ile spot idrar protein/kreatinin oranı gram cinsinden günlük protein atılım değerini verir.

– **Kan:** Peroksidaz aktivitesi pozitifliğini gösterir. İdrarda, yapısında heme bulunan miyoglobulin, hemoglobin ve eritrosit varlığında pozitiftir. Hematüri durumunda idrar mikroskopik incelemesinde eritrosit görülürken, miyoglobulinüri (rabdomiyoliz) ve hemoglobinüride (hemoliz) idrar mikroskopisinde eritrosit görülmez.

– **Bilirubin/ürobilinojen:** Tıkanma sarılığı ve hepatoselüler hasarda bilirubin pozitiftir. Hemoliz durumunda ürobilinojen pozitiftir.

– **Lökosit esteraz:** İdrar yolu enfeksiyonunu gösterir. İdrar yolu enfeksiyonu için %80-90 sensitiftir. Lizize uğramış nötrofil ve makrofajlardaki lökosit esterazın açığa çıkmasına bağlıdır.

– **Nitrit:** Nitratı nitrite çeviren bakteri varlığında veya nitrattan zengin beslenmede pozitif sonuç verebilir. İdrar yolu enfeksiyonu için sensitivitesi %50'dir.

Tablo 5'de idrar biyokimyasal analizi değerlendirilmesi verilmiştir.

Tablo 5. İdrar biyokimyasal analizi normal değerleri ve sapmalar

Analiz	Normal	Yalancı pozitif	Yalancı negatif
Glukoz	Negatif		- Askorbik asit - Aspirin - Bakteriüri
Kan	Negatif	- Menstrüel/hemoroidal kanla kontaminasyon - Artmış idrar yoğunluğu - Vitaminler/oksidanlardan zengin besinler	- Askorbik asit - Yüksek nitrit konsantrasyonu
Protein	Negatif	- Oldukça alkali idrar - Hematüri - Artmış yoğunluk - İdrar yolu enfeksiyonu	- Düşük molekül ağırlıklı protein - İmmünglobulin hafif zincirleri
Keton	Negatif	- Levadopa metabolitleri, metildopa, kaptopril, N-asetilsistein, D-penisilinamin, fenilftalein	
Nitrit	Negatif	- Pridyumla veya uzun süre oda ısısında beklemiş idrar	- Askorbik asit
Bilirubin/ürobilinojen	Negatif	- İdrarın ışık maruziyeti ve yüksek nitrit konsantrasyonu	
Lökosit esteraz	Negatif		- Konsantre idrar - Proteinüri - Glukozüri

• Mikroskopik değerlendirme

İdrar sedimentindeki şekilli elemanlar değerlendirilir. İdeal inceleme, taze idrarın mikroskop ile direkt incelenmesidir. Eritrosit morfolojisinin önemli olduğu durumlarda tercih edilebilir. Günümüzde sıklıkla otomatik cihazlar ile değerlendirme yapılmaktadır.

– **Lökosit:** Normalde her büyük büyütme alanında 5'den az lökosit görülür. 5 ve üzerinde lökosit görülmesi piyüri, lökositüri olarak tanımlanır. Piyüri, üriner sistem enfeksiyonu, tübülointerstisyel nefrit, proliferatif glomerülo nefrit ile ilişkili olarak görülür. İdrar kültüründe üreme olmaması steril piyüri olarak tanımlanır ve ateş, gebelik, antibiyotik tedavisini takiben, steroid tedavisi, prostatit, uretrit, siklofosamid kullanımı, atipik enfeksiyon (tüberküloz, mantar, atipik mikobakteriler, viral) durumlarında görülür.

– **Eritrosit:** Normalde her büyük büyütme alanında 2'den az görülür. Erkeklerde 2-3, kadınlarda 5 ve üzerinde eritrosit görülmesi patolojiktir, mikroskopik hematüri olarak

tanımlanır. Kadınlarda menstürasyon dönemi yanıtıcı sonuç verebilir. Dismorfik eritrositler glomerüler hasarı, uniform eritrositler glomerüler olmayan hematüri için karakteristiktir.

– **Epitel:** Birkaç epitel hücresi görülmesi normaldir. Tübülointerstisyel hastalıklarda, sünnnet olmamış erkeklerde, kadınlarda kontaminasyon nedeni ile daha fazla sayıda görülebilir. Çok sayıda transisyonel hücreli epitel üriner sistem enstrümantasyonu ve malignitede görülebilir.

– **Silendir:** Matriksini henlenin çıkan kolunda sekrete edilen Tamm-horsfall glikoprotein (üromodulin) oluşturduğu hücre kümeleridir. Çeşitli durumlarda görülebilir (Tablo 5).

Tablo 5. İdrar silendirleri ve görüldüğü durumlar

Silendir	Görüldüğü durum
Eritrosit silendiri	- Proliferatif glomerülo nefrit, tübülointerstisyel hastalık
Lökosit silendiri	- Piyelonefrit, tübülointerstisyel hastalık
Epitelyal silendir	- Akut tübüler hastalık, tübülointerstisyel hastalık
Granüler silendir	- Nonspesifik, akut tübüler nekroz
Hyalen silendir	- Normal, nonspesifik
Yağlı silendir	- Nefrotik sendrom
Mumsu-geniş silendir	- Kronik böbrek hastalığı

– **Kristaller:** Üriner sistem taş hastalığı veya bazı kalıtsal hastalıklarda görülür. Kalsiyum oksalat kristali etilen glikol zehirlenmesi, hiperoksalüride; ürik asit kristali ürikozüride, sistin kristalleri sistinüride, fosfat/magnezyum amonyum fosfat üriner sistem enfeksiyonlarında görülür.

– **Bakteri:** Üriner sistem enfeksiyonu ya da genital kontaminasyonda görülür.

KAYNAKLAR

1. Arıcı M. Böbrek hastasının değerlendirilmesi: Tanı yöntemleri. İç: Yeniçerioglu Y, Güngör Ö, Arıcı M, eds. Temel Nefroloji. 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019:36-43.
2. Atay BE. İdrar analizindeki anormalliklere yaklaşım. İç: Ersoy A, ed. Klinik Pratikte Nefrolojik Hastalıklara Yaklaşım. 1. baskı. Bursa: Bursa Tabip Odası Yayınları, Rota Ofset; 2021:33-40.
3. Fogazzi GB, Garigali G. Urinalysis. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:39-52.
4. Mengüş Ç, Yalçın AU. İdrar analizi ve yorumlanması. İç: Güngör Ö, Koçyiğit İ, Ulu S, Tokgöz B, Arıcı M, Ateş K, eds. Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı. 1. baskı. Ankara: Akademisyen Basımevi; 2021:65-81.

34. BÖLÜM

HEMATÜRİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Kamil Dilek

GİRİŞ

İdrar sedimentinde bir büyük büyütme alanında 3'den fazla eritrosit görülmesine hematüri denir. Çıplak gözle bile görülebiliyor ise makroskobik (gros) hematüri, idrar sedimentinde mikroskopi ile saptanıyor ise mikroskobik hematüri olarak adlandırılır. Mikroskobik hematüri başka amaçlarla yapılan idrar tetkiklerinde özellikle de idrar test çubuklarında (dipstick) tesadüfen saptanır. Hematüri yönünden pozitiflik saptanan idrar test çubuğu sonucuna şüphe ile bakılmalı ve bu bulgu idrarın mikroskobik analizi ile doğrulanmalıdır. Çünkü yanlış pozitiflik yapan durumlar (alkali idrar, sperm bulaşı, konsantre idrar, miyoglobinüri ve hemoglobinüri varlığı) ve yanlış negatiflik yaratan durumlar (vitamin C alımı, düşük idrar pH'sı) söz konusu olabilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Hematüri ayaktan veya acil servise başvuran hastalarda en sık görülen bulgulardan birisidir. Ürolojik araştırmaların %20'den fazlası hematüri nedeni ile yapılmaktadır. Toplum taramalarında hematüri gözlenme sıklığı %2.4-31.1 arasında değişmektedir. Çocuklarda ise makroskobik hematüri insidansı 1.3/1.000, mikroskobik hematüri prevalansı ise %0.15-2 olarak bulunmuştur. Bu oranlardaki değişikliklerin nedeni; çalışmanın yapıldığı toplumun ırk, yaş, cins farklılıkları ve hematüri saptanmasında kullanılan yöntemlerdeki farklılıklardır.

HEMATÜRİ ETİYOLOJİSİ VE TANI

Öncelikle makroskobik hematüri düşünülen kırmızı, koyu kahve, kola rengine idrar çıkaran hastalarda; hemoglobinüri, miyoglobinüri, porfiriya, ilaç kullanımları (rifampin, nitrofurantoin, fenitoin, fenazopiridin) bazı bitkilerin kullanımı (pancar, böğürtlen, sinemaki) dışlanmalıdır. Makroskobik hematüri çok nadir görülmesine rağmen malignite riski nedeni ile mutlaka detaylı olarak araştırılmalıdır. Adet gören veya doğum sonrası dönemdeki kadınlarda kan bulaşı olasılığı nedeni ile daha geç dönemde idrar tetkiki yapılmalı, bu mümkün değil ise tampon konularak perine temizliği ile veya suprapubik aspirasyon ile idrar tahlili yapılmalıdır. Benign hematüri sebepleri arasında olan aşırı egzersiz ve travma sonrasında görülen hematürilerde 4-6 hafta sonra egzersiz yapılmayan dönemde idrar tetkiki tekrar edilmelidir.

Toplumda hematürinin en sık idrar yolu enfeksiyonlarında görülebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle hastalar ateş, dizüri, piyüri, lökosit esteraz pozitifliği, nitrit pozitifliği yönünden araştırılmalıdır. İdrar kültürü mutlaka yapılmalıdır. Mikoplazma, üreplazma, klamidya gibi enfeksiyon ajanları da araştırılmalıdır. İdrar yolu enfeksiyonu saptanırsa tedavi edilmeli, tedaviden 6 hafta sonra idrar tahlilinde hematürinin kalıcı olup olmadığı belirlenmelidir. Piyüri

ve hematürisi olan ancak idrar kültüründe üreme olmayan hastalarda; üriner tüberküloz, şiştozoma enfeksiyonu, tübülointerstisyel nefrit, analjezik nefropatisi, toksik nefropatiler akılda tutulmalıdır.

Hematürik bir hastayı değerlendirirken bir diğer önemli husus glomerüller veya glomerül dışı kaynaklı hematürinin ayırımı yapılmasıdır. Tablo 1’de bu ayırım bulguları gösterilmiştir. İdrar sedimentinde dismorfik eritrositlerin varlığı, eritrosit silendirleri masif proteinüri ve serum üre, kreatinin düzeylerindeki artışlar glomerüller hematürisiyi düşündürür. Özellikle dismorfik eritrositleri >%25 ve akantositlerin >%5 olması glomerüller hastalığının spesifik bir göstergesi olarak kabul edilir. İdrardaki eritrosit morfolojisindeki bu değişiklik; glomerüller bazal membrandan geçerken oluşan mekanik hasar ve tübüllerden geçerken oluşan ozmotik hasar nedeni ile oluşur. Glomerüller kaynaklı hematüriler glomerüller bazal membranda immünolojik veya inflamatuvar harabiyet sonucu ortaya çıkar. Glomerüller hastalıklar içinde özellikle IgA nefropatisi Asya bölgesinde çok yaygındır. Yine herediter nefritlerden ince bazal membran hastalığı ve Alport sendromu, postenfeksiyöz glomerülonefritler oldukça sık görülen glomerüller hematürisi oluşturan hastalıklardır. Sekonder glomerüller hastalıklar içinde ise diyabet, malign hipertansiyon en sık hematürisi oluşturan hastalıklardır.

Tablo 1. Glomerüller ve glomerül dışı kaynaklı hematürisi ayırımı

Özellik	Glomerüller hematürisi	Glomerüller dışı kaynaklı hematürisi
Renk	Kırmızı, kahverengi, kola rengi	Kırmızı veya pembe
Pıhtı	Görülmez.	Görülebilir.
Proteinüri	>500 mg/gün olabilir.	<500 mg/gün
Eritrosit morfolojisi	Bazı eritrositler dismorfik	Normal
Eritrosit silendirleri	Görülebilir.	Görülmez.
Böbrek fonksiyonları	Serum kreatinin düzeyi artabilir.	Normal

Tablo 2’de hematürisiye yol açan glomerüller hastalıklar sunulmuştur.

Tablo 2. Glomerüller kaynaklı hematürisi nedenleri

Primer glomerüller hastalıklar
- IgA nefropatisi - Membranoproliferatif glomerülonefrit (C3 glomerülopatisi, dens depozit hastalığı) - Fokal segmental glomerüloskleroz - Hızlı ilerleyen glomerülonefrit
Sekonder glomerüller hastalıklar
- Diabetes mellitus - Malign hipertansiyon - Postenfeksiyöz glomerülonefritler - Sistemik lupus eritematozus - ANCA ilişkili vaskülitler - Henoch-Schönlein purpurası - Anti-GBM antikor hastalığı - Trombotik mikroanjyopatiler - Kriyoglobulinemiler
Ailesel böbrek hastalıkları
- İnce bazal membran hastalığı - Alport sendromu - HANAC sendromu - Fabry hastalığı

Glomerüler kaynaklı hematürisi olan bir hastada ayırıcı tanı amacı ile C3, C4, ASO, serum albümini, idrar protein/kreatinin oranı, ANA, ANCA, anti-GBM antikoru, kriyoglobulin, HBV, HCV, HIV gibi testler yapılarak renal biyopsi açısından değerlendirilmelidir. Glomerül dışı kaynaklı hematürilere en sık sebep olan hastalık idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Daha sonra taş hastalıkları kistik böbrek hastalıkları, benign prostat hipertrofisi ve malignitelerdir. Tablo 3’de hematürinin glomerüler olmayan sık sebepleri gösterilmiştir.

Tablo 3. Glomerül dışı kaynaklı hematüri nedenleri

- İdrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit, sistit, prostatit, üretrit, tüberküloz, şiztozomiyazis)
- İdrar yolu taş hastalıkları
- Benign prostat hipertrofisi
- Üriner sistem maligniteleri (renal hücreli kanser, mesane kanser, prostat kanser)
- Böbreğin yapısal hastalıkları (polikistik böbrek hastalığı, medüller sünger böbrek)
- Benign üriner kitleler (anjyomiyolipom, onkositom, polip, apseler)
- Hidronefroz
- Hiperkalsiyüri, hiperürükozüri
- Böbreğin damar hastalıkları (renal ven trombozu, renal arter embolisi, arteriyovenöz malformasyonlar)
- Papiller nekroz (analjezik alımı, orak hücreli anemi, diabetes mellitus)
- Kanama diyatezleri (antikoagülan, antiagregan kullanımı, trombositopeni)
- Travmatik kateterizasyon
- Yakın zamanda geçirilmiş ürolojik işlemler
- Radyoterapi uygulanması

• Malignite

4.414 olguyu içeren ve hematüri nedeni ile üroloji kliniklerine sevk edilen hastaların araştırıldığı bir çalışmada, 111 olguda (%2.5) malignite (100’ü mesane kanseri, 11’i böbrek kanseri) saptanmıştır. İleri yaşları içeren çalışmalarda mesane kanseri oranı %12’lere kadar çıkabilmektedir. Yani mesane kanseri üriner sistemde en sık görülen kanserdir. Amerikan üroloji birliğinin önerilerinde malignite için risk faktörleri Tablo 4’te sunulmuştur. Malignite riskinin yüksek olduğu olgular ise; 60 yaş üzerinde kadın veya erkek hasta, yılda 30 paketten fazla sigara içme, gros hematüri varlığı ve idrar mikroskobisinde 25’den fazla eritrosit varlığıdır. Bu kriterlerden bir tanesinin bile varlığı yüksek risk tanımı için yeterli görülmüştür. İlave olarak aile öyküsünde, özgeçmişinde malignite olan olgular detaylı olarak araştırılmalıdır.

Tablo 4. Amerikan Üroloji Birliği önerilerine göre malignite risk faktörleri

- Yaş >35
- Erkek cins
- Sigara alışkanlığı
- Kimyasal boyalara mesleki maruziyet (benzenler aromatik aminler)
- Gros hematüri öyküsü
- Rahatsız edici işeme semptomları
- Kronik idrar yolu enfeksiyonunun öyküsü
- Pelvik radyasyona maruziyet
- Siklofosamid kullanma
- Kronik kalıcı yabancı cisim öyküsü
- Aristolokik aside maruz kalma öyküsü
- Analjezik kötüye kullanım öyküsü

HEMATÜRİ AYIRICI TANISINDA RADYOLOJİK TESTLER

Radyolojik testlerin temel amacı; üriner sistem taş hastalığı, kistik böbrek hastalıkları ve malignitelerin saptanmasıdır. Seçilecek görüntüleme yöntemi renal fonksiyonlar, gebelik, yaş, malignite ihtimali ve bireysel birçok faktöre bağlı olarak değişebilir.

• Ultrasonografi

Ucuz, kolay bir yöntem olması radyokontrast gerektirmemesi, radyasyon riski taşıması nedeni ile tüm hematürik hastalarda en sık başvuru olan tanı aracıdır. Üriner sistemin anomalilerini, kistik hastalıklarını malignitelerini ve taş hastalıklarını tanımlamada önemli avantajlara sahiptir. Gebelerde özellikle tercih edilmelidir. Doppler yöntemi ile böbrek damarları da değerlendirilebilir.

• Bilgisayarlı tomografi (BT)

Karın ve pelvis için kontrastlı BT hematüri sebebinin belirlemede en hassas yöntem olarak kabul edilmektedir. Ultrason, X-Ray, intravenöz ürografi ile gösterilemeyen küçük taş ve küçük kitleler kolaylıkla tanımlanabilir. Üroepitelyal malignitenin saptanmasında %96 duyarlılığa, %99 özgüllüğe sahiptir. Kontrast nefropati riski nedeni ile glomerüler hematürilerde, böbrek fonksiyonu bozuk, nefropati riskinin yüksek olduğu diğer hastalarda kontrastsız BT tercih edilmelidir. Yine üriner sistemin taş hastalıkları protokolünde de kontrastsız BT önerilmektedir.

• Manyetik rezonans ürografi (MRU)

İyonize radyasyona maruziyet vermemesi en önemli avantajıdır. Üriner sistem ve çevre dokuların incelenmesinde yararlıdır. Kontrastsız MRU bile küçük renal kitleleri belirlemede kullanılabilir. Ancak taş ve kalsifikasyonları göremez. Gebelerde ultrason ile hidronefroz saptananlarda obstrüksiyonun yerini belirleyebilir. GFR 60 mL/dak/1.73 m² altında olan olgularda kontrastlı (gadalinyum) MRU sistemik renal fibrozise yol açması nedeni ile kullanılmamalıdır.

• Hematüri ayırıcı tanısında diğer yöntemler

– Sistoskopi

Hematüri ayırıcı tanısında görüntüleme yöntemleri ile böbrek ve üreterlerde patoloji saptanamadığında ve idrar yolu enfeksiyonu dışlandığında ürolog tarafından sistoskopi yapılması yararlı olabilir. Sistoskopide; biyopsi ile üretra ve mesanedeki üre epitelyal karsinoma, hematüri oluşturan mesane duvarında kronik inflamasyon, mukozal kalınlaşma, mesane tüberküloz tanısı konulabilir. Yine mesane taşı görülürse sistoskopi ile çıkarılarak tedavi edilebilir.

– İdrar sitolojisi

Malign hücreleri göstermek amacı ile yapılabilir. Ancak sistoskopi ve doku biyopsisinin yerini asla alamaz.

– Böbrek biyopsisi

Glomerüler kaynaklı hematürilerde altın standart tanı yöntemidir. Ancak invazif bir yöntemdir ve komplikasyon olarak hayati tehdit eden kanamalara neden olabilir. Bu nedenle izole

glomerüler hematürisi olan (proteinüri, hipertansiyon ve GFR’de azalma olmayan) hastalar böbrek biyopsisi yapılmadan yıllık takiplerle izlenebilir. Çünkü izole glomerüler hematüride nedenler en sıklıkla IgA nefropatisi, Alport sendromu, ince bazal membran hastalığıdır. Alport sendromu ve ince bazal membran hastalığında tanıda moleküler genetik testler (COL4A3-A5 mutasyonları) renal biyopsinin yerini almaktadır. Yine klinik bulgulara göre diyabetik nefropati tanısı kesin olan hastalarda renal biyopsi gerekmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, et al. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *J Urol*. 2020 Oct;204(4):778-86. doi: 10.1097/JU.0000000000001297.
2. Bolenz C, Schröppel B, Eisenhardt A, Schmitz-Dräger BJ, Grimm MO. The Investigation of hematuria. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(48):801-7. doi: 10.3238/arztebl.2018.0801.
3. Gökalp C, Duman S. Hematüriye yaklaşım. İç: Özkan G, İsmail K, Sena U, Bülent T, Mustafa A, Kenan A, eds. *Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı*. 1. baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2021:129-35.
4. Hebert LA, Parikh S, Prosek J, Nadasdy T, Rovin BH. Differential diagnosis of glomerular disease: a systematic and inclusive approach. *Am J Nephrol*. 2013;38(3):253-66. doi: 10.1159/000354390.
5. Kashtan CE, Simon JF. Isolated and persistent glomerular hematuria in adults [İnternet]. Uptodate 2021. Wolters Kluwer [erişim 1 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/isolated-and-persistent-glomerular-hematuria-in-adults>.
6. Perazella MA, O’Leary MP. Etiology and evaluation of hematuria in adults [İnternet]. Uptodate 2021. Wolters Kluwer [erişim 1 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-evaluation-of-hematuria-in-adults>.
7. Yavuz Y, Özkan G, Mustafa A. Hematüri. İç: Yeniçerioğlu Y, Güngör Ö, Arıcı M, eds. *Temel Nefroloji*. 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019:50-2.

35. BÖLÜM

PIYÜRİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Alparslan Ersoy

GİRİŞ

Klinik uygulamada idrar örneği normal idrar yapımı sırasında alınır ve analiz edilir. Santrifüje edilen idrarda iltihap hücreleri olan lökositlerin varlığında piyüri (lökositüri) terimi kullanılır. İdrarın milimetreküpünde en az 10 lökosit bulunur. Çoğunlukla alt (mesane) ve üst (böbrekler) idrar yolu enfeksiyonlarında (İYE) görülür. İYE'nin kesin tanısı idrar kültüründe bir mikrobu üretmesi ile konulur. Normalde idrar sedimenti incelendiğinde her büyük büyütme alanında (HPF) 0 ila 4 lökosit görülebilir. Şayet lökosit sayısı 5'in üzerinde olursa piyüri denir.

İDRARDA LÖKOSİTLER

İdrar sedimentinde görülebilen lökosit hücreleri; nötrofiller, eozinofiller, lenfositler ve makrofajlardır.

• Nötrofiller

Üriner nötrofillerin çapı 7 ila 15 µm arasındadır ve en sık idrarda bulunan lökositlerdir. Nötrofiller, granüler sitoplazmaları ve lobüle edilmiş çekirdekleriyle tanınır. Çoğu hastada nötrofiller alt veya üst idrar yolu enfeksiyonunu gösterir. Özellikle genç kadınlarda genital sekresyonların neden olduğu idrar kontaminasyonundan da kaynaklanabilir. Akut interstisyel nefritte her zaman olmamakla birlikte sıklıkla değişken sayıda nötrofil bulunur. Nötrofiller, kronik interstisyel nefritte düşük sayılarda ve yüksek sayıda eritrosit ile iç içe geçmiş proliferatif glomerülonefritte de bulunabilir.

• Eozinofiller

Eozinofiller sadece özel boyaların (örneğin, Hansel) kullanılmasıyla tanımlanabilir. Spesifik bir bulgu değildir. İdrarda eozinofil varlığı, eskiden akut alerjik interstisyel nefritin bir belirtisi olarak kabul edilirken, günümüzde çeşitli glomerülonefritler, prostatit, kronik piyelonefrit, üriner şistozomiyaz ve kolesterol embolisinde de rastlanmaktadır.

• Lenfositler

Lenfositler, idrar numunesi boyanarak tanınır. Renal allogreft alıcılarında akut hücresel reddin bir bulgusu olmakla birlikte tanı için böbrek biyopsisi daha güvenilirdir. Lenfositler şilürili hastalarda da tipik bir bulgudur.

• Makrofajlar

Değişken boyutta (çapı 13 ila 95 µm) ve değişken görünümde tek çekirdekli veya çok çekirdekli hücrelerdir (granüler, vakuolar, fagositik [sitoplazma bakteri kalıntıları, hücre parçaları, tahrip olmuş eritrositler, kristaller vb. içerdiğinde] veya homojen [sitoplazma granül veya diğer

partikülleri içermez.]). İdrarda makrofaj varlığı spesifik bir bulgu değildir. Nefrotik sendromlu hastalarda makrofajlar, "oval yağlı cisimler" olarak görünen lipit damlacıklarıyla dolmuş olabilir. Makrofajlar, aktif glomerülonefritli hastaların ve BK virüsü enfeksiyonu olan böbrek nakli alıcılarının idrarında bulunabilir.

• Lökosit silendirleri

İnterstisyel veya daha az klasik olarak glomerüler inflamasyonun göstergesidir. Akut piyelonefrit, akut interstisyel nefrit ve proliferatif glomerülonefritte görülebilir. Akut interstisyel nefritli hastaların sadece %3'ünde idrarda lökosit silendir saptanmıştır.

İDRAR ANALİZİ

Piyüri hastalarda İYE tanısında, idrar analizinde lökosit esteraz ve nitrit testlerinin değerlendirilmesi önemlidir.

• Lökosit esteraz

Parçalanmış granülosit ve makrofajlardan salgılanan indoksil esteraz aktivitesi ölçümüdür (piyüri-lökosit varlığı). %75-96 sensitivite ve %94-98 spesifisite ile her HPF'de >10 lökosit varlığına işaret eder.

– **Yalancı (-) sonuç:** glukozüri ≥ 20.0 g/L, proteinüri > 5.0 g/L, sefalotin (+++), tetrasiklin (+++), sefaleksim (++), tobramisim (+), yüksek idrar dansitesi, konsantre idrar (hücre lizisini engeller), incelemenin gecikmesi (lökositler lizise uğrar), fazla oksalat atılımı.

– **Yalancı (+) sonuç:** idrarın formaldehitte korunması (nadir, 0.4 g/L), anormal renkli idrar, bazı antibiyotiklerin kullanımı (imipenem, meropenem ve klavulanat?).

• Nitritler

Nitritler normalde idrarda bulunmamaktadır. En yaygın İYE nedeni olan Enterobacteriaceae türleri (*E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus* vb.), nitrat redüktaz aktivitesi ile idrar nitratını nitrite dönüştürürler. İdrarda nitrit pozitifliği altta yatan bakteriüriyi (> 10.000 /mL) gösterir ve sensitivitesi %50'dir. Nitrit ve lökosit esteraz testinin birlikte (+) olması İYE lehine kuvvetli bir bulgu (sensitivite %68-88) iken, ikisinin de birlikte negatif olması İYE'den uzaklaştırır.

– **Yalancı (-) sonuç:** Nitrit pozitifliği yokluğunda hala bakteriüri veya aşık enfeksiyon olabilir.

○ Az miktarda nitrat redüktaz salgılayan organizmalar: *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus*

○ Mesanede idrar bekleme süresinin kısa olması (<4 sa.)

○ Diyetle sebze olmaması

○ İdrarın çok dilüe olması: idrarda askorbat varlığı

– **Yalancı (+) sonuç:** Uzun süre oda ısısında beklemiş idrar, idrar çubuklarının uzun süre havaya maruz kalması, sebzedeki zengin bir diyet (nitrit üretimi için substrat) ve anormal renkli idrar.

• Alkali idrar pH'sı

Üreyi parçalayan bakterilerin (*Proteus*, *Providencia*, *Morganella*) varlığını düşündürür.

Bu durum aynı zamanda magnezyum amonyum fosfat kristalleri ve taş oluşumu ile de ilişkili karşımıza çıkabilir.

STERİL PİYÜRİ

İdrarda lökosit olmasına karşın idrar kültüründe bir mikrobun ürememesi durumudur. Bu duruma neden olan çok sayıda hastalık vardır (Tablo 1). Bu hastalarda hala İYE bir neden olabilir. Çünkü pek çok mikrop alışlagelmiş idrar kültür yöntemleri ile saptanamaz.

Tablo 1. Steril piyüri nedenleri

Etiyolojik nedenler	Hastalıklar
Enfeksiyon hastalıkları	Üretrit, tüberküloz ve diğer mikobakteri enfeksiyonları, virüs sistiti (herpes, adenovirüs, varisella-zoster), leptospiroz, <i>Haemophilus influenzae</i> , bruselloz, şiztozomiyaz, mantar ve kısmen tedavi edilmiş idrar yolu enfeksiyonları
İdrar yoluna komşu organ hastalıkları	Apandisit, divertikülit, prostatit ve perinefrik apse
Enfeksiyon dışı hastalıklar	Sistemik nedenler: diyabetik nefropati, orak hücre hastalığı nefropatisi, sarkoidoz, Kawasaki hastalığı, reaktif artrit, SLE, konjenital kalp hastalığı Yapısal ve fizyolojik nedenler: otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, veziköüreteral reflü, nefrokalsinozis, taş, yabancı cisim, hidronefroz, genitoüriner travma, aşırı dehidrasyon
İdrar yolunun diğer hastalıkları	Papiller nekroz, obstrüktif üropati, tübülointerstisyel hastalıklar, interstisyel nefrit, böbrek nakli reddi, glomerülonefrit, interstisyel sistit, böbrek, üreter ve mesane tümörleri
İlaçlar (ilaca bağlı tübülointerstisyel nefrit)	NSAİİ, antibiyotikler (beta-laktamlar, sülfonamidler, rifampisin, tetrasiklin, izoniazid, siprofloksasin, polimiksin, etambütol, eritromisin, vankomisin, asiklovir, indinavir), diüretikler (tiyazidler, furosemid, klortalidon, triamteren), antikonvülsanlar (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, diazepam), allopürinol, sülfipirazon, lityum, omeprazol, simetidin, aspirin, klofibrat, kaptopril, aldomet, azatiyoprin
Tübüler disfonksiyon	Toluen
Papiller nekroz	NSAİİ
Sistit	Siklofosamid, NSAİİ, danazol, allopürinol, tranilast

SLE: sistemik lupus eritematozus, NSAİİ: nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar.

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU

• Tanı

Olgularının çoğu akuttur. Tanı hızlı bir şekilde konulmalıdır. Öncelikle idrar örneği incelenir. Kadınlardaki basit komplike olmayan sistitte idrar kültürü önerilmemektedir. Tekrarlayan sistitlerde ise idrar kültürü önerilmektedir. Çocuklarda, erkeklerde, komplike İYE ve reenfeksiyonda mutlaka idrar kültür alınması gerekmektedir. Sepsis veya komplike İYE ile başvuran hastalarda kan kültürü de alınması gerekir. Tam kan sayımı yararlıdır.

Alınan idrar numunesinin güvenli bir şekilde yorumlanması için idrar uygun olarak toplanmalıdır. İdrar örneği alınmadan önce, hastanın dış genital bölgesi temizlenmelidir. Sonra, orta idrar numunesi temiz ve kuru bir kapa alınmalıdır. Alınan idrar örneğininin kontaminasyonunu önlemek için numune, oda sıcaklığında fazla bekletilmeden incelenmelidir. Akut İYE'li hastalarda lüzum halinde görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen 2-3 gün içinde yetersiz yanıt alınan; taş, obstrüksiyon, idrar

yollarında anatomik bozukluk veya apse düşünölen hastalarda görüntöleme (abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografi [kontrastlı ve kontrastsız] veya manyetik rezonans görüntöleme) yapılması yararlı olabilir.

– Akut üretral sendrom

Sistit ve bakteriüri ile uyumlu şikayetleri olan semptomatik bir hastada piyüri yoksa, tekrar idrar örnekleme yapılmalıdır. Hala bakteriüri ve piyüri saptanmazsa ve üretral inflamasyon belirtileri varsa, bu tabloya “akut üretral sendrom” denmektedir. Bu tablo potansiyel olarak düşük sayıda bakteriüri eşdeğeri olan belirsiz bir klinik antitedir. Genellikle antibiyotik tedavisi önerilmemektedir.

• Risk faktörleri

Yaşa göre her iki cinsiyette alt İYE gelişimi için risk faktörleri aşağıda verilmiştir.

– **Erişkin kadın hasta:** Geçirilmiş İYE, doğum sayısı, invazif girişim, diabetes mellitus, cinsel davranış (ilişki: yeni bir cinsel partner) ve diyafram-spermisid kullanımı, İYE öyküsü olan bir anne ve çocukluk döneminde İYE öyküsü.

– **Yaşlı kadın hasta:** Mesanenin tam boşalmaması, östrojenin azalması, üriner sistem anomalisi, mesane divertikülü, rektosel, ureterosel, Parkinson, Alzheimer, serebrovasküler olay

– **Erişkin erkek hasta:** AIDS, homoseksüellik, sünnet olmama

– **Yaşlı erkek hasta:** Darlık, invazif girişim, prostat hipertrofisi, taş, bakterisidal sekresyonun kaybı, Parkinson, Alzheimer, serebrovasküler olay

• Klinik bulgular

İYE semptom ve bulguları; sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma, idrar renginde bulanıklık, idrarın pis kokulu olması, suprapubik ağrı, yan ağrısı, ateş, titreme ve bulantı-kusmadır. Ateş, titreme ve yan ağrısı özellikle üst İYE varlığını düşündürür. Muayenede kostovertebral açığı ve suprapubik hassasiyet olabilir. Cinsel aktif genç kadınlarda pelvik ve akut prostatit şüphesi olan erkeklerde rektal muayene gerekebilir.

• İdrar yolu enfeksiyonlarının sınıflaması

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) tarafından geliştirilen İYE sınıflandırma sistemleri en yaygın kullanılanlardır. Genellikle komplike olmayan ve komplike İYE terimleri kullanılır. Komplike olmayan İYE; sistit, piyelonefrit ve rekürren İYE'yi ifade eder. Komplike İYE ilaveten kateter ilişkili İYE, erkekte İYE ve ürosepsisi de içerir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) enfeksiyon bölümü, bu kavramları (komplike olmayan İYE, komplike İYE, rekürren İYE, kateter ilişkili İYE ve ürosepsis) tanımlamıştır (Tablo 2).

Tablo 2. EAU ürolojik enfeksiyonlar kılavuzu İYE sınıflandırması

Komplike olmayan İYE	- Akut, sporadik veya tekrarlayan alt (komplike olmayan sistit) ve/veya üst (komplike olmayan piyelonefrit) İYE - İdrar yolunda bilinen ilgili anatomik ve fonksiyonel anormallikleri veya komorbiditeleri olmayan hamile olmayan kadınlarla sınırlı
Komplike İYE	- Komplike olmayan olarak tanımlanmayan tüm İYE'ler - Komplike bir seyir olasılığı yüksek olan bir hastada İYE'ler: tüm erkekler, hamile kadınlar, idrar yolunda ilgili anatomik veya fonksiyonel anormallikleri olan hastalar, kalıcı idrar sondası, böbrek hastalıkları ve/veya diğer eşlik eden bağışıklığı baskılayan hastalıklar (diyabet vb.)
Rekürren İYE	- Son 6 ayda iki İYE veya yılda en az üç İYE sıklığı - Komplike olmayan ve/veya komplike İYE nüksleri
Kateter ilişkili İYE	- Kateterle ilişkili İYE - İdrar yolu kateterize olanlar - Son 48 sa. içinde kateter takılı olan bir kişide oluşan İYE'ler
Ürosepsis	- Üriner sistem ve/veya erkek genital organlarından kaynaklanan enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının yol açtığı yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu

Kaynak 1'den uyarlanmıştır.

– Asemptomatik bakteriüri

Asemptomatik bakteriüri (ASB), İYE belirti veya bulgusu olmayan asemptomatik bir bireyin uygun şekilde toplanmış bir idrar örneğinde, yüksek miktarlarda bakteri (bir üropatojen) varlığı veya izolasyonudur. ASB, sağlıklı premenopozal kadınların tahminen %1-5'inde görülür. Sağlıklı yaşlı kadın ve erkeklerde %4-19, diyabetiklerde %0.7-27, gebelerde %2-10, kurumsal yaşlı popülasyonda %15-50 ve spinal kord hasarlılarda %23-89 oranında rastlanır. Diyabetli hastalarda özellikle kadınlarda ASB riski yaklaşık 3-4 kat artmıştır (%6'ya karşılık %18). Diyabetiklerde İYE için risk faktörleri; insülin tedavisi ve uzun diyabet süresidir. Genç erkeklerde ASB nadirdir, saptanırsa kronik bakteriyel prostatit düşünülmelidir.

Kadınlarda ASB, birbirini izleyen iki ardışık temiz idrar örneğinde aynı organizmanın $\geq 10^5$ CFU/mL sayıda izole edilmesidir. Erkeklerdeki ASB, tek bir temiz idrar örneğinde tek bir organizmanın $\geq 10^5$ CFU/mL sayıda izole edilmesidir. Kateterli erkek veya kadında ASB, tek bir kateterize edilmiş numunede tek bir organizmanın $\geq 10^5$ CFU/mL sayıda izole edilmesidir.

Klinik çalışmalara göre, ASB süperenfekte edici semptomatik İYE'ye karşı koruma sağlayabilir. Bu nedenle antimikrobiyal direnci seçme ve potansiyel olarak koruyucu bir ASB suşunu ortadan kaldırma riskinden kaçınmak için yalnızca hasta için kanıtlanmış yararı olduğu durumlarda ASB tedavi edilmelidir. ASB'nin gebe kadınlarda, mukozal kanamanın beklendiği ürolojik prosedür uygulanan hastalarda ve posttransplant ilk üç ayda tedavi edilmesi önerilmektedir. ASB'nin gebe kalmayan premenopozal kadınlarda, diyabetik hastalarda, yaşlılarda, huzurevinde yaşayanlarda, omurilik hasarı veya kalıcı üretral kateterli hastalarda ve eklem artroplastisi uygulananlarda tedavi edilmesi uygun bulunmamaktadır. Piyüri varlığına bakılmaksızın, diyabetik kadınlarda ASB'nin tedavi edilmesi önerilmemektedir. Ayrıca bakteriüri için tarama da gerekli değildir.

– Komplike olmayan sistit

Enfeksiyöz sistit mesane mukozasının akut inflamasyonudur ve sağlıklı kadınlarda antibiyotik kullanımının yaygın bir nedenidir. Tüm kadınların neredeyse yarısı, yaşamları boyunca en az

bir sistit atağı yaşayacaktır. Neredeyse her üç kadından biri 24 yaşına kadar en az bir sistit atağı geçirmiş olacaktır.

– Komplike olmayan piyelonefrit

Piyelonefrit, renal parankimin iltihabıdır. Piyelonefritte, tipik sistit semptomları olsun veya olmasın ateş (>38 °C), titreme, yan ağrısı, bulantı, kusma veya kostovertebral açığı hassasiyeti bulunur. Komplike olmayan piyelonefrit, bilinen ilgili ürolojik anormallikleri veya komorbiditeleri olmayan hamile olmayan, premenopozal kadınlara sınırlıdır.

Akut piyelonefrit düşünülecek bazı durumlar şunlardır; obstüksiyon (taş, tümör), üriner girişimler, divertikül, fistüller, diğer üriner sorunlar, nörojenik mesane, vezikoüreteral reflü, aralıklı idrar kateteri, üreteral stent, nefrostomi tüpü, gebelik, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, böbrek transplantasyonu, immünsüpresyon, çoklu ilaç direnci olan idrar yolu patojenleri ve hastane kaynaklı enfeksiyon. Gebelerde akut piyelonefrit, anne (anemi, böbrek ve solunum yetmezliği) ile doğmamış çocuğu ve doğumu (daha sık erken doğum) olumsuz etkileyebilir.

– Komplike idrar yolu enfeksiyonu

Komplike İYE; altta yatan ve enfeksiyonu kolaylaştıran ya da tekrarlamasına neden olan yapısal, fonksiyonel ya da anatomik bozukluklar ile gelişir. Erkeklerde bir kez bile piyelonefrit geçirilse komplike olarak düşünülmeli ve kolaylaştırıcı faktörler araştırılmalıdır.

Komplike İYE; gebelerde, erkek hastalarda, yabancı cisim, kontrolsüz diyabet ve immünsüpresif hastalarda, hastane kaynaklı enfeksiyonlarda, üriner sistemin fonksiyonel anomalilerinde (vezikoüreteral reflü, spinal kord hasarı, nörojenik mesane), eksternal kateter varlığında (üretral, suprapubik, nefrostomi vb.), izole çoklu ilaca dirençli organizmalar ve üriner sistemin yapısal anomalilerinde (renal ve perinefritik apse, böbrek taşı, amfizematöz piyelonefrit, polikistik böbrek hastalığı) daha sık görülür.

– Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları

Tekrarlayan İYE, yılda ≥ 3 enfeksiyon geçirilmesidir. Alt yol (sistit) ve üst yol enfeksiyonunu (piyelonefrit) içermesine rağmen, tekrarlayan piyelonefrit komplike bir etiyojolojiyi düşündürmelidir. Tekrarlayan İYE için risk faktörleri şunlardır: genç ve premenopozal kadınlarda cinsel ilişki, spermisit kullanımı, yeni bir cinsel partner, İYE öyküsü olan bir anne, çocukluk döneminde İYE öyküsü ile kan grubu antijen salgılama durumu; postmenopozal ve yaşlı kadınlarda premenopozal İYE öyküsü, idrar inkontinansı, östrojen eksikliğine bağlı atrofik vajinit, sistosel, artmış işeme sonrası idrar hacmi, kan grubu antijen salgılama durumu, idrar kateterizasyonu ve fonksiyonel durum ile yaşlı kurumsal kadınlarda kötüye gitme.

○ **Relaps;** İYE geçiren kişide ilk 2 hafta içinde aynı bakterinin aynı suşu ile enfeksiyon gelişmesidir. Yetersiz tedavinin bir sonucudur (anatomik bozukluk, enfekte üriner sistem taşı, üreteral stent, üretral kateter).

○ **Reenfeksiyon;** ilk 6 ay içinde farklı bir bakteri ile ya da aynı bakterinin farklı bir suşu ile enfeksiyon görülmesidir. Önceki enfeksiyondan bağımsızdır (anatomik bozukluk, üriner-genital fistül-üriner kolonizasyon). Yılda ≥ 3 enfeksiyonu olan hastalarda sürekli düşük doz antibiyotik profilaksisi her gün ya da 3 kez/hafta (en az 6 ay) önerilir. Kadın hastalarda şikayetlerinin cinsel temasla ilgisi sorgulanmalı ve ilişkisi varsa tek doz postkoital profilaksi önerilmelidir.

• Tedavi

– Komplike olmayan sistit

Tüm bakteriyel sistitlerin %75'inden fazlasında etken *Escherichia coli* olduğundan dolayı ampirik antibiyotikler öncelikle bu organizmaya yönelik seçilmelidir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) kılavuzu, komplike olmayan bakteriyel sistitli kadınlarda kısa süreli 3 antibiyotik tedavisi seçeneğini önermektedir:

1. 5 gün süreyle nitrofurantoin
2. 3 gün süreyle trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ)
3. Tek doz fosfomisin

İlk antibiyotik seçiminde, lokal antibiyotik direnci paterni ve hastanın geçmiş İYE öyküsü (etken organizma ve antibiyotik kullanımı) de göz önünde bulundurulmalıdır. İlk antibiyotik tercihinde yan etkileri diğerlerine göre daha yaygın olduğundan florokinolonlar ampirik olarak verilmemeli, yaygın olarak önerilen diğer antibakteriyel ajanların kullanılmasının uygun olmadığı düşünüldüğünde dirençli organizma öyküsü olan hastalarda kullanılmalıdır. Trimetoprim tek başına veya bir sülfonamid ile birlikte kombine yalnızca *E. coli* için direnç oranlarının <%20 olduğu bilinen alanlarda ilk tercih ilaçlar olarak düşünülmelidir. Aminopenisilinler, küresel yaygın yüksek *E. coli* direnci nedeniyle artık ampirik tedavi için uygun değildir. Ampisilin/sulbaktam veya amoksisilin/klavulanik asit ve oral sefalosporinler gibi bir beta-laktamaz inhibitörü ile kombinasyon halindeki aminopenisilinler, ekolojik yan hasarları da dikkate alınarak sadece seçilmiş hastalarda verilebilir (Tablo 3).

Tablo 3. Komplike olmayan basit sistit tedavisi

Antibiyotik	Doz
Nitrofurantoin makrokristal	4x50-100 mg (5 gün)*
Nitrofurantoin monohidrat/makrokristalleri	2x100 mg (5 gün)*
Fosfomisin trometamol	Tek doz 3 g (1 gün)
Pivmecillinam	3x400 mg (3-5 gün)
Trimetoprim-sülfametoksazol	2x160/800 mg (3 gün)
Trimetoprim	2x200 mg (5 gün)
Siprofloksasin	2x250-500 mg
Levofloksasin	500-750 mg/gün
Amoksisilin**	3x500 mg
Amoksisilin-klavulanat**	2x875 mg
Cefadroxil	2x500 mg (3 gün)

*eGFR <30 mL/dak/1.73 m² ise kontrendikedir. **eGFR düşükse dozları ayarlanmalıdır. Kaynak 1'den uyarlanmıştır.

Sistit tedavisinde antibiyoterapinin 7 güne tamamlanmasının önerildiği durumlar; gebeler, yaşlılar, diyabetikler, diyafram kullananlar, İYE için yakın zamanda antibiyotik kullananlar, genitoüriner sistemde fonksiyonel ya da anatomik anomali olanlar ve ürolojik girişim yapılması düşünülenlerdir.

Gebelik sırasında tüm antimikrobiyallerin kullanımı uygun değildir. Genel olarak penisilinler, sefalosporinler, fosfomisin, nitrofurantoin (glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği durumunda ve hamileliğin sonu haricinde), trimetoprim (ilk trimesterde değil) ve sülfonamidler (son trimesterde değil) olabilir. Erkeklerde prostat tutulumu olmaksızın sistit gelişimi nadirdir ve

komplike sistit olarak değerlendirilir. İYE semptomları olan erkeklerde prostat dokusuna geçen trimetoprim sülfametoksazol veya duyarlılık testine uygunsuz bir florokinolon ile en az 7 günlük bir tedavi süresi önerilmektedir.

– Komplike olmayan piyelonefrit

Hastanede yatmayı gerektirmeyen komplike olmayan piyelonefriti olan kadın ve erkeklerde, antibiyotik duyarlılığı dikkate alınarak kısa süreli oral florokinolonlar (5 ila 7 gün) veya sefalosporinler ile ampirik tedavi önerilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Komplike olmayan piyelonefritte oral ampirik tedavi rejimleri

Antibiyotik	Doz
Siprofloksasin	2x500-750 mg (7 gün)
Levofloksasin	750 mg/gün (5 gün)
Trimetoprim-sülfametoksazol	2x160/800 mg (14 gün)
Cefpodoxime	2x200 mg (10 gün)
Ceftibuten	400 mg/gün (10 gün)

Kaynak 1’den uyarlanmıştır.

Oral sefalosporinler, İV olanlardan önemli ölçüde daha düşük kan ve idrar konsantrasyonlarına ulaşırlar. Nitrofurantoin, oral fosfomisin ve pivmesilanam kullanılmaz. Florokinolon aşırı duyarlılığı veya bilinen direnç durumunda, trimetoprim-sülfametoksazol (160/800 mg) veya üropatojenin duyarlı olduğu biliniyorsa oral bir beta-laktam başlanabilir. Antimikrobiyal duyarlılık sonucu yoksa, trimetoprim-sülfametoksazol veya oral bir beta-laktam ile birlikte uzun etkili bir parenteral antimikrobiyalin (örneğin, seftriakson) başlangıç İV dozu da uygulanmalıdır. Ampirik tedavi, kültür alındıysa patojen ve antibiyotik duyarlılığı sonucuna göre tekrar gözden geçirilir. Tablo 5’de komplike olmayan piyelonefritte sık kullanılan ampirik parenteral tedavi rejimleri verilmiştir.

Tablo 5. Komplike olmayan piyelonefritte sık kullanılan ampirik parenteral tedavi rejimleri*

Antibiyotik	Doz
İlk basamak ilaçlar	
Siprofloksasin	2x400 mg
Levofloksasin	750 mg/gün
Cefotaxime	3x2 g
Ceftriaxone	1-2 g/gün
İkinci basamak ilaçlar	
Cefepime	2x1-2 g
Piperasilin-tazobaktam	3x2.5-4.5 g
Gentamicin	5 mg/kg/gün
Amikacin	15 mg/kg/gün
Üçüncü basamak alternatif ilaçlar**	
Imipenem/cilastatin	3x0.5 g
Meropenem	3x1 g
Ceftolozane/tazobactam	3x1.5 g
Ceftazidime/avibactam	3x2.5 g
Cefiderocol	3x2 g
Meropenem-vaborbactam	3x2 g
Plazomicin	15 mg/kg günde bir kez

* Renal fonksiyonuna göre doz ayarı gerekebilir. ** Sadece erken kültür sonuçlarında çoklu ilaç direnci olan organizma varsa verilmelidir. Kaynak 1’den uyarlanmıştır.

Hastane yatışını gerektiren komplike olmayan piyelonefriti olan hastalar, başlangıçta İV antimikrobiyal rejim (örneğin; bir florokinolon, ampisilinli veya ampisilinsiz bir aminoglukozit veya geniş spektrumlu sefalosporin veya penisilin) ile tedavi edilmelidir. Diğer seçenekler arasında; seftolozan/tazobaktam, seftazidim-avibaktam kombinasyonu (seftazidime dirençli *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas aeruginosa* ilişkili İYE tedavisinde), imipenem/silastatin, sefiderokol, meropenem-vaborbactam ve plazomisin bulunur (Tablo 5). Karbapenemler ve yeni geniş spektrumlu antimikrobiyal ilaçlar, yalnızca erken kültür sonuçları çoklu ilaca dirençli organizmaların varlığında düşünülmelidir.

– Komplike piyelonefrit

Şiddetli enfeksiyonu düşündürülen bulguları (ateş, titreme, konfüzyon, kusma) olan veya sepsis düşünülen olgular hastaneye yatırılmalıdır. Şiddetli veya komplike piyelonefriti olanlarda parenteral tedavi başlanır (Tablo 6). Antibiyotik vermeye başlamadan önce idrar kültürü alınır. Başlangıçta gram (–) ve gram (+) bakterileri kapsayan İV antibiyotik tedavisi başlanır. Ampirik antibiyotikler; *P. aeruginosa*, enterik gram (–) organizmalar ve *Enterococcus* türlerini kapsamalıdır. Mikroorganizmanın türü ve antibiyotik duyarlılıkları belirlendiğinde kesin tedavi ile devam edilir. Hastanın semptomlarının düzelmesi ve ateşin düşmesi durumunda tedavi süresi komplike olanlarda 14 güne tamamlanır. Semptomları düzelen ve oral sıvıları tolere edebilen hastalarda antibiyotik duyarlılıklarına göre parenteral tedaviden oral tedavilere geçilebilir. Etken patojen duyarlıysa İV’den biyoyararlanımı yüksek ve üriner sistemde yüksek konsantrasyonlara ulaşan oral bir florokinolona geçilebilir.

– Tekrarlayan idrar yolları enfeksiyonu

Tekrarlayan veya nüks İYE’de idrar yolları anatomik veya fonksiyonel anormallikler açısından değerlendirilmelidir. Tedavi süresi, 14-21 gündür. Kalıcı odaklar (natif böbreklerde enfekte kistler gibi) bazı durumlarda daha uzun olabilir (4-6 hafta veya 3 aya kadar). Diğer durumlarda, kısa bir antibiyotik tedavisi sonrasında hastalarda profilaktik antibiyotiklere geçilebilir.

– Ürosepsis

Ürosepsis; ateş veya hipotermi, lökositoz veya lökopeni, taşikardi ve takipne bulguları ile karakterizedir. Ürosepsis, toplum veya nozokomiyal kökenli olabilir. Ürosepsis, hastanede kalış süresinin azaltılması, kalıcı idrar sondalarının erken çıkarılması, gereksiz üretral kateterizasyondan kaçınılması, kapalı kateter sistemlerinin doğru kullanımı ve çapraz enfeksiyonu önlemek için basit günlük aseptik tekniklere dikkat edilmesi gibi hastane enfeksiyonunu önleme amaçlı alınan tedbirler ile önenebilir. Ürosepsis tedavisinde; yeterli yaşamı destekleyici bakım, uygun ve hızlı antimikrobiyal tedavi (Tablo 6), palyatif önlemler ve idrar yolu bozukluklarının optimal yönetimi önemlidir. Sepsisin şiddeti arttıkça mortalite riski de artar.

Tablo 6. Ürosepsiste kullanılan parenteral tedavi rejimleri

Antibiyotik	Doz	Antibiyotik	Doz
Cefotaxime	3x2 g	Ceftazidime/avibactam	3x2.5 g
Ceftazidime	3x1-2 g	Gentamicin*	5 mg/kg/gün
Ceftriaxone	1-2 g/gün	Amikacin*	15 mg/kg/gün
Cefepime	2x2 g	Ertapenem	1 g/gün
Piperasilin-tazobaktam	3x4.5 g	Imipenem/cilastatin	3x0.5 g
Ceftolozane/tazobactam	3x1.5 g	Meropenem	3x1 g

* Monoterapide önerilmemektedir. Kaynak 1’den uyarlanmıştır.

PROFİLAKSİ

Davranışsal ve kişisel hijyen önlemleri (örneğin; sıvı alımının azaltılması, alışılmış ve cinsel ilişki sonrası gecikmeli idrara çıkma, dışkılamadan sonra arkadan öne silme, duş alma ve tıkayıcı iç çamaşırı giyme) tekrarlayan İYE riskini arttırabilir. Postmenopozal kadınlarda topikal östrojen nüksü önleyebilir. İYE olayları azalır, vajinal atrofi iyileşir ve vajinal laktobasiller artar. Meta-analizler olumlu etkilerini desteklememekle birlikte, probiyotikler (*Lactobacillus spp.*), kızılılık ve D-mannoz ile profilaksi İYE oranını azaltmak için kullanılmaktadır. Tekrarlayan İYE'yi önlemek için; sürekli düşük doz antimikrobiyal profilaksi (3 ila 6 ay günde bir kez 50/100 mg nitrofurantoin, 10 günde bir 3 g fosfomisin trometamol, günde bir kez 100 mg trimetoprim ve gebelik sırasında 125/250 mg sefaleksim veya günde bir kez 250 mg sefaklor) ve cinsel ilişki sonrası profilaksi kullanılmaktadır. Gebeliğin başlangıcından önce sık İYE öyküsü olan gebe kadınlarda İYE riskini azaltmak için postkoital profilaksi düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. European Association of Urology (EAU): Guidelines on urological infections (2018, updated 2019) [İnternet]. [erişim 15 Haziran 2021]. https://uroweb.org/guideline/urological-infections/#3_3.
2. Fogazzi GB, Ponticelli C, Ritz E. İdrar Sedimenti: Entegre Bir Bakış (çeviri: Dursun B, Süleymanlar G). 2. baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 2003:1-188.
3. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011;52(5):e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257.
4. Gupta K, Trautner B. In the clinic. Urinary tract infection. Ann Intern Med. 2012;156(5):ITC3-1-ITC3-15; quiz ITC3-16. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-01003.
5. Hooton TM, Gupta K. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults [İnternet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 15 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/acute-complicated-urinary-tract-infection-including-pyelonephritis-in-adults>.
6. Hooton TM, Gupta K. Acute simple cystitis in women. [İnternet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 15 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/acute-simple-cystitis-in-women>.
7. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med. 2012;366(11):1028-37. doi: 10.1056/NEJMcp1104429.
8. Lee RA, Centor RM, Humphrey LL, Jokela JA, Andrews R, Qaseem A; Scientific Medical Policy Committee of the American College of Physicians, Akl EA, Bledsoe TA, Forciea MA, et al. Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections: Best Practice Advice From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2021;174(6):822-7. doi: 10.7326/M20-7355.

9. Meyrier A. Sampling and evaluation of voided urine in the diagnosis of urinary tract infection in adults [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 15 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/sampling-and-evaluation-of-voided-urine-in-the-diagnosis-of-urinary-tract-infection-in-adults>.
10. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2019;68(10):1611-5. doi: 10.1093/cid/ciz021.
11. Öncül O. Üriner sistem enfeksiyonları tanı ve tedavi [Internet] [erişim 15 Haziran 2021]. https://file.atuder.org.tr/_atuder.org/fileUpload/QDigpkccXNll.pdf.
12. Pasternack MS. Approach to the adult with recurrent infections [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 15 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-recurrent-infections>.
13. Usta M. Piyürili hastaya yaklaşım. İç: Ersoy A, ed. Klinik Pratikte Nefrolojik Hastalıklara Yaklaşım. 1. baskı. Bursa: Bursa Tabip Odası Yayınları; 2021:101-8.
14. Wald R. Urinalysis in the diagnosis of kidney disease [Internet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 15 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/urinalysis-in-the-diagnosis-of-kidney-disease?search=urinalysis-in-the-diagnosis>.

36. BÖLÜM

PROTEİNÜRİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Saide Elif Güllülü Boz, Dr. Mustafa Güllülü

GİRİŞ

Proteinüri böbrek hastalıklarının en önemli bulgularından birisidir ve hafif düzeyde de olsa mutlaka önemsenmesi gerekir. Sağlıklı bir erişkinde günlük idrara çıkan protein miktarı 150 mg'ın altındadır. Bu 150 mg proteinin yarısını tübülden salgılanan Tamm-Horsfall proteini, diğer yarısı da glomerüllerden kolayca filtre olabilen düşük molekül ağırlıklı proteinler oluşturur. Bu proteinler glomerüllerden rahatça filtre olabilen, negatif yüklü olmayan immünglobulinler, hormon ve enzim yıkım ürünleri, mukopolisakkaritler gibi proteinlerdir. Bu proteinlerin plazmadaki düzeyleri az olduğu ve filtrata geçen miktarında önemli bir kısmı proksimal tübülden emildiği için normalde proteinüri görülmez. Çünkü proteinüriyi tespit etmek için kullandığımız tarama testi dipstick veya sülfasalazin yöntemi ile 300 mg/gün veya 20 mg/dL üstündeki proteinüriler tespit edilebilir. Bu yöntemlerden dipstick yöntemi albümine duyarlı olup globulinleri tespit etmez iken sülfasalazin yöntemi tüm proteinlere hassastır.

MİKROALBÜMİNÜRİ

Erişkin insanda günde idrara çıkan 150 mg proteinürünün ancak onda biri, yaklaşık 15 mg'ı albümindir. Bu miktarın 30 mg/gün üstüne çıkmasına mikroalbüminüri denir ve patolojik olarak algılanır, endotel hasarının işaretidir ve özel testlerle belirlenebilir. Eğer idrardaki albümin 300 mg/gün üzerine çıkarsa dipstick yöntemi gibi kaba bir metotla bile tespit edilir ki buna aşikâr proteinüri veya makroalbüminüri denir. Albümin 60.000 dalton ağırlığında olup aslında glomerülün endotel porları ve glomerül bazal membranından büyüklük olarak filtre olur. Ancak albümin negatif yüklü olduğundan, negatif yükle kaplı subepitelyal alandan elektriksel yükü nedeniyle geçemez. Negatif yükün yer yer kaybolduğu alanlardan az miktarda geçerse de proksimal tübülden geri emilir.

PROTEİNÜRİ TAYİN METOTLARI

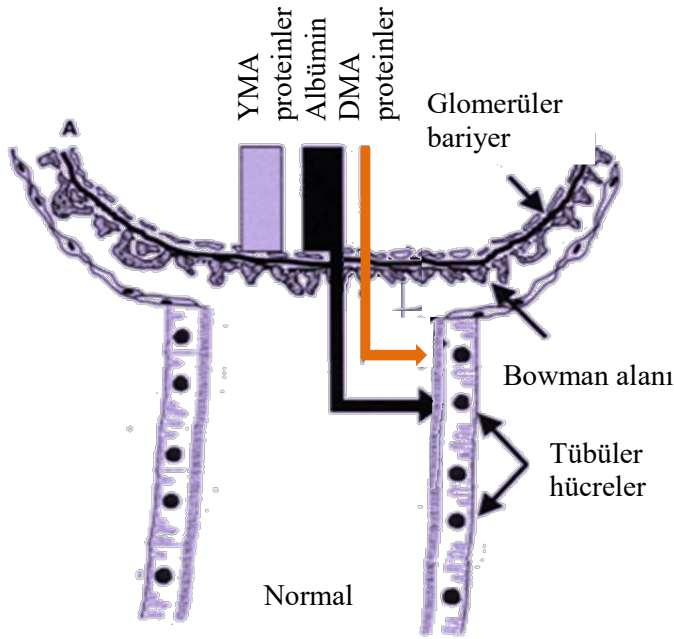
Dipstick veya sülfasalazin yöntemi ile tarama testleri yapılır. Daha hassas olarak belirlemek için spektrofotometre yöntemi kullanılır.

Kantitatif tespit için ya 24 saatlik idrarda total protein tayini yapılır ya da idrar biriktirmede problem varsa (çocuklar, yaşlı enürezisi olanlar gibi) spot idrarda protein/kreatinin oranı tayin edilir. Bu oran günlük atılan protein düzeyinin gram cinsinden miktarı ile iyi korelasyon gösterir.

PROTEİNÜRİ PATOJENEZİ

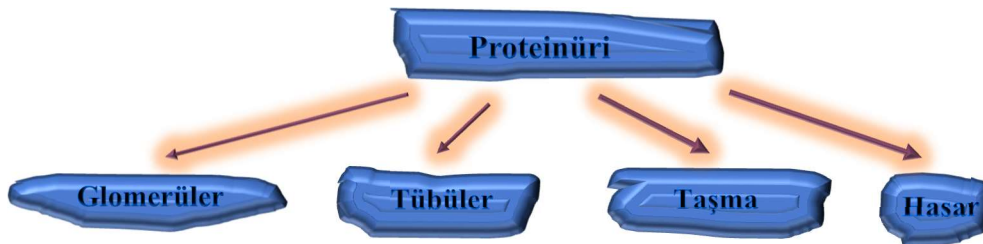
Glomerül kapillerlerinde hidrostatik basınç ile oluşan filtrasyon fraksiyonunda su, elektrolitler yanında büyüklüğü 60.000 daltondan küçük ve negatif yükü olmayan proteinler de filtrasyona geçebilir ancak bunların plazmadaki miktarları sınırlı olup, filtrata geçen günlük miktarları 1 g/günü geçmez, bu miktar da proksimal tübülden geri emilir. 60.000 dalton ağırlığındaki albumin ve daha büyük molekül ağırlıklı (yüksek molekül ağırlıklı: YMA) proteinler filtrata geçmez. Bunlardan albumin büyüklük açısından glomerül bazal membran ve endotel porlarından geçebilir ancak negatif yüklü olması nedeniyle glomerülün subepitelyal alanında siyalik asit, proteoglikan, heparan sülfat gibi maddelerin oluşturduğu negatif yük nedeniyle filtrata geçemez. Negatif yükün yer yer aksadığı alanlardan geçen albumin de miktarı az olduğu için proksimal tübülden geri emilir.

Globulinler gibi YMA'lı proteinler ise endotel porları ve glomerüler bazal membrandan büyüklük nedeniyle geçemezler. Yani glomerüllerde proteinürüyü engelleyen morfolojik bir bariyer (endotel, glomerüler bazal membran ve subepitelyal ayaklı çıkıntılar) ile beraber subepitelyal alanda da negatif yük bariyeri vardır (Şekil 1).



Şekil 1. Proteinlerin glomerüler ve tübüler fizyolojik sirkülasyonu.

Patofizyolojik olarak 4 tip proteinüri görülebilir; glomerüler, tübüler, taşma, hasar proteinürisi (Şekil 2).



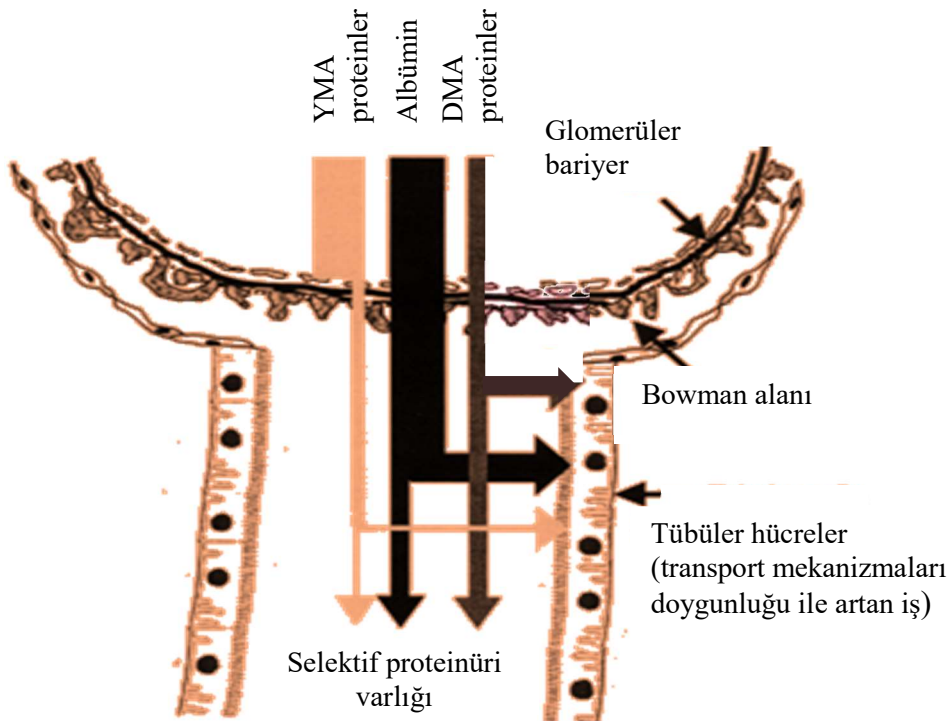
Şekil 2. Proteinürinin patofizyolojik sınıflaması.

• **Glomerüler proteinüri**

Glomerüler proteinüri; glomerüllerdeki negatif yük bariyerinin bozulması, glomerüllerdeki morfolojik bariyerin bozulması, glomerüllerdeki geçirgenliği artıran faktörler ve glomerüllerdeki patolojik depolanmalar ile gelişebilir.

– **Glomerüllerdeki negatif yük bariyerinin bozulması**

Minimal değişim hastalığı gibi aşırı sitokin salınması durumlarında karşımıza çıkar. Subepitelyal ayaksız çıkıntılar arasında negatif yükü oluşturan slit membran hasar gördüğünde, podosit diye adlandırılan visseral epitel hücrelerinin ayaksız çıkıntıları, hücre gövdesine doğru çekilerek subepitelyal boşluk oluşmasına neden olur. Böylece normalde negatif yükü nedeniyle filtrata geçemeyen albümin rahatlıkla filtrata geçer ve genelde nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri gelişir (Şekil 3).



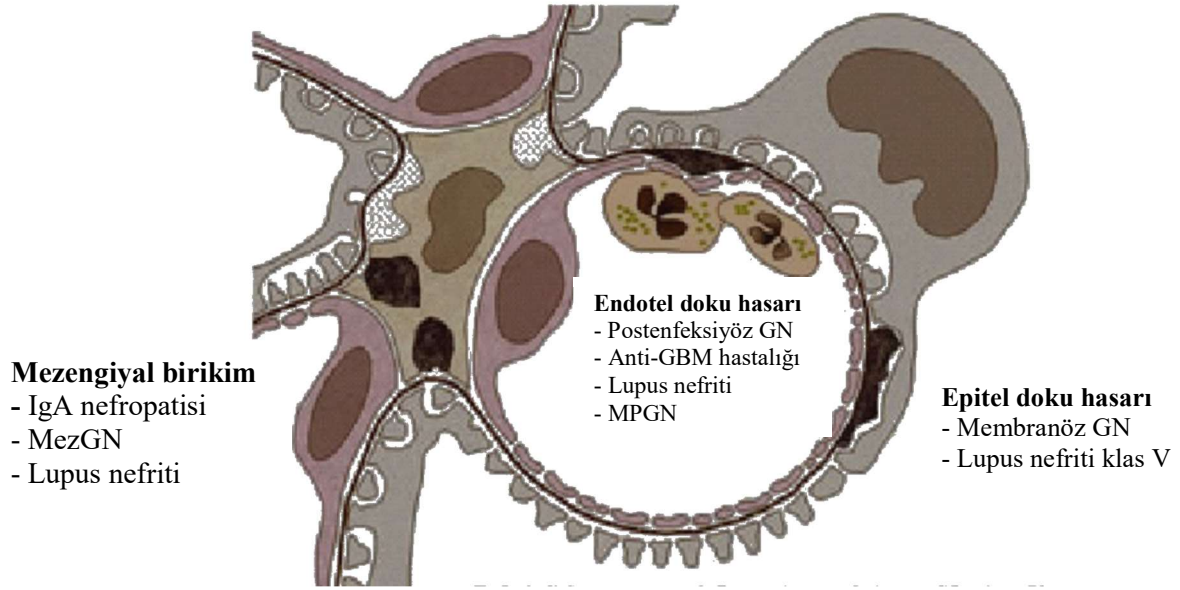
Şekil 3. Glomerüldeki negatif yük bariyerinin bozulması.

Böyle durumlarda idrara çıkan proteinin %80'inden fazlası, bazen tamamı albümindir. Buna selektif proteinüri denir. Normalde plazma proteinlerinin %55-60'ı albümindir. Eğer tüm proteinler filtrata geçmiş olsa albüminin oranı %55-60 beklenirdi. Bu tip proteinüride glomerüllerin morfolojik bariyeri bozulmadığı için kan hücreleri idrara geçmez ve mikroskopik olarak idrar sedimenti fakirdir.

– **Glomerüllerdeki morfolojik bariyerin bozulması**

Glomerüllerdeki morfolojik bariyerin bozulması genelde antikor aracılığıyla oluşmaktadır. İmmünkompleks ilişkili glomerülonefritlerin veya ANCA ilişkili küçük damar vaskülitlerinin seyirinde görülür. İmmünkompleks ilişkili glomerülonefritlerde immünkompleksler subendotelyal alana yerleşirse; proliferatif glomerülonefrit dediğimiz, glomerül kapillerlerinde inflamasyon, eksüdasyon ve proliferasyona yol açan bir durum oluşur. Postenfeksiyöz

glomerulonefritler, tip III-IV lupus nefriti, membranoproliferatif glomerulonefrit tip I, anti-glomerül bazal membran hastalığı bu tipteki patolojilerdir. Bunlarda morfolojik bariyer bozulur, tüm plazma proteinlerinin yanında idrara kanın şekilli elemanları da çıkarak zengin bir idrar sedimenti oluşur. Yine bu tipte oluşan inflamasyon ve proliferasyon nedeniyle glomerül kapillerlerinin kan akımı aksayarak GFR’de düşme, hipervolemi, buna bağlı hipertansiyon, daha da ilerlerse oligüri-anüri eşlik edebilir (Şekil 4). Küçük damar vaskülitleri de (ANCA ilişkili vaskülitler) immüno kompleks olmadan ANCA aracılıklı benzer bir tablo oluştururlar.



Şekil 4. İmmüno kompleks ilişkili glomerulonefritlerde klinik (subendotel birikim: inflamasyon, eksüdasyon, proliferasyon, GFR↓; subepitelyal birikim: noninflamatuvar lezyon, proteinüri; mezangiyal birikim: proliferasyon, hematüri).

GN: glomerulonefrit, GBM: glomerüler bazal membran, MPGN: membranoproliferatif GN, MezGN: mezangiyoproliferatif GN.

İmmüno komplekslerin subepitelyal birikimi membranöz tipte glomerülopati yapar (idiyopatik membranöz glomerülopati ve lupus nefriti tip V). Subepitelyal yerleşim gösteren immüno kompleksler, bir taraftan glomerüler bazal membranı kalınlaştırır ve negatif yük bariyerini zedelerken, bir taraftan da kompleman yolağını aktive eder. Ancak bu alanda polimorfonükleer lökosit, monositler gibi kemotaktik hücreler bulunmadığından inflamasyon ve proliferasyon oluşmaz. Kompleman sistem aktivasyonu sonucunda C5-C9 (membran atak kompleks-membranolitik kompleks) aracılığıyla glomerüler bazal membranda litik kanallar oluşur, bu kanallardan yüksek molekül ağırlıklı globulinler de filtrata geçer ve genellikle nefrotik düzeyde proteinüri karşımıza çıkar. Fakat kan hücreleri glomerüler bazal membran bütünlüğü bozulmadığından filtrata çıkmaz, bu nedenle de idrar sedimenti genelde hücreden fakirdir.

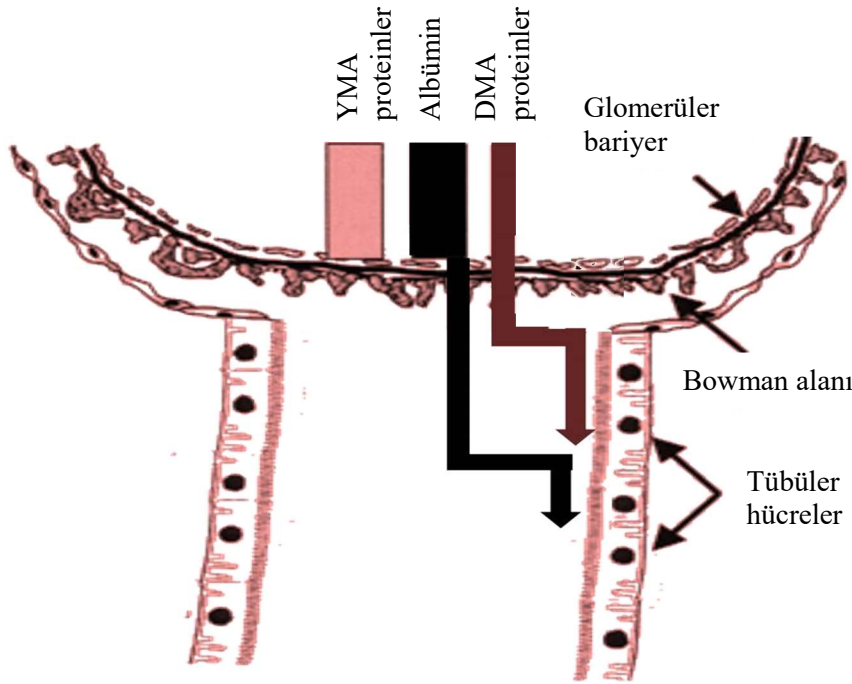
İmmüno komplekslerin mezangiyumda yerleşmesi ise mezangiyumda proliferasyon ve matriks artışına sebep olup, yavaş yavaş ilerleyerek glomerül kapillerleri dıştan bası yaparak glomerüler bazal membran kırılmalarına asemptomatik hematüri, proteinüri ve yavaş ilerleyen böbrek

yetmezliğine yol açar. IgA nefriti, mezangiyoproliferatif glomerülonefrit ve lupus nefriti tip II bu tür nefritlere örnektir.

İmmünkompleks hastalıkları ve küçük damar vaskülitleri dışında glomerüllerde geçirgenliğin arttığı fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) ve glomerüllerde patolojik depolanmalar (amiloidoz ve diyabetik nefropatide olduğu gibi) glomerül yapısını bozarak glomerüler proteinüriye sebep olurlar.

• Tübüler proteinüri

Normalde glomerüllerden filtrata düşük molekül ağırlıklı proteinler ve az bir miktar da albümin geçişi olabilir. Bu miktar genellikle 1 g/gün düzeyini geçmez ve proksimal tübül tarafından geri emilir. İdrara çıkan, glomerüllerden filtre olan protein miktarı 70-80 mg'ı geçmez, tübüllerden sekrete edilen proteinlerle beraber 150 mg'ın üstüne çıkmaz. Ancak tübüler fonksiyon bozukluğunda, filtre olan bu küçük moleküllü proteinlerin reabsorpsiyonu olamayacağı için idrara genelde 1g'ı geçmeyen proteinüri çıkar. Buna da tübüler proteinüri denir (Şekil 5).



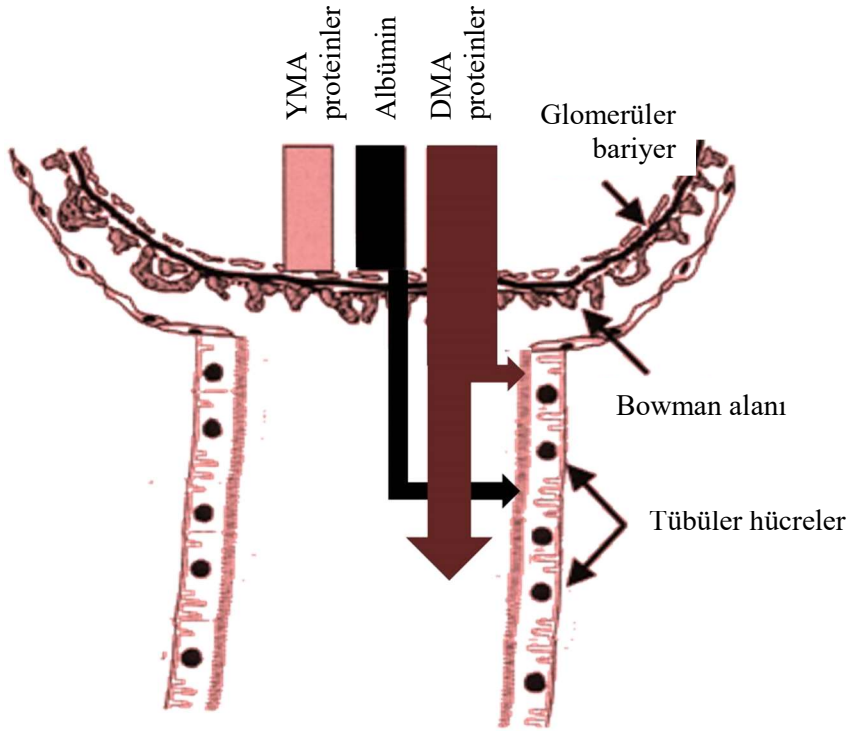
Şekil 5. Tübüler proteinüri.

Tübüler proteinürinin özellikleri; genelde 1 gr/gün'ün altındadır, protein içeriği albümin ve daha düşük moleküllü proteinlerdir, idrar mikroskopisi normale yakındır ve genelde proksimal tübülün diğer fonksiyonları da aksadığı için glikozüri, fosfatüri, aminoasitüri, bikarbonat kaybı (renal tübüler asidoz) ile beraberdir ki; bu tablo da Fanconi sendromu diye adlandırılır.

• Taşma proteinürisi

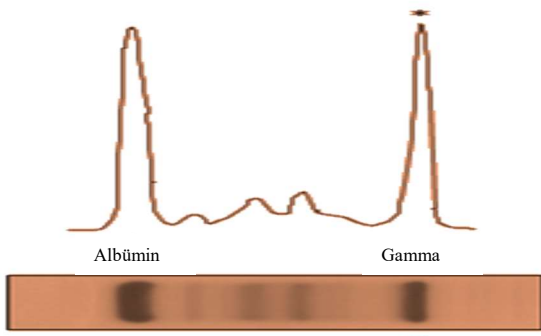
Bazı durumlarda plazmadaki düşük molekül ağırlıklı ve filtrata kolayca geçebilen proteinler aşırı miktarda yükselerek filtrata geçerler. Bu miktar proksimal tübülün emilim kapasitesinin üzerine çıkarsa idrarda proteinüri olarak karşımıza çıkar. Plazmada bu kadar yüksek miktarlara çıkan proteinler sıklıkla immünglobulinlerdir, daha az oranda ise hemolitik anemide açığa çıkan

serbest hemoglobin ve rabdomiyolizde ortaya çıkan serbest miyoglobin bu tür proteinüriye yol açabilir (Şekil 6).



Şekil 6. Taşma proteinürisi.

Taşma proteinürisinin özellikleri; immünglobulinler, hemoglobin, miyoglobin gibi düşük moleküllü proteinlerdir. Bu proteinler dipstick yöntemi ile tespit edilemeyebilir. İdrar mikroskopisi zengin değildir. Eğer sebep hemoglobin ve miyoglobin ise idrarda kırmızı renk olur ve hematüriden farklı olarak santrifüj etmekle de idrar rengi açılmaz. Hemolitik anemide hemoliz bulguları (LDH artışı, parçalanmış eritrositler, bilirubin artışı gibi), rabdomiyolizde ise kas enzimlerinin (CK) artışı tabloya eşlik eder. En sık sebep ise multipl myelom gibi plazma hücre hastalıklarında plazmada aşırı artan immünglobulinlerdir. Bu vakalarda serum protein elektroforezinde, albümin pikine benzer immünglobulinlerin oluşturduğu monoklonal band görülür (Şekil 7).



Şekil 7. Serum protein elektroforezinde monoklonal band.

• Hasar proteinürisi

Üriner sistemin herhangi bir bölgesinde travma, inflamasyon, neoplazi gibi nedenlerle oluşan hasar sonrası idrara karışan doku proteinlerince oluşur. Anamnezde hasara neden olabilecek sebep ve ona yönelik tetkiklerle diğer proteinürilerden ayırt edilir.

ORTOSTATİK PROTEİNÜRİ

Postüre bağlı intraglomerüler hemodinamik yanıtla bağlı oluşan proteinürüdür. Patojenezi net değildir, genellikle gençlerde günlük egzersiz sırasında görülür. İdrar mikroskopisinde hematüri, silendirüri yoktur, renal fonksiyonlar ve görüntüleme normaldir. Tanı, split idrar testiyle konur. Bu testte gece istirahat idrarı 8 saatlik sürede toplanır. Gece idrarında protein <50 mg ise ortostatik proteinürüdür, gece de proteinüri varsa tanıdan uzaklaşılır.

SONUÇ

Proteinüri saptanan hastalarda proteinürinin özellikleri, eşlik eden bulgular göz önüne alınarak etiyoloji için gerekli ön araştırmalar yapıp etiyoloji aşıkak değilse, hasta ileri tetkikler için nefroloji uzmanına yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Aktürk S, Dede F. Proteinüriye yaklaşım. İç: Özkan G, İsmail K, Sena U, Bülent T, Mustafa A, Kenan A, eds. Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı. 1. baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2021:137-64.
2. Guder WG, Ivandic M, Hofmann W. Physiopathology of proteinuria and Laboratory diagnostic strategy based on single protein analysis. Clin Chem Lab Med. 1998;36:935-9.
3. Henry JB, Lauzon RB, Schumann GB. Chapter 28. Basic examination of urine. In: Henry JB, ed. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2017:442-81.
4. Levinson SS. Urine protein electrophoresis and İmmunofixation electrophoresis supplement one another in characterizing proteinuria. Ann Clin Lab Sci. 2000;30:79-84.
5. The patient with proteinuria and or hematuria. In: Davison A, ed. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 3th ed. Oxford: Oxford University Press; 2005:389-411.
6. Wingo CS, Clapp WL. Proteinuria: potential causes and approach to evaluation. Am J Med Sci. 2000;320:188-94.

37. BÖLÜM

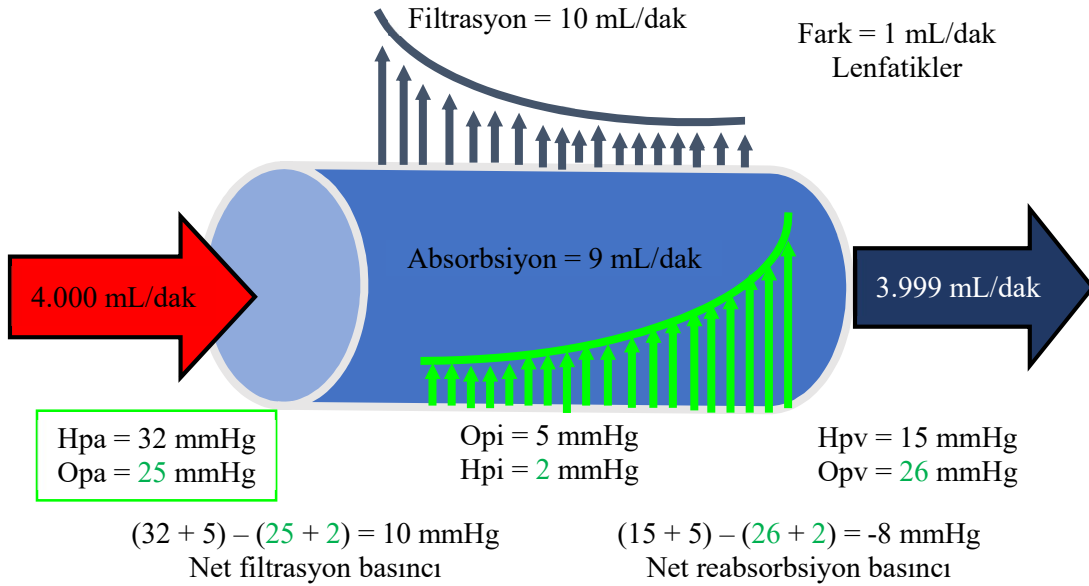
ÖDEMLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Saide Elif Güllülü Boz, Dr. Mustafa Güllülü

SİSTEMİK ÖDEM

Ödem; interstisyel sıvının artışı nedeni ile oluşan doku şişkinliğidir. Kelime anlamı da Yunanca'da şişlik manasındadır. Ödem oluşması için intravasküler ve interstisyel alanlar arasındaki dengenin değişmesi gerekmektedir.

Normalde interstisyumu besleyen kapiller damarların arteriyel tarafında damar içindeki sıvıyı interstisyuma iten hidrostatik basınç yüksek olup, sıvıyı damar içinde tutmaya yönelik proteinlerin oluşturduğu onkotik basıncın üzerindedir. Bu nedenle kapillerin arteriyel tarafında sıvı interstisyuma geçer ve kapillerin venöz tarafında kapillerin içindeki hidrostatik basınç düşer, proteinlerin yoğunluğu arttığı için onkotik basınç biraz daha artar. Böylece kapillerin venöz tarafında sıvıyı damar içinde tutmaya çalışan onkotik basınç hidrostatik basıncın üzerine çıkarak oluşturduğu negatif basınç ile sıvıyı interstisyumdan geri çeker. İnterstisyumdaki bir miktar sıvı da lenfatik dolaşım aracılığı ile dolaşıma döndürülerek organizma dengede tutulur (Şekil 1).



Şekil 1. İntravasküler ve interstisyel alan arasındaki denge.

• Ödem patojenezi

Ödem oluşması için, interstisyumdaki kapiller içi ve interstisyel alanlar arasındaki dengeyi oluşturan kuvvetlerde sapma olması ve bu sapmayı organizmanın düzeltememesi gerekir. Ödem patojenezinde etkili mekanizmalar şunlardır; kapiller hidrostatik basıncın artışı, kapiller onkotik basıncın azalması, interstisyel onkotik basınç artışı, kapiller geçirgenliğin bozularak artması, lenf drenajının bozulması ve doku direncinin azalması.

– Kapiller hidrostatik basıncın artması

Kapillerlerin arteriyel tarafında hidrostatik basınç artışı, hipervolemi ve şiddetli hipertansiyonda söz konusu olur. Kapillerlerden normalden daha fazla sıvı interstisyuma geçer, kapillerlerin venöz tarafında geri dönüş aynı oranda olmayınca ödem meydana gelir. Hipervolemi nedeniyle ödem oluşturan durumlar; böbrek hastalığı, su ve tuz tutan ilaçlar (nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar [NSAİİ], steroidler vb.), premenstrüel sendrom ve menopoz gibi hormonal nedenler, Cushing sendromu gibi steroid ilişkili hipervolemi bu durumlara örnektir. Ayrıca zayıflama diyetini takiben yoğun karbonhidrat alımına bağlı aşırı insülin salgılanmasına bağlı, insülin aracılıklı sodyum ve su tutulmasına bağlı olarak da hipervolemi ve ödem gelişebilir (refeeding ödem).

Kapillerlerin venöz tarafında normalde azalması gereken hidrostatik basıncın düşmemesi de ödem sebebi olabilir. Kapillerlerin venöz tarafındaki hidrostatik basınç artışına neden olan durumlar ise venöz obstrüksiyonlar ve konjestif kalp yetmezliği gibi venöz staza sebep olan hastalıklardır.

– Kapiller onkotik basıncın azalması

İnterstisyel sıvının kapillerlerinin venöz tarafında damar içine tekrar dönüşünü sağlayan ana güç olan proteinlerin, özellikle de albüminin azalması, damar içi onkotik basıncı düşürerek sıvının interstisyumda kalmasına ve ödem tablosuna yol açabilir. Damar içi albüminin azalmasına alım eksikliği (malnütrisyon), bağırsaktan emilim bozukluğu (malabsorbsiyon), yapım eksikliği (karaciğer yetmezliği), böbrekten protein kaybı (nefrotik sendrom) ve katabolizma artışı (yıkımın yapımdan daha fazla olduğu malignite, kronik inflamatuvar hastalıklar vb.) sebep olabilir.

– İnterstisyumda onkotik basıncın artması

Miksödemde (hipotiroidi) olduğu gibi interstisyumda glukozaminoglikanların birikimi suyu bağlayarak sıvının damar içine dönüşüne engel olup ödem yapabilir. Kapiller geçirgenliğin arttığı durumlarda da albümin damar içinden interstisyuma geçişi ile, damar içi onkotik basınç düşerken, interstisyumdaki onkotik basınç artarak ödeme yol açar.

– Kapiller geçirgenliğin artması

Anafilaksi, doku enfeksiyonu (selülit), idiyopatik ödem ve bazı ilaçlarla kapiller geçirgenlik arttığında sıvı ve damar içi proteinler interstisyuma geçerek ödem oluştururlar.

– Lenf drenajının bozulması

Hereditör lenfödemde, lenf sistemini tutan enfeksiyöz hastalıklarda (elefantiyazis), cerrahi operasyonlarda lenf tutulumu sebebiyle radikal eksizyonlara bağlı lenf drenajının bozulması ile veya lenfoma gibi hastalıklarda lenfadenopatilerin lenf kanallarına bası yaparak lenf dolaşımını bozmasıyla lenfödem görülebilir.

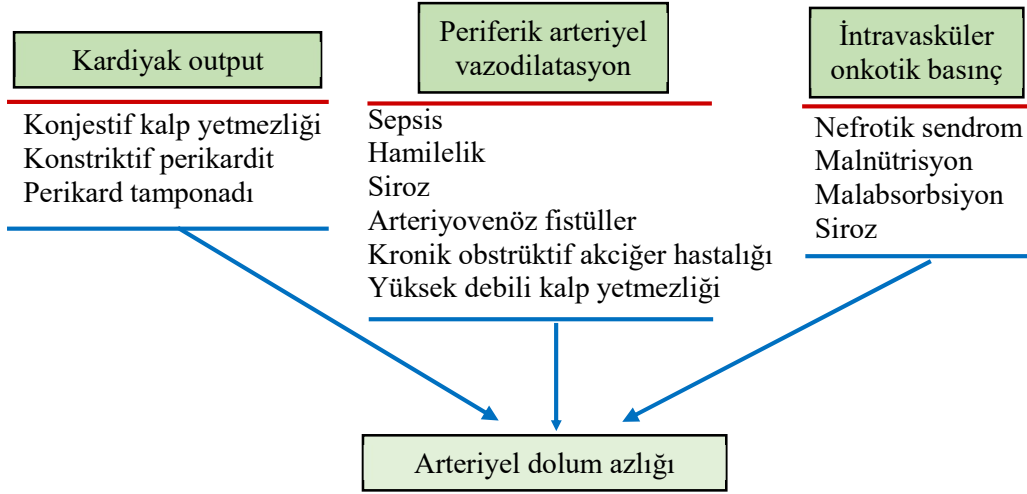
– Doku direncinin azalması

Yaşlılık, malnütrisyon, malignite gibi durumlarda doku direnci azalır. Doku direncinin azalması tek başına ödem oluşturmak için yeterli olmaz, ancak ödem oluşumuna katkı sağlar.

Sistemik ödem oluşması için ödeme sebep olan faktörün devam etmesi, düzeltici faktörlerin yeterli olmaması ve erişkin bir kişide interstisyel alana en az 3 L sıvı birikmesi gerekir ki; klinik ödem tablosu karşımıza çıksın.

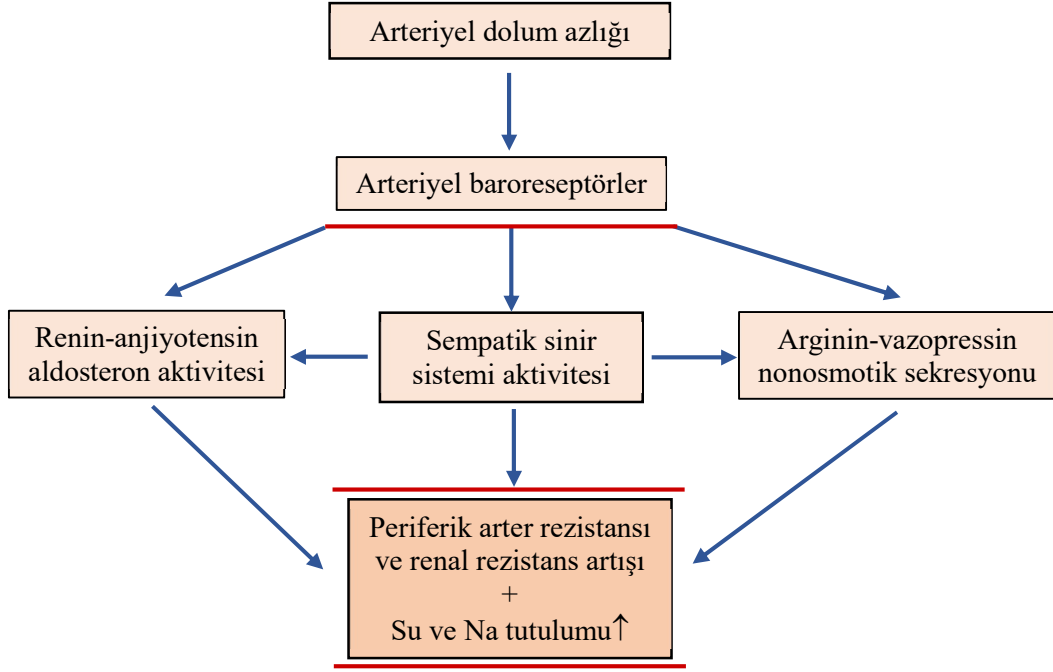
Sistemik ödem çok büyük sıklıkla sodyum birikimi ile beraberdir. Ödem oluşturan sıvı interstisyuma plazmadan geçer. Hipervolemi dışındaki durumlarda plazmadan interstisyuma

geçen sıvıyı restore edip, dolaşımı ve plazma hacmini dengede tutmak için yeni sodyum ve su tutulumuna ihtiyaç vardır. Yeni sodyum ve su tutulumunu organizmada sağlayan ana faktör de arteriyel dolum azlığıdır. Arteriyel dolum azlığı, ya kalpten ana damarlara atılan volümün az olması ile (kalp yetmezliği gibi kardiyak sebepler veya dolaşan efektif kan volümünün, yani damar içi sıvının azaldığı hipoalbüminemi gibi durumlarda) ya da kalpten atılan volüm normal olmasına rağmen ana arterlerdeki vazodilatasyona bağlı (sepsis, hamilelik, siroz vb.) olarak gelişir (Şekil 2).



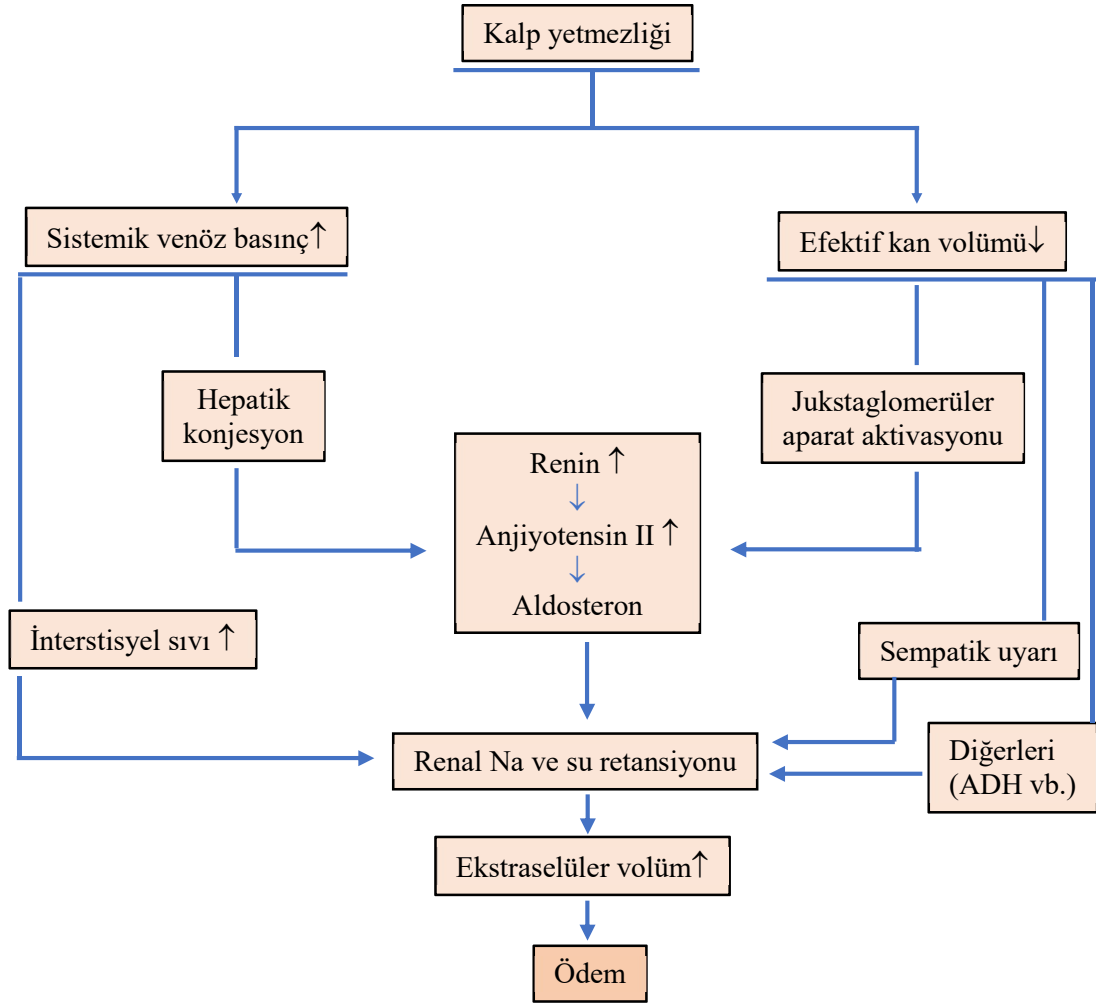
Şekil 2. Arteriyel dolum azlığı nedenleri.

Arteriyel dolum azlığı olduğunda arteriyel baroreseptörler uyarılarak vücutta sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve arginin-vazopressin sistemi uyarılarak bir taraftan periferik arter direnci artırılmaya, diğer taraftan da böbrek aracılığı ile su ve sodyum tutularak arteriyel dolum azlığı giderilmeye çalışılır (Şekil 3). Ancak etiyolojik sebep ortadan kaldırılamaz ise tutulan su ve sodyum, interstisyumda göllenerek ödemi artırmaya neden olur.

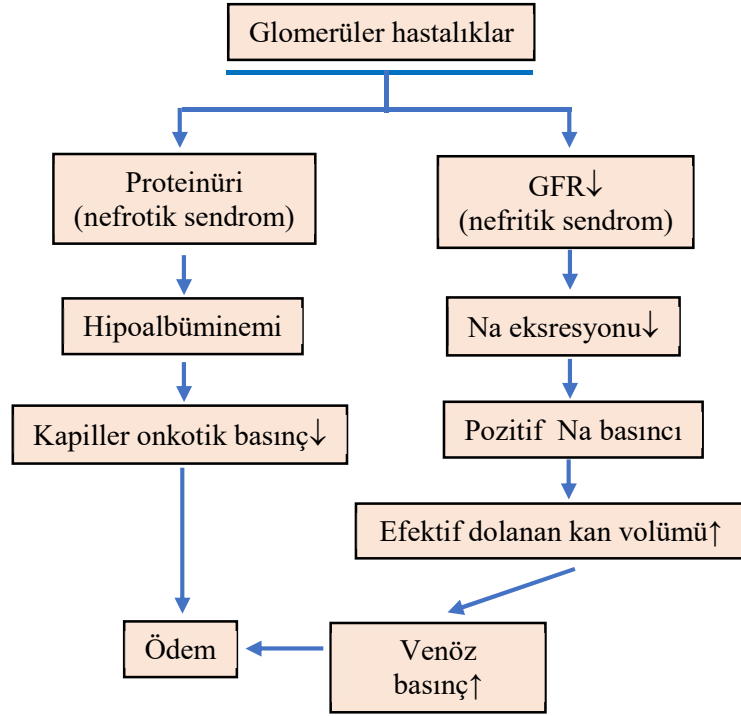


Şekil 3. Arteriyel dolum azlığına verilen yanıt.

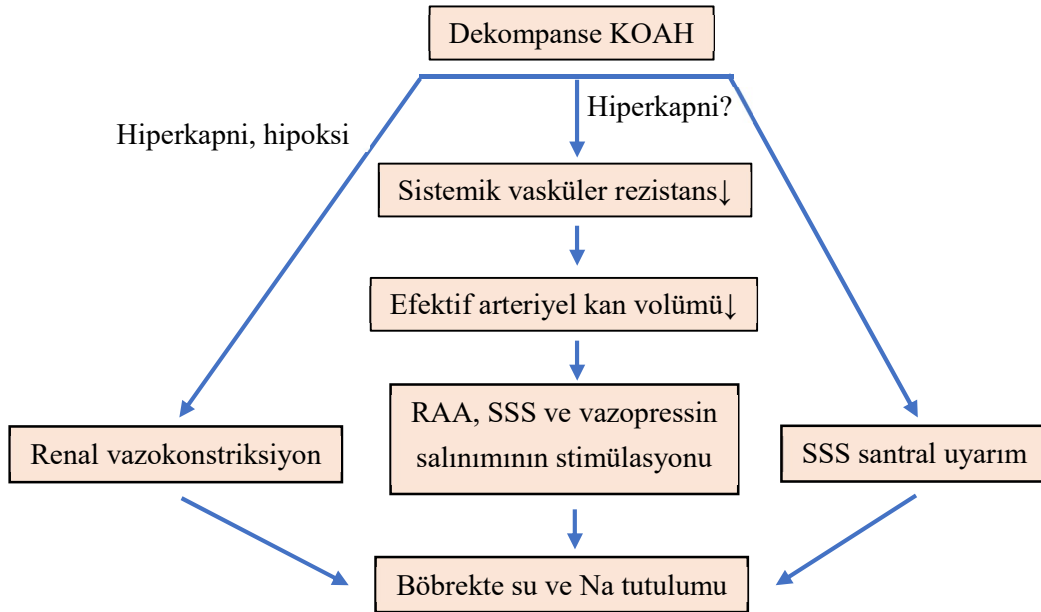
En sık ödem sebeplerinden olan kalp yetmezliği, glomerüler hastalıklar, siroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kalsiyum kanal blokeri kullanımındaki ödem mekanizmaları sırasıyla Şekil 4, 5, 6, 7 ve 8’de gösterilmiştir.



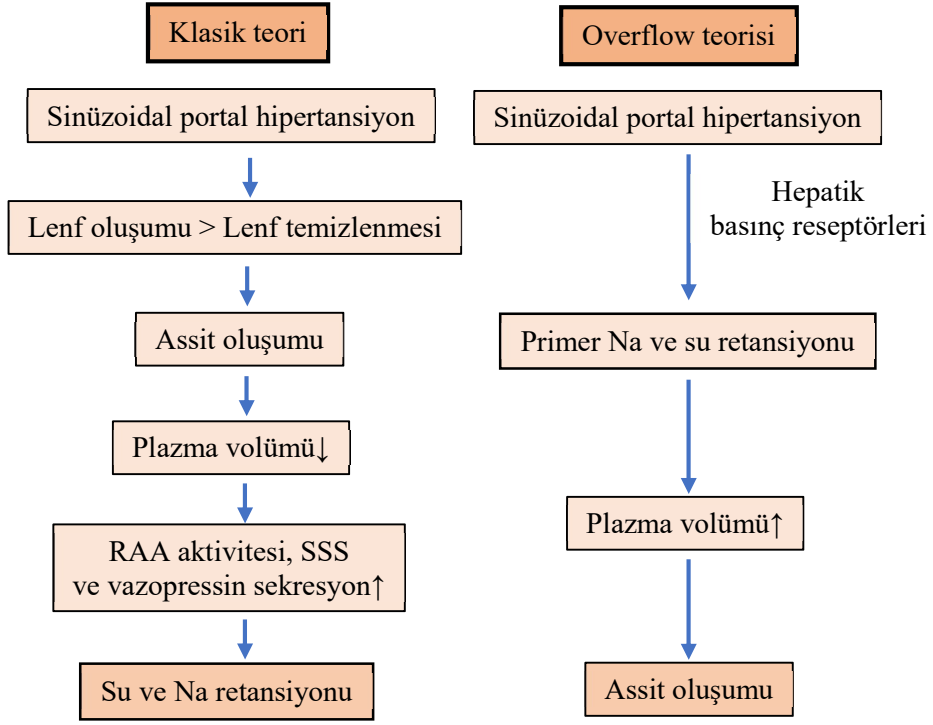
Şekil 4. Kalp yetmezliğinde ödem patojenezi.



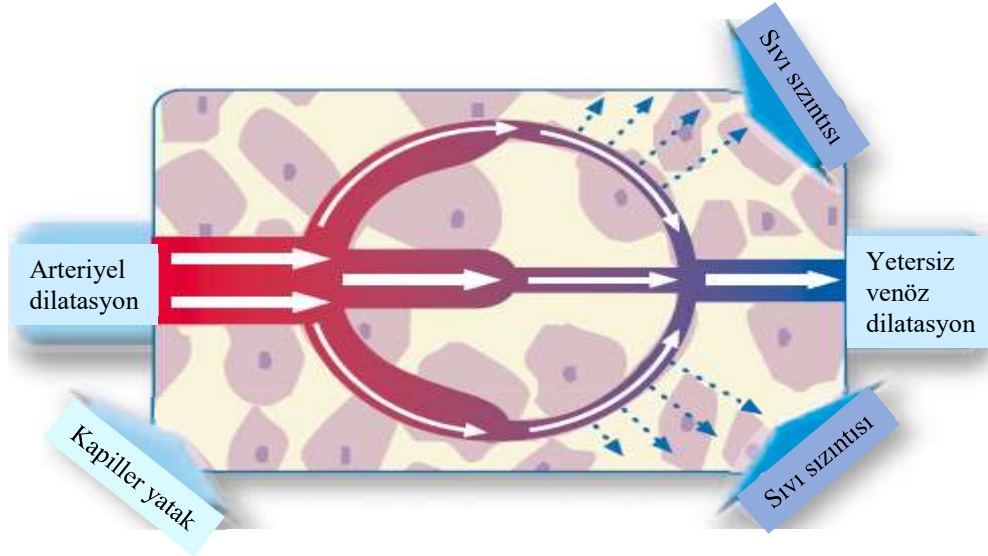
Şekil 5. Glomerüler hastalıklarda ödem patojenezi.



Şekil 6. KOAH'da ödem patojenezi.



Şekil 7. Sirozda ödem patojenezi.



Şekil 8. Kalsiyum kanal blokeri kullanımında ödem patojenezi.

ÖDEMLİ HASTAYA YAKLAŞIM

• Anamnez

Ödemli hastada etiyolojiyi düşünerek en sık neden olan faktörler sorgulanmalıdır. Kalp yetmezliği için hastanın kardiyak hastalık hikayesi sorgulanmalı. “Efor veya istirahat dispnesi var mı, tek yastıkla yatabiliyor mu, merdivenleri rahat çıkabiliyor mu?” sorgulanmalıdır. Böbrek hastalıkları açısından hikayesinde böbrek hastalık öyküsü olup olmadığı, hematüri, idrar miktarında azalma, proteinüri, nefrotik sendrom, idrarda köpüklenme semptomlarının varlığı değerlendirilmelidir. Karaciğer yetmezliği için alkol alımı, hepatit geçirip geçirmediği

sorgulanmalıdır. KOAH açısından sigara kullanımı, nefes darlığı, astım öyküsü, öksürük, balgam şikayetleri sorulmalıdır. Kadınlarda ödemin menstrüasyonla ilişkisi, hamilelik, menopoz gibi hormonal faktörler değerlendirilmelidir. Hipoalbüminemi yapabilecek protein alım azlığı, malabsorbsiyona sebep olabilecek kronik diyare, katabolizma artışına sebep olabilecek maligniteyi düşündürür kilo kaybı veya kronik inflamatuvar hastalıkları düşündürür ateş ve sistemik bulgular sorgulanmalıdır. Hipotiroidi açısından ciltte kalınlık artışı, iştahsızlık, kilo artışı, kabızlık, soğuğa tahammülsüzlük, seste kalınlaşma gibi semptomlar sorulmalıdır. İlaç ilişkili ödemler açısından ödem yapabilecek kalsiyum kanal blokleri, steroid, NSAİİ kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Venöz dolaşım bozukluğu oluşturabilecek tromboflebit, lenf dolaşımını bozacak herediter lenfödem, elefantiyazis gibi hastalıklar veya lenfatik drenajı bozabilecek radikal cerrahi operasyon öyküsü sorgulanmalıdır.

• Fizik muayene

Ödeme sebep olabilecek hastalık bulgularını gözden geçirmenin yanı sıra ödemin özelliğine dikkat edilmelidir. Hipoalbüminemi ilişkili ödemler çok yumuşak, çabuk gode bırakan ödemlerdir. Hipervolemi ve venöz stazlara bağlı ödemler orta sertlikte, hipotiroidiye bağlı ödem ise gode bırakmayan ödemdir. Aynı zamanda sürekli yatan hastalarda ödemin sakral bölgeden değerlendirilmesi gerekliliği unutulmamalıdır.

• Laboratuvar

Ödemli hastada etiyoloji anamnez, fizik muayenenin yanında laboratuvar ve görüntüleme araçları ile belirlenebilir. Ödemli hastada ilk başvuruda tam idrar tetkiki, serum kreatinin, açlık kan glukozu, ALT, total protein, albümin, hemogram, TSH tetkikleri istenir. Kalp yetmezliğinin tanısında posteroanterior akciğer grafisi, telekardiyografi, ekokardiyografi; karaciğer yetmezliği için ultrasonografi, hepatit markerları, protrombin zamanı, AST-ALT, albümin, bilirubin, gerekirse biyopsi; hamilelik için gebelik testi; kronik obstrüktif akciğer hastalığı için akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri ve kan gazı; venöz dolaşım bozukluğu için doppler ultrasonografi, venografi; lenfödem için lenf sintigrafisi ve malabsorbsiyon için gaitada sindirim tetkikleri, gerekirse biyopsi ile tanıya gidilebilir.

KAYNAKLAR

1. Bhav G, Neilson EG. Body Fluid Dynamics: back to the future. J Am Soc Nephrol. 2011;22:2166.
2. Guyton AC. Chapter 16. Textbook of Medical Physiology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 1991.
3. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. Cardiovasc Res. 2010;87:198.
4. Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. Circulation. 1988;77:721.
5. Pomero F, Re R, Meschi M, et al. Approach to leg edema. Italy J Med. 2017;11(3):267-77.
6. Renkin EM. B. W. Zweifach Award lecture. Regulation of microcirculation. Microvasc Res. 1985;30:251.

38. BÖLÜM

İDRAR MİKTARINDA DEĞİŞİKLİK OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Ayşegül Oruç

GİRİŞ

Böbreğin ekskresyon fonksiyonu esas olarak idrar ile gerçekleşir. Ek olarak idrar atılımı ile vücut sıvı ve elektrolit, plazma pH ve osmolalite dengeleri, kan basıncı kontrolü de sağlanır. Ortalama günlük idrar miktarı 1.5-2 L kadardır. Günlük idrar miktarının 50-100 mL altında olması anüri, 400-500 mL ve altında olması oligüri, 3.000 mL üzerinde olması poliüri olarak tanımlanır. İdrar miktarında değişikliğin nedeni böbrek hastalığı, hemodinamik değişiklikler, ilaç etkisi ya da sistemik bir hastalık olabilir.

ANATOMİK KAVRAMLAR

• Nefron

Böbreğin fonksiyonel birimidir. Her böbrekte ortalama 1 milyon adet bulunur. Damarsal ve tübüler yapılardan oluşur. Aferent arteriyolun Bowman kapsülü içinde ortalama 5 dala ayrılarak oluşturduğu kapiller yumak, glomerül olarak adlandırılır ve nefronun damarsal yapısını oluşturur. Glomerül, iç ve dış tabakası epitel hücrelerden oluşan Bowman kapsülü ile çevrelenmiş halde bulunur. Vücutta interstisyum tarafından çevrilmeyen tek kapiller yapı glomerüldür. Glomerül daha sonra eferent arteriyol olarak devam eder. Eferent arteriyolden vasa rekta ve peritübüler kapillerler dallanır. Daha sonra ven sistemi devam eder.

Bowman kapsülünün iç (visseral) katmanını oluşturan özelleşmiş hücreler podositlerdir. Podositler ayaklı çıkıntıları ile endotel üzerine yerleşmişlerdir. Endotel ve podosit arasında glomerül bazal membranı (GBM) vardır. Bowman kapsülünün dış (parietal) katmanını basit skuamöz epitel hücreleri oluşturur. Nefronun tübüler kısımları Bowman kapsülünün devamı olan proksimal tübül, Henle kulbu ve distal tübüldür. Her tübüler bölüm özelleşmiş epitel hücreleri içerir. Nefronlar bağlantı kanalları ile toplayıcı kanallara bağlanır. Toplayıcı kanallar da birleşerek papilla ile minor kalikslere açılırlar.

Nefronlar yerleşimlerine göre kortikal (%85) ve jukstamedüller (%15) nefron olarak iki çeşittir. Jukstamedüller nefronların Henle kulpları daha uzundur, medullanın derinliklerine doğru ilerler ve idrar konsantrasyonunda görev alırlar.

• Filtrasyon bariyeri

Fenestralı endotel, üç katmanlı GBM (lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna) ve podositlerin ayaklı çıkıntıları arasındaki slit diyaframdan oluşur. Boyut ve elektrikli yük seçiciliği vardır. Endotelin ortalama por çapı 70-100 nm'dir. GBM, filtrasyon bariyerinin ikinci katmanıdır ve ekstraselüler proteinlerden oluşur. GBM yapısında tip 4 kollajen, laminin, fibronektin ve proteoglikan bulunur. Üçüncü katman ise Bowman kapsülünün visseral epiteli

olan özelleşmiş podosit hücrelerinin ayaksı çıkıntıları arasındaki slit diyaframdır. Slit diyaframlar arası açıklık ortalama 30-40 nm'dir.

• Mezangiyal hücreler

Glomerüler yapısındaki diğer hücrelerdir ve glomerülün bütünlüğünün korunmasında ve filtrasyonun hemodinamik kontrolünde görevlidir.

• Jukstaglomerüler aparat

Aynı nefrona ait aferent arteriyol, eferent arteriyol, mezangiyal hücreler ve henle kulbunun çıkan kalın kolunun son kısmını içeren yapıdır. İki özelleşmiş hücre içerir. Henle kulbunun çıkan kalın kolu distalindeki makula densa hücreleri, tübül içeriğindeki NaCl konsantrasyonu algılayarak glomerül içi basıncın düzenlenmesinde görevlidir. Diğer özelleşmiş hücre ise aferent arteriyol bünyesindeki granüler hücrelerdir. Bu hücreler renin granülleri içerir ve mekanoreseptör özelliği ile aferent arteriyoldeki kan basıncını algırlar. Sonuç olarak jukstaglomerüler aparat ultrafiltrasyon ve glomerül içi basıncın regülasyonunda görevlidir. Glomerül içi basınç, aferent arteriyol çapı değiştirilerek net filtrasyon basıncının sürdürülmesi ile sağlanır. Bu mekanizma tübüloglomerüler feedback olarak tanımlanır.

İDRAR OLUŞUMU

İdrar miktarındaki değişiklikleri incelerken öncelikle idrar oluşumunu (Şekil 1) özetlemek faydalı olacaktır.

Metabolik atıklar idrar yolu ile vücuttan uzaklaştırılır. İdrar oluşumu iki aşamalıdır. İlk olarak ultrafiltrasyon işlemi gerçekleşir. Daha sonra ultrafiltrasyon ile oluşan ultrafiltrat (UF) tübüler sistemde transport mekanizmaları (reabsorbsiyon, sekresyon) ile idrara dönüştürülür. Böbreklere ulaşan kan ultrafiltrasyon işlemine uğrar ve idrar oluşumu ultrafiltrasyon ile başlar. Ultrafiltrasyon, kanın sıvı kısmının/plazmanın filtrasyon bariyerinden seçici bir şekilde Starling yasasına göre oluşan net filtrasyon basıncı (NFB) sayesinde filtre edilmesi işlemidir. Ultrafiltrasyon, NFB sayesinde pasif bir olaydır. Kapiller ve Bowman boşlukları arasındaki hidrostatik basınç ve kolloid osmotik (onkotik) basınç gradyentleri arasındaki fark net filtrasyon basıncını (10 mmHg) oluşturur. Aferent arteriyol içindeki kan yüksek basınca (55 mmHg) sahiptir. Bunun nedeni arteriyollerin yüksek resistansa sahip olması ve eferent arteriyole göre aferent arteriyolün çapının daha fazla olmasıdır.

Filtrasyon bariyerinin hem molekül büyüklüğü hem de molekül elektrik yükü ilişkili seçiciliği vardır. Çapı 3 nm'den küçük moleküller UF'a geçebilirken, 4-5 nm üzerindeki moleküller filtrasyon bariyerini geçemez. Ayrıca filtrasyon bariyeri, endotel ve GBM içeriğindeki özellikle glikozaminoglikanlar nedeni ile negatif elektrik yüke sahiptir. Proteinler gibi negatif yüke sahip moleküller de filtrasyon bariyerini geçemezler. UF içeriği plazma içeriğine benzerdir ancak UF'a kanın şekilli elemanları, hücreler ve büyük proteinler geçemez.

Dakikada yaklaşık kan hacminin $\frac{1}{5}$ 'i, 1.200 mL kan (650 mL plazma) filtrasyon bariyerine ulaşır ve plazma akımının yaklaşık %20'si ultrafiltrasyona uğrar. Sonuçta dakikada yaklaşık 125 mL, günde yaklaşık 180 litre UF oluşur. Tüm plazma hacmi her gün 60 defadan fazla filtrasyonuna uğrar. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) erkeklerde ortalama 130 mL/dak/1.73

m², kadınlarda 120 mL/dak/1.73 m²'dir. Toplam filtrasyon yüzey alanı ve filtrasyon bariyeri geçirgenliği GFR belirleyicileridir.

Glomerüler ultrafiltrasyon, otonöregülasyon ve tübüloglomerüler feedback mekanizmaları ile hemodinamik değişikliklerden korunarak sabit düzeyde sürdürülür. Ortalama kan basıncının 70-80 mmHg altına inmesi ile NFB azaldığı için ultrafiltrasyon azalır. NFB'nın sağlanamadığı daha düşük kan basıncı durumlarında filtrasyon durur.

Tablo 1. Net filtrasyon basıncı ve glomerüler filtrasyon hızı

Net filtrasyon basıncı	= (Pg - Pb) - (πg - πb) = (55 - 15) - (30 - 0) = 10 mmHg
Glomerüler filtrasyon hızı	= Kf x [(Pg - Pb) - (πg - πb)]

Pg: glomerüler hidrostatik basınç, Pb: Bowman boşluğu hidrostatik basıncı, πg: glomerüler onkotik basınç, πb: Bowman boşluğu onkotik basıncı, Kf: filtrasyon katsayısı (total kapiller yüzey alanı ve birim yüzey alanının geçirgenliğine bağlıdır.).

UF, bowman boşluğundan tübüler sisteme doğru yoluna devam eder. Renal tübüller tek katlı epitel hücrelerinden oluşur. UF içindeki su ve solütlerin epitel tabakalarından geçişleri paraselüler ya da transselüler yolla olur. Tübüllerde reabsorbsiyon (geri emilim), sekresyon ve konsantrasyon işlemleri ile UF idrar haline dönüştürülür. UF'ni %99 kadarı reabsorbe edilir ve reabsorbe edilen içerik düşük basınca sahip peritübüler kapillerler ile dolaşıma geri döner. Reabsorbe edilmeyen UF içeriği ve sekrete edilen içerik idrarı oluşturur. Papillaya ulaşan idrar pelvikalisyel sistemden ureterlere oradanda mesaneye ulaşır ve miksiyon (işeme) ile idrar vücuttan uzaklaştırılır. İdrarın %95'i su, %5'i metabolik atıklardır.

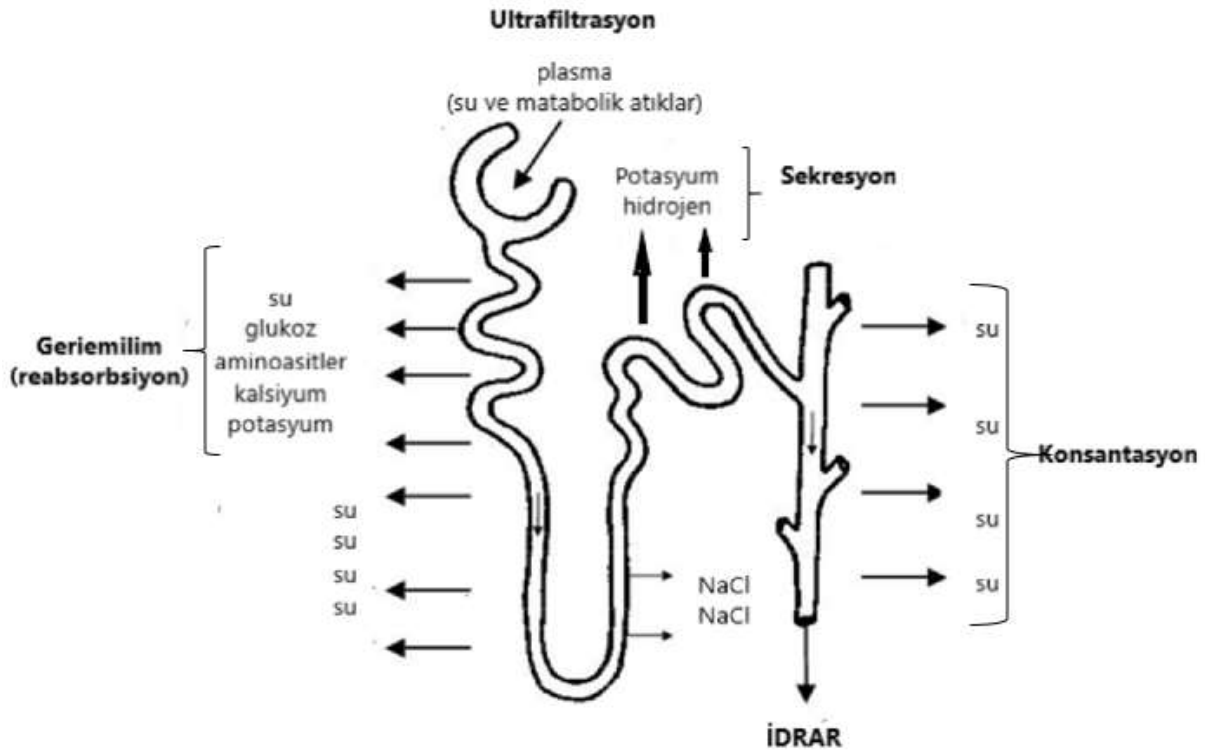
Günlük idrar miktarını belirleyen değişkenler günlük sıvı tüketimi, günlük sodyum tüketimi, plazma osmolalitesi, alınan metabolik yük ve sistemik hemodinamik değişikliklerdir.

Sodyum (Na), ekstraselüler sıvının esas elektrolitidir. Ekstraselüler sıvı dengesinin korunması için günlük alınan Na kadar günlük Na atılması gereklidir. Su ve Na sıklıkla birlikte hareket eder. Na hareketi ile birlikte değişen osmotik basınç gradientine yanıt olarak su zorunlu olarak yer değiştiren Na' u takip eder. İstisna olarak henle kulbunun çıkan kısmında Na ve su hareketi birlikte olmaz. UF'ye geçen Na ve suyun %65-70'i proksimal tübülden geri emilir. Na'un %25-30'u henlenin çıkan kolunda Na-K-2Cl co-transporter ile geri emilir. Bu segment suya geçirgen değildir. Distal kıvrımlı tübülden sodyumun %5-7'si Na-Cl co-transporter ile geri emilir. Son olarak kortikal toplayıcı kanallardaki esas hücreler filtre edilen sodyumun %2-3'ünü reabsorbe eder. Sonuçta UF'ye geçen Na'un (24.000 mmol) %99'dan fazlası geri emilir. Geri emilen Na bazolateral membrandaki Na-K ATPaz pompası aracılığı ile aktif olarak peritübüler alana geçer. Henlenin çıkan kısmının suya geçirgen olmayıp, Na-Cl'e geçirgen olması tübül içindeki UF'yi dilüe eder ve medüller peritübüler alanın hipertonic olmasına katkı sağlar. Distal kıvrımlı tübülün de suya geçirgen olmaması idrarın dilüsyonuna katkı sağlar.

Vücut su dengesi alınan ve atılan suyun eşit olması ile sağlanır. Vücuttan suyun uzaklaştırılması esas olarak idrar ile olur. Plasma osmolalitesi 270-290 mosm/kg aralığında sabit tutulmaktadır ve su dengesinde önemli bir belirleyicidir. Bu denge sıvı tüketimindeki değişikliklere rağmen sıkı kontrol altındadır. Böbreklerden su atılımı vasopressin (ADH) ve susuzluk sistemlerinin kontrolündedir. Suyun geri emilimi %65 proksimal tübüllerde, %10 henlenin inen kolunda ve %5-25 toplayıcı kanallarda gerçekleşir. Proksimal tübül ve henlenin inen kolu luminal

membranlarındaki akuaporinler (Aqp 1) ile suya geçirgendir. Toplayıcı kanallardaki suyun geri Emilimi gereksinime göre ADH etkisi ile değişkindir. ADH, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nükleuslardaki osmoreseptörler uyarısı ile sentezlenir ve uyarı ile arka hipofizden sekrete edilir. ADH sentezi yüksek osmolalite, hipovolemi, hipotansiyon, ağrı, bulantı ve hipoksi ile uyarılır. Sekrete edilen ADH toplayıcı kanallardaki esas hücrelerin bazolateral mebrandaki V2 reseptörlerine bağlanarak akuaporinlerin (Aqp 2) luminal membrana yer değiştirmelerini sağlar. Bu sayede medüller toplayıcı kanalların ADH etkisi ile suya geçirgen olması sağlanır.

UF osmolaritesi plazmaninkine benzerdir (300 mOsm/kg). UF'den proksimal tübülde su ve solüt geri Emilimi olur ve izoosmolar özelliği devam eder. Henlenin inen kolunda su geri Emilimi olur, solut (Na) geri Emilimi olmaz ve içerik hiperosmolar hale gelir. Medullanın derinlerine doğru UF içeriği 1.200 mOsm/kg'a kadar ulaşır. Henlenin çıkan kolu ise suya geçirgen olmadığından ancak solut geri Emilimi olduğundan (Na-K-2Cl co-transporter) UF osmolalitesi kortekse ilerledikçe azalır (100 mOsm/kg). Distal kıvrımlı tübülde de solut geri Emilimi (Na-Cl co-transporter) devam eder ve bu segmentte suya geçirgen olmadığından toplayıcı kanallara ulaşan UF osmolalitesi 50 mOsm/kg'a düşer. Buradan sonra su hareketi ADH etkisi ile belirlenir. ADH yokluğunda (övolemik-izoosmolar durum) daha fazla su geri Emilimi olmadan idrar atılımı gerçekleşir. Susuzluk, hipovolemi, hipotansiyon durumlarında ise ADH etkisi ile su geri Emilimi olur ve daha konsantre (>50 mOsm/kg) idrar atılımı gerçekleşir. Böbrekler, fazla su alındığında plazma osmolalitesinden daha düşük osmolalitede yüksek miktarda idrar oluşturarak (dilüsyon), az su alındığında plazma osmolalitesinden daha yüksek osmolalitede az miktarda idrar oluşturarak (konsantrasyon) yanıt verir. İdrar osmolalitesi 50-1.200 mosm/kg arasında geniş aralıkta değiştirilebilir. Bu sayede solüt atılımından bağımsız olarak su atılımı düzenlenebilir. Az su alındığında, batı tarzı beslenme ile oluşan günlük 600 mosm/kg'lık solüt yükü 1.200 mosm/kg osmolaliteye sahip 500 mL idrar ile uzaklaştırılabilir.



Şekil 1. İdrar oluşumu.

İDRAR MİKTARINDAKİ DEĞİŞİKLİK

Günlük ortalama idrar hacmi 1.5-2 L'dir. Bu değerden sapmalar idrar oluşum basamaklarındaki aksaklıklardan, böbreğin sistemik hastalıklardan etkilenmesi, ilaç kullanımı, psikolojik nedenler gibi birçok nedenle ortaya çıkabilir. Öncelikli olarak idrar miktarında değişiklik şikayeti ile başvuran hastada idrar miktarının net şekilde belirlenmesi gerekmektedir. Ayaktan bir hasta idrar miktarında azalma ya da artma ile başvurduğunda 24 saatlik idrar toplatılarak günlük idrar miktarı belirlenmelidir.

• Anüri

– Tanım

Günlük idrar miktarının 50-100 mL'nin altına düşmesidir. *Mutlak* anüri, hiç idrar çıkışının olmamasıdır.

– Etiyoloji

İdrar oluşum basamaklarında ciddi aksama olduğu durumlarda görülür. Akut böbrek hasarı (ABH) durumunda, ileri kronik böbrek hastalığında görülür. Etiyoloji, prerenal, renal ve postrenal nedenler olarak sınıflandırılabilir.

o Prerenal

Böbrek kanlanmasının ciddi azaldığı, NFB'nin sağlanmadığı durumlardır. Ortalama arteriyel kan basıncı 70-80 mmHg altına düştüğünde NFB oluşmaz. Bu durumda ultrafiltrasyon gerçekleşemediğinden dolayı anüri olur. Şok, bilateral renal arter stenozu, ciddi kanamalar pre-renal anüri nedenlerindedir.

○ **Renal**

Böbrek parankiminin etkilendiği durumlardır. Kresentik glomerülonefrit, yaygın glomerüloskleroz gibi ultrafiltrasyonun gerçekleşeceği yüzey alanının, filtrasyon bariyerinin kaybı durumlarında ultrafiltrasyon gerçekleşemediğinden dolayı anüri gelişebilir. Endojen (rabdomiyoliz, hemoglobinüri) ya da ekzojen (ilaçlar) toksik nedenlere bağlı tübüler hasar durumlarında UF'nin tübüler akımı engellendiğinden anüri gelişebilir. Uzun süreli prerenal nedenler akut kortikal nekroza neden olarak böbrek parankim hasarına bağlı olarak anüriye neden olur.

○ **Postrenal**

Oluşan idrarın üriner sistemde ilerlemesinin engellenmesi ve vücut dışına atılmasını aksatan durumlardır. Üriner obstrüksiyon yapan durum anüriye sebep olması için çift taraflı olmalıdır. Retroperitoneal fibrozis, malignite gibi üriner sisteme dıştan bası, erkeklerde prostat ile ilgili sorunlar ya da taş, koagülum gibi üriner sistemi lümen içinden tıkayan sebeplerle postrenal anüri gelişir.

– **Klinik**

Anüri bir bulgudur. Altta yatan nedene bağlı klinik ile birlikte, üremik semptomlar görülebilir. Devam eden anüri durumlarında hipervolemi bulguları gelişebilir. ABH'nin diğer klinik bulguları da tabloya eşlik edebilir.

– **Laboratuvar**

Altta yatan nedene bağlı laboratuvar bulgularının yanında serum üre, kreatinin yüksekliği tespit edilir. Ciddi ve devam eden durumlarda hiperpotasemi, metabolik asidoz eşlik eder. Anüri durumunda GFR'nin 10 mL/dak/1.73 m² değerinden düşük olduğu kabul edilir. Anüri durumunda postrenal nedenlerin değerlendirilmesi için mutlaka üriner sistem görüntülemesi planlanmalıdır. Ultrasonografi ilk tercih edilecek yöntemdir. Günümüzde üriner sistem taş hastalığı için en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi çok kesitli kontrastsız bilgisayarlı tomografidir.

– **Tedavi**

Öncelikle altta yatan neden ortadan kaldırılmalıdır. Hemodinamik destek, toksik nedenlerin uzaklaştırılması, postrenal tıkanma nedeninin düzeltilmesi ana tedavi basamaklarıdır. ABH'ye bağlı diyaliz endikasyonları varsa hasta diyalize alınmalıdır. Neden ortadan kaldırılırsa tam iyileşme %90 oranındadır.

● **Oligüri**

– **Tanım**

Günlük idrar miktarının 400-500 mL ve altına düşmesidir. İdrar miktarının 6 saatten daha fazla süre ile 0.5 mL/kg'dan daha az olması ya da 24 sa. süre ile 0.3 mL/kg/saat'ten daha az olması şeklinde de tanımlanır. İdrar miktarı dikkatlice değerlendirilmelidir. Çünkü susuzluk durumlarında normal beslenen sağlıklı bir erişkin 1.200 mOsm/kg osmolalitede 500 mL idrar çıkarabilir.

– **Etiyoloji**

Birçok durumda görülebilir ve ABH'nin ilk bulgularından biridir. Böbrek hipoperfüzyonu, uzun süreli iskemik ve akut tübüler nekroz oligüri nedenlerindedir. ABH nedenleri gözden geçirilmelidir. Susuzluk, uzun süreli egzersizler, ağrı, bulantı gibi durumlarda hem hipovolemi hem de ADH salınımı ile idrar miktarı oligürik değerlere düşebilir. Bu durumlarda oligüri

geçicidir. Kalp yetmezliği, hipovolemi ve dolaşan etkili kan hacminin azaldığı durumlarda sempatik sinir sistemi aktivasyonu, renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu ve ADH etkisi ile oligüri gelişebilir.

– **Klinik**

ABH kliniği vardır. Oligürik ABH, nonoligürik duruma göre daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Etiyolojiye göre dehidratasyon bulguları ya da ödem ve hipervolemi bulguları eşlik edebilir.

– **Laboratuvar**

Altta yatan nedene göre çeşitlidir. ABH'ye bağlı serum üre ve kreatinin yüksekliği vardır.

– **Tedavi**

Öncelikle altta yatan neden ortadan kaldırılmalıdır. ABH'ye bağlı diyaliz endikasyonları varsa hasta diyalize alınmalıdır. ABH'nin ilk göstergesi olabileceğinden tedavi dinamik olmalıdır.

• **Poliüri**

– **Tanım**

Günlük idrar miktarının 3.000 mL'den fazla olmasıdır.

– **Etiyoloji**

Endokrinolojik, psikolojik ve nefrolojik nedenlerle ortaya çıkabilir. İdrar konsantrasyon mekanizmalarında bozukluk (su diürezisi) ya da solüt diürezisi poliüriye neden olabilir. Hastalar diüretik kullanımı açısından da sorgulanmalıdır. Günlük solüt alımı 10 mOsm/kg ya da 900 mOsm/kg üzerine çıktığında idrar hacmi artar. Glukoz, üre, sodyum osmotik etki ile solüt diürezine neden olur. Poliürik hastalar diabetes mellitus açısından sorgulanmalıdır. Üre diürezisi ABH iyileşme döneminde, yüksek doz steroid kullanımında, enteral ya da parenteral yüksek protein tüketiminde üre diürezine bağlı poliüri gelişir. Su diürezisi azalmış/baskılanmış ADH etkisi ile olur. ADH'nin sentez edilemediği santral diabetes insipidus (Dİ), ADH'ya böbrekte yanıtızsızlık nedeni ile nefrojenik Dİ'de poliüri olur. Aşırı su tüketimi olan primer polidipside de ADH baskılanması ile su diürezisi olur.

İdrar konsantrasyon yeteneğinin bozulduğu tübülointerstisyel hastalıklarda ve kronik böbrek hastalığında da poliüri görülebilir.

– **Klinik**

Çok idrara çıkma ve noktüri nedeni ile uykusuzluk vardır. Poliürik durumlara sıklıkla noktüri eşlik eder. Psikojenik polidipside sıklıkla hastalar akşam saatlerinde su içmeyi bıraktıkları için noktüri psikojenik polidipside görülmez. Su kaybı yerine konulamazsa hastalarda dehidratasyon bulguları ortaya çıkabilir.

– **Laboratuvar**

İdrar konsantrasyon yeteneği bozulmamış kişilerde idrar densitesi 1020'nin üzerindedir. Böbrek konsantrasyon yeteneğinin bozulduğu tübülointerstisyel hastalıklarda ve KBH'da idrar osmolalitesi 100-300 mosm/kg değerlerindedir, idrar dansitesi ise 1010'den düşüktür.

Solüt diürezinde idrar osmolalitesi 300 mOsm/kg'ın üzerindedir. Santral ve nefrojenik DI ayırıcı tanısı susuzluk testi ile yapılır. Her ikisinde ve primer polidipside idrar osmolalitesi 100 mOsm/kg'dan düşüktür.

İdrar osmolalitesi osmometre ile ölçülebilir ya da 24 saat idrar toplanarak hesaplanabilir.

İdrar osmolaritesi (mmol/L)	= 2 (idrar Na [mmol/L] + idrar K) + idrar üre (mg/dL)/2.8 + idrar glukoz (mg/dL)
-----------------------------	--

- Tedavi

Etiyolojiye göre planlanır. ABH'nın poliürik döneminde enfeksiyon, hipopotasemi, hipokalsemi gibi komplikasyonlar görülebilir. ABH'nın poliürik dönemindeki hastaya sıvı tedavisi dikkatli şekilde yapılmalıdır. Serum kreatinin değeri stabilleşene kadar çıkarılan idrar+insensible kayıp kadar sıvı ile hasta desteklenmelidir. Elektrolit dengesizliği varsa giderilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Arıcı M. Belirti ve bulgulara yaklaşım: İdrar miktarı değişiklikleri (anüri-oligüri-poliüri). İç: Yeniçerioğlu Y, Güngör Ö, Arıcı M, eds. Temel Nefroloji. 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019: 47-8.
2. Bailey MA, Unwin RJ. Renal physiology. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, Tonelli M, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:14-28.
3. Kriz W, Elger M. Renal anatomy. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, Tonelli M, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:1-13.
4. Ünal A. İdrar miktarı değişiklikleri (poliüri, oligüri, anüri). İç: Güngör Ö, Koçyiğit İ, Ulu S, Tokgöz B, Arıcı M, Ateş K, eds. Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı. 1. baskı. Ankara: Akademisyen Basımevi; 2021:107-15.

39. BÖLÜM

RENOVASKÜLER HİPERTANSİYONLU HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Kamil Dilek

TANIM

Ana renal arter ve dallarındaki darlığın renal perfüzyon basıncını düşürerek oluşturduğu hipertansiyona renovasküler hipertansiyon (RVH) denir. Sekonder hipertansiyonun düzeltilebilir en yaygın sebeplerinden birisidir.

EPİDEMİYOLOJİ

65 yaş üstü sağlıklı insanların %6.8'inde klinik olarak sessiz hiçbir bulgu vermeyen aterosklerotik renal arter darlığı (RAD) saptanmıştır. Tüm hipertansiyonlu olguların yaklaşık %10'unda sekonder hipertansiyon söz konusudur. Sekonder hipertansiyonların ise yaklaşık %75'inde altta yatan etiyoloji RVH olduğu gösterilmiştir. 3. basamak sağlık kuruluşuna tetkik edilmek üzere sevk edilmiş riskli popülasyonda prevalans %40'lara ulaşabilmektedir. Yani RVH oldukça sık rastlanılan bir klinik tablodur.

ETİYOLOJİ

Renal arter lümeninde daralmaya neden olan en sık neden aterosklerozdur. RAD oluşturan en sık 2. neden ise %9 oranı ile fibromusküler displazidir (FMD). Tablo 1'de RVH oluşturan nedenler sunulmuştur.

Tablo 1. Renovasküler hipertansiyon nedenleri

Nedenler
<ul style="list-style-type: none">• Aterosklerotik renal arter darlığı• Fibromusküler displazi• Diğer nedenler: renal arter anevrizması, arteriyel emboli, renal arter diseksiyonu, arteriyovenöz fistül (doğuştan veya travmatik), renal artere dıştan bası (feokromositoma, metastatik tümör), nörofibromatozis, endovasküler aortik stente bağlı vasküler tıkanma, segmental arter tıkanıklığı (travma, radyasyon, trombus), sistemik vaskülitler (Behçet hastalığı, Takayasu hastalığı, poliarteritis nodoza), aort koarktasyonu

FİZYOPATOLOJİ

Böbrek perfüzyonunun azalması juksta glomerüler aparatustan renin salınımını artırır. Bu da renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive ederek aldosteron salınımında artış ile birlikte; periferel vazokonstriksiyon, sempatik aktivitede, su ve sodyum tutulumunda artış oluşturarak hipertansiyona yol açar. Renal perfüzyon basıncında düşmeye bağlı renin salınımının artması için darlığın distalindeki basıncın aortaya göre %10-20 azalması gerekir. Bu durum damar lümeninin yaklaşık %70-80 daralmasını temsil eder.

KLİNİK ÖZELLİKLER

En sık görülen aterosklerotik RAD; 65 yaş üstü erkek hastalarda, ateroskleroza yatkınlığın arttığı diabetes mellitus ve hipertansiyonlu olgularda gözlenir. Bu tip lezyonlar çoğunlukla bilateral olurlar ve renal arterin proksimal segmentinde yer alırlar. Tablo 2’de RVH düşündürülen klinik bulgular özetlenmiştir.

Tablo 2. Renovasküler hipertansiyon düşündürülen klinik özellikler

Özellikler
<ul style="list-style-type: none">• 55 yaş sonrası başlayan >160/100 mmHg seyreden hipertansiyon• Tedaviye dirençli hipertansiyon, malign veya akselere hipertansiyon• Orta-şiddetli derecede hipertansiyona eşlik eden pulmoner ödem atakları• Orta-şiddetli derecede hipertansiyona eşlik eden böbreklerde diğer nedenlerle açıklanamayan >1.5 cm boyut farkı varlığı• Tek taraflı küçük böbrek varlığında orta-şiddetli derecede hipertansiyon• Orta-şiddetli derecede hipertansiyona eşlik eden yaygın ateroskleroz varlığı• RAAS sistemi bloke edici ilaç kullanım sonrası 1 hafta içinde serum kreatinin düzeylerinin %30’un üzerinde akut ve sebat eden yükselme olması• Sekonder hiperaldosteronizm bulguları (hipopotasemi, metabolik alkaloz)• Sekonder hipertansiyonu düşüren genel klinik bulguların varlığı• Sistolik veya diyastolik abdominal üfürüm

RVH etiyojisinde 2. en sık neden olan FMD ise genç bayanlarda daha çok görülür. Yine renal arter tutulumunun yanında karotis, vertebral arter, abdominal arterler ve koroner arter tutulumuna bağlı klinik bulgular gözlenebilir. Tablo 3’de FMD düşündürülen klinik bulgular sunulmuştur.

Tablo 3. Fibromusküler displaziye düşündürülen klinik bulgular

Bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Özellikle kadınlarda erken (<30 yaş) başlayan hipertansiyon• Aterosklerotik hastalık risk faktörlerinin yokluğunda ortaya çıkan karın ağrısı• Şüpheli renal arter diseksiyonu veya enfarktüsü• En az bir diğer vasküler bölgede FMD varlığı• Karotis veya vertebral arter tutulumunda inme, baş ağrısı, kulak çınlaması öyküsü• Spontan koroner arter diseksiyonun neden olduğu akut koroner sendrom öyküsü• Abdominal arter tutulumunda kilo kaybı, karın ağrısı ve iskemi öyküsü• Periferik arter tutulumlarının tipik semptom ve bulguları

TANI

- **Selektif renal anjiyografi:** RVH yönünden yüksek riskli olgularda altın standart tanı yöntemidir. Ancak invazif bir tanı yöntemi olduğu unutulmamalıdır.
- **Dopler ultrasonografi:** RVH tanısı ve takibinde en sık kullanılan kolay, ucuz ve invazif olmayan bir yöntemdir. Ayrıca RAD’ın oluşturacağı hemodinamik değişiklikleri de saptayabilir.
- **Manyetik rezonans anjiyografi:** Radyokontrast olarak gadolinyum kullanılarak yapılır. Oldukça iyi vasküler görüntüleme imkanı sağlar. Ancak GFR düşük hastalarda ölümcül ve ilerleyici sistemik renal fibrozis komplikasyonu nedeni ile kullanılmamalıdır.

- **Bilgisayarlı tomografi anjiyografisi:** İV radyokontrast enjeksiyonu sonrası görüntüler elde edilir. Çok yüksek dozda radyasyon, radyokontrast ajan kullanımını gerektirmesi ve radyokontrast nefropati riski en önemli dezavantajıdır.
- **ACE inhibitörlü (kaptoprilli) renal sintigrafi:** Tek taraflı renal arter darlığında darlık tarafındaki böbreğin GFR'sini, böbreğin perfüzyon ve ekskresyonunu azaltması RAD olmayan böbrek ile kıyaslandığında tamı konulmasını sağlayabilir.
- **Renal ven renin düzeyi ölçümleri:** Darlık tarafındaki böbreğin renal venindeki reninin, karşı taraf böbrek renal venindeki reninden 1.5 kat daha fazla olmasının gösterilmesi tanıda yararlı olabilir.

TEDAVİ

RVH tedavisinde altta yatan nedenin (tromboz, anevrizma, tümör basısı, vaskülit gibi) saptanması ve buna yönelik tedavinin öncelenmesi gerekir.

- **Farmakolojik tedavi:** Kan basıncını kontrol etmek amacıyla antihipertansif ilaçlar özellikle de ACE inhibitörleri ve ARB'ler tercih edilmelidir. Ancak bileteral renal arter darlığında ve tek fonksiyone böbrek olması halinde bu ilaçların kullanımının kontrendike olduğu unutulmamalıdır. Kan basıncını hedef düzeylere düşürmek için genellikle kombinasyon tedavisine ihtiyaç vardır.
- **Perkütan anjiyoplasti ve stentleme (PAS):** Cerrahi ile birlikte revaskülarizasyon amacı ile önerilebilir. 2017 ACC/AHA hipertansiyon klavuzunda RVH'lı tüm olgularda farmakolojik tedavi önerilmesine rağmen PAS seçilmiş olgularda tavsiye edilmektedir. Tablo 4'de RVH'lı olgularda revaskülarizasyon endikasyonları verilmiştir.

Tablo 4. Renovasküler hipertansiyonda revaskülarizasyon endikasyonları

Endikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> • Uygun ve yeterli medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hipertansiyon • Medikal tedavinin tolere edilememesi • Başka nedenlerle açıklanamayan ilerleyici böbrek yetmezliği • Tekrarlayan akut pulmoner ödem atakları veya refrakter kalp yetmezliği • Fibromusküler displazi (hemodinamik anlamlı lezyon varlığında)

- **Cerrahi tedavi:** RVH'da farmakolojik tedavi ve PAS ile oldukça başarılı sonuçlar alındığı için genellikle cerrahi revaskülarizasyon önerilmemektedir. Ancak küçük renal arter ve dallarındaki darlıklarda, aort anevrizmasında veya PAS ile başarısız sonuç alındığında cerrahi düşünülebilir. Bazı özel durumlarda kan basıncı regülasyonu amacı ile renal arter darlıklı atrofik böbreklerin nefroktomisi de gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Akoğlu H. Renovasküler hipertansiyon. İç: Özkan G, İsmail K, Sena U, Bülent T, Mustafa A, Kenan A, eds. Türk Nefroloji Derneği Nefroloji Kitabı. 1. baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2021:631-43.
2. Baradhi KM, Bream P. Fibromuscular dysplasia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493204/>.

3. Herrmann SM, Textor SC. Renovascular hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(4):765-778. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.007.
4. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, et al. Practice recommendations for diagnosis and treatment of the most common forms of secondary hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(6):547-560. doi: 10.1007/s40292-020-00415-9.
5. Textor S. Establishing the diagnosis of renovascular hypertension [Internet]. *UpToDate* 2021. Wolters Kluwer [erişim 15 Temmuz 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/establishing-the-diagnosis-of-renovascular-hypertension>.
6. Tonbul HZ. Sekonder hipertansiyon. İç: Yeniçerioglu Y, Güngör Ö, Arıcı M, eds. *Temel Nefroloji*. 1. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019:137-144.
7. Vassallo D, Kalra PA. Atherosclerotic renovascular disease - epidemiology, treatment and current challenges. *Postepy Kardiol Interwencyjne.* 2017;13(3):191-201. doi: 10.5114/aic.2017.70186.

40. BÖLÜM

SODYUM METABOLİZMASI BOZUKLUKLARINA YAKLAŞIM

Dr. Abdülmecit Yıldız

OSMOLARİTE BOZUKLUKLARINA GENEL YAKLAŞIM

Gerek hiponatremi gerekse hipernatremi su metabolizma bozukluğundan kaynaklanır. Hiponatremi varlığında su fazlalığı, hipernatremi varlığında ise su eksikliği düşünülmelidir. Hiponatremi varlığında total sodyum düzeyi normalden yüksek olabildiği gibi hipernatremi durumunda total vücut sodyum düzeyi normalden düşük olabilir. Plasma osmolalitesinden temel sorumlu madde sodyum olduğundan sodyum değişiklikleri osmolalite değişikliği olarak karşımıza çıkar. Normal plazma osmolaritesi 285-295 mmol/L düzeyindedir. Plazma osmolalitesi yüksekse, su hücre içinden dışına osmoz ile çıkar. Suyun bu hareketi hücrelerin büzülmesine neden olarak işlevlerini bozar. Plazma osmolalitesi düşükse, su plazmadan osmoz ile hücre içine girer ve hücreleri şişirir ve hücrel fonksiyonun azalmasına, şiddetli ise hücre lizizi ve ölüme yol açar.

TEMEL KAVRAMLAR

Bu konu ile ilgili bilinmesi gereken bazı temel kavramlar aşağıda verilmiştir.

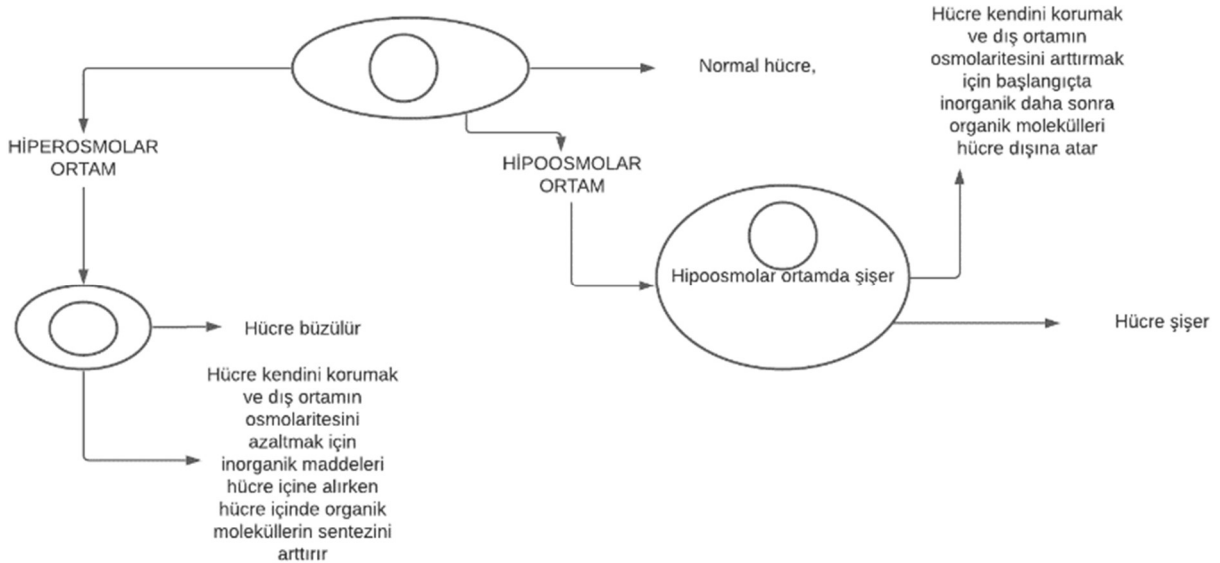
Osmolalite: 1 kg su içerisinde çözülmüş olan maddelerin konsantrasyonu
Osmolarite: 1 L su içerisinde çözülmüş olan maddelerin konsantrasyonu
Plasma osmolalite: $2 \times \text{Na} + (\text{BUN}/28) \times 10 + (\text{Glukoz}/180) \times 10$
Plasma tonisite: Plasma osmolalite - $(\text{BUN}/28) \times 10$

Plazma osmolalitesindeki değişiklikler hücre hacmini değiştirerek hücre fonksiyonlarını bozabilir. Osmolarite değişikliği en fazla glial hücreler etkilese de organizmada tüm hücreler etkilenebilir.

Plazma osmolalitesi kabaca su içerisinde çözülmüş halde bulunan elektrolitler ve elektrolit olmayan maddelerle sağlanır. Plazma osmolalitesi suda çözülmüş maddelerin suyun donma noktasını düşürme prensibine bağlı olarak ölçülerek veya plazmada çözülmüş halde bulunan maddelerin konsantrasyonu dikkate alınarak hesaplanabilir. Hesaplama plazmada en fazla bulunan elektrolit ve elektrolit olmayan maddeler dikkate alınır. Bunlar sırası ile sodyum ve eşlik eden anyonlar, glukoz ve üre dir. Katyonlara eşit sayıda anyon eşlik etmesi prensibi ile sodyum konsantrasyonu kabaca anyonlar dikkate alınması için 2 ile çarpılır. Formülde bazı maddeler dikkate alınmadığından her zaman hesaplanan osmolalite ölçülen osmolaliteden düşüktür. Formülde minimol dönüşümü için miligram cinsinden ölçülen maddeler molekül ağırlıklarına bölünerek milimole dönüştürülürler.

HİPONATREMİ

Plasma sodyum konsantrasyonunun 135 mmol/L'den düşük olması hiponatremi olarak tanımlanır. Hiponatremi varlığında hücreler su alarak şişer. Bu duruma hücreler dış ortamın osmolalitesini arttırmak için başlangıçta (6-12 sa.) hücre içinde bol miktarda bulunan potasyum gibi maddeleri, 24- 48 sa. içinde ise glutamat ve taurin gibi organik maddeleri hücre dışına atarak yanıt verir. Bu yanıt kraniyal kemikler nedeni ile genişlemesi çok mümkün olmayan beyin de en belirgindir. Nöronları çevreleyen ve dış etkenlere karşı onları koruyan astrositler hipoosmolar ortama en belirgin yanıtı veren hücrelerdir. Astrositlerin şişmesi ve adı geçen organik maddeleri salgılayarak çevre nöronları uyarması hionatremide görülen nörolojik semptomların temel nedenidir. İlk 48 saatte olan semptomlar genellikle hücre şişmesine bağlı akut olaylar iken 48 sa. sonra organik moleküllerin çevre dokulara yayılarak nöronları etkilemesi ile gelişen semptomlar kroniktir. Normal fizyolojide hipoosmolar ortama maruz kalan hipotalamus susama duygusunu bastırırken ADH salgısını inhibe eder. Su içme isteği olmadan su içilmesi veya ADH baskılanması gerekirken sekresyonunun devam etmesi vücuda uygunsuz olarak su girmesine neden olur. ADH tarafından uyarılan AQP2 adlı pipet benzeri su kanallarının kollektör tübüllerde bulunan esas hücre lümenlerinde artan ekspresyonu vücuda serbest su girişine neden olur. Hiponatremi varlığında oral veya böbrek yoluyla (ADH aracılı) vücuda serbest su girişinde rölatif artış olduğu akılda tutulmalıdır.



Şekil 1. Hipoosmolar ve hiperosmolar durumlara hücrelerin yanıtı.

• ADH aracılı hiponatremi

ADH varlığında lümeden su emilimi nedeni ile tübül içi osmolalite artacak ve bu idrar osmolalitesinde artış olarak laboratuvara yansiyacaktır. Yani azalmış plazma osmolalitesi veya hiponatremi varlığında artmış idrar osmolalitesi akla artmış ADH sekresyonunu getirmelidir. ADH'nın temel iki fizyolojik uyararı vardır: artmış osmolalite ve intravasküler volüm azalması. Hiponatremi varlığında osmolalite artışı söz konusu olmayacağından ADH uyararı olan azalmış intravasküler volüm akla gelmelidir. İntravasküler volüm azalması sıvı kayıplarında veya kalp yetmezliği, siroz gibi efektif plazma volümünün azaldığı fakat ekstraselüler volümün arttığı durumlarda da karşımıza çıkabilir. Bunun dışında ADH salgısı

yani intravasküler veya tonisite artışına bağlı olmadan gelişirse akla uygunsuz ADH sendromu akla gelmeli ve etiolojide rol alacak faktörler titizlikle gözden geçirilmelidir. İlaçlar ve intratorasik, intrakraniyal patolojiler en önemli uygunsuz ADH kaynaklarıdır.

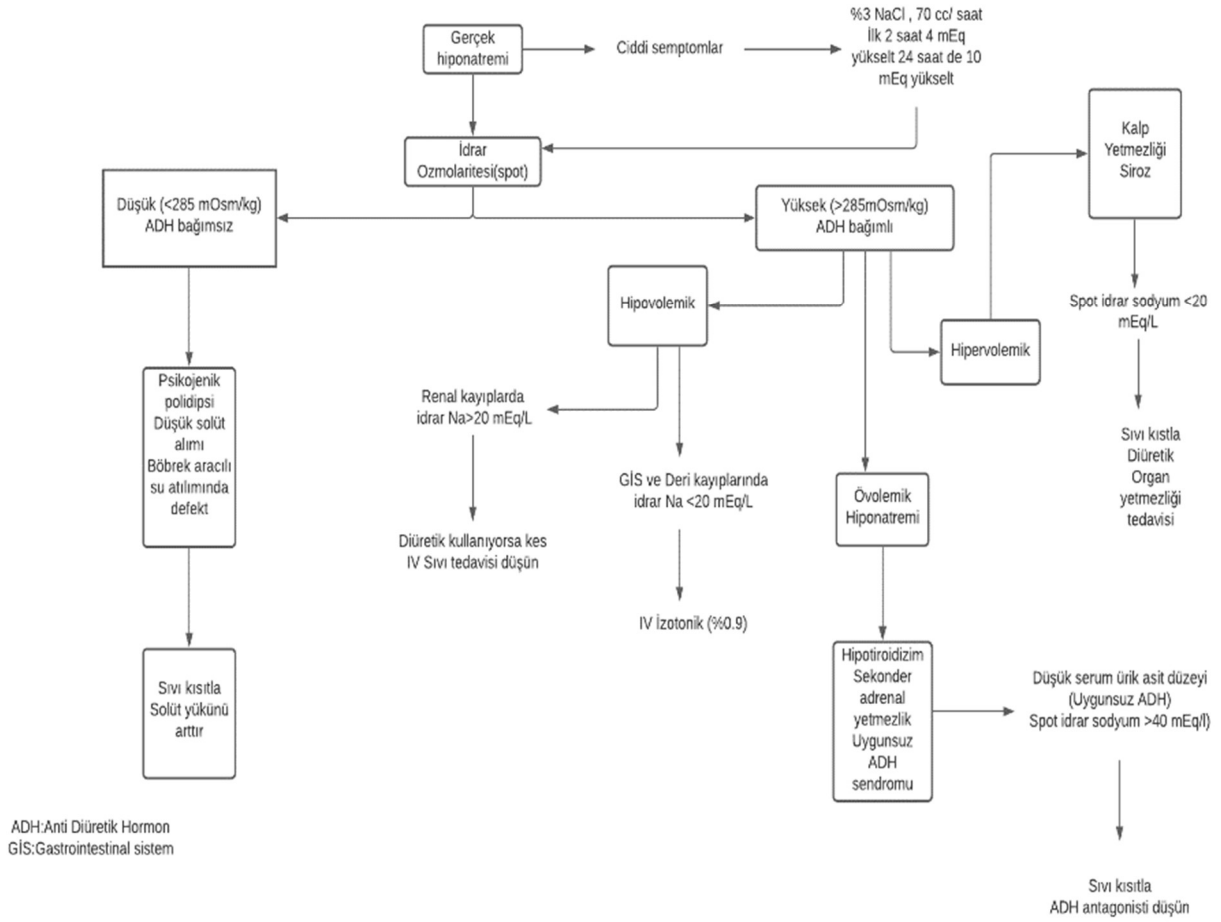
• ADH ilişkisiz hiponatremi

Günlük idrar atılımını; “Alınan solüt/İdrar osmolalitesi” formülü ile hesaplayabiliriz. Örneğin, günlük 600 mOsm’lük bir diyetimiz varsa (diyet solüt yükümüzü protein ve tuz belirler.) ve idrarında maksimum dilüe edildiğini düşünürsek (50 mOsm/kg) $600/50=12 \text{ L}$ idrar çıkarırız. Bu düzeyin üzerinde su aldığımızda hiponatremi gelişir. Örnek hastamız bira veya tost gibi düşük solüt yükü ile beslendiğinde (günlük 200 mOsm) böbrekleri sağlam ve 50 mOsm ’e kadar dilüe edebiliyorsa $200/50=4 \text{ L}$ ’nin üzerine çıktığında kolaylıkla hiponatremi gelişeceği akla gelmelidir.

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastaların düşük tuz ve protein diyetleri nedeni ile azalmış solüt yükleri ve idrar dilüsyon kapasitelerinin bozukluğu nedeniyle kolaylıkla hiponatremi gelişebilir. Örnek verecek olursak 300 mOsm ’lük solüt yükü olan bir KBH hastasının bozulmuş tübül fonksiyonları nedeni ile idrarını maksimum 150 mOsm/kg ’a dilüe edebildiği düşünülürse 2 L ’nin üzerinde su aldığıda hiponatremi gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Günlük pratikte hastaların solüt yüklerini, insensibl kayıplarını ve böbreklerin dilüsyon kapasitesini bilmeden net içilmesi gereken su miktarının belirlenmesi doğru değildir (kreatinini yüksek görülen her hastaya günde en az su içmelisin önerisi gibi!).

• Klinik yaklaşım

Hiponatremi saptanan hastalarda volüm durumunun, idrar osmolaritesinin ve spot idrarda bakılan sodyum düzeylerinin saptanması ayırıcı tanıda kolaylıklar sağlar. Hipotansif, taşikardik, boyun venlerinde düzleşme ve ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda volüm kaybı düşünülmeli ve damar içi sıvının doldurulması ile ADH stimülasyonu engelleneceğinden hiponatremi kolaylıkla düzelir. Eğer kayıplar gastrointestinal (GİS) veya cilt yolu (yanıklar, aşırı terleme) ile ise ADH fazlalığından ve RAS aktivasyonu nedeni ile idrar osmolaritesi artmış ve spot idrar sodyum konsantrasyonu düşük bulunur. Sıvı kaybı aşırı diüretik kullanımı, adrenal yetmezlik gibi renal nedenlerden kaynaklanırsa idrar osmolaritesi ile birlikte spot idrar sodyum konsantrasyonu artmış olarak bulunur ($>40 \text{ mEq/L}$). Kalp yetmezliği ve siroz gibi hastalıklarda aşırı RAS aktivasyonu nedeni ile proksimal tübül ve kollektör tübüllerden aşırı sodyum tutulumu spot idrar sodyum konsantrasyonunu 20 mEq/L ’nin altına düşürecektir. Bu hastalarda azalmış intravasküler volüme rağmen ekstraselüler sıvı fazlalığı bulguları mevcuttur (ödem, hipertansiyon, venöz dolgunluk vb.). Fizik muayenesinde hipervolemi veya hipovolemi bulguları olmayan fakat idrar osmolaritesi değerlendirmesi sonucu ADH fazlalığı düşünülen hastalarda, uygunsuz ADH yanında ADH sekresyonunu inhibe eden santral kortizol veya tiroid hormon eksiklikleri de akla gelmelidir (Şekil 2).



Şekil 2. Hiponatremik hastaya yaklaşım.

• Tedavi

Ciddi semptomatik hastalara (nöbet, şuur değişikliği) %3 NaCl solüsyonları 2 sa. içinde sodyum düzeyi 4 mEq/L yükseltilecek şekilde verilir. İnfüzyon hızı ortalama 70 cc/sa. yeterlidir. Yirmi dört saat içerisinde düzeltme hızı 10 mEq/L'yi geçmemelidir. Hızlı düzeltmelerde osmotik demiyelizasyon dediğimiz ciddi geri dönüşümsüz nörolojik tablo oluşabilir. Akut tedavi ihtiyacı olmayan veya akut tedavi yapıldıktan ve semptomlar düzeldikten sonra kronik tedaviye geçilir. Kronik tedavide etiyopatogeneze göre tedavi verilir. İdrar osmolaritesi düşük yani ADH fazlalığı olmayan hastalarda basit su kısıtlaması hızla hiponatremiyi düzeltir. ADH fazlalığı olan hastalarda etiyolojiye göre tedavi seçenekleri düşünülür.

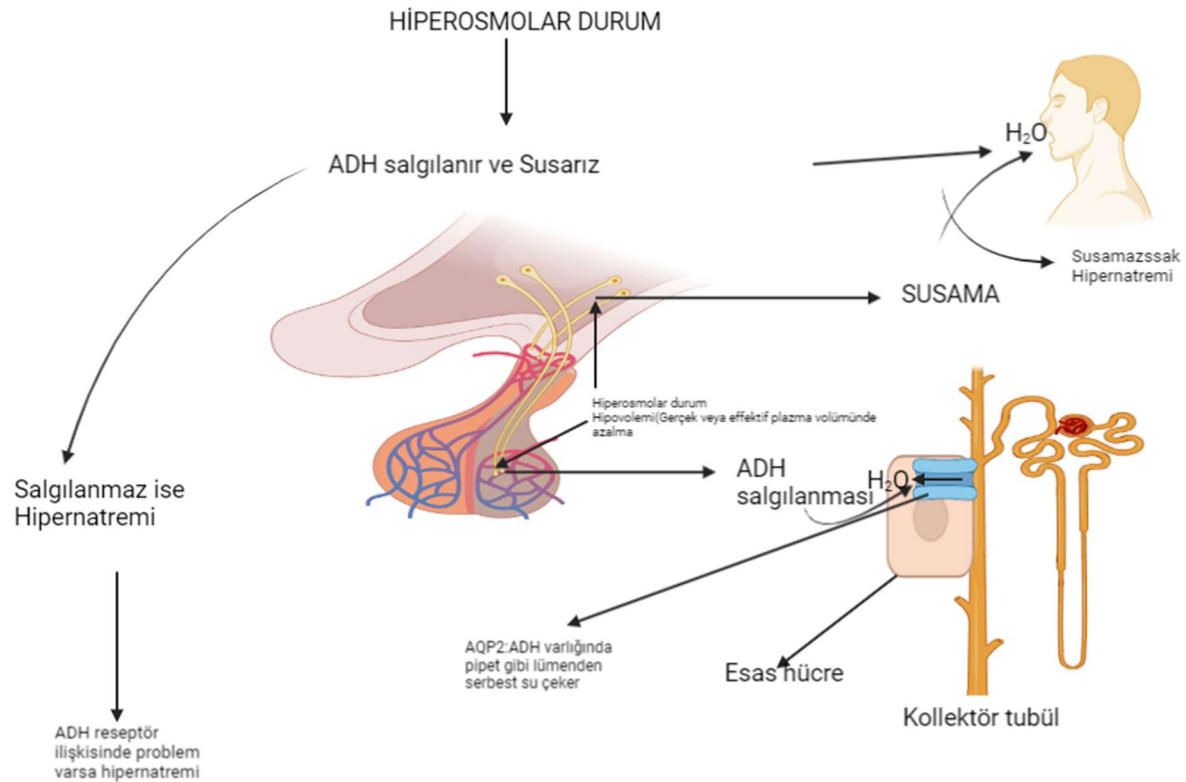
Genel olarak hiponatremiyeye yaklaşım Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hiponatremiye yaklaşım

Durum	Volüm	ADH	Mekanizma	Tedavi
Hipovolemik hiponatremi	Azalmış	Artmış	Azalmış intravasküler volüm	İzotonik infüzyonu
Hipervolemik hiponatremi	Artmış	Artmış	Efektif plazma volümünde azalma	Sıvı kısıtlaması, diüretik
Uygunsuz ADH sendromu	Normal	Artmış	ADH'nın kontrolsüz salınması	Sıvı kısıtlaması, etkenin ortadan kaldırılması, V2 reseptör antagonistleri
Hipotiroidi, sekonder adrenal yetmezlik	Normal	Artmış	ADH üzerine hormonların baskılayıcı etkisinin kalkması	Sıvı kısıtlaması, hormon replasmanı
Uygunsuz su içme	Normal	Normal veya azalmış	Alınan solüte nispeten çok su içilmesi	Sıvı kısıtlaması ve solüt yükünün artırılması (protein+ tuz)

HİPERNATREMİ

Hipernatremi, serum sodyum konsantrasyonunun 145 mEq/L'nin üzerinde olması olarak tanımlanır ve serum hiperosmolaritesini yansıtır. Plasma osmolaritesinde yükselme ADH salgısına ve susamaya neden olur. ADH salgısında veya suya ulaşmada problem olan kişilerde hipernatremi gelişir. Susama duyusu bozulan, suya ulaşamayan, aşırı insensibl kaybı olan hastalarda, ADH salgısı santral olarak bozulan veya ADH'nın kollektör tübüllerde etkisinin bozulması durumunda diabetes insipidus (Dİ) dediğimiz hipernatremi ile seyreden durumlar ortaya çıkar. Hipertonik solüsyon alınma bağlı hipernatremi oldukça nadir görülen bir durumdur (Şekil 3).



Şekil 3. Hiperosmolar ortama verilen yanıt.

- **Santral diabetes insipidus ve hipodipsi**

Travma, cerrahi veya tümöral oluşumlar sonucu hipotalamik osmoreseptörlerin, supraoptik nükleusun hasarlanması sonucu meydana gelir. Anterior komünikan arter anevrizma operasyonu sonrası hipodipsiye bağlı ciddi hipernatremi olguları bildirilmiştir.

- **Nefrojenik diabetes insipidus**

Kollektör tübüllerde ADH reseptörü olarak görev alan V2 reseptörleri su kanallarını aktive eder. Reseptör düzeyinde veya aktivasyon yolaklarındaki mutasyonlar nefrojenik Dİ'ye yol açar. Aynı yolakların lityum gibi ilaçlarla da uzun dönemde tahrip olması benzer fenotipte nefrojenik Dİ'ye neden olabilir.

- **Tedavi**

Hipernatremi tedavisinde amaç serum tonisitesinin düzeltilmesidir. Tonisiteyi düzeltmek için hipotonik solüsyonlar (%5 dekstroz, %0.45 NaCl) veya çeşme suyu kullanılabilir. Beyin ödeminden kaçınmak için günlük sodyum düşmesi 10 mEq/gün olarak planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arora N, Jefferson JA. Hyponatremia. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, eds. Current Medical Diagnosis & Treatment 2022. 61st ed. McGraw Hill; 2022: 21-02.
2. Mount DB. Hyponatremia. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. McGraw Hill; 2018:49.3.
3. Sterns RH. Disorders of water balance: hyponatremia and hypernatremia. In: Lerma EV, Rosner MH, Perazella MA, eds. Current Diagnosis & Treatment: Nephrology & Hypertension. 2nd ed. McGraw Hill; 2017:3.

41. BÖLÜM

POTASYUM METABOLİZMASI BOZUKLUKLARINA YAKLAŞIM

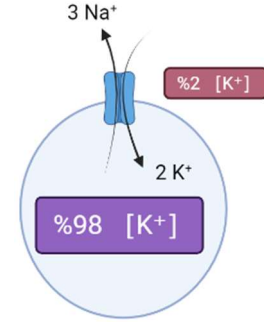
Dr. Ayşegül Oruç

GİRİŞ

Potasyum (K^+), majör intraselüler katyondur. Toplam vücut potasyumunun %2'si ekstraselüler alanda, %98'i intraselüler alandadır. İntraselüler ve ekstraselüler ortamlardaki potasyum konsantrasyon oranı istirahat membran potansiyelinin belirleyicisidir. Ekstraselüler ortamdaki ufak potasyum konsantrasyon değişiklikleri anlamlı klinik sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle potasyum dengesi dar sınırlar içinde oldukça sabit tutulmaya çalışılmaktadır. Potasyum dengesi hızlı olarak transselüler değişim ile, daha uzun sürede ve esas olarak böbrekler yolu ile sağlanır. Bu düzenlemenin ana elemanı neredeyse tüm hücrelerde bulunan Na^+-K^+ ATPaz pompasıdır. Na^+-K^+ ATPaz pompası böbrek yolu ile kontrolde de görev almasının yanında esas olarak transselüler kontrol bu pompa üzerinden gerçekleşir.

TRANSELÜLER POTASYUM KONTROLÜ

Na^+-K^+ ATPaz pompası ile sağlanır. Bu pompa ile hücre dışına 3 sodyum (Na^+) çıkarırken, 2 K^+ hücre içine girer. Hücre içinin daha negatif olması sağlanarak K^+ 'un hücre içinde kalması desteklenir. Hücre membranındaki Na^+-K^+ ATPaz pompasının aktivitesi, yerleşimi ve duyarlılığını etkileyen durumlarda K^+ hareketi etkilenir (Tablo 1). Bu durumlardan K^+ denge bozukluklarının tedavisinde de faydalanılır. Pompa aktivitesinin arttığı durumlarda hücre içine K^+ akışı artacak, ekstraselüler ortamdaki $[K^+]$ azalacak; azaldığı durumlarda ekstraselüler ortamdaki $[K^+]$ artacaktır.



Tablo 1. Na^+-K^+ ATPaz pompası aktivitesini değiştiren durumlar

Arttıranlar	- İnsülin, beta adrenerjik uyarı (katekolaminler), aldosteron, yüksek plazma $[K^+]$
Azaltanlar	- Alfa adrenerjik uyarı (katekolaminler), beta adrenerjik blokaj

Yemek sonrasında artan insülin salınımı sadece kan glukozunu düzenlemez ayrıca böbrek yolu ile K^+ ekskresyonu sağlanana kadar alınan K^+ 'un Na^+-K^+ ATPaz pompası üzerinden hücre içine hareket etmesini sağlayarak ekstraselüler ortamda $[K^+]$ dengede tutar.

Egzersiz sırasında kas hücrelerinden ekstraselüler ortama, interstisyel alana K^+ çıkar. İnterstisyel alandaki artmış $[K^+]$ vazodilatasyona neden olarak hareket halindeki kasın kanlanması sağlar. Egzersiz ile salınan katekolaminler, beta adrenerjik uyarı ile K^+ 'un tekrar hücre içine hareketini sağlayarak ekstraselüler ortamda $[K^+]$ fazla artmasını engeller. Ancak

uzamış egzersizlerde ve total vücut $[K^+]$ 'nin az olduğu durumlarda artmış beta adrenerjik uyarı hipopotasemiye neden olarak rabdomiyoliz gelişebilir.

Plasma tonisite ve asit-baz değişiklikleri de transselüler K^+ hareketini etkiler. Mannitol, glukoz gibi etkin osmotik solütlere bağlı hiperosmolalite durumunda hücre dışına su hareketi olur ve intraselüler $[K^+]$ artar. Bu durumda ekstraselüler ortama K^+ çıkar ve ılımlı bir hiperpotasemi olur. Mineral asidozu olarak tanımlanan normal anyon gaplı hiperkloremik metabolik asidozda ekstraselüler ortama K^+ çıkar ve hiperpotasemi gelişir. Laktik asidoz gibi organik asidozlarda (yüksek anyon gaplı metabolik asidozlar) ise K^+ hareketi olmaz ve asidoza bağlı hiperpotasemi beklenmez. Solunumsal asit-baz denge bozukluklarında ise anlamlı K^+ dengesizliği görülmez.

BÖBREK YOLU İLE POTASYUM KONTROLÜ

Böbrekler, K^+ kontrolünün en etkin yapıldığı yerdir. Ultrafiltrata geçen K^+ 'un %90'ı proksimal tübülüs ve henle çıkan kolundan geri emilir. Distal nefrona ulaşan ultrafiltrattaki %10 kadar K^+ ise burada ihtiyaca göre transporta uğrar (Tablo 2). Aldosteron duyarlı distal nefron yapıları olan distal kıvrımlı tübül, bağlantı kanalları ve kortikal toplayıcı kanallar özelleşmiş taşıyıcıları ile K^+ ekskresyonunda (atılımında) görevlidir. K^+ sekresyonunda görev alan kanallar esas hücrelerin apikal membranda yerleşmiş olan ROMK (renal outer meduller potassium) kanalları, esas ve interkale hücrelerin apikal membranda yerleşmiş Maxi K kanallarıdır. K^+ 'un tübül lümeninden tübüler epitel hücresi içine hareketi tübüler Na^+ konsantrasyonu ve tübüler akımın miktarına bağlıdır. Lümen içi voltajın elektronegatifliği K^+ sekresyonunu sağlayan ana mekanizmadır. Apikal membrandaki epitelyal Na^+ (ENa) kanallarından hücre içine Na^+ hareketi lümen içi negatifliğine neden olur. Lümenin negatif olması ile tübül lümenine K^+ sekresyonu gerçekleşir. Aldosteron, mineralokortikoid reseptörleri üzerinden ENa kanallarının ekspresyonunu ve aktivitesini artırır. Medüller toplayıcı kanallardaki alfa interkale hücrelerden ise belirli durumlarda H- K^+ ATPaz pompası üzerinden K^+ reabsorpsiyonu gerçekleşir.

İntraselüler Mg, ROMK kanallarını inhibe ederek K^+ sekresyonunu baskılar. Mg eksikliğinde böbrek K^+ sekresyonu arttığından hipopotasemi görülür. Mg eksikliği tedaviye dirençli hipopotasemiye neden olur. Mg eksikliğinin eşlik ettiği hipopotasemi Mg replasmanı yapılmadan düzeltilemez.

Plazma $[K^+]$, aldosteron sentezini ve tiyazid duyarlı distal tübülüs NaCl ko-transporter aktivitesini etkiler. Yüksek plazma $[K^+]$ değerlerinde NaCl ko-transporter aktivitesi baskılanır. Bu sayede K^+ 'dan zengin beslenmenin kan basıncı kontrolündeki olumlu etkisi gerçekleşmiş olur.

Plazma K^+ konsantrasyonu arttığında distal tübülüsdeki Na-Cl ko-transporter aktivitesi inhibe edilir, distal tübülüse ulaşan lümen içi Na^+ konsantrasyonu ve lümen akımı artar. Esas hücrelerdeki ENa kanalları üzerinden Na^+ 'un hücre içi hareketi ile lümen daha negatif olduğundan K^+ sekresyonu gerçekleşir. Plazma K^+ konsantrasyonu azaldığında da tersi durum geçerlidir.

Diyetle alınan fazla K^+ , gastrointestinal sistem tarafından algılanarak, plazma K^+ konsantrasyonundan ve mineralokortikoid aktiviteden bağımsız olarak esas hücrelerden K^+ sekresyonu artırılır (NaCl kotransporter inaktivasyonu ile). Yüksek K^+ içeren diyet ile renal K^+ ekskresyonu 4-5 kata kadar artırılır.

Tablo 2. Renal potasyum sekresyon belirleyicileri

- Lümeneye ulaşan Na⁺ konsantrasyonu
- Lümen akım hızı
- Plasma potasyum konsantrasyonu
- Aldosteron
- Arginin vasopressin
- Asit-baz dengesi

ALDOSTERON PARADOKSU

Hipovolemi durumunda renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) uyarılır. Proksimal tübülüslerden Na⁺ ve su reabsiyonu artırılır, NaCl kotransporter aktivitesi artar. Aldosteron duyarlı distal nefrona ulaşan lümen akımı azalır. Aldosteron, mineralokortikoid reseptörleri üzerinden ENa kanallarını uyarır ancak tübüler akım hızı yavaş olduğundan K⁺ sekresyon etkisi zayıf olur. Ayrıca anjiyotensin II, ROMK kanallarını inhibe eder. Anjiyotensin II interkale hücrelerdeki mineralokortikoid reseptörlerini defosforile eder, aldosteron interkale hücrelerde apikal proton pompalarını (H-ATPaz ve H-K⁺ ATPaz) ve Cl-HCO₃ exchanger aktive eder. Bu sayede ekstra K⁺ kaybı yaşanmaz. Hipovolemi durumunda hipokalemi olmadan volüm açığı giderilir.

Primer hiperaldosteronizm ve plazma [K⁺] arttığı durumlarda ise volüm açığı olmadığından RAAS aktive olmaz, Na⁺ retansiyonu olmaz, lümen akım hızı azalmamıştır. Aldosteron mineralokortikoid reseptörleri üzerinden ENa kanallarını uyarır, lümen içeriği negatif olur, lümen akımı da yeterli olduğundan K⁺ sekresyonu gerçekleşir. Bu durumda da volüm retansiyonu olmadan K⁺ sekresyonu olur.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA POTASYUM KONTROLÜ

GFR 15-20 mL/dak/1.73 m² altına düşünceye kadar hiperkalemi beklenmez. Kalan nefronlarda K⁺ ekskresyonu artırılır. Aldosteron duyarlı distal nefron kısımlarında hipertrofi olması hiperkaleminin önlenmesindeki en önemli adaptasyon mekanizmasıdır. Ancak K⁺ ekskresyonunu ya da K⁺ transselüler transportunu etkileyen ilaç kullanımı, hipoaldosteronizm durumlarında daha yüksek GFR değerlerinde hiperkalemi görülebilir. KBH ek olarak kalp yetmezliği (distal nefrona akım hızının azalması), interstisyel nefrit ve hipoaldosteronizme de daha erken hiperkalemi görülür.

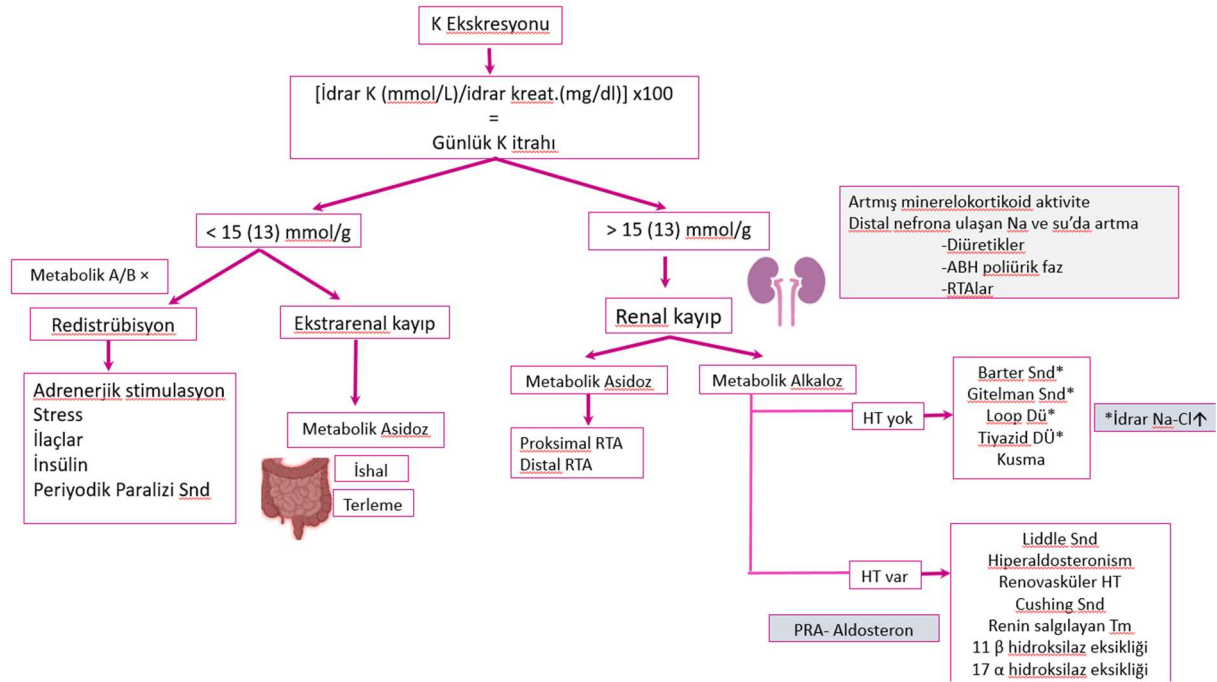
Kronik böbrek hastalığında gastrointestinal sistemden K⁺ atılımı da artırılır. Özellikle kolon lümenindeki BK kanalları aldosteron etkisi ile artar ve K⁺ atılımı artırılır.

HİPOKALEMİ

Serum K⁺ değerinin 3.5 mEq/L'den düşük olmasıdır, %1-3 oranında görülür. Sağlıklı kişinin dengeli beslenmesi ile hipopotasemi görülmesi beklenmez. Alım azlığına bağlı az sıklıkta görülür. Diyetle K⁺ alınmadığı durumda bile idrar ile günde 15 mEq K⁺ ekskresyonu olur. Uzun süreli beslenme bozukluklarında devam eden ekskresyon nedeni ile hipopotasemi görülebilir. Hipopotasemi sıklıkla transselüler yeniden dağılıma, böbrek veya böbrek dışı kayıba bağlı gelişir. Bazı ilaçlar farklı mekanizmalarla hipopotasemiye neden olabilir. Akut gelişen hipopotasemi genellikle transselüler yeniden dağılıma bağlıdır. Kronik hipopotasemide böbrek ile kayıp akla gelmelidir. Sıklıkla asemptomatiktir. Hipopotasemi durumunda

hiperpolarizasyon olacağından uyarılabilirlik azalır. Kas güçsüzlüğü, halsizlik, kabızlık, aritmi görülebilir. EKG bulguları ST segment depresyonu, T dalda düzleşmesi, U dalgası şeklinde sıralanabilir.

Hipopotasemi varlığında öncelikli olarak durumun aciliyeti ve ciddiyeti değerlendirilmelidir (Şekil 1). Serum K⁺ değeri 3 mEq/L'den düşük ve aritmi, ciddi kas güçsüzlüğü (paralizi, solunum kaslarının etkilenmesi) varsa öncelikli olarak potasyum düzeyinin 3 mEq/L üzerine çıkarılması için replasman başlanmalıdır.



Şekil 1. Hipopotasemiye yaklaşım.

• Transselüler yeniden dağılıma bağlı hipopotasemi

Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesini arttıran durumlarda hipopotasemi görülür.

1. İnsülin (insülinoma, postprandiyal)
2. Beta adrenerjik uyarı (uzamış egzersiz)
3. Alkaloz
4. Hipokalemik periyodik paralizi: Genetiktir. Egzersiz, karbonhidrat tüketimi sonrası, stress durumlarında Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesinin artmasına bağlı K⁺'un hücre içi hareketi nedeni ile ortaya çıkar. Tekrarlayan paralizi atakları vardır. Kafkas ırkında sıktır. İlk atak erken görülür (<20 yaş).
5. Tirotoksik periyodik paralizi: K⁺ ion kanal genetik defekti vardır. Asya popülasyonunda daha sıktır. İlk atak 20-50 yaşlarında görülür.
6. İlaçlar/toksinler

• Ekstrarenal K⁺ kaybı

Aşırı terleme, sekreter diyare, kusma, nasogastrik drenaj nedeni ile görülebilir.

• Renal K⁺ kaybı

Loop ve tiazid diüretik kullanımı, hiperaldosteronizm, edinsel ve genetik tübüler hastalıklar böbrek yolu ile K⁺ kaybına neden olarak hipopotasemi yapar. Laboratuvar incelemede ayırıcı tanı için kan gazı incelemesi mutlaka yapılmalıdır. İdrar K⁺ atılımının değerlendirilmesi önemlidir. Hipopotasemi durumunda günlük K⁺ atılımı 25-30 mEq/gün değerinden düşük beklenir. Spot idrarda 5-15 mEq/L ekstrarenal, >40 mEq/L (20 mEq/gün) renal kaybı gösterebilir. Ancak sadece spot idrarda K⁺ değeri yanıltıcı olabilir. Pratik olarak spot idrardaki K⁺ ve kreatinin değerlerinin oranı daha doğru yol göstericidir. Spot idrar K⁺/ spot idrar kreatinin değeri 13 mEq/g (2.5 mEq/mmol) üzerinde ise böbreklerden kayıp düşünülmelidir.

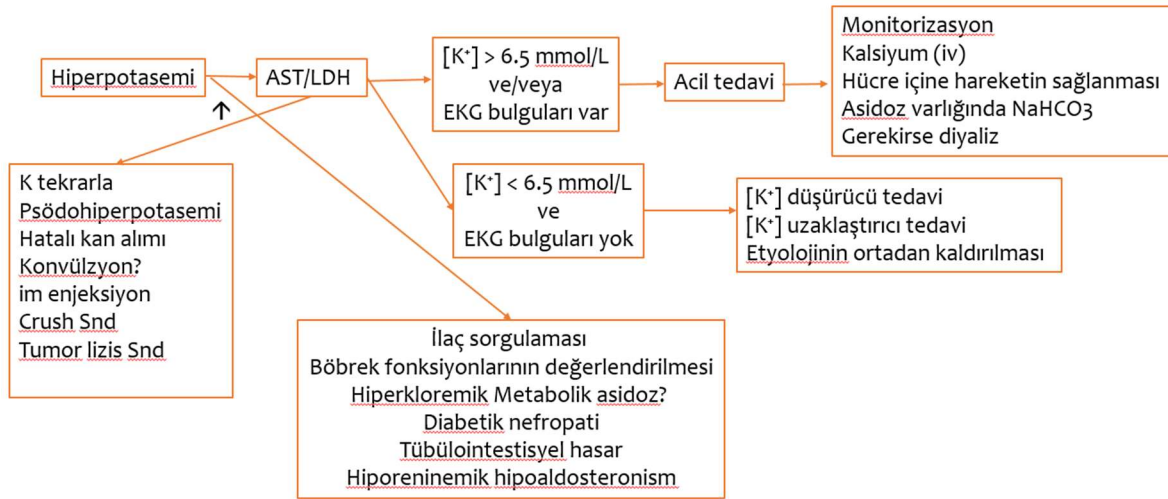
• Tedavi

Ciddi hipopotasemi (<3 mEq/L) durumunda parenteral yol ile KCl replasmanı planlanmalıdır. Monitorizasyon ile 20 dakikada 5-10 mmol KCl verilebilir. Santral yoldan monitörizasyon ile 20 mmol/sa. hızında verilebilir. Periferik damar yolundan ise izotonik içinde (1.000 mL içine 40-60 mEq) 10 mmol/sa. verilebilir. Eşlik eden hipomagnezemi varsa magnezyum replasmanı yapılmalıdır. Parenteral yolla uygulamada glukoz içeren solüsyon kullanılmamalıdır. Ciddi hipopotasemiye asidoz eşlik ediyorsa serum [K⁺] 3 mEq/L üzerine çıkarılmadan bikarbonat verilmemelidir. Yoksa hipopotasemi derinleşir.

>3 mEq/L ise mümkünse oral yol tercih edilmelidir. Oral 75 mmol K⁺ verilmesini takiben 60-90 dak. içinde serum K⁺'u 1.0-1.4 mmol/L yükselmektedir. Oral olarak günlük 100-150 mEq KCl verilebilir. Piyasadaki efervesan K⁺ tabletleri yaklaşık 40 mEq K içerir Her durumda altta yatan neden aydınlatılarak ortadan kaldırılmalıdır.

HİPERPOTASEMİ

Serum potasyum değerinin 5.0 mEq/L'den yüksek olmasıdır. Ekstraselüler ortamdaki K⁺'un artmasına bağlı olarak hücre membran potansiyelinde depolarizasyon olur ve hücre uyarılabilirliği artar. Hiperpotasemi sıklıkla asemptomatiktir. Parestezi, fasikülasyon, halsizlik, paralizi, aritmi ile başvuru olabilir. Hiperpotasemi durumunda kardiyak etkiler mortaliteye neden olabilecek ciddiyette olabilir. T dalga sivriliği, ST segment depresyonu, PR interval uzaması, QRS genişlemesi, ventriküler fibrilasyon ve asistoli hiperpotasemi ilişkili EKG bulgularıdır. Serum K⁺ düzeyi 6 mEq/L üzerinde olduğunda EKG bulguları görülmeye başlar. Akut hiperpotasemi durumlarında EKG değişiklikleri daha belirgin beklenir. Kronik hiperpotasemide ise serum K⁺ düzeyi ile EKG bulgusu korelasyonu daha zayıftır, K⁺ düzeyi 8-9 mEq/L değerlerinde bile EKG bulgusu kronik hastalarda görülmeyebilir. Serum K⁺ düzeyi yüksekliği yalancı hiperpotasemi, transselüler yeniden dağılıma ve böbrek ekskresyon bozukluğuna bağlı görülür. Hipopotasemi gibi birçok ilaç da hiperpotasemiye neden olabilir. Hücre dışına K⁺ hareketi akut hiperpotasemi, renal K⁺ ekskresyon bozukluğu kronik hiperpotasemi ile ilişkilidir (Şekil 2).



Şekil 2. Hiperpotasemiye yaklaşım.

• Yalancı hiperpotasemi

Mutlaka dışlanmalıdır. Kan alımında yanlışlık (sıkı turnike, tüpe kanın hızlı boşaltılması, ince çaplı iğne ile kan alınması) nedeni ile hücre yıkımına bağlı görülebilir. Bu durumda AST, LDH yüksekliği de eşlik edebilir. Şüphe durumunda analiz tekrarlanmalıdır. Lökositoz, trombositozun eşlik ettiği durumlar ve hematolojik malignitelerde de görülebilir.

• Alım fazlalığı

Sağlıklı bir kişide yüksek miktarda K^+ alımı ile böbrek K^+ ekskresyonu arttırılır. Ayrıca Na^+ - K^+ ATPaz aktivasyonu da arttırılarak hücre içine K^+ hareketi sağlanarak serum K^+ düzeyinin yükselmesi engellenir. GFR 60 mL/dak/1.73 m² üzerinde alım fazlalığına bağlı hiperpotasemi beklenmez. GFR azaldıkça, fonksiyon gören nefron sayısı azaldıkça geri kalan nefronların K^+ ekskresyon kapasitesi de artar. GFR 15-20 mL/dak/1.73 m² altında hiperpotasemi daha sıktır. Alım fazlalığına bağlı hiperpotasemi azalmış böbrek fonksiyonuna ve azalmış mineralokortikoid aktiviteye bağlı gelişir.

• Transselüler yeniden dağılıma bağlı hiperpotasemi

Hücre dışına K^+ hareketi ile olur. Na^+ - K^+ ATPaz inhibisyonu ya da rabdomyoliz, masif hemoliz gibi hücre yıkımına bağlı gelişir. Asidoz ve hipertonsite de hücre dışına K^+ hareketine neden olarak hiperpotasemiye neden olur.

• Bozulmuş renal K^+ atılımı

Oligürik-anürik akut böbrek hasarında hiperpotasemi daha sık beklenir. Akut tübüler nekroz ya da tübülinterstiyel böbrek hastalıklarında distal nefron hasarına bağlı bozulmuş K^+ ekskresyonu nedeni ile hiperpotasemi sıktır.

Kronik böbrek hastalığında ise daha önce belirttiğimiz gibi ileri böbrek fonksiyon kaybı ve eşlik eden mineralokortikoid aktivite azalmasına bağlı hiperpotasemi görülür. Böbrek hastalarında bir diğer önemli konu ile kullanılan ilaçlar (Tablo 3) ve ek hastalıklardır (kalp yetmezliği, diabetes mellitus). Potasyum tutucu diüretiklerden spirinolakton mineralokortikoid reseptörünü bloke ederek, triamteren ve amilorid ENa kanallarını bloke ederek böbrek K^+ sekresyonu baskılayarak hiperpotasemiye neden olur.

Tablo 3. Potasyum metabolizmasını etkileyen bazı ilaçlar

Hipertansiyon		Hipotansiyon	
İlaç	Mekanizma	İlaç	Mekanizma
ACE inhibitörü, ARB	RAAS baskılanması	Loop diüretik	Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ko-transporter inhibisyonu
Beta bloker	Na ⁺ -K ⁺ ATPaz pompa inhibisyonu, renin sentez inhibisyonu	Tiyazid diüretik	NaCl ko-transporter inhibisyonu
NSAİİ	Renin sentez inhibisyonu	Beta agonistler	Na ⁺ -K ⁺ ATPaz pompa aktivasyonu
Spirinolakton	Mineralokortikoid reseptör inhibisyonu	İnsülin	Na ⁺ -K ⁺ ATPaz pompa aktivasyonu
Triamteren, amilorid, trimetoprim	ENa kanal inhibisyonu	Amfoterisin	Renal K ⁺ ekskresyonunda artma, hipomagnesemi
Kalsinörin inhibitörleri	Renin sentez inhibisyonu, Na ⁺ -K ⁺ ATPaz pompa inhibisyonu, distal nefronda K ⁺ kanal inhibisyonu		
Heparin, ketokanazol	Aldosteron sentez inhibisyonu		

• Tedavi

Yalancı hipertansiyon değerlendirilmelidir. Gerekirse serum K⁺ düzeyi tekrar çalışılmalıdır. Hipertansiyon durumunda ilk olarak EKG çekilmelidir. EKG değişikliği durumunda veya EKG bulgusu olmasa da serum K⁺ düzeyi 6.5 mEq/L üzerinde ise hasta monitörlene edilerek acil tedavi planlanmalıdır. Basamak tedavisi takip edilerek tedavi planlanmalıdır. Öncelikli olarak kardiyak etkilerden korunmak için parenteral kalsiyum verilmelidir. Daha sonra ekstraselüler ortamdaki K⁺, Na⁺-K⁺ ATPaz aktivite edilerek (insülin, insülin-glukoz infüzyonu, inhaler beta agonist) hücre içine hareketi sağlanmalı, ekstraselüler K⁺ azaltılmalıdır. Total vücut K⁺ miktarını azaltmak için vücutta K⁺ uzaklaştırılmalıdır. K⁺ gastrointestinal yoldan potasyum bağlayıcı reçinelerle uzaklaştırılabilir. Böbrek yolu ile diürezisi olan hastada loop ya da tiyazid diüretikler ile uzaklaştırılabilir. Ciddi hipertansiyon durumlarında ve basamak tedavisine yanıtız durumlarda K⁺ diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Diyaliz ile ilk 2 saatte düşük K⁺lu diyalizat ile (2 mmol/L) K⁺ düzeyi 1.2-1.5 mmol/sa. hızında düşer.

Kronik ve daha ılımlı hipertansiyon durumlarında K⁺ alımı kısıtlanmalı, K⁺ bağlayıcı reçineler kullanılmalıdır. Tedaviye loop ya da tiyazid diüretikler eklenebilir. Her durumda altta yatan neden belirlenerek ortadan kaldırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2020;97(1):42-61. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.018.
2. Kamel SK, Halperin ML. Hypokalemia. In: Kamel SK, Halperin ML, eds. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology*. 5th ed. Elsevier; 2017:393-432.
3. Kamel SK, Halperin ML. Hyperkalemia. In: Kamel SK, Halperin ML, eds. *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology*. 5th ed. Elsevier; 2017:433-65.

4. Kamel SK, Halperin ML. Potassium Physiology. In: Kamel SK, Halperin ML, eds. Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology. 5th ed. Elsevier; 2017:359-92.
5. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(5):682-695. doi:10.1053/j.ajkd.2019.03.427.
6. Weiner ID, Linas SL, Wingo CS. Disorders of Potassium Metabolism. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:111-123.

42. BÖLÜM

RENAL REPLASMAN TEDAVİLERİ

Dr. Abdülmecit Yıldız

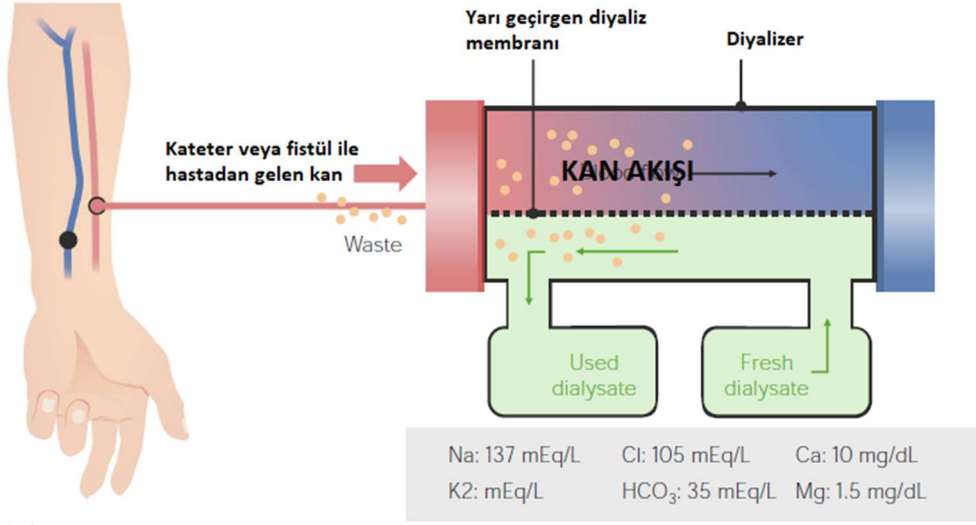
GİRİŞ

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 10 mL/dak/1.73 m²'nin altına düştüğünde genellikle üremik sendrom dediğimiz alifatik aminler, fenoller, guanidin gibi moleküllerin atılamaması sonucunda gelişen klinik tablo; bulantı-kusma, iştahsızlık, kaşıntı, anormal tat duygusu, uyku hali, mental küntlük gibi semptomlaa ve cilt solukluğu, kanama diyatezi, ağız kokusu, nörolojik defisitler, hipervolemi gibi bulgulara neden olur. Primer böbrek hastalığının tipi ve hastalığın progresyon hızına göre bu bulgular GFR hızı 20 mL/dak/1.73 m²'de başlayabildiği gibi GFR 5 mL/dak/1.73 m²'ye kadar semptomlar tolere edilebilir. Örneğin, diyabetik nefropatide erken başlayan semptom ve bulgular otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında daha ileri evrede oluşmaya başlar. GFR hızı bu değerlere düştüğünde ve semptomlar başladığında renal replasman tedavi seçeneği olarak hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve transplantasyon olmak üzere 3 tip tedavi seçeneği sunulur. Böbrek yetmezliği geri döndürülebilir nedenlerle oluşmuş ise böbrek fonksiyonları düzelene kadar HD veya nadiren PD yapılır, transplantasyon düşünülmez. Böbrek fonksiyonları geri dönüşümsüz bozulan hastalarda her üç tedavi seçeneğinden birine hastanın kliniği, yaşam koşulları ve tercihi göz önünde bulundurularak karar verilir. Yaşam süresi, yaşam kalitesi ve maliyet açısından en uygun tedavi transplantasyon olup tüm hastalar nakil açısından değerlendirilmeli ve bilgilendirilmelidir. HD ve PD arasında yaşam süresi ve maliyet açısından fark yok iken, tedavi modalitelerindeki farklılık nedeni ile yaşam kaliteleri farklı olabilir.

HEMODİYALİZ

En yaygın kullanılan renal replasman tedavi modalitesidir. Bu işlemde hem kanda bulunan üremik maddeler hem de fazla su vücuttan uzaklaştırılır. Üremik toksinler difüzyon ve konveksiyon ile uzaklaştırılırken fazla su ultrafiltrasyonla uzaklaştırılır. İşlem sırasında istenilen miktarda hasta kanını (200-500 mL) damardan çekebilmek için arteriyovenöz (AV) fistül, AV greft ya da santral bir vene yerleştirilen çift lümenli katetere ihtiyaç duyulur. AV fistül ve greft sadece kronik hastalarda düşünülürken kateter akut tedavilerde veya fistül hazırlığı olmayan kronik hastalarda tercih edilir. Transplantasyon veya PD düşünülmeyen hastalara HD gereksinimi doğmadan birkaç ay önce dominant olmayan kolda, tercihen radyal arter sefalik venle ağızlaştırılır (fistül), sefalik vene yüksek kan volümü akışı sağlanır. HD esnasında, bu genişlemiş vene yerleştirilen iki iğne ve kan setinin biriyle kan damardan alınıp HD cihazına aktarılır. HD cihazı aynı zamanda istenen konsantrasyonda solüt içeren ve diyalizat olarak adlandırılan (300-800 mL/daak) akış hızına sahip sıvıyı alır ve diyalizer dediğimiz su ve solüt transferini sağlayan kılcal borucuklardan oluşan sentetik membranda kan ve diyalizatı karşılaştırır. Kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre ve kreatinin gibi maddeler difüzyon

ile fazla su membrana uygulanan negatif basınçla uzaklaştırılır. İşlem sırasında kan vücut dışına alındığından pıhtılaşmayı engellemek için heparin kullanılır (Şekil 1).



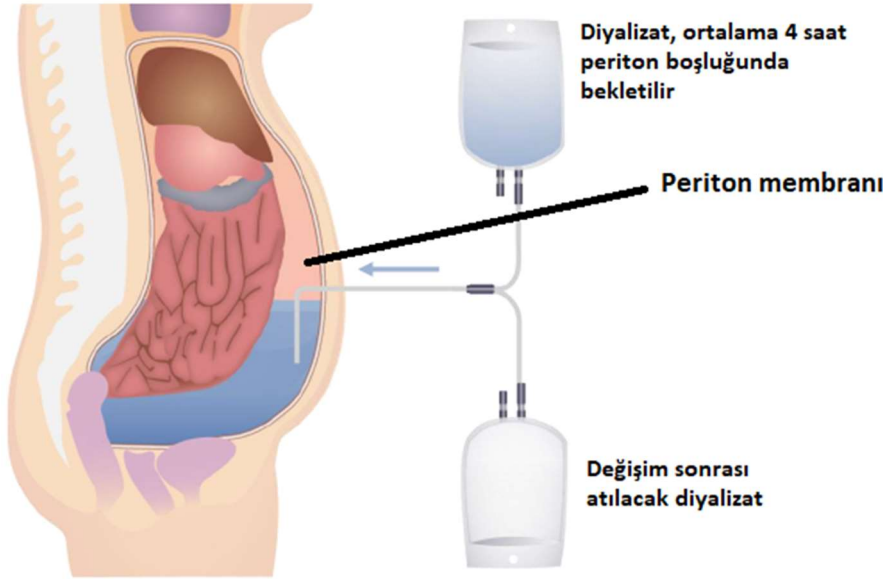
Şekil 1. Hemodiyaliz işlemi.

PERİTON DİYALİZİ

PD, peritonu doğal bir diyaliz membranı olarak kullanarak, peritoneal kapiller yatak ile periton boşluğuna infüze edilen diyaliz sıvısı arasında difüzyon prensibi ile üremik toksinlerin, glukoz veya osmotik aktif maddelerin oluşturduğu ozmotik basınç ile suyun uzaklaştırılması esasına dayanan bir diyaliz yöntemidir (Şekil 2). Burada HD işleminde kullanılan suni diyaliz membran yerini doğal periton membranı almıştır. Akut ve son dönem böbrek hastalığı tedavisinde kullanılır ve tedavi hasta tarafından sterilite kurallarına uyarak kendi evinde yapılır. Periton membranında çok küçük (4-6 Å) (transselüler), orta (40-60Å) ve geniş (100-200 Å) olmak üzere üç çeşit por bulunmakta ve her türlü madde alışverişleri bu porlar aracılığı ile gerçekleşmektedir. Çok küçük porlar su moleküllerinin geçebildiği fakat sodyum gibi elektrolitlerin geçemediği protein yapıda kanallardır.

Standart periton diyaliz solüsyonları 1, 2, 2.5 L ya da aletli PD'de kullanılmak üzere 5 L'lik plastik torbalarda kullanıma sunulurlar. Solüsyonların içerisinde sodyum, potasyum, glukoz, kalsiyum, magnezyum ve laktat bulunur.

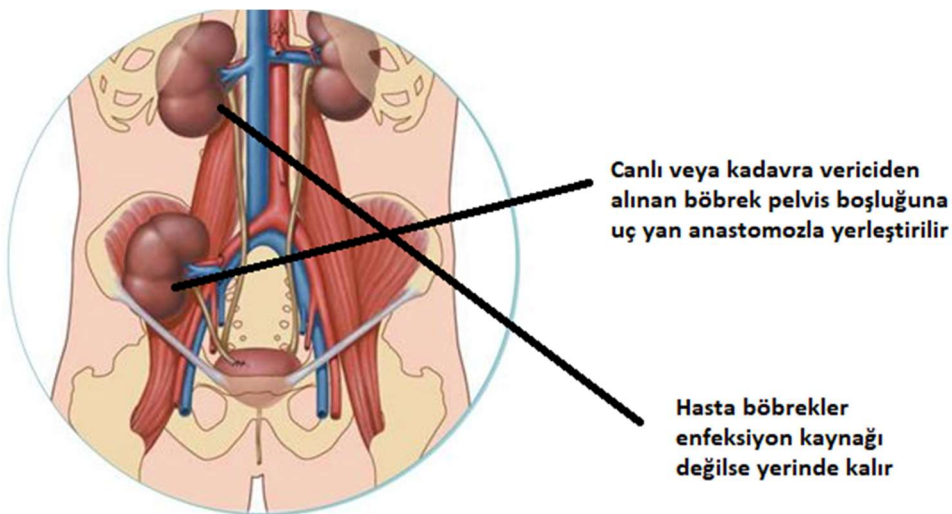
İstenen ultrafiltrat miktarına göre glukoz konsantrasyonu artırılarak osmotik yolla su vücuttan uzaklaştırılır. PD solüsyonları kateter aracılığı ile periton boşluğuna verilir. Kateterler genellikle planlanan diyaliz tedavisinden 3 hafta önce takılmalıdır. Kateterler laparoskopik cerrahi, açık cerrahi yöntemle ya da trokar ve kılavuz tel yardımı ile kör olarak yerleştirilirler. PD evde yapılması, hemodinamik açıdan hastaları etkilememesi (klasik HD tedavisinde sık hipotansif ataklar), daha serbest sıvı alımı, kalan böbrek fonksiyonlarının HD tedavisine göre daha geç kaybolması gibi özellikleri ile klaisk HD tedavisine üstünlükleri bulunmaktadır. Peritonit riski, uzun dönemde yüksek glukoz konsantrasyonuna maruz kalan periton membran yapısının bozulması, protein malnütrisyonu gibi faktörler olumsuz etkileridir.



Şekil 2. Periton diyalizi işlemi.

TRANSPLANTASYON

Böbrek nakli (transplantasyon) (Şekil 3), son dönem böbrek hastalığının en seçkin tedavisidir. Diyaliz tedavileri böbrek fonksiyonlarını kısmen yerine koyabilirken, transplantasyon tama yakın yerine koymaktadır. Böbrek naklinde canlı vericilerden veya kadavralardan sağlanan böbrekler kullanılabilir. Takılan böbrek ebeveyn veya kardeşlerden de olsa her zaman rejeksiyon riski vardır. Rejeksiyon immünolojik mekanizmalarla olur ve hücresel ve antikor aracılı meydana gelir. Antikor aracılı rejeksiyon ABO kan grubu antijenlerine karşı veya Sınıf I (A, B, C) veya Sınıf II (DR, DQ, DP) insan lökosit antijenlerine (HLA) karşı gelişen antikorlar ile olur. Hücresel rejeksiyon riski de sınıf I ve II antijen uyumsuzluğu ile ilişkilidir. Antikor aracılı rejeksiyon riski, kan grubu uyumu açısından uygun taramalar ve alıcının serumu ile vericinin lenfositlerinin direkt sitotoksik çapraz karşılaştırma (cross-match) testi ile dışlanır.



Şekil 3. Böbrek nakli (transplantasyon).

• Verici tayini

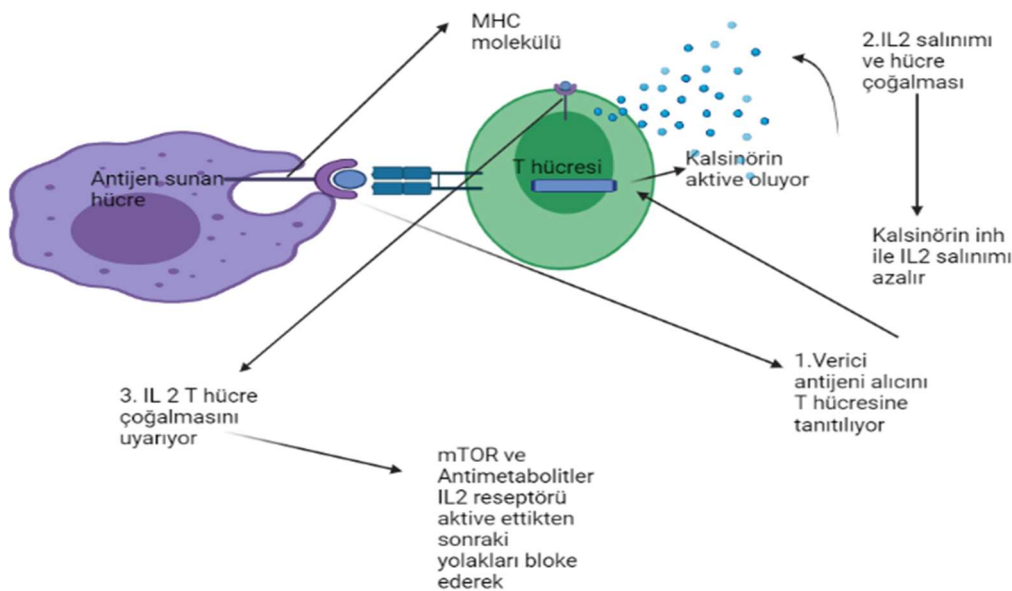
Vericiler kadavra veya canlı kaynaklı olabilir. Gönüllülük esası ile aileden onam alınan ve beyin ölümü gerçekleşmiş donörler kadavradan yapılan nakillerde kullanılır. Canlı vericisi olan nakillerde 4. dereceye kadar olan akrabalıkta böbrek nakli yapılabilir. Diğer canlı nakillerde etik kurul kararı gerekir. Alıcılar doku uyumu ve immünolojik testlerle değerlendirildikten sonra böbrek nakli operasyonuna medikal ve cerrahi açıdan engel teşkil eden patolojileri yoksa ameliyata alınırlar. Vericiler böbrek fonksiyonları, alıcıya geçebilecek enfeksiyöz ve malign hastalıklar açısından ayrıntılı olarak değerlendirilirler. Böbrek nakli sonrası canlı vericilerde alıcı ve vericiye, kadavra nakillerde alıcıya risk oluşturacak durumlarda böbrek nakli yapılmaz. Organ naklinde organ eksikliği nedeniyle son yıllarda rölatif kontrendike durumlarda da karar zarar oranları dikkate alınarak böbrek nakli yapılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Böbrek nakli kontrendikasyonları

Mutlak	<ul style="list-style-type: none">- Aktif sepsis- Kontrolsüz malign hastalık- Kontrolsüz psikoz- Yasadışı ilaç bağımlılığı- Kısa yaşam beklentisine (>1-2 yıl) neden olan medikal durumlar
Rölatif	<ul style="list-style-type: none">- HIV enfeksiyonu- Hepatit B ve C enfeksiyonu- Obezite- Malignite öyküsü- Duygu durum bozuklukları

• İmmünsüpresif tedavi

Böbrek alıcıya takıldıktan sonra oluşan immünolojik yanıtı baskılamak için immünsüpresif ilaçlar verilir (Şekil 4).



Şekil 4. İmmünsüpresif ilaçların temel etki mekanizması.

İmmünolojik yanıt arter anastomoz edilmesiyle başlayacağından ilk hafta indüksiyon tedavisi dediğimiz alıcı lenfositlerini parçalayan antikor yapılı ilaçlar verilir. Günler içerisinde

immünsüpresif tedavi yoğunluğu azaltılarak idame tedaviye geçilir. Nadir durumlar dışında idame immünsüpresif tedavi takılan böbrek fonksiyonel oldukça kesilmez. İdame immünsüpresif tedavide steroidler, kalsinörin inhibitörleri, antimetabolitler ve mTOR inhibitörleri kullanılır. En sık kullanılan rejim steroid + kalsinörin inhibitörü + antimetabolit şeklindedir (Tablo 2).

Tablo 2. Sık kullanılan immünsüpresif ilaçlar, etki mekanizmaları ve yaygın yan etkileri

İlaç grubu	Kullanımı	Mekanizma	Yan etki
Glukokortikoidler	İndüksiyon ve idame	IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-a ve IFN-y'nin transkripsiyonunu bloke eder	Hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, osteoporoz
Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus)	İdame	Kalsinörine bağlanarak IL-2, IL-4, IFN-y ve TNF- α 'nın transkripsiyonunu baskılar	Tremor, nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperglisemi, hiperürisemi, hiperlipidemi
Antiproliferatif ajanlar (azatiyoprin, mikofenolat, mTOR inhibitörleri)	İdame	DNA ve RNA sentezini bloke ederler	Kemik iliği süpresyonu, diyare, yara yeri iyileşmesinde gecikme, hiperlipidemi, hiperglisemi
Basiliksimab	İndüksiyon	IL-2 reseptör antagonisti	Çok nadir infüzyon reaksiyonu
Antitimosit globülin	İndüksiyon	Yaygın T hücre lizisi	Sitokin salınım sendromu, serum hastalığı, trombositopeni, uzamış lenfopeni

Nakil sonrası özellikle ilk 6 ay, kullanılan immünsüpresif ilaçlara bağlı sitomegalovirüs (CMV) ve mantar enfeksiyonları gibi fırsatçı patojenlere bağlı enfeksiyon riskleri artmıştır. Uzun dönemde ise immünsüpresif ilaçlara bağlı maligniteler ve kardiyovasküler hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenleridir.

KAYNAKLAR

1. Azzi J, Milford EL, Sayegh MH, Chandraker A. Transplantation in the treatment of renal failure. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. McGraw Hill; 2018:307.
2. Liu KD, Chertow GM. Dialysis in the treatment of renal failure. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. McGraw Hill; 2018:306.

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI

43. BÖLÜM

ENDOKRİN HASTALIKLARDA SEMPTOMLAR

Dr. Yasemin Aydoğan Ünsal, Dr. Canan Özyardımcı Ersoy

GİRİŞ

Endokrin sistem hastalıklarında tariflenen semptomlar aşağıdaki bölümler altında değerlendirilecektir.

1. Hipotalamus-hipofizle ilgili hastalıklar
2. Tiroid bezine ait hastalıklar
3. Paratiroid bezine ait hastalıklar ve osteoporoz, osteomalazi
4. Pankreas ile ilgili hastalıklar
5. Adrenal bez ile ilgili hastalıklar
6. Gonadlarla (testis-over) ilgili hastalıklar
7. Hipertansiyon
8. Hiperlipidemi-dislipidemi
9. Obezite

HİPOTALAMUS VE HİPOFİZ HASTALIKLARI İLE İLGİLİ SEMPTOMLAR

• Hipotalamus hastalıklarına bağlı semptomlar

Hipotalamus, çok sayıda fizyolojik fonksiyonlara sahip olan endokrin organdır. Endokrin ve otonom fonksiyonları düzenleyerek hemostazı sağlar. Hipotalamus hastalıklarında etkilenen bölgeye göre farklı klinik tablolar görülebilir.

Glioma, hemanjiyoma, kraniyofarenjiyoma, lenfoma gibi beyin tümörleri, operasyon, radyoterapi, menenjitler, tüberküloz gibi enfeksiyonlar, hidrosefali, Kallmann sendromu gibi genetik bozukluklar ve vasküler patolojiler nedeniyle hipotalamusta yer alan nükleuslar hasarlanabilmekte ve çok sayıda endokrin semptomlar ortaya çıkabilmektedir.

Etkilenen hipotalamus nükleusları ve fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

– **Hipotalamik hipogonadizm:** Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Prepubertal dönemde normal seksüel olgunlaşma görülmez. Puberte sonrasında menstrüasyon bozuklukları tariflenir. İnfertilite görülebilir.

– **Hipotalamik hipotiroidi:** Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) eksikliğine bağlı görülür. Sekonder hipotiroidide olduğu gibi hipotiroidi semptomları belirgindir. Olgular, nabız düşüklüğü, kilo alma, halsizlik, soğuk intoleransı vb. semptomlarla başvurumaktadırlar.

– **Hipotalamik adrenal yetmezlik:** Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) eksikliğine bağlı görülür. Sekonder adrenal yetmezlikle benzer semptomlar gözlenir. Olgular, hiperpigmentasyon tariflemeyebilir. Mide bulantısı, kusma, halsizlik vb. semptomlar mevcuttur.

– **İdiyopatik hiperprolaktinemi:** Herhangi bir sebeple açıklanamayan prolaktin yüksekliğidir. Kadınlarda galaktore ve menstrüasyon bozuklukları ile başvurumaktadırlar.

– **Hipotalamik obezite:** Ventromedial nükleus hasarı ile oluşur. Olgular, obezite ile ilişkili semptomlar tariflerler.

– **Anoreksiya nervoza:** Özellikle büyüme çağındaki genç kızlarda ve genç kadınlarda görülen, aşırı kilo kaybı, amenore ve çeşitli psikolojik bozuklukların eşlik ettiği durumdur.

Tablo 1. Hipotalamusta yer alan nükleuslar ve fonksiyonları

Etkilenen çekirdek	Fonksiyonları
• Ön bölge - Preoptik nükleus - Paraventriküler nükleus - Supraoptik nükleus - Suprakiazmatik nükleus - Ön hipotalamik nükleus	- GnRH sentezi ve termoregülasyondan sorumludur. Hasarlanması durumunda vücut ısısı düzenlemesinde bozukluk meydana gelir. - Oksitosin, vasopressin, CRH, TRH sentezlenir. - Vasopressin, oksitosin sentezlenir. - Pineal bezden melatonin salınımını uyarır. - Vücut sıcaklığını kontrol eder, gerektiğinde vücut sıcaklığından düşürülmesinden sorumludur.
• Orta böl - Arkuat nükleus - Ventromedial nükleus - Dorsomedial nükleus	- GHRH ve dopamin sentezler. - Tokluk merkezidir. - Emosyonel cevap merkezidir. Kan basıncı, kalp hızı ve gastrointestinal uyarıyı da sağlar.
• Arka bölge - Mamiller nükleus - Arka hipotalamik nükleus	- Limbik sistemin parçasıdır. Hafıza, davranış, motivasyon merkezidir. - Kan basıncı regülasyonu, pupillerde dilatasyon ve termoregülasyondan sorumludur.

GnRH: gonadotropin salgılatıcı hormon, CRH: kortikotropin salgılatıcı hormon, TRH: tirotropin salgılatıcı hormon, GHRH: büyüme hormonu salgılatıcı hormon.

– Kraniyofarenjiyom

Kraniyofarenjiyom, hipotalamo-hipofizer bölgenin embriyonel kaynaklı epitelyal tümörüdür. Çoğunlukla sellar/parasellar bölgede görülür. Olgular, baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bozuklukları gibi kafa içi basıncı artış bulguları, hipofiz sap basısına ve dopaminerjik nöronların hasarına bağlı olarak diabetes insipidus (Dİ) semptomları (poliüri, polidipsi, noktüri vb.) tarifleyebilir. En sık büyüme hormonu (GH) ve gonadotropin eksikliği olmak üzere etkilenen hormon sentezine göre hipopitüitarizm/panhipopitüitarizm tariflenebilir. Hiperfaji, ısı regülasyonunda bozulma, davranış ve kognitif bozukluklar hipotalamus nükleuslarının hasarı nedeniyle ortaya çıkabilir.

• Hipofiz hastalıklarına bağlı semptomlar

Hipofiz bezi sella tursikanın sınırları içinde yerleşmiş bir endokrin organdır. Yakından ilişkili olduğu hipotalamus ile hipotalamustan uzanan aksonların oluşturduğu sap ve venöz pleksuslarla bağlantı sağlamaktadır. Morfolojik ve fonksiyonel olarak ön hipofiz (adenohipofiz) ve arka hipofiz (nörohipofiz) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Ön hipofizden tiroid stimulan hormon (TSH), folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), adrenokortikotrop hormon (ACTH), GH salgılanır. Arka hipofiz, hormon sentezlemez. Hipotalamustan sentezlenen oksitosin ve antidiüretik hormon (ADH) burada depolanır.

– Nörohipofiz hastalıkları

○ *Diabetes insipidus (Dİ)*

Diabetes insipidus, bir arka hipofiz hormonu olan ADH'nin yetersiz sekresyonu (santral Dİ) ya da renal düzeyde ADH'ye yanıtızlık (nefrojenik Dİ) sonucunda oluşan klinik tablodur. Olgular, susama hissinde artış ve buna bağlı olarak su içme tariflerler. Poliüri (idrar miktarının

24 saatte ≥ 50 ml/kg veya 70 kg insanda >3.5 litre olması) görülür. Susama merkezi hasarı olanlar, yaşlılar ve çocuklar idrarla kaybedilen sıvıyı kompanse edebilecek yeterli su alımını sağlayamazlarsa dehidratasyon ve hipernatremi ile ilgili çeşitli nörolojik bulgular görülebilir.

○ **Uygunsuz ADH sendromu**

Uygunsuz ADH sendromu, pitüiter bez veya pitüiter bez dışı kaynaklardan ADH sekresyonunda artış olması veya ADH'nin reseptörler üzerinde etkisinin uzamış olması durumudur. Çeşitli santral sinir sistemi bozuklukları, ilaçlar, enfeksiyonlar, maligniteler nedeniyle görülebilir. Hiponatreminin düzeyi, gelişme hızına göre klinik değişkenlik göstermektedir. Organizmanın plazma-beyin osmolalite farkını ayarlaması için geçen süre 24-48 saat olduğundan hiponatremi gelişme süresi <48 saat ise akut, ≥ 48 saat ise kronik hiponatremi olarak ifade edilir. Akut gelişen hiponatremide tabloya beyin ödemi, intrakraniyal basınçta artışa bağlı olarak çeşitli nörolojik bulgular eşlik eder. Serum sodyum düzeyi <125 mEq/L olan olgularda, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, somnolans, kusma, halüsinasyon, psikoz, konuşma bozukluğu gibi belirtiler görülür. Daha hafif serum sodyum düşüklüklerinde ise baş ağrısı, bulantı, letarji, halsizlik ve kramplar gibi daha ılımlı klinik semptomlar tariflenir.

– **Adenohipofiz hastalıkları**

○ **Hipofiz insidentalomalarında semptomlar**

Hipofize yönelik olmayan nonspesifik semptomları olan bireylerde, çeşitli nedenlerle yapılan görüntülemelerde saptanan hipofiz kitlelerine hipofiz insidentalomları adı verilir. Büyük oranda benign özellikler taşıyan bu adenomların çoğu nonfonksiyonel özelliktedir. Artan hipofiz adenomu çapı ile birlikte gelişen bası ile ilişkili baş ağrısı, görme alanı defektleri, kusma, nörolojik semptomlar ve hipopitüitarizme bağlı olarak semptomlar gelişebilir.

○ **Laktotrop adenomlarda semptomlar**

Prolaktinoma, hipofizin laktotrop hücrelerinden polipeptid yapıda bir hormon olan prolaktin (PRL) sekresyonuna neden olan bir adenomdur. Prolaktinomali olgularda serum PRL düzeylerinin artışına bağlı hormonal etkiler ve adenomun kitle etkisi ile çevre dokulara yaptığı bası bulguları görülebilmektedir. PRL yüksekliğinin kadınlardaki tipik belirtileri oligomenore ve galaktoredir. Erkeklerde ise hipogonadizm bulguları izlenir. Prolaktinoma olgularını hekime yönlendirebilecek semptomlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

○ **Kortikotrop adenomlarda semptomlar**

Cushing sendromu (CS), organizmanın endojen/eksojen fazla miktarda glukokortikoidlere maruz kalması ile ortaya çıkan klinik tablodur. En sık sebep herhangi bir hastalığın tedavisinde uygulanan eksojen sentetik glukokortikoid kullanımınıdır (İyatrogenik CS). Endojen CS'nin en sık nedeni ise ACTH bağımlı CS'dir (%80-85). ACTH bağımlı CS'nin en sık sebebi ise hipofizden ACTH üretimine neden olan adenomlardır. Ektopik ACTH ve ektopik CRH olguları da bu grup içinde yer almaktadır. ACTH bağımsız CS olguları ise (adrenal adenom, adrenal hiperplazi sendromları ve adrenal karsinom) daha az sıklıkta görülmektedir (%15-20).

Hiperkortizolizm semptomlarının varlığı ve ciddiyeti, hiperkortizolizmin ağırlığı ve süresi, hiperandrojenizm varlığı ve hiperkortizolizmin kaynağına göre farklılıklar göstermektedir. ACTH bağımlı CS olgularında artmış ACTH düzeylerine paralel olarak hiperpigmentasyon görülmektedir. Adrenal karsinomlarda ve ACTH ile uyarılan hiperandrojenemi durumlarında yalnızca kadınlarda hirsutizm izlenmektedir. Ayrıca adrenal karsinom veya ektopik ACTH sendromu olgularda kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık gibi tümörle ilişkili semptomlar klinik tabloya hakim olabilmektedir.

Tablo 2. Prolaktinomali olgularda cinsiyete göre görülebilecek semptomlar

Kadın	Erkek
<ul style="list-style-type: none">• Amenore, oligomenore• Galaktore• Vajende kuruluk• Libido azalması• Ağrılı cinsel birleşme• İnfertilite• Kişilik değişiklikleri• Ateş basması• Kilo alma• Hirsutizm• Osteoporotik kırık varlığında kırık bölgesinde ağrı• Adenoma ait bası bulguları	<ul style="list-style-type: none">• Libido kaybı• İmpotans• Galaktore• Jinekomasti• Güçsüzlük• İnfertilite• Kişilik değişiklikleri• Depresyon• Anksiyete• Yüz ve vücut kıllarında azalma• Osteoporotik kırık varlığında kırık bölgesinde ağrı• Adenoma ait bası bulguları

Ciltle ilişkili semptomlar; glukokortikoidlerin subkütan bağ dokusundaki katabolik etkileri nedeniyle kolay morarma tariflenebilir. Olgular, özellikle karın, üst bacadaki pembe-mor renkli çatlaklar ve artmış ACTH sentezi nedeniyle hiperpigmentasyon nedeniyle başvurabilirler.

Metabolik etkiler; kortizolün glukoneogenezi uyarması ve artan periferik insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile ilişkili poliüri, polidipsi, noktüri vb. semptomlar tariflenebilir. Abdominal obezite ve kilo alma sık tariflenen semptomlardır.

Kemikler ve iskelet sistemiyle ilgili semptomlar; glukokortikoidlerin iskelet kasları üzerinde katabolik etkileri nedeniyle proksimal kas güçsüzlüğü sıktır. Kalsiyumun intestinal absorpsiyonunun azalması, kemik yapımının azalması, kemik yıkımının artması ve azalmış renal kalsiyum rezorpsiyonu nedeniyle ortaya çıkan osteoporoz ve kırıklarla ilgili sırt ağrısı olabilir.

Nörolojik ve psikiyatrik semptomlar; olgular uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete, panik atak gibi durumlar açısından değerlendirilirken CS tanısı alabilirler.

Enfeksiyonlar ve immün sistem; glukokortikoidler, immün sistemde hasara neden olduğundan olgularda artan enfeksiyon sıklığı görülebilmektedir.

Göz semptomları; artmış koryoretinopati, katarakt nedeniyle görme bozuklukları izlenebilir.

Diğer semptomlar; kadın olgular sıklıkla artmış kortizol ve azalmış östrojen düzeyleri nedeniyle adet düzensizliğiyle başvurmaktadır. Artmış androjen düzeyleri nedeniyle özellikle adrenal karsinom tanısı olan kadın olgular tüylenme, erkek tipi saç dökülmesi tariflemektedirler.

○ **Somatotrop adenomlarda semptomlar**

Somatotrop adenomlar, hipofiz bezinin somatotrop hücrelerinden aşırı GH salınımı ile karakterize olan adenomlardır. Daha az sıklıkla hipotalamik veya nöroendokrin tümörlerden aşırı GHRH salınımı da somatotrop hücrelerde hipertrofiye ve akromegali tablosuna yol açabilmektedir. Akromegali oldukça sinsi bir başlangıç ve sonrasında yavaş devam eden bir kliniğe sahiptir. Semptomların başlaması ve tanı arasında geçen süre ortalama 5 yıldır. 15 yıl sonra tanı alan olgular bildirilmektedir. Bu olgularda, yüksek serum IGF-1 ve GH konsantrasyonlarının somatik ve metabolik etkileri ile ilişkili semptomlar izlenebilmektedir. Ayrıca tümörün çevre dokulara bası yapması durumunda, baş ağrısı, görme alanı defektleri ve çeşitli nörolojik bulgular görülebilmektedir. Özellikle makroadenom boyutunda olan olgularda diğer pitüiter hormonların salgısında azalmaya bağlı olarak farklı klinikler oluşabilmektedir.

Yumuşak doku ve deride değişiklikler; olgularda deride kalınlaşma, akral ve yumuşak dokuda büyümeye bağlı olarak çenede büyüme, el ve ayaklarda şişme sıklıkla hastaların tarifledikleri semptomlardır. Burunda ve dilde büyüme, yüzde kabalaşma, seste kalınlaşma da sıklıkla tariflenebilir.

Kemik ve eklemlerle ilişkili semptomlar; sinoviyal ve kıkırdak dokusunda büyüme olduğundan eklemlerde ağrı, hareketlerde kısıtlılık gibi eklemlerle ilişkili semptomlar ve sırt ağrısı sıklıkla görülür.

Metabolik etkiler; kontrolsüz GH fazlalığı hiperinsülinizm ve diabetes mellitus (DM) ile ilişkili olduğundan olgularda hiperglisemi ile ilişkili semptomlar görülebilir.

Diğer semptomlar; yorgunluk, halsizlik tariflenebilir. Tiroid, kalp, karaciğer, akciğer gibi tüm viseral organlarda büyüme görülebilir ve olgular bu durumla ilişkili semptomlarla başvurabilir. Makroglossi, kraniyofasiyal anomaliye yol açan yumuşak dokuda büyüme nedeniyle görülen uyku apne sendromu varlığında horlama şikayeti ile hekim başvurusu sıktır. Terlemede artış görülebilir. Karpal tünel sendromuna bağlı olarak parestezi tariflenebilir.

○ **TSH salgılayan hipofiz adenomlarında semptomlar**

Hipertiroidi semptomları olan olgularda serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) yüksek iken TSH değerinin normal ya da yüksek olması durumu, TSH salgılayan adenomu düşündürmelidir. Olguların çoğu hipertiroidi ile ilişkili semptomlar (çarpıntı, terleme, kilo kaybı, sıcağa tahammülsüzlük vb.) tariflerler. Büyüme hormonu kosekresyonu olan olgularda akromegali ile ilişkili semptomlar, prolaktin (PRL) salgısı da olan olgular adet düzensizliği ve galaktore ile hekime başvurabilir. Adenomun çevre dokulara basısı durumunda ise baş ağrısı, görme bozukluğu, görme alanı kaybı ve hipopituitarizmin semptomları görülebilir.

○ **Gonadotrop adenomlarda semptomlar**

Fonksiyonlu gonadotrop adenomlar, biyolojik açıdan aktif gonadotropinleri (FSH, LH) salgılayarak semptomlara neden olabilirler. Olgular, adenomun çevre dokulara basısı sonucunda baş ağrısı, görme bozukluğu gibi nörolojik bulgular ya da hipopituitarizme bağlı semptomlarla başvurabilirler. Postmenapozal dönemde artmış FSH ve LH düzeyleri semptomlara yol açmamakla birlikte premenapozal dönemdeki kadınlarda adet düzensizlikleri ve galaktore görülebilmektedir. İnfertilite nedeniyle araştırılan olgularda gonadotrop adenomlar saptanabilmektedir. Premenapozal dönemdeki kadınlarda overlerin aşırı uyarılmasına bağlı olarak karında gerinlik, karın ağrısı görülebilir. Erkek olgular ise testiste büyüme şikayeti ile başvurabilir.

– **Hipofiziti olan olgularda semptomlar**

Hipofizit, hipofiz bezinin benign karakterde olan inflamatuvar bir hastalığıdır. Primer ve sekonder hipofizitler şeklinde 2 gruba ayrılır. Primer hipofizitler ise histolojik bulgularına göre lenfositik, granüloamatöz, ksantomatöz, plazmositoid (İmmunglobulin G4 (IgG4) ilişkili), nekrotizan ve miks formlar olarak sınıflandırılabilir. Sekonder hipofizit ise sistemik hastalıklar, lokal lezyonlar veya ilaçlara bağlı olarak gelişebilmektedir.

Olgular, akut/subakut ve kronik faz klinik seyrinde farklı semptomlar tarifleyebilirler. Akut fazda hipofiz bezinin hücre infiltrasyonları nedeniyle büyümesi sonucunda lezyonun bası etkisine bağlı olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, görme problemleri görülebilir. Hipopituitarizmle ilişkili semptomlar görülebilir. Hipofiz sapı basısına bağlı olarak hiperprolaktinemi ile ilişkili semptomlar tariflenebilir. Kadınlarda menstrual düzensizlikler, erkeklerde ise cinsel fonksiyon bozuklukları görülebilir. Kronik dönemde ise hipofiz bezinde

destrüksiyon ve fibroza bağlı olarak parsiyel hipopitüitarizm veya panhipopitüitarizm semptomları gelişebilir. Hormon eksiklikleri öncelikli olarak ACTH ve ikinci sıranklıkta TSH sekrete eden hücrelerde meydana gelir.

– Hipofiz yetmezliğinde semptomlar

Hipofiz yetmezliği bir ya da çok sayıda hipofiz hormon eksikliği nedeniyle ortaya çıkan klinik tabloyu ifade etmektedir. Pitüiter apopleksi gibi ön hipofiz bezinde hızla gelişen hasarlanma durumları, kortizol eksikliğinin ani olarak ortaya çıkmasına neden olurken, hipofiz veya hipotalamusa radyoterapi gibi durumlarda ise kortizol yetmezliği yıllar içerisinde gelişir. Hormonal eksikliğinin parsiyel veya tamamen yokluğu da klinik ciddiyetin oluşmasında önem taşımaktadır. Sellar kitlelerin bası etkisine bağlı olarak ortaya çıkan hipopitüitarizm tablolarında ise görme problemleri, baş ağrısı ve çeşitli nörolojik bulgular da eşlik edebilmektedir.

○ **ACTH eksikliği semptomları (sekonder adrenal yetmezlik);** hafif ve kronik yetmezlik durumlarında halsizlik, güçsüzlük, iştahsızlık, kilo kaybı, azalmış libido görülebilir. Olgular, postural hipotansiyonla ilişkili olarak baş dönmesi, halsizlik, taşikardi tarifleyebilirler. Daha akut ve ağır olgularda ise derin hipoglisemi ve hipotansiyon semptomları, komaya kadar ilerleyebilen klinik tablo görülebilir.

○ **TSH eksikliği semptomları;** halsizlik, yorgunluk, soğuk intoleransı, saç dökülmesi, kabızlık, ciltte kuruluk, mental ve kognitif fonksiyonlarda yavaşlama gibi hipotiroidi semptomlar tariflenebilir.

○ **GH eksikliği;** kaslarda güçsüzlük, halsizlik, artmış vertebral kırık riski olan olgularda sırt ağrıları, kognitif fonksiyonlarda bozulma olabilir.

○ **Gonadotropinlerin (FSH, LH) eksikliği;** kadınlarda menstrüel bozukluklar, memede atrofi olabilir. Olgular, infertilite nedeniyle yapılan tetkikleri sonrasında yetmezlik tanısı alabilir.

○ **PRL eksikliği;** izole PRL eksikliği nadir görülmektedir. Doğum sonrasında laktasyonun olmaması dışında PRL eksikliğinin bilinen kliniği bulunmamaktadır.

– Hipofiz apopleksisinde semptomlar

Hipofiz bezinin akut enfarktüs veya kanaması nedeniyle ortaya çıkan ve yaşamı tehdit eden klinik durumdur. Nonfonksiyonel hipofiz makroadenomlarında daha sık izlenmektedir. Hipertansiyon, DM, radyoterapi, kafa travması gibi nedenlere bağlı olarak gelişir. Endokrin disfonksiyonunun sık görüldüğü tablodur. Hipofiz hormon yetmezliklerinin en önemlisi ACTH eksikliğidir. Diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri de görülebilir. Diabetes insipidus görülebilir. Olgularda, baş ağrısı, kusma ve görme bozukluğu şeklinde tariflenen “apopleksi triadı” sıktır. Olgular, ani başlayan, şiddetli baş ağrısı tarifleyebilir. Görme alanında bozulma, görme keskinliğinde azalma, 3., 4., 6. kranial sinirlerin tutulumlarına bağlı olarak semptomlar ortaya çıkabilir. Olgular ateş, bilinç değişikliği hatta koma hali ile acile getirilebilirler.

TİROİD HASTALIKLARINDA İZLENEN SEMPTOMLAR

Toplumumuzda tiroid hastalıkları sık görülmektedir. Duygu durum değişiklikleri, saç dökülmesi, yorgunluk, obezite, ritm bozuklukları gibi sağlık problemlerinde ayırıcı tanıda sıklıkla tiroid hastalıkları düşünüldüğünden, tiroid hastalıkları ile ilişkili semptomların doğru yorumlanması önem taşımaktadır.

• Guatrda semptomlar

Tiroid bezinin her ne sebeple olursa olsun büyümesi guatr olarak ifade edilir. Büyüme difüz ise “difüz guatr”, nodül varlığı ile birlikte büyüme varsa nodüler guatr, çok sayıda nodül varlığı söz konusu ise multinodüler guatr olarak tanımlanır. Tiroid fonksiyonları normal sınırlarda ise ötiroid difüz guatr (ÖDG), ötiroid nodüler guatr (ÖNG) veya ötiroid multinodüler guatr (ÖMNG) şeklinde belirtilir. Tiroid fonksiyonlarının hipofonksiyone olduğu hipotiroid difüz, nodüler veya multinodüler guatr olabildiği gibi hiperfonksiyone olduğu hipertroid difüz guatr (TDG), nodüler guatr (TNG) veya multinodüler guatr (TMNG) olguları da saptanabilmektedir. Ötiroid nodüler guatr olgularında genellikle semptom ve bulgular görülmezken eşlik eden hipotiroidi/hipertroidi varlığında semptomlar ortaya çıkar. Ciddi şekilde büyüyen guatr veya substernal guatr olgularında en sık gözlenen semptom eforla ortaya çıkan dispnedir. Hastalar trakeye daha ciddi bası durumlarında stridor veya wheezing tarifleyebilir. Olguların %10-30’unda ise öksürük olabilir. Özofagusa, komşu damar ve sinirlere bası nedeniyle bazı hastalar disfaji, disfoni, yüz ve boyunda siyanoz şikayetleri ile hekime başvurabilir.

• Hipotiroidide semptomlar

Hipotiroidi, tiroid hormonunun doku düzeyinde yetersizliği veya etkisizliği sonucu ortaya çıkan ve metabolik yavaşlamanın izlendiği hastalıktır. Primer hipotiroidi, tiroid bezinin yetersizliği nedeniyle ortaya çıkar. TSH yetersizliği sonucunda gelişen hipotiroidi sekonder hipotiroidi ve TRH yetersizliğine bağlı olarak gelişen hipotiroidi ise tersiyer hipotiroidi olarak isimlendirilmektedir. Daha nadir olarak tiroid hormonlarına doku düzeyinde duyarsızlığın izlendiği tiroid hormon direnci olguları da gözlenebilmektedir. Bu nadir olgularda genel olarak spesifik bulgular izlenmemekle birlikte, bazı olgularda tiroid hormon azlığı bazılarında ise tiroid hormon fazlalığına ait bulgular izlenebilmektedir.

Primer klinik hipotiroidi; serum TSH düzeyinin yüksek, serum sT4 düzeyinin düşük olduğu durumu ifade etmektedir. Subklinik hipotiroidi ise serum sT4 düzeyinin normal, serum TSH düzeyinin yüksek olduğu durumları tanımlamaktadır. Subklinik hipotiroidide genellikle hipotiroidiye ait semptom ve bulgulara rastlanmaz; ancak ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için artmış riskle ilişkili olabilmesi nedeniyle önem taşımaktadır.

Santral (sekonder ve tersiyer) hipotiroidi olgularında ise serum sT4 düzeyi düşük iken serum TSH düzeyi düşük ve/veya normal olarak ölçülmektedir. Bu olgularda, klinik belirtiler primer hipotiroidi ile benzerdir; ancak hipogonadizm, adrenal yetmezlik gibi diğer hipofiz yetmezliklerinin eşlik etmesi durumunda hipotiroidi semptomları daha arka planda kalabilmektedir.

Hipotiroidi olgularında izlenen semptomlar, tiroid hormon eksikliği nedeniyle ortaya çıkan metabolik yavaşlama ve glukozaminoglikanların intertisiyel dokularda birikimi sonucunda görülmektedir. Hormon eksikliğin derecesi ve eksikliğin ortaya çıkış hızına bağlı olarak değişken klinik tablolar izlenmektedir.

Halsizlik, yorgunluk, soğuk intoleransı hipotiroidi ile ilişkili genel semptomlardır. İştah azlığına rağmen kilo alımı tariflebilir. Ciltte kuruluk, kaba kalın deri, el ve ayak içlerinin portakal rengi görünüm alması ve ciltte deskuamasyon görülebilmektedir. Otoimmün olgularda vitiligo eşlik edebilmektedir. İntertisiyel dokuda glukozaminoglikanların birikimi nedeniyle yüzde ve göz çevresinde ödem, tüm vücutta gode bırakmayan ödem ve dilde büyüme gözlenebilmektedir. Hastalar tarafından ödem nedeniyle farenks ve larenks mukozalarının

kalınlaşmasına bağlı olarak ses kısıklığı ve seste kabalaşma tariflenebilmektedir. Tırnaklarda kolay kırılma, kaşlarda ve kıllarda dökülme görülebilmektedir. Terleme azlığı da izlenebilmektedir.

Kardiyak outputun azalmasına bağlı olarak eforla artış gösteren dispne olabilir. Bradikardi ve diyastolik hipertansiyon da tabloya eşlik edebilmektedir. Uyku apnesi görülebilmektedir.

Olgular, kas ağrıları, kramplar, uyuşmalar, eklem ağrıları tarifleyebilir. Hareketlerde ve konuşmada yavaşlama izlenebilmektedir.

Algılama zorluğu, unutkanlık, konsantrasyonda azalma, depresyon, sinirlilik eşlik edebilmektedir. Ağır olgularda letarji ve somnolans olabilir. İştirmede azalma görülebilir. Derin tendon reflekslerinde yavaşlama siktir. Karpal tünel sendromu, simetrik ve sensorimotor polinöropati nedeniyle uyuşmalar görülebilir.

Bulantı, kusma, tat duyusunda azalma, bağırsak hareketlerinde yavaşlama, kabızlık olabilmektedir. Assit gelişimi durumunda abdominal distansiyon hastalar tarafından tariflenebilir.

Büyüme ve pubertede gecikme daha genç yaştaki olgularda görülebilir. Adet düzensizlikleri, menoraji ve galaktore olguların hekime başvurmasına neden olabilir. Erkek olgular azalmış libido, gecikmiş ejakülasyon, erektil disfonksiyon şikayetleri nedeniyle üroloji kliniklerine başvurabilirler.

• Miksödem komasında semptomlar

Miksödem koması, kötü kontrollü ve uzun süreli hipotiroidizm olgularında görülen veya iyi kontrollü olup enfeksiyon, cerrahi gibi araya giren nedenlerle tetiklenen, çok sayıda organda metabolik yavaşlama ile ilişkili semptomların olduğu klinik tablodur. Yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğundan hızla müdahale edilmesi gerekir. Olgular, genelde bilinç bulanıklığı nedeniyle yakınları tarafından getirilen acil kliniklerinde değerlendirilir. Tabloya hipotermi, hipotansiyon, hipoglisemi eşlik edebilmektedir.

• Hipertiroidi ve tirotoksikozda semptomlar

Tirotoksikoz, kanda tiroid hormon düzeylerinin artması sonucunda dokuların fazla tiroid hormonuna maruz kalması ile ortaya çıkan klinik durumdur. Hipertiroidi ise TNG, TMNG, TSH salgılayan adenom gibi durumlarda tiroid bezinden aşırı hormon sentezi sonucunda görülür. Tiroiditler, eksojen aşırı tiroid hormonu kullanımı, struma ovarii gibi durumlar tiroid bezinden hormon sentezinin artmadığı ancak kanda tiroid hormonlarının inflamasyon, dışarıdan tiroid hormon alımı vb gibi durumlara bağlı geliştiği hipertiroidisiz tirotoksikozlara örnektir.

Baskılı serum TSH düzeyleri ile birlikte normal düzeylerde sT4 ve/veya sT3 düzeyleri subklinik hipotiroidiyi tanımlar. Genelde asemptomatik olan bu olgular, bazen hafif dereceli veya nonspesifik semptomlar tarif edebilmektedir. Baskılı serum TSH düzeyi ile birlikte yüksek sT4 ve/veya sT3 varlığı ise klinik hipertiroidiyi ifade eder.

Serum tiroid hormon seviyeleri daha yüksek olan olgularda tirotoksikoz semptomları genellikle daha belirgindir; ancak bu korelasyon her zaman saptanmayabilir. Bazı olgularda hafif yüksek tiroid hormon seviyelerinde semptomlar çok şiddetli iken bazı olgularda çok yüksek tiroid hormon seviyelerine rağmen semptomlar şiddetli olmayabilir. Ayrıca, yaşlılarda apatetik tirotoksikoz şeklinde tanımlanan ve artan tiroid hormon seviyelerine adrenerjik sistemin yanıt vermemesi nedeniyle tipik tirotoksikoz bulguları yerine halsizlik, iştahsızlık, depresyon, kilo

kaybı gibi nonspesifik semptomların görüldüğü durumlar olabilir. Gebelerde, sağlıklı gebelikte görülen semptomların tirotoksikoz semptomlarına çok benzemesi tanıda sıkıntılara yol açabilmektedir.

Sıcak intoleransı, iştah artışı ile birlikte kilo kaybı, aşırı terleme, vücut ısısında artış, sinirlilik, çabuk yorulma ve halsizlik sık tariflenen semptomlar arasında yer almaktadır. Eşlik eden guatr varlığında hastayı hekime yönlendiren disfaji, dispne gibi bası semptomları olabilmektedir.

Canlı bakışları olan olgularda göz kapağı retraksiyonu izlenebilir. Graves tanılı olgular, retroorbital yağ tutulumuna bağlı olarak gözün öne çıkması (proptozis) nedeniyle hekime başvurabilir. Graves oftalmopatisi olan olgular, göz çevresinde ödem, spontan retrobulbar ağrı, yukarı ya da aşağı bakışla ağrı tarifleyebilirler. Ayrıca bu olguların büyük kısmında göze kum kaçma hissi, özellikle rüzgar, soğuk hava ve parlak ışıpta göz yaşarması gibi göz semptomları görülebilir. Göz kaslarının etkilenmesine bağlı olarak göz hareketlerinde kısıtlılık, şaşılık nedeniyle başvurabilirler. Çift görme, görmede bulanıklaşma, renk algısında bozulma gibi daha ciddi olan ve distiroid optik nöropati habercisi göz semptomları ise ivedikle değerlendirilmesi gereken Graves oftalmopati bulguları arasında yer almaktadır.

Hastalar, ıslak ve sürekli nemli olan ciltleri ve eşlik eden aşırı terleme şikayeti ile başvurabilir. Saçlar ve tırnaklar ince ve kırılmaya meyillidir. Kaşıntı semptomları olabilir.

Artan kardiyak output veya eşlik eden atriyal fibrilasyon (AF) gibi ritm bozuklukları ile ilişkili olarak özellikle efor ile belirgin artış gösteren çarpıntı şikayeti sıktır. Nefes darlığı ve takipne semptomları ile başvurabilirler.

Hastaların artmış bağırsak hareketleri nedeniyle dışkılama sıklıkları artmıştır. Bu nedenle iştahlarında artış olmasına rağmen sıklıkla kilo kaybı tariflerler. İshal, anoreksi, bulantı, kusma semptomları görülebilir.

Gerginlik, sinirlilik, emosyonel labilite, yorgunluk, uykusuzluk, huzursuzluk sıklıkla tabloya eşlik eder. Ellerde titreme tariflenebilir. Bazı olgularda proksimal kas güçsüzlüğü nedeniyle yattığı yerden veya tuvaletten kalkamama görülebilir. Ayrıca, kognitif bozukluklar, demans ve konfüzyonun izlendiği olgular da mevcuttur. Hafif poliüri, noktüri semptomları değerlendirilirken tirotoksikoz tanısı alan olgular olabilir. Kadın olgularda adet düzensizliği, oligomenore, erkeklerde ise libido kaybı görülebilir.

• Tiroid fırtınasında semptomlar

Tirotoksikozun tüm belirtilerinin şiddetlendiği ve yaşamı tehdit eden semptomların geliştiği klinik duruma verilen isimdir. Kardiyak bulguların daha şiddetli olduğu olgular çarpıntı tariflerler. Sıcak intoleransı, aşırı terleme, titreme, anksiyete gibi semptomlar daha şiddetlidir. Yüksek ateş saptanabilir. Bulantı ve kusma sıktır. Dışkılama sıklığında artış görülebilir. Nadiren aşırı dehidratasyona bağlı akut karın tablosu gelişebilir. Olgularda, ajitasyon, deliryum, konvülsiyon, psikotik tablolar izlenebilir. Stupordan komaya kadar değişken klinik tablolar görülebilir. Artmış metabolik aktivite nedeniyle glukokortikoidlerin de yıkımına bağlı olarak ortaya çıkan adrenal yetmezlik şok tablosunu tetikleyebilmektedir.

• Tiroiditlerde semptomlar

Tiroid bezinin çeşitli enfeksiyöz ve otoimmün mekanizmalar sonucunda inflamasyonu ile seyreden ve folikül hücrelerinin hasarına neden olan bir grup hastalıktır. Akut tiroidit, subakut granüloamatöz tiroidit, sessiz tiroidit, kronik otoimmün tiroidit, Riedel tiroiditi başlıcalarıdır.

- **Akut tiroiditte;** hasta boyun bölgesinde ağrı, hassasiyet ve ateş yüksekliği ile başvurabilir. Ağrı kulaklara ve çeneye yayılabilir. Hastalar, yutma ve konuşma güçlüğü tarifleyebilir.
- **Subakut granüloamatöz tiroiditte;** hastalar sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan semptomlar belirtir. Tiroid bezi bölgesinde kulağa vuran, yutkunmakla artan ağrı tariflerler. Tiroid bezini palpe ettiklerinde ciddi ağrı ve hassasiyet varlığını belirtirler. Disfaji eşlik edebilir. Hasta ağrı ve hassasiyet nedeniyle boynuna dokundurmayabilir. Yorgunluk, artalji, miyalji, subfebril ateş gibi grip benzeri semptomları olabilir. Taşikardi, tremor, sıcak intoleransı, terleme, sinirlilik gibi hafif- orta dereceli tirotoksikoz semptomları da mevcuttur.
- **Sessiz tiroiditte;** hafif-orta derecede tirotoksikoz semptomları görülebilir. Bu nedenle tanısı sıklıkla atlanabilir. Gebelik sonrasında görülmeleri nedeniyle ayırıcı tanıda akla gelebilmektedir.
- **Kronik otoimmün tiroiditte;** erken dönemde görülen geçici tirotoksikoz döneminde hafif tirotoksikoz bulguları görülebilir. Tanı konulduğunda genelde hastalar asemptomatiktir. İlerleyen hastalık safhalarında hipotiroidi bulguları ön plana çıkar.
- **Riedel tiroiditinde;** hastalar ani büyüyen taş gibi sert guatr, disfoni, disfaji ve boyun ve göğüste baskı şikayeti ile başvururlar. Genellikle ötiroid, bazen hipotiroidiktirler.

• **Tiroid nodüllerinde semptomlar**

Tiroid nodülleri, tiroid bezinde yer kaplayan ve çevresinde yer alan normal tiroid dokusundan farklı özelliklere sahip olan küresel veya ovoid şekilli lezyonlardır. Nodüllerin fonksiyonel olarak, malignite varlığı açısından ve bası semptom ve bulguları açısından dikkatle değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Tiroid nodülü fizik muayene veya çeşitli radyolojik görüntülemeler sırasında saptanabileceği gibi, hastaların ağrı veya boyunda şişlik gibi semptomlarla hekimlere başvurmasına neden olabilirler. Ayrıca, ses kısıklığı, nefes darlığı, disfaji, öksürük gibi bası bulguları hastayı hekime yönlendirebilir. Benign nodüller içinde kanama olması durumunda da ağrı semptomu tariflenebilir.

• **Tiroid tümörlerinde semptomlar**

Tiroid folikül epitelinden kaynaklanan diferansiye tiroid kanserleri papiller, foliküler ve az diferansiye tiroid kanserleri olarak sınıflandırılabilir. Özellikle diferansiye tiroid kanserlerindeki nodüllerin bir kısmı uzun süre aynı boyutta kalabilir. Ancak hızlı büyüyen, ağrılı ve çevreye fikse bir nodül varsa undiferansiye kanserler akla gelmelidir. Bu olgular ses kısıklığı, disfaji, disfoni ve stridor gibi sık görülen bası semptomları ile başvurabilir. Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi genel semptomların yanında, uzak organ metastazı varlığında, olgular organa spesifik bulgular (kemik ağrısı, nefes darlığı, ödem) ile başvurabilirler. Primer tiroid lenfoması ve metastatik tümörlerde de lokal invazyon ve uzak metastazlara yönelik semptomlarla hekimlere başvuru görülebilir.

PARATIROID BEZİNE AİT HASTALIKLAR VE OSTEOPOROZ, OSTEOMALAZİ

• **Primer hiperparatiroidide semptomlar**

Primer hiperparatiroidizm (PHP), paratiroid bezlerden aşırı parathormon (PTH) salgılanması sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Yüksek PTH düzeyleriyle birlikte hiperkalsemiye özgü

klirik semptom ve bulguların olmadığı asemptomatik hiperparatiroidizm tabloları da görülebilmektedir. Altta yatan başka bir neden olmadığı durumlarda PTH yüksekliği ile birlikte normal kalsiyum düzeyleri, düşük veya normal fosfor düzeyleri saptanabilir. Normokalsemik hiperparatiroidizm şeklinde adlandırılan bu durumlarda sekonder hiperparatiroidinin ekarte edilmesi önemlidir.

Hiperkalseminin derecesi (ılımlı, hafif veya ciddi) ile orantılı olarak özellikle kalsiyum düzeyi 13 mg/dL'nin üstünde tespit edildiğinde birçok sistemi olumsuz etkileyen semptomlar görülebilmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Primer hiperparatiroidizmde hiperkalsemiye bağlı görülen semptomlar

Etkilenen sistem	Semptomlar
• Genel	- Halsizlik, kilo kaybı, flushing, band keratopatilerine bağlı olarak görme bozuklukları
• Kardiyovasküler	- Çarpıntı, nabızda düşüklük, hipertansiyon
• Renal	- Poliüri, polidipsi, noktüri, hematüri, sık tekrarlayan böbrek taşları nedeniyle lomber bölgede ağrı
• Nörolojik	- Bedensel ve zihinsel yorgunluk, uyku bozukluğu, demans, hafıza kaybı, konsantrasyonda azalma, koma, reflekslerde azalma
• Psikiyatrik	- Depresyon, anksiyete, halüsinasyon, psikoz
• Gastrointestinal	- İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı (pankreatit veya peptik ülserle bağlı olarak), dispepsi, kabızlık
• Kas ve iskelet	- Proksimal kaslarda güçsüzlüğe bağlı olarak oturuşan yerden kalkarken destek alma ihtiyacı, yürüyüş bozuklukları, kemiklerde ağrı, miyalji, kalsiyumun yumuşak doku ve eklemlerde birikimine bağlı olarak tendonlarda hassasiyet

• Hipoparatiroidide semptomlar

Hipoparatiroidizm, paratiroid bezlerinin yeterli PTH sentezleyememesi ya da daha nadir olarak PTH'ye reseptör düzeyinde direnç olması ile karakterize olan durumdur. Özellikle boyun operasyonlarından sonra hipoparatiroidizmin görülmesi nedeniyle operasyon sonrasındaki zaman diliminde gelişen semptomların varlığında hipoparatiroidizmden şüphelenilmelidir. Otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebileceğinden diğer otoimmün bileşenler açısından olgular değerlendirilmelidir.

Hipoparatiroidizmde semptomlar hafif olabilmekle birlikte yaşamı tehdit eden klinik tablolar da görülebilir. Hipokalsemi gelişim hızı ve kronik hipokalsemi varlığı, farklı spektrumda kliniklere yol açmaktadır.

Hipoparatiroidizmde görülen hipokalsemiye bağlı olarak semptomların çoğu nöromusküler, oküler ve ektodermal sistem ile ilişkilidir (Tablo 4).

Tablo 4. Primer hipoparatiroidizmde hipokalsemiye bağlı görülen semptomlar

Etkilenen sistem	Semptomlar
• Genel	- Halsizlik, yorgunluk, ciltte kuruluk, ciltte pullanma, tırnaklarda artmış kırılabilirlik, tırnaklarda çizgilenme, saç dökülmesi, diş gelişme bozukluğu, dişlerde çabuk çürüme
• Göz	- Katarakt nedeniyle görmede azalma
• Kardiyovasküler	- Tedaviye dirençli kalp yetmezliği nedeniyle ödem, dispne, hipotansiyona bağlı halsizlik
• Nörolojik	- Çocuk yaşlarda başlayan olgularda mental retardasyon, hafızada zayıflama, ağız çevresinde uyuşma, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, kasılmalar, epileptik nöbet, tremor
• Psikiyatrik	- Depresyon, anksiyete, psikoz
• Gastrointestinal	- Karın ağrısı, yutma güçlüğü

• Osteoporozda semptomlar

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması sonucunda kemik gücünde azalma ve kırık riskinde artış ile karakterizedir. Osteoporozu olan olgular kırık gelişene kadar çoğu zaman semptomu sahip değildir. Birçok kırık gelişen olgu ise asemptomatiktir ve çeşitli nedenlerle yapılan radyolojik değerlendirmelerle tanı alırlar. Semptomatik olan olgular ise istirahatle azalan ancak hareketle artış gösteren ve kırık bölgesi ile ilişkili ağrı tarifleyebilirler. Bazen boyda kısalma ya da kifoz tarifleyen olgularda kırık tespit edilebilir.

• Osteomalazide semptomlar

Osteomalazi, epifiz plaklarının kapanmasından sonra gelişen matür kemiğin protein matriksinin mineralizasyonunun bozulması ile karakterize kemik hastalığıdır. Asemptomatik olabilir ve radyolojik değerlendirmelerde osteopeni izlenebilir. En sık görülen semptomlar kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğüdür. Kemik ağrısı palpasyonla ve hareketle artan özellikte, künt ve sızlama şeklindedir. Kemiklerde hassasiyet, yürüme zorluğu, kaslarda spazmlar ve kramplar da görülebilir. Kas güçsüzlüğü alt ekstremitelerin proksimal kaslarını etkilediğinden ördekvari yürüyüş görülebilir.

PANKREAS HASTALIKLARI İLE İLGİLİ SEMPTOMLAR

• Diabetes mellitusta semptomlar

Diabetes mellitus (DM), hiperglisemi ile karakterize olan anormal karbonhidrat metabolizması durumunu tanımlamaktadır. Tip 2 DM, erişkinlerde en sık görülen tiptir ve insülin direnci zemininde, pankreasın beta hücrelerinden progresif insülin sekresyonunda kayıp ile karakterizedir. Erişkinlerde görülen diyabetin yaklaşık %5-10'unu oluşturan Tip 1 DM ise pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımıyla birlikte insülin eksikliğinin ön plana çıktığı DM'dir. Tip 2 DM'de hastaların çoğu semptomsuz iken, Tip 1 DM olgularında başlangıç ve semptomların ortaya çıkışı hızlıdır.

DM'nin klasik semptomları arasında; poliüri, polidipsi, noktüri, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma ve ağız kuruluğu yer almaktadır. Bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı ise hastalar tarafından daha az tariflenen semptomlardır. Olgularda DM nedeniyle komplikasyon gelişmişse (böbrek

yetmezliği, nöropati, retinopati, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak vb.), komplikasyonla ilişkili semptomlar da görülebilir.

• **Diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperosmolar durumda semptomlar**

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperglisemik hiperosmolar durum (HHD), insülin eksikliği ve ağır kan glukozu yüksekliği durumunda ortaya çıkan metabolik bozukluklardır. DKA patogeneğinde insülin eksikliği yer alırken, HHD’de ise dehidratasyon ön plandadır. Her iki hiperglisemik durumda da klasik hiperglisemi ile ilintili semptomların yanında hipergliseminin derecesine göre komaya kadar ilerleyebilen spektrumda nörolojik semptomlar görülebilir. DKA olgularında metabolik asidozun derecesi ile orantılı olarak tabloya karın ağrısı eşlik edebilir. Nefeste aseton kokusu ve dispne varlığı olguları acil servise yönlendirebilir.

• **Hipoglisemide semptomlar**

Diyabetik olmayan bireylerde hipoglisemi; kan glukozunun 50 mg/dL’nin altında olduğu durumlarda hipoglisemi ile uyumlu semptomların olması ve kan glukozunu yükselten tedavi ile semptomların ortadan kalkması şeklinde ifade edilen “Whipple triadı” ile tanımlanabilir. DM tanılı bireylerde ise hipoglisemi sınırının 70 mg/dL ve altı olması önerilmektedir. Ancak özellikle kötü kontrollü ve uzun süre hiperglisemik kalmış bireylerde daha yüksek kan glukozu düzeylerinde hipoglisemi semptomları izlenebilir.

Hipoglisemi semptomları, adrenerjik ve nöroglukopenik olmak üzere iki başlık altında ifade edilebilir. Titreme, soğuk terleme, çarpıntı, anksiyete, acıkma, bulantı, uyuşma adrenerjik semptomlardır. Bu semptomlar, otonom sinir sistemi ve adrenal medullanın aktivasyonu sonucunda oluşurlar. Halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, konfüzyon, konsantrasyon güçlüğü, konuşmada güçlük ise nöroglukopenik semptomlardır ve serebral kortekse azalan glukoz sunumu nedeniyle ortaya çıkmaktadırlar.

• **Diğer pankreas hastalıklarında semptomlar**

Pankreasın endokrin fonksiyonlarında rol oynayan insülin, glukogan, somatostatin gibi hormonlarla ilişkili hastalıklarda, olgular farklı kliniklerle karşımıza gelebilmektedir.

– **İnsülinoma;** Olgular, hipoglisemi atakları ve hipoglisemi ile ilişkili semptomlarla sıklıkla başvururlar.

– **Gastrinoma;** Olgular, tekrarlayan peptik ülser ağrılılarıyla başvururlar. İshal tabloya eşlik edebilir.

– **Glukogonoma;** Olgular, ishal, kilo kaybı, çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklar, dermatit şikayetleri ile tanı alabilirler.

– **Vipoma;** Olgular, bol sulu ishal ve dehidratasyona bağlı olarak halsizlik ve yorgunluk ile başvurabilirler.

– **Somatostatinoma;** Olgularda, DM ile ilişkili semptomlar, ishal, karın ağrısı görülebilir.

– **Karsinoid sendrom;** ishal, halsizlik, flushing semptomları ile hekime başvurabilirler.

Fonksiyone olmayan pankreas nöroendokrin tümörlerinde ise karın ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı görülebilir.

ADRENAL BEZ HASTALIKLARINDA SEMPTOMLAR

Adrenal adenomlar, benign karakterde lezyonlardır. Genelde yıllarca sessiz kalırlar ve rastlantısal olarak bulunurlar. Hiperfonksiyone olan adenomlarda ise salgıladıkları hormonlar nedeniyle semptomlar görülür. Adrenal karsinomlar nadir görülürler. Olgular, sıklıkla hızla gelişen CS ve virilizasyon semptomları ile başvururlar. Hızlı büyüyen kitlelerde ortaya çıkan bası nedeniyle karın ağrısı, dispne gibi semptomlar tariflenebilir.

• Cushing sendromunda semptomlar

ACTH bağımlı olmayan CS, primer adrenal patoloji (adenom, karsinom, nodüler hiperplazi) sonucunda gelişmektedir. Adrenalden üretilen fazla kortizol hipofiz kaynaklı ACTH'nin baskılanmasına neden olur. Adrenal kaynaklı CS olguları, ACTH kaynaklı CS olgularında olduğu gibi kilo alma, menstrual düzensizlik, hirsutizm, psikiyatrik bozukluklar, sırt ağrısı, kaslarda güçsüzlük, saç dökülmesi gibi semptomlarla başvurabilirler. Ancak ACTH bağımlı Cushing olgularında olduğu gibi hiperpigmentasyon gözlenmez.

Semptomların varlığı ve ciddiyeti; hiperkortizolizm derecesi ve süresi, ayrıca hiperandrojeneminin varlığına bağlı değişkenlik gösterebilmektedir. "Subklinik CS" şeklinde tanımlanan klinik durumlarda biyokimyasal ve klinik olarak ılımlı hiperkortizolemi tablosu mevcuttur. Ayrıca adrenal karsinom tanılı olgularda kilo kaybı tabloya hakim olabilmektedir.

• Primer hiperaldosteronizmde semptomlar

Adrenal bez kaynaklı aldosteron sentez fazlalığı ile ortaya çıkan klinik tablodur. Hastalar tarafından en sık tariflenen semptomlar hipertansiyonla ilişkili baş ağrısı, ense ağrısı, mide bulantısıdır. Özellikle ağır hipokaleminin eşlik ettiği olgularda kas güçsüzlüğü, ileusa bağlı karın ağrısı gibi semptomlar tariflenebilir. Ayrıca artmış inme, miyokard enfarktüsü, AF riski olan bu olgular, ilişkili semptomlar nedeniyle hekimlere başvurabilirler.

• Feokromositoma ve paragangliomada semptomlar

Feokromositoma, adrenal medullanın kromaffin dokusundan (sempatik) kaynaklanan bir tümördür. Paraganglioma, adrenal bez dışında yer alan sempatik veya parasempatik zincirin kromaffin hücreleri kaynaklıdır. Salgıladıkları hormon tipleri ve bireylerin katekolamin duyarlılıklarına göre oldukça değişken klinikler görülebilir.

Hipertansiyon eşliğinde görülen çarpıntı, terleme ve baş ağrısı atakları sıklıkla görülen semptomlardır. Hastalar, süresi ve sıklığı değişken olan ataklar sırasında anksiyete, panik, tremor, bulantı ve parestezi tarifleyebilir. Kabızlık, baş dönmesi, karın ağrısı ve yorgunluk diğer nadir semptomlardır.

• Konjenital adrenal hiperplazide semptomlar

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), klasik ve nonklasik (geç başlangıçlı) olarak iki büyük gruba ayrılır. Klasik tipte vakalar enzimatik aktivitenin olmadığı tuz kaybettiren form ve %1-2 aktivitenin olduğu "basit virilizan" tip olmak üzere ikiye ayrılır. Tuz kaybettiren formda olgularda, hayatın ilk haftasında aldosteron eksikliğine bağlı olarak hipotansiyon, bulantı-kusma ve genel durum bozukluğu görülür. Kız çocuklarında eksternal genitalyanın virilizasyonu; kliteromegali, labiaların birleşme eğilim/birleşmesi vb. tanıya yönlendirebilir.

Nonklasik KAH olguları genellikle peripubertal dönemde hirsutizm ve menstruel bozukluklarla başvururlar. İnfertilite nedeniyle değerlendirilen tetkiklerinde KAH tanısı alabilirler.

• Primer adrenal yetmezlikte semptomlar

Primer adrenal yetmezlik olgularında glukokortikoidlerin yanında mineralokortikoid ve androjen akslarında da eksiklik görüldüğünden primer/sekonder/tersiyer ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Ayrıca primer adrenal yetmezlik olgularında hiperpigmentasyon da tabloya eklenir.

Adrenal yetmezliği olan olgularda; kronik yorgunluk, halsizlik, isteksizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı ve kilo kaybı gibi semptomlar gözlenir. Çoğunlukla aldosteron eksikliğine sekonder hipotansiyon ile ilişkili baş dönmesi de tariflenir. Özellikle kadın hastalarda androjen eksikliğine bağlı koltuk altı ve pubik kıllarda dökülme ve libido kaybı görülür. Yaygın miyalji ve artralji sık rastlanan bir bulgudur.

GONAD HASTALIKLARINDA SEMPTOMLAR

Hipogonadizm yetersiz gonad fonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Hipotalamik GnRH ve hipofizer FSH ve LH ile gonadlar kontrol altındadır. Hipofizer hormon eksikliğine bağlı olarak gelişen hipogonadizme sekonder hipogonadizm/hipogonadotropik hipogonadizm denir. Gonad fonksiyonlarının doğrudan kaybı ise primer hipogonadizm/hipergonadotropik hipogonadizm olarak ifade edilmektedir.

Erkeklerde hipogonadizm varlığında; ateş basması, terleme, vücut kıllarında azalma, libido ve cinsel aktivitede azalma, ereksiyon olmaması, jinekomasti gelişimi görülebilir. Olgular infertilite nedeniyle değerlendirilirken hipogonadizm tespit edilebilir. Konsantrasyon ve hafıza zayıflığı, depresyon, kas gücü ve kütlelerinde azalma, uyku bozuklukları nedeniyle hekimlere başvurabilirler. Boy kısalması ve kemik ağrıları semptomları nedeniyle değerlendirilirken hipogonadizme bağlı olarak osteopeni/osteoporoz tanısı alabilirler.

Hipogonadizimli kadınlar daha çok mens görememe veya mens bozuklukları ile başvururlar. Ateş basması, vajinal kuruluk, ağrılı cinsel ilişki, infertilite gibi nedenlerle değerlendirilirler. Kadınlarda sık izlenen dismenore durumunda bazen şiddetli ve kolik tarzda karın ağrıları eşlik edebilir. Bulantı, ishal ve baş ağrısı tabloya eşlik edebilir.

Amenore; hiç mensturasyon olmama (primer) veya bir müddet mensturasyon olduktan sonra herhangi bir hamilelik, emzirme vb. nedenler olmadan en az 6 ay adet görmeme (sekonder) şeklinde olabilir. Fertilite çağındaki kadın olgularda prepubertal meme, kıllanma azlığı, kadın tipi vücut yapısı olmaması gibi sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişmemesi durumunda detaylı değerlendirme yapılmalıdır.

Kadınlarda androjen artışı; hirsutizm, akne, androjenik alopesi, ovulatuvar disfonksiyon ya da virilizm belirti ve bulgularıyla kendini gösterir. Olguların etiyojolojiye yönelik detaylı değerlendirilmesi önemlidir. Polikistik over sendromu (PCOS) tanılı olgular, menstrüel düzensizlik, hirsutismus, androjenik alopesi ya da akne gibi hiperandrojenemi semptomları ile başvurabilirler. Over tümörleri ile ilişkili hiperandrojenemi olguları daha ileri yaşta daha hızlı ortaya çıkan hiperandrojenemi semptomları ile başvurur.

Klitoromegali varlığında ise ayırıcı tanıda KAH ve over tümörleri düşünülmelidir.

HİPERTANSİYONDA SEMPTOMLAR

Hipertansiyon toplumda yaygın görülen ve ciddi komplikasyonlara yol açtığından önemli bir sağlık problemidir. Tekrarlanan ofis ölçümlerinde arteriyel kan basıncının 140/90 mmHg'den yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. Olguların %80-90'ında etiyoloji primer (esansiyel hipertansiyon) iken %10-20'sinde çeşitli endokrin, renal, nörolojik nedenlere ve uyku-apne sendromu, aort koarktasyonu gibi etiyolojilere bağlı olarak gelişebilmektedir.

Kan basıncı yüksekliği sırasında olgular asemptomatik olabilmekle birlikte baş ağrısı, çarpıntı, göğüs ağrısı, mide bulantısı, kusma da tarifleyebilirler. Sekonder hipertansiyon olgularında tirotoksikoz bulguları, feokromositomada ataklarla seyreden tansiyon atakları gibi altta yatan nedene yönelik diğer semptomlar da hastayı hekime yönlendirebilir. Ayrıca, hipertansiyonla birlikte akut hedef organ hasarının izlendiği hipertansif acil durumlarında intrakraniyal basınç artışı ile ilişkili olabilecek bulantı, kusma, şuur değişikliği, iskemik veya hemorajik inmeye ait nörolojik semptomlar, miyokard iskemisi, aort diseksiyonunu düşündürür tarzda göğüs ağrısı, akut akciğer ödemi kaynaklı dispne gibi akut organ hasarına ait semptomlar görülebilir.

HİPERLİPİDEMI-DİSLİPİDEMİDE SEMPTOMLAR

Dislipidemiler, primer (familyal) ve sekonder nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Olgular çoğunlukla asemptomatiktir. Tesadüfen veya DM, obezite gibi hastalıklar değerlendirilirken tespit edilirler. Aterosklerotik kalp hastalığı, pankreatit, safra taşı oluşumuna ait semptomlar ve çeşitli cilt lezyonları olguları hekime yönlendirebilmektedir.

Aterosklerotik kalp hastalığına bağlı olarak stabil anjina pektoris, akut miyokard enfarktüsü ve ani ölüm gibi farklı spektrumlarda tablolar görülebilir.

Özellikle ailesel hiperlipidemi olgularında deri ve subkütan dokuda yağ birikimi sonucunda oluşan ksantomlar, aşılar tendonu, el bileği, dirsek tendonlarında, metakarpofalangeal eklemlerde görülebilir. Olgular düz veya hafif kabarık, sarımsı plaklar olan planar ksantomlarla veya sıklıkla eklemlerin ekstensör yüzlerinde görülen ağrısız, tekli lezyonlar olan tüberöz ksantomlarla başvurduğu dermatoloji kliniklerinde hiperlipidemi tanısı alabilir. Ciddi trigliserid yüksekliği olan hastalarda gövde, sırt, el-ayak, diz ve dirsekte çok sayıda milimetrik deriden kabarık sarımsı erüptif ksantomlar görülebilir. Ksantelezma denilen göz kapakları ve çevresinde yer alan milimetrik sarı renkteki lezyonlar da da hiperlipidemili olgularda saptanabilir.

Olgular, çok yüksek trigliserid yüksekliğine bağlı olarak görülen hepatosplenomegali veya akut pankreatit nedeniyle karın ağrısı tarifleyebilirler.

OBEZİTEDE SEMPTOMLAR

Obezite, yüksek enerji alımı nedeniyle vücutta aşırı yağ birikimi ile karakterize olan multisistemik bir hastalıktır. Obezitenin değerlendirilmesi beden kitle indeksine [BKİ= Ağırlık (kg)/Boy (m²)] dayanılarak yapılır. BKİ 30 kg/m² üstünde olanlar obez olarak tanımlanmakta, BKİ 25 ile 29.9 kg/ m² olanlar ise fazla kilolu olarak ifade edilmektedir. Obez ve fazla kilolu olgularda kardiyometabolik hastalık riskinde artış olduğundan olguların eş zamanlı bu hastalıklar açısından da değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Olgular eşlik eden metabolik

sendrom, DM, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, infertilite, PCOS ve kanser açısından da değerlendirilmelidir.

SONUÇ

İç Hastalıkları pratiğinde detaylı anamnez almak bazen gereksiz yere ileri tetkik ve tedavi yapmanın önüne geçebilmektedir. Hastayı hekime sevk eden semptomların ayrıntılarıyla değerlendirilmesi ve ayırıcı tanı yapılarak yeterli ve doğru tetkiklerin istenmesi zaman ve maliyet açısından hekim, hasta ve sağlık sistemine önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Armelisasso C, Vaccario ML, Pontecorvi A, Mazza S. Tonic-Clonic Seizures in a Patient with Primary Hypoparathyroidism: A Case Report. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2004; 35(2):97-9. doi:10.1177/155005940403500209.
2. Basile J, Bloch MJ. Overview of Hypertension in Adults [Internet]. Uptodate 2021. Wolters Kluwer [erişim 26 Haziran]. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hypertension-in-adults>.
3. Dislipidemi Olgusuna Bütüncül Yaklaşım. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 7. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2019:21-5.
4. Diyabetin Akut Komplikasyonları. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 14. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:147-62.
5. Ertürk E. Hekimlerin Hipertiroidi Sorularına Yanıtlar. İç: Ertürk E, ed. Tirotoksikoz Kliniği. 1. baskı. Medyay Kitabevi; 2021:29-41.
6. Gifre L, Peris P, Monegal A, et al. Osteomalacia revisited: a report on 28 cases. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):639-45. doi: 10.1007/s10067-010-1587-z.
7. Glisemik Bozukluklarda Tanı, Sınıflama ve Tarama. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 14. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:15-33.
8. Hiperandrojenemili Olguya Yaklaşım; Hirsutizmlili Hasta Yönetimi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. 16. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:159-72.
9. Hiperkalsemi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 15. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:171-82.
10. Hipoparatiroidizm. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 15. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:153-59.
11. Hipotiroidi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2020. Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri); 2020:40-50.

12. Hipofiz Yetmezliği. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hipofiz Hastalıkları Tanı ve Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 15. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:85-98.
13. Inzucci SE, Lupsa B. Clinical Presentation, diagnosis and initial evaluation of diabetes mellitus in adults [İnternet]. Uptodate 2021. Wolters Kluwer [erişim 29 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults>.
14. Kara M. Hipofizit. ACU Sağlık Bil Derg. 2020;11(4):561-6.
15. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
16. Konjenital Adrenal Hiperplazi. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. 16. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2020:87-95.
17. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. Eur J Endocrinol. 2015;173(4):M33-8. doi: 10.1530/EJE-15-0464.
18. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1526-40. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
19. Mutter CM, Smith T, Menze O, Zakharia M, Nguyen H. Diabetes Insipidus: Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Management. Cureus. 2021;13(2):e13523. doi: 10.7759/cureus.13523.
20. Obeziteye Eşlik Eden Hastalıklar. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 8. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2019:27-51.
21. Rosen HN, Drezner MK. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women [İnternet]. Uptodate 2021. Wolters Kluwer [erişim 28 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women>.
22. Ross DS. Clinical presentation and evaluation of goiter in adults [İnternet]. Uptodate 2021. Wolters Kluwer [erişim 28 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-evaluation-of-goiter-in-adults>.
23. Ross DS. Myxedema coma [İnternet]. Uptodate 2021. Wolters Kluwer [erişim 28 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/myxedema-coma>.
24. Sanchez Jimenez JG, De Jesus O. Hypothalamic Dysfunction [İnternet]. StatPearls 2021 [erişim 1 Temmuz 2021]. StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560743/>.
25. Strosberg J. R. Classification, epidemiology, clinical presentation, localization, and staging of pancreatic neuroendocrine neoplasms [İnternet]. Uptodate 2021. Wolters Kluwer [erişim 29 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/search?search=classification-epidemiology-clinical-presentationlocalization-and-staging-of-pancreatic-neuroendocrine-tumors-islet-cell-tumors>.
26. Tanım, Sınıflandırma ve Epidemiyoloji. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 3. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2019:1-9.

27. Tiroid Nodülü. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2020. Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. (Türkiye Klinikleri); 2020:143-54.
28. Uygur MM, Yavuz DG. Diabetes Mellitus Klinik Bulguları ve Tanısı. Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics. 2017;3(3):120-9.
29. Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [erişim 1 Temmuz 2021]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507777/>.

44. BÖLÜM

POLİÜRİSİ OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Ensar Aydemir, Dr. Özen Öz Gül

GİRİŞ

Erişkinlerde 24 saatte >40-50 mL/kg veya 3-3.5 L üzerinde idrar çıkarılması poliüri olarak tanımlanmaktadır. Osmotik diürez ve su diüzezi poliüriden sorumlu iki potansiyel mekanizmadır. Osmotik diürez; glukoz, mannitol, radyokontrast madde, üre, yüksek protein içerikli beslenme (özellikle hastanede yatan hastalarda uygunsuz enteral veya parenteral beslenme ürünleri ile), sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri inhibitörü kullanımı, medüller kistik hastalıklar, akut tübüler nekrozun iyileşme dönemi, üriner obstrüksiyon sonrası dönem veya diüretiklerin kullanımına bağlı olarak gelişebilmektedir.

Su diüzezi ise genellikle antidiüretik hormon (ADH) üretimindeki bir defekt ya da ADH'ya böbrek düzeyinde yetersiz yanıt/yanıtsızlıktan kaynaklanabilmektedir.

ADH (vazopressin) hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerden sentezlenip, nörofizin adı verilen taşıyıcı proteinler aracılığıyla aksonal yolla hipofize ulaştırılır. Osmoregulasyon ve baroregulasyon ADH salınımını negatif geri beslenme ile kontrol eden başlıca mekanizmalardır. Plazma osmolalitesinde %1'den daha düşük artışlar bile hipotalamusun osmoreseptörleri tarafından algılanarak arka hipofizde depolanan ADH salınımını uyarır. Plazma osmolalitesinin 285 ± 5 mOsm/kg civarında tutulması sağlanır. Plazma volümündeki %5-10'luk azalmalar ise baroreseptörler tarafından algılanarak benzer şekilde ADH salınımına neden olabilmektedir.

ADH arka hipofizden salındıktan sonra etkisini damar endotelinde yer alan V1 reseptörlerine ve böbrekteki toplayıcı tübüllerin bazolateral membranında yer alan akuaporin-2 (AQP-2) reseptörlerine bağlanarak gösterir. AQP-2 reseptörlerine bağlanmasından sonra hücresel adenilat siklazın etkisi ile cAMP üretiminde artış meydana gelir. Daha sonra hücre içi cAMP artışı, protein kinaz A'yı (PKA) aktive ederek AQP-2'nin endositik veziküllerinde fosforilasyonunu kolaylaştırır. AQP-2 veziküllerden serbestleşerek hücrenin apikal membran yüzeyine yerleşir. Böbreğin toplayıcı tübüllerinin su geçirgenliği artar. Artan bu su geri emilimi ile plazma osmolalitesi kontrol altına alınmış olur.

Vazopressinin yarı ömrü 10-35 dak. kadar olup başlıca böbrek ve karaciğerde vazopressinazlar tarafından metabolize edilir. Vazopressin salınımı, yüksek plazma osmolalitesi, azalmış plazma hacmi, bulantı, kusma, stres, hipoksi ve egzersizin yanı sıra dopamin, asetilkolin, anjiyotensin II ve histamin tarafından indüklenir. Vazopressin sekresyonu, azalan plazma osmolalitesi, artan plazma hacmi, alkol tüketimi, opioidler ve gama-aminobütirik asit ile inhibe edilir.

DIABETES İNSİPIDUS

Poliüri ve polidipsi ile seyreden su dengesindeki bozuklukla karakterize bir hastalıktır. Herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte, prevalansı yaklaşık 1:25.000'dir. Genetik ve kazanılmış nedenlerden kaynaklanmakta olup çoğunlukla kazanılmış nedenler söz konusudur. Esas olarak erişkinlerde poliüri (>40-50 mL/kg/gün), dilüe idrar (idrar osmolalitesi <300 mOsm/L) ve polidipsi ile karakterizedir. İdrar miktarı 12-20 L/gün seviyelerine kadar ulaşabilmektedir.

ADH'nin sekresyonunda azalma veya yokluğu veya böbrekteki reseptör düzeyinde yaşanan problemler durumunda hipotonik idrar ve poliüri ile karakterize diabetes insipidus (Dİ) tablosu gelişmektedir. ADH sekresyonu ile ilgili yaşanan olumsuz tablo santral Dİ, böbrek düzeyinde yaşanan olumsuzluk nefrojenik Dİ olarak ifade edilmektedir. Primer polidipsi, hipotonik ve poliürik seyreden ancak ADH salınım veya etkisi ile ilişkili bir hasar saptanmayan durumdur. Tedavilerin uygun şekilde yapılabilmesi için ayırıcı tanının iyi bir şekilde yapılması gerekmektedir. Ancak bu patolojik durumları birbirinden ayırt edebilmek her zaman mümkün olmayabilir.

• Santral Dİ

Hipotalamus veya hipofiz bezindeki patolojilere bağlı olarak vazopressin hormon eksikliğinden kaynaklanmaktadır.

– Etiyoloji

○ *Konjenital*

1. Otozomal dominant (AVP-NPII genindeki mutasyonlar)
2. Otozomal resesif (Wolfram-DIDMOAD-sendromu, WFS1 gen mutasyonları, septo-optik displazi, Alstrom sendromu)
3. X'e bağlı resesif (Hartsfield sendromu)
4. İdiyopatik

○ *Kazanılmış*

1. Hipotalamus ya da arka hipofizde travmatik hasar
2. İntrakraniyal veya sellar/suprasellar bölge cerrahisi
3. Künt/penetran kafa travması
4. Vasküler nedenler: İntrakraniyal hemoraji, hipotalamik enfarkt, Sheehan sendromu, anterior kominikan arter (ACA) anevrizması, ACA ligasyonu, hipoksik ensefalopati
5. Neoplaziler: Kraniofaranjiyoma, hipofizer makroadenom, menenjiyom, germinom, beyin metastazları
6. Kronik granülatöz hastalıklar (Langerhans hücreli histiositozis, sarkoidoz, tuberküler granülomlar, nörosarkoidoz)
7. Enfeksiyonlar (menenjit, ensefalit, toksoplazmozis)
8. Otoimmün (lenfositik nörohipofizit, ksantogranülatöz hipofizit)
9. İlaçlar ve toksinler (etanol, yılan zehiri, difenilhidantoin)

• Nefrojenik Dİ

Renal düzeyde ADH'ya yanıt azlığı ya da yanısızlıktan kaynaklanan durumdur. Çocuklarda çoğunlukla konjenital nedenler ön plandayken erişkinlerde sıklıkla hipokalemi ve hiperkalsemi

gibi elektrolit bozuklukları, renal, hematolojik hastalıklar, infiltratif hastalıklar ve ilaçlar gibi edinilmiş nedenler söz konusudur.

– Etiyoloji

○ *Konjenital*

1. V2R'de X'e bağlı resesif mutasyonlar
2. AQP-2'de OR mutasyonlar
3. Bartter sendromu
4. Polihidramniyoz, megalensefali, semptomatik epilepsi (PMSE) sendromu

○ *Kazanılmış*

1. İlaçlar (lityum, sisplatin, vinblastin, metoksifluran, demeklosiklin, amfoterisin B, aminoglukozitler, kolşisin vb.)
2. İnfiltratif hastalıklar (sarkoidoz, amiloidoz, Sjögren sendromu)
3. Metabolik hastalıklar (hiperkalsemi, hipokalemi)
4. Hematolojik hastalıklar (multipl myelom, orak hücreli anemi)
5. Renal hastalıklar (akut ve kronik böbrek hastalıkları, obstrüktif üropati, polikistik böbrek hastalığı, renal enfarkt)

• Gestasyonel Dİ

Oldukça nadir karşılaşılan bir durum olmakla birlikte sıklıkla 3. trimesterde plasental trofoblastlardan eksprese edilen vazopresinaz enziminin etkisine bağlı olarak görülür. Gebelikten 4-6 hafta sonra kendiliğinden düzelir.

• Primer polidipsi

Anormal susama mekanizması veya artmış susama (dipsojenik Dİ) hissi ile ilişkilidir. Dipsojenik Dİ kronik menenjit, sarkoidoz gibi kronik granülomatöz hastalıklar, multipl skleroz, tuberküler menenjit, hipotalamik hasar veya tümörlerle ilişkili olabilir. Bazı hastalarda altta yatan psikiyatrik bozukluklar olabileceği belirtilmekle beraber yapılan çalışmalarda santral Dİ vakalarında da benzer oranlarda psikiyatrik hastalıkların olabileceği gösterilmiştir.

KLİNİK SEMPTOM VE BULGULAR

Hastalar asemptomatik olabileceği gibi ciddi nörolojik bulgulara da sahip olabilirler. Hastalar noktüri, uyku bozukluğu, halsizlik, yorgunluk, postural hipotansiyon, kilo kaybı, ciddi dehidratasyona bağlı bilinç bozuklukları ile kliniğe başvurabilmektedirler.

TANI

İlk basamakta 24 saatlik idrar takibi ile poliüri değerlendirmesi yapılır. Hastanın idrar miktarı 40-50 mL/kg/gün üzerinde veya 3-3.5 L/gün'den fazla ise poliüri olarak tanımlanır. Sonraki aşamada hastanın 24 saatlik idrarında idrar osmolalitesi, kreatinin, Na, K, Cl, üre ve glukoz ölçümleri yapılarak osmol atılımları hesaplanır. İdrar osmolalitesinin <250 mOsm/kg H₂O olması su diürezini göstermektedir. İdrar osmolalitesinin (iOsm) >300 mOsm/kg H₂O olması osmotik diürezi ve/veya idrarın konsantre edilmesini bozan renal medulla kaynaklı bir hasar varlığını düşündürür. Medüller interstisyel hastalığa bağlı idrar konsantrasyon defekti olan

hastalarda poliürinin patofizyolojisinin farklı olması nedeni ile bu hastalar farklı bir kategoride değerlendirilebilmektedir. Bu hastalarda iOsm genellikle >300 mOsm/kg H_2O olması dolayısıyla tedavi yaklaşımında osmol alımının azaltılması ile bu hasta grubunda idrar hacmini azaltılabilmektedir.

Su diürezisi diabetes insipidus veya primer polidipsi nedeni olabilmektedir. İdrar osmolalitesi bakılmadığı durumlarda idrar dansitesi <1010 ise Dİ veya primer polidipsi lehine değerlendirilir.

Sonraki adımda serum sodyum (Na) ve serum osmolalitesi değerlendirilir. Yüksek olması Dİ lehine iken düşük olması primer polidipsi lehinedir. Arada kalınan durumlarda ise su kısıtlama testi veya bazal/uyarılmış copeptin düzeylerine bakılarak ayırıcı tanı yapılmaya çalışılır. Su diürezisi Dİ ve copeptin ölçümlerinin yaygın olarak bulunmaması nedeni ile klinisyenler su kısıtlama testi ve 1-desamino-8-D-AVP (dDAVP) ile yeterli bir osmotik uyarı ile idrar osmolalitesindeki ölçümlere güvenirlere. Serum Na >145 mmol/L olduğunda idrar osmolalitesinin serum osmolalitesinden fazla olması, su diürezinin nedeninin primer polidipsi veya kısmi santral Dİ olduğunu düşündürür. Serum Na >145 mmol/L olduğunda bu yanıt gözlenmezse dDAVP uygulanır. Uygulama sonrası iOsm $>$ sOsm olması halinde bu durum tam santral Dİ olarak değerlendirilir.

İdrar Osm >300 mosm/kg H_2O olması, poliürinin ozmotik diürezden ve/veya medüller interstisyel hastalık nedeni olabileceğini düşündürmektedir. Bu durumları ayırt edebilmek için idrarda osmollerin atılım hızı hesaplanır. Batı diyetinde idrarda osmollerin atılım hızı 0.5 mOsm/dak.'dır. Osmotik diürezisi olanlarda bu oran genellikle >1 mOsm/dak.'dır. Osmotik diürezis mannitol, üre, glukoz gibi organik veya NaCl gibi osmollere bağlı olabilir (Şekil 1).

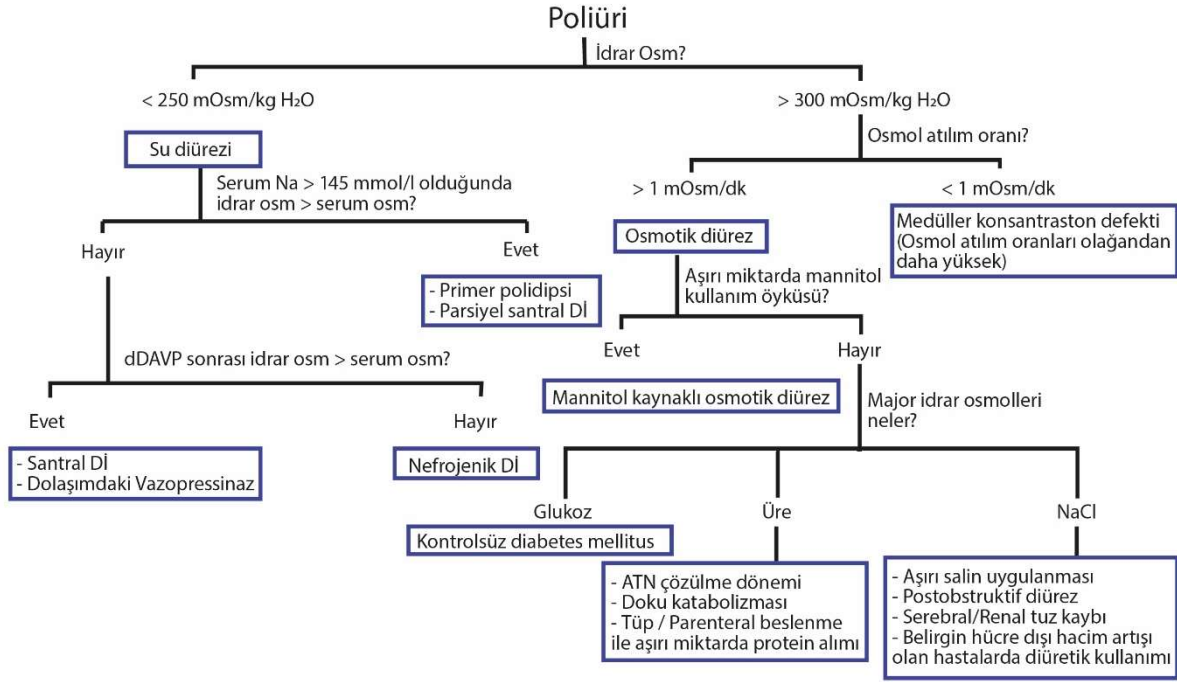
Copeptin ölçümünün mümkün olduğu durumlarda ise bazal ölçümlerde, plazma copeptin düzeyi <2.6 pmol/L olması santral Dİ ve >21.4 pmol/L olması nefrojenik Dİ tanısı koydururken $2.6-21.4$ aralığında neticelenen değerler için hipertonic salin infüzyon testi planlanır.

Hipertonik salin infüzyon testinde hastaya 15 dak. içerisinde %3 NaCl içeren 250 mL hipertonic salin infüzyonu uygulanır ve sonrasında 0.15 mL/g/dk hızında infüzyona devam edilir. Her 30 dakikada bir serum Na ve osmolalite örnekleri kontrol edilir. Serum Na $147-150$ mEq/L üzerinde olması durumunda test sonlandırılır, plazma copeptin düzeyleri ölçülür. 30 dak. içerisinde 30 mL/kg dozunda içme suyu oral yoldan ve 1 sa. içerisinde de 500 mL %5 dekstroz İV olarak uygulanır. Bu uygulamalara serum Na düzeyi normale gelene kadar devam edilir. Serum Na düzeyi normalize olduktan sonra tekrar plazma copeptin düzeyleri için örnek alınır. Plazma copeptin düzeyi <4.9 pmol/L ise santral Dİ ve >4.9 pmol/L ise primer polidipsi olarak değerlendirilir.

• Diğer tanısal değerlendirmeler

Sella MRG'de T1 ağırlıklı kesitlerde arka hipofizde 'bright spot' görülmemesi ve pituiter sapta >3 mm üzeri kalınlaşma olması Dİ desteklemektedir. Bright spot varlığının veziküllerde depolanmış AVP hormonu nedeni olduğu düşünülmektedir. Ancak günümüzde yapılan çalışmalarda Sella MRG'de Dİ'li hastaların yaklaşık $\frac{1}{3}$ 'ünde bright spot mevcut olduğu ve bu durumun hatalı primer polidipsi tanısı konulmasına neden olabileceği bildirilmiştir.

Adrenal yetmezlik tanısı alan hastaların bir kısmında Dİ tablosu adrenal yetmezlik nedeni ile maskelenmiştir. Bu hastalarda glukokortikoid tedavisi başladıktan sonra Dİ aşikar hale gelebilmektedir.



Şekil 1. Poliüri yaklaşımında ayırıcı tanı algoritması.

ATN: akut tübüler nekroz, dDAVP: 1-desamino-8-D-AVP, Dİ: diabetes insipidus.

TEDAVİ

Hastaların önemli bir kısmında susama merkezi normal olarak çalıştığından Na düzeyleri normal veya ılımlı yüksek olmaktadır. Bu nedenle ilk aşamada yeterli ve uygun hidrasyonla sıvı açığı düzeltilmelidir. Sıvı açığı $0.6 \times \text{vücut ağırlığı (kg)} \times ((\text{serum Na}/140)-1)$ ile hesaplanabilmektedir.

Çoğu hastanın susama merkezinde hasar olmadığından oral sıvı replasmanı yeterli olmaktadır. İlaç kullanımına ya da altta yatan diğer nedenlere bağlı gelişen Dİ durumlarında ilaç mümkünse kesilmeli ve altta yatan asıl neden düzeltilmelidir.

İlmlı Dİ'ler yeterli sıvı replasmanı ile düzelebilmekte olup sıvı replasmanına rağmen düzelmeyen ya da hafif olmayan olgularda başlıca demopressin olmak üzere farmakolojik tedaviler düşünülmelidir.

Desmopressin, vazopressinin sentetik analogu olup vazopressinazlara dirençli ve vazopressör etkisi 2.000 kat daha azdır. Bu nedenle vazokonstriksiyon ve hiponatremi gibi yan etkiler daha az görülür. Uygulandıktan 1-2 sa. sonra idrar miktarı azalmaya başlar ve etkisi yaklaşık 6-18 sa. kadar sürebilir. İntranazal, oral ve enjekte edilebilir formları mevcuttur. Demopressin ayrıca gebelik sürecinde de güvenle kullanılabilir.

Tiyazid diüretikler, karbamazepin, indometazin, amilorid gibi ajanlarda başlıca nefrojenik Dİ tedavisinde olmak üzere kullanılabilen diğer farmakolojik ajanlardır.

KAYNAKLAR

1. Bhasin B, Velez JC. Evaluation of polyuria: The roles of solute loading and water diuresis. Am J Kidney Dis. 2016;67(3):507-11. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.021.

2. Bichet G. Clinical manifestations and causes of central diabetes insipidus [Internet]. UpToDate May 2021. Wolters Kluwer [erişim 27 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-causes-of-central-diabetes-insipidus>.
3. Bichet G. Clinical manifestations and causes of nephrogenic diabetes insipidus [Internet]. UpToDate May 2021. Wolters Kluwer [erişim 27 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-causes-of-nephrogenic-diabetes-insipidus>.
4. Bichet G. Evaluation of patients with polyuria [Internet]. UpToDate May 2021. Wolters Kluwer [erişim 27 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-patients-with-polyuria>.
5. Bichet G. Treatment of central diabetes insipidus [Internet]. UpToDate May 2021. Wolters Kluwer [erişim 27 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-central-diabetes-insipidus>.
6. Christ-Crain M. EJE AWARD 2019: New diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(1):R11-R21. doi: 10.1530/EJE-19-0163.
7. Çelik Ö, Kadioğlu P. Arka Hipofiz Hastalıkları. İç: İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, eds. Geçmişten Geleceğe Endokrinoloji. 1. baskı. Ankara: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019: 81-93.
8. Fenske W, Refardt J, Chifu I, et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *N Engl J Med.* 2018;379(5):428-39. doi: 10.1056/NEJMoa1803760.
9. Fenske WK, Schnyder I, Koch G, et al. Release and Decay Kinetics of Copeptin vs AVP in Response to Osmotic Alterations in Healthy Volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):505-13. doi: 10.1210/jc.2017-01891.
10. Hipofiz Çalışma Grubu. Hipofiz Adenomları. İç: İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, eds. Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 15. baskı. Ankara: Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2020:99-107.
11. Lin J, Danker BM. Azotemia and Urinary Abnormalities. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19th ed. New York: McGraw Hill Education; 2015:294-5.
12. Kamel KS, Halperin ML. Use of urine electrolytes and urine osmolality in the clinical diagnosis of fluid, electrolytes, and acid-base disorders. *Kidney Int Rep.* 2021;6(5):1211-4. doi: 10.1016/j.ekir.2021.02.003.

45. BÖLÜM

OBEZ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Coşkun Ateş, Dr. Soner Cander

GİRİŞ

Obezite dünya çapında en yaygın kronik hastalık haline gelmekte ve günümüzde ikinci en önlenebilir ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verileri, obezitenin sadece gelişmiş ülkelerde değil, batılı yaşam tarzını benimsemeleri nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde de küresel yükselişini ortaya koymaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerin %66'sı ya aşırı kilolu ya da obezdir. Ülkemizde 26.500 erişkinin katılımı ile yapılan ve 2013 yılında yayımlanan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP-II) çalışmasında, kadınlarda obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise %35 olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler 1997 yılında yapılan TURDEP-I çalışmasının sonuçları ile karşılaştırıldığında kadınlarda obezitenin %34, erkeklerde ise %107 oranında artmış olduğu görülmektedir. Adrese dayalı nüfus kayıt sisteminin 2009 yılı verilerine göre ise obez nüfus %31.2, fazla kilolu nüfus %37.5 olarak bildirilmiştir. Obezite, kardiyovasküler hastalık (KVH), tip 2 diyabet ve bazı kanserler için bir risk faktörüdür ve ayrıca uyku apnesi ve osteoartrit gibi çok sayıda komorbid durum ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir.

TANIM VE TANI

En çok kullanılan değerlendirme kriteri beden kitle indeksi (BKİ) ölçümüdür. BKİ, vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplanmaktadır. 18 yaş üstü yetişkinlerde BKİ 30 kg/m² üstünde olanlar obez olarak tanımlanmaktadır. Obezitenin diğer bir önemli boyutu da abdominal yağlanmadır. Abdominal yağlanmayı ve dolayısıyla obeziteyi değerlendirmek için kullanılabilir diğer bir ölçüm metodu da bel çevresi ölçümüdür. Bel çevresi ölçümü ile intraabdominal yağlanma miktarı iyi bir korelasyon göstermektedir. Bel/kalça oranı erkeklerde $1 >$, kadınlarda >0.85 olması abdominal obezite olarak kabul edilir. Ayrıca bel çevresi ölçümünün erkeklerde >94 cm, kadınlarda >88 cm olması da abdominal obeziteyi tanımlar.

Tablo 1. Obezite Sınıflaması

Sınıflama	BKİ (kg/m ²)
Düşük kilolu	<18.5
Normal kilolu	18.5-24.9
Preobez (fazla kilolu)	25.0-29.9
1. derece obez	30.0-34.9
2. derece obez	35.0-39.9
3. derece obez (morbid obez)	≥ 40

ETİYOLOJİ

Obezite yaygın olarak enerji harcamasına göre aşırı enerji alımından (diyet alımı) kaynaklansa da, obezitenin etiyojisi oldukça karmaşıktır ve genetik, fizyolojik, çevresel, psikolojik, sosyal, ekonomik faktörlere bağlıdır.

• Fiziksel aktivite azlığı

Obezite gelişiminde fiziksel aktivite azlığı önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca obezitenin kendisi de kişide fiziksel aktivite azlığına neden olmaktadır. 2005 yılında yapılan bir çalışmada Amerikalı yetişkinlerin yarısından azının önerilen fiziksel aktivite seviyelerinde olduğu tespit edilmiştir. Ergenlerde de fiziksel aktivite seviyeleri azalmıştır. Fiziksel aktivitenin azalmasına neden olarak okullarda daha az beden eğitimi yapılması, fazla televizyon izleme, internette gezinme ve video oyunları oynama gibi hareketsiz davranışlara daha fazla zaman harcanması örnek gösterilebilir.

• Beslenme alışkanlıkları

Obezitenin önemli nedenlerinden birisi de günümüzle birlikte beslenme alışkanlıklarındaki değişikliktir. Ayaküstü hızlıca yenen karbonhidrattan zengin, bitkisel liflerden fakir, aşırı yağlı beslenme obezitenin artmasına neden olmaktadır. Yüksek kalorili ve yağlı yiyecekler sadece uygun fiyatlı değil, aynı zamanda kolayca erişilebilir olmuştur. Bu lezzetli yiyecekler, günlük kalori alımının artmasına katkıda bulunur. İşlenmiş gıda maddelerinin (tipik olarak yüksek şeker, yağ ve sodyum içeren) sayısı da hızla artmıştır. Bugün, marketlerdeki ürünlerin çoğu bozulmayan, yüksek oranda işlenmiş ve önceden paketlenmiş gıdalardır. Bu ürünler sadece yetişkinlere değil, çocuklara da yoğun bir şekilde pazarlanmaktadır. Kullanışlı, hazırlaması kolay ve ucuz olan bu yüksek kalorili ürünler, günümüzün yaşam taleplerini karşılamak için mücadele eden milyonlarca aile tarafından sıklıkla tüketilmektedir.

• Genetik ve hormonal faktörler

Genetik faktörlerin etiyojide %25-40'lık bir paya sahip olduğu düşünülmektedir. Obez kişilerin 2/3'ünün anne veya babasının biri veya ikisi de obezdir. Özellikle β -AR, lipoprotein lipaz, apolipoprotein D, Apo B, LDL reseptör, dopamin reseptör D2, insulin gen, TNF, UCP1, UCP2, Acyl carrier protein-1, adenosin deaminaz gen, Ob Gen, IRS-1 genleri obeziteyle ilişkili ve birliktelik gösterdiği bulunmuştur.

– İştahı arttıran moleküller

1. Ghrelin: Ghrelinin iştahı arttırdığı gösterilmiştir. İnsanlarda açlıkta kandaki seviyesinde artış, toklukta ise kandaki seviyesinde düşüş görülür. Ghrelinin yarılanma ömrü 15-20 dak.'dır. Vücutta mide fundusunda ayrıca hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, böbrekler, ince barsak, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, akciğer, plasenta, santral sinir sistemi, gonadlar, hipotalamus, immün sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir.

2. Nöropeptid-Y

3. Adinopektin: Adinopektin salınımı obezitede ve tip 2 diyabette azalır. Yapılan çalışmalarda Adinopektinin insülin direncini azaltabileceği bulunmuştur.

4. Melanosit konsatrate edici hormon

– İştahı azaltan moleküller

1. Leptin: Leptin yağ dokusu tarafından kana verilir. Kandaki miktarı vücuttaki yağ dokusuyla doğru orantılıdır. Leptin reseptörlerindeki direnç veya üretiminde azalma obeziteye neden olmaktadır.
2. Melanosit uyarıcı hormon: Melanosit uyarıcı hormon melanokortin reseptörünü uyarak iştahı baskılar.

• İlaçlar

Kilo alımı, psikotrop ilaçlar, diyabetik tedaviler, antihipertansifler, steroid hormonları ve kontraseptifler, antihistaminikler olmak üzere yaygın olarak kullanılan bazı ilaçlarla ilişkilidir.

Tablo 2. Obeziteyle ilişkili ilaçlar

İlaçlar
İnsülinler, sulfonilüreler, meglitinidler, tiazolidinedionlar, glukokortikoidler, östrojenler, beta blokerler, trisiklik antidepresanlar (amitriptilin), atipik antipsikotikler (kolozapin), serotonin geri alım inhibitörleri, karbamezepin, gabapentin, siklofosamid, metotreksat, 5-florourasil

• Sosyokültürel etmenler

Uyku bozukluğu da vücut ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Bazı araştırmalar, gecelik uyku saatinin BKİ ile negatif ilişkili olduğunu ve az uyumanın açlığı ve iştahı artırdığını göstermiştir. Araştırmalar kilo alımının sigarayı bırakmanın ortak bir sekeli olduğunu gösterdiğinden, sigara kullanımındaki görülen düşüş de obeziteye katkıda bulunan bir faktör olabilir. Ayrıca, sigara içenler tipik olarak sigara içmeyenlerden daha az ağırlığa sahiptir. Bir çalışmada kişinin obez olan bir arkadaşı varsa, bu kişinin obez olma şansının %57 arttığını göstermiştir. Benzer bir fenomen de yetişkin kardeşler ve evli çiftler arasında gözlenmiştir. Yetişkin kardeşler arasında, diğer kardeş obez olduğunda bir kardeşin obez olma olasılığı %40, evli çiftlerde ise eşlerden birinin obez olması durumunda diğer eşin obez olma olasılığı %37 artmıştır.

• Endokrin nedenler

Obezite nedenleri içine endokrin nedenler az bir yere sahip olmasına rağmen tedavi edilebilmeleri nedeniyle önemli bir yere sahiptir. Yapılan hayvan deneylerinde hipotalamusun ventromedial bölgesindeki patolojilerin obeziye neden olduğu gösterilmiştir. Hipotiroidi metabolik aktivitenin azalmasına ve obeziteye yol açmaktadır. Cushing sendromu özellikle santral tip obeziye neden olmaktadır. Hiperinsülinizm yağ dokusundaki etkisiyle iştah artışına ve obeziteye yol açmaktadır.

• Psikolojik etmenler

Anksiyete, emosyonel stres kişilerde iştah artışına ve azalmış fiziksel aktiviteye neden olabilir. Obezite de kişide özgüven azlığına sebep olup depresyonun ortaya çıkışına katkıda bulunabilir.

• Yaş

Obezite prevalansı yaşla birlikte artar.

Tablo 3. Obezitenin nedenleri

Endokrin nedenler	Diyete bağlı obezite	İyatrojenik nedenler
- Cushing sendromu - Hipotalamik sendrom - İnsülinoma - Polikistik over sendromu - Hipogonadizm - Growth hormon yetmezliği - Hipotiroidizm - Psödohipoparatiroidizm	- İlerleyici hiperfajik obezite - Sık yemek yeme - Yağ içeriği yüksek yemekler - Aşırı yemek yeme - Bebeklik döneminde yeme bozukluğu	- İlaçlar ve hormon tedavileri (antidepresanlar, glukokortikoidler vb.) - Hipotalamus cerrahisi
Psikolojik faktörler	Sosyokültürel etmenler	Diğer
- Emosyonel stres - Anksiyeteye bağlı aşırı yeme - Erken yaşta anne-baba kaybı - Gece yeme sendromu - Binge eating (aşırı yeme epizotları)	- Etnik durum - Sosyoekonomik faktörler	- Sedanter yaşam - Genetik nedenler - Yaşlılık

OBEZ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

• Anamnez

Fazla kilolu veya abdominal obezitesi olan hastalarda değerlendirme, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmesini içerir. Obezite gelişimine birçok faktör katkıda bulunur. Bununla birlikte, çoğu obezite vakası, hareketsiz bir yaşam tarzı ve artan kalori alımı gibi davranışlarla ilgilidir. Obezitenin sekonder nedenleri nadir olmakla birlikte, bunlar dikkate alınmalı ve ekarte edilmelidir. Etiyolojiyi belirlemek ve gelecekteki yönetim stratejilerini planlamak için tıbbi geçmişi, kilo alımının başladığı yaş, kilo alımıyla ilişkili olaylar, önceki kilo verme girişimleri, diyet düzenindeki değişiklikler, egzersiz öyküsü, mevcut ve geçmişte kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol içme öyküsü, uyku düzeni ve hipogonadizm yönünden sorgulanmalıdır.

• Fizik muayene

İlk olarak boy ve kilo ölçülerek BKİ hesaplanmalıdır. BKİ kilonun boyun metrakare cinsine bölünmesiyle hesaplanır. Hastanın obezite sınıflamasında hangi kategoriye girdiği bulunmalıdır. Abdominal obeziteyi değerlendirmek için aşırı kilolu veya obezitesi olan hastalarda bel çevresinin ölçülmesi önerilir. Bel çevresi crista illiaca hizasında ölçülmelidir. Artmış bel çevresi erkeklerde >102 cm ve kadınlarda >88 cm olarak kabul edilir ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. BKİ ≥ 35 kg/m² olan hastalarda bel çevresi ölçümü gereksizdir, çünkü bu BKİ'ye sahip hemen hemen tüm bireylerin aynı zamanda anormal bel çevresi vardır. Bel çevresi, abdominal obezitenin bir ölçümüdür ve BKİ tarafından açıklanmayan bağımsız risk bilgisi sağlar. Abdominal obezitesi (aynı zamanda santral obezite, visseral, android veya erkek tipi obezite olarak da adlandırılır) olan hastalar kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, nonalkolik steatohepatit yönünden yüksek risk altındadırlar ve mortaliteleri artmıştır. Obeziteye neden olan hastalıklar olabildiği gibi obezitenin neden olduğu birçok hastalık vardır. Hipertansiyon da bunun örneklerinden bir tanesidir ve her hastanın her vizitte tansiyonu muhakkak ölçülmelidir. Boyun çevresi de ölçülmelidir; çünkü erkeklerde >43 cm, kadınlarda >41 cm olması obstrüktif uyku apne sendromu görülme sıklığını

arttırır. Obeziteye neden olabilecek tüm hastalıklara ait bulgular değerlendirilmelidir. Stria, proksimal kas güçsüzlüğü, pletora, kolay morarma, aydede yüz bize cushing sendromunu düşündürmelidir. Hirsutizm, adet düzensizliği polikistik over sendromunu düşündürürken, kabızlık, üşüme, saç dökülmesi hipotiroidizmi düşündürür. Hipoglisemi tarifleyen (özellikle açlık hipoglisemisi) hastada insülinoma akla gelmelidir. Koltuk altına ve boyun bölgesine akantozis nigrikans açısından bakılmalıdır. Akantozis nigrikans insülin direncinin göstergesidir.

• Laboratuvar

Açlık glukozu, HbA1c, tiroid stimulan hormon (TSH), karaciğer enzimleri, açlık lipidleri, renal fonksiyon testleri, ürik asit ölçümü tam kan sayımı ve idrar analizi bakılmalıdır. Sekonder hastalık düşünülüyorsa ona yönelik ek testler yapılmalıdır.

Tablo 4. Laboratuvar ek değerlendirme

Hastalık	Testler
Cushing sendromu	- Deksametazon süpresyon testi
Polikistik over sendromu	- Testosteron, dehidroepiandrestenedion sülfat
Diabetes mellitus	- Oral glukoz tolerans testi
Erkek hipogonadizmi	- Luteinizan hormon, testosteron
Kadın hipogonadizmi	- Folikül stimulan hormon, estradiol
Obstrüktif uyku apne sendromu	- Polisomnografi
Kardiyovasküler riski bulunan hastalar	- Elektrokardiyogram

KOMORBİD HASTALIKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Obezite, metabolik sendromun ana nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Abdominal obezitede bir standart sapma artışı metabolik sendrom (MS) riskini 8 kat artırır. MS sıklıkla insülin direnci ile birlikte bulunur ve hem tip 2 diyabet hem de kardiyovasküler hastalık riskini artırır.

Obezite solunum, kardiyovasküler, endokrin, sindirim, idrar ve sinir sistemlerini ve cildi etkileyen birçok hastalığa neden olur. Başlıca koroner arter hastalığı, serebrovasküler kazalar, akut kalp krizleri, karaciğer yağlanması, siroz, dislipidemi, insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus (DM), meme, prostat ve endometrium kanserleri ve fizyolojik sorunlara neden olur.

Framingham kalp çalışması dahil tüm çalışmalarda obezitenin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Asia-Pacific Cohort Collaboration çalışmasında beden kitle indeksindeki 1 birimlik artışın inmede %8, iskemik kalp hastalığında %9 artışa neden olduğu gösterilmiştir. Kiloda her 5-8 kg'lık artış miyokard enfarktüsü (MI) ve koroner arter hastalığında ölüm riskini %25 artırmaktadır.

Hipertansiyon (HT) riski, ortalama kilolu kişilere göre obezlerde 3 kat, morbid obezlerde 6 kat artmaktadır. Çalışmalar, hipertansiyon hastalarının %85'inden fazlasının aşırı kilolu veya obez olduğunu göstermektedir.

MS, abdominal obezite, glukoz intoleransı veya DM, dislipidemi, HT ve koroner arter hastalıkları gibi sistemik bozukluklarla birlikte görülen insülin direnci ile başlayan bir hastalıktır. MS, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür. MS hastalarında koroner arter hastalığı riski 3 kat artmaktadır. MS hastalarında kardiyak mortalite riski %12 iken, MS olmayanlarda bu oran %2.2'dir.

Obezitede OSAS sıklığı topluma göre daha yüksektir ve dikkat edilmezse gözden kaçabilir. Genellikle horlama, sıklıkla horlamaları kesintiye uğratan ve derin bir iç çekme ile sonlanan apne atakları vardır.

Hastalar nefes alamama veya boğulma hissi ile uykudan uyanma tanımlarlar. Sabah dinlenmeden uyanır, uyandıklarında baş ağrısı, boğaz kuruluğu veya boğaz ağrısı yaşarlar.

SONUÇ

Obezite toplumda giderek artan global bir sağlık sorunudur. Birçok komorbiditeye ve mortalitede artışa neden olur. Obeziteyi tedavi etmek kadar önlemek de önemlidir. Obezite multifaktöriyel birçok nedene bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Forse RA, Betancourt-Garcia MM, Kisse MC. Epidemiology and discrimination in obesity. In: The ASMBS textbook of bariatric surgery. Springer; 2020:3-14.
2. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity Hypertension: Role of leptin and sympathetic nervous system. Am J Hypertens. 2001;14:103-15.
3. Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet. 2005;366(9492):1197-209.
4. Nimptsch K, Konigorski S, Pischona T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine Metabolism 2019;92:61-70. doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.006.
5. Obez hastanın değerlendirilmesi Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. 8. baskı. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.; 2019;53-61.
6. Perreault L, Sunyer X, Kunins L. Obesity in adults: Prevalence, screening, and evaluation [İnternet]. UpToDate 2021. Wolters Kluwer [erişim 20 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-prevalence-screening-and-evaluation>.
7. Satman İ, Şengül AM, Uygur S, et al; The TURDEP Group. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25:1551-6.
8. Tam AA, Çakır B. Birinci basamakta obeziteye yaklaşım Ankara Medical Journal. 2012; 12(1):37-41.
9. Wright SM, Aronne LJ. Causes of Obesity Abdom Imaging. 2012;37:730-2. doi: 10.1007/s00261-012-9862-x.

GASTROENTEROLOJİ

46. BÖLÜM

KARIN AĞRILI HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Selcan Cesur, Dr. Selim Giray Nak

GİRİŞ

Karın ağrısı; birinci basamak hekimlerinin en sık karşılaştığı semptom olup, acil servis ve poliklinik başvurularında da sıklıkla karşılaşılan semptomlardan biridir. Organik bir patolojiye bağlı olmayan fonksiyonel hastalıklardan; hayatı tehdit edici, ciddi hastalıklara kadar birçok durumun belirtisi olabilir. Bu yüzden önemli bir değerlendirme gerektirir. Kişilik, kültürel faktörler, geçmiş deneyimler gibi psikososyal faktörler tarafından da etkilenen subjektif bir semptomdur. Bu nedenle tanı koymak güçleşir, tecrübe ve deneyim ister. Ayrıntılı anamnez alma ve iyi bir fizik muayene tanı koymada önemli rol oynar.

KARIN AĞRILARI

Karın ağrıları 3 tiptir:

1. Visseral ağrı
2. Somatoparietal ağrı
3. Yansıyan ağrı

• Visseral ağrı

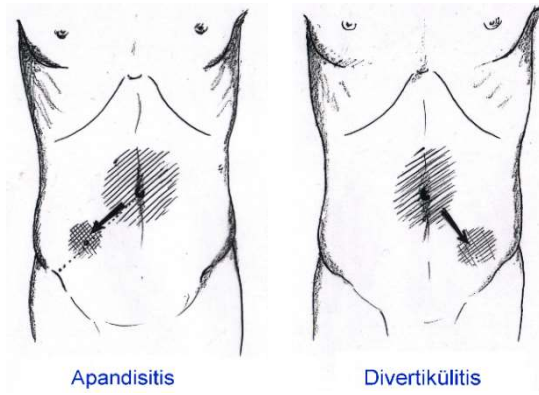
Lümenli (içi boş) karın içi organların uyarımı visseral peritondaki gerilmeye, kasılmaya ve iskemiye duyarlı splanknik aferent lifler tarafından gerçekleştirilir. Bu otonom sinir uçları spinal korda farklı düzeylerden girerler ve pek çok organı innerve ederler, dağınık yerleşimlidirler. Bu nedenle visseral ağrı iyi lokalize edilemez. Genelde orta hatta olmak üzere üst ve alt abdomen hattında yaygın, belirsiz bir alanda sürekli, kemirici, künt ağrı şeklinde hissedilir. İnce bağırsak, uterus ve üreterin kısmi veya tam obstrüksiyonunda kolik ağrı şeklinde de görülebilir. Visseral ağrıya genellikle bulantı, kusma, taşikardi gibi diğer otonomik belirtiler de eşlik edebilir.

• Somatoparietal ağrı

Abdominal kavitenin distansiyonu ve gerilimi, enfeksiyonun ya da sekresyonların parietal peritonu direkt iritasyonu ile parietal peritonun ağrı lifleri uyarılır. Parietal periton spinal kordun T6'dan L1'e uzanan somatik dallarından köken alan sinir ağrı ile unilateral olarak innerve edilir. Bu nedenle parietal ağrı daha keskin, daha şiddetli, iyi lokalize edilebilir şekilde hissedilir. Derin inspiryum, öksürük, hareket etme parietal peritonun uyarılmasına ve ağrının artmasına neden olduğundan hasta hareketsiz kalmaya çalışır, hareketlerini kısıtlar.

• Yansıyan ağrı

İç organlardan kaynaklanan fakat hastalıklı organdan uzaktaki aynı nöral segmentten innerve olan diğer bölgelerde hissedilen ağrıya ise yansıyan ağrı denir. Yanma, acı, hassasiyet olarak algılanır. İyi lokalize edilir. Deride (hiperestezi) veya derin dokularda hissedilebilir (örneğin; safra kesesi patolojilerinde ağrının sağ omuz, skapula ve sırta; diyafragma iritasyonunda ağrının omuza; perforate duodenal ülser ağrısının sağ omuza; pankreatit ağrısının ise bele yayılması vb.). Visseral, somatoparietal ve yansıyan ağrının kombinasyonları tanıda zorluklara neden olabilir. Visseral ağrının zaman içinde somatoparietal ağrıya progresyonu gözlenebilir (Şekil 1). Örneğin, duodenum perforasyonunda başlangıçta ağrı epigastriumda iken peritonit gelişimi ile yaygın karın ağrısı gelişir. Appendisitte başlangıçta ağrı göbek çevresinde iken zamanla parietal periton tutulunca parietal ağrı gelişir ve ağrı karında sağ alt kadranda lokalize olur, divertikülitte aynı lokalizasyon sol alt kadranda olur.



Şekil 1. Visseral ağrının zaman içinde somatoparietal ağrıya progresyonu.

ANAMNEZ

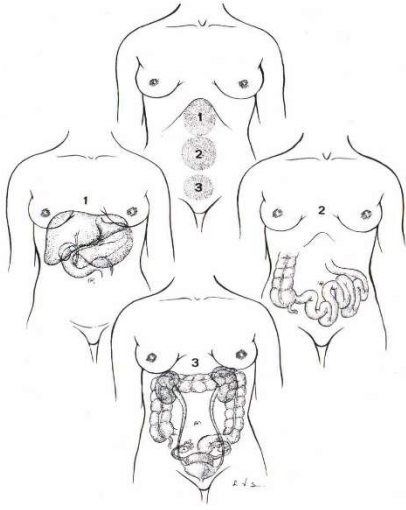
İyi bir anamnez alma her tanıda olduğu gibi karın ağrılı hastaya yaklaşımda da en önemli adımlardan biridir. Hikâyede ağrının lokalizasyonu, süresi, karakteri, şiddeti, dağılımı, zaman içerisindeki seyri, arttıran ve azaltan faktörlerin varlığı, eşlik eden semptomlar, ailesel ve sosyal hikâye detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır.

Ağrının karakteri semptomların visseral ya da parietal uyarı kaynaklı olup olmadığı hakkında bilgi verir. Örneğin, peritonitli hastalar öksürme ya da hareket etme gibi durumlarda parietal peritonun gerilmesine bağlı ağrının şiddetlendiğini tariflerken aksine visseral ağrısı olan hastalar ise bağırsak hareketliliğini sağlayarak, semptomlarını rahatlatılabilmek için genelde hareketli ve huzursuzdurlar. Ağrının karakteri hastalıklara göre de farklılık gösterebilir. Duodenal ülser hastalığında hafif-orta şiddette yanıcı, kemirici, künt bir ağrı hissedilir. Dissekan anevrizmadan kaynaklanan ağrı, çok şiddetli, yırtıcı karakterdedir. Bağırsak tıkanmasından kaynaklanan ağrı şiddetli kasılma; piyelonefritte acıma, biliyer ve renal koliklerde kramp şeklinde sıkıştırıcı olarak tanımlanır.

Ağrının üst, orta veya alt karındaki lokalizasyonu kaba da olsa tanı için yardımcıdır (Şekil 2).

1. Foregut (ön barsak) kökenli visseral ağrılar (özofagus, mide, proksimal duodenum, safra kesesi, karaciğer, pankreas) genellikle epigastriumda hissedilir.
2. Midgut (orta barsak) kökenli ağrılar (ince bağırsak, appendiks, çıkan kolon, proksimal transvers kolon) periumblikal bölgede lokalize olurlar.

3. Hindgut (distal barsak) kökenli ağrılar (distal transvers kolon, sol kolon, rektum, uterus) ise genellikle umblikus-simfizis pubis arasında orta hatta lokalizedirler.



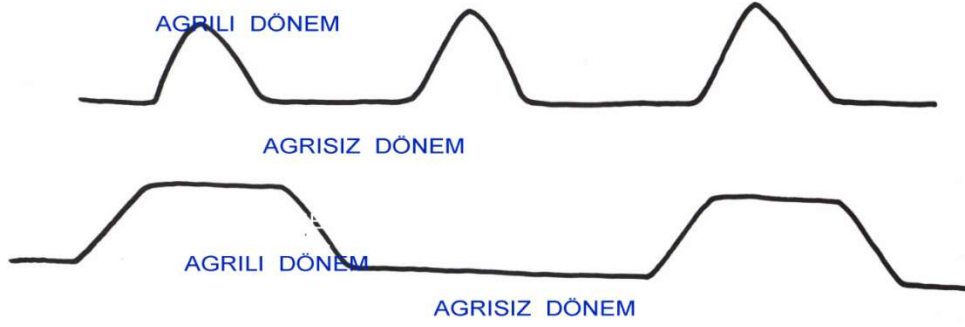
Şekil 2. Visseral ağrının lokalizasyonu.

Ağrıya eşlik eden bulgular; iştahsızlık, bulantı, kusma, distansiyon, diyare, konstipasyon gibi genellikle nonspesifik olmakla birlikte, tanı koymada yardımcı olabilmektedirler. Gastrik ve ince bağırsak obstrüksiyonu, akut gastroenterit, pankreatit ve biliyer hastalıklarda bulantı, kusma sık eşlik eden bir bulgu olmakla birlikte; tipik olarak cerrahi vakalarda ağrı kusmadan önce başlarken, gastroenterit gibi vakalarda bunun tersi saptanır. Belirgin ishalin eşlik ettiği karın ağrıları aklımıza inflamatuvar bağırsak hastalıkları, gastroenterit gibi durumları getirir. Sarılığın eşlik ettiği akut karın ağrısı çoğunlukla safra yolu tıkanıklığı ile giden durumları (koledokolitiazis, kolanjiyokarsinom, pankreas karsinomları vb.), akut hepatit, hepatik maligniteler, komplike akut kolesistit, kolanjit gibi tanıları düşündürür. Kabızlık tek başına acil bir durum arz etmese de gaz gaita çıkışının olmaması paralitik ileus tablosu lehinedir. Üst karın ağrısı ile birlikte hematemez varlığı peptik ülser hastalığını, Mallory-Weiss yırtıklarını akla getirmelidir. Sistit, üreter taşı gibi durumlar aşikar hematüri yapabilirken, siklik ağrılarda jinekolojik kökenli tanıları da düşünmek gerekir. Kilo kaybı malignite ve malabsorbsiyonda; ateş intraabdominal apse, lenfoma, otoimmün hastalıklarda; perianal lezyonlar Crohn hastalığında saptanabilir. Tüm bu eşlik eden bulgular titizlikle sorgulanmalıdır.

Diğer sistem bulguları ve geçmiş medikal hikaye de karın ağrısı ile birlikte prezente olabilecek ekstraabdominal ve sistemik tanıları atlamamak adına sorgulanmalıdır. Akut koroner sendrom, pnömoni, plevral efüzyon, ampiyem, diyabetik ketoasidoz, hiperkalsemi, ailevi akdeniz ateşi, akut intermitten porfiriya, narkotik yoksunluğu, kurşun ve arsenik zehirlenmeleri gibi durumlar da karın ağrısına neden olabilmektedir. Yine geçmiş hikayede benzer klinik tabloların olması rekürren bir problemi ya da yakın zamanlı ilaç kullanımı ilaç yan etkisini düşündürülebilir. Orak hücreli anemi, ailevi Akdeniz ateşi (FMF) gibi kalıtsal hastalıklarda ailesel hikaye sorgulaması önemlidir. Ağrının süresini değerlendirmek de önem arz eder. Saniyeler ve dakikalar içinde, ani başlayan şiddetli karın ağrıları özofagus rüptürü, peptik ülser ya da organ rüptürü, akut mezenter iskemisi gibi batın içi çok önemli cerrahi tedavi gerektiren bir problem olduğu anlamına gelebilir. İçi boş organların obstrüksiyonu ve organ iskemileri ise 1-2 sa. gibi bir sürede gelişen ağrı ile karşımıza çıkabilir. Dispepsi, gastroenterit, hepatit, üriner ve

jinekolojik enfeksiyonlar gibi daha yavaş gelişen ağrılar, cerrahi tedaviden ziyade medikal tedavi gerektiren durumlardır. Bunun yanı sıra kolesistit, apandisit, batın içi apse gibi yavaş seyirli ancak cerrahi tedavi gerektirebilecek durumlar da gözden kaçırılmamalıdır.

İntestinal obstrüksiyon, safra yollarına bağlı hastalıklar, üreter ve mesane hastalıklarında karşılaşılabileceğimiz kolik tipi ağrılarda ise ağrının kreşendo tarzında artıp, dekresendo tarzında azalması, ağrı aralarında hastanın ağrısız döneminin olması söz konusudur (Şekil 3).



Şekil 3. Kolik tipi ağrılarının seyri

Bir diğer ağrı özelliği ise; özellikle peptik ülser hastalığında karakteristik olarak karşımıza çıkan ağrının ritmisite (karın ağrısının günün saatleri ile ilişkili olması) ve periyodisitedir (ağrının periyodik olarak ortaya çıkıp, kaybolması). Ritmisiteye örnek olarak gastrik peptik ülserde görülen, yemekten ½ ila 1 sa. sonra oluşan periyodik epigastrik ağrı, duodenal peptik ülseri olan hastada ağrının yemekten 2-3 sa. sonra ya da gece olması verilebilir.

Ağrıyı arttıran ve azaltan faktörler de tanıya gidişte yol gösterebilirler. Yemek yemekle karın ağrısının azalması peptik ülseri (özellikle duodenal ülser) işaret ederken, yemekle ağrının artması kronik mezenter iskemi veya pankreatiti düşündürür. Yağlı gıdalar ile artan ağrı safra taşı hastalığında karşımıza çıkarken; ağrının emosyonel bozukluklar ve stresle ortaya çıkışı, defekasyon ile ağrının rahatlaması irritabl bağırsak hastalıklarında görülür. Pozisyon değişimi de ağrı üzerinde etkili olabilir. Öksürme ve hareketle ağrının artması peritonit tablolarında; sırt üstü yatmakla artan öne eğilmekle azalan ağrı pankreatit veya pankreas karsinomunda saptanabilir.

Ağrının şiddetini ölçmek güçtür, hastanın ağrı algısı kişiliğine, geçmiş deneyimlerine, kültürel özelliklerine göre farklılık gösterebilir. Ağrının şiddeti ile ağrıya yol açan patolojinin önemi arasında zayıf bir ilgi vardır. Örneğin; bir perforasyon yoğun bir ağrıya neden olabilir; safra veya böbrekteki bir taş da yoğun ağrıya neden olur.

Ağrının akut olması değerlendirme de daha anlamlıdır. Karın ağrıları devam etme süresine göre 3'e ayrılır. Akut karın ağrıları ani başlayıp, bir kaç güne kadar devam edebilen ağrılardır. Subakut karın ağrıları haftalar ya da aylarca sürebilir, eğer bir ağrı 6 aydan uzun sürer ise kronik ağrıdan bahsetmek gerekir.

Akut karın ağrılarını değerlendirirken akut cerrahi karın ağrıları ve akut medikal karın ağrısı nedenlerini ayırmak önemlidir. Bağırsak obstrüksiyonu, perforasyon, rüptür, vasküler nedenler, torsiyon, künt karın travmaları ve bazı iltihabi nedenler cerrahi tedavi gerektirirken; akut pankreatit, akut hepatit, staz karaciğeri, akut rejijonal enterit, mezenter lenfadenit gibi batın içi nedenler ya da perikardit, peritonit, plörezi gibi toraks kökenli karın ağrıları ve porfiriya, orak

hücreli anemi, kurşun zehirlenmesi, diyabetik ketoasidoz, ailevi akdeniz ateşi (FMF) gibi sistemik hastalıklara bağlı karın ağrıları medikal tedavi gerektirir.

Kronik karın ağrıları en az 6 aydır devam eden ağrılardır, tanı koymak güç olabilir, genellikle tanı için detaylı araştırma gerektirirler. Kronik karın ağrıları ağrılı ve ağrısız dönemleri içeren intermittent ağrılar olabileceği gibi, sürekli devam eden ağrılar da olabilirler. Kronik paroksizmal karın ağrısı nedenleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Kronik paroksizmal (intermittent) karın ağrısı nedenleri

Mekanik	- İntermittan intestinal obstrüksiyon (herni, intussusepsiyon, adezyonlar, volvulus), safra taşları, ampüller stenoz
İnflamatuvar	- İnflamatuvar bağırsak hastalığı, endometritis, kronik rekürren pankreatit, ailevi Akdeniz ateşi
Nörolojik ve metabolik	- Akut intermittan porfiriya, diyabetik radikülopati, sinir köklerinin basısı, üremi, diyabetik ketoasidoz, esansiyel hiperlipemi (Tip I, V), kurşun zehirlenmesi, tabes dorsalisin mide krizleri, hiperparatiroidizm
Diğer	- İrritabl barsak sendromu, nonülser dispepsi, kronik mezenterik iskemi, parazitöz, hemolitik krizler (orak hücreli anemi), endometriozis

Tablo 2. Kronik karın ağrısı nedenleri

Organik nedenler	<ul style="list-style-type: none">• Peptik ülser (gastrik ve duodenal)• Zollinger Elison• Sistemik mastositozis• Amiloidozis• Safra taşı• Laktoz intoleransı• Endometriozis• Abdominal adezyonlar• İntestinal obstrüksiyon (parsiyel)• Gastroparezi• İnflamatuvar nedenler: kronik pankreatit, Çölyak hastalığı, eosinofilik gastroenterit, inflamatuvar barsak hastalığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, pelvik inflamatuvar hastalık, fibrozing mesenteritis (mesenteric panniculitis)• Vasküler: kronik mezenterik iskemi, Çölyak arter sendromu, süperior mezenterik arter sendromu• Parazitözler: helmintler, giardiazis• Hematolojik: orak hücreli anemi• Metabolik hastalıklar: diyabetik ketoasidoz, diyabetik nöropati, hiperparatiroidi, hiperkalsemi, hipokalemi, hipofosfatemi, Addison hastalığı, üremi, hipertiroidi, porfiriya, FMF, herediter anjiyonötik ödem• Konnektif doku hastalıkları ve vaskülitler: SLE, PAN• Diğer: abdominal migren, temporal lob epilepsisi, radiküler ağrılar, narkotik barsak sendromu, kurşun zehirlenmesi, tabes dorsalis
Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar	<ul style="list-style-type: none">• İrritabl barsak sendromu• Fonksiyonel dispepsi• Fonksiyonel abdominal ağrı sendromu• Levator ani sendromu• Fonksiyonel biliyer ağrı: safra kesesi disfonksiyonu, sfinkter oddi disfonksiyonu
Nöromusküler/karın duvarından kaynaklanan ağrılar (kronik karın duvarı ağrısı sendromu)	<ul style="list-style-type: none">• Kronik karın duvarı ağrısı sendromu• "Slipping rib" sendromu• Miyofasyal ağrı sendromu• Torasik sinir radikülopatisi

Kronik (sürekli, devamlı) karın ağrısının nedenleri; malignite (primer veya metastatik), apseler, kronik pankreatit, psikiyatrik (depresyon, somatoform bozukluk) ve fonksiyonel (kronik

intraktabl karın ağrısı) olabilir. Kronik karın ağrıları benign ya da malign bir organik nedene bağlı olabileceği gibi sıklıkla görülen altta yatan hiçbir organik patolojinin olmadığı fonksiyonel gastrointestinal bozukluklara da bağlı olabilir (Tablo 2). Tüm bu detaylı yaklaşımlar ve sorgulamaları etkin bir fizik muayene, doğru laboratuvar ve radyolojik tetkiklerle birlikte değerlendirdiğimizde, doğru tanıya gitmek zor olmayacaktır. Fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik yöntemler ve detaylı tanımlar, ilgili bölümlerde detaylı anlatılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Araz F, Özer B. Gastrointestinal sistem hastalıklarına yaklaşım. In: Mcquaid K, ed. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Elsevier; 2015.
2. Millham FH. Acute abdominal pain. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management. 11th ed. Elsevier; 2021:144-57.
3. Yarze JC, Friedman LS. Chronic abdominal pain. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management. 11th ed. Elsevier; 2021:158-67.

47. BÖLÜM

İKTERLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Fatih Eren, Dr. Selim Gürel

GİRİŞ

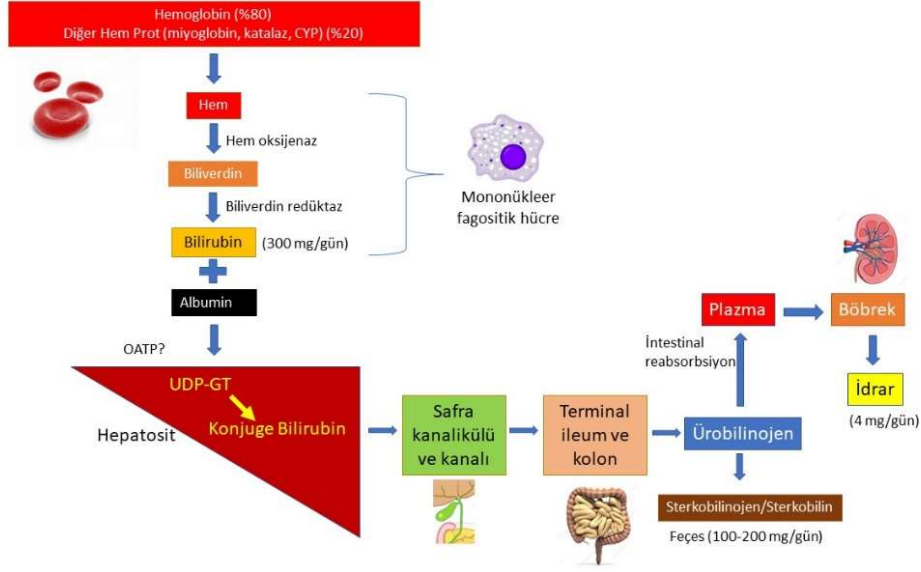
Sarılık (ikter); cilt, sklera ve mukozaların sarı-turuncu renkteki bilirubin pigmenti ile boyanması sonucu oluşan renk değişikliğidir (Resim 1). Bilirubinün büyük kısmı parçalanmış eritrositler içindeki hem halkasının metabolizması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Serum bilirubini normalde 0.3-1.2 mg/dL arasında olup klinik olarak ikter serum bilirubin düzeyi 3 mg/dL üzerine çıktığı zaman fark edilir. Sarılık genellikle aşırı bilirubin üretimi, bozulmuş konjügasyon, biliyer obstrüksiyon ve karaciğer inflamasyonu gibi çeşitli durumlar ile ilişkili olabilir. Genellikle altta yatan önemli bir hastalığın varlığını gösterir. Konjüğe (direkt) ya da konjüğe olmayan (indirekt) bilirubin artışına bağlı olabilir. Öykü ve fizik muayene tanıda oldukça önemlidir. Başlangıçta istenecek laboratuvar testleri arasında direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri, tam kan sayımı, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), γ -glutamil transferaz (GGT), protrombin zamanı/INR, albümin ve total protein yer almalıdır. Ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) intrahepatik ve ekstrahepatik kolestaz ayırımında ve parenkimal hastalık tanısında yardımcıdır. USG hızlı, ucuz ve noninvazif olması nedeniyle öncelikli olarak tercih edilmelidir. Kanser taraması, safra yollarının görüntülenmesi, otoantikolar ve karaciğer biyopsisi şeklinde tanısal araştırma genişletilebilir.



Resim 1. Cilt ve sklerada sarı renk değişimi.

Bilirubin Metabolizması

Bilirubin hidrofobik ve potansiyel olarak toksik bir bileşiktir. Bilirubin metabolizması prehepatik, intrahepatik ve posthepatik olmak üzere 3 fazdan oluşur. Herhangi bir aşamadaki bozukluk sarılığa neden olabilir (Şekil 1).



Şekil 1. Bilirubin metabolizması.

• Prehepatik faz

İnsan vücudu, hem metabolizmasından günde yaklaşık 4 mg/kg bilirubin üretir. Bilirubinün yaklaşık %80'i eritrositlerin hem katabolizmasından gelir. Temel olarak karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki retikuloendotelial hücrelerde oluşur. Kalan %20'si ise inefektif eritropoez, kas miyoglobini ile katalaz ve sitokrom oksidaz (CYP) gibi hem proteinlerinin parçalanmasından kaynaklanır. Hem ilk olarak endoplazmik retikulumda hem oksijenaz ile biliverdine, biliverdin sitozolik biliverdin redüktaz ile bilirubine dönüşür. Bilirubin plazmada konjügasyon ve atılım için albümine bağlı olarak karaciğere taşınır.

• İntrahepatik faz

Bilirubin hepatositlerde suda çözünebilir konjüge hale getirilir ve takibinde safra içinde sekrete olur. Hepatosit içine sinüzoidal (bazolateral) membrandan taşıyıcı protein aracılığı ile alınır. Bu basamak bromsulfoftalein (BSP) ve indosiyanın ile inhibe olur. Sitozolik bağlayıcı proteinler ile endoplazmik retikuluma taşınır ve burada UDP-glukroniltransferaz ile konjüge bilirubine dönüştürülür. Bu şekilde hidrofobik bilirubin, suda çözünebilir konjüge bilirubin haline gelir. Konjüge bilirubin, kanaliküler (apikal) membrandan ATP-bağımlı pompa aracılığı ile safra kanalikülüne aktarılır. Bilirubin glukronidlerinin küçük bir kısmı sinüzoidal membrandan plazmaya sekrete olur ve konjüge halde idrar ile atılır. Uzun süreli kolestaz durumlarında konjüge bilirubinün plazmada artan kısmı albümin ile kovalent olarak bağlı hale gelir ve idrar ile atılamaz (delta bilirubin). Standart ölçüm teknikleri ile konjüge bilirubin ölçülebilir iken albümine kovalent bağlı kısmı (delta bilirubin) ayırt edilemez. Kolestaz düzeldiği halde, idrar bilirubini normal olan ve direkt hiperbilirubinemisi devam eden hastada delta bilirubin varlığı aklı gelmelidir.

• Posthepatik faz

Bilirubin diglukronidlerinin bir kısmı sistik kanal aracılığı ile safra kesesine depolanırken bir kısmı da ampulla vateri aracılığı ile duodenuma geçer. Konjüge bilirubin terminal ileum ve kolonda bakteriyel enzimler aracılığı ile dekonjüge edilir ve ürobilinojene dönüştürülür.

Ürobilinojenin %20'si barsaktan geri emilir ve büyük kısmı böbreklerden idrar yolu ile atılır. Küçük bir kısmı ise tekrar safraya sekrete olur. Kalan %80'i ise feçeste sterkobilinojen/sterkobiline (100-200 mg/gün) dönüştürülerek atılır.

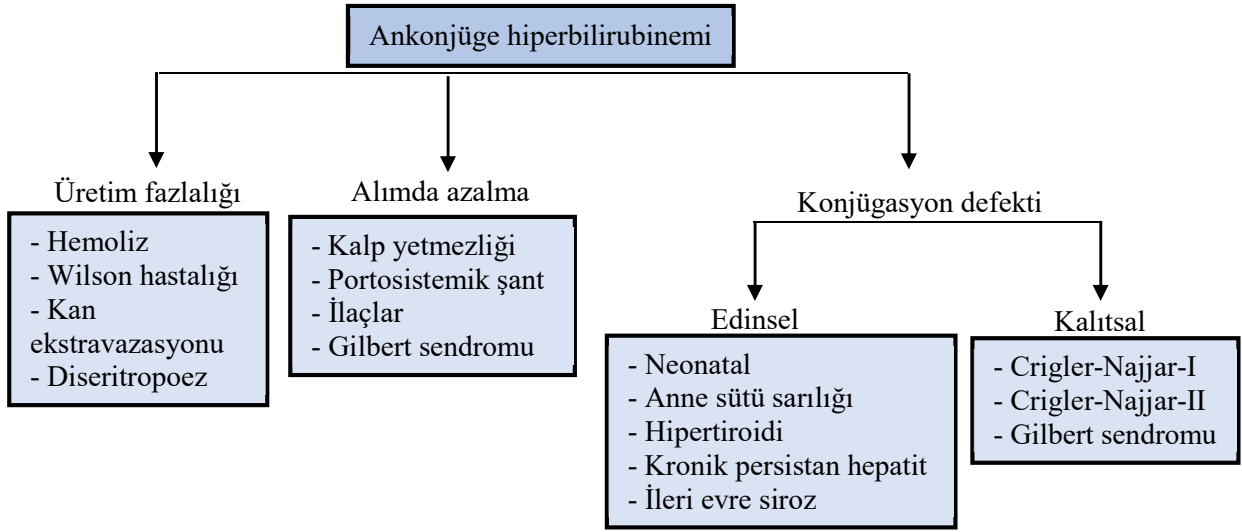
HİPERBİLİRUBİNEMİ NEDENLERİ

Genel olarak iki kategoride sınıflandırılır (Tablo 1).

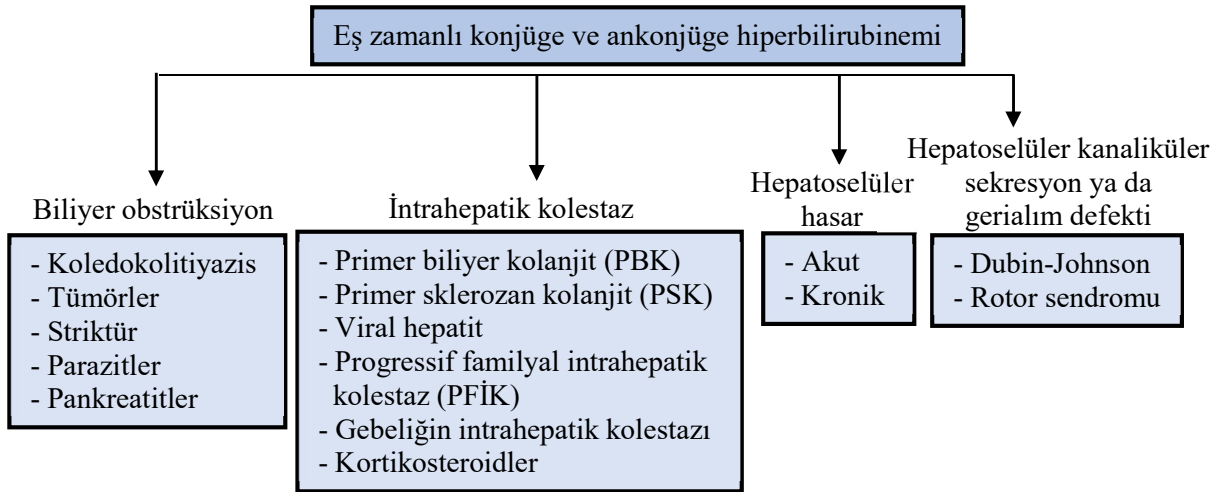
- **Predominant konjüğe olmayan (indirekt) bilirubin artışı:** Genellikle bilirubinün aşırı üretimi, karaciğere alımında bozukluk ya da konjügasyonundaki patolojilere bağlı olur (Şekil 2).
- **Konjüğe (direkt) bilirubin artışı:** Hepatoselüler hastalık, bilirubinün safra kanaliküllerine ekskresyonunda bozukluk ya da biliyer obstrüksiyona bağlı oluşur. Konjüğe hiperbilirubinemi olarak adlandırılrsa da hem direkt hem de indirekt bilirubin artışı birlikte olur (Şekil 3).

Tablo 1. Hiperbilirubinemi nedenleri

Ankonjüğe (indirekt) bilirubin artışı	Konjüğe (direkt) bilirubin artışı
Bilirubin üretiminde artış - Hemoliz (intra- veya ekstrasvasküler) - Dokulara kan ekstrasvazasyonu - Diseritropoez - Wilson hastalığı	Kanaliküler organik anyon transport defekti - Dubin-Johnson sendromu Konjüğe bilirubin sinüzoidal reuptake defekti - Rotor sendromu
Hepatik bilirubin uptake bozukluğu - Kalp yetmezliği - Portosistemik şant - Gilbert sendromu - İlaçlar (rifampin, probenesid, flavaspadic asit)	Ekstrahepatik kolestaz (biliyer obstrüksiyon) - Koledokolitiazis - İntrinsik ve ekstrinsik tümörler (kolanjiyokarsinom, pankreas kanseri) - Primer sklerozan kolanjit (PSK) - AIDS kolanjiyopatisi - Akut ve kronik pankreatitler - İnvazif prosedür sonrası oluşan striktürler - Bazı paraziter enfeksiyonlar (<i>Ascaris lumbricoides</i> , karaciğer parazitleri)
Bilirubin konjügasyonunda bozukluk - Crigler-Najjar sendromu tip I ve II - Gilbert sendromu - Yenidoğanlar - Hipertiroidizm - Etilin estradiol - Karaciğer hastalıkları (kronik hepatit, ileri evre siroz)	İntrahepatik kolestaz - Viral hepatitler - Alkolik hepatit - Nonalkolik steatohepatit - Kronik hepatit - Primer biliyer kolanjit (PBK) - İlaçlar ve toksinler (alkillenmiş steroidler, klorpromazin, bitkisel ilaçlar [örneğin; Jamaika çalı çayı], arsenik) - Sepsis ve hipoperfüzyon durumları - İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, lenfoma, sarkoidoz, tüberküloz) - Total parenteral nütrisyon (TPN) - Postoperatif kolestaz - Organ nakli sonrası - Orak hücre hastalığında hepatik kriz - Gebelik - Son dönem karaciğer hastalığı



Şekil 2. Predominant ankonjüğe hiperbilirubinemi sınıflandırması.



Şekil 3. Konjüğe ve ankonjüğe hiperbilirubinemi sınıflandırması.

KOLESTAZ

Kolestaz, karaciğerin safra sekresyon yeteneğinin bozulması sonucunda ortaya çıkan durumu ifade eder. Safranın sentez, sekresyon veya atılımındaki bozukluk sonucunda ortaya çıkabilir. Hiperbilirubinemi ise serum bilirubin düzeyindeki artışı ifade eder. Kolestazın ayırt edici laboratuvar bulgusu serum bilirubin artışına eşlik eden alkalin fosfataz düzeyindeki yüksektir. İkisinin birlikte artışı hepatobiliyer disfonksiyonu gösterir. Kolestaz 6 aydan uzun sürerse kronik kolestaz olarak tanımlanır.

KLİNİK BULGULAR

İkterli hasta asemptomatik olabileceği gibi, ağır ve hayatı tehdit edici bir tablo duruma eşlik ediyor olabilir. Özellikle ağır hemoliz, asendan kolanjit ve akut fulminan hepatitte hızlı tanı konulması hayat kurtarıcıdır. Sağ üst kadran ağrısı daha çok ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonu

düşündürür. Akut, hızlı gelişen ikter durumunda ateş ve sağ üst kadranda ağrısı olması halinde biliyer obstrüksiyon (koledokolitiyazis, cerrahi girişim sonrası) ve akut kolanjit düşünülmelidir. İktere eşlik eden hepatik ensefalopati varlığında INR ve/veya protrombin zamanında uzama varsa fulminan karaciğer yetmezliğinden şüphelenilmelidir. Bulantı, halsizlik ve eklem ağrısı ile birlikte transaminazlarda (ALT, AST) belirgin artış ve sağ üst kadranda rahatsızlık hissi akut viral hepatiti düşündürür. Öyküde ilaç, herbal ürün ve alkol kullanımı, akut viral hepatit açısından seyahat öyküsü, şüpheli cinsel temas ve İV madde kullanımı, biliyer obstrüksiyon açısından safra kesesi taş öyküsü ve geçirilmiş cerrahiler, hastada bilinen kalıtsal hemolitik anemi varlığı, toksik madde maruziyeti ve kadın hastalarda gebelik durumu mutlaka sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede biliyer obstrüksiyona bağlı palpabl safra kesesi (Courvasier bulgusu) saptanabilir. Son dönem karaciğer hastalığı/portal hipertansiyon varlığında assit, splenomegali, spider anjiyom, jinekomasti, testiküler atrofi ve palmar eritem gibi karaciğer hastalığı periferik bulguları görülebilir. Hemokromatozise bağlı hiperpigmentasyon, Wilson hastalığına bağlı Kayser-Fleischer halkası, PBK'da ksantomalar gibi spesifik bulgular görülebilir. Akut hepatit B ve C de artralji gibi eklem bulguları eşlik edebilir. Kronik karın ağrısı, kilo kaybı ve anemi varlığında pankreas veya safra yolu kanserlerinden şüphelenilmelidir.

Feçeste bulunan bilirubin yıkım ürünleri ürobilin ve sterkobilin dışkının sarı-kahverengi rengini vermektedir. Akut viral hepatitlerin kolestatik fazında ve pankreas başı tümörü ya da periampuller tümöre bağlı tam safra yolu tıkanıklıklarında dışkı rengi açılır ve akolik gayta olarak adlandırılan kil rengi ya da camcı macunu renginde dışkılama görülür.

AYIRICI TANI

Psödoikter, hiperbilirubinemi olmaksızın ciltte oluşan sarı-turuncu renk değişikliğidir. Beta-karotenden zengin (balkabağı, kavun, havuç gibi) gıdaların fazla miktarda tüketimi ciltte renk değişimine (karotenemi) neden olabilir. Skleralarda renk değişikliği olmaz. Fazla miktarda bitkisel kaynaklı provitamin A alan kişilerde toksisite olmadan karotenemi oluşabilir. Rifabutın, novobiosin gibi ilaçlar psödoikter yapabilir. Ksantoderma gibi bazı cilt hastalıklarında da ciltte turuncu renk değişimi olabilir.

• Prehepatik nedenler

Ankonjüğe hiperbilirubinemi genellikle hepatositlerin bilirubin konjügasyon kapasitesini aşan durumlarda ortaya çıkmaktadır. Hemolitik anemiler, büyük bir hematoma reabsorbsiyonu, bilirubin hepatosite alımını engelleyen ilaç kullanımı gibi durumlarda görülür.

Hemolitik anemiler; hemoglobinopati, membran defekti (herediter sferositoz), enzim eksikliği (G6PD eksikliği), immün ve nonimmün patolojilere bağlı olur. Nonimmün nedenler arasında trombotik mikroanjiyopatiler, travma, enfeksiyonlar, sistemik hastalıklar ve oksidatif hasar bulunur. İntravasküler ya da ekstravasküler olabilir. Hemoliz durumunda indirekt bilirubin artışı, anemi, retikülositoz, laktat dehidrogenaz artışı ve haptoglobulin seviyesinde düşüş olur. Periferik kan incelemesinde parçalanmış eritrositler, şistositler ve retikülositoz vardır. Genellikle orta düzeyde (~5 mg/dL) bilirubin artışı görülür. Anemi, sarılık, hematüri, dispne, halsizlik, taşikardi ve hipotansiyon gibi klinik bulgular görülür.

• Hepatik nedenler

– Ankonjüge hiperbilirubinemi

Genellikle hepatositte konjügasyonu sağlayan enzim aktivitesindeki değişik düzeylerdeki defektlere bağlı oluşur. En sık görülen nedeni Gilbert sendromudur. Gilbert sendromu sık görülen, herediter ve benign bir bozukluk olup Birleşik Devletlerdeki sıklığı %5'tir. Otozomal resesif kalıtılır. UGT1A1 geni homozigot mutasyonu neden olur. Glukronil transferaz enzim aktivitesinde hafif düzeyde düşüklük görülür. Genellikle asemptomtomatik bir durum olup laboratuvar tetkiklerinde rastlantısal olarak ortaya çıkar. Stres, dehidratasyon, fiziksel egzersiz, açlık ve ateşli hastalık durumlarında bilirubin düzeyleri artarak iktere sebep olabilir. Bulgular geçidir, tedavi edilmesine ve karaciğer biyopsisine gerek yoktur. Gilbert sendromlu kişilerde irinotekan gibi bazı ilaçların kullanımında toksisite riski daha yüksektir.

– Konjüge hiperbilirubinemi

Viral hepatitler, alkol ve otoimmün hepatitler sık nedenleri arasındadır. Hepatik inflamasyona bağlı konjüge bilirubin transportu bozulur. Akut hepatit A da hızlı başlangıçlı sarılık söz konusudur ve kendiliğinden düzelir. Hepatit B ve C'nin başlangıç döneminde ikter genellikle görülmez, genellikle hastalık ilerledikçe ileri evre karaciğer hastalığı geliştikten sonra görülür. Akut Hepatit B'de ikter süresinin uzaması (4 haftadan uzun süre persistan semptomların devam etmesi ve total bilirubin 10 mg/dL olması) halinde antiviral tedavi başlanması önerilmektedir. Alkol kullanımı yağlı karaciğerden, akut hepatit ve siroza kadar farklı şiddetlerde karaciğer hastalığına neden olur. Akut alkolik hepatitte ikter ile birlikte protrombin zamanında uzama olması spesifik tedavi gerekliliğini gösterir (Maddrey-diskriminan fonksiyonu ≥ 32). Otoimmün hepatitler akut hepatit ve kronik karaciğer hastalığına neden olarak hiperbilirubinemiye neden olur. Daha çok genç kadınlarda görülmekle birlikte ileri yaşlarda da ortaya çıkabilir. Primer biliyer kolanjit (PBK), orta-yaş kadınlarda başlangıçta asemptomatik ALP yüksekliği ya da halsizlik ve kaşıntıya neden olurken, hastalık ilerledikçe ikter ve son dönem karaciğer hastalığına neden olur. Primer sklerozan kolanjit (PSK), daha çok erkeklerde ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile birlikte görülür. PSK, kolanjiyokarsinoma neden olarak da ikter gelişmesine neden olabilir.

Bazı ilaçlar toksik hepatite (DILI) neden olarak iktere neden olabilir. Toksik hepatit, intrinsik (doz bağımlı) veya idiyosinkrazik (doz-bağımsız) tipte ilaç reaksiyonları sonucunda gelişir. En sık iki nedeni sırasıyla asetaminofen ve amoksisilin-klavulonattır. Hepatoselüler, kolestatik ya da mikst tipte hasar oluşur. Kolestatik tip genellikle hepatoselülere göre daha geç düzelir. Dubin-Johnson ve Rotor sendromu konjüge bilirubin kanaliküler transport ve re-uptake'inde bozukluk sonucunda ortaya çıkan neonatal sarılık nedenleridir.

• Posthepatik nedenler

Genellikle safra yolu tıkanıklığına bağlı konjüge hiperbilirubinemi görülür. İntrahepatik ya da ekstrahepatik kaynaklı olabilir. Ekstrahepatik kolestaz taş, tümör, kist ya da striktüre bağlı olabilir.

– Kolelitiazis safra kesesi içinde taş bulunmasıdır ve genellikle asemptomatiktir. Safra kesesi içinde inflamasyona neden olarak kolesistite, sistik kanaldan ortak safra kanalı veya koledokta tıkanıklığa neden olarak akut kolanjite neden olurlar.

– Akut kolanjit kendisini ateş, sarılık ve sağ üst kadranda ağrısı (Charcot triyadı) ile gösterir. En sık nedenleri arasında taş, sonrasında benign biliyer striktür ve maligniteler yer alır. ERCP

sonrası yerleştirilen stent ya da postop safra duktus hasarı da kolanjite neden olabilir. Duodenal periampuller divertikülün inflamasyonu ve basısı (Lemmel sendromu), akut pankreatite bağlı inflamasyon, sistik kanal ya da safra kese boynundaki taşın safra kanalın basısı (Mirizzi sendromu) ekstrinsik yoldan kolestaz ve sonucunda akut kolanjite neden olabilir.

– IgG4 ilişkili otoimmün pankreatit ve kolanjitte ikter ilk klinik bulgu olabilir. Pankreas kanserini taklit edebilir. Genellikle ileri yaş erkek hastalarda görülür, kolanjiyografik bulgular, serum IgG4 düzeyi ve steroide yanıt ile ayırt edilebilir.

– Safra kesesi kanseri ve kolanjiyokarsinom safra yollarının nadir görülen posthepatik konjüğe hiperbilirubinemi nedenleri arasında yer alırlar. Safra kesesi kanserleri genellikle anatomik lokalizasyonları ve semptomların belirgin olmaması nedeniyle ileri evrelerde fark edilirler ve kötü prognozludur.

– Kolanjiyokarsinomlar %5-10 intrahepatik yerleşimli olurlar. Kalan kısmı ekstrahepatik yerleşimlidir. Ekstrahepatik olanların %60-70'i perihiler bölgede bulunurlar ve Klatskin tümörü olarak adlandırılırlar. Bismuth-Corlette sınıflamasına göre sınıflandırılırlar.

– Periampuller kanser ve pankreas başı kanserinin en sık semptomu obstrüktif sarılıktır (%30). İleri yaş hastada karın ağrısı ve kilo kaybı kardinal belirtilerdir.

– Akut pankreatitin en sık iki nedeni taş ve alkol olup, koledok taşına bağlı ikter olabildiği gibi pankreas ödeme ya da kist basısına bağlı iktere neden olabilir. Kronik pankreatitte ikter nadir bir durum olup koledok stenozu ya da taş sekonder olabilir.

LABORATUVAR BULGULARI

Başlangıçta istenecek laboratuvar testleri arasında direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri, tam kan sayımı, AST, ALT, ALP, GGT, protrombin zamanı/INR, albümin ve total protein yer almalıdır. Hemolitik anemilerde, hemogram tetkikinde hemolize bağlı anemi, periferik yaymada şistosit ve parçalanmış eritrositler görülür. İndirek bilirubin hakimiyetinde orta düzeyde bilirubin artışı olur. ALP ve transaminazların (ALT, AST) normal olduğu duruma hemoliz ve bilirubin metabolizmasının konjenital bozuklukları neden olur. Konjenital bozukluklar arasında ankonjüğe hiperbilirubinemi yapan Gilbert ve Crigler-Najjar sendromları, konjüğe hiperbilirubinemi nedeni olarak ise Dubin-Johnson ve Rotor sendromları yer alır. Wilson hastalığına bağlı akut hepatitte Coombs-negatif hemolitik anemi, AST-ALT 2.000 IU/mL üzerinde, bilirubin yüksek olduğu halde alkalen fosfataz aktivitesi normal veya düşük olabilir (ALP/total bilirubin= \leq 4). ALP yüksekliğine biliyer obstrüksiyon ve intrahepatik kolestaz neden olur. Amiloidoz, sarkoidoz, lenfoma ve tüberküloz gibi infiltratif hastalıklarda ALP artışı olur. İzole olarak ALP artışı PBK ve PSK'ya bağlı olabileceği gibi ekstrahepatik kaynaklı (kemik metastazları, Paget hastalığı, hipertiroidi, hiperparatiroidi gibi) olabilir. Gereklik halinde kanaliküler enzimler GGT ve 5'-nükleotidaz ölçümü ile artışın hepatik kaynaklı olduğu desteklenebilir. Transaminazların ön planda yüksek olduğu durumlarda intrinsik hepatoselüler hastalıktan şüphelenilmelidir. Viral hepatit serolojisi (HBsAg, anti-HBc-IgM, anti-HCV, anti-HAV-IgM) ve HSV, CMV, VZV, EBV gibi diğer serolojik testler, otoimmün hepatit için anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikor (ASMA), anti-liver kidney mikrozomal tipl (anti-LKM1), PBK için anti-mitokondrial antikor (AMA), hemokromatozis için (demir, transferrin, ferritin), Çölyak hastalığı için anti-doku

transglutaminaz IgA ve total IgA, Wilson hastalığı için seruloplazmin ve alfa1-antitripsin eksikliği için alfa1-antitripsin aktivitesi ölçümleri yapılmalıdır.

Akut alkolik hepatitte AST ön planda olmak üzere transaminazlarda 5-8 kat artış, akut viral hepatitlerde >25 kat (1.000-2.000 U/L aralığında) artış olurken iskemik hepatit ve asetaminofen toksisitesinde >50 kat artış (10.000 U/L ve üzerinde) gibi oldukça yüksek değerler olabilir.

INR artışı, uzamış kolestaz ve bunun sonucunda yağda eriyen vitaminlerin intestinal emiliminde bozukluk nedeniyle oluşmuş ise vitamin K tedavisi ile düzelir. Vitamin K tedavisi ile düzelme yoksa genellikle altta yatan daha ciddi hepatoselüler hasar ve karaciğer sentez fonksiyonlarında bozulma söz konusudur.

GÖRÜNTÜLEME

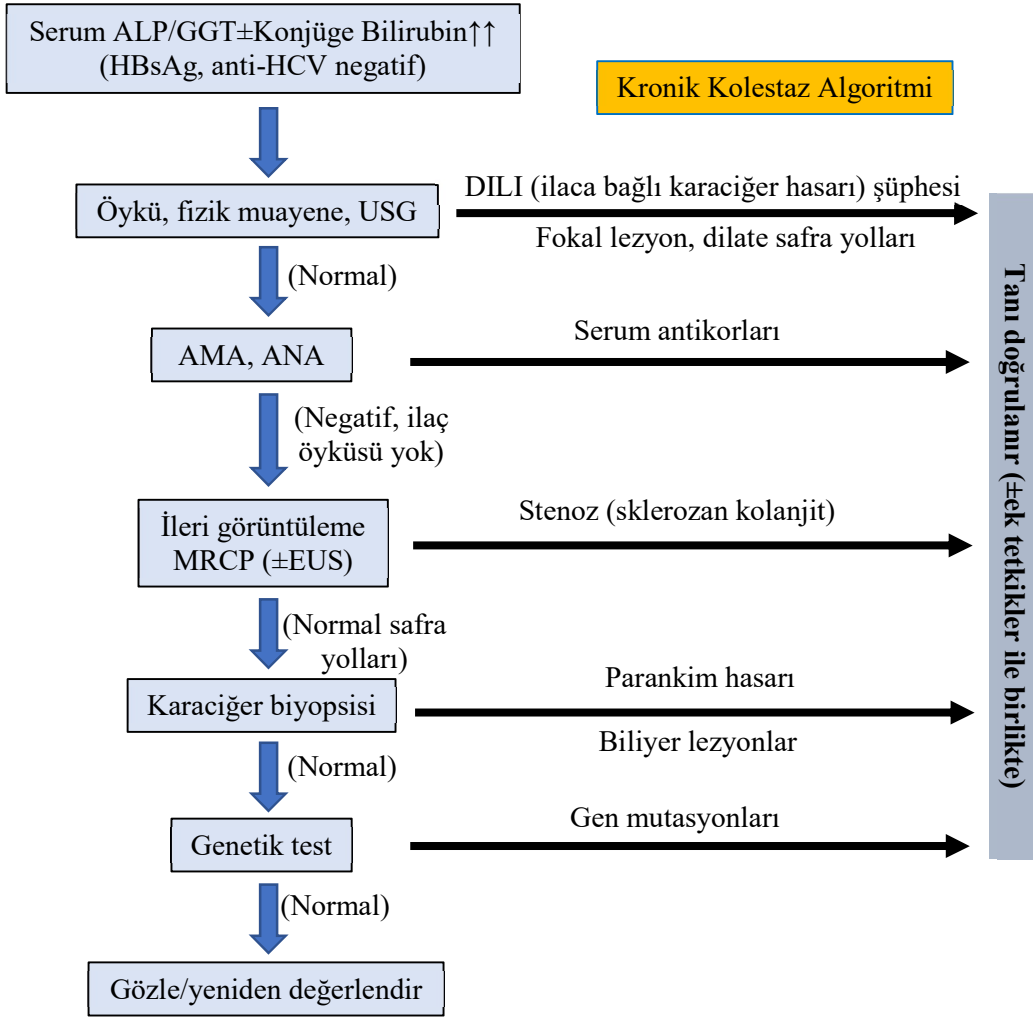
USG, biliyer obstrüksiyon ile hepatoselüler hasarın ayırımında düşük maliyeti, kolay ulaşılabilir olması, radyasyon içermemesi ve gebelik durumunda da güvenilir olması nedeniyle ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. USG safra kesesi taşlarını ve safra yollarındaki dilatasyonu gösterebilir ve karaciğer parankimi hakkında bilgi vermektedir. BT, karaciğer ve pankreas parankimi ve malign ya da benign lezyonları gösterebilir. Koledok taşlarının tanısında manyetik rezonans (MRG) kolanjiyografi ve endoskopik USG (EUS) kullanılabilir.

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ve perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) daha invazif yöntemler olup hem tanısal ve hem de tedavi edici girişimlere (taş ekstraksiyonu, stent yerleştirme gibi) olanak sağlamaktadır. Safra yollarını görüntüleme ve tedavi etmede altın standart yöntem ERCP'dir.

KARACİĞER BİYOPSİSİ

Kronik karaciğer hastalığının tanısı, evrelemesi ve prognozunu belirlemede kullanılmaktadır. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile ikter etiyojisinin aydınlatılmadığı durumlarda tanıya yardımcıdır. Otoimmün hepatit, PBK ve PSK (AMA negatif PBK ve küçük-kanal PSK) tanısında da kullanılmaktadır.

Şekil 4'te kronik kolestazlı hastaya yaklaşım algoritmi verilmiştir.



Şekil 4: Kronik kolestaza yaklaşım.

KAYNAKLAR

1. Bernshteyn M, Rao S, Sharma A, Masood U, Manocha D. Lemmel's syndrome: Usual presentation of an unusual diagnosis. *Cureus*. 2020;12(4):e7698. doi: 10.7759/cureus.7698.
2. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. *Gut Liver*. 2017;11(1):13-26.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-67.
4. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline Panel: Panel members; EASL Governing Board representative: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
5. Fargo MV, Grogan SP, Saguil A. Evaluation of jaundice in adults. *Am Fam Physician*. 2017;95(3):164-8.
6. Hollands MJ, Little JM. Obstructive jaundice in chronic pancreatitis. *HPB Surg*. 1989;1(4):263-70.
7. Pashankar D, Schreiber RA. Jaundice in older children and adolescents. *Pediatr Rev*. 2001;22:219-26.

8. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic anemia: evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2018;98(6):354-61.
9. Qayed E, Sirinavasan S, Shahnavaz N. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Review and Assessment*. 10th ed. Elsevier; 2017.
10. Ramon PM, Tillie-Leblond I, Labalette P, Wallaert B, Tonnel AB. Uvéïte, arthralgies et pseudo-jaunisse chez une patiente séronégative pour le VIH traitée par rifabutine [Uveitis, arthralgia and pseudo-jaundice in a HIV seronegative patient due to rifabutin]. *Rev Mal Respir*. 1998;15(2):204-6.
11. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician*. 2004;69(2):299-304.
12. Schimkat M, Althaus C, Becker K, Sundmacher R. Rifabutin-associated anterior uveitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Ger J Ophthalmol*. 1996;5(4):195-201.
13. Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W. Symptoms of pancreatic cancer in primary care: A systematic review. *Pancreas*. 2016;45(6):814-8.
14. Takuma K, Kamisawa T, Igarashi Y. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):80-7.

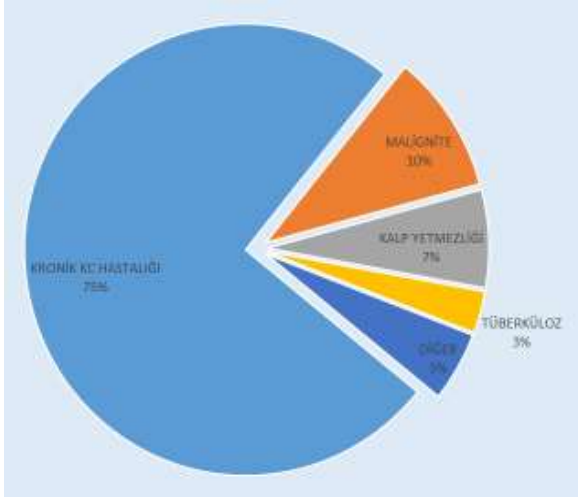
48. BÖLÜM

ASSİTLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. M. Enver Dolar, Dr. Fatih Eren

GİRİŞ VE TANIM

Peritoneal boşluk içinde patolojik sıvı toplanmasına assit denir. Assitli hastaların %80'inden fazlasında dekompanse karaciğer sirozu bulunmaktadır. Bununla birlikte, diğer assit nedenlerinin de bilinmesi tanı ve tedavi bakımından büyük önem taşır. Assit nedenleri periton dışı hastalıklar ve periton hastalıkları olarak ikiye ayrılır (Tablo 1). Assit etiyojisi içinde 4 önemli patolojik grup assit nedenlerinin %95'ini oluşturur. Bunlar; kronik karaciğer hastalıkları (%75), malign assit (%10), kardiyak assit (%7) ve tüberküloz peritonittir (%3). Diğer nedenler (nefrotik sendrom, pankreatik, biliyer vb.) ise %5'tir (Şekil 1).



Şekil 1. Assite en sık neden olan hastalık grupları.

Az miktardaki assit asemptomatiktir fakat miktarı arttıkça hastada abdominal gerginlik, dolgunluk hissi ve rahatsızlık vermeye başlar. Çok fazla miktardaki assitte (tense assit) karın ileri derecede şiş ve gergindir. Bu solunum sıkıntısı, iştahsızlık, bulantı, erken doyma, pyrozis ve yan ağrısına sebep olabilir. Assit gelişen hastalarda ağırlık artışı saptanır ancak assit alkolizm, malign hastalıklar ve beslenme bozukluğu ile birlikte ise hastanın ağırlığı aynı hatta azalmış olabilir. Fazla miktardaki assiti tanımak kolaydır. Ancak toplam sıvı 1.5-2 L'den az ise tanı güçleşebilir. Bu durumda değişik muayene ve manevralar ile assitin saptanması gerekir. Hastada umbilikal fitik, boyun venlerinde dolgunluk, periferik ödem (%6), skrotal ödem ve plevral sıvı (%70 sağda) olması da assitin indirekt kanıtları olabilir.

Tablo 1. Assit nedenleri

A. Periton dışı hastalıklara bağlı olanlar
1. Portal hipertansiyon I. Siroz (%75) II. Hepatik konjesyon a. Konjestif kalp yetmezliği (kardiyomiyopati, kalp kapak hastalıkları) (%7) b. Konstriktif perikardit c. İnförior vena kava obstrüksiyonu d. Hepatik ven obstrüksiyonu (Budd-Chiari sendromu) III. Portal ven tıkanması (trombüs, bası, invazyon)
2. Hipoalbüminemi I. Nefrotik sendrom II. Protein kaybettiren enteropatiler III. Malnütrisyon
3. Diğer hastalıklar I. Miksödem II. Over hastalıkları a. Meigs sendromu b. Struma ovarii c. Ovarian overstimülasyon sendromu d. Ovarian ödem III. Pankreatik assit IV. Safra assiti V. Şilöz assit VI. Üriner assit ve diyalize bağlı assit
B. Periton hastalığına bağlı olanlar
1. Peritonitler I. Bakteriyel peritonit (primer, sekonder) a. Tüberküloz peritonit (%3)
2. Malign assit (%10) I. Primer (mezotelyoma) II. Sekonder (peritoneal karsinomatozis)
3. Psödomiksoma peritonei (müsinöz assit)
4. Vaskülitler (SLE, PAN, Henoch-Schönlein purpurası)
5. Diğerleri (eozinofilik gastroenterit, Whipple hastalığı, FMF)

ASSİT FİZYOpatolojisi

Assit oluşumunun fizyopatolojisinde 5 ana mekanizma rol alır. Bunlar;

1. Hidrostatik basınç artışı (portal hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, konstriktif perikardit, hepatik venöz çıkış obstrüksiyonu)
2. Kolloid osmotik basınç azalması (nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropatiler, malnütrisyon, sirozun ileri evresi)
3. Peritoneal kapiller permeabilite artışı (tüberküloz peritonit, malign assit [peritoneal karsinomatozis])
4. Lenfatik drenaj bozukluğu veya yetersizliği (şilöz assit)
5. Peritoneal boşluğa sıvı kaçağı (pankreatik assit, biliyer assit)
6. Diğer nedenler

• Hepatik Assit

– Patojenez

Assit oluşumunun erken safhasında önce portal hipertansiyona bağlı sinüzoidal basınç artışı, sonra sistemik ve splanknik vazodilatasyon ve daha sonra da renal sodyum ve bunu izleyen sıvı

tutulumu ile hepatik sinüzoidlerden peritoneal boşluğa sıvı sızar. Assit toplanmaya başladıktan sonra efektif arteriyel kan volümü (EAKV) azalmasının tetiklediği ADH'nın nonosmotik sekresyonunun artması, renin-anjiyotensin-aldosteron (RAS) salınımı, nihayet sempatik sinir sisteminin aktivitesinin artması ile sodyum ve su tutulumu şeklinde kısır döngü ortaya çıkar (Bkz. Karaciğer Sirozu Komplikasyonları bölümünde Hepatik Assit). Bütün bu bahsedilen sistem ve maddeler normal kişilerde zaten var olan kompleks düzenleyici sistemlerin dekompanze sirozlularda nasıl yeni bir denge yaratma peşinde olduğunu göstermektedir.

• Nonhepatik assit

Malign assit oluşumu, peritoneal yayılım (peritoneal karsinomatozis) sonucu peritonun permeabilitesi bozulur ve proteinöz eksüdasyon meydana gelir. Portal ven (masif karaciğer metastazı) ve karaciğerin yer değiştirmesine bağlı portal hipertansiyon oluşur ve hepatik sinüzoidlerden sıvı sızar. Lenf akımının engellenmesi (malign şilöz assit) ile lenfomada olduğu gibi peritoneal boşluğa şilöz sıvı sızar. Lenfomaya bağlı gelişen şilöz assit, tümör nedeni ile lenf nodlarının tıkanması ve lenf kanallarının yırtılması ile şilöz sıvının karın boşluğuna sızması ile oluşur. Kardiyak assitte, sirozda olduğu gibi EAKV azalması ile vazopressin, RAS ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu meydana gelerek renal vazokonstriksiyon ve sodyum-su tutulumu meydana gelir. Sonra sıvı konjesyone hepatik sinüzoidlerden peritoneal boşluğa sızar. Tüberküloz, Chlamydia enfeksiyonu ve Coccidiomycosis'de assit muhtemelen peritoneal karsinomatoziste olduğu gibi proteinöz eksüdasyon neticesi oluşur. Pankreatik assit pankreas sıvısının, Biliyer assit safranın peritoneal boşluğa sızması ve/veya kimyasal iritasyonu sonucu meydana gelir. Nefrotik sendromda, idrarla protein kaybının EAKV'ü azaltarak, vazopressin, RAS ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı sodyum ve su tutulumuna yol açarak assit oluştuğu sanılmaktadır.

TANI

Assit varlığından şüphe edilen hastalarda hikaye ve fizik muayene ve sonuçta da abdominal parasentez ile sıvı alınarak assit tanısı konur. Assit oluşumunun sebebinin tanısında ise hikaye, fizik muayene ve assit sıvısının analizi esastır. Ancak genel olarak diğer testlere de ihtiyaç duyulur. Radyolojik görüntüleme yöntemleri assitli hastanın değerlendirilmesinde ultrasonografi (USG) dışında fazla miktarda bilgi sağlamaz.

FİZİK MUAYENE

• Assit muayenesi

Assit çok sık rastlanan ve çok önemli patolojik anlamı bulunan bir olaydır. Karın profili ksifoid ile pubis arasında açıklığı yukarı bakan tek bir yay şeklindedir. Bol assit varsa karın yayılır, yan oluklar silinir ve karın "kurbağa karnı" şeklini alır. Aşırı assit varsa karın gergin ve şiştir. Bir taraftan sallanmakla dalgalanır gibi bir görüntü verebilir (Resim 1). Genellikle göbek kabarıktır (çok defa göbek fıtığı ile birlikte). Assit çok az (<0.5 L) ise meydana çıkarılması güçtür. Az veya orta derecede assitin varlığını özel manevralar ile saptamak gerekir. Çoğu zaman bazı manevralar arka arkaya uygulanarak assitin varlığından emin olmaya çalışılır. Kuşkusuz en kesin yol parasentez ile sıvı almak ve/veya sonografik olarak göstermektir. Tablo 2'de fizik bulguların spesifisite ve sensitivite verileri verilmiştir.



Resim 1. Assit nedeni karın konturundaki değişikliklerin ön ve yandan görünümü.

Tablo 2. Fizik bulguların sensitivite ve spesifisite

Fizik bulgu	Sensitivite	Spesifisite
Yanlarda (böğürlerde) şişkinlik	%72-93	%44-70
Yanlarda (böğürlerde) matite	%80-94 (en sensitif)	%29-69
Yer değiştiren matite	%60-83	%56-90
Sıvı dalgalanması (dalgalanma bulgusu)	%50-80	%82-92 (en spesifik)
Birikinti bulgusu	%43-55	%51-83

Assit muayenesinde ışınsal perküsyon metodu çok gergin karınlarda uygulanmalıdır. Bu muayenede processus ensiformisten başlayarak ışınsal şekilde aşağıya doğru perküsyon yapılır (Resim 2). Kaide olarak ne kadar çok assit olursa olsun epigastriyum daima sonordur, aşağıya inildikçe bir noktada sonorite biter, matite başlar. Bu noktalar işaretlenir aralıklı olarak bütün yönlere yapılan muayene sonunda assitin üst sınırı saptanmış olur. Bu sınır normalde açıklığı yukarı bakan bir eğridir. Büyük bir over kistinde ise açıklığı aşağıya bakan bir eğri elde edilir. Ankiste bir assitte ise yalnız o bölgede matite saptanır.

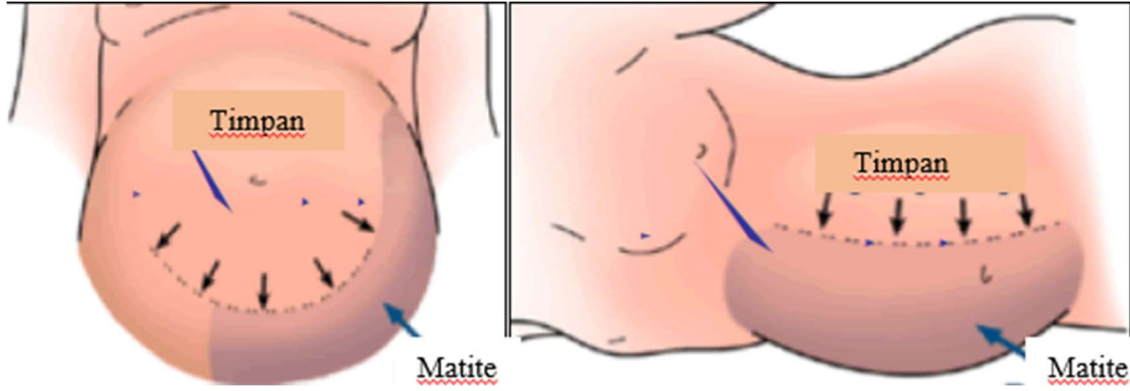


Resim 2. Işınsal perküsyon metodu.

Kaide olarak ne kadar çok assit olursa olsun epigastriyum daima sonordur, aşağıya inildikçe bir noktada sonorite biter, matite başlar. Bu noktalar işaretlenir aralıklı olarak bütün yönlere yapılan muayene sonunda assitin üst sınırı saptanmış olur. Bu sınır normalde açıklığı yukarı

bakan bir eğridir. Büyük bir over kistinde ise açıklığı aşağıya bakan bir eğri elde edilir. Ankiste bir assitte ise yalnız o bölgede matite saptanır.

Orta miktardaki serbest assitin muayenesinde en anlamlı manevra yer değiştiren matitenin saptanmasıdır (shiftind dullness: yer değiştiren matitte) (Resim 3). Assit normalde karnın çukur yerlerinde, pelvis, her iki yan olukta toplanır. O nedenle arka üstü yatan bir hastanın karnı perküte edilirse göbük altından yanlara doğru gittikçe sonör sesin iki tarafta da matlaştığı görülür. Bundan sonra hasta yana döndürülürse aşağıya akan assit alt tarafta matiteyi arttırırken, üstte gazla dolu barsakların toplanmasından ötürü sonörite alınır. Bu manevra her iki tarafa da ayrı ayrı yapılmalıdır (Resim 4). Bu manevra tek taraflı ve ankiste assitlerde negatiftir. Ankiste assitler, omentum ve organların yapışması sonucu bir yerde toplanmış, sınırlı bir bölgede matite veren ve pozisyonla yer değiştirmeyen bir assit türüdür. Tüberküloz peritonitte, barsak anslarının yer yer kümeleşmesinden ötürü bazı yerlerde matite bazı yerlerde timpanizm alınır buna “dama tahtası” şeklinde matite denir.



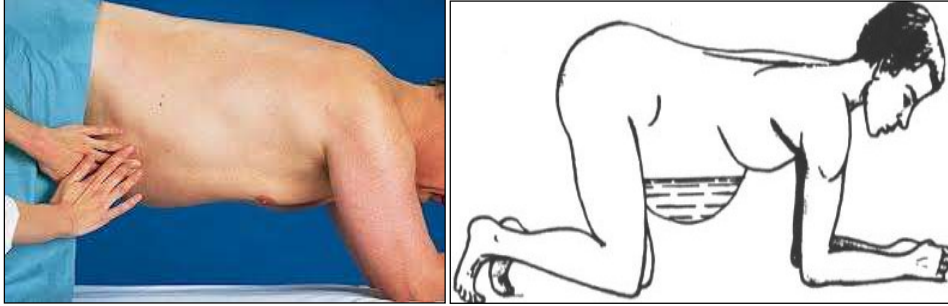
Resim 3. A: assiti olan hastada açıklığı yukarı bakan matite, B: yer değiştiren matite.



Resim 4. Yer değiştiren matite manevrası.

Assit az ise, hasta sırt üstü yatarken matite alınmaz. Hasta diz dirsek pozisyonunda muayene ile 120-150 mL serbest sıvı saptanabilir. Hasta önce 5 dak. kadar prone pozisyonda (yüzükoyun) yatırılır sonra diz-dirsek pozisyonuna getirilir ise karnın ön duvarının orta çukurunda toplanan assit aşağıdan yukarı perküsyonda matite verir (birikinti belirtisi) veya steteskopun diaframı karnın en alçak noktasına konarak karnın yan tarafından parmak ile fiskeler vurulur ve steteskop yavaş yavaş fiske vurulan tarafın karşısına doğru hareket

ettirilirken fiskenin oluşturduğu ses duyulmaya çalışılır. Eğer sıvı varsa sesin yoğunluğu artar. Hasta oturtulursa sesin yayılımındaki farklılık kaybolur (Resim 5).



Resim 5. Birikinti belirtisi.

Assit çok olduğu zaman bütün belirtiler ile (şiş ve gergin karın, kurbağa karın, açıklığı yukarı bakan matite ve/veya yer değiştiren matite) tanı kolaydır. Assitli ve çok gergin karınlarda bazen *dalga duyusu* (sensation de flot) manevrasına gerek duyulabilir. Bu manevrada karının her iki yanına vurulan bir fiskenin uyandırdığı titreşim suyun iletkenliği nedeniyle karşı taraftaki el ayasına çarpar. Yağlı bir karın duvarının titreşimi iletebilmesinden doğabilecek yanılgıyı önlemek için bir yardımcı elinin ulnar yanını hekimin iki eli arasına koyar ve bastırırsa assit yokluğunda titreşim karşı ele ulaşmaz (Resim 6).



Resim 6. Dalga duyusu (sensation de flot) manevrası.

Geleneksel olarak assit aşağıdaki sistem ile yarı kantitatif olarak derecelendirilebilir:

- 1+: Ancak dikkatli muayene ile saptanabilir assit
- 2+: Az miktarda ancak kolayca saptanabilir assit
- 3+: Aşıkarcak ancak tense (gergin) olmayan assit
- 4+: Tense (gergin) assit

Son dönemde uluslararası assit grubu tarafından assit için yeni bir derecelendirme sistemi önerilmiştir buna göre;

Grade 1 (hafif): Yalnızca USG muayenesi ile saptanabilen hafif assit

Grade 2 (orta): Orta derecede simetrik karın gerginliği ile kendini gösteren orta derecede assit

Grade 3 (tense): Belirgin karın gerginliği ile birlikte büyük veya tense assit

ABDOMİNAL PARASENTEZ

Assitin varlığını ve assitin sebebini anlamada uygulanan çok önemli bir yöntemdir. Karından alınan peritoneal sıvının analizi ile assitin niteliği ve sebebi hakkında fikir sahibi olunabilir. Tanısal amaçlı parasetez şüpheli veya aşikar assiti olan hastalarda kolayca uygulanacak ve riski minimal olan bir girişimdir (Tablo 3).

Tablo 3. Parasetez endikasyon ve kontrendikasyonları

Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
- Yeni başlayan assit - Hastaneye girişte - Klinik kötüleşme - Ateş - Karın ağrısı - Ensefalopati	- Gerçekte yok - Hasta kooperasyonunun bozuk olması - Ponksiyon sahasında cilt enfeksiyonu - Gebelik - Ciddi barsak distansiyonu - Ciddi koagülasyon bozukluğu, fibrinolizis ve DIC

• Teknik

Parasetez hasta mesanesini boşalttıktan sonra sırt üstü yatarken steril şartlarda sol iliyaka anterior süperioru göbeğe birleştiren çizginin 1/3 dış kısmındaki noktadan yapılır. Bu noktanın seçilmesinin sebebi rehbersiz yapılan işlemde iğnenin kolon ve vasküler yapılara girmesini önlemektir. Aynı noktanın sağ simetriğinde McBurney noktası bulunmaktadır ki burası kullanılır ise çekuma girilerek kolon florasının assit sıvısına ekilmesi ile assit enfekte edilmiş olur. Halbuki önerilen noktada iğne sigmoid kolon "S" nin medial kesimine denk gelmektedir. Tarif edilen noktadan 18-22 G ve 4-5 cm'lik metal iğne kullanılarak karın içinden 50-100 mL assit sıvısı aspire edilir. Assit kaçağını engellemek için iğne "Z hattı" şeklinde sokulur. Fazla miktardaki sıvıyı boşaltmak için uygulanan tedavi amaçlı parasetez içinde daha kalın iğne veya kateter kullanılabilir.

ASSİT SIVI ANALİZİ

• Rutin incelemeler

– **Gros görünüm:** Berrak, bulanık, pürülan, hemorajik vs. olup olmadığı değerlendirilir. Assit sıvısındaki eritrosit miktarına göre renk pembeden kan kırmızısına kadar değişebilir. Yine assit sıvısındaki lökosit miktarına paralel olarak renk bulanıktan, pürülan görünüme kadar değişebilir (Tablo 4).

Tablo 4. Gros görünüm değişikliklerinin nedenleri

Transparan ve hafif sarı	PNL <1.000/mm ³ ; Siroz, kardiyak assit
Kanlı	KK >100.000/mm ³ ; Peritoneal karsinomatozis (%10), tüberküloz peritonit (<%5), pankreatik assit
Bulanık	PNL >5.000/mm ³ ; Assit enfeksiyonu
Opak-süt gibi	Trigliserid >1.000 mg/dL; Şilöz assit
Kahverengi	Biliyer assit
Siyah	Malign melanom

– **Dansite:** Geçmişte 1016'dan büyük olması eksüda, küçük olması ise transüda olarak tanımlanmakta idi ancak günümüzde bu tanımları terk ederek "Serum-assit albümin gradientine (SAAG)" göre tanım yapılmaktadır.

– **Lökosit sayımı ve ayırımı:** Normalde assit sıvısında total lökosit sayısı 500/mm³ ve polimorfonükleer lökositler (PNL) 250/mm³’ten azdır ve bu tip assite “nonenfekte veya nonkomplike assit” denir. Eğer değerler bunların üzerinde ise assit enfeksiyonu olarak kabul edilir. Her türlü inflamatuvar olayda assit lökosit sayısı artar. Spontan bakteriyel peritonit (SBP) en yaygın assit sıvı inflamasyon ve lökosit artış nedenidir. Total lökosit ve PNL sayısı SBP’de artar ve genellikle PNL sayısı total lökosit sayısının %70’inden fazladır. Tüberküloz peritonit ve peritoneal karsinomatozis de total lökosit sayısı artar fakat genellikle lenfosit artışı baskındır.

– **Albümin:** Eskiden total protein miktarına dayanılarak kullanılan eksüda ve transüda kavramlarının tüm klinik tabloları ve patolojileri yansıtmaması nedeni ile artık bu kavramlar yerine onkotik-hidrostatik basınç dengesini yansıtan SAAG kavramı kullanılmaya başlanmıştır. SAAG = serum albümin-assit albümin formülü ile hesaplanır. SAAG; ne assitin oluş patojenezini ne de albüminin nereden geldiğini (karaciğer, barsak) izah etmez. Yalnızca portal basıncın indirekt bir indeksi olarak değerlendirilir. Assitlerin yüksek veya düşük albümin gradientli assit şeklinde tasnif edilmesi daha doğru olur. Eğer bir hastada SAAG ≥ 1.1 g/dL ise siroz tanısı koydurmaz ancak %97 oranında assitin portal hipertansiyona bağlı olduğu söylenebilir (Tablo 5). Assit ve serum albümin örnekleri aynı gün hatta aynı saat içinde simultane alınmalıdır. SAAG 1.0 veya 1.1 g/dL bulunursa parasentezin tekrarlanması gerekir. Eğer serum globulin düzeyi 5 g/dL’den yüksek ise SAAG yanılgıya yol açar (yalancı düşük SAAG). Bunu önlemek için düzeltme yapmak gerekir ve SAAG x (0.21 + 0.208 x serum globulin) formülü uygulanır.

Tablo 5. Serum-assit albümin gradientine göre assit nedenleri

Düşük albümin gradientli assit (<1.1 g/dL)
<ul style="list-style-type: none"> - Peritoneal karsinomatozis - Tüberküloz peritonit - Pankreatik assit - Barsak obstrüksiyonu/enfarktüsü - Biliyer assit - Nefrotik sendrom - Postoperatif lenf kaçağı - Kollajen doku hastalığındaki serozit - Şilöz assit
Yüksek albümin gradientli assit (≥ 1.1 g/dL)
<ul style="list-style-type: none"> - Siroz - Alkolik karaciğer hastalığı/hepatit - Fulminan karaciğer yetmezliği - Budd-Chiari sendromu - Portal ven trombozu - Venoklüzif hastalık - Kardiyak assit (kardiyomiyopati, sağ kalp yetmezliği, konstriktif perikardit, triküspit yetmezliği) - Miksödem - Meig's sendromu

– **Total protein:** Assit total protein konsantrasyonu SBP açısından yüksek riskli hastaları tespit etmede yardımcı olur. Düşük total protein konsantrasyonu (<1 g/dL) SBP için profilaksi endikasyonudur. Ayrıca total protein konsantrasyonu komplike olmayan sirotik assit ile kardiyak assit ayırımında kullanılabilir. Her iki durumda da SAAG ≥ 1.1 g/dL olup, kardiyak assitte total protein konsantrasyonu >2.5 g/dL iken, sirotik assitte <2.5 g/dL’dir.

– **Mikrobiyolojik inceleme:** Direkt inceleme (gram boyaması) ve kültür (nonspesifik ve spesifik) yapılır. Assit sıvı enfeksiyonu (SBP) genellikle monomikrobiyaldır ve bakteri konsantrasyonu çok düşüktür. Assit sıvısında 10.000/mL’den fazla bakteri varsa gram boyası ile demonstre edilebilir. Ancak genellikle SBP de ortalama bakteri konsantrasyonu yalnızca 1 bakteri/mL’dir.

Kültür yapma kondüsyonları:

1. Kültür ekme işlemi hasta yatağı kenarında yapılır.
2. Eş zamanlı kan kültürü yapılır.
3. Assit örneği kan kültür vasatına (zenginleştirilmiş sıvı agar-jel ortam, örneğin BACTEC) ekilir.

Kültür hasta yatağı başında kan kültür vasatına (zenginleştirilmiş sıvı agar-jel) ekim yapılır. Kan kültür şişesine kültür vasatındaki sıvının 1/5-1/10 oranında assit sıvısı ilave edilmelidir. Bu yöntemle kültürde bakteri üreme başarısı %90’dır, konvansiyonel yöntemler ile ise %40 civarındadır. Eş zamanlı kan kültürü de yapılmalıdır.

Tüberküloz için assit sıvı yayması ve Ziehl-Neelson boyası ile direkt incelemenin sensitivitesi %0-6 arasındadır. *Mycobacterium* için spesifik kültür (Lövenstein-Jensen vasatı) yapılırsa pozitif assit kültür oranı %50’den azdır ve sonuçların 4-6 haftada alınabilmesi gecikmelere neden olur.

• Rutin olmayan incelemeler

Genellikle assitin ayırıcı tanısı için gerekli olur. İsteğe bağlı (opsiyonel) olanlar ve seyrek (nadir) yapılan incelemeler olarak ikiye ayrılır.

– İsteğe bağlı (opsiyonel) olanlar

○ **Glukoz:** Küçük bir molekül olduğundan karın boşluğuna difüzyonla geçer. Assit sıvısındaki glukoz konsantrasyonu glukoz kullanılmadığı sürece serum düzeyine benzerlik gösterir. Peritonitin geç evresinde ve barsak delinmelerinde sayıları artmış olan nötrofil ve bakterilerin kullanması ile miktarı sıklıkla düşer, hatta 0 mg/dL olabilir. Assit enfeksiyonu ve peritoneal karsinomatoziste azalır.

○ **Amilaz:** Pankreatik assitte miktarı artar. Assit amilazı ankomplike sirotik assitte serum düzeyinin yaklaşık yarısı kadardır. Ankomplike sirotik assitte, ortalama assit amilazı 40 IU/L ve amilaz AS/S oranı yaklaşık 0.4’tür. Pankreatit ve barsak delinmelerinde (intestinal amilaz assite karışır) assitik sıvıda amilaz artar genellikle serum düzeyinin 5-6 kat üzerine çıkar, Yani pankreatik assitte, assit sıvı amilaz konsantrasyonu yaklaşık 2.000 IU/L ve AS/S oranı >0.6’dır.

○ **Laktat dehidrogenaz (LDH):** Assit sıvısında bulunan LDH kandan difüzyon yolu ile ve assit sıvısındaki lökositlerden salınması ile ortaya çıkar. Assit LDH unkomplike sirotik assitte serum düzeyinin yarısından daha azdır. SBP de ise assit sıvısında LDH artar ve sıklıkla serum düzeyini geçer ve LDH AS/S=1 dir. Sekonder peritonitte assitik sıvıda LDH çok yükselir ve hatta serum düzeyinden 6-7 kat yüksek olabilir. Ankomplike sirotik assitte, assit LDH/serum LDH=0.4’tür. Eğer LDH AS/S>1 ise enfeksiyon veya maligniteyi düşündürür.

– Seyrek (nadir) yapılan incelemeler

○ **Sitolojik inceleme:** Assit sıvısı filtre edildikten sonra özel boyalarla boyanır ve malign hücre aranır. Malign hücrelerin görülmesi ile karın içi organlarına ve peritonuna ait malign olayların tanınması sağlanır. Malign hücre saptanırsa anlamlıdır ancak negatif olması maligniteyi

dışlamaz. Pozitif sitolojinin sensitivitesi %60-90 ve spesifitesi %82 ve peritoneal karsinomatoziste sitolojinin sensitivitesi %97'dir.

○ **Trigliserid:** Şilöz assitte artmıştır. Açlık serum düzeyinin üzerindedir ve 200 mg/dL'nin üzerinde olması şilöz assit tanısını koydurur. Genellikle assit sıvısında serum değerinin 2-8 katı olabilir (>1.000 mg/dL) ve protein 2-3 g/dL'dir. Psödoşilöz assitin ayırımında önemlidir. Psödoşilöz assitte artan trigliserid değil fosfolipid proteinden zengin materyaldir. Lenfatik obstrüksiyon (lenfoma veya kanser, %60), ince barsak inflamasyonu veya obstrüksiyon, karın veya göğüs travmasında trigliserid artabilir. Sirotik ankomplike assit olgularında 64±40 mg/dL olabilir.

○ **Bilirubin:** Safra assitinde assit sıvısında bilirubin konsantrasyonu 6 mg/dL'den fazla ve assit/serum bilirubin >1'dir. Serum düzeyinin üzerine çıkması safra yolları veya barsak perforasyonunu düşündürür.

○ **pH ve laktat seviyesi:** Enfekte ve komplike olmamış sirotik assitin ayırımı için önerilen bir incelemedir. Ancak duyarlılığı azdır. SBP'te arteriyel kan pH-assit sıvı pH >0.1'dir ve duyarlılığı %40-50 civarındadır.

○ **Kolesterol:** Malign assit olgularında >45 mg/dL; sirotik assitte ise <45 mg/dL'dir (doğruluk oranı %92).

○ **Tümör belirteçleri:** Primer hepatomada assit sıvısında alfa fetoprotein (AFP) artar. Malign assitte CEA (100 mg/mL veya assit/serum CEA>2) düzeyleri de artmış olabilir. Artmış assit sıvı CEA (>2.5 mg/dL) sensitivitesi %45 ve spesifitesi %100'dür. Artmış assit sıvı Ca.125 (>1.000 IU/mL); sensitivitesi %66 ve spesifitesi %97, tanısal doğruluk oranı %80'dir. Over kanserine bağlı malign assitte ise sensitivitesi %91'dir.

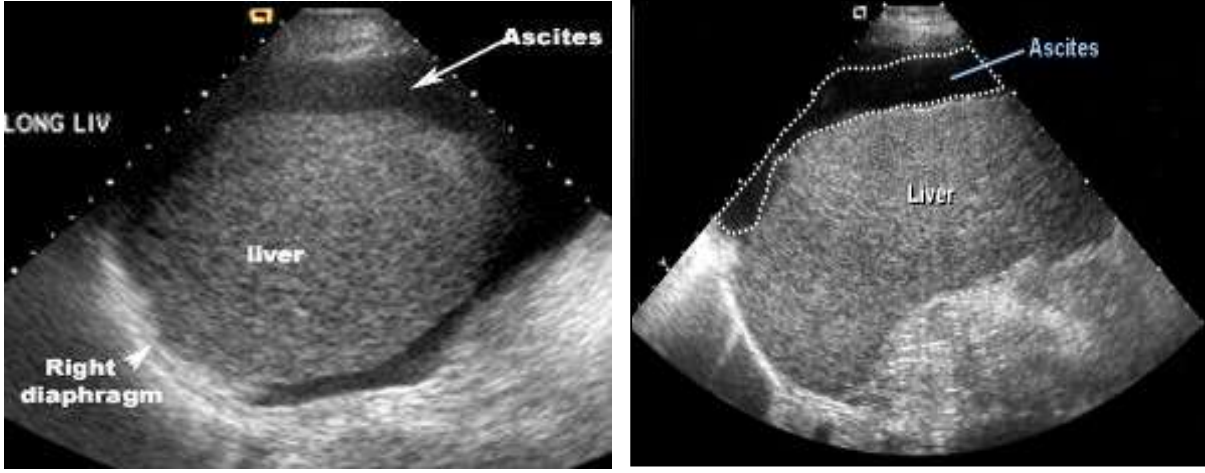
○ **Adenozin deaminaz (ADA):** Tüberküloz peritonit te yüksek saptanır. Tüberküloz peritonit için ADA 40 IU/L üzerinde saptanır ise sensitivitesi %100 ve spesifitesi %97'dir.

○ **Diğer:** Hyaluronik asid mezotelyomada 0.25 mg/mL'nin üzerinde bulunur. Malign assitlerde fibrinonektin 75 mg/mL'nin üzerinde saptanır. Bunların dışında histaminaz, β₂-mikroglobulin, β-hCG de bakılabilir.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

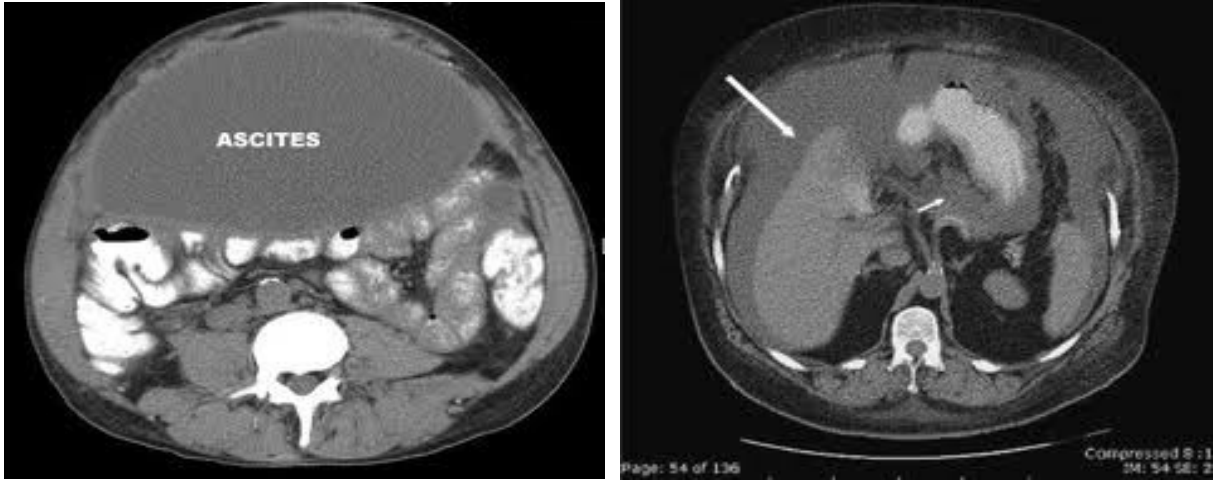
• Ultrasonografi

Noninvazif olup 100 mL kadar sıvıyı bile saptayabilecek duyarlılıktadır. Ayrıca sıvının serbest veya loküle olup olmadığı da ayrılabilir (Resim 7). Karında şişlik yapabilecek diğer sebeplerin (kist, solid kitle) ayrılması ve periton hakkında bilgi edinilmesi mümkün olur. Karaciğer, portal sistem, dalak, periton ve pelvik bölgedeki anormalliklerin saptanması için en basit, kolay, ucuz ve tekrar edilebilir bir yöntemdir. Doppler USG'de portal sistem hakkında detaylı bilgi sağlar (akımın tipi, akımın şiddet, akımın yönü, trombüs varlığı, kollateral dolaşım varlığı).

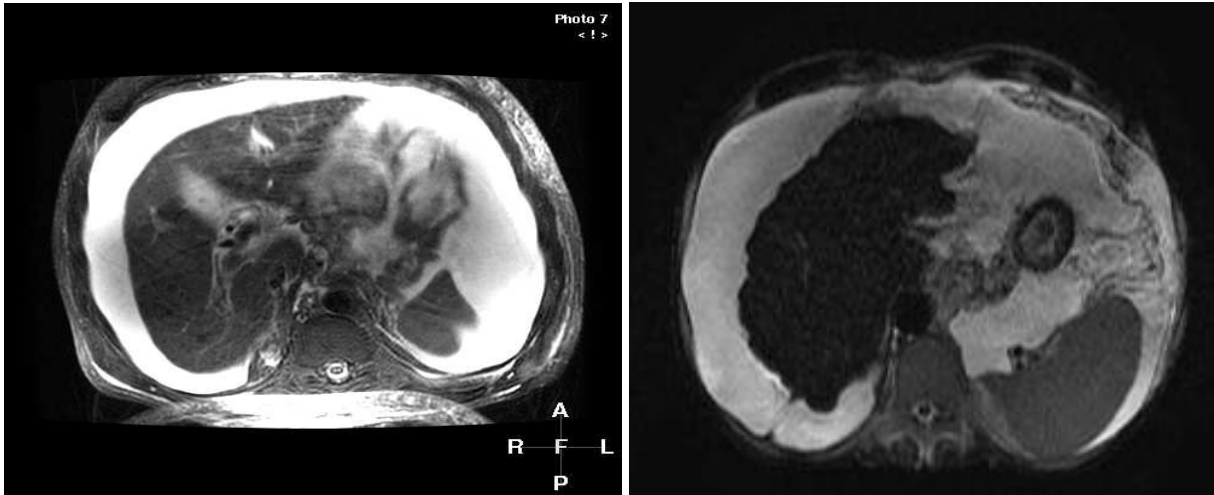


Resim 7. Ultrasonografide sirotik karaciğer ve çevresinde serbest sıvı (assit) izleniyor.

• **Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG):** Assitin tanısında sonografiye üstünlükleri yoktur ve daha pahalı ve sofistike yöntemlerdir. Ancak ayırıcı tanıda ve assite sebep olabilecek nedenlerin ve özellikle malign olguların saptanmasında daha duyarlıdır (Resim 8-9).



Resim 8. Tomografide sirotik karaciğer ve çevresinde serbest sıvı (assit) izleniyor.



Resim 9. MRG'de (T1 ve T2) sirotik karaciğer ve çevresinde serbest sıvı (assit) izleniyor.

PERİTON BİYOPSİSİ

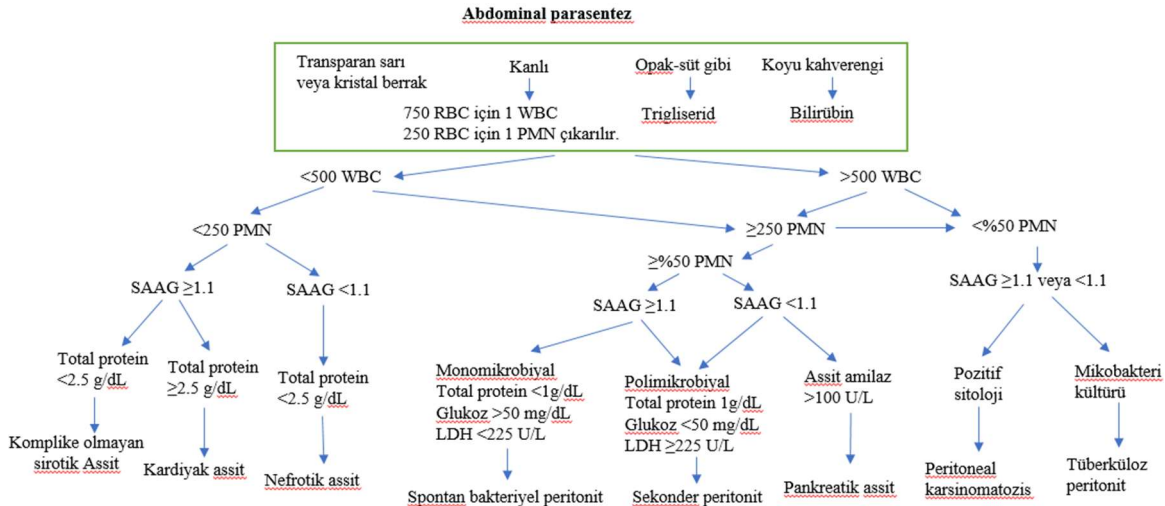
Assit olan hastalarda peritoneal tutulumu araştırmak için steril şartlarda özel iğneler (Cope iğnesi veya tru-cut iğneler) ile karın içine girilerek peritondan örnek alınır ve histopatolojik olarak incelenir.

PERİTONOSKOPI-LAPAROSKOPI

Peritoneal boşluğa steril şartlarda transabdominal olarak fiberoptik cihazlar ile girilerek periton ve karın içindeki organlar direkt görüntülenir. Aynı işlem esnasında direkt görüntü rehberliğinde şüpheli lezyonlardan, yani hedeften biyopsi de yapılabilir.

AYIRICI TANI

Abdominal obezite, dev ovarıyan veya mezenterik kist, barsak obstrüksiyonu (fonksiyonel veya mekanik) ayırıcı tanılar arasında yer almaktadır. şekil 1’de assitli hastada tanısal algoritma özetlenmiştir.



şekil 1. Assitli hastada tanısal algoritma.

RBC: eritrosit, WBC: lökosit, PMN: polimorfonükleer lökosit, SAAG: serum assit albümin gradienti, LDH: laktat dehidrogenaz.

TEDAVİ

Sirotik assitli hastaların bir kısmında ayaktan tedavi mümkündür. Bununla birlikte, pek çok hastada ek olarak gastrointestinal kanama, hepatik ensefalopati, bakteriyel enfeksiyon ya da hepatoselüler karsinoma gibi ciddi sorunların da bulunması hastanede tedaviyi tercih edilir hale getirmektedir. Hastanede tedavinin bir avantajı da, kişinin hastalığı ve tedavisi hakkında yoğun bir biçimde eğitilmesine imkan sağlamasıdır.

Sirotik assit tedavisinde öncelikle altta yatan neden ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. Bunların başında, alkolik hastaların alkolden kesin olarak uzaklaştırılması gelmektedir. Bu şekilde, hem karaciğerdeki hastalık sürecinin bir miktar da olsa geriye döndürülmesi ve hem de tedaviye cevap şansının artırılması mümkün olabilir. Hemokromatozisi bulunan hastalarda flebotomi yapılması, Wilson hastalığında bakırın uzaklaştırılması, otoimmün karaciğer hastalığında steroid tedavisi prognoza olumlu katkıda bulunur. Bunların dışındaki nedenlere

bağlı karaciğer hastalıklarında geriye dönüş şansı daha düşüktür ve bu hastalar assit ortaya çıktığı andan itibaren karaciğer transplantasyonu adayı olarak değerlendirilmelidir.

Assit tedavisinde ideal sonuç peritonda biriken sıvının tümüyle uzaklaştırılmasıdır. Ancak bu mümkün olmaz ise hastanın yaşam kalitesini bozmayacak miktarda assit varlığı kabul edilebilir bir sonuçtur.

Assit tedavisinde hastaların assit miktarına göre sınıflandırarak tedavi planı yapılması klinik pratikte yarar sağlar;

• Hafif ve orta derecede (Grade 1-2) assit tedavisi

– **Yatak istirahati:** Renal ve hepatik perfüzyonu olumlu olarak etkiler.

– **Sodyum kısıtlaması:** Daha düşük bir miktarı önerenler olmakla beraber birlikte, günlük sodyum alımının 45-90 mmol/gün (1-2 g/gün) ile sınırlandırılması hastaların %15-20'sinde başarı sağlar. Serum sodyum düzeyi 120 mEq/L'nin üzerinde bulunan hastalarda sıvı kısıtlamasına gerek yoktur. Ancak Na bu değerinin altında ise sıvı alımı kısıtlanmalıdır ve miktar 1 L/gün civarında olmalıdır.

– **Diüretikler:** Sodyum kısıtlaması ile sonuç alınamayan hastalarda oral diüretik tedavisine başlamak gerekir. Glomerüler filtrasyon hızında ani azalmaya yol açabileceğinden, diüretiklerin intravenöz yolla verilmesinden kaçınılmalıdır. Diüretik tedavisiyle ödemli hastalarda günlük 800-1.000 g, ödemi olmayan hastalarda ise 300-500 g ağırlık kaybı hedeflenmelidir. Assit kaybolduktan sonra, ilaç veya ilaçların dozu yeniden sıvı birikimini engelleyecek şekilde ayarlanmalıdır. Diüretik tedavinin komplikasyonları: aşırı diüzeze bağlı dehidratasyon, üremi, hiponatremi, metabolik asidoz olabilir. Ayrıca hepatik ensefalopati, oligüri ve hepatorenal sendromu presipite olabilir. Erkeklerde spiranolaktona bağlı ağırlı jinokomasti görülebilir.

Sirotik assit tedavisinde en çok tercih edilen diüretikler spironolakton ve furosemiddir. Bir aldosteron antagonisti olan spironolakton etkisinin başlaması veya kaybolması için 2 ila 4 güne ihtiyaç vardır. Furosemid de gastrointestinal kanaldan hızla emildikten sonra plazma proteinlerine bağlanarak böbreklere ulaşır ve proksimal tübüllerde aktif olarak lümeneye atılır. Diüretik etkisinde kısmen prostaglandinlerin rolü olduğundan, nonsteroid antiinflatuvar ilaç kullananlarda etkinliği azalabilir. Etkisi alımını izleyen 30 dak. içerisinde başlar, 1-2 sa. içerisinde maksimuma ulaşır ve 3-4 sa. sonra kaybolur.

Sodyum kısıtlaması ve ikili diüretik tedavisi ile hastaların %90'ında yeterli cevap elde edilir. Diüretik alan hastanın ağırlığı, günlük idrar miktarı, plazma üre, elektrolit ve kreatinin düzeyleri gūnaşırı izlenmelidir. İdrar sodyum itrahını değerlendirmek için haftada 2 kez idrar elektrolit ölçümü yapılmalıdır. Eğer Na/K oranı 12'den büyük ise spiranolakton dozu yeterlidir. Ayrıca özellikle ensefalopati, hiponatremi ve böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar açısından uyanık olunmalıdır. Ciddi hipokalemi durumunda (<3 mmol/L) furosemid, hiperkalemi durumunda (>6 mmol/L) spironolakton tedavisi devam edilmemelidir.

• Gergin (Grade 3) assit tedavisi

Karında fazla miktarda sıvı bulunan hastalarda solunum sıkıntısı gibi sorunları süratle çözmek ve hastanede yatış süresini kısaltmak amacıyla başvurulabilecek en etkin seçeneklerden birisi büyük volüm parasentezdir. Bazı çalışmalarda parasentez tedavisinin hepatik ensefalopati, dilusyonel hiponatremi ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar bakımından diüretik

tedavisinden daha güvenli olduğu ortaya konmakla birlikte, bu yöntem diüretik tedavisinin bir alternatifi olarak görülmemeli ve tedavi daha sonra diüretiklerle sürdürülmelidir.

Parasentezle fazla miktarda sıvı boşaltılmasından sonra görülen en önemli komplikasyon efektif intravasküler hacmin azalmasıdır. Bu azalma hastaların %15-50'sinde hiponatremi ve/veya böbrek yetmezliği gelişmesine neden olur. Parasenteze bağlı dolaşım disfonksiyonunu (PBDD) önlemenin çaresi, işlemle birlikte intravenöz olarak tuzsuz insan albümini, dekstran-70 veya poligelın, voluven gibi plazma genişleticilerin verilmesidir. Bu şekilde sistemik hemodinamik ve renal fonksiyonlarda bozulmaya engel olunur. Albümin dışındaki plazma genişleticiler daha ucuz olmakla birlikte, özellikle 5 L'den fazla sıvı boşaltılan hastalarda gelişebilecek PBDD'nu önlemekte albümin kadar etkili değildir. Bu nedenle, parasentez sırasında boşaltılan sıvının her litresi için 6-8 g tuzsuz albümin infüzyonu yapılması uygun olur. Hesaplanan albümin miktarının yarısı parasentez sırasında veya hemen sonra ve yarısı da 6 sa. sonra verilebilir. Albümin yerine plazma genişletici olarak dekstran-70 (makrodex) veya polygeline (haemaccel) de kullanılabilir. Dekstran-70 ve polygeline'in her 100-125 mL'sine karşılık 1 L assit boşaltılır. Assit ortadan kalktıktan sonra assitin tekrar oluşmasını önlemek için diüretik tedaviye gerek vardır.

• Refrakter assit tedavisi

Sirotik assitli hastaların %10'unda sodyum kısıtlaması ve yoğun diüretik tedavisine rağmen başarı sağlanamaz. Bu tür refrakter assit gelişen hastaların yarısı altı ay içerisinde kaybedilir; bir yıl yaşama şansı ise %25'tir.

Refrakter assitin iki alt tipi vardır:

– Diüretiklere dirençli assit (diüretik-resistant)

Refrakter assitli hastaların yaklaşık %80'inde görülür. Maksimal diüretik tedaviye cevap yoktur. Sodyum kısıtlaması ve diüretik tedavisine cevapsızlık nedeniyle en az Grade 1 haline getirilemeyen (mobilize edilemeyen) ya da başlangıçtaki mobilizasyonu izleyen dört hafta içerisinde Grade 2-3 haline dönen (erken tekrarlayan) assit vardır.

– Diüretik uygulanamayan assit (diüretik-intraktable)

Refrakter assitli hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Sodyum kısıtlaması ve diüretik tedavisinin ciddi komplikasyonları nedeniyle mobilize edilemeyen ya da erken tekrarlayan assit söz konusudur.

Refrakter assit gelişen hastalarda da uygulanabilecek bazı tedavi yöntemleri bulunmaktadır:

○ **Kronik parasentez tedavisi:** Periton boşluğunda biriken sıvı iki haftada bir boşaltılır. Gergin assit tedavisinde olduğu gibi işlem sırasında ve işlemden sonra tuzsuz albümin infüzyonu yapılır.

○ **Peritovenöz şantlar:** Assit, yerleştirilen bir şant ile intraabdominal-internal juguler ven yoluyla vena kava superior ve sağ atriyuma akıtılır. Şantın tıkanması (%50) ve enfeksiyon gibi bazı dezavantajları vardır. LeVeen veya Denver tipi peritovenöz şantlar 1970'li yıllarda çok popüler olmasına rağmen, kronik parasentez tedavisine göre fazla bir üstünlükleri görülmediği için günümüzde tercih edilmemektedirler. Kronik parasentez tedavisini kabul etmeyen ya da bu tedavinin uygun olmadığı tekrarlayan veya tedaviye dirençli assiti olan hastalarda uygulanabilirler.

○ **Transvenöz intrahepatik portosistemik şant (TIPS):** Temel olarak cerrahi olmayan bir yan yana portokaval anastomozdur. TIPS portokaval venöz basınç gradientini azalttığı için teorik

olarak refrakter assit tedavisinde yararlıdır. Assitin hızlı ve uzun süreli kontrolünü sağlar. Ayrıca antinatriüretik sistemleri baskılaması, böbrek fonksiyonlarını ve böbreklerin diüretiklere cevabını düzeltmesi gibi önemli avantajları da mevcuttur. Bununla birlikte, %20-75 arasında değişen oranlarda bildirilen hepatik ensefalopati, %30-60'ı bulan oranlarda şant tıkanması gibi komplikasyonları bulunmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda TIPS yerleştirildikten sonra assitin tamamen kaybolduğu veya diüretik tedavisi ile daha kolay tedavi edilebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda refrakter assitli olgularda %74-100 arasında kısmi ve tam başarı elde edildiği bildirilmektedir. TIPS portal hipertansiyona bağlı sirotik assit tedavisinde oldukça etkili bir yöntem olarak görülmektedir. TIPS gergin veya dirençli assitin tedavisinde ilk tedavi girişimi olarak önerilmez. TIPS, büyük volüm parasentezi de içeren konvansiyonel tedavilere refrakter hastaların tedavileri için saklanmalıdır. Tedaviye refrakter assiti olan hastaların büyük kısmı orthotopic karaciğer nakli için adaydırlar. Eğer bu hastalar nakil için 6 aydan daha fazla bekleyecekler ise TIPS uygulanabilir. Eğer bekleme zamanı daha kısa ise büyük volüm parasentezler daha uygun olabilir.

○ **Karaciğer nakli:** Assit, özellikle refrakter assit gelişen tüm sirotik hastalar nakil adayı olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bickley LS. Bates' Guide to Physical Examination and History Taking. Lippincott Williams & Wilkins, 13th Edition 2021: 317-366.
2. Boyacıoğlu S. Assit ve spontan assit enfeksiyonları. İç: Dolar ME, ed. İç Hastalıkları. Bursa: Nobel-Güneş Tıp kitapevi; 2005:486-9.
3. Dolar ME. Tanısal yaklaşım ile karın muayenesi. Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı. Bursa: 1997.
4. Dolar ME. Assit. İç: Arınık A, ed. İç Hastalıklarında Belirtiler Bulgular ve Muayene Yöntemleri. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı; 2000:99-103.
5. Dolar ME. Hepatik assit. İç: Dolar ME, ed. Klinik Karaciğer Hastalıkları: Patofizyoloji, Tanı, Tedavi. Bursa: Nobel-Güneş Tıp kitapevi; 2002:361-75.
6. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69(2):406-60.
7. Suneja M. Szot J, LeBlond R, Brown D. DeGowin's Diagnostic Examination. 11th ed. McGraw Hill Medical Books; 2020.

TIBBİ ONKOLOJİ

49. BÖLÜM

LENFADENOPATİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Eyüp Çoban, Dr. Türkkân Evrensel

GİRİŞ

Lenfadenopati lenf düğümlerinde herhangi bir nedenle meydana gelen; boyut, sayı ve şekil değişikliklerine verilen genel bir tabirdir. Her yaşta görülebilir, sistemik veya lokal bir hastalığın bir bulgusu olabileceği gibi tamamen normal durumlarda da görülebilir. Bu sebeple lenfadenopatisi olan hastaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

LENFATİK SİSTEM

Lenfatik sistem; hematopoetik kök hücreleri, dolaşımdaki T ve B hücreleri, lenf damarları, lenf düğümleri ve dalağı içeren, vücudu çepeçevre saran bir sistemdir. Lenfoid hücreler kemik iliğinden B hücreleri olarak salıverilir veya T hücreleri olarak programlanacakları timusa göç eder. Bu hücreler daha sonra dolaşım ile dokulara, lenf düğümlerine, dalağa veya geriye dönerek kemik iliğine dağılırlar. Lenfositler çok hareketlidir, dokulara kolayca girip çıkarlar, özel lenfatik kanallarla lenf düğümlerine geri dönerler ve sonunda duktus torasikus yoluyla kan dolaşımına geçerler. Lenf düğümü, antijenin işleminden geçirilmesini, B hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve tek antikör üretmek üzere destekleme işlevi görür. Dolaşımdaki B ve T hücreleri, lenf damarları, lenf düğümleri ve dalak bir araya geldiklerinde her bakımdan hazır immünolojik bir organ ortaya çıkar.

Lenf düğümlerinin temel yapısını, etrafları düzenleyici T hücreleriyle çevrili bir dizi B hücre lenfoid folikülü ile lenf ve kan damarları oluşturur. Lenf düğümleri afferent ve efferent lenf damarlarıyla lenf damarlarına ve folikül yapılarını besleyen kapillere sahip yönlendirilmiş bir arteriyol-venül sistemi aracılığıyla da kan dolaşımına bağlanır. Lenfatik sistem V. jugularis interna ve V. subklavyanın birleştiği yerden venöz sisteme katılır. Lenf damarlarıyla lenf düğümlerine ulaşan antijenler işleminden geçer ve düzenleyici T hücrelerinin kontrolü altında folikül merkezlerindeki B hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarırlar ve bunun sonucunda programlı B hücre klonları meydana gelir.

HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Lenf düğümleri vücutta değişik bölgelere yerleşmiş durumdadır (Tablo 1). 1 cm'nin altındaki lenf bezleri genel olarak benign kabul edilebilir. Bunun birkaç istisnası olarak; epitrokleal bölgede bu sınır 0.5 cm iken, inguinal bölgede 1.5-2 cm'ye kadar normal olabilir. Supraklaviküler, popliteal ve iliak lenfadenopati ise aksi ispat edilene kadar patolojik kabul edilmelidir. Lenfadenopatiye yol açan birçok sebep vardır (Tablo 2). Hayatın ilk yıllarındaki lenfadenopatiler çoğunlukla viral enfeksiyonlar veya lokal bakteriyel enfeksiyonlar gibi benign nedenlere bağlı görülürken ileri yaşlarda malign hastalıklara bağlı lenfadenopati görülme sıklığı artmaktadır. Lenf bezi büyümeleri; 1 cm veya daha büyük çapta, bir veya birden fazla yeni lenf

bezi saptandığında ve daha önceden bilinen bir sebepten kaynaklanmıyor ise araştırmayı gerektirir.

Tablo 1. Periferik lenf nodu bölgeleri

• Oksipital	• Supraklavikular
• Preaurikular	• İnfraklavikuler
• Postaurikular	• Aksiller
• Ön servikal	• Epitroklear
• Arka servikal	• İnguinal
• Submandibular	• Femoral
• Submental	• Popliteal

Tablo 2. Lenfadenopati nedenleri

Nedenler	Hastalıklar
Enfeksiyöz hastalıklar	• Viral enfeksiyonlar: Hepatit, EBV, CMV, HIV, HHV-8, kızamık, rubella, HSV, VZV • Bakteriyel enfeksiyonlar: Streptokok, stafilokok, kedi tırmığı hastalığı, bruselloz, tularemi, şankroid, tüberküloz, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, sifiliz, lepra, difteri • Fungal enfeksiyonlar: Histoplazmoz, koksidozomikoz, parakoksidozomikoz • Klamidyal enfeksiyonlar: Lenfogradüloz venerum, trahom • Parazitik enfeksiyonlar: Toksoplazmoz, leişmaniyazis, filariyazis • Riketsiyel enfeksiyonlar: Tifo, Q ateşi
İmmünolojik hastalıklar	• Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, kombine bağ dokusu hastalıkları, dermatomyozit, Sjögren sendromu, serum hastalığı, ilaç hipersensitivitesi, anjiyoimmünoblastik lenfadenopati, otoimmün lenfoproliferatif sendrom, silikon ilişkili
Malign hastalıklar	• Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, akut-kronik lösemiler, hairy cell lösemi, metastatik kanserler
Lipid depo hastalıkları	• Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı, Fabry hastalığı, Tangrier hastalığı
Endokrin hastalıklar	• Hipertiroidi
İlaçlar	• Allopürinol, altın, atenolol, difenilhidantoin, kaptopril, karbamazepin, hidralazin, imatinib, penisilin, fenitoin, primidone, sulfanamidler, kinidin, sulindak
Diğer hastalıklar	• Castleman hastalığı, sarkoidoz, Kikuchi hastalığı, Rosai-Dorfman hastalığı, Kawasaki hastalığı, histiositoz X, ailevi Akdeniz ateşi

Lenfadenopatili bir hasta değerlendirilirken ilk olarak tüm semptomlarda yapıldığı gibi ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Hastanın yaşı, cinsiyeti not edilmeli, mesleği, aile öyküsü, kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, kronik silikon ve berilyum maruziyeti sorgulanmalıdır.

Lipid depo hastalıkları ve Li-Fraumeni hastalığında lenfadenopati ailesel olabilir. Bazı hipertiroidi hastaları kliniğe jeneralize lenfadenopati, ateş, terleme, kilo kaybı ile başvurabilir ve başlangıçta lenfoma, tüberküloz ve malignite düşünülebilir. Lenfadenopatiye yol açabilen bazı ilaçlar Tablo 3'te gösterilmiştir. Fenitoin grubu ilaçlar kullanılmaya başlandıktan haftalar veya aylar sonra ateş, eozonofili, lenfadenopati gelişebilir. Lenfadenopatiye eşlik eden sistemik semptomlar dikkatlice gözden geçirilmelidir. Yakın zamanlı geçirilmiş veya geçirilmekte olan bir enfeksiyon sorgulanmalıdır. Ateş, viral veya bakteriyel bir hastalığın bulgusu olabileceği gibi romatolojik, immünolojik hatta gece terlemesi, kilo kaybı gibi bulgular da eşlik ediyor ise tüberküloz veya malign bir hastalığın göstergesi de olabilir. Hastanın; seyahat öyküsü, cinsel

yaşamı, madde bağımlılığı, kan transfüzyon öyküsü, pişmemiş veya az pişmiş et, pastörize edilmemiş süt tüketimi, hayvan veya böcek ısırması/sokması, aşı durumu ve yakın zamanlı aşı öyküsü sorgulanmalıdır. Homoseksüellerde, hemofili hastalarında, intravenöz madde bağımlılarında yeni gelişen sistemik bir lenfadenopatide HIV enfeksiyonu akılda tutulmalıdır. Lenfadenopatinin süresi, lenf bezlerindeki büyüme ve küçülme durumu mutlaka sorgulanmalıdır.

Anamnezden sonra fizik muayene yapılmalıdır. Fizik muayene yapılırken her bir lenf düğümü bölgesinin drenaj alanları bilinmelidir (Tablo 3). Lenf düğümleri simetrik olarak muayene edilmeli ve lenf bölgelerinin tümü olası sistemik bir lenfadenopati açısından değerlendirilmelidir. Lenf bezleri palpe edilerek hakkında bilgi sahibi olunmaya çalışılmalıdır. Lenf bezlerinin boyutu, kıvamı, hareketliliği, hassasiyet-kızarıklık-ısı artışı-ağrı, birbiri ile birleşme gibi lokal özellikleri değerlendirilmelidir. Sert lenf nodları daha çok malign hastalarda gözlenirken, lastik kıvamındaki lenf nodları daha çok lenfomalarda izlenir. Akut lösemilerde lenf nodları yumuşak olma eğilimindedir. Lenf nodları normalde mobildir. Etraf dokuya infiltrate ve hareketliliği kısıtlı lenf nodları metastatik hastalığı akla getirir. Ağrılı lenf nodları genelde enfeksiyöz sebepleri akla getirir. Lokal ısı artışı, kızarıklık yine enfektif nedenleri destekler. Lenfadenopati yakınması ile incelenen ve daha önce yeterli süre antibiyoterapi almış hastalarda yeniden antibiyotik vererek tanı geciktirilmeden ek tetkiklere başvurulmalıdır.

Tablo 3. Lenf düğümlerinin drenaj alanları ve ilişkili durumlar

Bölge	Drenaj alanı	Adenopati nedenleri
Submandibular	Dil, submaksiller bez, dudaklar, ağız, konjonktiva	Baş, boyun, sinüs enfeksiyonları
Submental	Alt dudak, ağız tabanı, dilin uç kısmı, yanak	Mononükleoz sendromları, EBV, CMV, toksoplazmoz
Servikal	Baş derisi, boyun, farinks, larinks, tiroid, kol ve pektoral bölge derisi,	Mononükleoz sendromları, EBV, CMV, toksoplazmoz, lokal enfeksiyonlar, tüberküloz, lenfoma, baş boyun kanserleri
Oksipital	Baş derisi, baş	Lokal enfeksiyonlar
Preaurikular	Göz kapakları, konjonktiva, temporal bölge, pinna (kulak sayvanı)	Dış kulak yolu, konjonktiva, göz kapağı enfeksiyonları
Postaurikular	Eksternal kulak deliği, pinna, baş derisi	Lokal enfeksiyonlar, rubella enfeksiyonu
Sağ supraklavikular	Mediyasten, akciğer, özofagus	Akciğer, retroperiton ve özofagus kanserleri, lenfoma, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar
Sol supraklavikular	Toraks, abdomen	Gastrointestinal, abdominal, torasik ve retroperitoneal bölge kanserleri, lenfoma, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar
Aksiller	Kol, toraks duvarı, meme	Enfeksiyonlar, kedi tırmığı hastalığı, meme kanseri, silikon implantlar, bruselloz, melanom, tularemi
Epitroklear	Önkol, el	Enfeksiyonlar, lenfoma, sarkoidoz, tularemi, sekonder sfiliz, melanom
İnguinal	Penis, skrotum, vulva, vajen, gluteal bölge, alt karın duvarı, alt anal kanal	Enfeksiyonlar, cinsel yolla geçen hastalıklar, lenfoma, pelvik maligniteler

BÖLGESEL LENFADENOPATİLER

• Servikal lenfadenopati

Anterior servikal lenfadenopati: EBV, sitomegalovirüs, toksoplazmoz enfeksiyonlarını da içeren sistemik sebeplere bağlı olabileceği gibi baş boyun lokalize enfeksiyonlara bağlı olarak da görülebilir. Posterior servikal lenfadenopati ise EBV enfeksiyonu, tüberküloz, lenfoma ve ba- boyun malign neoplazilerinde görülebilir. Sert servikal lenf nodları özellikle de yaşlı ve sigara içenlerde görülürse metastatik baş-boyun kanserini düşündürür. Kedi tırmığı hastalığı, multipl büyümüş servikal lenf nodları ile karşımıza çıkabilir. *Mycobacterium tuberculosis* ve atipik mikobakteri enfeksiyonları haftalar veya aylar içinde büyüyen ve de ateşin eşlik edebildiği multipl servikal lenfadenopati ile seyredebilir. Tüberküloz lenfadenit genellikle baş-boyun bölgesinde görülse de miliyer tüberküloz sistemik seyredebilir.

• Preauriküler lenfadenopati

Preauriküler lenf bezleri konjonktiva, dış kulak yolu, anterior ve temporal skalp bölgesini dren eder. Viral veya bakteriyel sebeplerle olan konjonktivitte preauriküler lenfadenopati görülebilir.

• Postauriküler lenfadenopati

Bu bölgedeki lenf bezleri genelde rubella enfeksiyonunda büyür ve hassaslaşır. Ayrıca pariyeto-temporal skalp bölgesindeki bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar da postauriküler lenfadenopatiye neden olabilir.

• Supraklaviküler lenfadenopati

Supraklaviküler lenfadenopati yüksek oranda kanser ile ilişkilidir. Sağ supraklaviküler lenfadenopati meme, mediasten, akciğer veya özofagus kanserleri ile ilişkili olabilirken sol supraklaviküler lenfadenopati (Wirchow nodu) abdominal bir malignite (mide, safra kesesi, pankreas, böbrekler, testis, over, lenfoma, prostat) ile ilişkili olabilir. İnfraklaviküler bölgede meme kanseri, lenfoma nedeniyle görülebilir.

• Aksiller lenfadenopati

Aksiller lenf bezleri kollar, göğüs duvarı ve meme bölgesinin drenajını sağlar. Bu bölgelerdeki enfeksiyonlarda (kedi tırmığı hastalığı da dahil olmak üzere) aksiller lenfadenopati görülebilir. Eğer üst ekstremitede bir lezyon yok ise lenfoma veya kanser metastazlarına bağlı tutulum da görülebilir. Memede silikon implantı olanlarda aksiller ve supraklaviküler lenfadenopati görülebilir.

• Epitroklear lenfadenopati

Normalde epitroklear lenf bezleri palpabl değildir. Palpe edilebilen epitroklear lenf bezleri patolojik kabul edilmelidir. Ayırıcı tanıda önkol ve elde enfeksiyon, lenfoma, sarkoidoz, tularemi ve sekonder sifiliz vardır.

- **İnguinal lenfadenopati**

İnguinal lenf bezleri birçok sağlıklı insanda palpabl olabilir. Boyutu genelde 2 cm'yi geçmez. Patolojik olarak ise alt ekstremitte enfeksiyonlarında, seksüel geçişli hastalıklarda, kanserde saptanabilir.

JENERALİZE LENFADENOPATİ YAPABİLEN HASTALIKLAR

- **HIV enfeksiyonu**

HIV enfeksiyonunda lenfadenopati sık görülen bir bulgudur. Akut semptomatik HIV enfeksiyonun 2. haftasında hassas olmayan aksiller, oksipital, servikal lenfadenopati gelişebilir. Hastalığın akut safhası geçince lenf bezlerinin boyutu küçülse de lenfadenopati devam etme eğilimi gösterir.

- **Mikobakteriyal enfeksiyonlar**

Mikobakteriyal enfeksiyonlar özellikle boyun bölgesinde olmak üzere sadece lenfadenopati ile prezente olabilir. *M. tuberculosis* erişkinlerdeki vakaların çoğundan sorumlu iken *M. avium complex* gibi diğer mikobakteri türleri çocukluk çağında görülen mikobakteri enfeksiyonlarının çoğundan sorumludur. Enfeksiyon hastalığı olmasına rağmen lenf nodları tipik olarak hassas ve kızamık değildir, aylar içinde büyüebilir ve tedavi edilmediği takdirde zamanla fluktuasyon verebilir. Miliyer tüberküloz jeneralize lenfadenopati sebeplerinden birisidir. Kanser ile karışabilir.

- **Enfeksiyöz mononükleoz**

Klasik enfeksiyöz mononükleoz lenfadenopati, ateş ve farenjit ile karakterizedir. Lenf nodu tutulumu karakteristik olarak simetriktir ve posterior servikal lenf nodları daha sık tutulur. Akut dönemde ağrılı, yumuşak karakterde lenf nodları gözlenir.

- **Sistemik lupus eritematozus**

Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarının yaklaşık %50'sinde lenfadenopati görülebilir. Lenf nodları tipik olarak yumuşak ve ağrısızdır. Servikal, aksiller ve inguinal lenfadenopati görülebilir.

- **Sarkoidoz**

Sarkoidoz hastalarının %40 kadarında periferik lenfadenopati izlenebilir. Başta servikal olmak üzere inguinal ve epitroklear lenfadenopati görülebilir. Ağrısız tek tek duran, hassas olmayan orta sertlikte lenf nodları olarak ele gelir.

- **Lenfoma**

Hodgkin veya non-Hodgkin lenfomalı hastalar ağrısız, orta-sert, lastik kıvamında genellikle boyun bölgesinde olan lenfadenopati ile başvurabilir. Lenfomada lenf nodları simetrik tutulabilir üzüm salkımı gibi bir arada olabilir ancak fikse değildir.

- **Castleman hastalığı**

Anjiyofoliküler lenf nodu hiperplazisi (Castleman hastalığı) yaygın lenfadenopati ve ateş, hepatomegali, splenomegali gibi sistemik bulguların görüldüğü lenfoproliferatif bir hastalıktır.

- **Kikuchi hastalığı**

Kikuchi hastalığı sıklıkla genç kadınlarda görülen, ateş ve genellikle servikal lenfadenopatinin görüldüğü nadir benign bir hastalıktır.

- **Kawasaki hastalığı**

Kawasaki hastalığı çocukluk çağı vaskülitlerinin en sık sebeplerindendir. Ateş, servikal lenfadenopati ve konjonktivit, mukozit, raş, koroner arter anevrizması gibi sistemik bulgularla karakterize bir hastalıktır.

- **IgG4 ilişkili hastalık**

İmmünglobulin G4 (IgG4)-ilişkili hastalık; IgG4 pozitif plazma hücre infiltrasyonu ve fibrozis ile giden multisistemik bir hastalıktır. Sıklıkla orta yaş-yaşlı erkeklerin hastalığıdır. Lenfadenopati yaygın veya lokalize organ tutulumu şeklinde olabilir.

LABORATUVAR TESTLERİ

Hasta lenfadenopati ile başvurduğunda gerekli hallerde tanıyı netleştirmek ve takip için rutin hemogram ve biyokimyasal testler istenebilir. Ayrıca sistemik bir tutulum varlığında ayırıcı tanıya yönelik olarak gerekli laboratuvar testleri istenmelidir.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Lenfadenopatinin ayırıcı tanısında anamnez ve fizik muayene ile değerlendirmeye ek olarak daha detaylı inceleme için görüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir. Bu amaçla direkt grafilerin yardımcı olma olasılığı kısıtlı iken, ultrasonografi klinisyene yol gösterici olabilir. Gerekliğinde bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme de daha ileri inceleme amacıyla faydalanılabilir.

HİSTOPATOLOJİK TANI

Gerek öykü ve fizik muayene gerekse de laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile kesin sonuca varılamadığı durumlarda histopatolojik değerlendirme gerekebilir. Güncel pratikte ince iğne aspirasyon biyopsisi halen tanı için önerilmemektedir. Sadece benign-malign ayırımı için yararlı olabilir ancak tanı ve tanı için gerekli immünohistokimyasal tetkikler için gerekli doku temin edilememektedir. Kesici iğne (tru-cut) biyopsiler ilk aşamada yapılsa da eksizyonel biyopsi önerilen yöntemdir. Biyopsi için seçilecek lenf nodu bölgesi önem taşır. İnguinal bölge enfektif nedenlerle sık büyüyebildiğinden tercih edilmez. İlk seçilecek bölge servikal, supralaviküler bölgelerdir. Aksiller bölge diğer bölgelerde patolojik lenf nodu yoksa ya da meme de lezyon varsa tercih edilir.

KAYNAKLAR

1. Abuel-Hajja M, Hurford MT. Kimura disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:650.
2. Allhiser JN, McKnight TA, Shank JC. Lymphadenopathy in a family practice. *J Fam Pract.* 1981;12:27.
3. Amador-Ortiz C, Chen L, Hassan A, et al. Combined core needle biopsy and fine-needle aspiration with ancillary studies correlate highly with traditional techniques in the diagnosis of nodal-based lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2011;135:516.
4. Arjmand P, Yan P, O'Connor MD. Parinaud oculoglandular syndrome 2015: Review of the literature and update on diagnosis and management. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2015;6:443.
5. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1885.
6. Brindley P, Miller GV. Analysis of 600 lymph node biopsies. *Texas State J Med.* 1950;46:230.
7. Williamson HA Jr. Lymphadenopathy in a family practice: a descriptive study of 249 cases. *J Fam Pract.* 1985;20:449.
8. Brody JA, Sever JL, McAlister R, et al. Rubella epidemic on St. Paul Island in the Pribilofs, 1963. I. Epidemiologic, clinical, and serologic findings. *JAMA.* 1965;191:619.
9. Chau I, Kelleher MT, Cunningham D, et al. Rapid access multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients. *Br J Cancer.* 2003;88:354.
10. Chung CJ, Stein L. Kawasaki disease: a review. *Radiology.* 1998;208:25.
11. Copeland EM, McBride CM. Axillary metastases from unknown primary sites. *Ann Surg.* 1973;178:25.
12. Datta PG, Hossain MD, Amin SA, et al. Tubercular lymphadenitis - diagnostic evaluation. *Mymensingh Med J.* 2011;20:233.
13. Dommett RM, Redaniel MT, Stevens MC, et al. Features of cancer in teenagers and young adults in primary care: a population-based nested case-control study. *Br J Cancer.* 2013;108:2329.
14. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 1998;58:1313.
15. Ferry JA, Zukerberg LR, Harris NL. Florid progressive transformation of germinal centers. A syndrome affecting young men, without early progression to nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol.* 1992;16:252.
16. Fijten GH, Blijham GH. Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup. *J Fam Pract.* 1988;27:373.
17. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol.* 1990;7:19.
18. Gaines H, von Sydow M, Pehrson PO, Lundbegh P. Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandular-fever-like illness. *BMJ.* 1988;297:1363.
19. Habermann TM, Steensma DP. Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:723.
20. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:3046.

21. Heinrich WA, Judd ES Jr. A critical analysis of biopsy of lymph nodes. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1948;23:465.
22. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.* 1998;128:657.
23. Hicks J, Flaitz C. Progressive transformation of germinal centers: review of histopathologic and clinical features. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;65:195.
24. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med.* 2007;120:911.e1.
25. Khanna R, Sharma AD, Khanna S, et al. Usefulness of ultrasonography for the evaluation of cervical lymphadenopathy. *World J Surg Oncol.* 2011;9:29.
26. Kojima M, Nakamura S, Motoori T, et al. Progressive transformation of germinal centers: a clinicopathological study of 42 Japanese patients. *Int J Surg Pathol.* 2003;11:101.
27. Lai KK, Stottmeier KD, Sherman IH, McCabe WR. Mycobacterial cervical lymphadenopathy. Relation of etiologic agents to age. *JAMA.* 1984;251:1286.
28. Lee Y, Terry R, Lukes RJ. Lymph node biopsy for diagnosis: a statistical study. *J Surg Oncol.* 1980;14:53.
29. Li S, Wu L. Hair loss and lymphadenopathy. *BMJ.* 2019;366:14555.
30. Libman H. Generalized lymphadenopathy. *J Gen Intern Med.* 1987;2:48.
31. Lin HC, Su CY, Huang CC, et al. Kikuchi's disease: a review and analysis of 61 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128:650.
32. Moran CA, Suster S, Abbondanzo SL. Inflammatory pseudotumor of lymph nodes: a study of 25 cases with emphasis on morphological heterogeneity. *Hum Pathol.* 1997;28:332.
33. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg.* 1979;138:703.
- de Andrade JM, Marana HR, Sarmiento Filho JM, et al. Differential diagnosis of axillary masses. *Tumori.* 1996;82:596.
34. Nikanne E, Ruoppi P, Vornanen M. Kikuchi's disease: report of three cases and an overview. *Laryngoscope.* 1997;107:273.
35. Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE, Gluckman SJ. Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med.* 1996;101:401.
36. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, Fessas P. Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin Oncol.* 1993;20:570.
37. Rabinowitz MR, Levi J, Conard K, Shah UK. Castleman disease in the pediatric neck: a literature review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148:1028.
38. Rizzato G, Palmieri G, Agrati AM, Zanussi C. The organ-specific extrapulmonary presentation of sarcoidosis: a frequent occurrence but a challenge to an early diagnosis. A 3-year-long prospective observational study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004;21:119.
39. Rizzato G, Tinelli C. Unusual presentation of sarcoidosis. *Respiration.* 2005;72:3.
40. Sallah S, Gagnon GA. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia: emphasis on pathogenesis and treatment. *Acta Haematol.* 1998;99:57.
41. Selby CD, Marcus HS, Toghil PJ. Enlarged epitrochlear lymph nodes: an old physical sign revisited. *J R Coll Physicians Lond.* 1992;26:159.
42. Shipchandler TZ, Lorenz RR, McMahon J, Tubbs R. Supraclavicular lymphadenopathy due to silicone breast implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:830.

43. Spark RP, Fried ML, Bean CK, et al. Nontuberculous mycobacterial adenitis of childhood. The ten-year experience at a community hospital. *Am J Dis Child*. 1988;142:106.
44. Steel BL, Schwartz MR, Ramzy I. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy in 1,103 patients. Role, limitations and analysis of diagnostic pitfalls. *Acta Cytol*. 1995;39:76.
45. Sumi M, Ohki M, Nakamura T. Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:1019.
46. Terrier B, Hummel A, Servais A, et al. An unusual cause of lymph nodes enlargement. *Am J Med*. 2007;120:e1.
47. Tsang WY, Chan JK, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:219.
48. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, et al. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:183.
49. van den Brekel MW, Castelijns JA. Imaging of lymph nodes in the neck. *Semin Roentgenol*. 2000;35:42.
50. Verma A, Stock W, Norohna S, et al. Progressive transformation of germinal centers. Report of 2 cases and review of the literature. *Acta Haematol*. 2002;108:33.
51. Wang Q, Takashima S, Takayama F, et al. Detection of occult metastatic lymph nodes in the neck with gray-scale and power Doppler US. *Acta Radiol*. 2001;42:312.
52. Weiss LM, O'Malley D. Benign lymphadenopathies. *Mod Pathol*. 2013;26 Suppl 1:S88.
53. Yong HS, Woo OH, Lee JW, et al. Primary localized amyloidosis manifested as supraclavicular and mediastinal lymphadenopathy. *Br J Radiol*. 2007;80:e131.
54. Zaren HA, Copeland EM 3rd. Inguinal node metastases. *Cancer*. 1978;41:919.

50. BÖLÜM

KAŞEKTİK HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Seda Sali, Dr. Adem Deligönül

TANIM

Hipokrat hasta olan ve ölmek üzere olan insanlar için; ciddi kas kaybı ve artarak ilerleyen aşırı isteksizlik halini tanımlamak için bir terim kullanmıştır. Yunanca “kötü şeyler” anlamına gelen “kakos” ve “olma durumu” anlamına gelen “hexus” kelimelerinden türetilen kaşeksi terimi bu nedenle kullanılmıştır. Kaşeksi, kronik inflamatuvar yanıtta sekonder olarak meydana gelen katabolik süreçte ciddi çizgili kas kaybı olarak da tanımlanabilir. Genellikle terminal dönem kanser hastalarında görülmekle beraber AIDS, kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi kronik hastalıkların ilerleyen dönemlerinde de karşımıza çıkabilir. Kaşeksinin bulgularından olabilen anoreksi ve sarkopeniyi kaşeksi tanımı ile karıştırmamak gerekir.

• Anoreksi

"Olmadan" anlamına gelen "an" ve "iştah, arzu" anlamına gelen "oreksis" kelimelerinden anoreksiya kelimesi türetilmiş olup; basitçe iştah kaybı veya düşük kalori alımı olarak tanımlanabilir. İştahsızlık ve kilo kaybı kaşektik hastalarda yaygın olmakla birlikte, kaşeksili hastaların maruz kaldığı derin kilo kaybı, tamamen zayıf kalori alımına bağlanamaz. Yeterli kalori alımı ile basit açlık durumunun tersine kaşeksi geriye döndürülemez.

• Sarkopeni

Genç yetişkinlerde cinsiyete özgü normal değerlerin iki standart sapma altında bir miktarda iskelet kası kütlesi kaybı sarkopeni olarak tanımlanmaktadır. Kaşeksiden farklı olarak kilo kaybı varlığını gerektirmez. Kaşeksili çoğu hasta sarkopenik iken; sarkopenik hastaların çoğu kaşektik kabul edilmez. Sarkopeni nedenleri çok faktörlü olup bazen ekstremiteleri kullanmamakla da ilişkili olabilir. Bunun dışında endokrin fonksiyon bozuklukları, kronik hastalıklar, beslenme eksiklikleri, bazı kanser tedavisi ajanları (sorafenib), androjen deprivasyon tedavileri ve bazı spesifik kanser tipleri (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) sarkopeniye neden olabilir. Kaşeksi en sık kilo kaybı (hastalık öncesi vücut ağırlığının %10'dan fazlasını istemsiz şekilde kaybetme) ile tanımlanmış olsa da; obez hastalarda, ödeme bağlı kilo artışı olan hastalarda ve büyüyen tümör kitlesine bağlı kilo artışı olan hastalarda bu tanımlama yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle 2007 yılında uluslararası uzman panelinde tanım genişletilmiştir. Bu panelde “Kaşeksi, altta yatan hastalıkla ilgili metabolik bir sendromdur; yağ kitlesi kaybı olsun ya da olmasın kas kaybı ile karakterizedir. Klinik özelliği ise yetişkinlerde kilo kaybı (sıvı retansiyonuna göre düzeltilmiş) ve çocuklarda (endokrin fonksiyon bozukluğu olmaksızın) büyüme geriliğidir. Anoreksi, insülin direnci, artmış kas proteini yıkımı sıklıkla kaşeksi ile ilişkilidir. Kaşeksi; açlıktan, yaşa bağlı kas kitlesi

kaybından, depresyondan, emilim bozukluklarından farklı bir durumdur ve hastada artmış morbidite ile ilişkilidir.” denmiştir.

PREVALANS

Palyatif bakım hastalarında kaşeksi prevalansı değişken tanı kriterleri nedeni ile değişkenlik göstermektedir (%12-85). Bununla beraber ilişkili olduğu hastalık durumlarına göre de prevalansı değişmektedir. Örneğin; ileri kalp yetmezliklerinde prevalansı %5-20 iken, KOAH hastalarında %60 civarında görülebilmektedir. Terminal dönem kanser hastalarında ise özellikle pankreas, mide, akciğer gibi tiplerde prevalans %85’i bulmaktadır.

KANSER KAŞEKSİSİ

2011 yılında uluslararası bir grup araştırmacı; kanser hastalarında prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi tanımlamalarını yapmıştır. Bu çalışmaya göre kaşeksi; kilo kaybının >%5 olması veya kilo kaybının >%2 olup beraberinde vücut kitle indeksinin (VKİ) <%20 olması ya da sarkopenin olması şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 1). Ayrıca 2015 yılında uluslararası bir konsensus grubu da kanser hastalarında kilo kaybı artışı ile sağkalımın ilişkili olabileceğini açıklamış ve kaşeksi durumunu derecelendirmiştir. Bu çalışmaya göre hastaların sağkalımları VKİ ve kilo kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Kanser kaşeksisi derecelendirmesi Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 1. Kanser kaşeksisi tanımlaması

Prekaşeksi	- Kilo kaybı \leq 5% - Anoreksi - Metabolik değişiklikler
Kaşeksi	- Kilo kaybı >%5 veya VKİ <%20 ve kilo kaybı >%2 veya sarkopeni ve kilo kaybı >%2 - Azalmış besin alımı - Sistemik inflamasyon
Refrakter kaşeksi	- Değişken derecede kaşeksi - Antikanser tedaviye yanıt vermeyen katabolik süreç - Düşük performans - Beklenen sağkalım <3 ay

VKİ: vücut kitle indeksi.

Tablo 2. Kanser kaşeksisi derecelendirmesi

Kaşeksi şiddeti	Vücut kitle indeksi ve kilo kaybı	Median sağkalım
Grade 0	\geq 25.0 kg/m ² ve stabil ağırlık	29 ay
Grade 1	20-25 kg/m ² ve kilo kaybı \leq 2.4 kg veya \geq 28 kg/m ² ve kilo kaybı %2.5-6	14.6 ay
Grade 2	20-28 kg/m ² ve kilo kaybı <%6 veya \geq 28 kg/m ² ve kilo kaybı %6-11	10.8 ay
Grade 3	20-28 kg/m ² ve kilo kaybı %6-11 veya 22-28 kg/m ² ve kilo kaybı %11-15 veya \geq 28 kg/m ² ve kilo kaybı >%15	7.6 ay
Grade 4	\leq 20 kg/m ² ve kilo kaybı %6-11 veya \leq 22 kg/m ² ve kilo kaybı %11-15 veya \leq 28 kg/m ² ve kilo kaybı >%15	4.3 ay

• Patojenez

- **Sitokinler, inflamasyon ve hipermetabolik durum:** Bazal metabolizmayı arttırdıklarından ve anoreksiye tetiklediklerinden dolayı TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 kanser kaşeksisinden sorumlu tutulmaktadır.
- **Lipoliz ve lipid mobilize edici faktör:** Tümör tarafından salınan lipid mobilize edici faktörün; adipositlerde siklik adenozin monofosfat (AMP) üretimini artırarak yağ dokusunu lipolitik uyarılara karşı duyarlı hale getirmek üzere hareket ettiği düşünülmektedir.
- **ATP-ubiquitin-proteasome yolu:** Bazı deneysel hayvan çalışmalarında tümör implantasyonu sonrası bu yolağın aktive olduğu ve kas kaybına sebep olduğu gözlenmiştir.
- **JAK/STAT yolu:** Janus kinazlar (JAK), JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2'yi içeren bir kinaz ailesidir. JAK'lar, sitokin sinyallemesine aracılık eder. JAK/STAT yolu, solid tümörler dahil olmak üzere çeşitli hastalık durumlarında aktive edilir ve ayrıca kansere bağlı kas kaybıyla da ilişkilendirilmiştir.
- **Genetik yapı:** Yapılan çalışmalar CaMKIIbeta ve TIE1 geninin kilo kaybı ile ilişkili olduğunu göstermiş.
- **Antikanser tedavi:** Antiandrojen tedaviler, tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib ve vasküler sistemi hedefleyen monoklonal antikör olan bevacizumab ile tedavi edilen hastalarda kas kütlesi kaybı olduğu bildirilmiştir.
- **Azalmış oral alım ve emilim:** Anoreksi gelişmesi, kemoterapiye bağlı tat koku bozuklukları oral alımı kısıtlayarak kanser kaşeksisindeki enerji eksikliğine katkıda bulunur.

• Kanser anoreksi/kaşeksisinin yönetimi

Hastalarda kaşeksiye bağlı meydana gelen görüntü değişikliği, hasta ve yakınında ciddi psikolojik sorunlara yol açabilir. Öncelikle hastalar ve yakınlarına psikososyal danışmanlık önerilmelidir. Bunun dışında muhakkak yeterli ve uygun kalori alımını desteklemek için diyetisyen danışmanlığı da önerilmelidir. Parenteral beslenme barsak obstrüksiyonu olan durumlar dışında genellikle önerilmemektedir.

– Farmakolojik ajanlar

Bu ajanlar başlıca progesteron analogları ve glukokortikoidlerdir. Glukokortikoidlerin yan etkilerinden dolayı uzun vadeli tedavi planlanıyorsa progesteron analogları tercih edilebilir.

○ **Progesteron analogları:** Megestrol asetat ve medroksiprogesteron asetat kullanılabilen ajanlardır. Kanser kaşeksisi olan hastalarda iştahı ve vücut ağırlığını iyileştirirler; ancak kilo alımının türü iskelet kasından ziyade esas olarak yağ dokusudur. Toksisiteleri arasında tromboembolik olaylar, ödem ve adrenal süpresyon bulunur.

○ **Glukokortikoidler:** Glukokortikoidler, iştahı progesteron analoglarında görülene benzer derecede artırır. Bununla birlikte, uzun süreli kullanımla ilişkili toksisiteler ve etkinlikteki düşüş göz önüne alındığında; iştah açıcı kullanımları genellikle, tahmini yaşam beklentisi haftalar ile birkaç ay arasında olan hastalarda önerilmektedir.

○ **Diğerleri:** Standart yaklaşımların yanısıra; olanzapin, androjenler ve selektif androjen reseptör modülatörleri, anamorelin, siproheptadin, uzun zincirli omega-3 yağ asitleri, vitaminler, mineraller ve diğer besin takviyeleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, talidomid, mirtazapin ve kombinasyon tedavilerinin de kaşekside kullanımları ile ilgili yayınlar bulunmaktadır. Ancak bunların kullanımları ile ilgili kesin kanıtlar henüz mevcut değildir.

– Enteral ve parenteral beslenme destekleri

Enteral ya da parenteral beslenme desteğinin kansere bağlı kilo kaybının tedavisinde optimal yaklaşım olabileceği düşünülmeyle beraber kür beklenmeyen hastalarda enteral ya da parenteral beslenme desteğinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Günümüzde kanser hastalarının çoğuna beslenme destek ürünleri reçete edilmektedir. Ancak terminal dönem kanser hastalarında beslenme desteğinin rutin kullanımı, tedaviye bağlı komplikasyon riski ile ilişkilidir ve sağkalıma katkıları da yoktur. Ancak kür beklenen hastalarda; perioperatif ya da kemoterapi-radyoterapi tedavileri sırasında riskler de göz önüne alınarak hastanın genel durumuna katkı sağlamak için beslenme desteği uygulanabilir. Unutulmamalıdır ki; kötü ve yetersiz beslenme de ilerlemiş hastalığı olanlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kanser hastalarında beslenme desteğinin ne zaman ve hangi şartlarda başlatılması ile ilgili yaygın olarak kabul edilen bir kılavuz yoktur. Tedavi edilebilir hastalığı olup kısa dönem beslenme desteğine ihtiyaç duyan hastalarda bu kararı vermek daha kolay iken ilerlemiş hastalığı olanlarda durum biraz daha karmaşıktır. Bazı kılavuzlarda bu konuyla ilgili öneriler bulunmaktadır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) beklenen yaşam süresi aylar-yıllar olan hastalarda beslenme desteğinin verilmesini önerirken; beklenen yaşam süresi haftalar-aylar olan hastalarda önermemektedir. American Society for Clinical Oncology (ASCO) ise; hastaların diyetisyen ile görüştürülerek beslenmesinin düzenlenmesini önermektedir. Rutin olarak enteral tüp ya da parenteral yolla beslenme sağlanmasını önermemektedir. Ancak barsak obstrüksiyonu, kısa barsak sendromu ya da malabsorbsiyon gibi durumlarda kısa dönem parenteral beslenme desteği sağlanabileceğini belirtmektedir.

KAYNAKLAR

1. Antoun S, Baracos VE, Birdsell L, et al. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2010;21:1594.
2. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147:755.
3. Bonetto A, Aydogdu T, Jin X, et al. JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303:E410.
4. Collins J, Noble S, Chester J, et al. The assessment and impact of sarcopenia in lung cancer: a systematic literature review. *BMJ Open.* 2014;4:e003697.
5. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008;27:793.
6. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, et al. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg.* 1994;219:325.
7. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12:489.
8. Islam-Ali B, Khan S, Price SA, Tisdale MJ. Modulation of adipocyte G-protein expression in cancer cachexia by a lipid-mobilizing factor (LMF). *Br J Cancer.* 2001;85:758.
9. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. American Gastroenterological Association. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 2001;121:970.

10. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, et al. Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:412.
11. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med*. 2000;133:622.
12. Llovera M, Garcia-Martinez C, Agell N, et al. Muscle wasting associated with cancer cachexia is linked to an important activation of the ATP-dependent ubiquitin-mediated proteolysis. *Int J Cancer*. 1995;61:138.
14. Loprinzi CL, Schaid DJ, Dose AM, et al. Body-composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol*. 1993;11:152.
15. Madeddu C, Macciò A, Panzone F, et al. Medroxyprogesterone acetate in the management of cancer cachexia. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:1359.
16. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015;33:90.
17. McGeer AJ, Detsky AS, O'Rourke K. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Nutrition*. 1990;6:233.
18. Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer*. 1974;33:1607.
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls. Accessed on August 19, 2021.
20. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;34:137.
22. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38:2438.
23. Smith MR, Saad F, Egerdie B, et al. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:3271.
24. Stephens NA, Gallagher IJ, Rooyackers O, et al. Using transcriptomics to identify and validate novel biomarkers of human skeletal muscle cancer cachexia. *Genome Med*. 2010;2:1.
25. Theologides A, Ehlert J, Kennedy BJ. The calorie intake of patients with advanced cancer. *Minn Med*. 1976;59:526.
26. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1:1.
27. Walsh D, Mahmoud F, Barna B. Assessment of nutritional status and prognosis in advanced cancer: interleukin-6, C-reactive protein, and the prognostic and inflammatory nutritional index. *Support Care Cancer*. 2003;11:60.

51. BÖLÜM

MALİGN HASTALIKLARDA AĞRIYA YAKLAŞIM

Dr. Alper Coşkun, Dr. Türkkân Evrensel

GİRİŞ

Ağrı, malign hastalıklarda görülen en yaygın semptomlardan biridir. Kanser tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında tanı anında ağrı şikayeti bulunmaktadır. Hastaların %75'inde ise hastalığın ilerlemesi ile ağrı gelişmektedir. Ağrı, yaşam konforunu kısıtlayan, tedavi edilmesi gereken bir durum olmasına rağmen, ağrının malign hastalıklarda normal bir bulgu olduğu tam tedavi edilemeyeceği düşüncesi ise günümüz imkanları düşünüldüğünde terk edilmesi gereken bir düşüncedir. Ağrıya yaklaşımda, tüm diğer belirtilerde olduğu gibi ağrı öyküsünün ayrıntılı bir değerlendirmesi yapılmalı, ağrının yeri, karakteri, ağrıyı arttıran ve azaltan faktörlerin neler olduğu ortaya konmalı ve kişinin onkolojik öyküsü, psikososyal faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

GENEL BAKIŞ

Ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından, gerçek veya olası doku hasarı ile ilişkili veya bu hasarla ilişkili olarak tanımlanan, hoş olmayan bir duyu ve duygusal deneyim olarak tanımlanır. Ağrı, hastaların en korktuğu semptomlardan biridir. Giderilmeyen ağrı hastaların konfor, aktivite ve motivasyonunu azaltır; aile ve arkadaşlarıyla etkileşimini ve genel yaşam kalitesini büyük ölçüde etkiler. Eskiye göre ağrı tedavisinde iyileşmeler olsa da, kanserli hastaların bir kısmında halen hastaya, reçete sistemine ve hekime bağlı nedenlerle ağrının yetersiz tedavisi bir sorun olmaya devam etmektedir.

Ağrı yönetiminin hedefi "5A" olarak ifade edilen ağrı tedavi sonuçlarını en iyi hale getirmektir. 5A'yı "Analgesia" (en uygun analjezinin sağlanması), "Activities" (günlük yaşama en uygun dönüşü sağlamak), "Adverse effects" (tedavi ilişkili istenmeyen yan etkileri en aza indirmek), "Aberrant drug taking" (uygunsuz ilaç kullanımı ve ilaç/madde bağımlılığının önüne geçmek) ve "Affect" (ağrı ve kişinin ruh hali arasındaki dengeyi sağlamak) oluşturur.

Kanser ağrısına yönelik tedavi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Hastaların yaklaşık %85'i farmakolojik tedavilerle rahatlatılabilir. Antitümör tedaviler, nörostimülatif ve nöroablatif işlemler ve bölgesel analjezi gibi nonfarmakolojik tedavilerle de yaklaşık %12'si tedavi edilebilir. Böylece çok az hastada uygun tedaviler verildiğinde ağrı yeterince kontrol edilemeyecektir. Ağrıyı gidermenin önemi ve etkili tedavilerin varlığı göz önünde bulundurulduğunda, sağlık hizmeti veren hekimlerin kanser ağrısının değerlendirilmesi ve tedavisinde bilgili olmasının gerekliliği kaçınılmazdır.

Kanser ağrısının tedavisi için en yaygın kabul gören algoritma Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından geliştirilmiştir. Ağrısı olan hastada ilk olarak asetaminofen ya da nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) başlanması önerilmektedir. Bu yeterli değilse, tedavinin kodein gibi "zayıf bir opioid" ve ardından morfin gibi "güçlü bir opioid" ile genişletilmesi

önerilmektedir. Bu algoritma mükemmel bir öğretim aracı olarak hizmet etmiş olsa da, kanser ağrısının yönetimi bu 3 katmanlı “kansere ağrı merdiveninin” önerdiğinden çok daha karmaşıktır.

ERİŞKİNDE KANSER AĞRI YÖNETİMİ

Yetişkinlerde ağrının değerlendirilmesi için görsel veya sayısal bir derecelendirme ölçeği kullanılarak elde edilen, 0 ile 10 arası sayısal değere dayalı olan, ağrı yoğunluk derecesinin ayırt edilmesi için kullanılan, standardize edilmiş skalalar mevcuttur. 0 hiç ağrının olmadığı durumu, 10 ise hastanın yaşadığı en kötü ağrıyı ifade etmektedir. Hastalardan son 24 sa. içinde yaşadığı en kötü ağrıyı 0 ile 10 arası bir sayısal değerde tanımlaması istenir. 1-3 hafif, 4-7 orta, 8-10 ise şiddetli ağrıyı temsil etmektedir.

Tüm ağrı yönetimi müdahaleleri; güvenlik, konfor, işlev gibi hastaya özel hedefler belirlenerek düzenlenmelidir. Bireyselleştirilmiş ağrı tedavisinde ağrının teşhisi, komorbid durumlar ve potansiyel ilaç etkileşimleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalara psikososyal destek sağlanmalı, hasta ve aile veya bakıcı, ağrı yönetimi ve ilgili konularda eğitilmelidir. Farmakolojik tedavinin yanında bütüncü müdahaleler en uygun hale getirilmelidir. Hastalar, konfor ve işlev hedeflerine ulaşmak için her temasta ve gerektiğinde yeniden değerlendirilmelidir.

Onkolojik acil durumla ilişkili ağrı, diğer kanser ağrılarından ayırt edilmelidir. Onkolojik acil durum, bir hastanın kanseri veya kanser tedavisi ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili yaşamı tehdit eden bir olay olarak tanımlanır. Onkolojik acil durumla ilişkili ağrıya primer lezyon ya da metastazlara bağlı gelişen kemik kırıkları, iç organ obstrüksiyon ya da perforasyonlarına bağlı ağrı örnek olarak verilebilir. Onkolojik acil durumla ilişkili ağrı, altta yatan durumun tedavisi ile eş zamanlı olarak doğrudan tedavi edilmelidir.

Nonopioidler (asetaminofen, NSAİİ), opioidler ve adjuvan analjezikler (antidepresanlar, antikonvülzanlar, topikal ajanlar ve kortikosteroidler gibi) dahil olmak üzere farmakolojik analjezikler kanser ağrı yönetiminin temel taşı olmasına rağmen, bunlar her zaman ağrı kontrolünde yeterli değildir ve bazen olumsuz, istenmeyen etkilerle ilişkilidir. Farmakolojik olmayan bütüncü müdahalelerin (fiziksel, bilişsel, ruhsal vb.) en uygun şekilde kullanımı, farmakolojik tedavilere katkı açısından son derece önemlidir.

Tüm hasta gruplarında spesifik ağrı sendromları için adjuvan analjeziklerin eklenmesi düşünülmelidir. Adjuvan analjezikler, ana analjezik tedavi olarak (özellikle nöropatik ağrı için) veya opioid veya nonopioid (asetaminofen, NSAİİ) analjeziklerin etkilerini arttırmak için kullanılabilir.

Kanser ağrısının farmakolojik tedavisinin temelini opioidler oluşturmaktadır. Daha önce opioid kullanımı olan hastalarda ilaca karşı tolerans gelişmektedir. Bu nedenle bu grup, öncesinde opioid kullanım öyküsü olmayan hastalara göre ayrı olarak değerlendirilmelidir. Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), opioid toleransını bir hafta ya da daha uzun süredir en az 25 mcg/saat fentanil patch veya en az 60 mg/gün morfin, 30 mg/gün oral oksikodon, 8 mg/gün oral hidromorfon veya eş değer opioid analjezik kullanımı olarak tanımlamaktadır. Bu kriterleri sağlamayan hastalar opioid-naif kabul edilmektedir.

Hafif ağrı grubunda, hem opioid-toleran hem de opioid-naif hastalar için kontrendike durumlar ve ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak öncelikle nonopioid ilaçlar ve adjuvan tedaviler düşünülmelidir.

Opioid-naif grupta orta şiddetli ağrı için gerektiğinde kısa etkili opioidlerle birlikte yine nonopioid ilaçlar ve adjuvan tedaviler düşünülmelidir. Kısa etkili opioidler (morfin, oksikodon, hidrokodon, hidromorfon) günde 3-4 kez kullanılmasına rağmen yeterli ağrı kontrolü sağlanamıyorsa uzun etkili opioid (metadon) eklenmesi düşünülmelidir. Ağrı kalıcı bir hale gelirse “kurtarma dozunun” da içeren düzenli opioid programı oluşturulmalı ve opioid tedavisi takibe göre titre edilmelidir. Tedavinin etkinliği ve ilaç yan etkileri 1-4 haftada bir değerlendirilmeli, gereği halinde “Algoloji ve Palyatif Bakım” konsültasyonları istenmeli ve doz sınırlayıcı ilaç yan etkileri geliştirse farklı bir opioid tedaviye geçilmesi düşünülmelidir. Opioid-toleran grupta orta şiddetli ağrı yönetiminde kısa etkili opioid kullanımında hedefe ulaşmak için günlük %30-50 doz arttırımı önerilmektedir.

Hem opioid-naif hem de opioid-toleran grupta akut şiddetli ağrı ya da ağrı krizi durumlarında hastanın özel tedavi hedefleri, konfor ve fonksiyonu da göz önünde bulundurularak hastane veya hasta bakım merkezlerinde yatarak tedavi seçeneği düşünülmelidir.

Kısa etkili opioidler, hızlı etki başlangıcı ve dolayısıyla erken analjezi avantajına sahiptir. Opioid uygulama yolu (oral, intravenöz vb.) hastanın ağrı durumuna en uygun şekilde planlanmalıdır. Opioidlerde yaygın görülen yan etkilerin tedavisi opioid tedavi başlangıcıyla eş zamanlı olarak başlatılmalıdır. Hastalarda opioid kaynaklı barsak disfonksiyonu/konstipasyon beklenmeli ve laksatif profilaksisi verilmelidir.

Hafif ağrısı olan hastalarda yeterli ağrı kontrolü var fakat şiddetli ve yönetimi zor yan etkiler mevcutsa opioid dozunun %10-25 oranında azaltılması ve adjuvan analjeziklerin eklenmesi düşünülebilir.

FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

• Nonopioid analjezikler

– **Asetaminofen:** Analjezik ve antipiretik özellikleri olup antiinflamatuvar özelliği olmayan, görece sınırlı etkinliğe sahip, özellikle karaciğer toksisitesi açısından dikkatli olunması gereken bir nonopioiddir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN), yüksek doz asetaminofen kullanımını ve karaciğer toksisitesini önlemek amacıyla opioid-asetaminofen kombinasyonlarının tercih edilmemesini önermektedir. FDA ise günlük asetaminofen alımının 4 g/gün olarak sınırlanmasını tavsiye etmektedir.

– **NSAİİ:** Ağrı oluşum mekanizmasında görevli prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Peptik ülser hastalığı, gastrointestinal sistem (GİS) kanama öyküsü, ileri yaş (>60 yaş), erkek cinsiyet, eş zamanlı kortikosteroid veya antikoagülan tedavi alıyor olmak NSAİİ kullanımında üst GİS kanama ve perforasyon açısından risk faktörüdür. NSAİİ’lerin neden olduğu GİS yan etkileri azaltmak için iyi tolere edilen proton pompası inhibitörleri önerilmektedir. İleri yaş (>60 yaş), sıvı durumu ve alımı yetersiz, eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı olan, renal yolla atılan kemoterapi tedavisi altında olan kişilerde renal toksisite açısından dikkatli olunmalıdır. NSAİİ’ler opioidlere eklendiğinde, opioid doz azaltımı avantajı sağlamaktadır. Kardiyak toksisite riski yüksek hastalarda, konjestif kalp yetmezliği veya

hipertansiyon gelişirse ya da kötüleşirse NSAİİ'ler kesilmelidir. FDA, NSAİİ kullanımının kalp krizi veya felç riskini arttırabileceğine dair bir uyarı yayınlamıştır.

– Adjuvan tedaviler

Adjuvan tedaviler, opioid analjezisini arttıran ve daha düşük doz opioid kullanımına imkan sağlayarak opioid yan etkilerini azaltan ek ilaçları ifade etmektedir. Bu ilaçlar, opioidlere kısmi yanıt veren hastalar için iyi bir seçenektir. Antikonvülzanlar (gabapentin, pregabalin gibi), antidepresanlar (selektif serotonin geri alım inhibitörü [SSRI], serotonin nörepinefrin geri alım inhibitörü [SNRI], trisiklik antidepresanlar [TAD]), kortikosteroidler, lokal anestezi ve topikal ilaçlar (lidokain patch vb.) bu grupta yer alır. Daha çok kemik ağrısı, nöropatik ağrı ve viseral ağrı tedavisinde kullanılan bu ilaçlar özellikle nöropatik ağrı tedavisinde etkindir.

Antikonvülzan ilaçlardan en çok tercih edilenler gabapentin ve pregabalindir. Gabapentinin kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda mukozit ağrısını azalttığı, pregabalinin ise kanser ilişkili nöropatik ağrıda transdermal fentanilden daha etkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Kortikosteroidler yine nöropatik ağrı ve anti inflamatuvar etkinlikleri nedeniyle kemik ağrıları ve ciddi barsak obstrüksiyonu durumlarında tercih edilebilmektedir.

• Opioidler

Kısa etkili opioid agonistler (morfin, oksikodon, fentanil gibi) kanser ağrısının tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Uzun etkili opioid agonistlerine (metadon, levofanol gibi) göre daha kolay titre edilebilirler.

– **Morfin:** Morfin bir mü reseptör agonisti ve zayıf bir kappa reseptör agonistidir. Oral, rektal, parenteral uygulama tercih edilebilir. Daha önce opioid kullanımı olmayan hastalarda genellikle standart başlangıç opioid tedavisi olarak kabul edilmektedir. Opioid-naif grupta başlangıçta 5-15 mg oral morfin sülfat ya da eş değeri ile tedaviye başlanması önerilir. Şiddetli ağrısı olan, acil başvurusu olan kişilerde parenteral yol tercih edilmelidir. Parenteral eş değer doz, oral dozun üçte birine denk gelmektedir (2-5 mg intravenöz morfin sülfat ya da eş değeri). Morfinin aktif metaboliti olan morfin 6-glukuronid, renal yolla atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Randomize kontrollü bir çalışmada; 240 orta şiddetli ağrısı olan hastanın tedavisinde güçlü opioid etkisi olan düşük doz morfin ile kodein, tramadol gibi zayıf opioidler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada yan etkiler karşılaştırılabilir düzeyde iken ağrı tedavisine yanıt ve erken etki başlangıcı açısından düşük doz morfinin üstün olduğu görülmüştür.

– **Fentanil:** Parenteral, spinal, transdermal, transmukozal, bukkal ve intranasal yollarla uygulanabilen, yüksek oranda yağda çözünen bir mü opioid reseptör agonistidir. Klinik pratikte sıkça karşılaştığımız transdermal fentanil uygulaması, ağrı diğer opioidler tarafından yeterince yönetildikten sonra önerilmelidir. Genellikle yutma fonksiyonu azalmış, morfine karşı zayıf toleranslı ve zayıf uyum gösteren hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir. Randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizinde, transdermal fentanil ve oral morfin arasında kanser ağrısı yönetiminin benzer etkinliği olduğunu ancak transdermal fentanil ile daha düşük kabızlık, bulantı, kusma, uyuşukluk ve idrar retansiyonu oranları gösteren sonuçlar bildirilmiştir. Transmukozal fentanilin (hızlı salınan) kanserli hastalarda “breakthrough pain” tedavisinde etkili olduğunu gösteren veriler vardır.

– **Kodein:** Kodein, az miktarda doğrudan analjezik etkiye sahip zayıf bir mü ve delta opioid reseptör agonistidir. Sitokrom p450 CYP2D6 ile metabolize olur. Yavaş ve hızlı metabolize edici hastalarda farklı etkinlik gösterebilir.

– **Oksikodon:** Mü, delta ve kappa reseptörlerine karşı agonistik etki gösteren, yavaş ve hızlı salınımlı formülasyonları bulunan bir opioiddir. Son zamanlardaki Cochrane incelemeleri, oksikodonun morfine benzer analjezik etkisinin olduğuna ve benzer yan etkiler görüldüğüne dair genel kanıtlar bulmuş ve bu ajanların kansere bağlı ağrı için ilk aşama opioid tedavisinde birbirleriyle değiştirilebilir olabileceği sonucuna varmıştır.

– **Metadon:** Mü reseptör agonisti ve N-metil D-aspartat reseptör antagonistidir. Oral, intravenöz kullanılabilir. Uzun yarılanma ömrü ve kişiler arası değişebilen farmakokinetik (yarılanma ömrü 8-120 sa.) özellikleri mevcuttur. Başlangıç dozunun titre edilmesi gerekebileceğinden, titrasyon döneminde hastaya yeterli, kısa etkili “breakthrough ağrı” kesici ilaçlar ile ağrı palyasyonu sağlamak önemlidir. Randomize kontrollü çalışma verileri, metadon ağrı tedavi yönetiminin morfine göre daha zor olmasına rağmen benzer etkinliğe ve tolere edilebilirliğe sahip olduğunu göstermiştir.

NCCN yönergeleri, özellikle ilk 4-7 gün boyunca ilaç birikimi ve yan etkilerin izlenmesini tavsiye eder ve ilk 2 hafta boyunca kararlı bir duruma ulaşamayacağına dikkat çekmektedir. Hastalar ve hastaya bakım veren kişiler, metadonun başlatılmasından veya dozunun yükseltilmesinden sonra özellikle ilk 4-7 gün veya daha uzun bir süre sonra ortaya çıkabilecek gecikmiş sedasyon ve solunum depresyonu belirtileri konusunda eğitilmelidir.

120 mg ve üzeri yüksek dozlarda metadonun QT uzamasına ve ani kardiyak ölüme yol açabilen “torsades de pointes” tablosuna yol açabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Bilinen kardiyak hastalığı, daha önce öyküsü olan veya bilinen QT uzaması öyküsü olan hastalarda elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonu önerilir. QTc (düzeltilmiş QT) 500 milisaniye üstü olan hastalarda alternatif opioid tedavisi düşünülmelidir.

– **Tramadol:** Tramadol, bir miktar norepinefrin ve serotonin geri alım inhibisyonu özelliği olan, zayıf bir mü opioid reseptör agonistidir. Genellikle orta ve orta-şiddetli ağrının tedavisinde endikedir. Serotonin sendromu gelişimini önlemek için SSRI ve TAD ile birlikte kullanılmamalıdır. 75 yaş üstü, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan kişilerde doz azaltılmalıdır. Yavaş ve hızlı salınımlı formları mevcuttur. Hızlı salınımlı formunun maksimum günlük dozu 4x100 mg, yavaş salınımlı formunun maksimum dozu 300 mg/gün’dür. Randomize olmayan gözlemsel bir çalışmada morfin ile karşılaştırıldığında ağrı kesici etkinlikleri benzer bulunmakla birlikte kabızlık, kaşıntı, nöropsikiyatrik semptomlar gibi yan etkiler morfine göre daha az oranda gösterilmiştir.

– **Buprenorfin:** Kanser ilişkili kronik ağrıda kullanılan, parsiyel mü reseptör agonisti olan bir opioiddir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda tercih edilebilmektedir. QT uzaması olan hastalarda metadona göre daha uygundur.

– **Lidokain:** Daha çok lokal analjezik olarak tercih edilen lidokainin, opioid refrakter kanser ağrısı için kullanımını destekleyen vaka raporları ve bazı çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda kanser ilişkili nöropatik ağrıda da kullanılabileceği belirtilmiştir.

OPİOİD TEDAVİSİNDE GENEL YAKLAŞIMLAR

Kronik opioid tedavisinde ilk tercih oral yolun kullanımı olmalıdır. Yutma fonksiyonunu kaybetmiş ve barsaklardan emilim kusuru olan hastalarda parenteral yol tercih edilmelidir. Etki başlangıç süresi uygulama yoluna göre değişmektedir. İntravenöz uygulama ile 15 dakikada, subkutan uygulama ile 30 dakikada, oral tedavi ile 1 saatte opioidin pik etkisi görülmektedir.

NCCN paneli, yeterli doz titrasyonu yapılmasına rağmen efektif ağrı palyasyonu sağlanamıyorsa ya da tedavi ile ilişkili ciddi ve/veya kalıcı yan etkiler geliştirse opioid değişimini önermektedir. Opioid değişimi en çok morfin, oksikodon, hidromorfon ve fentanilden yapılmaktadır.

Kısa etkili analjeziklere ihtiyaç duymayan ya da nadiren ihtiyaç duyan, akut ağrı sürecini tamamlayan, nonopioid ilaçlarla ağrı kontrolü sağlanabilen, ağrı yönetimi için uygulanan girişimsel işlemlerle iyi ağrı kontrolü sağlanmış olan hastalarda opioid doz azaltımı düşünülebilir. Bu durumlarda %10-20 doz azaltılması önerilmektedir. Opioid doz azaltımı, ilaç ilişkili istenmeyen yan etkiler geliştiğinde ya da kötüye kullanım şüphesi olduğunda da yapılabilmektedir.

Kanser ağrı yönetiminde mikst agonist-antagonistler (butorfanol, pentazosin), meperidin ve plasebo önerilmemektedir.

• Opioid yan etkileri

– **Kabızlık:** Opioid alan hastalarda kabızlığa yönelik profilaksi hemen her zaman uygulanmalıdır. Sennosidler, magnezyum bazlı ilaçlar, osmotik laksatifler-sorbitol, laktuloz vb. ilaçlar profilaksi için tercih edilebilir. Opioid reseptör antagonisti olan naloksanın opioidlerle kombine formunun (oksikodon/naloksan gibi) ağrı palyasyonunda efektif olduğu ve uzun dönem tedavide kabızlık gelişimini önlediği gösterilmiştir.

– **Bulantı-kusma:** Antiemetikler (proklorperazin, metoklopropamid, granisteron, skopolamin, olanzapin vb.) tercih edilmelidir. Olanzapin barsak obstrüksiyonu olan hastalarda özellikle kullanılmalıdır. Bir çalışmada kortikosteroidlerin opioid ilişkili bulantı ve kusmada metoklopropamid ve ondansetrona eklendiğinde oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir. Bir haftadan uzun süre devam eden bulantı varsa opioid değişimi düşünülmelidir. Antiemetik tedaviler ve opioid değişimi ile yanıt alınamayan hastalarda nöroaksiyel analjezikler, nöroablatif teknikler ve diğer girişimlerle opioid dozu azaltılabilir.

– **Kaşıntı:** Opioid alan hastaların %10-50'sinde görülmektedir. Ondansetron (5HT3 antagonisti), sedatif (difenhidramin vb.) ve nonsedatif (setirizin vb.) antihistaminikler kaşıntı tedavisinde kullanılmaktadır. Mü opioid reseptör antagonisti (naloksan) opioid kaynaklı kaşıntı gibi yan etkileri tersine çevirmek için kullanılabilir.

– **Deliryum:** Haloperidol, olanzapin, risperidon gibi nöroleptik ilaçlarla tedavi edilebilir. Gereği halinde opioid değişimi ile düzelme olması mümkündür.

– **Sedasyon:** Sedasyon bir haftadan uzun sürerse metilfenidat, modafinil gibi psikostimulanların uygulanması ve/veya kafein eklenmesiyle tedavi edilebilir.

– **Solunum depresyonu:** Mü opioid reseptör antagonisti (naloksan), opioid ilişkili solunum ve santral sinir sistemi depresyonu tedavisinde etkindir. Opioid toleran hastalarda akut opioid yoksunluğu gelişmesini önlemek için dikkatli kullanılmalıdır. Naloksan pulmoner ödem,

kardiyak aritmiler ve asistoli ile ilişkilendirilmiştir. Bu korkulan yan etki dozun kademeli yükseltildiği ve ilaç etkileşmesinin olmadığı durumlarda nadirdir.

BREAKTHROUGH PAIN

“Breakthrough pain” hastaya daha önceden planlanmış ve uygulanan kronik analjezik tedavinin yetersiz kalması nedeniyle ortaya çıkan ağrıyı ifade etmektedir. 3 grup şeklinde sınıflandırılabilir:

1. Aktivite/olay ilişkili ortaya çıkan, bu durumun beklentisi nedeniyle öncesinde kısa etkili bir opioidle “kurtarma dozu” tedavisi planlanan ve yönetimi sağlanan ağrı
2. Düzenli, programlanmış opioid tedavisi altındaki hastanın, doz aralığının sonuna doğru ortaya çıkan doz sonu başarısızlık ağrısı (opioid dozu veya sıklığı artırılarak yönetilmesi mümkündür.)
3. Düzenli, programlanmış opioid tedavisi altındaki hastanın genel olarak yetersiz ağrı palyasyonu sağlanması nedeniyle ortaya çıkan kalıcı ağrı (opioid dozunun ayarlanması, opioid değişimi ve ek tedaviler ile yönetilebilir.)

Randomize kontrollü çalışmalar, fentanilin bukkal, sublingual, intranasal ve transmukozal formülasyonlarının, “Breakthrough pain”i yönetmek için etkili seçenekler olduğunu öne sürmektedir. Tablo 1’de kanserde rastlanan ağrı sendromları özetlenmiştir. Randomize kontrollü çalışma sonuçları ve olası tekrar radyoterapi ihtiyacı birlikte değerlendirildiğinde hastaların çoğuna ağırlı kemik metastazlarına yönelik tek doz 8 Gy’lik radyoterapi önerilmektedir.

Tablo 1. Kanser ağrı sendromları

Ağrı sendromu	Tedavi
Mukozit, farenjit, özofajit ilişkili ağrı	- Gabapentin, kriyoterapi, lokal anestezipler
Onkolojik acil olmayan kemik ağrısı	- NSAİİ, asetaminofen, kortikosteroidler, lidokain - Kemik modifiye edici ajanlar: bifosfonat, denosumab - Difüz kemik ağrısı: hormonoterapi, kemoterapi, kortikosteroidler - Lokal kemik ağrısı: radyoterapi, sinir bloğu
Barsak obstrüksiyonu	- Parsiyel: kortikosteroidler, metoklopropamid - Nazogastrik (NG) tüp ya da perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) uygulaması - Kortikosteroidler - H2 reseptör blokörü (ranitidin vb.) - Antikolinergikler (skopolamin vb.)
Sinire bası ya da inflamasyon nedenli ağrı	- Kortikosteroidler
Nöropatik ağrı	- Antikonvüzanlar, antidepresanlar, lokal ajanlar

NONFARMAKOLOJİK BÜTÜNLEŞTİRİCİ TEDAVİLER

Farmakolojik tedavilerin yanına eklendiklerinde ağrı palyasyonunda ek fayda sağlamaktadırlar. Fiziksel, bilişsel-davranışçı, psikososyal ve ruhsal müdahaleler olarak sınıflandırılabilir. Fiziksel müdahalelere yatak, banyo ve yürüyüş desteği, masaj, ısı ve buz tedavileri, kondisyon egzersizleri, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), ultrason ile stimülasyon, akupunktur ve “acupressure” dahil edilebilir. Bilişsel-davranışçı müdahalelere ise stres azaltma

farkındalığı, nefes egzersizleri, gevşeme, hipnoz, müzik gibi diğer davranışsal terapiler örnek verilebilir. Psikososyal destek olarak hasta ve ailelerine eğitim verilmesi çok önemlidir. Psikososyal destek ile hastaların kontrol duygusu büyük ölçüde arttırılabilir ve hasta ve ailesinin çaresizlik hissi büyük ölçüde azaltılabilir. Ruhsal müdahalelerde ise hastaların kültürel inançlarına uygun ritüeller, dualar ve diğer manevi uygulamalarla ağrının hafifletilmesi ve ağrıyla başa çıkmayı sağlamak amaçlanır.

GİRİŞİMSEL TEDAVİLER

Farmakolojik tedavi yetersiz kaldığında, ilaçlara karşı istenmeyen etkiler geliştiğinde ya da hastalar uzun süreli ilaç kullanımını istemediğinde ağrı palyasyonunu sağlamak için girişimsel tedaviler düşünülmelidir. Bu tedaviler sinir blokları, vertebral güçlendirme, bölgesel analjezik infüzyonu, radyofrekans (RF) ablasyonu vb. diğer tekniklerdir. Sinir blokajı için en sık Çölyak pleksus, hipogastrik pleksus, interkostal sinirler tercih edilmektedir. Sinir blokajı ile ağrı tedavisinde yan etkiler sistemik analjeziklere göre daha az görülmektedir.

Bölgesel analjezik infüzyonları (epidural, intratekal vb.) ilacın vücutta yayılımını sınırlayarak daha düşük bir yan etki profili oluşmasını sağlamaktadır. Sistemik opioid ile yeterli ağrı tedavisi sağlanamıyorsa, konfüzyon ve sedasyon gibi durumların varlığında intratekal infüzyon düşünülmelidir.

Vertebral güçlendirme, ağrıyı ve nörolojik semptomları azaltan bir uygulamadır. Litik osteoklastik spinal metastaz, vertebra kompresyon fraktürü, spinal instabilite gibi durumlarda kullanılmaktadır. Kemik lezyonlarında ağrıyı azaltmak için ablasyon tedavileri (RF, ultrason) de önerilmektedir.

Kısa yaşam beklentisi olan hastalarda ve enfeksiyon, koagülopati durumlarında girişimsel müdahaleler uygun değildir. Antikoagülan, antiagregan, antianjiyojenez ajan kullanan hastalarda işlem öncesi ilaçlara bir süre ara verilmelidir. Başarılı girişimsel tedaviler sonrası ağrı palyasyonu sağlandıysa opioid dozunun azaltılması uygun olacaktır.

SONUÇ

Malign hastalıklarda ağrı en önemli semptomlardan biridir. Kanser ağrısı çoğunlukla yönetilebilir ve tedavi edilebilir bir durumdur. Hastaların ilk muayenede, takibinde her vizitte ve gerektiği durumlarda kapsamlı ağrı değerlendirmesinin yapılması, farmakolojik ve nonfarmakolojik ağrı kesici tedavisinin düzenlenmesi, istenmeyen etkiler açısından yakın izleminin yapılması oldukça önemlidir. İlaçların etkin dozlarda ve kombine kullanılması son derecede önemlidir, gereğinde Algoloji bilim dalından yardım alınmalıdır. Ağrının giderilmesi yaşam kalitesinin arttırılması, konfor alanının genişletilmesi için uygun şekilde tedavi edilmeli ve hiçbir zaman ihmal edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2017;177:34-42.

2. Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M, et al. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer*. 2015;23:823-30.
3. American Pain Society. *Principles of Analgesic Use*. 7th ed. Glenview, IL: American Pain Society; 2016.
4. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Early Strong Opioid Treatment Study (ESOT) Investigators. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol*. 2016;34:436-42.
5. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer*. 2010;116:4206-13.
6. Brogan S, Junkins S. Interventional therapies for the management of cancer pain. *J Support Oncol*. 2010;8:52-9.
7. Bruera E, Seifert L, Watanabe S, et al. Chronic nausea in advanced cancer patients: a retrospective assessment of a metoclopramide-based antiemetic regimen. *J Pain Symptom Manage*. 1996;11:147-53.
8. Bruera E, Kim HN. Cancer pain. *JAMA*. 2003;290:2476-9.
9. Chamberlain JM, Klein BL. A comprehensive review of naloxone for the emergency physician. *Am J Emerg Med*. 1994;12:650-60.
10. Chiu HY, Hsieh YJ, Tsai PS. Systematic review and meta-analysis of acupuncture to reduce cancer-related pain. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26:e12457.
11. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:592-6.
12. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer*. 2010;116:989-97.
13. Fallon M, Giusti R, Aielli F et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29 (Supplement 4):iv166–iv191.
14. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol*. 2004;22:300-6.
15. Gofeld M, Bhatia A, Burton AW. Vertebroplasty in the management of painful bony metastases. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:288-94.
16. Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18:174-9.
17. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:879-923.
18. Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat Med*. 2003;17:248-56.
19. Israel FJ, Parker G, Charles M, et al. Lack of benefit from paracetamol (acetaminophen) for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39:548-54.

20. Jendoubi A, Naceur IB, Bouzouita A, et al. A comparison between intravenous lidocaine and ketamine on acute and chronic pain after open nephrectomy: A prospective, double-blind, randomized, placebocontrolled study. *Saudi J Anaesth.* 2017;11:177-84.
21. Jongen JL, Huijsman ML, Jessurun J, et al. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: beneficial and adverse effects. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46:581-90, e581.
22. Kaneishi K, Kawabata M, Morita T. Olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and incomplete bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44:604-7.
23. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J.* 2007;7:257-65.
24. Kleeberg UR, Filbet M, Zeppetella G. Fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: why titrate? *Pain Pract.* 2011;11:185-90.
25. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Start of oral morphine to cancer patients: effective serum morphine concentrations and contribution from morphine-6-glucuronide to the analgesia produced by morphine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;55:713-9.
26. Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, et al. Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy.* 2003;23:802-5.
27. Liberman B, Gianfelice D, Inbar Y, et al. Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:140-6.
28. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:965-76.
29. Melilli G, Samolsky Dekel BG, Frenquelli C, et al. Transdermal opioids for cancer pain control in patients with renal impairment. *J Opioid Manag.* 2014;10:85-93.
30. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain.* 1997;69:1-18.
31. Mercadante S, Berchovich M, Casuccio A, et al. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care.* 2007;24:13-9.
32. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs.* 2012;72:181-90.
33. Merskey H, Bugduk N. Classification of Chronic Pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994.
34. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, et al. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003971.
35. Ordonez Gallego A, Gonzalez Baron M, Espinosa Arranz E. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clin Transl Oncol.* 2007;9:298-307.
36. Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, et al. Pregabalin vs. opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract.* 2014;14:32-42.
37. Rastogi R, Patel T, Swarm RA. Vertebral augmentation for compression fractures caused by malignant disease. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:1095-102.

38. Robert A Swarm, Judith A Paice, Doralina L Anghelescu et al. Adult Cancer Pain Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(8):977-1007.
39. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, et al. Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: an updated Cochrane systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8:117-28.
40. Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, et al. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37:85-93.
41. Srinivasan V, Wielbo D, Tebbett IR. Analgesic effects of codeine-6-glucuronide after intravenous administration. *Eur J Pain*. 1997;1:185-90.
42. Stjernsward J, Colleau SM, Ventafridda V. The World Health Organization Cancer Pain and Palliative Care Program. Past, present, and future. *J Pain Symptom Manage*. 1996;12:65-72.
43. Te Boveldt N, Vernooij-Dassen M, Burger N, et al. Pain and its interference with daily activities in medical oncology outpatients. *Pain Physician*. 2013;16:379-89.
44. U.S. Food and Drug Administration. Extended-Release (ER) and Long-Acting (LA) Opioid Analgesics Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Silver Spring, MD: 2015. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM311290.pdf>. Accessed March 7, 2019.
45. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. 2015. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm451800>. Accessed April 12, 2019.
46. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Prescription acetaminophen products to be limited to 325 mg per dosage unit; boxed warning will highlight potential for severe liver failure. 2011. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm239821.htm>. Accessed March 7, 2019.
47. Wang DD, Ma TT, Zhu HD, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain: trial sequential analysis of 3406 patients from 35 randomized controlled trials. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(8, Supplement):14-21.
48. Weinstein SM, Messina J, Xie F. Fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer pain: A long-term, open-label safety study. *Cancer*. 2009;115:2571-9.
49. Wong GY, Schroeder DR, Carns PE, et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1092-9.
50. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network metaanalysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47:772-85.
51. Zheng S, He L, Yang X, et al. Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6354.

52. Zick SM, Sen A, Hassett AL, et al. Impact of self-acupressure on cooccurring symptoms in cancer survivors. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2:pk064.

52. BÖLÜM

KEMOTERAPİ PLANLANAN HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Erdem Çubukçu, Dr. Ahmet Bilgehan Şahin

GİRİŞ

Kanser erken evreden metastatik hastalığa ilerledikçe, yani sistemik hale geldikçe özellikle inflamasyon olmak üzere birçok mekanizma ile çeşitli sistemlerin işleyişini ve organların işlevlerini bozmaktadır. Bunun dışında kanser genellikle yaşlı popülasyonda görüldüğü için kanser hastalarında yaşla ilişkili komorbiditeler de fazla görülmektedir. Bu nedenle kanser hastalarında tedavi öncesi çeşitli sistemlerin ve organların işlevlerinin değerlendirmesi hem kar-zarar hesabı ile optimal tedavinin planlaması hem de tedavi ilişkili komplikasyonların erken tanınip hızlı müdahale edilmesi açısından çok önemlidir. Bu bölümde sistemik tedavi verilmesi düşünülen kanser hastalarında tedavi öncesi hasta değerlendirilmesi tartışılacaktır.

FİZİKSEL FONKSİYONLARIN VE ORGAN REZERVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kanser hastalarında fizyolojik rezervi ve fonksiyonel durumu ölçmek için en yaygın yöntem, klinisyenin tahmini performans durumudur. Yaygın olarak kullanılan iki ölçek vardır: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) ölçeği ve Karnofsky Performans Durumu (KPS). Her iki ölçek de sıkça kullanılmakla birlikte merkezimizde ve birçok çalışmada ECOG performans skalası kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. ECOG performans skalası

0 - Asemptomatik	Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir
1 - Semptomatik fakat tamamen ayakta	Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var, ancak ayakta ve hafif işleri yapabilir (örneğin hafif ev ve ofis işleri)
2 - Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta	Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasında yatakta
3 - Semptomatik, %50'den daha az yatakta	Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve gündüz saatlerinin %50'sinden fazlasını ayakta geçirebilir
4 - Yatalak	Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı
5 - Ölüm	

Bu performans ölçekleri, bir hastanın kemoterapiyi tolere etme yeteneğini değerlendirmek ve kısa vadeli prognozu değerlendirmek için faydalıdır. Yaştan bağımsız olarak, performans skoru düşük olan hastalar (örneğin; ECOG PS >2, KPS veya PPS <60) genellikle kemoterapiyi kötü tolere eder ve kısa bir medyan genel sağkalım süresine sahiptir. Bu nedenle tedavi öncesi fizyolojik rezerv değerlendirmesi için bu skalaların kullanılması ve skoru düşük hastalarda kemoterapilerin kullanımında dikkatli olunması önerilmektedir.

Bununla birlikte, bu skorlamalar yaşlı hastalarda fonksiyonel bozulmanın derecesini belirlemede yeterli değildir. Yeni tanı kanser hastalarının yarısından fazlasının ve kanser ilişkili ölümlerin %70'inin 65 yaş ve üzerinde olduğu göz önünde bulundurulduğunda yaşlı hastaların günlük onkoloji pratiğinin önemli bir parçasını oluşturdukları aşikardır. Bu nedenle bu hastaların optimal değerlendirilmesi için American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rehberleri hastaların kapsamlı geriatrik değerlendirmeye (CGA) tabii tutulmalarını önermektedir. CGA'ya fonksiyonel durumun yanı sıra komorbidite, bilişsel durum, beslenme, psikolojik durum, sosyal destek ve ilaçları sorgulayan alanlar eklenmektedir. Geriatrik değerlendirmeden elde edilen bilgiler, tedaviden kaynaklanan toksisiteyi öngörüp yönetmek, sağkalımı tahmin etmek, zihinsel sağlığı iyileştirmek ve ağrı kontrolünü sağlamak için kullanılabilir.

Kanser hastalarında sistemik tedavi öncesi hem hastanın kanser dışı hastalıkları nedenli hem de kanserle ilişkili organ disfonksiyonlarının sorgulanması ve tedavinin bu değerlendirme ile modifiye edilmesi önerilmektedir.

• Hematolojik değerlendirme

Hematolojik değerlendirme tedaviden bağımsız bazı malignitelerin evrelemesinin bir parçasıdır. Ewing sarkomu gibi bazı solid organ tümörleri ve bazı lenfomalarda kemik iliği aspirasyonu ilgili malignitelerin başlangıç değerlendirmelerindedir.

Kemoterapilerin hematolojik profiller üzerinde çeşitli etkileri vardır. Alkilleyici ajanlar kemik iliğinde hematopoietik kök hücrelerin tükenmesine yol açar. Ayrıca mikrotübül fonksiyonunu, protein sentezini ve deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini inhibe ederek kanser hücresinin yanında hematopoietik hücrelerin ölümüne de neden olur. Sonuç olarak kemoterapötikler bu mekanizmalar ile hemoglobin, trombosit ve lökosit düzeylerini düşürür. Bu nedenle tedavi öncesi hematolojik rezervi yetersiz hastalarda tedavi sonrası derin anemiler, derin trombositopeniye bağlı kanamalar ve derin ve uzun süren nötropeniye bağlı hayatı tehdit eden enfeksiyonlar görülebilir. Bu bağlamda sitotoksik kemoterapi ilişkili komplikasyonları engellemek için özellikle yaşlı ve radyoterapi almış hastalarda tedavi öncesi hematolojik rezerv değerlendirilmeli, rezervin yetersiz olduğu düşünülen hastalarda doz modifikasyonu ya da tedavi değişimi yapılmalıdır.

• Hepatolojik değerlendirme

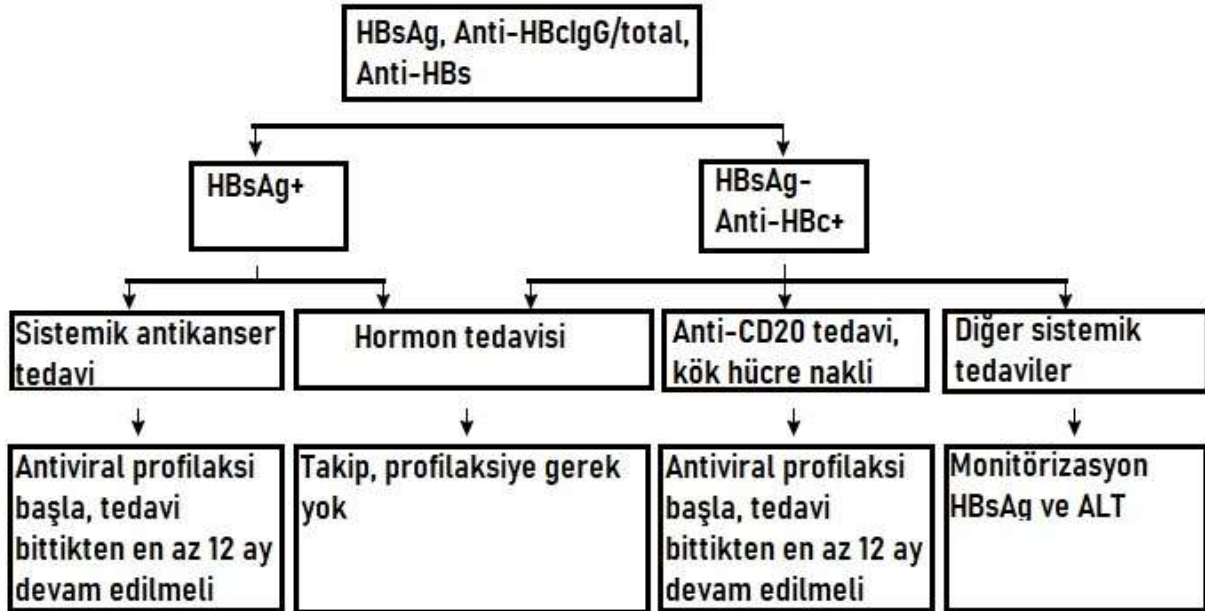
Konvansiyonel sitotoksik ajanları, moleküler hedefe yönelik ajanları veya immünoterapötikleri alan hastalarda, hem tedaviden önce hem de tedavi sırasında karaciğer fonksiyonunun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerekir. Karaciğer ve kemoterapi arasındaki potansiyel etkileşimler iki kategoriye ayrılır:

1. Doğrudan kemoterapiye bağlı hepatotoksisite
2. Önceden var olan karaciğer hastalığının, özellikle viral hepatitin potansiyalizasyonu

Altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak değişen hepatik ilaç metabolizması, daha yüksek veya daha kalıcı ilaç seviyelerine bağlı olarak artan sistemik toksisiteye (özellikle myelosüpresyon) veya kemoterapinin neden olduğu hepatotoksisite nedeniyle karaciğer fonksiyonunun kötüleşmesine neden olabilir. Bu nedenle tedavi öncesi viral hepatit başta olmak üzere karaciğer hastalığını tanımak ve ona göre tedavi modifikasyonu yapmak elzemdir.

– **Hepatit Serolojisi:** Başta konvansiyonel sitotoksik ajanlar olmak üzere sistemik antikanser tedaviyi oluşturan elementler (premedikasyon için kullanılan kortikosteroidler de dahil) hastada immünsüpresyona yol açmaktadır. Bu immünsüpresif durum hepatit enfeksiyonu alevlenmelerine neden olabileceği için tedavi öncesi hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) virüslerinin taraması önerilmektedir.

HBV enfeksiyonunun doğal seyrini, viral replikasyon ile hastanın bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim belirler. HBV, serolojik iyileşme olan hastalarda bile hepatositlerde kalmaktadır. Bu nedenle, HBV geçiren ve immünsüpresif tedavi alan hastalar HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır. ASCO sistemik antikanser tedavisi öncesi hastalarda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B kor antikor (anti-HBc) total immünoglobulin (Ig) veya IgG ve hepatit B yüzey antijenine karşı antikor (anti-HBs) olmak üzere üç test kullanılarak HBV taraması yapılmasını önermektedir. Uluslararası rehberlerde hastaların serolojiye ve alacakları sistemik antikanser tedavisine göre kategorize edilmesi ve reaktivasyon açısından orta ve yüksek riskli olan hastalarda profilaktik antiviral tedavi verilmesi önerilmektedir. UptoDate yazarları kronik HBV hastalarına (HBsAg pozitif) sitotoksik kemoterapi, immünoterapi veya moleküler hedefe yönelik tedavi verilecekse profilaktik antiviral ajanın başlanmasını önermektedir. Bu hastalara hormonoterapi verilecekse hastalar takip edilmelidir. Kronik hepatit B hastalarının tümünün tedavi süresinde gastroenterologa refere edilmesi önerilmektedir. Geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hastalara (HBsAg negatif, anti-HBc pozitif) HBV reaktivasyon riski yüksek anti-CD20 bazlı tedavi verilecek veya kök hücre nakli yapılacaksa anti viral profilaksi başlanması önerilmektedir. Bu hastalara verilecek olan diğer diğer antikanser tedavilerinde 3 ayda bir HBsAg ve ALT ile reaktivasyon açısından monitörize edilmesi önerilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Sistemik kanser tedavisi öncesi hepatit B serolojisi ve hasta yönetimi (Kaynak 4'ten uyarlanmıştır.).

Hepatit B profilaksisi başlanacak hastalarda antiviral tedavinin sistemik antikanser tedavisi öncesi başlanması ve kanser tedavisi bittikten sonra en az 6 ay, mümkünse 12 ay sonra kesilmesi önerilmektedir. Antiviral ajan olarak direnç gelişimi riski nedeniyle lamivudinden ziyade tenofovir veya entekavir seçilmelidir.

Sistemik antikanser tedavi sonrası HCV enfeksiyonunun reaktivasyonu ile ilgili bilimsel kanıtlar HBV'ye göre daha kısıtlıdır. Daha nadir görülse de HCV reaktivasyonundan kaynaklanan şiddetli hepatitler vaka bazlı bildirilmiştir. Bu nedenle tedavi öncesi anti-HCV bakılmalı ve kronik hepatit C hastaları gastroenterologa refere edilmeli, bu hastalar tedavi süresince yakın takip edilmelidir.

• Renal değerlendirme

Kanser ve böbrek hastalıkları birçok yönüyle etkileşim halindedir. Böbrek hastalıklarının bulgu ve belirtileri kanserin ilk prezentasyonu olabileceği gibi kanser tedavisinin majör yan etkisi hatta mortalite nedeni olabilir. Kronik böbrek hastalığında kanser insidansının ve kanser mortalitesinin arttığı düşünüldüğünde kanserli hastalarda renal parametrelerin tedavi öncesi, tedavi sırasında ve sonrasında monitörizasyonun önemi aşikardır. Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) değerlendirilmesi kanser bakımı için çok önemlidir ve cerrahi kararlara, kontrastlı tetkiklerin yönetimine, ilaç reçetelerine ve özellikle kemoterapi ajanlarının doz modifikasyonlarına rehberlik etmek için kullanılmaktadır. Bunun yanında tedavi öncesi serum elektrolitlerinin ve tam idrar tetkikinin değerlendirilmesi tedavi süreci boyunca oluşabilecek renal patolojiler hakkında bilgi sağlayabilir.

Çeşitli kemoterapötiklerin potansiyel nefrotoksik etkileri vardır. Bazıları sisplatin kaynaklı akut böbrek hasarında olduğu gibi akut tübüler nekroza neden olarak nefrotoksisite yaparken protein kinaz inhibitörleri gibi ilaçlar glomerülopatiye veya trombotik mikroanjyopatiye neden olabilir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ise interstisyel nefrit yapabilir. Mekanizma ne olursa olsun, böbrek hasarı için risk faktörlerinin saptanması, uygun önleyici tedbirler, erken tanı ve böbrek fonksiyon bozukluğunun uygun yönetimi, morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve kanser hastalarının tedavisinin sürekliliğini sağlamak için birincil öneme sahiptir.

• Kardiyak değerlendirme

Kemoterapi alan kanser hastalarının kardiyovasküler komplikasyon geliştirme riski daha yüksektir ve bilinen bir kalp hastalığı öyküsü varsa risk daha da fazladır. Sistemik antikanser tedavisi ile bildirilen ciddi komplikasyonlar şunlardır:

- Aritmiler
- Dilate kardiyomiopatiye neden olan miyokardiyal nekroz
- Anjina veya miyokard enfarktüsü ile sonuçlanan vazospazm veya vazooklüzyon
- Perikardiyal hastalık

Çok çeşitli kemoterapi ajanları kardiyotoksisite ile ilişkilendirilmiştir ve antrasiklinler en sık suçlanan ajanlardır. Bununla birlikte, konvansiyonel sitotoksik tedaviler ve moleküler hedefe yönelik ajanlar dâhil olmak üzere birçok ajanın kardiyotoksisiteye neden olma potansiyeli vardır.

Antrasiklinler, esas olarak reaktif oksijen türlerinin oluşumunu, apoptoz indüksiyonunu, topoizomera II ile etkileşim yoluyla DNA hasarını ve protein sentezinin inhibisyonunu içeren mekanizmalar yoluyla kardiyak fonksiyonu yapmaktadır. Antrasikline bağlı kardiyak disfonksiyonun tanımlanmasının en yaygın yolu azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonudur (LVEF). Antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisite geleneksel olarak akut (genellikle tedavi sırasında ortaya çıkan geri dönüşümlü etkiler), subakut (maruziyetten sonraki bir yıl içinde

tespit edilen etkiler) ve kronik (maruziyetten yıllar sonra tespit edilen etkiler) hastalık süreçleri olarak sınıflandırılmıştır. Antrasiklinlerle tedavi edilen hastalarda kardiyotoksisitenin temel risk değerlendirmesi, izlenmesi ve erken saptanmasının mantığı, subklinik kardiyotoksisitenin erken saptanması ve müdahalenin kalp yetmezliğine ilerleme riskini azaltabileceği ve böylece yaşam kalitesini ve sonuçları iyileştirebileceğidir. Antrasiklinlerle tedavi edilen hastaların temel değerlendirmesi, antrasiklin tedavisi öncesi ve sonrasında klinik değerlendirme ve kardiyak görüntülemeyle (genellikle ekokardiyografi) yapılmaktadır.

Trastuzumab, antrasiklinlerden farklı patojenezle kardiyotoksisite yapmaktadır. Trastuzumab ile ilişkili kardiyotoksisite tipik olarak asemptomatik LVEF’de azalma ve daha az sıklıkla klinik kalp yetmezliği ile kendini gösterir. Daha önce antrasiklin kullanımı ve >50 yaş, trastuzumab ile ilişkili kardiyotoksisite gelişimi için en güçlü risk faktörleridir. Adjuvanda kullanılırken trastuzumab başlamadan önce temel değerlendirme ve seri LVEF izlemesi önerilmektedir. Metastatik hastalıkta ise tedavi öncesi değerlendirmeden sonra semptomların yokluğunda LVEF nadiren izlenir.

Floropirimidin kardiyotoksisitesi seyrek görülen ancak potansiyel olarak ölümcül bir yan etkidir. Florourasil bolus rejimlerine kıyasla infüzyonla kardiyotoksisite daha sık olabilir. Kapesitabin ile kardiyak toksisite insidansı, infüzyon FU ile bildirilenler aralığındadır. Floropirimidin kardiyotoksisitesi için birkaç potansiyel risk faktörü önerilmiştir. Özellikle altta yatan kalp hastalığı olan, ileri yaşı olan, radyasyon tedavisi alan hastalarda bu mortal olabilecek yan etkinin erken tanınması için tedavi öncesi kardiyak değerlendirme yararlı olabilir.

Potansiyel olarak kardiyotoksik tedavi alan tüm hastalarda, kardiyovasküler riski azaltmak için birincil korunma vurgulanmalıdır. Tedaviden önce ve tedavi sırasında önceden var olan hipertansiyon, sistolik veya diyastolik kardiyak disfonksiyon, aritmiler ve metabolik/elektrolit bozukluklarının yönetimi optimize edilmeli ve sağlıklı bir yaşam tarzı teşvik edilmelidir. Hipertansiyona neden olabilecek bir ajana (örneğin, antianjiyojenik ajanlar) başlanırken, seri kan basıncı izlemesi yapılmalı ve sürdürülmelidir.

BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Malnütrisyon, kanser hastalarının %40 ila %80’inde görülür ve özellikle ilerlemiş hastalığı olanlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sindirim sistemi ve üst solunum-sindirim sistemi tümörleri olan hastalarda sık görülür. Malnütrisyon, çeşitli malignitelerde daha kötü genel sağkalım, ayrıca kanser tedavisinden faydanın azalması, kemoterapiye bağlı toksisitenin artması ve daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Beslenme desteği, seçilmiş kanser hastalarında sonuçları iyileştirebilir. Enteral ve parenteral beslenme müdahaleleri, yetersiz beslenen veya yetersiz beslenme riski taşıyan kanser hastalarında yaşam kalitesinin iyileştirilmesine, kemoterapi toksisitelerinin sıklığının azalmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle 2021’de yenilenen hem The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) hem de The European Society for Medical Oncology (ESMO) kanserde beslenme kılavuzları yeni tanı alan tüm kanser hastalarında çeşitli tarama testleri ile malnütrisyonun taranmasını önermektedir. Tarama sonucunda malnütrisyon açısından riskli olan hastalarda tanı testleri yapılması, çeşitli biyokimyasal tetkiklerin planlanması ve uzman diyetisyene konsülte edilmesi önerilmektedir. Bu kapsamlı değerlendirme sonrasında malnütrisyonu saptanan her hastaya antikanser tedavi öncesi uygun beslenme müdahalelerinin yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Arends J, Strasser F, Gonella S, et al. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines^{*}. *ESMO Open*. 2021;6(3):100092. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092.
2. Asnani A, Neilan TG. Clinical manifestations, monitoring, and diagnosis of anthracycline-induced cardiotoxicity [İnternet]. *UpToDate* Sept 2021. Wolters Kluwer [erişim 12 Ekim 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-monitoring-and-diagnosis-of-anthracycline-induced-cardiotoxicity>.
3. Cohen HJ, Wong ML. Comprehensive geriatric assessment for patients with cancer [İnternet]. *UpToDate* Sept 2021. Wolters Kluwer [erişim 12 Ekim 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/comprehensive-geriatric-assessment-for-patients-with-cancer>.
4. Floyd J, Kerr TA. Chemotherapy hepatotoxicity and dose modification in patients with liver disease: Conventional cytotoxic agents [İnternet]. *UpToDate* Sept 2021. Wolters Kluwer [erişim 12 Ekim 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-hepatotoxicity-and-dose-modification-in-patients-with-liver-disease-conventional-cytotoxic-agents>.
5. Haziyeve E, Gursu M, Seker M, et al. Evaluation of kidney function in patients on chemotherapy. *Turk J Nephrol*. 2021;30(2):138-44.
6. Morgan JP. Cardiotoxicity of trastuzumab and other HER2-targeted agents [İnternet]. *UpToDate* Sept 2021. Wolters Kluwer [erişim 13 Ekim 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/cardiotoxicity-of-trastuzumab-and-other-her2-targeted-agents>.
7. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2898-913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005.
8. National Comprehensive Cancer Network. Bone Cancer, NCCN Guidelines Version 2.2022 [erişim 12 Ekim 2021]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf.
9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
10. Saif WM, Banchs J. Chemotherapy hepatotoxicity and dose modification in patients with liver disease: Conventional cytotoxic agents [İnternet]. *UpToDate* Sept 2021. Wolters Kluwer [erişim 12 Ekim 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/fluoropyrimidine-associated-cardiotoxicity-incidence-clinical-manifestations-mechanisms-and-management>.
11. Torres da Costa E Silva V, Costalonga EC, et al. Assessment of Kidney Function in Patients With Cancer. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(1):49-56. doi: 10.1053/j.ackd.2017.10.010.
12. Wondimneh B, Anekere Dasappa Setty S, Gebregzabher Asfeha G, et al. Comparison of Hematological and Biochemical Profile Changes in Pre- and Post-Chemotherapy Treatment of Cancer Patients Attended at Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Mekelle, Northern Ethiopia 2019: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Manag Res*. 2021;13:625-32. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S274821>.

HEMATOLOJİ

53. BÖLÜM

LÖKOPENİ VE LÖKOSİTOZLU HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Vildan Özkocaman

LÖKOPENİ

Nötrofiller bakteri ve funguslara karşı konak savunmasında başlıca fagositoz cevabını oluşturan hücrelerdir. Dokulara (ağız-boğaz, solunum ve gastrointestinal mukoza ve cildin bez yapısı ve saç foliküllerinde) nötrofillerin sürekli bir dağılımı sözkonusudur. Nötrofillerin sayısının azalması, şiddetli ya da uzamış nötropeni durumunda fırsatçı enfeksiyonların riskinin artması sözkonusudur. Nötropeni myelosüpresif kanser kemoterapinin beklenen bir komplikasyonudur. İlaç toksisitesinin bulgularına, alttaki sistemik hastalığa göre açıklanamayan nötropeninin tedavisi yapılmalıdır.

Bir nötrofilin kemik iliğinden ayrılıp, kana girmesi, damar içine hızla geçişi sadece yaklaşık 7 sa. dolaşımdaki yarı ömrü kadardır. Damar içi nötrofillerin yaklaşık %50'si periferik kan yaymalarında ölçülebilir. Dolaşan nötrofillerin önemli bir oranı, herhangi bir zamanda mikrodolaşımdan endotelyuma döner. Eritrosit ve trombositlerin aksine nötrofil fonksiyonları esas olarak ekstravasküler dokudadır.

• Nötropeni

Absolüt (mutlak) kan nötrofil sayısı (ANC) tanımlanır. Total lökosit sayısına eş, mikrolitrede nötrofillerin yüzdesi ile çarpılır. Otomatik makinelerde şimdi rutin olarak raporlanmaktadır. Normal mutlak nötrofil sayısının alt sınırı yaşla değişkenlik göstermektedir. Yaşamın ilk 6 ayında ve etnik gruplar arasında farklıdır. Bazı bireylerde etnik nötropeni tanımlanmıştır.

Nötropeni klinik olarak 3 gruba ayrılarak incelenmektedir;

1. Hafif nötropeni: $ANC = 1.000-1.500/mm^3$
2. Orta nötropeni: $ANC = 500-1.000/mm^3$
3. Ağır nötropeni: $ANC = <500/mm^3$

Sağlıklı kişilerde nötropeninin derecesine göre hafif ve orta grupta fırsatçı enfeksiyon riskinde artış yoktur. Ağır nötropenide (normalin %10'undan az nötrofilin oluşu) vardır. Sepsiste nötrofillerin hafif derecesinde bile öldürücü baskılanma olabilir. Benzer olarak otoimmün lenfoproliferatif bozukluklarda, IgG, kompleman eksikliklerinde, diyabet, renal yetmezlikte hafif-orta nötropeni olabilir. Sağlıklı bireylerde asemptomatik olgularda kan sayımlarında izole nötropeni saptanması yaklaşık %2.5'tir. Hafif-orta nötropeni yaygın olarak SLE, HIV, enfeksiyöz mononükleoz ve beklenmeyen neoplazi, immünolojik, hematopoezi etkileyen şiddetli nütrisyonel eksiklikler (vitamin B12, folat, bakır), aplastik anemi, megaloblastik anemi, myelodisplazi de olabilir. Beklenmedik ağır nötropeni ile karşılaşılması (agranülositoz olguları) etiyojiden bağımsız olarak nadirdir. Yılda milyonda 5-10 arasında karşılaşılmaktadır.

– Klinik prezentasyon

Şiddetli nötropenik asemptomatik bireyde yaşamı tehdit eden sepsis riski genellikle düşüktür ve empirik müdahale uygun değildir. Bununla birlikte orta-ağır nötropeni anemi ve trombositopeni ile birlikte ise semptomlardan bağımsız olarak kemik iliği yetersizliğini düşündürür ve hızla tanının değerlendirilmesi ve uygun tedaviyi gerektirir. Hafif-orta nötropeni ateş, farenjit, artralji bulguları, viral enfeksiyon, otoimmün, inflamatuvar hastalıklar, olası potansiyel ciddi bakteriyel enfeksiyonlar yine de düşünülmesi ve dışlanmalıdır. Uygun tedavi nötropenin akut/kronik olup olmadığına da bağlıdır. Önceki kan sayımları ve klinik hikaye ayırım yapmada yardımcı olabilir. İlk kez 1922’de Schultz ateş, farenjit ile akut idiyoatik agranülositozu tanımlamıştır. O zaman yaygın mevcut analjezik aminopyrine sorumlu tutulmuştur. Akut semptomatik nötropeni durumunda yaşamı tehdit eden sepsis düşünülmesi ve enerjik destek tedavi başlamak için hastaneye yatırılmalı ve empirik intravenöz geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmalıdır. Oysa kronik nötropenide bu komplikasyon nadiren olmaktadır. Çalışmalar nötropenili hastalarda oral mukozal nötrofil sayısının (dokulara nötrofillerin dağılımını göstermesi bakımından) daha etkin bir testtir. Nötrofil rezervleri ve dokulara etkili nötrofil dağılımı CD16 ve GCSF düzeyleri ile de değerlendirilmektedir. Plazma CD16 düzeylerinin düşüklüğü ve artmış GCSF düzeyleri nötropenik hastada enfeksiyonun artışı ile birlikte dir.

– Klinik özellikler ve ayırıcı tanı

o İlaç ilişkili nötropeni ve agranülositoz

Medikasyonlar, idiyosenkrotik ilaç reaksiyonları ve ilaç yan etkileri özellikle yaşlılar arasında sıklıkla akkiz nötropeniye yol açar. İlaçların belli sınıfları ve bu sınıflar içinde bireysel ajanlar nötropeniye neden olmaktadır (Tablo 1). İlaç ilişkili nötropeni genellikle kadınlar ve yaşlılar arasında daha yaygındır. Ayrıca birçok ilaca maruz kalınması da nötropeniye arttırmaktadır. İlaç ilişkili agranülositozda genellikle neden olan ilacın alınmasından sonra 4-7 gün içinde nötropeni başlamaktadır. Kemik iliğinin hiposellülaritesi ve total myeloid aplazide iyileşme haftalarca uzayabilir.

Tablo 1. Nötropeniye neden olan ilaçlar

İlaç sınıfı	İlaçlar
Analjezikler ve antiinflamatuvar ilaçlar	Pyrazolone ilaçlar (aminopyrine, dipyrone, phenylbutazone, oxyphenbutazone, indomethacin, paraaminophenols, asetaminofen, phenacetin), altın tuzları
Antibiyotikler	Sulfonamidler, trimethoprim-sülfamethaxazole, makrolidler (clindamycin, vancomycin), beta-laktamlar, penisilinler, kloramfenikol
Antiviraller	Zidovudine, acyclovir, ganciclovir
Antimalaryaller	Dapsone, chloroquine
Antikonvülzanlar	Phenytoin, mesantoin, valproic asid, carbamazepine
Antidepresanlar	Phenothiazinler
Antipsikotikler	Clozapine, diazepam, chlordiazepoxide, meprobamate, haloperidol
Antitiroid ilaçlar	Tiyourasil, propiltiyourasil, metimazol, karbimazol
Kardiyovasküler ilaçlar	Procainamide, propranolol, quinidine, captopril, nipedipine, enalapril, amidorone
Diğerleri	Antihistaminikler (cimetidine, ranitidine), ticlopidine, allopürinol, colchicine, diüretikler (klorotiyazid, asetazolamid, spironolakton), oral hipoglisemik ajanlar, klorpropamid, tolbutamid

○ **Enfeksiyonlarla ilişkili nötropeni**

Viral enfeksiyonlar özellikle çocuklarda sık olarak nötropeni ile birlikte görülür. Viremi gelişen nötropeni 3-7 gün sürebilir. Genellikle nötropeni orta-hafif düzeylerde olup, nadiren klinik öneme sahiptir. HIV, EBV, Hepatit B virüsü ağır olabilen ve uzamış nötropeniyle birlikte görülür. İnfeksiyöz mononükleozun iyileşme fazı sırasında geçici kendini sınırlayan agranülositoz çoğunlukla olurken bazen yaşamı tehdit eden şekilde de olabilir. İnfluenza ile olan nötropeni genellikle hafiftir, fakat ciddi risklerde taşıyabilir. Virüse bağlı nötrofil fonksiyon bozuklukları nedeniyle sekonder bakteriyel enfeksiyonlar da birlikte olabilir. Nötropeni ile birlikte enfeksiyonlar, Tablo 2’de gösterilmiştir. Nötropeni, belli bakteriyel, riketsiyal, fungal ve protozoal enfeksiyonlarla birlikte olabilir. Bu vakaların tanınması ve uygun antibiyotik tedavisi uygulanması önemlidir. Yeni doğanda bakteriyel sepsis durumunda enerjik antibiyotik tedavisi, GCSF ile tedavi ya da lökosit transfüzyonları değerli olabilmektedir.

Tablo 2. Nötropeni ile birlikte enfeksiyonlar

Enfeksiyon sınıfı	Enfeksiyonlar
Yaygın çocukluk çağı virüsleri	Kızamık, kabakulak, parvovirüs B19 (immün direnci düşüklerde), roseola, rubella, RSV
Diğer virüsler	HIV, EBV, hepatit B virüs, hepatit A ve C, CMV, influenza A ve B, diğer virüsler (varisella, herpes simplex, polio, dengue, Colorado tick ateşi), sarı ateş, psittakozis, çiçek
Bakteriler	Bakteriyel sepsis (özellikle gram negatif), yenidoğan, alkolikler, malnütrisyon, debil hastalar, tüberküloz, bruselloz, tularemi, tifo, paratifo
Riketsiyalar	Tifus, Rocky mountain spotted fever, riketsiyal pox
Funguslar	Histoplazmosis
Protozoalar	Malarya, leishmaniazis

○ **İmmün nötropeniler**

İmmün mekanizmalar özellikle ilaç ilişkili haptent antikor reaksiyonları, hücre ilişkili immün mekanizmalar, antinötrofil antikorlar ile olabilmektedir.

○ **Erişkinde otoimmün nötropeni**

Kronik nötropeni, dolaşan anti-nötrofil antikorlar aracılıklı sistemik otoimmün hastalıklarla daha sık birlikte görülür. Nötropeni SLE’li hastaların yaklaşık olarak %50’sinden fazlasında vardır. Bu oran RA, Sjögren sendromunda yaklaşık olarak %30 düzeyinde bulunmuştur. SLE ve Sjögren sendromunda nötropeni genellikle hafif-orta olup, nadiren enfeksiyon ile komplikedir. Aksine kronik nötropeni, RA ile birlikte ağır olabilir ve tekrarlayan lokalize enfeksiyonlar yaygın olarak ortaya çıkabilmektedir. RA ve SLE’de hastalığın başlangıcı sistemik inflamatuvar bulgularla olabilir. Kronik nötropeni + aktif artrit + splenomegali + yüksek RF düzeyleri Felty sendromu olarak tanınmaktadır.

○ **Timoma ve Püre White Cell aplazi (PWCA)**

PWCA idiyosenkrozik ilaç reaksiyonu (ibuprofen, clorpropamide) timoma ile birlikte yaklaşık %70 vakada bildirilmektedir. Timomanın cerrahi çıkarımından sonra PWCA düzelebilir. Remisyon elde etmek için siklofosamid/ siklosporin ile remisyon indüklenebilir. PWCA timomanın cerrahi çıkarımından ve tanısından yıllar sonra da olabilir. KLL, NHL, ve HH gibi diğer lenfoid neoplazmlar ile birlikte immün nötropeni olabilir. Bununla birlikte nötropeni sık değildir.

○ **Kronik idiyopatik nötropeni**

Herhangi bir hastalık kanıtı olmadan ya da diğer hematolojik anormallik olmaksızın erişkinde ve büyük çocuklarda görülebilir. Nötropenin tekrarlanması ve lokalize enfeksiyonlar saptanabilir. Kemik iliği bulguları tipik olarak kayda değer değildir ve matür myeloid formların orta düzeyde baskılanması görülebilir (matürasyon arresti). Aplastik anemi ya da lösemi gelişimine eğilim yoktur. Yine de yaşlı hastalarda kronik idiyopatik nötropeni myelodisplazinin ilk bulgusu olabilir. Bazı vakalarda otoimmün nötropenin subklinik formları gibidir. Diğerlerinde (genç hastalarda) hafif nötropeni olabilir ve kendiliğinden remisyonlar çocuk vakaların yarısından çoğunda gözlenebilmektedir fakat erişkinde bu daha nadirdir. Tekrarlayan ateşler, periodontitis, stomatitis ve lokalize enfeksiyonlar olabilir. Randomize çalışmalarda düşük doz GCSF ile uzun süreli tedavi enfeksiyöz komplikasyonları azaltabilmektedir.

– **Tedavi**

Akkiz nötropenin sınıflaması, tanısı ve tedavisi alttaki nedene göre sistematik yapılmalıdır. Akkiz nötropenin altındaki patojenik mekanizmalar farklıdır ve genel tedavi prensipleri uygulanır. Çünkü dolaşan nötrofil sayısı günden güne değişiklik gösterir ve nötropeni tekrarlayan kan sayımları ile izlenmelidir. Nötropeni bir kez doğrulandığında nötropeniye değil, hastayı tedavi etmek hedeflenmelidir. Nötropenin ağırlığı ve klinik prezantasyonu önemlidir. Ağır nötropenide sistemik enfeksiyon bulgularının varlığı, akut başlangıcı düşündüren bir hikaye oluşu, etiyolojiden bağımsız olarak tedavi aciliyeti, hastaneye yatırılıp kan kültürlerinin alınması, enfeksiyonun diğer olası alanlarının değerlendirilmesi ve intravenöz geniş spektrumlu antibiyotiklerle preemtif tedavi düşünülmelidir. Ağır nötropeni olup, asemptomatik bireylerde, kronik bir hikayede yaşamı tehdit eden sepsis riski düşüktür. Enfeksiyonun klinik kanıtı varsa antibiyotik kullanımı değerlendirilmelidir. Kemik iliği yapılması tanı için rutin değildir. İzole hafif-orta nötropenide genellikle bilgi verici de değildir. Nötropeni ile birlikte anemi ve trombositopeni, lenfositoz, lenfadenopati ve splenomegali birlikte ise kemik iliği değerlendirimi yapılmalıdır. Akkiz nötropeni bir kez saptandığında düzenli değerlendirim, destek tedavi ve antibiyotik kullanım kararı tedavinin en önemli parçalarını oluşturur.

○ **Granülosit colony stimulan faktörler (G-CSF)**

GCSF, myelosüpresif kanser kemoterpisinden sonra ortaya çıkan nötropeniye düzeltmede sık kullanılmaktadır. GCSF aynı zamanda ağır konjenital ve akkiz nötropenin tedavisini de hızlandırmaktadır. GCSF, akkiz nötropenide uygulandığında nötrofil sayısını hızla artırır. Kısa süreli GCSF kullanımının bile maliyeti yüksektir. GCSF, vaskülit, sistemik otoimmün hastalığın diğer inflamatuvar bulgularını tetikleyebilir. Yine de enfeksiyon riski yüksek, tekrarlayan zor vakalarda GCSF ile tedavinin haklı gerekçeleri vardır. Nötrofil sayısında az bir artışa ulaşacak minimum düzeyde doz ve sıklığı titre edilmelidir. Klinik iyileşme için mutlak nötrofil sayısının normale gelmesi gerekmemektedir. GCSF kullanımı, akkiz nötropenin nedenini ortaya koyma çabalarından vazgeçirmemelidir.

○ **Diğer tedaviler**

Splenektomi, kortikosteroidler ve intravenöz immünglobulin infüzyonları otoimmün trombositopeni ve hemolitik anemide iyi incelenmiştir fakat akkiz immün/idiyopatik nötropeni tedavisinde daha az kullanılmıştır. Splenektomi, Felty sendromlu romatoid artritli olguların %50'den fazlasında tekrarlayan enfeksiyonları azaltır, nötropeniye düzelterebilir. Kronik large granüler lenfositoz ve Felty sendromunda nötropeni patogenezinde sitotoksik T hücrelerini direkt etkileyen metotreksat tedavi rejimleri ve/veya siklosporin kullanılabilir.

Kortikosteroidler, immün trombositopeni ve hemolitik anemide yüksek doz verildiğinde sınırlı ve belirsiz etkileri yanında enfeksiyon riskini de arttırmaları sözkonusudur. Kortikosteroidler düşük doz ve gūnaşırı (prednizolon 25 mg) verildiğinde toksiteleri az ve bazı vakalarda etkili şekilde kronik nōtropeniye dūzeltebilmektedirler. İntervenōz immūnglobulin ağır nōtropenik çocuk ve yenidoğanda etkili olabilse de destek tedavi olarak daha güvenlidir, genellikle de olay kendi kendini sınırlayıcı niteliktedir. Granūlosit transfūzyonları çok yüksek riskli akkiz nōtropenili seçilmiş hastalarda, sepsisli ağır nōtropenili yenidoğan hastalarda kullanımını klinik olarak değerli olabilir.

– Prognoz

Akkiz nōtropenide prognoz alttaki hastalığa bağlı olarak değişkindir. Çoęu hastada etkili tedavi edilebilir. İmmūn-idiyopatik nōtropeni çocuklarda genellikle kendi kendini sınırlayıcıdır. Erişkinde akkiz nōtropeni/agranūlositozda çoęu vakada idiyosenkrotik ilaę reaksiyonları saptandığında ilaę kesildiğinde nōtropeni geri döner. Akkiz nōtropenide ilik hipoplazisi ile birlikte hasta pansitopenik ise prognoz kötüdür. Yüksek riskli enfeksiyon olduğunda kısa sürede ve uzun sürede myelodisplastik sendroma, hematolojik maligniteye veya hematopoetik yetmezliğe ilerleyiş veya değişim olabilmektedir.

Akkiz nōtropeni ve agranūlositoz olgularında örneğin diyabetik hastada osteomyelit tedavisi gibi beta laktam antibiyotiklerin uzamış kullanımını gerektiğinde GCSF'nin potansiyel tehlikeleri henüz tam tanımlanmamıştır. Akut ve kronik akkiz nōtropenilerde CD16 ve GCSF düzeylerinin tayini ile nōtrofil rezervlerinin ölçülmesi ve nōtrofillerin dokulara etkin şekilde dağıldığının saptanması ileri tetkiklerle sağlanabilecektir. Böylece nōtropenin enfeksiyonla birlikte olma riski daha kesin olarak belirlenebilecektir. Ayrıca antinōtrofil allo ve otoantikörlerin saptanması için teknikler iyileşmekte ve immūn nōtropenilerin tanımlanması için yararlı olacağı dūşünölmektedir.

LÖKOSİTOZ

Nōtrofil, mutlak kan nōtrofil sayısında normal kişilerdeki ortalama değerinden 2 standart sapmadan daha büyük bir sayıda artış olarak tanımlanır. Bir aydan büyük çocuklarda ve bütün yaş gruplarındaki erişkinlerde bu düzey yaklaşık $7.500/mm^3$ tür (çomak ve olgun nōtrofillerden oluşur). Doğumda ortalama nōtrofil sayısı $12.000-26.000/mm^3$ arasındadır. Nōtrofil ile eş anlamlı kullanılan tanımlamalar; Nōtrofilik lökositoz, polimorfo-nūkleer lökositoz ve granūlositozdur. Lökositoz çok sıklıkla total beyaz küre sayısındaki artışın nedeni olarak nōtrofil sayısındaki artış yerine kullanılmaktadır. Granūlositoz nōtrofiliden daha az spesifiktir. Çünkü granūlositozlar nōtrofillerin yanı sıra eozinofil ve bazofilleri içerir. Aşırı nōtrofil sıklıkla lökomoid reaksiyon olarak adlandırılır. Bu aşırı reaksiyon parçalı nōtrofiller, çomaklar, metamyelosit ve myelositlerden oluşur. Normal kişilerde nōtrofil sayısındaki değişikler gün içinde değişik iki zamanda pik yaparlar. En fazla sayıya öğleden sonra ulaşırlar. Nōtrofil sayısı öğünlerden sonra, ayakta durulduğunda, duygusal stres anlarında hafifçe yükselir. Yetişkinlerde normal lökosit sayısı $4.400-11.000/mm^3$ tür. Lökositoz en sık mutlak nōtrofil sayısının artmasına bağlıdır. Ancak mutlak lenfosit, eozinofil, monosit ve çok nadiren bazofil artışına da bağlı olabilir.

Lökomioid reaksiyon; lösemi dışı nedenlerle lökosit sayısının $50.000/mm^3$ üzerine çıkması olarak tanımlanır.

Nötrofilik lökositoz; lökosit sayısının $11.000/\text{mm}^3$ üzerinde, mutlak nötrofil sayısının ortalamasının iki standart sapma üzerinde olmasıdır.

• Nötrofil nedenleri

Nötrofilinin primer ve sekonder nedenleri olabilir.

– Primer nedenler

Hereditör nötrofil, kronik idiyopatik nötrofil, myeloproliferatif hastalıklar, Familial myeloproliferatif hastalıklar, konjenital anomaliler ve lökomoid reaksiyon, down sendromu, lökosit adezyon eksikliğidir.

– Sekonder nedenler

Enfeksiyon, inflamasyon, stres, miyokard enfarktüsü, sigara, ilaçlar (glukokortikoidler, epinefrin, lityum, ATRA, G-CSF, GM-CSF), solid tümörler, sıcak çarpması, kemik iliği stimülasyonu, aspleni ve hiposplenidir.

• Nötrofilinin mekanizmaları

Nötrofil çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir:

1. Hücre yapımında artış
2. Kemik iliğinden kana hücre salınımının hızlanması (bu süre birkaç saat almakta)
3. Dolaşımda marjinal havuzdan kan havuzuna geçiş (bu süre birkaç dakika almakta)
4. Kandan dokulara nötrofillerin geçişinin azalması ya da bu mekanizmaların birkaçının beraberce işlemesi sonucu oluşmaktadır. Nötrofil üretiminin artması yoğun uyarılarla bile en azından birkaç gün almaktadır.

• Akut nötrofil

– Psödonötrofil (demarginasyon)

Aşırı egzersiz, akut fiziksel ve duygusal stres birkaç dakikada nötrofil sayısında artışa neden olur. Bu durumlarda nötrofil sayısı artar, lenfosit ve monosit sayısı genellikle baskılanmıştır.

– Kemik iliği havuzundan şift

İnfeksiyon ve inflamasyona cevapta akut nötrofil olur. Kemik iliği rezerv havuzu başlıca parçalı nötrofiller ve çomaklardan oluşur. Metamyelositler uç durumlar dışında kana salınmaz. Nötrofil yapım bozukluklarında, kronik inflamatuvar hastalıklarda ve malignansilerde, kanser kemoterapisinde bu havuzun büyüklüğü azalır ve nötrofil geliştirme kapasitesi bozulur. Hemodiyaliz membranı gibi kanın yabancı yüzeylere maruz kalması kompleman sistemini aktive eder ve ilikten nötrofillerin salınımını takiben geçici nötrepeniye neden olur. Koloni stimulan faktörler akut ve kronik nötrofiliye ilik rezervlerinden nötrofil yapımını uyararak neden olurlar.

– Akut nötrofilinin nedenleri

1. Fiziksel uyarılar: Soğuk, sıcak, egzersiz, konvülziyonlar, ağrı, doğum, anestezi, cerrahi
2. Duygusal uyarılar: Panik, öfke, şiddetli stres, depresyon
3. Enfeksiyonlar: Çoğu lokalize ve sistemik akut bakteriyel, mikotik, riketsiyal, spiroketal ve belli viral enfeksiyonlar
4. İnflamasyon ya da doku nekrozu
5. Yanıklar, elektrik şoku, travma, infarkt, gut, vaskülit, antijen-antikör kompleksleri, kompleman aktivasyonu

6. İlaçlar, hormonlar ve toksinler

7. Koloni stimulan faktörler, epinefrin, etiocholanolone, endotoksin, glukokortikoidler, sigara içimi, epinefrin, aşular, yılan zehiri

Akut nötrofilinin en sık nedeni egzersiz, duygusal stres ya da endojen epinefrin, norepinefrin, kortizol düzeylerini yükselten herhangi diğer durumlardır. Gebe hastalarda akut nötrofil olabilir ve özellikle doğuma yakın zamanda kayda değer artışlar gösterir. Akut nötrofil genel ve epidural anestezi indüksiyonunda olur ve cerrahinin bütün tiplerinde ve nöbet, gastrointestinal kanama, subaraknoid kanama ya da diğer iç kanamalarda karşılaşılmaktadır.

Nötrofil çoğu akut bakteriyel enfeksiyonda olmaktadır. Virüs, fungus ve parazitik enfeksiyonlarda kayda değer bir şekilde az olmaktadır. Pnömonikal pnömoni, stafilokok apsesi ve streptokokal faranjit gibi gram pozitif enfeksiyonlu hastada nötrofil vardır. Özellikle bakteriyemi ya da septik şokla sonuçlanan gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar nötropeniye ya da aşırı nötrofilie neden olabilir. Aktive olmuş komplemanın dolaşımdaki düzeyinin artması, G-CSF, tümör nekrozis faktör ve interlökin-1, interlökin-6 ve interlökin-8 bu cevaba neden olabilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlardan tifoid ateş ve brusellozis gibi sinsi başlangıç ve splenomegali ile seyredenler (başlangıç ve yayılım fazında hariç) nötrofil göstermezler. Miliyer tüberküloz lökomoid reaksiyonların önemli bir nedenidir. Çoğu kronik non enfeksiyöz durum nötrofilie neden olmaktadır. En sık neden belki de sigara içimidir. Sigara içenlerin nötrofil sayısı maruz kalınan miktara bağlı olarak artmıştır. Günde iki paket sigara içenlerin nötrofil sayısı normal kişilerden ortalama 2 katı yüksektir. Dermatit, bronşit, romatoid artrit, ülseratif kolit ve gut dirençli bir nötrofilie neden olur. Sweet sendromu ciltte yoğun nötrofil birikimi ve dirençli nötrofilie olan seyrek görülen bir dermatolojik durumdur.

• **Kronik nötrofilie**

Deneyisel çalışmalarda endotoksinlerin tekrarlayan dozları, glukokortikoidler, koloni stimulan faktörler nötrofil öncü hücrelerinin proliferasyonuna neden olur. Kronik nötrofilinin gelişimi için mekanizmalar ve mediatörlerin detayı, tam olarak nedeni bilinmemektedir. Polisitemia vera, kronik myeloid lösemi ve nonhematolojik malignitelere cevap olarak lökomoid reaksiyonlarda, G-CSF uygulamasına cevap olarak (en azından 1 haftayı bulan maksimal cevap süresi) büyük artışlar olur.

– **Kronik nötrofilie nedenleri**

1. Enfeksiyonlar: Akut nötrofilie neden olan enfeksiyonların dirençli olması
2. İnflamasyon: Kolit, dermatit, ilaç duyarlılık reaksiyonları, gut, hepatit, miyozit, nefrit, pankreatit, periodontit, romatizmal ateş, romatoid artrit, vaskülit, tiroidit, Sweet sendromu
3. Tümörler: Mide, bronşlar, meme, böbrek, karaciğer, pankreas, uterus ve skuamöz hücreli kanserler, nadiren Hodgkin hastalığı, lenfoma, beyin tümörleri, melanom ve multipl myelom
4. İlaçlar, hormonlar ve toksinler: Akut nötrofilie oluşturan çoğu maddeye sürekli maruz kalma, lityum, nadiren de diğer ilaçlara bir reaksiyon olarak
5. Metabolik ve endokrinolojik bozukluklar
6. Eklampsi, tiroid fırtınası, aşırı ACTH hormonu üretimi
7. Hematolojik bozukluklar: Agranülositozdan çıkış, megaloblastik anemi tedavisi, kronik hemoliz ya da kanama, aspleni, myeloproliferatif bozukluklar, kronik idiyopatik lökositoz
8. Herediter ve konjenital bozukluklar
9. Down sendromu, konjenital

• **Kanserle birlikte nötrofili**

Çoğu solid tümörlerde (akciğer ve gastrointestinal malignitelerde, özellikle karaciğer ve akciğere metastazı olanlarda) bazı vakalarda tümör hücreleri direkt kemik iliğini uyararak nötrofiliye neden olan koloni stimulan faktörler üretirler. Tümör nekrozu ve süperenfeksiyonlar diğer olası mekanizmalardır. Beyin tümörleri, melanom, prostat kanseri ve lenfositik malignitelerde ise nötrofili alışıldık bir durum değildir.

• **Lökositozu olan hastayı değerlendirme**

Periferik yayma incelenerek lökositoz tanısı doğrulanmalı ve yalancı lökositoz (trombosit kümeleşmesi sonucu otomatik makinelerin trombositleri lökosit olarak okuması, kriyoglobulin varlığında çöken partiküllerin büyüklüğüne bağlı, eritroblast ve parçalanmayan eritrosit olduğunda) ekarte edilmelidir.

Toplumda %2.5 oranında sağlıklı kişilerde lökosit sayısı $11.000/\text{mm}^3$ üzerinde bulunabilir.

Periferik yayma ile hangi lökosit alt tipinin artmış olduğu (nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit, monosit) belirlenmelidir.

– **Lenfositoz nedenleri**

○ **Reaktif lenfositoz**

1. Mononükleoz sendromları (EBV, CMV, HIV, Herpes simplex, rubella, toksoplazma, adenovirüs, hepatit),
2. Akut enfeksiyöz lenfositoz
3. Boğmaca
4. Kronik inatçı lenfositoz (otoimmün hastalıklar, kanser, sigara), kronik inflamasyon, hiposplenizm, postsplenektomi, sarkoidoz, timoma)
5. Akut stres lenfositozu (akut kalp yetmezliği, septik şok, hipersensitivite reaksiyonları, travma, orak hücre krizi, cerrahi, status epileptikus)

○ **Primer lenfositoz**

1. Lenfositik malignensiler (akut lenfositik lösemi, kronik lenfositik lösemi, prolenfositik lösemi, tüylü hücreli lösemi, erişkin T hücreli lösemisi, büyük granüler lenfositik lösemi)
2. Anlamı belirlenemeyen monoklonal B hücre lenfositozu
3. İnatçı poliklonal B hücre lenfositozu

– **Eozinofili nedenleri**

1. Alerjik hastalıklar: Astma, alerjik rinit, atopik dermatit, ürtiker
2. İlaçlar: IL-2, karbamazepin, maprotilin
3. Enfeksiyonlar: Paraziter (doku invazyonu olanlar), bakteriler (kızıl, tüberküloz), klamidy, fungal (koksidiomikoz)
4. Cilt hastalıkları: egzema, psöriazis, pemfigus vulgaris
5. Kollajen doku hastalıkları: romatoid artrit, PAN, SLE, skleroderma, dermatomyozit
6. Pulmoner hastalıklar: bronşiyektazi, kistik fibroz, Löfler sendromu
7. Hepatit: Kolestatik
8. Malign hastalıklar, Hodgkin Hastalığı, kutanöz T hücreli lenfoma, lösemi (myeloid, lenfoblastik), myeloproliferatif hastalıklar, MDS, solid tümörler
9. İmmün yetmezlik: hiper IgE, GVHH, IgA eksikliği

10. Endokrin hastalıklar: Adrenal yetmezliği
11. Renal hastalık: interstisyel nefrit
12. İdiyopatik: Hipereozinofilik sendrom

– **Monositoz nedenleri**

1. Hematolojik hastalıklar: Hematopoetik kök hücre hastalıkları (myelodisplazi, akut myeloid lösemi monositik tip ve myelomonositik tip, kronik myeloid lösemi myelomonositik tip ve monositik tip, polisitemia vera
2. Lenfoproliferatif hastalıklar: Kronik lenfositik lösemi, non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin lenfoma, makroglobulinemi, multipl myelom
3. Histiyositoz
4. Hemolitik anemi
5. İdiyopatik trombositopenik purpura
6. Tüberküloz
7. İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklar: Kollajen doku hastalıkları, romatoid artrit, SLE, temporal arterit, miyozit, poliarteritis nodoza
8. Gastrointestinal hastalıklar: Alkolik karaciğer hastalığı, ülseratif kolit, reyonel enterit, sprue
9. Sarkoidoz
10. Enfeksiyonlar: CMV, Varisella zoster, subakut bakteriyel endokardit, sifiliz
11. Nonhematopoetik maligniteler
12. Diğer nedenler: Tetrakloretan intoksikasyonu, langerhans hücreli histiyositoz, glukokortikoid kullanımı, ilaçlar, depresyon, egzozjen sitokin kullanımı, miyokard enfarktüsü

Tam kan sayımında nötrofil dışındaki patolojilerin varlığı da değerlendirilmelidir.

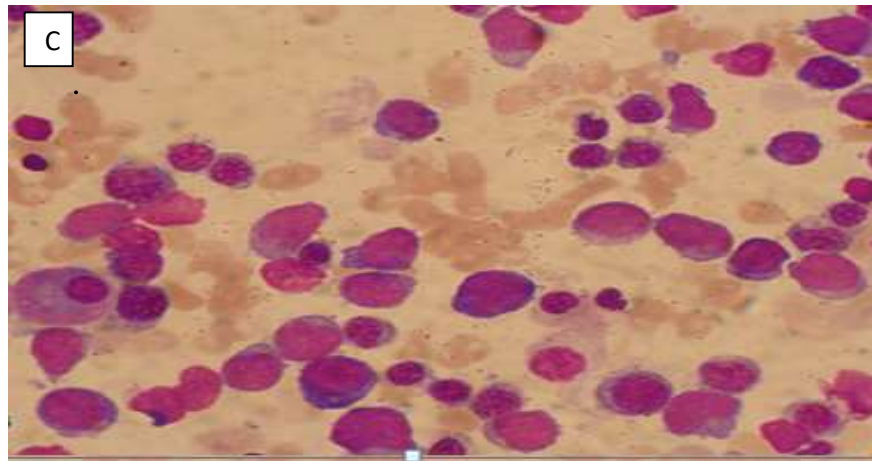
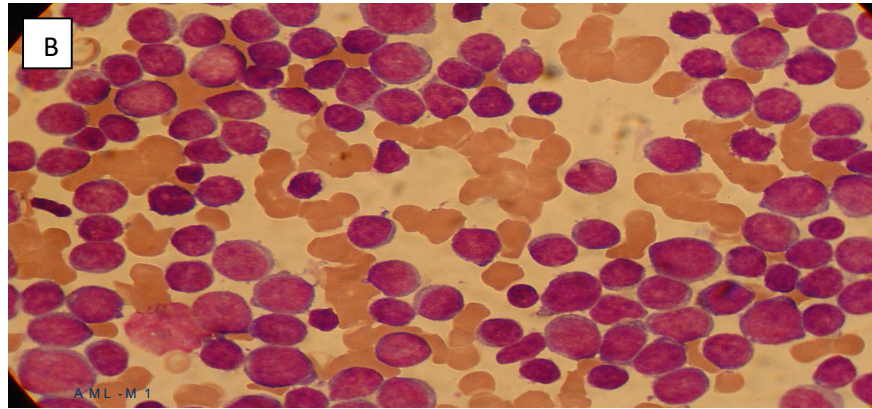
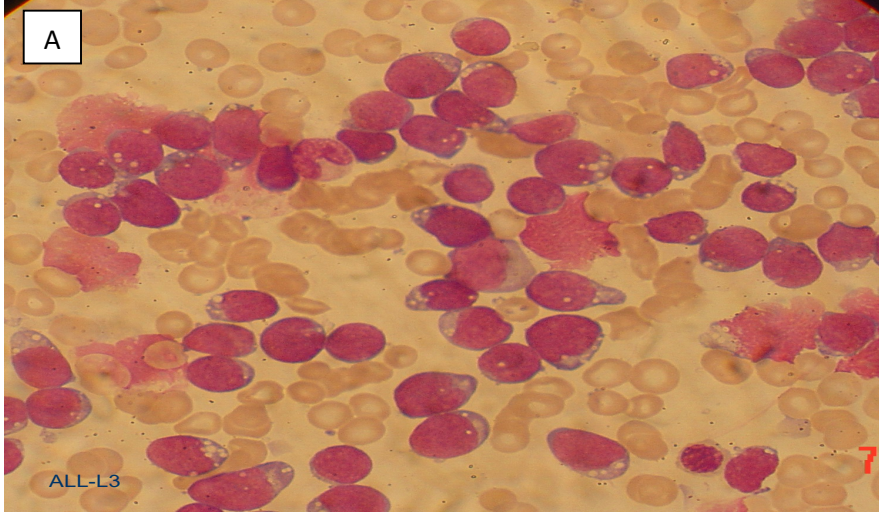
– **Bazofili nedenleri**

1. Enfeksiyonlar: Viral enfeksiyonlar (varisella), kronik sinüzit
2. İnflamatuvar durumlar; İnflamatuvar barsak hastalığı, kronik havayolu enfeksiyonu, kronik dermatit
3. Myeloproliferatif bozukluklar: Kronik myeloid lösemi, polisitemia vera, myelofibrozis
4. Kemik iliği ve retikuloendotelyal kompartmandaki değişiklikler: Kronik hemolitik anemi, Hodgkin hastalığı, splenektomi
5. Endokrinolojik nedenler: Hipotiroidizm, ovulasyon, östrojenler yer almaktadır.

Reding ve arkadaşları tarafından yayınlanan 100 olgunun incelendiği (lökosit sayısı 25.000/mm³'ün üzerinde ve %50'den fazla granülositi olan olgular) çalışmada, 48 olguda enfeksiyon, 13'ünde ilerlemiş malignite, 9'unda hemoraji, 8'inde glukokortikoid kullanımı, 22'sinde diğer nedenler saptandı. Ateş daha çok enfeksiyon bulgusu iken, çok yüksek lökosit sayısı malignite ile birlikteydi.

Lökositozun tanısal algoritması için; periferik yayma incelemelerinden sonra blast artışı, myeloid ya da lenfositöz olup olmamasına göre ilk ayırmadan sonra alt gruplara yönlendirilmeli, lökosit sayısı 50.000/mm³ üzerinde olanlarda belirgin sola kayma, displazi ve bazofili de varsa kemik iliği, immünofenotipik ve sitogenetik incelemelere ilerlenmelidir (Resim 1). Toksik granülasyon, vakuollerin varlığı, lökosit sayısı 50.000/mm³'den küçükse, BCR-ABL'de negatif olanlarda enfeksiyonlar ön planda ekarte edilmelidir. Lenfositozu olanlarda periferik yayma

incelemelerinde reaktif lenfositöz dışındakilerde lenfoproliferatif hastalık bulguları da varsa akım sitometrik incelemeler ve gereğinde de moleküler genetik testler çalışılmalıdır. Sonuç olarak lökositözün nedeni fizik muayene, klinik hikaye, periferik kan yaymasının incelenmesi ve ilave laboratuvar testler, radyolojik görüntülemeler, kemik iliği muayenesi ve moleküler sitogenetik testlere ihtiyaç gösterebilir.



Resim 1. A: Akut lenfoblastik lösemi ALL-L3, B: Akut myeloblastik lösemi AML-M1, C: Akut eritrolösemi AML-M6'lı olgularımızın blastik hücre örnekleri (Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı arşivinden alınmıştır).

Not: Bu yazıda kaynaklarda belirttiğim daha önce yayımlanmış 2010 yılı Avrasya Hematoloji Kongresindeki “Lökopeni ve Lökositozlu Hastaya Yaklaşım” ve 2015 yılı Türkiye Klinikleri dergisi Hematoloji-Onkoloji özel sayısındaki “Lökositozlu Hastada Ayırıcı Tanı” derlememden de yararlanılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: Basic of Clinical Assessment. *Am Fam Physician*. 2000;62(9):2053-60.
2. Anderson JL, Tesfa D, Siersma VD, et al. Prevalance and clinical significance of neutropenia discovered in routine complete blood cell counts: a longitudinal study. *J Intern Med*. 2016;279(6):566-75.
3. Cerny J, Rosmarin AG. Why does my patient have leukocytosis?. *Hematol Oncol Clin N Am*. 26(2012):303-19.
4. Coates TD. Approach to the patient with neutrophilia [İnternet]. Uptodate 2021. Wolters Kluwer [erişim 1 Haziran 2021]. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-neutrophilia>.
5. Dale DC. Neutropenia and neutrophilia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*. 7. ed. McGraw-Hill; 2006:907-19.
6. Dinauer MC, Coates TD. Disorders of Phagocyte Function and Number. *Leukocytosis and Leukopenia*. Hoffman R et al. *Hematology Basic Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009:687-720.
7. Elliott MA, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia 2014: Update on diagnosis, molecular genetics, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:652-8.
8. George TI. Malignant or benign leukocytosis. *Hematology*. 2012;475-84.
9. Keskin A. Dalak büyüklüğü ve lökositoz; yakınması da yok sayılır. Kafam karıştı! XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, IV. Hematoloji ilk basamak kursu. 2006:61-8.
10. Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol*. 2013;50:198-206.
11. Özet G. Lökositoz: Sebebini nasıl anlarım? XXXI. Ulusal Hematoloji Kongresi, IV. Hematoloji ilk basamak kursu. 2006:99-112.
12. Özkocaman V. Lökopeni ve lökositozlu hastaya yaklaşım. *Avrasya Hematoloji Kongresi Kongre Kitabı*. Antalya; 2010:148-56.
13. Özkocaman V. Lökositozlu hastada ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*. 2015;8(3):15-9.
14. Reding MT, Hibbs JR, Morrison VA, Swaim WR, Filice GA. Diagnosis and outcome of 100 consecutive patients with extreme granulocytic leukocytosis. *Am J Med*. 1998;104(1):12-6.
15. Smith C, Kluck LA, Ruan GJ, et al. Leukocytosis and Tobacco use: An Observational study of Asymptomatic Leukocytosis. *Am J Med*. 2021;134(1):e31-e35. doi: 10.1016/J.amjmed.2020.06.014.
16. Wright DG, Palmblad JEW. Acquired neutropenia and agranulocytosis. In: Young NS, Gerson SL, High KA, eds. *Clinical Hematology*. Mosby; 2006:192-202.

54. BÖLÜM

PANSİTOPENİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Tuba Ersal

GİRİŞ

Pansitopeni, tüm periferik kan elemanlarındaki azalmayı ifade eder ve üç hücre dizisinin tümü normal referans aralığının altında olduğunda mevcut olduğu kabul edilir. Kendi başına bir hastalık değil, kemik iliğini veya periferik hücre dizilerini etkileyen altta yatan bir hastalık sürecine bağlı bir bulgudur. Pansitopenili bir hastanın değerlendirilmesi kapsamlı bir yaklaşım gerektirir ve ilaçlar, otoimmün durumlar, maligniteler, enfeksiyonlar, hemofagositoz ve kalıtsal durumlar dahil olmak üzere çok çeşitli etiyolojiler göz önüne alındığında altta yatan nedeni belirlemek zor olabilir. Tanı koymak ve uygun yönetimi seçmek için uygun laboratuvar çalışmaları ile birlikte dikkatli bir öykü ve fizik muayene gereklidir.

PANSİTOPENİ TANIMI

Pansitopeni, tüm periferik kan elemanlarındaki azalmaları ifade eder. Pansitopeniye neden olan birçok bozukluk bisitopeniye de neden olabilir (yani sadece iki hücre dizisinde azalma); bu nedenle çoğu durumda bisitopeni değerlendirmesi benzerdir. Bireysel laboratuvarlar genellikle hemoglobinin/hematokrit, beyaz kan hücresi sayısı ve trombosit sayısı için kendi referans aralıklarını oluşturur. Bu kurumsal sınır değerler, Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlananlar gibi yayınlanmış referans standartlarının yerini alır:

- Kırmızı kan hücreleri: Hemoglobin hamile olmayan kadınlar için <12 g/dL ve erkekler için <13 g/dL'dir.
- Beyaz kan hücreleri: Periferik kan ve kemik iliğindeki lökositlerin çoğunluğunu nötrofiller oluşturduğundan, neredeyse tüm düşük beyaz kan hücreleri (lökopeni) vakaları nötropeni olarak kendini gösterir. Mutlak nötrofil sayısı (ANC) $<1.800/\text{mcL}$ 'dir. Toplam beyaz kan hücreleri/microL x (yüzde [polimorfonükleer hücreler + bantlar] ÷ 100) olarak hesaplanır.
- Trombositler: Trombosit sayısı $<150.000/\text{mcL}$ 'dir.

Normal değerler için eşik seviyeleri yaşa, cinsiyete ve ırka göre farklılık gösterebilir. Eşik seviyeleri ayrıca hastanın kliniğine bağlı olarak farklılık gösterebilir; örnek olarak, belirli kemik iliği yetmezliği sendromlarını (örneğin; aplastik anemi, myelodisplastik sendromlar [MDS]) teşhis etmek için farklı kriterler kullanılır.

PANSİTOPENİ MEKANİZMALARI

Sağlıklı yetişkinde hematopoez (kan hücresi üretimi), olgun kan hücrelerinin dolaşıma, dalak ve diğer bölgelere göç ettiği kemik iliğinde gerçekleşir. Kemik iliği, kan hücresi üretimi için süregelen ihtiyaçlara yanıt veren dinamik bir organ ve hematopoitik bir rezervuardır. Kan hücresi üretimi, diğer organlardaki dağılım ve devam eden hücresel yıkım (örneğin, enfeksiyonlarla savaşan beyaz kan hücreleri, kan pıhtılarında trombosit tüketimi, hücresel

yaşlanma) arasındaki denge, dolaşımdaki kan hücrelerinin seviyelerini belirler. Genel olarak, pansitopeni, aşağıdaki mekanizmalardan bir veya daha fazlasından kaynaklanabilir.

- Kemik iliği infiltrasyonu: Bu tür bozukluklar arasında hematolojik maligniteler (örneğin; lösemi, lenfoma, multipl myelom, MDS), metastatik kanser, myelofibroz ve bulaşıcı hastalıklar (örneğin; miliyer tüberküloz, mantar enfeksiyonları) bulunur.
- Kemik iliği aplazisi: Beslenme bozuklukları (örneğin; vitamin B12 veya folat eksiklikleri), aplastik anemi, bulaşıcı hastalıklar (örneğin, insan immün yetmezlik virüsü [HIV], viral hepatit, parvovirüs B19), immün yıkım ve ilaçlar kemik iliği aplazisinin nedenleri arasındadır.
- Kan hücresi yıkımı veya sekestrasyonu: Aşırı kan hücresi yıkımı, yaygın damar içi pıhtılaşma, trombotik trombositopeni purpura ve etkisiz hematopoezde (örneğin; MDS, megaloblastik bozukluklar) meydana gelirken aşırı sekestrasyon, hipersplenizmden (örneğin; karaciğer sirozu, depo hastalıkları, lenfoma veya otoimmün bozukluklar) kaynaklanabilir. Bazı hastalıklar birden fazla mekanizma ile pansitopeniye neden olabilir. Örnek olarak, bir lenfoma kemik iliğini infiltre edebilir, hipersplenizme neden olur, kan hücrelerinin immün yıkımına neden olur ve sitotoksik ajanlarla tedavi gerektirir. Benzer şekilde, Crohn hastalığı demir, folat ve vitamin B12 emilimini bozabilir; anemiyi şiddetlendiren bir inflamatuvar durumu indükler; besinlerin ve kalorilerin emilimini etkileyen kısmi bağırsak rezeksiyonu gerektirir ve myelosüpresif ajanlarla tedavi gerektirir.

PANSİTOPENİ NEDENLERİ

Pansitopeni nedenlerine ilişkin örnekler Tablo 1’de sitopeninin baskın mekanizma(lar)ına göre kategorize edilmiştir; bazı hastalıklar birden fazla mekanizma ile hareket ettiğinden, bazı hastalıklar birden fazla listelenmiştir.

Bazı hastalarda pansitopeninin birden fazla nedeni vardır. Pansitopeniye neden olan bir bozukluğun tedavisi (örneğin, altta yatan bir lenfoma için kemoterapi almak) sitopenileri daha da kötüleştirebilir.

Pansitopeninin olası nedenleri coğrafya, sosyoekonomik koşullar ve endemik hastalıklardan etkilenir. Örnek olarak, pansitopeninin enfeksiyöz (örneğin; sıtma, tüberküloz, leishmaniasis) veya beslenme nedenlerinin (örneğin, folat eksikliği) olasılığı, kaynakların kısıtlı olduğu bazı ortamlarda artabilir. Benzer şekilde, HIV enfeksiyonu ve alkol kullanımının yaygınlığı, pansitopeninin olası nedenlerini etkileyebilir.

Yetişkinlerdeki pansitopeninin büyük çoğunluğuna edinilmiş bozukluklar neden olur. Nadiren, daha önce tanınmayan doğuştan gelen bir hastalık, ilk kez erişkinlikte saptanan sitopenilerden sorumlu olabilir.

- Trombositopeni
 - Yeni teşhis edilmiş trombositopeni (trombosit <10.000/mcL)
 - Trombosit <50.000/mcL ile klinik olarak anlamlı kanama
- Şüpheli DIC, trombositopenik purpura (TTP), hemolitik üremik sendrom (HÜS) veya diğer trombotik mikroanjyopatiler (yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) ile birlikte periferik kan yaymasında şistositlerin bulunması)
- Şüpheli akut lösemi
 - Yeni tanı (örneğin, dolaşımdaki blastlar)
 - Lösemi ile ilişkili tıbbi acil durumlar (örneğin; akut promyelositik lösemide DIC, tümör lizis sendromu)
- Şüpheli ağır aplastik anemi (ANC <500/mcL, trombosit <20.000/mcL, retikülosit sayısı <20.000/mcL olan anemi) veya diğer kemik iliği yetmezliği sendromu
- Şüpheli HLH: Açıklanamayan ateş, hepatomegali, lenfadenopati ve/veya çok yüksek serum ferritin, karaciğer fonksiyon anormallikleri ve/veya koagülopati ile ilişkili nörolojik semptomların olması nedeniyle.

PANSİTOPENİ DURUMUNDA METABOLİK ACİL DURUMLAR

- Pansitopeni (örneğin; multipl myelom, metastatik kanser, yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma [T-LGL]) nedeni ile ilişkili hiperkalsemi semptomları (örneğin; deliryum, karın ağrısı, dehidratasyon)
- Pansitopeni (örneğin; multipl myelom, tümör lizis sendromu) nedeni ile ilişkili akut böbrek hasarı (örneğin; hiperkalemi, dehidratasyon, aşırı sıvı yüklenmesi)
- Pansitopeni nedeni ile ilişkili böbrek yetmezliği ile birlikte olan hiperürisemi

İLK DEĞERLENDİRME

Pansitopeninin çok sayıda olası nedeni olmasına rağmen, ayırıcı tanı ilk öykü ve fizik muayene, tarama laboratuvar çalışmaları ve periferik yayma incelemesinin ardından daraltılmalıdır. İlk testler ayrıca acil durumları belirlemeli ve hematoloji sevkinin gerekliliği (ve aciliyetini) belirlemelidir.

• Öykü

Öyküdeki önemli hususlar şunları içerir:

- Süre ve klinik şiddet: önceki laboratuvar sonuçları (mevcut olduğunda) ve semptomların şiddeti ve süresi değerlendirilmelidir.
- Sitopenilerle ilişkili semptomlar; örnekler şunları içerir:
 - Lökopeni/nötropeni nedeniyle olabilen tekrarlayan, şiddetli veya olağandışı enfeksiyonlar
 - Anemiye bağlı yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemodinamik dengesizlik veya kladikasyon
 - Trombositopeni veya yaygın damar içi pıhtılaşma nedeniyle kanama veya kolay morarma
 - Ateş, gece terlemesi ve/veya kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar
 - Karaciğer hastalığı ile ilişkili olabilecek bulantı, kusma ve sarılık

Göğüs ağrısı, hemodinamik dengesizlik, şiddetli kanama, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar ve diğer tıbbi acil durumlar, klinik stabilizasyon için hemen hastaneye yatış gerektirebilir.

- Önceki tedaviler: Hastanın daha önce transfüzyonlar, hematitikler (örneğin; vitamin B12, folat, demir) veya diğer tedaviler (örneğin; aferez, plazma değişimi) dahil olmak üzere hematolojik bozukluklar için tedavi edilip edilmediğini belirlenmelidir.
- Diğer tıbbi durumlar: Hemen hemen tüm komorbid tıbbi durumlar veya cerrahi prosedürler sitopenilere katkıda bulunabilir veya bunları şiddetlendirebilir. Örnek olarak, Crohn hastalığı öyküsü önemlidir, çünkü inflamatuvar bağırsak hastalığı ve önceki ameliyatlar hastanın beslenme durumunu etkileyebilir ve temel besin ve vitaminlerin (örneğin; demir, folat, vitamin B12) emilimini bozabilir, inflamatuvar durum ise alevlenebilir. Anemi ve terapötik ajanlar kemik iliği fonksiyonunu baskılayabilir.
- İlaçlar: Birçok ilaç (reçeteli ve reçetesiz satılan ilaçlar, sağlık takviyeleri dahil) sitopeniye neden olabilir veya katkıda bulunabilir (Tablo 2). Pansitopeni başlangıcı ile ilaç uygulaması arasındaki ilişki mümkün olduğunca tanımlanmalıdır. Bazı ilaçlar (örneğin, sitotoksik veya immünsüpresif ajanlar), ajan azaltıldığında veya durdurulduğunda genellikle geri dönüşümlü olan kan sayımlarında öngörülebilir düşüslere neden olur. Diğer ilaçlar, idiyosenkrazik veya daha az yaygın olarak sitopenilerle ilişkilidir.

Tablo 2. Pansitopeni ile ilişkili bazı ilaçlar ve diğer maddeler

Kategori	Örnekler
Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar	- Aspirin, diklofenak, ibuprofen, indometazin, fenilbutazon, salisilatlar, sulindak
Antigut	- Allopürinol, kolşisin
Antimikrobiyaller (antiviral, antihelmintik ve antimalariyal)	- Albendazol, kloramfenikol, sidofovir, dapson, foskarnet, gansiklovir, linezolid, kinidin, kinin, sülfonamidler (sülfametoksazol, sülfisoksazol), zidovudin
Antiepileptikler	- Karbamazepin, fosfenitoin, felbamat, levetirasetam, fenitoin, fenobarbital, valproat
Antitiroid	- Metimazol, propiltiourasil
Kardiyovasküler	- Aspirin, amiodaron, kaptopril, lisinopril, nifedipin, kinidin, tiklopidin
Şelatör	- Penisilamin
Diüretikler	- Asetazolamid, furosemid, tiyazidler
İmmünsüpresifler (solid organ naklinde anti rejeksiyon tedavisi)	- Azatiyoprin
Gastrointestinal (asit süpresyonu)	- Simetidin, nizatidin
Gastrointestinal (inflamatuvar barsak hastalığı)	- Azatiyoprin, merkaptopürin, mesalamin, sülfasalazin
Psikiyatrik	- Bupropion, karbamazepin, lityum, valproat
Romatolojik	- Azatiyoprin, altın sodyum tiomalat ve diğer altın tuzları, leflunomid, metotreksat, penisillamin, sülfasalazin
Diğer maruziyetler	- Benzen, MDMA (ektazi), glue vapor, pestisitler, radyasyon, çözücüler

- Kişisel ve mesleki maruziyetler: Belirli kişisel alışkanlıklar (örneğin; alkol tüketimi, diyet), enfeksiyon geçmişi (örneğin; HIV, viral hepatitler), işte veya evde toksik ajanlara maruz kalma (örneğin, organik çözücüler) ve seyahat geçmişi (örneğin; maruz kalma sıtmaya, leishmania) da ilgili olabilir.

• Fiziksel bulgular

Fizik muayene, aşağıdakiler dahil, altta yatan etiyolojiye dair ipuçları sağlayabilir:

- İlaç reaksiyonları, romatolojik bozukluklar, enfeksiyonlar ve malignitelere bağlı olabilecek döküntüler
- Ağız lezyonları; örnek olarak, pamukçuk, bağışıklığın baskılanmış olduğunu gösterir; SLE gibi hastalıklarda oral ülserler görülebilir.
- Lenfadenopati ve/veya splenomegali
- Sarılık ve karaciğer hastalığı bulgusu

• Laboratuvar çalışmaları

İlk laboratuvar değerlendirmesi şunları içermelidir:

- Tam kan sayımı (CBC)
- Otomatik yöntemlerle tespit edilemeyen anormallikleri ortaya çıkarabilecek periferik kan yaymasının incelenmesi.
- Retikülosit sayısı. Mutlak retikülosit sayısı <20.000 , kırmızı kan hücresi üretiminde belirgin bir düşüşe işaret eder ve hipoproliferatif bir duruma işaret eder.
- PT ve PTT. Pansitopeni ortamındaki koagülopatiler genellikle hızlı değerlendirme ve sevk gerektirir.
- Elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, LDH, kalsiyum ve ürik asit dahil olmak üzere biyokimya testleri.
- Kan grubu

• Hematoloji sevki

Uzman olmayan bir klinisyen tarafından kolayca yönetilebilecek bir etiyoloji derhal tanımlanmadıkça (örneğin; vitamin B12 veya folat eksikliği, konjestif splenomegali ile alkolik karaciğer sirozu) tanı amacıyla (örneğin; periferik kan yayması incelemesi, kemik iliği çalışmaları, özel moleküler veya akış sitometrisi sonuçlarının yorumlanması) ve/veya yönetim için bir hematoloğa sevk neredeyse her zaman uygundur. Bir hematoloğa sevkin aciliyeti, sitopenilerin şiddeti ve gidişatından, klinik stabiliteden, tıbbi komplikasyonlardan ve acil tedavi ihtiyacından etkilenir.

- Acil Durumlar: Yukarıda açıklanan acil durumlar için veya klinik instabilite ile ilişkili diğer pansitopeni ortamlarında hemen hematoloji değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Klinik stabilite: Hasta asemptomatikse, kan sayımı stabil ve normale yakınsa ve tıbbi acil bir durum yoksa sevk daha az acildir (örneğin günler veya haftalar içinde gerçekleşebilir). Seçilmiş asemptomatik, hafif pansitopeni vakalarında, ayaktan tam kan sayımlarının seri olarak değerlendirilmesi ve periferik kan yaymasının gözden geçirilmesi uygun olabilir. Sevk aciliyeti konusunda bir belirsizlik varsa, vaka bir hematolog ile tartışılmalıdır.

• Sonraki değerlendirme

Pansitopeni için olası yorumlar ilk öyküden, fizik muayeneden, tarama laboratuvar çalışmalarından ve periferik yayma incelemesinden ortaya çıkmalıdır. Altta yatan tek bir tanı aranırken, pansitopeniye birden fazla potansiyel neden veya katkıda bulunan neden tanımlanabilir.

• Kemik iliği ve diğer özel değerlendirmeler

Kemik iliği aspiratı ve biyopsisi, pansitopenili hastaların hepsinde olmasa da pek çok hastada faydalıdır. Pansitopeninin nedeni olarak birincil bir hematolojik bozukluktan şüphelenilen hastalarda (örneğin; akut lösemi, aplastik anemi, multipl myelom) veya ilk değerlendirmeden sonra pansitopeninin nedeninin belirsiz kaldığı hastalarda özellikle önemlidir. Bir kemik iliği biyopsisinin aciliyeti, pansitopeninin olası neden(ler)inin yanı sıra sitopeninin şiddeti ve gidişatı, klinik stabilite, tıbbi komplikasyonlar ve acil tedavi ihtiyacından etkilenir.

Bununla birlikte, bazı durumlarda, bir kemik iliği biyopsisi yararsız, hatta dikkat dağıtıcı ve kafa karıştırıcı olabilir. Örnek olarak, şüpheli bir ilacın kesilmesinden sadece birkaç gün sonra gerçekleştirilen bir kemik iliği biyopsisi, morfolojik olarak akut lösemiden ayırt edilemeyen bir "matürasyon durması" (yani, kemik iliği hücrelerinin sadece olgunlaşmamış bir farklılaşma aşamasına kadar iyileşmesi) gösterebilir. Benzer şekilde, rekombinant hematopoietik büyüme faktörleri ile yakın zamanda yapılan tedavi, belirli myeloproliferatif neoplazilerden veya inflamatuvar koşullardan ayırt edilemeyen bir kemik iliği morfolojisine neden olabilir. Bu gibi durumlarda biyopsinin günler veya haftalarca ertelenmesi tercih edilebilir. Pansitopeninin periferik kan hücresi yıkımına veya sekestrasyonuna bağlı olduğu düşünülen bazı durumlarda kemik iliği biyopsileri de bilgi vermeyebilir (örneğin; şüpheli trombositopenik purpura, hipersplenizmi siroz); klinik değerlendirme ve/veya diğer özel testler bu gibi durumlarda genellikle daha faydalıdır. İşlemi yapacak hematolog, numuneleri uygun şekilde hazırlamak için bir laboratuvar teknisyeni ve/veya patolog ile iletişim kurmalıdır (örneğin, akış sitometrisi veya moleküler çalışmalar için taze aspire materyalini uygun antikoagülan ortama yerleştirmeli ve biyopsi numunelerini uygun fiksatife koymalıdır).

Belirli bir grup hastada pansitopeninin ayırıcı tanısında, kemik iliği ve/veya periferik kanın (örneğin, akış sitometrisi, sitogenetik, moleküler çalışmalar, mikrobiyolojik kültürler) daha fazla özel testi bilgi verecektir. Örnek olarak, PNH tanısını doğrulamak için doğrudan antiglobulin testi ve akış sitometrisi gerekebilir. Birçok hematolojik malignitenin (örneğin; lösemi, MDS, MPN, lenfoma) teşhisinin doğrulanması için kemik iliği veya periferik kanın sitogenetik testi (floresan in situ hibridizasyon [FISH] veya karyotip) gerekebilir. Moleküler analiz, hematolojik maligniteler de dahil olmak üzere birçok kanserin tanısında ve risk sınıflandırmasında giderek daha önemli hale gelmektedir.

• Spesifik klinik senaryolar

Pansitopeni ile ilişkili spesifik klinik senaryolar bu bölümde gözden geçirilmiştir.

– **Koagülopati:** Pansitopeni ortamında yüksek PT ve/veya PTT bulgusu, MAHA mevcut olup olmadığını belirlemeye derhal odaklanmalıdır. Bu, trombositopenili şistositlerin varlığı açısından bir hematolog veya uygun deneyimli laboratuvar personeli tarafından periferik kan yaymasının acil olarak incelenmesini gerektirir. MAHA'nın varlığı sepsis, akut promyelositik lösemi veya diğer nedenlere bağlı olabilecek DIC olasılığını artırabilir. MAHA bulunamazsa anormal PT ve/veya PTT için başka açıklamalar aranmalıdır (örneğin; karaciğer hastalığı, K vitamini eksikliği, ilaçlar). Bu değerlendirme, faktör inhibitörlerinin varlığını ilaçlar, karaciğer hastalığı veya K vitamini eksikliğinin etkilerinden ayırt etmek için karışım testleri ve/veya spesifik pıhtılaşma faktör testleri gerektirebilir.

– **Kan yaymasında anormal hücreler:** Periferik yaymadaki anormal hücreler hematolojik maligniteleri (örneğin; lösemi, lenfoma, MDS), enfeksiyonları (örneğin; viral veya diğer

enfeksiyonlarla ilişkili atipik lenfositler), kemik iliği bozuklukları (örneğin; myelofibroz, metastatik kanser, multipl myelom) gibi diğer bozukluklardan ve megaloblastik koşullardan ayırt edebilecek deneyimli bir klinisyen tarafından incelenmelidir.

– **Malign bozukluklar:** Pansitopenik bir hastanın kan yaymasındaki anormal malign hücre örnekleri şunları içerir:

Çeşitli lösemilerle ilişkili dolaşımdaki blastlar; pansitopenili yetişkinlerin önemli bir kısmında akut lösemiler, tüylü hücreli lösemiler veya diğer hematolojik maligniteler bulunur.

MDS’de psödo-Pelger-Huët hücreleri veya azalmış nötrofil sitoplazmik granüller içeren displastik lökositler görülür. Primer myelofibroz gibi altta yatan bir MPN’i yansıtabilen promyelositler, myelositler ve metamyelositler gibi olgunlaşmamış myeloid hücreler izlenir. Myelofibroz veya diğer MPN’lerle ilişkili çekirdekli kırmızı kan hücreleri içeren lökoeritroblastozis bulguları görülür. Bu tür anormal hücrelerin natürünün doğrulanması, aşağıdakiler dahil olmak üzere daha fazla özel test gerektirecektir:

- Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi
- Periferik kan ve/veya kemik iliğinin akış sitometrisi
- Kemik iliği veya periferik kanın sitogenetik testi (FISH veya karyotip)
- Moleküler çalışmalar (örneğin; mutasyon analizi, gen ekspresyon profili oluşturma)

– **Malign olmayan hücreler:** Granülositlerin (örneğin, hipersegmente nötrofiller), lenfositlerin (örneğin, viral veya diğer enfeksiyonlarla ilişkili atipik lenfositler) ve kırmızı kan hücrelerinin (eritrositler) (örneğin, makroovalositler) anormallikleri hematolojik maligniteler dışındaki bozuklukları gösterebilir. Örnekler şunları içerir:

Makroovalositler (yani genişlemiş, oval eritrositler) ile birlikte hipersegmente nötrofiller (yani beş veya daha fazla nükleer lob) megaloblastik bir bozukluğu düşündürür. Bu bulguların en yaygın nedenleri folat ve/veya vitamin B12 eksiklikleridir. Periferik kan yaymasının görünümü, bu iki vitamin eksikliği arasında ayırt edilemez ve tanıyı koymak için özel testler gerekir. Yetersiz beslenen bir hastayı besledikten sonra serum folat düzeylerinin hızla normale dönebileceğini belirtmek önemlidir, ancak eritrosit içi folat düzeyi önceki durumu daha doğru bir şekilde yansıtacaktır.

Atipik lenfositler (çoğunlukla çevreleyen kırmızı hücreler tarafından girintili, geniş sitoplazmalı lenfoid hücreler) enfeksiyöz mononükleoz gibi viral enfeksiyonları takiben görülebilir ve kemik iliği baskılanması, hipersplenizm ve diğer mekanizmalara bağlı pansitopeni ile ilişkili olabilir.

Gözyaşı damlası şeklindeki eritrositler, çekirdekli eritrositler ve MAHA ile birlikte kan yaymasının lökoeritroblastik görünümü, myelofibroz veya metastatik kanserin neden olduğu kemik iliği infiltrasyonu ile ilişkili olabilir.

– **Hipoproliferatif durumlar:** Retikülositopeni (retikülosit <20.000 mcL) hipoproliferatif pansitopeniye işaret edebilir. Aciliyet ve ileri değerlendirmenin hızı, sitopenilerin şiddeti ve gidişatından ve sitopeni semptomlarının veya komplikasyonlarının varlığından etkilenmelidir. Şüpheli şiddetli aplastik anemi (ANC <500/mcL, trombositler <20.000/mcL), retikülositopeni ile birlikte acil değerlendirme gerektirir.

Diğer teşhis hususları şunlardır:

- Temel vitamin veya mineral eksiklikleri (örneğin; vitamin B12, folat veya bakır)
- İlaçlar (örneğin, sitotoksik ajanlar veya kendine özgü ilaç reaksiyonları)

- Kemik iliği baskılanması (örneğin; alkol, viral enfeksiyonlar)
- Aplastik anemi (örneğin; PNH ile ilişkili olabilen veya ilaçlar, viral enfeksiyonlar veya toksinlerle ilişkili olabilen otoimmün/idiyopatik)
- İnefektif hematopoez (örneğin; MDS, megaloblastik durumlar)
- Kemik iliği infiltrasyonu (örneğin; myelofibroz, metastatik kanser, depo hastalıkları)
- İmmünsüpresyon ile ilişkili maligniteler (örneğin; tüylü hücreli lösemi, T-LGL)

Hipoproliferatif bir kemik iliği durumunun natürünü tanımlamak genellikle aşağıdakilerin test edilmesini gerektirir:

- Serum vitamin B12, folat ve/veya bakır: vitamin B12 ve folat testi sebebi açıklamıyorsa ve öykü, hipoproliferatif pansitopeninin bir nedeni olarak alkol, enfeksiyon veya ilaçlara reaksiyon göstermiyorsa, daha fazla test gerekebilir:
- İmmünohistokimyasal boyama, akış sitometrisi ve diğer özel testler dikkate alınarak kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi.
- Viral etiyojileri veya otoimmün hastalıkları değerlendirmek için serolojik çalışmalar (belki enfeksiyon hastalıkları veya romatoloji uzmanlarıyla birlikte).
- Periferik kanın akış sitometrisi (örneğin, CD59 için), PNH aplastik anemi ile ilişkili olduğunda faydalı olabilir.

– Splenomegali ve/veya karaciğer hastalığı

Splenomegali ve pansitopeninin varlığı hipersplenizmi (yani, genişlemiş bir dalakta kan hücrelerinin sekestrasyon ve/veya aşırı yıkımı) düşündürür. Tüm hücre soyları etkilenebilir. Bütün vakalarda olmasa da çoğu durumda splenomegali ve hipersplenizm karaciğer hastalığı ile ilişkilidir. Tersine, diğer durumlar, splenomegali olmaksızın karaciğer hastalığına ve pansitopeniye neden olabilir. Hipersplenizmde sitopenilerin kapsamı değişkendir, ancak genellikle birincil kemik iliği bozukluklarının neden olduğu kadar şiddetli değildir. Bununla birlikte, splenomegali ve karaciğer hastalığı, sitopenilere başka mekanizmalar (örneğin; maligniteler, myelofibroz, enfeksiyonlar) tarafından da katkıda bulunan birçok bozuklukla ilişkilidir ve sonuçta ortaya çıkan çok faktörlü sitopeniler şiddetli olabilir.

Splenomegali ve/veya karaciğer hastalığı durumunda pansitopeni ile ilişkili durumlar şunları içerir:

- Karaciğer hastalığı/siroz ve portal hipertansiyon
- Enfeksiyonlar (örneğin; viral enfeksiyonlar, sıtma, leishmaniasis, endokardit)
- Hematolojik maligniteler (örneğin, lenfomalar, tüylü hücreli lösemi, MNL)
- Ekstramedüller hematopoez (örneğin; myelofibroz veya talasemilerle ilişkili)
- Konjesyon (örneğin, konjestif sağ kalp yetmezliği)
- İnflamasyon (örneğin; romatoid artrit [Felty sendromu] veya diğer otoimmün hastalıklar, endokardit ile ilişkili)
- Primer dalak hastalığı (örneğin; kanama, tromboz)
- Depo hastalıkları (örneğin, Gaucher hastalığı)
- HLH

Splenomegali durumunda pansitopeninin ayırıcı tanısı, eşzamanlı lenfadenopati, konstitüsyonel semptomlar, kronik karaciğer hastalığının belirtileri ve otoimmün bozuklukların bulgularından etkilenir. Örnek olarak:

- Hem splenomegali hem de lenfadenopatinin varlığı, altta yatan bir hematolojik malignite (örneğin; lenfoma, lösemi), enfeksiyöz hastalık veya otoimmün bozukluğu düşündürülebilir.
- Kronik karaciğer hastalığının belirtisi, sirozdan kaynaklanan hipersplenizmin neden olduğu pansitopeniyi düşündürülebilir. Altta yatan karaciğer hastalığı için herhangi bir açıklama kolaylıkla tanımlanamıyorsa, karaciğerin görüntüleme (örneğin; ultrason, BT taraması) ve/veya biyopsi ile değerlendirilmesi garanti edilebilir.
- Kronik karaciğer hastalığı veya splenomegali belirtisi olmaksızın karaciğer fonksiyon anormallikleri, pansitopeninin potansiyel nedenleri olarak bulaşıcı hastalıklar (örneğin, akut viral hepatit), ilaçlar, otoimmün bozukluklar veya HLH ile ilişkili olabilir.

– Lenfadenopati

Lenfadenopatinin saptanması (lokalize veya genelleştirilmiş), pansitopeninin altta yatan nedeni hakkında önemli bilgiler sağlayabilir.

Lenfadenopati ve pansitopeni ile ilişkili potansiyel bozukluklar şunları içerir:

- Hematolojik maligniteler (örneğin; lenfoma, lösemi)
- Otoimmün hastalıklar
- Enfeksiyöz hastalıklar

Pansitopeni durumunda altta yatan bir lenfadenopati nedeninin teşhisine yönelik yardımlar şunları içerir:

- Görüntüleme (örneğin; lenfadenopatinin boyutunu belirlemek için BT taraması, ultrason veya PET taraması ve biyopsiye olası bir ek olarak)
- Lenf nodu biyopsisi (morfoloji, akış sitometrisi, moleküler çalışmalar dahil)
- Periferik kan ve/veya lenf nodu örneğinin akış sitometrisi (örneğin, hematolojik maligniteleri değerlendirmek için)
- Enfeksiyöz veya otoimmün hastalıklar için serolojik çalışmalar
- Diğer çalışmalar tanısal değilse kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi gerekebilir.

– Otoimmün durumlar

Daha önce otoimmün hastalıkları tanısı almış hastalarda değişken derecelerde pansitopeni yaygın olarak görülür. Romatoid artrit/Felty sendromu, SLE ve sarkoidoz sıklıkla sitopenilerle ilişkilidir ve bu hastalıkların bazı tedavileri (örneğin; altın tuzları, sitotoksik ajanlar) sitopenileri şiddetlendirebilir.

Ayrıca, otoimmün hastalıklar genellikle pansitopeniye neden olabilen diğer durumlarla ilişkilidir (örneğin; pernisiyöz anemi, tiroid hastalığı, T-LGL). Bu nedenle, otoimmün hastalıklarda pansitopeni sıklıkla çok faktörlüdür.

Bilinen otoimmün hastalıkta sitopeni yönetiminin önemli bir bileşeni, sitopeniye katkıda bulunabilecek koşulları belirlemektir.

Örnekler şunları içerir:

- İlgili bozukluklar araştırılmalı ve tedavi edilmelidir (örneğin; folat eksikliği, pernisiyöz anemi ile ilişkili vitamin B12 eksikliği, otoimmün tiroid hastalığı)
- Kemik iliği baskılanmasını ve iltihaplanmayı azaltmak için alternatif terapötik ajanlar (otoimmün hastalığı yöneten klinisyene danışılarak) düşünülebilir.
- Semptomatik Felty sendromu olan bazı hastalarda splenektomi düşünülebilir.

- T-LGL'den şüpheleniliyorsa, periferik kan veya kemik iliği aspiratı/biyopsisinin akış sitometrisi ile değerlendirilmesi düşünülmelidir.

– Konstitüsyonel semptomlar

Pansitopeni, başka türlü açıklanamayan ateş, sıırsıklam terleme ve kilo kaybı ortamında ortaya çıkabilir. Bu durumda enfeksiyöz bir etiyoloji veya hemofagositik lenfohistiyositozun dikkate alınması özellikle önemli olabilir.

Konstitüsyonel semptomlarla ilişkili olası pansitopeni nedenleri şunlardır:

- Enfeksiyonlar (viral hastalık, miliyer tüberküloz, mantar enfeksiyonu, endokardit)
- HLH
- Hematolojik maligniteler (örneğin; lenfoma, lösemi)
- Otoimmün hastalıklar

Lenfadenopati, karaciğer hastalığı, splenomegali veya diğer bulguların varlığı, altta yatan hastalığın doğası hakkında önemli ipuçları sağlayabilir. Bazı hastalarda yapısal semptomlar tek belirgin klinik bulgu olabilir. Böyle bir durumda tanı koymak zor olabilir. Olası bir tanı kendini göstermiyorsa ve özellikle sitopeniler şiddetliyse veya semptomlar ve/veya komplikasyonlarla ilişkiliyse, kemik iliği numunesinin özel bulaşıcı hastalık değerlendirmesiyle birlikte bir kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi (örneğin; mantar ve/veya mikobakteriyel kültürler) uygun şekilde gerçekleştirilmelidir.

Başka türlü açıklanamayan ateşi ve diğer konstitüsyonel semptomları olan hastaların değerlendirilmesinin diğer yönleri ayrıca tartışılmaktadır.

Konstitüsyonel semptomlarla ilişkili pansitopeni ortamında HLH varlığı için yüksek bir şüphe indeksi sürdürülmelidir, ancak başka klinik bulgular yoktur. HLH teşhisi aşağıdakiler tarafından desteklenir:

- Ferritin: Serum ferritini genellikle çok yüksektir (genellikle >5.000 ng/mL) ve çocuklarda yüksek özgüllüğe sahiptir, ancak yetişkinlerde değildir; ancak, <500 ng/mL'lik bir ferritin, tanıyı dışlamak için mükemmel bir negatif prediktif değere sahiptir.
- Karaciğer fonksiyon testleri: HLH için tanı kriterlerinden biri olmasa da, karaciğer enzimleri (AST, ALT, GGT), LDH ve bilirubin çoğu hastada yükselir.
- Hipofibrinojenemi: Bu genellikle diğer pıhtılaşma parametreleriyle orantısız olabilir
- Trigliseridler: Özellikle ciddi karaciğer tutulumu ile belirgin trigliserid yükselmesi tipik olarak görülür.
- Çözünür CD25 reseptörü: Yüksek çözünür IL-2 reseptörü alfa (sIL-2R veya sCD25)
- NK hücre fonksiyonu: Düşük/yok NK hücre fonksiyonu/akış sitometrisi ile degranülasyon (çocuklarda ancak yetişkinlerde değil)
- Kemik iliği biyopsisi: Aktive makrofajlar tarafından hemofagositoz ve/veya infiltrasyon bulguları.
- Organomegali: Splenomegali ve/veya hepatomegali mevcut olabilir.

– Metabolik anormallikler

Belirli metabolik bozukluklar (örneğin, hiperkalsemi, tümör lizis sendromu, böbrek yetmezliği, hiperürisemi), multipl myelom, lösemi ve lenfoma dahil olmak üzere pansitopeniye neden olan hastalıklarla ilişkili olabilir. Bu metabolik komplikasyonların pansitopeni ile ilişkisi tıbbi bir

acil durum teşkil edebilir ve teşhisin konulması ve hızlı yönetimin başlatılması için acilen hastaneye yatış ve/veya bir hematoloğa sevk edilmesini gerektirebilir. Pansitopeni ile ilişkili acil durumlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Pansitopeni ile ilişkili acil durumlar

<ul style="list-style-type: none">- Nötropeni (yeni tanı veya ateş/enfeksiyon ile ilişkili)- Semptomatik anemi (örneğin; kardiyak iskemi, hemodinamik kararsızlık, konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesi)- Trombositopeni (kanama ile ilişkili trombositler <10.000/mcL veya <50.000/mcL)- Yaygın damar içi pıhtılaşma- Anormal periferik kan yayması (örneğin; mikroanjyopati, blastlar)- Şiddetli aplastik anemi- Hemofagositik lenfositosis- Metabolik acil durumlar (örneğin; semptomatik hiperkalsemi, hiperkalemi, tümör lizis sendromu)
--

Altta yatan bir tanı biliniyorsa ancak daha önce pansitopeni ile ilişkilendirilmemişse, klinisyen kan sayımlarındaki düşüşün nedenlerini araştırmalıdır. Sebep(ler) genellikle çok faktörlü olacaktır, ancak şunlara dikkat edilmelidir:

- Lenfoma veya myelomun yeniden evrelendirilmesi dahil, ilerleyici hastalığı veya tedavi direncini değerlendirmek için hastalık durumunun gözden geçirilmesi (örneğin; tekrarlanan BT veya PET-BT taramaları, multipl myelomun serolojik değerlendirmesi).
- Hastalıktaki temel bir değişikliğin değerlendirilmesi (örneğin; önceden teşhis edilmiş bir lenfomanın Richter transformasyonu, MDS'nin akut lösemiye ilerlemesi) tekrar kemik iliği veya lenf nodu biyopsisi gerektirebilir.
- Tedavinin komplikasyonları (örneğin; ilaca bağlı kemik iliği aplazisi, tedaviye bağlı lösemi).

– Şüpheli ilaçlar

Belirli bir ilacın pansitopeni nedeni olduğundan şüphelenildiğinde, tedavi eden diğer klinisyenlere danışılarak o ilacın kesilmesi (veya belki de dozun azaltılması) düşünülmelidir. Bu karar, sitopenilerin şiddetinden, kan sayımlarının gidişatından, klinik semptomlardan ve ilacın uygulanma nedeninden etkilenecektir.

Sitotoksik veya myelosüpresif ajanlar için kan sayımının düzelmesi genellikle günler ile haftalar içinde beklenebilir. Bu tür ilaçların pansitopeni nedeni olduğu düşünüldüğünde, hemen kemik iliği biyopsisi yapmak yerine kan sayımlarının bir veya iki hafta gözlemlenmesi tercih edilebilir.

Pansitopeninin olası bir nedeni idiyosenkrazik bir reaksiyon olduğunda, ilacın kesilmesine verilen yanıt daha az tahmin edilebilir ve kan sayımlarının düzelmesi uzayabilir. Bu gibi durumlarda klinik prezentasyon ve kemik iliğinin görünümü idiyopatik aplastik anemiden ayırt edilemeyebilir. Doğrulayıcı testler nadiren mevcut veya kesin olduğundan, bu tanı olasılıkları arasında ayırım yapmak için klinisyenin yargısına ihtiyaç vardır.

Bir ilacın pansitopeninin nedeni olduğundan şüphelenildiğinde, hemen bir kemik iliği biyopsisi yardımcı olmayabilir. Aplazi veya hipoplazi bulgusu etiyolojik ajanın kimliğini veya yapısını doğrulamayacaktır. Ek olarak, iyileşme sürecinde erken bir biyopsi yapılırsa, kemik iliği hatalı bir şekilde akut lösemi düşündürebilir, çünkü iyileşen hücreler, hematopoez olgunlaşmanın henüz olgunlaşmamış bir aşamasına ilerlediği için bir "matürasyon durması" sergileyebilir. Böyle bir klinik durumda hastanın ve kan sayımlarının seri olarak izlenmesi en faydalı tanısal yaklaşım olabilir.

İlaca bağılı sitopenilerin mekanizmaları, kemik iliği üretimini etkileyen ve/veya periferik yıkımı artıran alerjik reaksiyonları ve yalancı alerjik reaksiyonları içerir. Alerjik reaksiyonlar, hastanın immünolojik geçmişinden (yani, HLA tipi), komorbid koşullardan, farmakogenomik yapıdan, o ilaca veya ilgili ilaçlara önceden maruz kalma ve diğer klinik özelliklerden etkilenebilir. Bazı ilaçlara maruz kalma, idiyopatik aplastik anemiden ayırt edilemeyen hipoproliferatif pansitopeniye neden olabilir; şüpheli ilacın kesilmesinden sonra bir gözlem süresi boyunca kan sayımlarının düzelmesi, eğer klinik olarak makul ise, bu teşhisler arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir.

– Çok faktörlü nedenler

Çoğu zaman, birden fazla bozukluk, çok faktörlü pansitopeni olarak adlandırılan pansitopeniye katkıda bulunabilir. Örnekler şunları içerir:

- Alkol kullanımı, folat eksikliği, siroz, splenomegali
- HIV enfeksiyonu, çoklu ilaçlar, AIDS ile ilişkili lenfoma
- Otoimmün bozukluk, splenomegali, çoklu ilaçlar
- Otoimmün sitopenili lenfoma, sitotoksik ilaçlar

Pansitopeninin değerlendirilmesinde buna benzer birçok çok faktörlü klinik tabloyla karşılaşılır. Böyle bir ortamda, sitopenilerin geri dönüşümlü veya tedavi edilebilir nedenlerini belirlemek önemlidir. Örnek olarak, vitamin eksikliklerinin tedavisi, şüpheli ilaçların kesilmesi ve diğer tedavi edilebilir durumların belirlenmesi, multifaktöriyel pansitopenili hastaları değerlendirmede ve yönetmede yüksek öncelik olmalıdır.

● Diğer hasta senaryoları

Yukarıda sunulan senaryolar, birçok hastada pansitopeninin değerlendirilmesi için bir başlangıç noktası sunar. Tanısal değerlendirmenin hızı, sitopenilerin şiddeti ve gidişatından ve hastanın klinik durumundan (örneğin; tıbbi acil durumların varlığı, klinik stabilite ve ilişkili semptomlar) etkilenecektir. Hafif sitopenisi olan nispeten stabil hastalar, kan sayımlarının seri olarak değerlendirilmesi ile ayaktan tanısal incelemeye tabi tutulabilir. Sayımlar düşerse, sitopeni komplikasyonları gelişirse ve/veya değerlendirme ortaya çıkmazsa, kemik iliği incelemesi düşünülmelidir.

– Hafif sitopenisi olan genç hasta

Hafif, asemptomatik pansitopenisi olan daha genç bir yetişkin, sitopeninin nedenini düşündürecek kesin klinik bulgulara sahip olmayabilir. Öykü, otoimmün rahatsızlıkları, tiroid hastalığı veya pernisiyöz anemisi olan aile üyelerini ortaya çıkarabilir ve hastada belirsiz kas-iskelet sistemi semptomları olabilir, ancak bir otoimmün bozukluk için tanı kriterlerini karşılamaz. Bu gibi bazı durumlarda, bu, bir otoimmün bozukluğun hafif formunu temsil edebilir ve sitopeniler, bozukluğun diğer belirtilerinden önce tespit edilebilir. Diğerlerinde, sitopeniler bir viral enfeksiyondan iyileşmeyi veya bir ilaca verilen reaksiyonu yansıtabilir. Bu durumda kemik iliği biyopsisi yardımcı olmayabilir, çünkü ilişkili bir bağışıklık bozukluğu veya lenfoma şüphesi olmadıkça hiçbir tanısal anormallik belirlenemez. Hafif pansitopenisi olan böyle bir asemptomatik hasta, tam kan sayımları için ayaktan seri değerlendirmeye ve periferik kan yayması incelemesine tabi tutulabilir ve semptomların izlenmesi konusunda danışmanlık alabilir; sevk aciliyeti konusunda bir belirsizlik varsa, vaka bir hematolog ile tartışılmalıdır.

– Doğuştan anormalliklerin yetişkin prezentasyonu

Nadir hastalar geç başlangıçlı konjenital bozukluklarla başvuracaktır. Hastada hafif, uzun süredir devam eden ve değerlendirilmeyen veya ilk tanısal testlerin açığa çıkmadığı sitopeniler olabilir. Bazı durumlarda, daha önce göz ardı edilen bulgular (örneğin; saçın erken grileşmesi, tırnak veya iskelet anormallikleri) altta yatan bir konjenital anormallikle ilişkili olabilir. Monositopeni, tekrarlayan viral enfeksiyonlar, yayılmış tüberküloz dışı mikobakteriyel enfeksiyonlar, fırsatçı mantar enfeksiyonları, pulmoner alveoler proteinozis ve primer lenfödem GATA2 eksikliğini düşündürülebilir. Ailede karaciğer sirozu veya pulmoner fibroz öyküsü, telomer biyolojisi bozukluğu olasılığını artırır.

ÖZET VE ÖNERİLER

Pansitopeni, tüm periferik kan soylarındaki azalmaları ifade eder. Anormal değerler için eşikler her kurum/laboratuvar tarafından belirlenir. Pansitopeni mekanizmaları arasında kemik iliği infiltrasyonu, kemik iliği aplazisi, etkisiz hematopoez ve/veya kan hücresi yıkımı veya sekestrasyonu yer alır. Pansitopeni, çok sayıda hastalık durumuyla ilişkilendirilebilir. Muhtemel nedenler, bireyin diğer tıbbi durumlarıyla ilişkilendirilebilir ve beslenme durumu, coğrafya, sosyoekonomik koşullar ve endemik hastalıklardan etkilenebilir. Pansitopeni ile ilişkili acil hastaneye yatış ve/veya hematoloji konsültasyonu gerektiren acil durumlar tabloda sunulmaktadır (Tablo 2). Anamnez ve fizik muayene, pansitopeninin şiddeti ve süresi ile ilişkili semptomları, başlangıcı, sitopeni için önceki tedavileri, bozukluğa neden olabilecek veya komplike hale getirebilecek komorbid hastalıkları, şüpheli ilaçları, toksik ajanlara maruziyeti ve ilgili fiziksel bulguları dikkate alınmalıdır (Tablo 3).

• İlk tarama laboratuvarı değerlendirmesi genel olarak şunları içermelidir:

- Tam kan sayımı
- Periferik kan yaymasının incelenmesi
- Retikülosit sayısı
- Tüm metabolik panel
- PT/PTT
- Kan grubu

İlk klinik değerlendirme ve tarama laboratuvarı çalışmalarından elde edilen bulgular daha ileri çalışmalara rehberlik edebilir. Hematoloji konsültasyonu için sevk ile ilgili karar ve kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi gibi tanısal bir prosedürün uygulanması ihtiyacı, sitopenilerin şiddeti ve gidişatından, hastanın klinik stabilitesinden ve tıbbi komplikasyonlardan etkilenir. Bazı durumlarda, sitopeniler şiddetli olmadığında ve hasta klinik olarak stabil olduğunda, özel bir değerlendirmeye başlamadan önce seri gözlem değerli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Achi HV, Ahui BJ, Anon JC, et al. [Pancytopenia: a severe complication of miliary tuberculosis]. *Rev Mal Respir.* 2013;30:33.
2. Bareau B, Rey J, Hamidou M, et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. *Haematologica.* 2010;95:1534.
3. Bhargava R, Kar R, Mahapatra M, Saxena R. The clinico-hematological profile of hairy cell leukaemia: a single centre experience. *Hematology.* 2010;15:162.

4. Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, et al. Human brucellosis in Macedonia - 10 years of clinical experience in endemic region. *Croat Med J.* 2010;51:327.
5. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18:339.
6. Devitt KA, Lunde JH, Lewis MR. New onset pancytopenia in adults: a review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings. *Leuk Lymphoma.* 2014;55:1099.
7. Eehalt U, Schunk M, Jensenius M, et al. Leishmaniasis acquired by travellers to endemic regions in Europe: a EuroTravNet multi-centre study. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12:167.
8. Gabreyes AA, Abbasi HN, Forbes KP, et al. Hypocupremia associated cytopenia and myelopathy: a national retrospective review. *Eur J Haematol.* 2013;90:1.
9. Galani KS, Subramanian PG, Gadage VS, et al. Clinico-pathological profile of Hairy cell leukemia: critical insights gained at a tertiary care cancer hospital. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012;55:61.
10. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:654.
11. Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood Reviews.* 2018;32(5):361-367. doi:10.1016/J.BLRE.2018.03.001.
12. Gonen I, Sozen H, Kayal O. Brucellosis: Evaluation of 201 cases in an endemic area of Mediterranean Basin. *Acta Medica Mediterranea.* 2014;30:121.
13. Jain A, Naniwadekar M. An etiological reappraisal of pancytopenia - largest series reported to date from a single tertiary care teaching hospital. *BMC Hematol.* 2013;13:10.
14. Kyeyune R, Saathoff E, Ezeamama AE, et al. Prevalence and correlates of cytopenias in HIV-infected adults initiating highly active antiretroviral therapy in Uganda. *BMC Infect Dis.* 2014;14:496.
15. Levy RN, Sawitsky A, Florman AL, Rubin E. Fatal aplastic anemia after hepatitis. Report of five cases. *N Engl J Med.* 1965;273:1118.
16. Li F, Yang Y, Jin F, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:20.
17. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med.* 1990;89:291.
18. Marks PW. Hematologic manifestations of liver disease. *Semin Hematol.* 2013;50:216.
23. Mir N, Costello C, Luckit J, Lindley R. HIV-disease and bone marrow changes: a study of 60 cases. *Eur J Haematol.* 1989;42:339.
19. Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 2015;90:220.
20. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:484.
21. Pascutti MF, Erkelens MN, Nolte MA. Impact of Viral Infections on Hematopoiesis: From Beneficial to Detrimental Effects on Bone Marrow Output. *Front Immunol.* 2016;7:364.
22. Preis M, Lowrey CH. Laboratory tests for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2014;89:339.

23. Risitano AM, Maciejewski JP, Selleri C, Rotoli B. Function and malfunction of hematopoietic stem cells in primary bone marrow failure syndromes. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2007;2:39.
24. Sabel AL, Gaudiani JL, Statland B, Mehler PS. Hematological abnormalities in severe anorexia nervosa. *Ann Hematol.* 2013;92:605.
25. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood.* 2015;125:1548.
26. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* 2010;24:101.
27. Sohn SK, Suh JS, Lee J, Lee KB. Pancytopenic prodrome (pre-ALL) of acute lymphoblastic leukemia in adults: possible pathogenesis. *Korean J Intern Med.* 1998;13:64.
28. Somasundaram V, Purohit A, Aggarwal M, et al. Hairy cell leukemia: A decade long experience of North Indian Hematology Center. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014;35:271.
29. Sutton JF, Stacey M, Kearns WG, et al. Increased risk for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome in individuals lacking glutathione S-transferase genes. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:122.
30. Valent P. Low blood counts: immune mediated, idiopathic, or myelodysplasia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:485.
31. Weinzierl EP, Arber DA. Bone marrow evaluation in new-onset pancytopenia. *Hum Pathol.* 2013;44:1154.
32. Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21:18.
33. Wolfromm A, Rodriguez C, Michel M, et al. Spectrum of adult Parvovirus B19 infection according to the underlying predisposing condition and proposals for clinical practice. *Br J Haematol.* 2015;170:192.
34. Young NS, Abkowitz JL, Luzzatto L. New Insights into the Pathophysiology of Acquired Cytopenias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2000;18.
35. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood.* 2006;108:2509.
36. Zeldis JB, Dienstag JL, Gale RP. Aplastic anemia and non-A, non-B hepatitis. *Am J Med.* 1983;74:64.
37. Zimran A, Kay A, Gelbart T, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992;71:337.

ROMATOLOJİ

55. BÖLÜM

ARTRİTLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Yavuz Pehlivan

GİRİŞ

Kas iskelet problemleri olan hastanın teşhisinin konulması romatoloji uzmanının sorumluluklarından biridir. Son yıllarda gerek görüntüleme gerekse laboratuvar tetkikleri ile ilgili önemli aşamalar kat edilmesine rağmen, romatoloji pratiğinde doğru tanıyı koymak bir bilimden öte sanat olma özelliğini devam ettirmektedir.

TANIM

Artrit; eklem inflamasyonu anlamına gelmektedir. Etkilenen eklemlerde inflamasyon göstergesi olarak; ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve fonksiyon kaybı görülebilmektedir. Ancak bu bulgulardan bazen birkaçını oluşturabilen eklem etrafındaki yumuşak dokulardan kaynaklanan patolojilerin (bursit, tendinit) artrit ile ayırt edilmesi gerekmektedir. Bunun için ise; ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Ayrıca, artrit yapabilecek hastalıklar romatolojik hastalıklar dışında, eklem içi patolojiler, travmalar, enfeksiyonlar ve neoplaziler (paraneoplastik) olarak karşımıza çıkabilir ki bu durumları da ayırıcı tanıda değerlendirmek gerekir.

SINIFLANDIRMA

Artrit ile seyreden hastalıkları, başlıca tek eklem tutulumu ile seyreden (monoartiküler) ve birden çok eklem tutulumu ile seyreden (poliartiküler) olarak ayırmak gerekir. Artrit süresine göre; akut ve kronik olarak ikiye ayrılabilir. Hem monoartrit hem de poliartrit ile seyreden hastaların kronikleşmesi mümkündür. Artrit şikayetinin 6 haftadan uzun sürmesi durumunda kronik artrit olarak sınıflandırılmaktadır. Çok çeşitli etiyolojik faktörlere bağlı olarak monoartrit gelişebilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Etiyolojisine göre monoartrit yapan hastalıklar

Septik	Diğer
- Bakteriyel	- Osteoartrit
- Mikobakteriyel	- Juvenil idiyopatik artrit
- Lyme	- Koagülapati
- Fungal	- Avasküler nekroz
Kristal depo hastalıkları	- Yabancı cisim sinoviti
- Gut	- Pigmente villöz sinovit
- Psödogut	- Palindromik romatizma
- Hidroksiapatit depo hastalığı	- Sinoviyal osteokondromatozis
- Kalsiyum oksalat depo hastalığı	- Sinoviyoma/sarkom, metastaz
Travmatik	- Charcot eklemi
- Kırık	
- Hemartroz	
- Eklem içi patolojiler	

Monoartrit ile başvuran hastada semptom süresi 6 haftayı geçerse; kronik monoartrit olarak adlandırılır. Bu durumda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Kronik monoartrit nedenleri

İnflamatuvar	Noninflamatuvar
Mikobakteriyal enfeksiyon	Osteoartrit
Fungal enfeksiyonlar	Eklem içi patolojiler
Lyme	Avasküler nekroz
Romatoid artrit (monoartiküler başlangıçlı)	Pigmente villonodüler sinoviti
Seronegatif spondiloartropati	Nöropati (Charcot)
Sarkoid artrit	Sinoviyal kondromatozis
Yabancı cisim sinoviti	Sinoviyoma

Poliartiküler tutulum yapabilen ancak başlangıçta monoartiküler bir tutulum ile prezentasyon gösteren hastalıklar da bulunmaktadır (Tablo 3). Dolayısıyla monoartritli hastayı değerlendirirken bu hastalıklar da unutulmamalıdır.

Tablo 3. Monoartiküler tutulum ile başlayan poliartiküler hastalıklar

Romatoid artrit	Reaktif artrit
Jüvenil idiyopatik artrit	Psöriatik artrit
Viral artrit	Enteropatik artrit
Sarkoidoz artrit	Whipple’s hastalığı

Poliartrit ile başvuran hastaların etiolojisinde sistemik romatolojik hastalıklar olabileceği gibi enfeksiyöz nedenler de olabilmektedir (Tablo 4). Bu nedenle, hastaların değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır.

Tablo 4. Poliartrit nedenleri

Enfeksiyonlar	Diğer inflamatuvar hastalıklar
Gonokok	Romatoid artrit
Meningokok	Jüvenil idiyopatik artrit
Lyme	(poliartiküler, sistemik)
Akut romatizmal ateş	Akut sarkoidoz artrit
Enfektif endokardit	Sistemik lupus eritematozus
Viral patojenler (hepatit B ve C, rubella, EBV, parvovirüs)	Reaktif artrit
	Psöriatik artrit
	Poliartiküler gut

Poliartrit ile başvuran hastada eğer hasta kronikleşirse altta daha ön planda romatolojik hastaları ön planda düşünmek gerekmektedir. Bu hastalıklar, inflamatuvar ve noninflamatuvar olarak ayrılmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Kronik poliartrit nedenleri

İnflamatuvar	Noninflamatuvar
Romatoid artrit	Osteoartrit
Sistemik lupus eritematozus	Kronik kalsiyum pirofosfat dihidrat kristal depolanma hastalığı (CPPD)
Poliartiküler gut	Fibromiyalji
Sistemik skleroz	Hemokromatozis
Psöriatik artrit	Benign hiper mobilite sendromu
Vaskülit	
Polimiyaljika romatika	
Reaktif artrit	
Enteropatik artrit	

TANISAL YAKLAŞIM

• Anamnez

Hastayı değerlendirirken yaş/cinsiyet, şikayet olan eklemler ve sayısı, ağrının inflamatuvar karakterde olup olmadığı, semptomların süresi, eklem tutulum paterni, şikayetlerini azaltan ve artıran faktörler, ateş ve kilo kaybı, diğer eşlik eden sistemik bulguları mutlaka sorgulanmalıdır. Hastanın özgeçmiş ve soy geçmişi artritli hastayı değerlendirirken önem arz etmektedir.

• Fizik Muayene

– **Tutulan eklem sayısı:** Pratikte tek eklem inflamasyonu ile başvuran hasta yani monoartritli hastaya yaklaşım birden fazla eklem inflamasyonu (oligo-poliartrit) olan hastadan farklıdır. Özellikle akut başlangıçlı monoartritin septik artrit olabileceği göz önünde bulundurularak erken müdahale ile eklemde ciddi hasar gelişimi, hatta ölüme kadar gidecek sistemik olayları önlemek açısından oldukça önemlidir. Monoartrit ile başvuran hasta olabilecek tanılar tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).

Akut monoartrit ayırıcı tanısı için hastaya;

1. Ne zaman başladığı:

I. Saniyeler-dakikalar içinde; kırık, travma, eklem içi patolojiler

II. Saatler-2 saat; kristal artrit, plandromik romatizma, inflamatuvar artrit

III. Haftalar; kronik enfeksiyonlar ve osteoartrit

2. Uyuşturucu kullanım öyküsü

3. Daha önce artrit atağı yaşayıp yaşamadığı

4. Eşlik eden diğer bulgular (cilt lezyonu, bel ağrısı)

5. Kanama bozukluğu hikayesi olup olmadığı

6. Uzun süre steroid kullanım hikâyesi

Akut artrit ile başvuran hastada, hastanın yaşı da göz önünde bulundurulmalıdır. Çocukluk döneminde başlayan artritte; konjenital displazi, juvenil idiyopatik artrit vb. düşünülmesi gerekirken, yaşlı bir hastada; kristal artriti, osteoartrit gibi hastalıkları düşünmek gerekir.

Poliartrit fizik muayene ile tespit edilen 5 ve daha fazla eklemde inflamasyon anlamına gelmektedir. Ancak eklemde inflamasyon olmadan sadece ağrı ile prezente olan yani artraljili hastanın inflamatuvar hastadan ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Özellikle noninflamatuvar hastalar daha fazla artralji ile başvurmaktadır.

Ayrıca yaygın ağrı ile başvuran hastalarında poliartritten ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Yaygın ağrı ile başvurabilecek hastalıklar; fibromiyalji, sistemik lupus eritematozus, hipotiroidi, polimyaljika romatika vb.

Poliartrit ile başvuran bir hastada, hastanın yaşı 25-50 arası ve kadın ise en olası tanılarımız; romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, osteoartrit olmalı iken, erkek hastada bu tanılar; ankilozan spondilit, reaktif artrit, gonokok artriti ve osteoartrit olmalıdır. Ayrıca hastanın yaşı 50 yaş ve üzerinde ise; osteoartrit, romatoid artrit, psödogut ve paraneoplastik artrit ön planda düşünülmesi gereken tanılardır.

– **Eklem tutukluğu:** Artrite eşlik eden sabah tutukluğunun süresi, inflamatuvar hastalıklarda (romatoid artrit, ankilozan spondilit) en az bir saat iken ve inflamasyonun derecesine bağlı

olarak 3-4 saate kadar çıkabilmektedir. Noninflamatuvar hastalıklarda (osteoartrit) bu süre genellikle 15 dakikadan azdır.

– **Artrit paterni:** Artrit ile başvuran hastada değerlendirilmesi gereken bulgulardan biri artrit paternidir. Bu paternler;

1. Migratuvar patern: Eklem tutulumları gezici olup, bir eklem de birkaç gün süren artrit daha sonra başka bir eklemden şikayetinin olması olarak tanımlanır. Bu eklem tutulumunu yapabilen hastalıklar; akut romatizmal ateş, erken gonokok artrit, erken Lyme hastalığı, Whipple hastalığı ve çocukluk çağı lösemiler.

2. Eklenen patern: Tutulan eklemden patolojinin devam etmesi üzerine diğer eklem patolojilerinin eklenmesidir. Bu eklem tutulumunu yapabilen hastalıklar; romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus vb.

3. İntermittan patern: Ara ara remisyon ve alevlenmelerle giden artrit; kristal artritleri, ailevi Akdeniz ateşi (FMF), palindromik romatizma.

– **İnflamasyon bulguları:** Şişlik ve hassasiyet genellikle rutin inflamatuvar artritteki bulgular iken, kızarıklık genellikle aşırı inflamasyonun görüldüğü gut, septik artrit gibi hastalıklarda daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Sinoviyal inflamasyon ile ilişkili bir eklem tutulumunda eklem hattı boyunca yumuşak hamur kıvamında bir şişlik bunun sayesinde eklemi oluşturan kemiklerin köşelerini fark edememe söz konusu iken, osteoartrit gibi dejeneratif bir hastalıkta hipertrofiye bağlı olarak sert bir yapı palpe edilebilir.

– **Etkilenen eklemler:** Simetrik olarak el ve ayak küçük eklemlerden proksimal interfalangeal (PIF), metakarpofalangeal (MKF), el bileği (EB) ve metatarsfalangeal (MTF) daha çok romatoid artrit düşündürürken, alt ekstremitelerin asimetric ve daha çok büyük eklemlerinin etkilendiği durumlarda reaktif artrit gibi spondiloartrit grubu hastalıkları, distal interfalangeal (DIF) eklem etkilenmesi ise daha çok osteoartrit ve psöriatik osteoartrit düşündürmelidir. Tutulan eklem göre hastalıklar ayrıntılı olarak Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Tutulan eklem göre hastalıklar

	Romatoid artrit	Osteoartrit	Psöriatik artrit	Gut/psödogut
Büyük ağırlık taşıyan eklemler	Diz, AB genellikle simetrik, kalça nadir	Kalça, diz ve AB	Diz, AB genellikle asimetric	Diz, AB, psödogutta EB
Küçük eklem	MKF ve MTF	DIF, PIF ve 1. MKF, 1. MTF	DIF ve diğer küçük eklemler	Küçük MKF
Omurga	Servikal	Servikal ve lumbosakral	Lumbosakral ve sakroiliyak	-

Herhangi bir semptomu olmasa da hastaların aksiyel (omurga) muayenesi, erken spondiloartropatiyi ortaya çıkarmak için yapılmalıdır. Omuz ve kalça gibi büyük eklemlerin palpasyonu ve hareket kısıtlılıkları buraların etkilenmiş olduğu hastalıklar açısından (polimiyaljika romatika) ipuçları verebilir.

– **Ateş:** Ateş, başta enfeksiyöz patolojiler olmak üzere sistemik inflamatuvar hastalıklar hakkında fikir verebilir. Ateşin eşlik edebileceği hastalıklar; enfeksiyöz artritler (septik artrit, viral artrit, enfektif endokardit, Lyme), reaktif artrit (enterik ve genitoüriner enfeksiyonlar), sistemik romatizmal hastalıklar (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Still hastalığı ve sistemik vaskulitler) ve kristal artritlerdir (gut ve psödogut).

– **Genel fizik muayene:** Hastalıkların ayırıcı tanısında önemli ipuçları vermesi açısından mutlaka baştan ayağa genel bir fizik muayene yapılmalıdır. Saç, saçlı deri, tırnak, mukoz membranlar, deri, lenf nodları, tükürük bezleri, göz, akciğer, kalp ve diğer tüm organlardaki patolojiler sistemik etkilenme gösteren romatizmal hastalıkların tanısını koymada gereklidir.

LABORATUVAR BULGULARI

Hastanın kapsamlı öyküsü ve fizik muayeneden sonra ön tanılarımızın doğrulanması adına laboratuvar testlerinden ve görüntüleme yöntemlerinden yardım alınmalıdır. Öncelikle daha basit testler, daha sonra anamnez ve fizik muayene ile daralan tanı listesine uygun olarak laboratuvar testleri istenmelidir.

• **Kan testleri:** İnflamatuvar hastalıklarda nötrofilik lökositoz, trombositoz ve süreç uzamasına bağlı olarak kronik hastalık anemisi görülmektedir. Hemartroz olan bir hastada trombosit değerleri düşük olabilir, ayrıca kanama ve pıhtılaşma değerlerinde de (PT, aPTT) yükseklik tespit edilebilir. Sistemik tutulum yapabilen hastalıklar olduğu için böbrek, karaciğer, kemik, kas sistemleri ile ilişkili biyokimyasal parametrelere de rutinde bakılmalıdır.

İnflamasyon göstergelerinden biri eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) spesifisite ve sensitivitesi düşük olması nedeniyle beraberinde C-reaktif protein (CRP) değerini de görmek gerekmektedir. ESH ve CRP'nin normal olması, enfeksiyöz hastalıkları büyük ölçüde ekarte etse de romatolojik hastalıkları ekarte ettirmez, ancak çok yüksek akut faz reaktanları hastalığın prognozunu kötü olacağı konusunda ipucu verebilir.

Septik artrit şüphesi olan hastada, antibiyotik başlamadan önce mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Poliartrit ile başvuran hastada klinik şüphe olması durumunda viral serolojik testler istenmelidir. Hepatit B, C, HIV, diğer virüslere ait IgG ve IgM antikorlar bakılmalıdır. Ayrıca şüpheli durumda ürogenital, enterik patojenlere ve Lyme için serolojik testler istenmelidir.

Son yıllarda, özellikle romatoid artrit düşünülen hastalara anti-sitrüline protein antikorları (anti-CCP) standart olarak yapılabilmektedir. Özellikle erken romatoid artrit tanısı koymada romatoid faktöre (RF) benzer duyarlılıkta bir test olmasına rağmen özgüllük açısından RF'ye göre üstündür. Poliartrit ile başvuran romatoid artrit düşünülen her hastada, standart olarak RF ve anti-CCP istenmelidir.

Diğer serolojik testleri poliartritli hastayı değerlendirirken istemek gerekir, ancak değerlendirirken dikkatli olunmalıdır. Anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği otoimmün kökenli bağ dokusu hastalıklarında pozitif olabilirken, enfeksiyonlar, ilaçlar ve malignitelere de pozitif olabilmektedir. İmmünflorasan yöntemi ile ölçülen negatiflik büyük ihtimalle başta sistemik lupus eritematozus olmak üzere bağ dokusu hastalıklarını dışlarken, pozitif sonuç diğer spesifik otoantikorların istenmesini gerektirir. Ekstraktabl nükleer antijenlere (ENA) karşı oluşan antikorlar spesifik hastalıkları işaret eder. Anti-Ro/La (SS-A/SS-B) pozitifliği Sjögren sendromunu, anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) sistemik vaskülitleri gösterir. Hastaları değerlendirirken gerekli hastalarda tiroid fonksiyon testleri, vitamin D, ferritin ve anjiyotensin konverting enzim (ACE) de istenmelidir.

• **İdrar Tetkiki:** Artritli hastayı değerlendirirken gram negatif mikroorganizmaların kaynağı olarak üriner sistem yaşlılarda septik artrite neden olabilmektedir. Ayrıca artmış proteinüri,

hematüri ve eritrosit silendirleri, sistemik lupus eritematozus, sistemik vaskülitleri ve enfektif endokarditi düşündürebilir.

• **Genetik testler:** HLA-B27 pozitifliği, sağlıklı popülasyonda %3-8 oranında görülürken, ankilozan spondilite %90 oranında, diğer spondiloartropatilerde %50-80 oranında görülmektedir. Spondiloartropati bulguları olan hastalarda istenebilecek testlerden biridir. HLA-B51 pozitifliği, Behçet hastalarında topluma göre daha yüksek oranda pozitif olarak saptanmakta olup, teşhis için rutin istenen testlerden olmamasına rağmen tanı için ipucu verebilir. Ayrıca başta FMF ve diğer otoinflamatuvar hastalıklara ait de spesifik genetik testlerin şüphe edilen hastalarda istenilmesi gerekmektedir.

• **Eklem sıvısı:** Akut monoartritin ilk değerlendirilmesinde mümkünse eklem sıvısı alınarak analiz edilmelidir (Tablo 7). Eklem sıvısının muayenesi renginin ve bulanıklığının değerlendirilmesi ile başlar. Mikroskopik değerlendirilmede baskın olan hücrenin değerlendirilmesi, polarize ışık mikroskopisi ile kristal varlığının değerlendirilmesi (ürük asid ve kalsiyum pirofosfat), sıvının kültürü ile birlikte gram boyama ile mikroorganizmanın varlığının tespiti yapılabilir. Ayrıca eklem sıvısındaki lökosit sayısı genellikle inflamatuvar artritlerde çoğu nötrofil olmak üzere 5.000-50.000 arasında beyaz küre bulunurken, dejeneratif hastalıklarda bu sayı daha düşük, septik artrit ve kristal artritte daha fazladır. Sinovyal sıvıda çok miktarda kan bulunması (hemartroz) travmayı ya da daha nadiren kalıtsal/edinilmiş pıhtılaşma anormallikleri, eklem içi hemanjiyomlar veya pigmente villonodüler sinoviti (PVNS) düşündürmelidir.

Tablo 7. Tanılara göre eklem sıvısı özellikleri

Tanı	Hücre	Mikroorganizma	Görünüm	Görüntüleme	Yorum
Septik	Nötrofil, 10- >100 bin	Gram (+)	Bulanık	USG ile drenaj	Sistemik semptom, kültür (+)
Gonokokal	Nötrofil, 10- 100 bin	Gram (+)	Bulanık	USG ile drenaj	Sistemik semptom, kültür (+)
Kristal artrit	Nötrofil, 10- >100 bin	-	Bulanık	Radyografi, CPPD	Kristal varlığı, serum ürat normal olabilir
Tüberküloz	Mononükleer 5-50 bin	ARB genellikle negatif, kültür bekle	Bulanık		Riskli popülasyonda, bazen sinoviyal biyopsi
İnflamatuvar monoartrit	Nötrofil 5- 50 bin	-	Hafif bulanık	USG ve MRG Erken tespit	Serum RF, CCP ve ANA
Eklem içi patoloji	Eritrosit	-	Berrak/bulanık	MRG	Artroskopik değerlendirme
Travma	Eritrosit	-	Berrak/bulanık	Radyografi	Radyografi normal ise sintigrafi
İskemik nekroz	-	-	-	MRG	Radyografi (+) ise ileri hastalık

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

• Direkt grafi

Direkt grafiler artrit tanısına yardımcı olmasa da nadir olarak değerlendirmelerde işe yaradığı için direkt grafilerden yardım alınabilir. Yumuşak dokuda şişlik, periartiküler kalsiyum kristalleri, kırıklar, lokal kemik hastalıklarının yanında, osteofit, subkondral sklerozis, eklem

aralığında daralmayı; osteoartritte, periartiküler osteopeni, eklem aralığında daralma ve kemik erozyonunu; romatid artritin farklı evrelerinde, eklem aralığında daralma ve entezal kalsifikasyonları ise spondilit hasta gruplarında görülebilmektedir.

• Bilgisayarlı tomografi (BT)

BT, sistemik romatizmal hastalıkların iç organ tutulumlarını ve damar patolojilerini ortaya koymada daha çok kullanılmaktadır. Ekstremitelerde değerlendirilmesinde kırık varlığını değerlendirmede daha çok kullanılırken, akut inflamasyonu ve osteomyeliti de gösterebilmektedir.

• Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Kas iskelet sistemi değerlendirmesinde; BT ve sintigrafi yerini almış önemli radyolojik tekniktir. İnflamasyonu göstermede; T2 ağırlıklı, yağ baskılı sekans (STIR) ve kontrastlı çekim oldukça başarılıdır. Ancak uzun süre aynı pozisyonda kalma, kapalı alan korkusu (klastrofobi), yüksek maliyeti ve kemik patolojisini iyi göstermemesi dezavantajları olarak sayılabilir.

• Ultrasonografi (USG)

Kas iskelet sistemi USG'si son birkaç on yıldır daha çok kullanılan önemli görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. USG'ye ulaşımın kolay olması ucuz olması, hasta hekim ilişkisini artırması ve doppler teknolojisi ile inflamasyonu kolayca göstermesi önemli avantajlarıdır. Yapan kişiden kişiye sonuçların değişmesi, tecrübe isteyen bir görüntüleme yöntemi olması ve yumuşak dokuların bazen ayırt edilememesi önemli dezavantajlarıdır. Buna rağmen, günümüzde artriti saptamada değerli bir görüntüleme aracı olarak romatoloji pratiğinde yerini almıştır. Yapılan çalışmalarda da artriti saptamada MRG'ye benzer oranda sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğu gösterilmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak artritli hastayı değerlendirirken hastanın anamnezi başta olmak üzere, iyi bir fizik muayene ile tanısına büyük oranda yaklaşılrken, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile de tanıyı desteklemek gerekmektedir. Acil tedavi gerektiren enfeksiyon durumlarının ayırıcı tanıda öncelikli durumlar olduğu unutulmamalıdır. Romatolojik hastalıklarda, sistemik hastalıklar olması nedeniyle erken dönemde doğru tanıya ulaşmak, hastaya uygun tedavinin zaman kaybetmeden başlanması açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Gormley G, Steele K, Gilliland D, et al. Can rheumatologists agree on a diagnosis of inflammatory arthritis in an early synovitis clinic? *Ann Rheum Dis.* 2001;60:638-9.
2. Grunke M, Antoni CE, Kavanaugh A, et al. Standardization of joint examination technique leads to a significant decrease in variability among different examiners. *J Rheumatol.* 2010;37:860-4.
3. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum.* 1995;38:38-43.

56. BÖLÜM

ROMATOLOJİDE BEL AĞRISI VE SPONDİLOARTRİT

Dr. Ediz Dalkılıç, Dr. Belkıs Nihan Coşkun

GİRİŞ

Bel ağrısı gelişmiş ülkelerde gribal enfeksiyonlardan sonra ikinci sıklıkta hekime başvuru nedenidir. Genel toplumda insanların %90'ı yani her 10 kişiden 9'u hayatlarının bir bölümünde bel ağrısı çekmektedir. Yıllık görülme sıklığı %5-10 arasında değişmektedir. Bel ağrısında hastanın yaşı, bel ağrısının süresi, şiddeti, yayılımı, istirahat veya egzersizle ilişkisi, ani veya sinsi başlangıç şekli sorgulanmalıdır. Bel ağrısı şikayeti olan 20-25 yaşında bir hastayla, 60-70 yaşlarında bel ağrısı olan bir hastaya yaklaşım ve düşünülecek nedenler farklı olmaktadır.

Aslında bel ağrılarının %90'lık kısmını mekanik nedenli bel ağrıları oluşturmaktadır, mekanik ağrılar dediğimiz zaman kaslarda geçici kasılmalar yapan halk arasında lumbago denen ağrılar, belde omurgalar arası sinirlere bası yapan siyatik tarzı ağrılar kastedilmektedir. Daha az görülen ama daha önemli olan sistemik nedenli bel ağrıları ise %10'luk kısmı oluşturmaktadır. Sistemik nedenli bel ağrıları başlığı altında iltihabi romatizmal hastalıklar, enfeksiyonlar, malign hastalıklar ve diğer hastalıklar sayılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Sistemik nedenli bel ağrıları

- İltihabi romatizmal hastalıklar
- Enfeksiyonlar: osteomyelit, diskit, omurilik absesi
- Malign hastalıklar: multipl myelom, metastaz, lenfoma
- Karında aort anevrizması
- Böbrek taşı
- Kadınlarda pelvik inflamatuvar hastalıklar

• Bel ağrısında ne zaman ileri tetkiklere gerek olur?

Bel ağrılarının büyük çoğunluğunu mekanik bel ağrıları oluşturduğundan özellikle yeni başlamış bel ağrısı şikayetinde ileri tetkik için çok acele etmemek gerekir. Özellikle mekanik yeni başlamış bel ağrılarının %80-90'ı ilk 8-12 hafta içerisinde düzelir. Ancak pratikte bu kurala çok uyulmamakta, bazen hastanın da baskısıyla erken dönemde lomber manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmaktadır. MRG hassas bir yöntemdir ve özellikle yumuşak doku, bası, dejenerasyon ve disk yapısını tüm ayrıntılarıyla gösterebilmektedir. Bunun sonucunda yazılan rapor bel fıtığı başlangıcını destekler şekilde çıkmakta ve hastaya bel fıtığı etiketi yapılmaktadır.

• Bel ağrısına eşlik eden hangi bulgularda daha dikkatli olmak gerekir?

Biz hekimlerin tıpta "red flag" yani "kırmızı bayrak" dediğimiz durumlar vardır, bunun anlamı bel ağrısına eşlik eden bazı durumlarda hekimin daha dikkatli olması ve bu hastalarda daha ileri incelemelere gereksinim duyulmasıdır. Bel ağrısının şiddetinin azalmaması hatta giderek artması, gece ağrılarının olması, sinir sistemi bulgularının veya ateş, kilo kaybının bel ağrısına

eşlik etmesi, özellikle 40 yaş öncesi sabah tutukluğu ile birlikte ve istirahatte artan bel ağrısı olması, bu hastada ileri laboratuvar tahlilleri ve görüntüleme yöntemlerini gerektirir (Tablo 2).

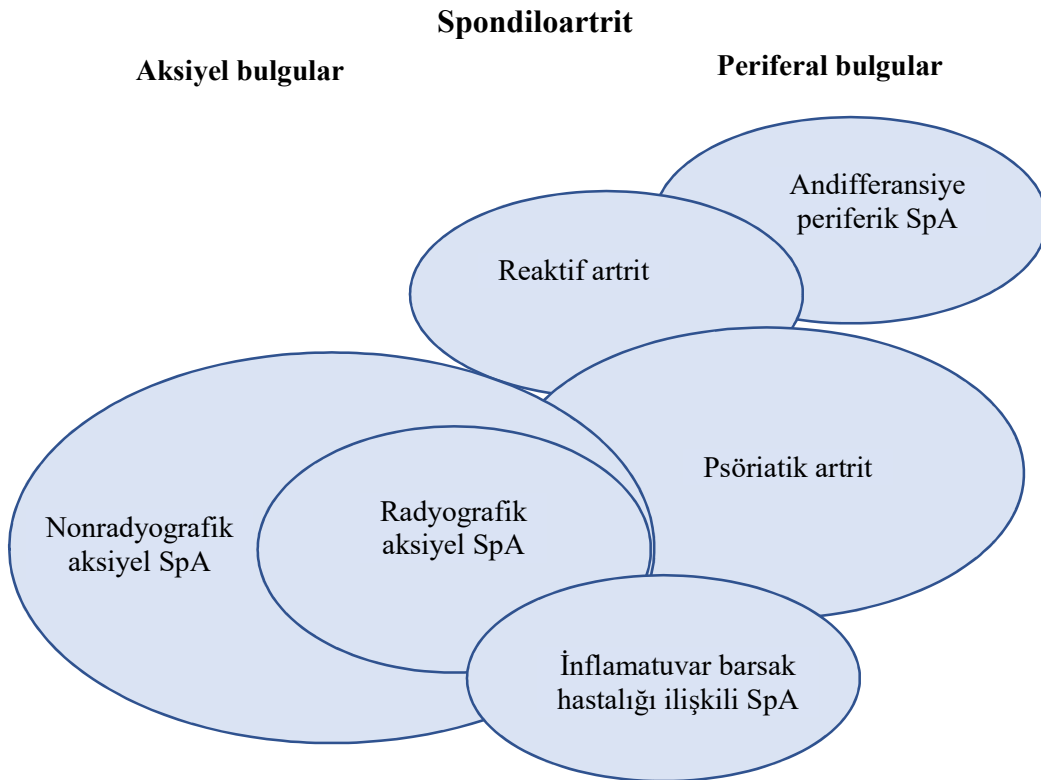
Tablo 2. Ciddi bel ağrısı düşündüren, ileri inceleme gerektiren durumlar

- Ateş, kilo kaybı
- Şiddetli ağrı (4-6 haftada azalmayan)
- Giderek şiddeti artan ağrı
- Gece ağrısı
- Sinir sistemi bulguları
- Kırk yaş öncesi sabah tutukluğu ile birlikte olan bel ağrısı

• **Spondiloartrit grubu hastalıklar kavramı ne demektir, hangi hastalıkları barındırır?**

– **Ortak özellikleri**

Spondiloartrit (SpA) grubu hastalıklar kendi aralarında birçok ortak özelliği barındıran hastalıkları ifade etmek için kullanılır. Tüm bu SpA grubu hastalıkların toplumda görülme sıklığı %1 gibi azımsanmayacak bir ölçüdedir. Bu hastalıklar ankilozan spondilit (AS) başta olmak üzere psoriatik artrit, eskiden Reiter sendromu denen reaktif artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında görülen enteropatik artrit ve üveiti kapsar (Şekil 1).



Şekil 1. Spondiloartrit sınıflandırması.

Bu hastalıklarda ortak olarak genelde istirahatte artan bir bel ağrısı, sıklıkla büyük eklemlerde artrit (psoriatik artritte küçük eklemler de tutulabilir), gözde kızarıklık, kaşıntı, topuk ağrısı, daktilit dediğimiz parmak veya parmaklarda difüz şişlikler gözlenebilir. Uzun süren bir ishal,

karın ağrısı, gaitada kan veya sümüksü materyal görülmesi ülseratif kolit veya Crohn hastalığının belirtileri olabilir.

Son yıllarda spondilit kavramında genişlemeler ve yenilikler olmuş hatta hepimizin bildiği AS hastalığının isminde de değişiklikler olmuştur. Spondilitler esas olarak aksiyel ve periferik şeklinde 2 ana gruba ayrılmıştır. Aksiyel spondilit kavramı ise radyografik (AS) ve nonradyografik olmak üzere yine 2 alt başlık şeklinde bölünmüştür (Tablo 3) (Şekil 1).

Laboratuvar bulgusu olarak seronegatif SpA da denmekte burada bahsedilen negatiflik romatoid faktör tahlilinin negatif olduğu anlamına gelmektedir. HLA-B27 dediğimiz genetik ile ilişkili doku grubu SpA hastalarında normal toplumdaki daha sık olarak görülür.

Radyolojik olarak leğen kemiği ile omurgayı birleştiren eklemde sakroiliit dediğimiz iltihap gözlemlenebilir. Bu iltihap bazı hastalarda direkt röntgen filminde görülmezken ancak MRG sonrası gösterilebilmektedir.

Tablo 3. Spondiloartrit (SpA) sınıflandırması

Aksiyel SpA	Periferik SpA
- Nonradyografik SpA - Radyografik SpA (AS)	- Psöriatik artrit - Reaktif artrit - Enteropatik artrit - Sınıflandırılmayan SpA

– **Nonradyografik SpA ve radyografik SpA (AS) kavramları arasında ne farklılıklar var?**

Bu iki kavram Tablo 3’te görüldüğü gibi aksiyel SpA başlığı altında yer almaktadır. AS tanısının tarihçesine baktığımız zaman uzun süre 1966 ve 1984 tarihinde yayınlanan New York kriterleri ve modifiye New York kriterleri kullanılmıştır (Tablo 4). Daha sonraları bu kriterlerin erken dönem hastalık tanısındaki eksiklikleri görülmüş, buna ek olarak sakroiliyak MRG’nin de artan oranlarda kullanılmasıyla beraber nonradyografik SpA terimi ortaya çıkmıştır. Nonradyografik SpA terimi modifiye New York kriterlerinde sakroiliyak grafide bilateral evre 2 veya unilateral evre 3-4’ü karşılamayan ancak MRG’de ardışık 2 sekansta kemik iliği ödemi gibi sakroiliit bulgularının saptandığı hastaları kapsamaktadır. Radyografik SpA terimi AS ile eş anlamlı kullanılmaktadır. Bu iki hastalık birçok ortak özellikler taşısa da nonradyografik aksiyel SpA daha çok kadınlarda görülmekte ve CRP gibi akut faz reaktanları daha düşük seyretmektedir. CRP yüksek ve şiddetli MGR bulgusu olan nonradyografik aksiyel SpA olgularının ilerleyen dönemlerde AS’ye dönüşme olasılığı daha fazladır.

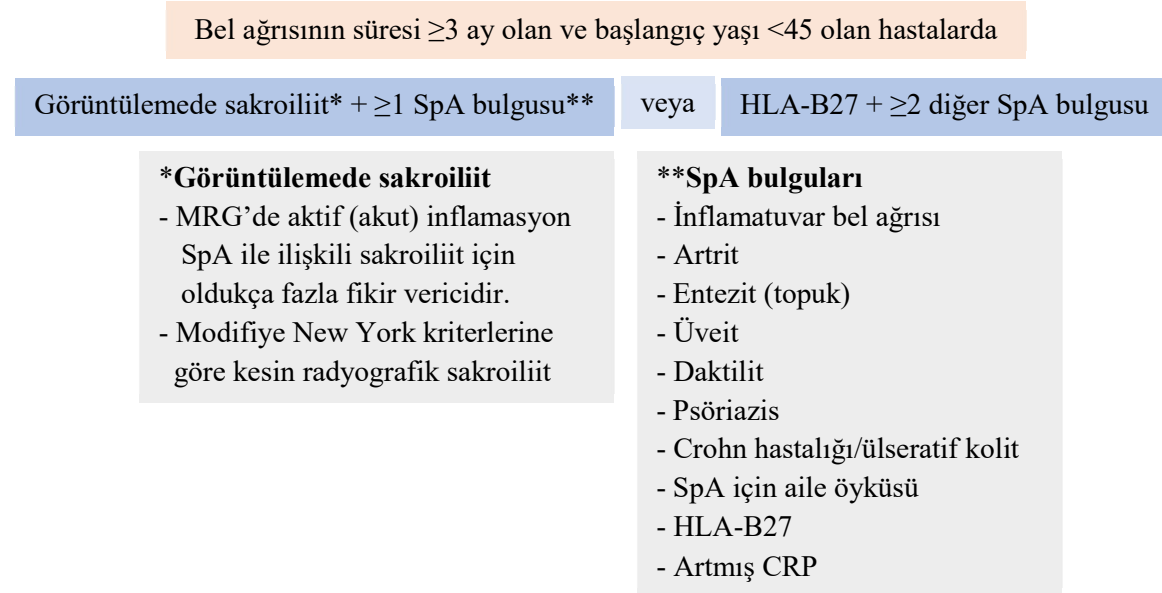
Tablo 4. Ankilozan spondilit için modifiye New York kriterleri (1984).

Klinik kriterler
a. 3 aydan daha fazla süredir egzersizle düzelen ancak istirahatle dinmeyen bel ağrısı ve sertlik b. Lomber omurga hareketlerinin hem sagittal hem de frontal planlarda kısıtlanması c. Yaş ve cinsiyete uygun normal değerlere göre göğüs ekspansiyonunda daralma
Radyolojik kriterler
Sakroiliit evre ≥ 2 çift taraflı veya evre 3-4 tek taraflı
Radyolojik kriter eşliğinde en az 1 klinik kriter varlığında kesin ankilozan spondilit tanısı konulur.

Kaynak 6’dan uyarlanmıştır.

– Aksiyel SpA için en son hangi kriterler kullanılmaktadır?

Aksiyel SpA kriterleri Şekil 2’de verilmiştir. 649 bel ağrılı hastada bu kriterlerin sensitivite ve spesifisiteli sırasıyla tümünde %82.6 ve %84.4, sadece görüntüleme kolunda %66.2 ve %97.3 ve sadece klinik kolunda %56.6 ve %83.3 bulunmuştur.



Şekil 2. Aksiyel spondiloartrit (SpA) için ASAS (Assessment of spondyloarthritis international society) sınıflama kriterleri (Kaynak 4’ten uyarlanmıştır.).

– HLA-B27

HLA-B27 testi bir insan doku grubu testidir, her insanda farklı doku grupları vardır ve bu farklı doku grupları bazı hastalıklara eğilim yaratabilir. HLA-B27 testi de kabaca genetik bir testtir. Bu doku grubu pozitif veya negatif şeklinde sonuç verir, bir çeşit kimlik gibi olduğundan zaman içinde değişiklik göstermez yani bu testin bir kez yapılması yeterlidir. HLA-B27 pozitif olan kişilerde SpA grubu hastalıklara yakalanma riski genel toplumdan daha yüksektir. HLA-B27 pozitif olanların %1-5’inde AS gelişmektedir ancak birinci derece akrabada AS varsa bu oran %15’lere kadar çıkabilmektedir. Toplumda %8 oranında HLA-B27 pozitifliği vardır ve AS hastalarının %70-80’inde bu doku grubu pozitifdir. HLA-B27 pozitifliği AS tanısı açısından destekleyici bir test olmasına karşılık normal kişilerde de pozitif olabileceği unutulmamalıdır.

• Ankilozan spondilit hastalarında hangi bulgular beklenir?

AS Türkiye’de 140-150 kişiden birinde, yani sık görülen bir hastalıktır. Başlangıç ortalama 24-25 yaşlarıdır, erkeklerde biraz daha sık görülür. Ülkemizde 200 binin üzerinde AS hastası olmasına karşılık bu kişilerin yaklaşık 80.000 kadarı hala AS hastası olduklarını bilmeden, tanı konmamış bir şekilde hayatlarını sürdürmektedirler. En önemli klinik bulgusu istirahatle artan bel ağrısıdır. Hastalar sabah kalkmakta güçlük çekebilir veya gece yataкта dönmede zorlanırlar. Ağrı sinsi başlangıçlıdır ve kalçaya yayılım gösterebilir, tedavi olmazsa omurgaya doğru yükselme ile beraber sırt ve boyun ağrısı da bulgulara eklenir. Gün içerisinde hareketle azalan bir ağrı olur. Bazı hastalarda diz, ayak bileği gibi büyük eklemlerde ağrı, şişlik, topuk ağrısı olabilir.

– Ankilozan spondilitte ağrı kesiciler sadece ağrıyı mı azaltır, yoksa tedavi edici etkileri de var mıdır?

AS hastalığı tedavisinde romatolojinin ilgilendiği diğer hastalıklar gibi önce ağrıyı azaltmak veya kesmek gerekir. AS’de ilk basamak tedaviye bizim nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) dediğimiz, piyasada hemen hemen tüm ilaç firmalarının bu gruptan bir ilacının bulunduğu ilaçlarla başlanır. Hastaların bir çoğunda bu NSAİİ’ler az veya çok etki gösterir, başlangıçta genellikle düzenli ve tam doz önerdiğimiz bu ilaçları daha sonra hastanın şikayetlerine göre ayarlayabiliriz. Yapılan bazı araştırmalarda bu grup ilaçların hastalığın radyolojik ilerlemesini de azalttığı belirtilmekle beraber bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu ilaçlara iyi bir cevap alınması durumunda hastanın da özellikle egzersiz konusunda uyumu hastalığın gidişini olumlu yönde etkileyecektir. Sonuç olarak bu grup ağrı kesicilerin yani NSAİİ’lerin AS’de sadece ağrı kesici olmadığını hastalığın doğasına da etki edebileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Caplan L. Axial spondyloarthritis. In: West S, ed. Rheumatology Secrets. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:284-90.
2. <https://www.asas-group.org/education/asas-slide-library/>.
3. Kolfenbach JR. Laboratory evaluation. In: West S, ed. Rheumatology Secrets. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:51-62.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233.
5. Rudwaleit M. Clinical features of axial spondyloarthritis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 7th ed. Elsevier; 2018:993-7.
6. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
7. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
8. Woolf AD. History and physical examination. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 7th ed. Elsevier; 2018:241-56.
9. Wysham KD, Gensler LS. Clinical features of axial spondyloarthritis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 7th ed. Elsevier; 2018:1002-8.

57. BÖLÜM

ROMATOLOJİDE DÖKÜNTÜLÜ HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Belkis Nihan Coşkun

GİRİŞ

Deri vücudumuzun en büyük organıdır, tam olarak ayrıntılı bir şekilde fizik muayenesi yapılmalıdır. Mümkün olabildiğince hasta kıyafetlerini çıkarmış ve varsa gün ışığında ya da aydınlık bir alanda muayene gerçekleştirilmelidir. Başta romatizmal hastalıklar olmak üzere pek çok sistemik hastalığın seyrinde deri belirti ve bulgular görülebilir ve bu bulgular tanının ortaya çıkmasına yardımcı olabilir. Bu bölümde romatizmal hastalıklarda karşımıza çıkabilecek cilt döküntü ve bulguları tartışılacaktır. Kendi hastalarımızın görüntülerine de yer verilmiştir. Bulgulara geçmeden önce metnin daha iyi anlaşılabilmesi için dermatolojik tanımlamalara yer verilmiştir.

Deri lezyonları primer ve sekonder lezyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Primer lezyonlar sadece altta yatan hastalıktan kaynaklanır ve travma, kaşınma veya medikal tedavi gibi sebeplerden ortaya çıkmamıştır. Primer deri lezyonlarını daha iyi tanımlamak için renklerine, şekillerine, dizilişlerine ve dağılımlarına dikkat edilmelidir. Primer lezyonların aksine sekonder lezyonlar dışarıdan müdahale, medikal tedavi veya lezyonun kendi doğal seyri gibi sebeplerle değişikliğe uğrayarak ortaya çıkmaktadır.

BAŞLICA PRİMER DERİ LEZYONLARI

• Maküller

Düz, palpe edilemeyen, kabarıklık olmayan, çapı 0.5 cm'i aşmayan, pembe kırmızı renkli lezyonlardır. Renk değişikliği kırmızı olduğunda eritem olarak adlandırılır.

• Yamalar

Düz, palpe edilemeyen, 0.5 cm çapından büyük renk değişikliğidir (yani büyük makül). Tipik bir yama örneği vitiligodur.

• Papüller

0.5 cm'den küçük çaplı, deriden kabarıklık, sert ve ele gelen lezyonlardır. Çevredeki deriden farklı bir renge sahip olabilirler veya olmayabilirler. Tipik bir papül, kabarıklık bir nevustur.

• Plaklar

Çapı 0.5 cm'den büyük olan deriden kabarıklık ve palpe edilebilen lezyonlardır (yani büyük bir papül). Genellikle yüzeysel dermisle sınırlıdır, papüllerin birleşmesi sonucu ortaya çıkabilirler. Tipik bir plak sedef hastalığıdır. Lokalize tip sklerodermada (morfea) plak şeklinde lezyonlar görülebilir.

• Nodüller

Çapı 0.5 cm'den büyük, palpe edilebilen ve kabarıklık lezyonlardır. Plaklardan farklı olarak dermisin derinliklerine kadar uzanır. Deri yüzeyinin altında oldukları için genellikle hareketlidirler. Tipik nodüller eritema nodozumdur. Eritema nodozum genellikle bacaklarda

tibiaya yakın yerlerde, palpasyonla sert, ağrılı, kırmızı, deriden kabarık lezyonlardır. Enfeksiyonlar, sarkoidoz, ilaçlar, Behçet hastalığı gibi pek çok sebebe bağlı olabilir.

- **Tümörler**

Çapı 2 cm'den büyük olan, büyük, sert nodüler oluşumlardır. Deri tümörleri benign ya da malign olabilir.

- **Veziküller (kabarcıklar)**

Çapı 0.5 cm olan, sıvı dolu, sınırları belirgin ve kabarık lezyonlardır. Berrak seröz sıvı içerir. Tipik veziküller örnek olarak herpes simpleks verilebilir.

- **Büller**

Çapı 0.5 cm'den büyük olan veziküllerdir. Sıklıkla ikinci derece yanık hastalarında görülür.

- **Kistler**

Sıvı veya yarı katı materyal içeren kabarık ve kapsüllü lezyonlardır. Tipik kiste örnek aknedir.

- **Püstüller**

Püü dolu papüller. İmpetigo veya akne püstüllere örnek verilebilir.

- **Purpura**

Eritrositlerin deri ekstrasvazasyonu sonucu ortaya çıkan purpura, büyüklüğüne bağlı olarak peteşi veya ekimoz olarak da ortaya çıkabilir. Palpe edilebilen purpura asla normal değildir ve bir antijen-antikor kompleksini (vaskülit) düşündürmelidir. Genellikle alt ekstremitelerde lokalize olan Henoch-Schonlein lezyonları palpe edilebilen purpuranın tipik örneğidir.

- **Peteşi**

Mikroskobik bir kanamanın neden olduğu kırmızımsı-mor renk değişimleridir. Bunlar <0.5 cm çapındadır ve genellikle kümeler halindedir. Renk dışında, papüllere veya maküllere benzerler (palpabl olup olmamalarına bağlı olarak). Tipik peteşiler tifüs lezyonlarıdır. Trombositopenik trombotik purpura lezyonları (TTP) da tipik peteşilere örnek verilebilir.

- **Ekimozlar (çürükler)**

Peteşiden daha büyük kırmızımsı-mor renk değişiklikleridir. Renkleri dışında, plaklara ve yamalara benzerler. (palpable olup olmamasına bağlı olarak). Tipik olarak sağlam bir epitel yüzeyinin altında bulunur.

- **Spider anjiyomlar**

Arteriyel telenjektazilerdir, yani bir örümceğin bacaklarına benzeyen vasküler arteriyel lezyonlardır. Merkezden doldururlar ve bu sıkıştırıldığında beyazlarlar.

BAŞLICA SEKONDER DERİ LEZYONLARI

- **Ekskoriasyonlar**

Kazıma ile oluşan lineer erozyonlardır. Çoğunlukla kabarık çizik izleri, kısmen kazınmış bir primer lezyonun üstünde kabuk olarak da bulunabilir. Egzamada görülebilir.

- **Likenifikasyon**

Tekrarlayan kaşınma ile birlikte kronik kaşıntıda görülen tipik bir deri kalınlaşmasıdır. Tekrarlayan travmalardan sonra avuç içi ve ayak tabanlarında oluşan nasır oluşumuna benzer. Likenleşmiş cilt sertleşmiştir ve biraz pullanma vardır. Ekskoriasyon gibi likenifikasyon da egzamatöz hastalıkların tipik bir örneğidir.

- **Kabuklanma**

Kurumuş serum ve kan hücresi kalıntıları tarafından oluşan kabarık lezyonlardır. Genellikle öncesinde veziküller, püstüller veya büller gibi primer lezyonlar bulunur. İmpetigoda kabuklanma olur.

- **Erozyonlar**

Epidermin kaybıyla ortaya çıkan yüzeysel lezyonlardır. Nemlidirler, genellikle kırmızıdırlar ve iyi sınırlıdırlar. İz bırakmadan iyileşirler. Klasik erozyonlar, vezikülün yırtılması sonucu oluşur.

- **Ülserler**

Sadece epidermin değil aynı zamanda derminin bir kısmının (veya tamamının) yok olduğu durumlarda ortaya çıkan lezyonlardır. Ülserler içbükey, genellikle nemli ve bazen iltihaplı ve hatta kanamalıdır. Yara izi ile iyileşirler. İskemi, enfeksiyon, malignitelerde deri ülserleri görülebilir.

- **Çatlaklar (fissür)**

Epidermise ve derminin en azından bir kısmına ulaşan dar, doğrusal ve dikey çatlaklar olarak ortaya çıkan derin yarıklardır. Klasik çatlaklar, sporcunun ayağındaki çatlaklardır.

ROMATİZMAL HASTALIKLARDA GÖRÜLEN CİLT DÖKÜNTÜLER

- **Sistemik lupus eritematozus**

Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığının seyri boyunca, %85 oranında cilt, saç ve müköz membranlarda semptom ve belirtiler görülebilir. Bu belirtiler hastalığın şiddeti ile ilgili olmadan da karşımıza çıkabilir. Akut kutanöz lezyonların tipik örneği malar raştır.

– **Malar raş;** yüzde kelebek görünümü ile karakterize olan kırmızımsı makülopapüller erüpsiyondur, yüzeysel olma eğilimindedir, genellikle iz bırakmaz ve geçicidir. Nazolabial oluk korunmuştur. Güneşe maruziyet sonrası döküntülerde alevlenme görüleceğinden hastalara siperlikli şapka ve yüksek koruma faktörlü güneş kremlerinin kullanımı önerilmelidir.

– **Fotosensitivite;** ultraviyole ışınları ile hastalığın cilt bulgularının alevlenmesi bize yi göstermektedir (Resim 1).

– **Diskoid lupus eritematozus (DLE) lezyonları;** kalıcı lupusa özgü cilt lezyonlarının en yaygın olanıdır. Aktif DLE lezyonları palpe edilen, eritemli papüller ve plaklardır. Saç foliküllerinin tutulumu foliküler tıkaçlar ve skarlı alopesi olarak çok belirgin olabilir (Resim 1).

– **Tumid lupus deri lezyonları;** önemli ölçüde lenfositik infiltratlı eritematöz indurasyonlu papüller ve plaklar olmaları bakımından DLE lezyonlarına benzer. Ürtikeryal plaklar ve nodüller olarak tanımlanabilir. Lezyonlar genellikle yüzde, gövdede ve üst ekstremitede yerleşmiştir.

– **Lupus pannikülit lezyonları;** deri altı yağ dokusunda yoğun inflamasyon vardır, bu da şekil bozukluğuna, çökük alanlar haline gelen derin sertleşmiş plaklara neden olur. Yüz, skalp, üst gövde, göğüsler, üst ekstremité, kalçalar ve uyluklar sıklıkla tutulan bölgelerdir.

– **Chilblain (pütürlü) lupus;** kutanöz lupusun bazı olağandışı varyantlarındanıdır. Parmaklar, ayak parmakları, burun, dirsekler, dizler ve alt bacaklar gibi cildin daha soğuk bölgelerinde kırmızı veya koyu renkli plaklardır. Kutanöz lupus/liklen planus örtüşmesi ve bununla ilişkili bir büllöz döküntüdür (Resim 1).

– **Oral lezyonlar**; SLE’li hastalarda sık görülen mukokutanöz belirtilerdir. Tipik olarak ağrılı, aftoid lezyonları ve ülserasyonları içerirler. Dudaklar, yanaklar ve palatal mukozada görülmekle birlikte oral kavitenin herhangi bir yerine yerleşebilirler. Özellikle fizik muayene esnasında sert damak muayenesi de yapılmalı, tüm ağız mukozası dikkatle incelenmelidir (Resim 1).

– **Lupusa spesifik olmayan cilt lezyonları**

○ **Livedo reticularis (dantelvari görünüm)**; bu konuda dikkat çekicidir. Livedo reticularis'in ağ benzeri eritemi, belirli bir damar tarafından sağlanan alanın çevresinde düşük oksijenasyonun neden olduğu vasküler bir fenomendir. Soğukta vazokonstriksiyondan kaynaklanabilir. Livedo normalden daha belirginse, ısınmayla düzeltilmiyorsa ve kalıcıysa, vaskülit, aterosklerotik hastalık düşünülmelidir. Lupusta livedo retikularis varsa antifosfolipid antikollarının varlığı akla gelmelidir.

○ **Diğer lupus spesifik olmayan cilt lezyonları**; Raynaud fenomeni, palmar eritem, periungual telenjiektazi, alopesi, eritromelalji, papülonodüler müsinöz ve anetoderma yer alır.



Resim 1. Üst sıra soldan sağa doğru: Skar bırakan alopesi, sert damakta ülser, diskoid lupus eritematozus. Alt sıra soldan sağa doğru: Chilblain lupus ayak ve el görünümü, malar raş.

• Sjögren sendromu

Ağız kuruluğu, göz kuruluğu, vajinal kuruluk ve cilt kuruluğu görülebilmektedir. Lakrimal bez disfonksiyonu gözlerde kuruluk, keratit ve kornea ülserasyonuna yol açabilir. Tükürük bezi disfonksiyonu ağız kuruluğuna neden olur ve çok sayıda diş çürüğü ile sonuçlanabilir. Vajinal kuruluk disparoniye neden olabilir, cilt kuru, çatlamış ve kaşıntılı olabilir.

• Dermatomiyozit

Dermatomiyozitte (DM) deri bulguları sınıflandırma kriterlerinde yer alır ve tanıda önemlidir.

– **Heliotropik raş**; DM’nin karakteristik özelliği sayılabilecek spesifik deri bulgusudur. Göz çevresinde, kırmızı mor renkli, kaşıntılı, bazen yanıcı lezyonlardır. DM'nin viyoleöz eritemi

için diğer karakteristik alanlar, sırasıyla periorbital bölge, göğüs ve üst sırt içeren maküler eritemi temsil eden Heliotrop raş, V-boyun ve şal belirtisidir. Bazen döküntüler lupusun malar raşı ile karışabilir (Resim 2).

– **Gottron papülleri;** interfalangeal ve/veya metakarpofalangeal eklemler üzerinde, periungual alanda, menekşe rengi papüller ve/veya gümüş renğinde ince skuamlı plaklardır (Resim 2).

– **Gottron bulgusu;** kemik üzerinde ekstansör yüzeylerde (örneğin, dirsekler, dizler, malleoller) menekşe renkli maküler lezyonlar gelişmesidir.

– **Diğer bulgular;** difüz ve skar bırakmayan alopesi görülebilir. Periungual ödem ve/veya telenjiektaziler sıklıkla görülür ve hastalar periungual hassasiyetten şikayet eder. Hiperkeratoz ‘‘Makinist eli’’ olarak adlandırılan bulgu, parmakların palmar ve yan yüzeylerindeki kronik egzematöz deri lezyonlarıdır. Anti-sentaz otoantikokları ve interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkilidir. Nadiren hastalarda, sıklıkla kalsifiye olan subkutan plaklar ve nodüller ortaya çıkan bir pannikülit olabilir. Livedo retikularis, ülserasyon veya ağrılı vaskülopati, palmar papüller oluşabilir. Oral mukoza lezyonları, dişetinde telenjiektaziler görülebilir.



Resim 2. (Soldan sağa) Heliotropik raş, Gottron papülleri.

• Sistemik skleroz (SSc)

Skleroz, doku fibrozisine yol açan aşırı interstisyel kollajen depolanmasına bağlı sertleşmeyi ifade eder. Ciltte sklerozan plaklar pek çok hastalık ve durumda ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple; enfeksiyon, çevresel maruziyetler (radyasyon, ilaç veya diğer toksinler), malignite dahil olmak üzere kapsamlı ve dikkatli bir şekilde anamnez alınması tanıya yardımcı olacaktır. Limitli sistemik skleroz (LcSSc) hastalarında, dirsek, dizlerin distali ve yüzle sınırlı kutanöz skleroz vardır. Deri tutulumu, şiddetli sklerodaktili ve cilt sklerozundan, sadece puffy ödeme kadar değişebilir (Resim 3). LsSSc'nin sklerodaktilinin eşlik ettiği farklı bir formu CREST sendromudur. Kalsinozis, Raynaud fenomeni, özofageal hipomotilite, sklerodaktili ve telenjiektazinin baş harflerinin kısaltması CREST olarak adlandırılır. Bu hastalarda sıklıkla anti-sentromer otoantikokları bulunur. Difüz form ile karşılaştırıldığında daha iyi prognoza sahiptir.

Difüz kutanöz sistemik sklerozlu (dcSSc) hastalarda dirsek ve dizlerin proksimaline kadar uzanan cilde ek olarak tipik olarak gövdede ve yüzde de tutulum vardır.

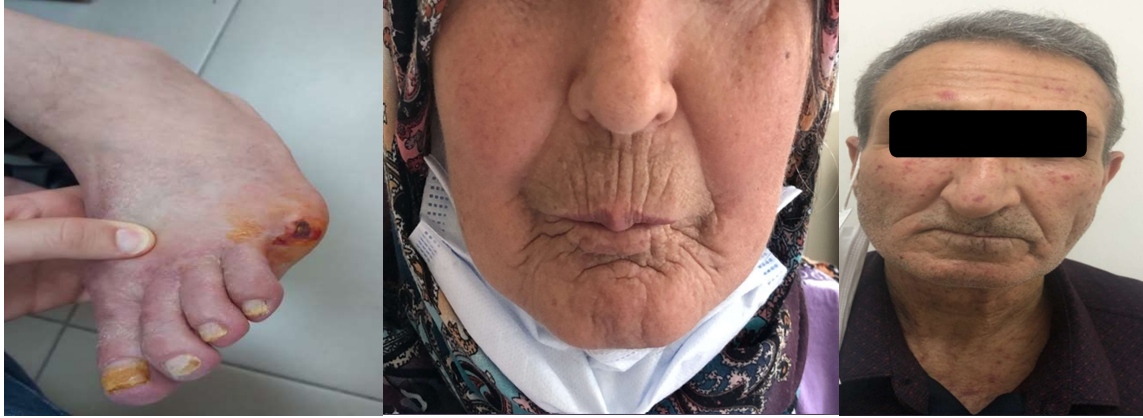
Erken dcSSc'li hastalarda sıklıkla yakın zamanda Raynaud başlangıcı, akut başlangıç, tendon sürtünme sürtünmesi ve şiddetli kaşıntı vardır ve sıklıkla anti-Scl-70, anti-RNA polimeraz III veya anti-fibrilların (U3RNP) antikorları pozitifdir.

Raynaud fenomeni dcSSc ve LcSSc hastalarının %90-99'unda bulunur. Diğer bağ doku hastalıklarında da görülebilen nonspesifik bir bulgudur.

Dijital ülserler hastaların yarısından çoğunda, dijital pulpa (genellikle hiperkeratotik, siğil benzeri, çukurlu bir yara izi ile düzelen ağrılı lezyon) veya interfalangeal veya metakarpofalangeal eklemler üzerinde görülür (Resim 4).

Telenjiektaziler genellikle dudaklarda olmak üzere yüzde bulunur. Boyunda, el ayalarında da saptanabilir (Resim 3).

Daha az fark edilen deri bulgusu hiperpigmentasyondur. Sürtünme ve basınca hassas yerlerde difüz kahverengi bir renk solması olur. Hipo ve hiperpigmentasyon kombinasyonu olarak tanımlanan renk değişiklikleri "tuz ve karabiber" görüntüsü olarak adlandırılır.



Resim 3. Solda: Raynaud fenomeni, dijital ülser ve parmak otoamputasyonu. Ortada: Ciltte skleroz gelişimi ve fare yüz görünümü. Sağda yüzde ve boyunda telenjiektaziler.



Resim 4. Dijital ülserler ve skarları.

• Vaskülitler

Küçük damarları etkileyen vaskülitler tipik olarak peteşi ve/veya purpura ile kendini gösterir, ancak ürtiker ve/veya veziküller de görülebilir. Purpurik veya peteşiyal lezyonların ayırıcı tanısında staz dermatiti, pigmente purpurik dermatozlar, trombosit fonksiyon bozukluğu veya

trombositopeni, peteşiyal ilaç döküntüleri, viral ekzantemler, emboli (kolesterol, septik), trombozlar düşünülmelidir.

Deri biyopsisi, özellikle erken bir lezyondan örnek alınmışsa, küçük damar vaskülit tanısını koymada sıklıkla yardımcı olur. İmmüno Floresans boyamada, vaskülitin IgA baskın olup olmadığı belirlenebilir.

Granülomatöz polianjitis (GPA) oral mukozayı tutabilir, “çilek gingivitine” neden olabilir ve burun tutulumu eyer burun deformitesi yapabilir (Resim 5).

ANCA ilişkili vaskülitlerde peteşiden palpabl purpuraya, ekimoza, ülserli veya ülseriz kutanöz nodüller, subkutan nodüller ve spesifik olmayan eritematöz döküntülere kadar değişen cilt döküntüleri görülebilir (Resim 5).

İmmün kompleks vaskülit, kriyoglobulinemik vaskülit (CV), IgA vaskülit (Henoch-Schönlein Purpurası [HSP]) ve hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (HUV) içerir.

HSP, vaskülitin çocuklardaki en yaygın şeklidir, ancak yetişkinlerde de görülebilir. Gövde ve ekstremitelerde ürtikeryal papüller ve plaklar ortaya çıkar.

CV’de tıkaçıcı vaskülopatinin neden olduğu palpable purpura görülür. Daha az yaygın olan bulgular, livedo retikularis, akrosiyanoz, bacak ülserleri, dijital ülserasyon veya kangrendir. Raynaud fenomeni %20-50’sinde bulunur.

Orta büyüklükte damar tutulumu ile karakterize klasik poliarteritis nodozanın (PAN) klinik belirtileri arasında livedo retikularis, purpura, dermal nodüller, ülserler ve kutanöz nekroz/dijital enfarktüs yer alır. Tipik olarak alt ekstremitelerde (bacaklar, ayak bilekleri ve ayaklarda) kronik, tekrarlayan bir vaskülitir.



Resim 5. Solda ve ortada: Eyer burun deformitesi. Sağda: Vaskülitik cilt döküntüsü.

• Reaktif artrit

Sirkinat balanit, reaktif artrit karakteristik mukokutanöz lezyonlarının en yaygın olanıdır ve erkeklerin %50’sinde görülür. Küçük, ağrısız, eritematöz papüller ve püstüller birleşerek glans penis üzerinde ve üretral meatusun çevresinde sınırları iyi belli, serpiginoz aşındırıcı veya kabuklu plaklar oluşturur. Kadınlarda, sınırları iyi çizilmiş eritemli plaklarla benzer ülseratif vulvit lezyonları gelişir.

Reaktif artrit gelişiminden 1-2 ay sonra, hastaların yaklaşık %10’unda, avuç içleri ve özellikle ayak tabanlarında, genital bölgenin küçük eritematöz papül, vezikül ve püstüllerine benzer lezyonlar gelişebilir. Keratoderma blennorrhagica olarak adlandırılan bu lezyonlar, zamanla,

belirgin şekilde hiperkeratotik hale gelebilmektedir. Birleşebilirler ve tüm plantar yüzeyi kaplayabilirler.

Eritema nodozum görülebilir.

• Psöriatik artrit

Klasik psöriazis lezyonu, eritemli bir zemin üzerinde sedef renkli döküntülerdir. Vücudun her yerinde görülebilmekle birlikte diz, dirsek, saçlı deri, kulak arkası ve lumbosakral alan özellikle muayene edilmesi gereken yerlerdir. Cilt tutulumlarının yanı sıra onikolizis ve pitting gibi tırnak tutulumları da görülebilmektedir (Resim 6).



Resim 6. Solda dirsekte psöriatik plak, ortada sol el 3. parmakta daktilit, psöriatik plaklar, sağda psöriasisin tırnak tutulumu.

• Romatoid artrit

Romatoid nodüller RA'nın en sık görülen deri bulgularıdır. Seropozitif hastalarda daha sık görülürler ve daha yüksek romatoid faktör titreleri ile bir şekilde ilişkilidir, daha şiddetli artrit ve artan vaskülit riski vardır. Nodüller genellikle derin, sert ve ağrısızdır. Dirsekler gibi baskı ve travma alanları üzerinde, parmaklar, dizler, topuklarda görülebilir (Resim 7).

RA'da görülebilen bir diğer kutanöz lezyon tipi romatoid vaskülitir. Seropozitif ve romatoid nodülleri olan hastalarda daha sık görülür. Herhangi bir boyuttaki damarlar etkilenebilir. Deride vaskülit, purpurik papüller ve maküller, nodüller, ülserasyonlar veya enfarktler olarak görülebilir. Romatoid vaskülit insidansı RA için daha erken tedavi ve daha etkili tedaviler ile azalmaktadır, ancak mortalite oranı hala yüksektir.



Resim 7. Dirsekte romatoid nodül.

• Jüvenil romatoid artrit/Still hastalığı

Ateşin eşlik ettiği zamanlarda, gövde ve üst ekstremitelerde, kaşıntısız, geçici, somon rengi, maküler veya makülopapüler cilt döküntüleri görülebilir.

• Behçet hastalığı

Oral aft, genital aft, eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar ve paterji testi pozitifliği Behçet hastalığının cilt bulgularındandır.

– **Oral aftlar;** en sık olarak bukkal mukoza ve dilin lateral ve ventral yüzeylerinde görülür. Birden çok sayıda ve geniş yayımlı olabilen bu lezyonlar çoğunlukla ağrılı papül şeklinde başlar ve hızlıca ülser olur. Oval veya yuvarlak şekildedir. Lezyonlar net sınırlara sahiptir, ülser tabanında sarı-beyaz nekrotik psödomembran bulunmaktadır ve etrafı eritematöz halo ile çevrili olabilmektedir. Bir cm.den küçük aftlara minör ülserler denir ve 7-10 gün içinde skar bırakmaksızın iyileşirler, 1 cm'den büyükler ise majör ülserdir çoğunlukla skar bırakarak iyileşir. Herpetiform aftlar ise birden çok sayıda ülserin birleşmesiyle oluşur (Resim 8).

– **Genital aftlar;** hastaların %50-85'inde görülmektedir. Erkeklerde en sık skrotum ve inguinal bölgede görülür. Penis lezyonları oldukça nadirdir ve reaktif artrit aksine uretrit görülmez. Kadınlarda ise vulva ve femoral-inguinal bölge lezyonları sıktır. Nadir olarak vajinal ve servikal bölgede de ülser görülebilir. Papül veya püstül şeklinde başlayabildiği gibi direkt nekroze ülser olarak da ortaya çıkabilir. Sıklıkla skar bırakarak iyileşirler (Resim 8).

– **Eritema nodozum;** sıklıkla alt ekstremitelerde pretibiyal bölgede, simetrik olarak görülen 1-5 cm çapında ağrılı, sert, eritemli lezyonlarla karakterize nodüllerdir.

– **Paterji fenomeni;** Behçet hastalığında görülen inflamasyonun temel özelliğinden biri, minör travma sonrası görülen ve spesifik olmayan doku hiperreaktivitesi ve aşırı duyarlılık cevabıdır. İntradermal iğneye cevaben gelişen eritem, papül ve püstül olarak tarif edilmiştir ve Behçet hastalığı tanısında kullanılan dört minör kriterden birisidir.

– **Vaskülitik bulgular;** palpabl purpuralar, subungual infarktlar, piyoderma gangrenozum benzeri ülserasyonlar veya eritema multiforme benzeri lezyonlar şeklinde kendini gösterebilir (Resim 9).



Resim 8. Solda ve ortada oral aftlar, sağda genital aft.



Resim 9. Staz ülserleri.

- **Ailevi Akdeniz ateşi**

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)'nin en karakteristik deri lezyonu Erizipel Benzeri Eritemdir. Erizipel Benzeri Eritem pek çok otör tarafından patognomonik kabul edilir. Genellikle diz altında bacağın ön yüzünde veya ayak sırtında tek taraflı veya simetrik ortaya çıkarlar. Keskin sınırlı, eritematöz, sıcak, 10-15 cm çaplı şiş alanlardır.

- **Relapsing polikondrit**

Relapsing polikondrit (RP) hastalarının %90'ında auriküler bulgular görülür. Klinik olarak kulak memesinin korunduğu, kulak kepçesinde şişlik ve eritem tespit edilir. Dış kulak tutulumuna 'karnabahar kulağı' adı verilir. Nazal kıkırdak tutulumu sonucu semer burun deformitesi görülebilir (Resim 10).



Resim 10. Relapsing polikondrite bağlı kulak şiş ve eritemli.

- **Granülomatöz mastit**

Granülomatöz mastit; memenin etiyojisi çok iyi bilinmeyen, nadir inflamatuvar hastalığı olarak bilinse de artık poliklinik pratiğimizde daha sık karşımıza çıkmaktadır. Özellikle doğum yapmış, doğurganlık çağındaki kadınlarda görülmektedir. En sık rastlanan fizik muayene bulgusu memede kitledir. Kızarıklık, sıcaklık artışı, hassasiyet akut inflamasyonda görülebilir. Süreç kronikleşince meme cildinde fistül, apse, ülserasyon, meme başı çekilmesi, meme başı akıntısı gibi meme malignitelerini düşündürülen bulgular da olabilmektedir (Resim 11).



Resim 11. Granülomatöz mastit olgusu.

SONUÇ

Romatoloji pratiğinde döküntülü hastaya yaklaşımı bilmek önemlidir. Döküntü ve her türlü cilt bulgusu pek çok hastalık için tanı koydurucu olabilir. Deri bulguları hastalık tanısında yol göstermenin yanı sıra tedavi komplikasyonu olarak da karşımıza çıkabilir. Sık kullandığımız steroidler dahil pek çok ilaç deri bulguları ile ilişkili olabilir. Deri bulgularını yorumlamak, hastalığın ya da tedavinin bir yan etkisi olarak oluşup oluşmadığını değerlendirmek sonraki tedavi seçenekleri ve takip için önem teşkil eder.

KAYNAKLAR

1. Böhm M, Luger TA. The Skin in Rheumatic Diseases. In: Hochberg MC, Gravallesse EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 7th ed. Elsevier; 2018:268-77.
2. Eular Online Course on Rheumatic Disease. Module 29a. Skin and auto-immune rheumatic disease. https://www.eular.org/edu_online_course.cfm?showArchive=1.
3. Fernandez AP. Connective Tissue Disease: Current Concepts. *Dermatol Clin*. 2019;37(1):37-48. doi: 10.1016/j.det.2018.07.006.
4. Fiorentino DF, Werth VP. Skin and Rheumatic Diseases. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, eds. Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:678-701.
5. Goulabchand R, Hafidi A, Van de Perre P, et al. Mastitis in Autoimmune Diseases: Review of the Literature, Diagnostic Pathway, and Pathophysiological Key Players. *J Clin Med*. 2020;9(4):958. doi: 10.3390/jcm9040958.
6. Kaysı A. Deri ve Tırnaklar. İç: Kaysı A, ed. İç Hastalıkları (Semiyoji). 4. baskı. İstanbul: Alfa Yayınları; 2007:39-52.
7. Kısacık B. Romatizmal hastalıklarda deri bulguları. İç: Kısacık B, Bes C, Koca SS, eds. Klinik Romatoloji. 1. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınları; 2021:78-81.
8. Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(2):243-255. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05872-8.
9. Maciążek-Chyra B, Szmyrka M, Skoczyńska M, Sokolik R, Lasocka J, Wiland P. Relapsing polychondritis- analysis of symptoms and criteria. *Reumatologia*. 2019;57(1):8-18. doi: 10.5114/reum.2019.83234.

10. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol.* Jul-Aug 2018;36(4):459-74. doi:10.1016/j.clindermatol.2018.04.004.
11. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol.* Jul-Aug 2017;92(4):452-64. doi:10.1590/abd1806-4841.20177359.
12. Weinstein E. Arthritis Associated with Psoriasis and Other Skin Disease. In: West S, ed. *Rheumatology Secrets.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier. 2019:308-14.