



# İlaç ve Tedavi Kongresi 2016

25 – 29 Mayıs 2016

Susesi Hotel, Antalya



**KONGRE KİTABI**

[www.ilacvetedavidernegi.org](http://www.ilacvetedavidernegi.org)

# İÇİNDEKİLER

<b>BİLİMSEL DANIŞMA KURULU</b>	<b>5</b>
<b>KONUŞMA METİNLERİ</b>	<b>7</b>
PREDİYABETİ TEDAVİ EDELİM Mİ? EMRE BOZKIRLI	9
UZUN ETKİLİ GLP-1 ANALOGLARI M. EDA ERTÖRER	13
RİSKLİ HASTALARDA DİYABET TEDAVİSİ: YAŞLI HAKAN YAVUZER	16
BİR OLGU İLE DİYABETTE TEDAVİ MEHMET SERDAR YILDIZ	19
SARKOPENİ TEDAVİSİ, YÜKSEK PROTEİNLİ ÜRÜN SEÇİMİ ALPER DÖVENTAŞ	21
BİR OLGU İLE MALNUTRİYONDA ÜRÜN SEÇİMİ İBRAHİM KUTLUER	23
BİR OLGU SUNUMU İLE PARKİNSON HASTALARINDA BESLENME DİDEM GÖKKURT	24
NÖROPATİK AĞRI İLAÇLARI AYNUR METİN TERZİBAŞIOĞLU	25
AĞRI KESİCİLERE GENEL BAKIŞ NİLAY ŞAHİN	28
OSTEOARİTTE İLAÇ SEÇİMİ SERAP YAVUZER	32
ERİŞKİN AŞILAMA- İNFLUENZA BOĞMACA LALE ÖZİŞİK	38
VİTAMİNLER KİME NE ZAMAN NE KADAR? LALE ÖZİŞİK	44
ANTİKOAGÜLAN İLAÇ SEÇİMİ UĞUR KOCABAŞ	47
NÖROPATİK AĞRI VE TEDAVİSİ PINAR ULUBAŞOĞLU	49
REFLÜ TEDAVİSİNDE İLAÇLAR: ETKİNLİK-GÜVENLİK ZEYNEL MÜNGAN	52
AĞRI KESİCİLER NURSEL ÇALIK BAŞARAN	57
ANTİMUSKARİNİK İLAÇLAR VE İLAÇ SEÇİMİ METE KİLCİLER	60
ANTIİPLEPTİK İLAÇ SEÇİMİ HAKAN EKMEKÇİ	66
AĞRI TEDAVİSİNDE ALTERNATİF VE TAMAMLAYICI TEDAVİ NURSEL ÇALIK BAŞARAN	73
OMEGA 3, COENZİM Q10, HİNDİSTAN CEVİZİ YAĞI, RESVERATROL MAHİR CENGİZ	75
ANTİPSİKOTİKLERDE AKILCI İLAÇ KULLANIMI ÖZDEN ARISOY	83
BRONŞİYAL ASTİM-ATAK TEDAVİSİ (ASTİM KRİZİ TEDAVİSİ) CENGİZ BURNİK	84
BİR OLGU İLE AKUT AĞRIDA ORTOPEDİST BAKIŞ AÇISI MURAT MUŞTU	88
RİSKLİ GEBELİKTE DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİN (DMH) KULLANIMI DENİZ CEMGİL ARIKAN	90
GEBELİKDE BEL ÇEVRESİ ÖLÇÜMÜ GEBELİĞİN İLERİKİ DÖNEMLERİNDE GLUKOZ İNTORANSİNİ PREDİKDE EDERMİ ? HASAN ULUBAŞOĞLU	93
PARKİNSON HASTALIĞINDA KOMBİNASYON TEDAVİSİ FATMA GENÇ	96

# İÇİNDEKİLER

ANTI-GAD İLİŞKİLİ OTOİMMÜN SEREBELLAR SENDROM VE IVIG TEDAVİSİ BURCU DOĞAN	98
PİOGLİTAZON KİME VERELİM, NELERE DİKKAT EDELİM? FERDA SEVİMLİ BURNİK	99
<b>SÖZEL BİLDİRİLER</b>	<b>105</b>
<b>POSTER BİLDİRİLER</b>	<b>113</b>
<b>DİZİN</b>	<b>124</b>



# BİLİMSEL DANIŞMA KURULU

Adnan Abacı  
Hüseyin Abalı  
Osman Abbasoğlu  
Ahmet Oğuz Ada  
Cenk Akbostancı  
Fehmi Akçiçek  
Ayşen Akıncı Tan  
Hale Akpınar  
Halil Aktaş  
Sedat Altın  
Bülent Altun  
Yüksel Altuntaş  
Mustafa Arıcı  
Enver Atalar  
Ayşegül Atmaca  
Selim Badur  
Mustafa Bakar  
Burcu Balam Yavuz  
Işın Baral Kulaksızoğlu  
Rifat Bayraktar  
Yeşim Beckmann  
Habib Bilen  
Cenk Yücel Bilen  
Başar Bilgiç  
Serhat Bor  
Raif Çakmur  
Ali Çayköylü  
İsmail Çelik  
Mesut Çetin  
Alp Çetin  
Çağlar Çuhadaroğlu  
Reşat Dabak  
Gökhan Demir  
Oğuzhan Deyneli  
Pınar Dilci Erbay  
Mutlu Doğanay  
Okan Doğu  
Tevfik Ecdar  
Akif Emre Eker  
Murat Emre  
Yunus Erdem

Ali Ergen  
Gökhan Erkol  
Mustafa Erman  
Fatih Sinan Ertaş  
İhsan Ertenli  
Aynur Gökkaya  
Sadi Güleç  
Serdar Güler  
Sevim Güllü  
Esen Gürsel  
Nilgün Güvener Demirağ  
Vedat Hamuryudan  
Haşmet Hanağası  
Derya Hopancı Bıçaklı  
Ümit Işıldak  
Adil İnan  
Giray Kabakçı  
Tuba Kahveci  
Cem Kalaycı  
Fuat Kalyoncu  
Vildan Kandemir  
Yaşar Karaaslan  
Burçak Karaca  
Ömer Karadağ  
Tarkan Karakan  
Gül Karakaya  
Kubilay Karşıdağ  
Taylan Kav  
Akın Kaya  
Semra Kaymak  
Ayşegül Ketenci  
Saadettin Kılıçkap  
Sadık Kılıçturgay  
Banu Kınay  
Sedat Kiraz  
Merih Kutlu  
İbrahim Kutluer  
İsmet Melek  
Ali Mert  
Zeynel Mungan  
Aytekin Oğuz

Ahmet Mesut Onat  
Başak Oyan Uluç  
Zeki Öngen  
Demet Özbabalık  
Gamze Özçürümez  
Necla Özer  
Şefernur Öztürk  
Murat Pala  
Meram Can Saka  
Mehmet Sargın  
Yaprak Seçil  
Rüştü Serter  
İbrahim Şahin  
Mahmut Şahin  
Uğraş Şahin  
Eylem Şahin Cankurtaran  
Levent Şahiner  
Esin Şener  
Hadiye Şirin  
Yusuf Tamam  
Ersin Tan  
Nil Tekin  
Ahmet Temizhan  
Ender Terzioğlu  
Lale Tokgözoğlu  
Barış Topcular  
Şansın Tüzün  
Kayıhan Uluç  
Mehmet Uyar  
Kubilay Ükinç  
Sıddık Ülgen  
Serhat Ünal  
Ülker Vural  
Bünyamin Yavuz  
İlhan Yetkin  
Hülya Yıkılkan  
Bülent Okan Yıldız  
Rahmi Yılmaz  
Murat Yılmaz  
Özge Yılmaz Küsbeci  
Arzu Yorgancıoğlu



# KONUŞMA METİNLERİ







# PREDİYABETİ TEDAVİ EDELİM Mİ?

EMRE BOZKIRLI

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ. ADANA ARAŞTIRMA UYGULAMA HASTANESİ

**B**ozulmuş glukoz toleransı (BGT), ilk defa 1979 yılında normal glukoz toleransı durumundan aşırı tip 2 Diabetes Mellitus (DM)'a geçiş için bir ara dönem olarak tanımlanmıştır. İlerleyen dönemde "American Diabetes Association" (ADA) 1997 yılında bozulmuş açlık glukozu (BAG) kavramını ortaya koymuştur. Günümüzde prediyabet dediğimiz zaman BAG ve BGT anlaşılmakta olup, her iki durum da yıllık yaklaşık ortalama % 5-10 diyabete dönüşüm oranları ile diyabet gelişimi yönünden yüksek riskli tablolardır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) BAG durumunu açlık plazma glukozunun 110-125 mg/dL olması olarak tanımlarken, ADA normal açlık plazma glukozu sınır değerini daha düşük olarak kabul etmektedir (100-125 mg/dL). Diğer yandan her iki kurumun da BGT tanımı aynı olup, 75 gramlık oral glukoz yüklemesinden sonra ikinci saat plazma glukoz değerinin 140-200 mg/dL arasında olması olarak belirtilmiştir. Çalışmalar hangi kriterler kullanılırsa kullanılsın dünya genelinde prediyabetik durumların görülme sıklığının giderek arttığını göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) 2009-2012 yılları arası yapılan taramalar, 20 yaşından büyük erişkinlerin % 37'sinde ve 65 yaşından büyük kişilerin % 51'inde prediyabet olduğunu göstermiştir. Ülkemizde yapılan TURDEP-I ve TURDEP-II çalışmaları da ülkemizde de prediyabet ve diyabetin giderek arttığını göstermektedir. TURDEP-II çalışması Türkiye'de erişkin yaş gruplarında BAG görülme sıklığını %14.7, BGT görülme sıklığını %7.9 ve kombine bozukluk (BAG+BGT) görülme sıklığını % 8.2 olarak bildirmiştir. Bu yöntemlerin dışında ADA, HbA1c = %5.7 - % 6.4 düzeylerinin diyabet gelişim riskini gösterme yönünden kullanılabileceğini önermektedir. Ancak HbA1c ölçüm standardizasyon problemleri ve bu sınır değerler ile yapılmış yeterli çalışma sonuç verisi bulunmaması ne-

deniyle halen rutinde prediyabetin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmamaktadır. TURDEP-II çalışmasında HbA1c kriterleri kullanıldığında erişkin yaş grubunda erkeklerde % 23.3, kadınlarda % 28.3 ve genel olarak %26.4 prediyabet varlığı saptanmıştır.

Toplumda oldukça sık rastlanıldığı görülen prediyabetik durumların tedavi gerekliliğini değerlendirebilmek için prediyabetle ilişkili sağlık problemlerinin gözden geçirilmesi uygun olur. Prediyabet varlığı ile oluşan en büyük risk Tip 2 DM'ye dönüşüm riski olarak gözükmektedir. Bu riskin farklı çalışmalarda toplum karakteristikleri ve prediyabeti tanımlama için kullanılan kriterlerin değişimine bağlı olarak büyük değişkenlikler gösterebileceği izlenmiştir. 2007 yılında yayınlanan bir meta-analizde yıllık diyabete dönüşüm oranları; izole BAG için % 6-9, izole BGT için % 4-6 ve kombine bozukluk (BAG+BGT) için %15-19 olarak saptanmıştır. Bu meta-analizden sonra yapılan büyük çalışmalarda da prediyabetten diyabete benzer yıllık dönüşüm oranları bildirilmiştir. A.B.D.'de yapılan "Multi ethnic study of atherosclerosis" çalışmasında BAG grubunda yıllık diyabete dönüşüm oranı % 4'ün hafif üzerinde bulunmuştur. "Toranomon hospital health management center study" çalışmasında yıllık diyabete dönüşüm oranları BAG grubu için %9 ve HbA1c %5.7-6.4 olan grupta % 7 olarak saptanmıştır. Ancak prediyabet konusunda uzmanların ortak görüş toplantılarında genel olarak ortaya çıkan sonuçta; yaş, cinsiyet, etnik köken, açlık glukoz, sistolik kan basıncı, HDL kolesterol düzeyleri, vücut kitle indeksi (VKİ) ve ebeveyn/kardeşlerde DM öyküsünün kullanılarak hesaplandığı risk skorlamasının diyabet gelişim riskini tahmin etme yönünden BAG veya BGT varlığına göre çok daha iyi prediktif değere sahip olduğu kanaatine varılmıştır.

Bazı çalışmalarda prediyabet ve artmış kronik böbrek hastalığı riski arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışmalarda erken nefropati gelişim mekanizması hakkında net bilgiler sağlanamamıştır. Bu ilişkinin diyabet görülme sıklığındaki artışa mı, hiperglisemi ve nefropati ile ilişkili diğer faktörlerin görülme sıklığındaki artışa mı, yoksa prediyabetin kendisine ait bir durum mu olduğu tam olarak açıklanamamıştır.

Yapılan bir çok çalışmada prediyabetin azalmış kalp hızı değişkenliği ile karakterize otonom kardiyak aktivite disfonksiyonu, kalbin parasempatik kontrolünde azalma ve erkeklerde artmış erektil disfonksiyon görülme sıklığı ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Çalışmalar BGT olan olgularda nöral hasarın gösterilmesi yönünden yapılan non-invaziv testlerde sağlıklı kişilere göre çok daha sık oranlarda otonom reflekslerde bozulma, hipo- hiperestezi ve sıcağa teması hissetme eşliğinde bozulmaya rastlanılmıştır. Ayrıca son zamanlarda BGT olan hastalarda giderek artan sıklıklarda idyopatik polinöropati, ağırlı sensoriyal nöropati ve küçük lif nöropatisi görüldüğüne dair artan kanıtlar mevcuttur. Bütün bu bulgular ağrı, ısı duyularını taşıyan ve otonom fonksiyonları düzenleyen myelinize olmayan küçük sinir liflerinin diyabet gelişmeden önce prediyabet aşamasında tutulduğunu düşündürmektedir.

“Diabetes Prevention Program” (DPP) çalışmasında katılımcı olan prediyabetik hastaların yaklaşık % 8’inde diyabetik retinopati varlığı kanıtları izlenmiştir. Büyük çalışmaların genel olarak incelenmesinde prediyabetik hastaların pankreas beta hücre fonksiyonlarının yaklaşık üçte ikisini kaybettikleri, HbA1c düzeylerinin yaklaşık % 6 civarında olduğu ve bu esnada hastaların en az % 10’unda diyabetik retinopati bulguları ve benzer oranlarda periferik nöropati bulgularına rastlanıldığı gözlenmiştir.

Bütün bu bulguların haricinde prediyabet varlığı birçok çalışmada artmış makrovasküler hastalık gelişim riski ile de ilişkilendirilmiştir. Fakat diğer bulgulara benzer şekilde bu ilişkinin prediyabetin kendisiyle mi yoksa diyabet gelişimi ile mi ilişkili olduğu tam olarak bilinmemektedir. Cross-sectional büyük çalışmaların hepsinde prediyabeti olan olgularda artmış koroner arter hastalığı prevalansı gözlenmiştir. Ancak çalışmalarda izlenen bu ilişkinin kardiyovasküler hastalıklar ve prediyabet için ortak olan risk faktörleri tarafından etkileniyor olabileceği söylenmektedir. Sonuç olarak prediyabetin

diyabet gelişim riski, retinopati, nöropati, nefropati ve makrovasküler hastalık gelişim riski ile yakın ilişkisi bilinmekle birlikte buna neden olan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Prediyabet ilişkili söz edilen durumlar ciddi morbidite ve mortalite sebepleri oldukları için prediyabet hastalarının tedavisinin uygun yönetimi gerekmektedir. Çalışmalar uygun tedavi modaliteleri ile diyabete progresyonun yavaşlatılabileceğini ve kısmen önlenebileceğini gösterirken, bu durumun uzun dönemde mikro ve makrovasküler komplikasyonlar üzerine etkileri halen tartışma konusudur.

Prediyabetik olgularda tedavi alternatifleri değerlendirildiğinde tedavinin köşe taşının hayat tarzı değişiklikleri olduğu görülür. Tüm prediyabetik hastalara önerilmeli ve uygulanması teşvik edilmelidir. En büyük iki diyabet önleme çalışmaları olan Amerikan DPP ve Finlandiya “Diabetes Prevention Study” (DPS) çalışmalarının her ikisinde de yaşam tarzı değişikliklerinin olumlu etkileri gösterilmiştir. Üç yıllık takip sonrasında DPP çalışmasında kilo vermeyi sağlayacak şekilde yapılan diyet ve fiziksel aktivite değişikliklerinin % 58 risk azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada risk azalmasının en büyük belirleyicisinin kilodaki azalma olduğu saptanmıştır. Çalışmada vücut ağırlığındaki her bir kilogram azalmanın ileride diyabet gelişme riskinde %16 ‘lık bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur. Bu büyük çalışmalardan elde edilen sonuçlar dahilinde prediyabetik hastalara genel olarak; 1) % 5’den fazla kilo kaybı, 2) total kalori alımının %30’dan azının yağlardan sağlanması, 3) doymuş yağ alımının toplam enerji alımının %10’undan az olması, 4) lifli gıda tüketiminin her 1000 kcal için 15 gram veya daha fazla düzeyde olması ve 5) haftada 4 saat veya daha fazla düzenli egzersiz yapılması önerilmektedir.

Bu konvansiyonel önerilerin haricinde biguanidler, tiazolidinedionlar, alfa glukozifaz inhibitörleri, inkretin bazlı tedaviler gibi bazı antidiyabetik ilaçlar, obezite tedavisinde kullanılan ilaçlar ve bariyatrik cerrahi gibi farklı tedavi modaliteleri prediyabetin tedavisinde denenmiştir. Bütün bu ilaç seçenekleri içerisinde prediyabet tedavisinde en fazla kullanılan ve bilgi sahibi olduğumuz metformin tedavidir. Vücut kitle indeksinde anlamlı azalma ve lipid profili üzerine olumlu etkileri nedeniyle de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu konudaki büyük çalışmaların meta-analizinde BGT olan hastalarda metformin kullanımının yaklaşık olarak % 45 ‘lik risk azalmasına neden olduğu görülmekte-

# KONUŞMA METİNLERİ

dir. Her ne kadar DPP çalışmasında diyabetin önlenmesi açısından yaşam tarzı değişiklikleri metformine kıyasla daha üstün bulunmasına rağmen Hindistan DPP çalışmasında yaşam tarzı değişikliği kadar etkili olduğu görülmüştür. Bütün çalışmalarda metformin tedavisinin yüksek VKİ ve yüksek açlık plazma glukozu olan bireylerde daha faydalı olduğu izlenmiştir. Bu nedenle metformin farmakoterapisi özellikle bu hasta gruplarına önerilmektedir. Bazı araştırmacılar obez prediyabetik çocuklarda da metformin tedavisi etkilerini araştırmış, sonuçta yaşam tarzı değişikliklerine göre hafif üstünlük saptamışlardır. Ancak bu etkinin sadece kısa dönemde belirgin olduğu ve özellikle tedavinin altıncı ayında en yüksek etkinliğe ulaştığı ve 12 aylık tedavi süresi sonrasında etki farkı kalmadığı izlenmiştir.

Glitazonlar PPAR- $\gamma$  sentetik ligandları olup periferel dokulardan glukoz alınımı ve kullanımını artırırken, karaciğerde glukoneogenezi azaltarak insülin direncini azaltmaktadır. Randomize çift kör plasebo kontrolü "Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication Study" çalışmasında rosiglitazon grubunda 3 yıllık süreçte diyabet gelişim riskinde %60'lık bir azalma olduğu saptanmış, ancak hastalarda kontrol grubuna göre ortalama 2.2 kg kilo artışı, daha yüksek kalp yetmezliği insidansı (%0.5 vs %0.1) ve toplam kardiyovasküler olaylarda artış (%2.9 vs % 2.1) izlenmiştir. Pioglitazonun araştırıldığı ACTNOW çalışmasında da BGT olan olgularda pioglitazon kullanımının diyabet gelişim riskini %70'den fazla azalttığı gözlenmiştir. Bunun yanı sıra pioglitazon grubunda diyastolik kan basınçlarında anlamlı azalma, karotis intima-media kalınlıklarında azalma ve HDL kolesterolde anlamlı artış da izlenmiştir. Ancak bu olumlu etkilerinin yanında plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama 3 kg kilo artışı ve ödem izlenme sıklığında artış (%13 vs %6) da gözlenmiştir. Sonuç olarak glitazonların prediyabet tedavisinde olumlu etkileri olmakla birlikte, kilo alımı, karaciğer toksisitesi, artmış kardiyovasküler hastalık ve kalp yetmezliği riski, osteoporoz riski ve olası mesane kanseri riski gibi yan etkileri nedeniyle prediyabet tedavisinde kullanımları sınırlıdır.

Akarboz gibi alfa glukozidaz inhibitörleri karbonhidrat sindirim zamanını uzatarak glukoz absorpsiyon hızını azaltmakta ve kan şekeriindeki postprandial artışları dengelemektedir. STOP-NIDDM çalışmasında akarboz BGT olan olgularda 3.3 yıllık takipte diyabet gelişim riskini % 25 azaltmıştır. Ancak ilaç sıkça diare ve me-

teorizm gibi çeşitli gastrointestinal yakınmalara neden olabilmektedir. Bu nedenle aynı çalışmada ilaç kullanan grupta hastaların %31'i gastrointestinal yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. Aynı grubun diğer ilacı olan vogliboz ile Japonya'da yapılan bir çalışmada BGT olan hastalarda DM gelişim riskinde %40 azalma saptanırken, hastaların sadece %7'si yan etkiler nedeniyle ilaç kullanımını bırakmışlardır.

Glukagon like peptid-1 (GLP-1) analogları pankreas beta hücrelerinin glukoz insülin salgılanması yanıtını arttırmakta ve beta hücre fonksiyonlarının korunmasında rol oynamaktadırlar. Bunun yanında kilo vermeye yardımcı olmaları ve hipoglisemiye neden olmamaları nedeniyle prediyabet hastalarında kullanılabilir medikal ajanlar olarak gözükmektedir. Obez hastalarda liraglutid ile yapılan bir çalışmada BGT olan hastalarda (hastaların %31'i) liraglutid kullanımı sonrası tip 2 DM'ye progresyonda %84-96'lık bir azalma izlenmiştir. Bu çalışmada hastaların %61'inde % 5'lik, %19'unda %10'luk bir kilo kaybı gözlenmiştir. Bu veriler ışığında uzun etkili GLP-1 analoglarının (özellikle haftada bir kullanılan formların kullanım kolaylığı nedeniyle) BGT hastalarının tip 2 DM'ye progresyonunun önlenmesinde kullanımı düşünülebilir. Ancak bu ilaç grubunun da bulantı kusma gibi gastrointestinal yan etkiler ve olası pankreatit- pankreas ca gibi tam bilinmeyen yan etkileri nedeniyle bu endikasyonla kullanımı sınırlıdır.

Gastrointestinal lipaz inhibitörü, anti-obezite ilacı Orlistat da prediyabetin tedavisi için araştırılmıştır. Diyetle alınan yağların absorpsiyonunu yaklaşık olarak %30 civarında azaltmaktadır. Düşük enerjili diyet ve 1.5 yıllık Orlistat kullanımı BGT hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla kilo kaybı (6.7 vs 3.8 kg) ve diyabete dönüşüm riskinde azalma (%7.6 vs %3) ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde XENDOS çalışmasında 4 yıllık Orlistat tedavisi sonrasında diyabet gelişim riskinde %37'lik rölatif risk azalması raporlanmıştır.

Medikal ajanların kullanımı dışında bariyatrik cerrahi yöntemleri ile sağlanan kilo kaybı da diyabet gelişim riskinde ciddi azalma ile alakalıdır. Bu konuda yapılan en büyük ve uzun süreli çalışmalardan "Swedish Obese Subjects" (SOS) çalışmasında bariyatrik cerrahi ile kalıcı kilo kaybı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (2 yıllık takipte %23.4, 10 yıllık takipte %16.1 lik kilo kaybı). Ayrıca bu durum kontrollerle kıyaslandığında diyabet gelişim riskinde %75 'lik azalma ile ilişkilendirilmiştir.

# KONUŞMA METİNLERİ

İki ve 10 yıllık takiplerde DM gelişim riskinde izlenen bu azalmanın devam ettiği saptanmıştır.

Özetle; prediyabetin ilişkili olduğu komorbid durumlar nedeniyle medikal tedavisinin gerekli olabileceğini düşündüren kanıtlarda giderek bir artış olmaktadır. Uzun dönem güvenlik profilinin bilinmesi ve bahsedilen olumlu metabolik etkileri nedeniyle metformin bugün için prediyabet tedavisinde en mantıklı ajan olarak görülmektedir. Ancak bu ilacın da her prediyabetik hasta için değil de ADA'nın da önerdiği gibi DM gelişimi yönünden yüksek riskli hastalarda kullanımı uygun olacaktır. Bugün için hala farmakoterapinin sonlanım noktası tam olarak tanımlanmamıştır. Bu nedenle tedavi başlangıcı ve sonlandırılmasında tedavinin bireyselleştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

## Referanslar:

1. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013 Feb;28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
2. Bloomgarden ZT. American College of Endocrinology PreDiabetes Consensus Conference . *Diabetes Care* 2008; 31:2062-2069. [ PMID:18820229 DOI:10.2337/dc08-zb10]
3. Kanat M, DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Treatment of prediabetes. *World Journal of Diabetes.* 2015; 6(12): 1207-1222. DOI: 10.4239/wjd.v6.i12.1207.

# UZUN ETKİLİ GLP-1 ANALOGLARI

M. EDA ERTÖRER

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BD/  
ADANA

**T**ip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM) pankreas, karaciğer, adipoz doku, böbrek, beyin, gastrointestinal sistem gibi pek çok organın dahil olduğu çok faktörlü bir bozukluktur. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), Avrupa Diyabet Cemiyeti (EASD) gibi önemli otoriteler, diyabetik hasta yönetiminde kanıta dayalı ve hasta odaklı tedavi rejimlerinin seçilerek glisemik kontrol sağlanmasını önermektedir. Tüm çabalara rağmen, diyabetik olguların yalnızca yarısı hedef hbA1c değerlerine ulaşabilmektedir. Tedavi rejimlerinin karmaşıklığı, hasta uyumu ve ilaç toleransının zayıflığı, çoklu ilaç kullanmanın güçlükleri, bu duruma sebep olarak gösterilebilir.

Oral alınan glukozun, intravenöz verilen glukozdan daha fazla miktarda insülin salınımına neden olduğunun gözlenmesi, intestinal kaynaklı bazı faktörlerin pankreatik insülin salgısını uyardığı düşüncesine neden olmuştur ve bu durum; inkretin etki olarak adlandırılmıştır. Çalışmalar, inkretin etkiden sorumlu faktörler olarak Gastrik inhibitör polipeptit (GİP) ve Glukagon benzeri faktör-1 (GLP-1) 'i göstermektedir. Gastrik inhibitör polipeptit tüm barsak sisteminden, özellikle de duodenumda bulunan K hücrelerinden salgılanır ve GLP-1 salgısını güçlendirir. Inkretin etkiden esas sorumlu olan GLP-1'dir ve bu peptit, özellikle distal ileum ve kolonun L hücrelerinden gıda alımı sonrası salgılanır. Pankreas insülin salgısını artırarak, glukagon salınımını azaltarak, gıda alımını azaltarak, gastrik boşalmayı yavaşlatarak tokluk plazma glukoz düzeylerini kontrol eder. Birinci ve ikinci faz insülin salgısını artırır. İnsülin ve glukagon üzerine olan etkileri glukoz bağımlıdır. Metabolik ve ekstra metabolik etkileri nedeni ile GLP-1 son yıllarda popüler bir araştırma konusudur.

Normal glukoz toleransı olan bireylerde oral yüklemeye karşı verilen insülin yanıtının üçte ikisi inkretin etki

sayesinde. Ancak, bu oran tip 2 DM hastalarında %20'nin altındadır. Bu nedenle, inkretin yanıtı özellikle postprandiyal dönemde önemli gibi görünmekte ve bozulmuş GLP-1 yanıtı, tokluk hiperglisemisinden sorumlu izlenimi vermektedir.

Doğal GLP-1'in kısa ömürlü olması ve dolaşımdaki dipeptidil peptidaz enzimi (DPP-4) tarafından dakikalar içinde yıkılarak etkisiz hale getirilmesi nedeni ile enzimatik yıkıma dirençli GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) geliştirilmiştir. Bu ajanlar, günümüzde tip 2 DM tedavisinde hipoglisemi riskini artırmadan etkin bir şekilde kullanılmaktadır.

Kullanımda bulunan antidiyabetik ajanlarla karşılaştırılmalı çalışmalardan yüz akı ile geçebilmiş olan GLP-1 RA'ları, kısa ve uzun etkili olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bu ajanlar, yalnızca etki süreleri bakımından değil, aynı zamanda GLP-1 reseptör afinitesi bakımından da farklılık gösterirler. Hba1c ve ağırlık üzerine etkileri, tolerabiliteleri ve immünojenik özellikleri de farklıdır.

**KISA ETKİLİ GLP-1 AGONİSTLERİ:** Exenatide (2 kez/gün), Lixisenatide (1 kez/gün)

**UZUN ETKİLİ GLP-1 AGONİSTLERİ:** Exenatide-LAR (1 kez/hafta), Liraglutide (1 kez/gün), Albiglutide (1 kez/hafta), Dulaglutide (1 kez/hafta)

Gila canavarı denen canlının tükrüğünden salgılanan exendin-4 adlı molekülün benzeri olan, 39 aminoasitli Exenatid, kullanıma girmiş ilk GLP-1 analogudur. Sentetik bir peptittir ve insan GLP-1'i ile %53 oranında homoloji gösterir. Kısa etkilidir, yarı ömrü 60-90 dakikadır, günde iki kez; sabah ve akşam (2x10mcg) şeklinde uygulanır. Ocak 2016 itibarı ile en az 100 hasta içeren, en az 24 hafta takip süreli kısa etkili-Exenatid ile yapılmış

# KONUŞMA METİNLERİ

olan çalışmaların meta-analizinde, bu ajanın hbA1c düzeylerinde %0.79 ile %1.75 arasında bir iyileşmeye sebep olduğu bulunmuştur.

Haftada bir kez uygulanan Exenatid LAR 2mg, uzun etkili bir GLP-1 analogudur. Altı-yedi hafta civarında sabit plazma konsantrasyonuna ulaşır ve yemeklerden bağımsız olarak günün herhangi saatinde yapılabilir. Exenatid LAR 2mg ile Exenatid 2x10mcg'nin kafa kafaya karşılaştırıldığı 30 haftalık bir çalışmada, Exenatid LAR'ın hipoglisemi riskinde artış yaratmadan, vücut ağırlığında benzer düzeyde azalma ile daha iyi bir glisemik kontrole neden olduğu saptanmıştır. Kısa etkili exenatid ile izlenen anti-exenatid antikorumları, haftalık exenatid ile daha yüksek olarak izlenmiştir. Ancak, bu antikorumların büyük çoğunluğu yine de çok düşük titrelerde (<1/625) bulunmuştur.

Kısa ve uzun etkili GLP-1 RA özellikleri, benzerlikleri ve farklılıkları Tablo 1'de belirtilmiştir. Farklı karakterleri, hastaların ihtiyaçlarına göre tedavi şekillendirilmesine yardımcı olmaktadır.

Uzun etkili GLP-1 analogları ısrarlı aktiviteleri sebebiyle açlık glukozu üzerine daha etkilidir. Kısa etkili GLP-1 RA'ları ise, güçlü tokluk glukoz kontrolü ile prandiyal insülinlere alternatif olabilecek düzeyde potansiyel göstermektedirler. Toklukta glukoz kontrolünü, hipoglisemiye neden olmadan yapabilmeleri, prandiyal insülinlere göre önemli avantajlarıdır. Kısa etkili exenatidin bazal insülin tedavisine eklenmesi ile hipoglisemi riski azaldığı ve daha iyi ağırlık kontrolü sağlanabileceği düşünülmektedir.

Doğal GLP-1, gastrik boşalmayı yavaşlatır. Bu etki, glukozun emilim hızı ve oranını etkilediği için glisemik kontrol sağlanmasında inkretin etkiden bile güçlü olabilir. Kısa etkili GLP-1 RA'nın tokluk glisemisi üzerine olan olumlu etkilerinden, gastrik boşalmayı önemli ölçüde geciktirmeleri ve glukozun emilimini duodenuma taşımaları sorumlu tutulmaktadır. Muhtemelen aynı nedenlerle, bulantı ve kusma daha çok izlenir ve uzun etkili ajanlara göre daha inatçıdır, uzun sürer. Uzun etkili ajanları ise gastrik boşalma zamanı üzerine etkisizdir. Yapılan kafa kafaya çalışmalarda haftalık exenatid ve liraglutid, kısa etkili exenatidten daha az gastrointestinal yakınmaya sebep olmuştur. Albiglutid liraglutidten daha az, dulaglutid ise albuglutid ile benzer düzeyde olumsuz etki göstermiştir.

Tablo 1. Kısa ve uzun etkili GLP-1 RA özellikleri; benzerlikleri ve farklılıkları

	KISA ETKİLİ GLP-1 RA	UZUN ETKİLİ GLP-1 RA
Yarı Ömür	2-5 saat	12 saat-birkaç gün
Etkileri		
Açlık kan glukozu	Azalır	AZALIR
Tokluk hiperglisemisi	AZALIR	Azalır
Açlık insülin salgısı	Artar	ARTAR
Tokluk insülin salgısı	AZALIR	ARTAR
Glukagon salgısı	Azalır	Azalır
Gastrik boşalma zamanı	AZALIR	ETKİSİZ
Vücut kilo azalması	1-5 kg	2-5kg
Bulantı (%)	%20-50(Haftalar aylar içinde azalır)	%20-40 (4-8 hafta içinde azalır)
Kan basıncı	Azalır	Azalır
Kalp hızı	Nötr veya Artar (0-2 atım/dakika)	Artar (2-5 atım/dakika)

Liraglutid yarı ömrü bir gün olacak şekilde moleküler değişikliğe uğratılmış bir GLP-1 RA'dır. Subkutan enjeksiyondan 9-14 saat sonra maksimum konsantrasyona çıkar ve yarı-ömrü 13 saattir. Gıdalardan bağımsız olarak günde bir kez 0.6 ile 1.8mg'a ulaşan dozlarda yalnız başına ya da kombinasyon tedavisinde kullanıldığında hbA1c'de %0.6-1.6 civarı düzelmeye sebep olur. Tip 2 DM olgularında liraglutid (uzun etkili GLP-1 RA) ile lixisenatidin (kısa etkili GLP-1 RA) karşılaştırıldığı 28 günlük bir çalışma sonunda, liraglutidin tokluk insülin salgısını bazale göre artırdığı, lixisenatidin ise azalttığı bulunmuştur.

Yirmi altı haftalık LEAD-6 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) çalışmasında, mevcut tedaviye günde tek doz liraglutide (1.8mg/gün) veya günde iki kez exenatid (2x10mcg) eklenmiş ve olguların açlık glukozlarında ve hbA1c düzeylerinde liraglutid ile daha belirgin bir düzelmeye izlenmiştir. Liraglutid özellikle açlık glukozu üzerine, exenatid ise tokluk glukozu üzerine etkin bulunmuştur. Liraglutid ile doz bağımlı bir kilo kaybı sağlanmış ve vücut kütle indeksi 35 kg/m<sup>2</sup>'in üzerinde olan kişilerin bu açıdan en fazla fayda gördüğü izlenmiştir. Her iki tedavi ile yaklaşık aynı düzeyde (3 kg civarı) kilo kaybı sağlanmıştır. Tedavinin başlanması ile izlenen gastrointestinal semptomlar geçici ve doz ilintili olarak bulunmuştur ve beklendiği gibi liraglutid ile daha hafif seyretmiştir. Benzer şekilde, diğer

çalışmalarda, haftada bir kez yapılan exenatid ile kısa etkili exenatide göre daha az bulantı-kusma rapor edilmiştir.

Günümüz literatüründe GLP-1 RA'nın kardiyovasküler güvenlik verileri sınırlıdır. Exenatide günde 2 kez, exenatide haftada bir kez, albiglutide ve liraglutid ile yapılmış ve 12 haftanın üzerinde sürmüş, 20'sinde en az 1 majör kardiyovasküler olay tanımlanmış 36 çalışmanın meta-analizinde, GLP-1 RA kullanan olgularda majör kardiyovasküler olayların artmadığı sonucuna varılmıştır. Bu analizin zayıf yönü; GLP-1 RA alan 6490 olguya karşı, 3995 olgunun bu grup ajanı kullanmaması ve dahil edilen çalışmaların, görece kısa takip süreleridir. Plasebo veya diğer ajanlara göre, GLP-1 RA kardiyovasküler morbiditeyi artırmıyor gibi görünmekle beraber, bu konuda ileri dönük kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Kalp hızında artış uzun etkili ajanlarla daha sık görülür. Ancak, kardiyak aritmi veya kalp yetmezliği sorunu olan olgularda GLP-1 RA'nın kullanılmamasını tavsiye eden literatür verisi bulunmamaktadır.

Enjeksiyon yerinde reaksiyon uzun etkili ajanlarla daha sık izlenir.

Amerika ve Avrupa İlaç Otoriteleri, inkretin tedavilerin pankreas üzerine olan; artmış pankreatit riski, ekzokrin ve endokrin pankreasta büyüme, alfa hücre hiperplazisi gibi olası olumsuz etkileri ile ilgili net bir sonuca varamamıştır. Literatür bilgileri, belirgin kısıtlılıkları olan çalışmalara dayanmaktadır. Arada bir nedensel bir ilişkinin olduğunu söyleyebilmek elimizdeki verilerle mümkün değildir. Ancak, GLP-1 RA kullanan olguların özellikle pankreatit semptom ve bulguları bakımından dikkatle takip edilmesi önerilmektedir.

Uzun dönem GLP-1 RA maruziyetiyle, kemirgenlerde, olası bir GLP-1 reseptör aracılı mekanizma ile tiroid C-hücre hiperplazisi tanımlanmıştır. Ancak, Liraglutid'in önemli çalışması olan LEAD'de 2 yılın sonunda, deneklerin kalsitonin düzeylerinde tiroid C hücre hiperplazisini düşündürecek artış izlenmemiştir. Ancak, liraglutide, haftalık exenatid, albiglutid ve dulaglutid kullanımı ailesinde meduller tiroid karsinomu veya multiple endokrin neoplazi (MEN-2) öyküsü olan olgularda kontrendikedir.

Sonuç olarak; yapılmakta olan çalışmalar, GLP-1 RA'nın yarı ömürlerini ve enjeksiyon aralıklarını uzatmaya odaklanmış olsa da, farklı nitelikleri nedeni ile kısa ve uzun etkili formların endikasyonları farklı gibi durmaktadır. Kısa etkili GLP-1 RA, tokluk glukoz düzeyleri üzerine olan

güçlü etkileri nedeni ile bazal insülinlerle kombinasyonda, prandiyal insülinlere alternatif gibi durmaktadır. Öte yandan, uzun etkili GLP-1 RA'lar, güçlü açlık glukozu kontrolü, enjeksiyon gereksinimindeki elastikiyet ve daha az bulantı etkileri sebebi ile tercih edilebilir gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Standards of Medical Care in Diabetes—2016 Abridged for Primary Care Providers. Position Statement. American Diabetes Association, Ocak, 2016
2. Guo XH. The value of short- and long-acting glucagon-like peptide-1 agonists in the management of type 2 diabetes mellitus: experience with exenatide. *Current Medical Research & Opinion* 2016; 32: 61-76.
3. Uccellatore A, Genovese S, Dicembrini I, Mannucci E, Ceriello A. Comparison Review of Short-Acting and Long-Acting Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Diabetes Ther* (2015; 6:239-256.
4. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D ve ark. DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 4: 1240-50.
5. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Mery A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes metab* 2013; 15: 642-9.
6. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH ve ark. LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39-47.
7. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I ve ark. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res* 2011 doi:10.1155/2011/215764
8. Drab SR. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes: A Clinical Update of Safety and Efficacy. *Current Diabetes Reviews*, 2016; 12: 1-11.
9. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*, 2015, doi:10.1111/dom.12596/3

# RİSKLİ HASTALARDA DİYABET TEDAVİSİ: YAŞLI

HAKAN YAVUZER

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI AD, GERİATRİ BD

**D**ünyamız her geçen gün yaşlanmakta iken tüm dünyada doğum oranındaki düşüşle birlikte yaşam standartlarının iyileşmesine bağlı olarak insan ömrünün uzamasıyla yaşlı nüfusu da giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1970-2025 yılları arasındaki öngörülerine göre beklenen yaşlı insan oranı % 22,3 ile 624 milyon olarak belirlendiği; 2025 yılında yaklaşık 1,2 milyon insanın 60 yaş ve üzeri yaşta olacağı ve 2050 yılında ise 2 milyona ulaşacak olan yaşlı nüfusunun % 80'inin gelişmekte olan ülkelerde yaşayacağı ifade edilmektedir (14). Ülkemiz de yaşlanma sürecinin hızlı olduğu gelişmekte olan ülkeler arasındadır. Türkiye İstatistik Kurumunun verilerine göre 1955 nüfus sayımında yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı % 3,4 tespit edilirken 2014 yılında % 8'lere yükselmiş ve yaşlı nüfus içerisinde 80 yaş üzeri olanlar %21,2'yi oluşturmaktadır. Yaşlı nüfus oranının 2023 yılında %10,2, 2050 yılında %20,8 ve 2075 yılında ise %27,7 olacağı öngörülmektedir. Mevcut demografik eğilimlerin devam edeceği varsayımından hareketle yapılan hesaplamalar, 21. yüzyılın tüm dünyadaki beklentilere paralel olarak Türkiye'de de yaşlı yüzyılı olacağına işaret etmektedir.

Yaşlanma her organın fizyolojik rezerv kapasitesinin progressif azalması ile karakterizedir. Yaşla birçok organ ve sistemde fonksiyonel rezerv azalması ve yaşlılığa özel olmamakla birlikte yaşlanma için tipik olan ve "geriatrik sendromlar" (demans, depresyon, osteoporozla bağlı spontan kemik kırıkları vb) olarak adlandırılan kronik hastalık sıklığındaki artışla ilişkili olduğuna dair genel bir kabul mev-

cuttur. Yaşlı, homeostazisi devam ettirmek için fizyolojik rezervini kullanır veya tüketir. Böylece yeni bir stresle karşılaştığında kullanılabilir rezervi daha azdır. Yaşla birlikte sıklığı artan Diabetes Mellitus (DM) ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkların yaşlıda görülmesi varolan rezervlerin daha hızlı tüketilerek yaşlının kırılma haline gelmesine neden olmaktadır.

Diabetes Mellitus yaşlıların yaşam kalitesini ve süresini olumsuz etkileyen metabolik bir hastalıktır. Yaşla beraber insidans ve prevalansı giderek artmaktadır. ABD'de 65 yaş üzeri bireylerin yaklaşık %25'i diyabetiktir. Ülkemizde "The Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP)" verilerine göre bozulmuş glikoz tolerans prevalansı % 6,7 ve DM prevalansı ise %7,2'dir. 65 yaş üstü diyabetik hastalar, tüm diyabetiklerin hemen hemen % 40'ını oluşturur. Yaşlı diyabetikler hem akut hem de makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar açısından önemli riske sahiptir. Diyabetik yaşlılarda mortalite ve morbidite diyabetik olmayanlara göre daha fazladır.

DM tedavisinin hedefleri gençlerle benzer olmakla birlikte hipoglisemi ve polifarmasiye bağlı ilaç reaksiyonları, gençlere oranla daha endişe vericidir ve dikkatli olmak gerekir. Yaşlıda bazı hastalıklar atipik semptomlarla ortaya çıkabildiğinden bazı semptomlarda diyabetten şüphelenmek gerekir. Bu semptomlar konfüzyon ve halsizlikten, sık idrara çıkma gibi çok geniş yelpazede olabilir. Poliüri ve susama gibi diyabetin klasik semptomları yaşlıda çok belirgin olmayabilir. Çünkü böbrek glikoz



# KONUŞMA METİNLERİ

eşiği, yaşlanmayla artar ve susama mekanizması da yaşla bozulur. Pratikte hastaların bir kısmı, diyabetin geç evrelerinde ve atipik prezentasyonlarla başvurabilir. DM'ye bağlı ciddi klinik tablolar, önceden DM tanısı almamış hastalarda çeşitli hastalıklar şeklinde ortaya çıkabilir. Bu ağrılı bir omuzdan, daha ciddi bir durum olan akut koroner sendroma kadar değişkenlik gösterir. Yaşlıda DM, senelerce tanı almada sessiz bir şekilde gidebilir ya da ilk başvuru DM komplikasyonları (retinopati, nöropati, nefropati gibi) şeklinde olabilir. Dolayısıyla hiperglisemiye düşündürülen semptomlar olmadığı zaman bile her yaşlı, diyabet ve diyabet ilişkili risk faktörleri için değerlendirilmelidir. Kilo kaybı veya kronik enfeksiyona ait (özellikle genitoüriner, cilt veya ağız) bulgular şeklinde ortaya çıkabilir. Diyabetik yaşlılarda kognitif fonksiyonlarda azalma daha siktir ve glukoz kontrolü ile ilişkilidir. Yaşlılarda daha çok Tip II diyabet bulunur ve obezite yaşlılar için de önemli bir risk faktörüdür. Bir veya daha fazla risk faktörü olan bütün yaşlılarda DM araştırılmalıdır.

Açlık kan şekeri, diyabet tanısı koymada veya bozulmuş açlık glikozunu belirlemede kullanılabilir. Buna rağmen OGTT ile diyabet kriterlerini dolduran birçok yaşlı gözden kaçabilir. Amerikan Diyabet Cemiyeti, 45 yaşın üstündekilerin 3 yılda bir açlık kan şekeri ile taramasını önermektedir. Yüksek riskli hastalara (VKİ>25 kg/m<sup>2</sup>, aile hikâyesi, Gestasyonel DM anamnezi, hipertansiyon, hiperlipidemi, inaktivite ve bozulmuş açlık glikozu olanlar) yıllık takip ve OGTT önerilmektedir.

10 yılın üzerinde yaşam beklentisi olan uygun yaşlılarda HbA1c hedefi gençlerle benzerken (<% 7); 10 yıldan daha az yaşam beklentisi olan, kardiyovasküler riski yüksek ve kırılğan yaşlılarda hedef biraz yüksek olmalıdır (<% 8). Çok yaşlı hastalarda, kişiye özel olarak yaşam kalitesini korumak, hipoglisemi ve bunun sonucu olan komplikasyonlardan kaçınmak adına HbA1c hedefleri daha da yüksek tutulabilir.

Hipoglisemi riski yaşlılarda artmıştır. Düşme ve kırıklara yol açabilir; angina ve kardiyovas-

küler olayları tetikleyebilir. Nöroglikopenik semptomlar (konfüzyon, ajitasyon), adrenerjik semptomlara göre (terleme, çarpıntı, tremor) daha ön planda olduğu ve yaşlılarca nadiren bildirildikleri için, dikkatle aranmalıdır. Ciddi hipoglisemi geçici hemiparezi veya koma şeklinde ortaya çıkabilir. Özellikle insülin, sülfonilüre veya meglitinid ile tedavi edilenlerde, hipoglisemi semptomları gözden kaçırılmamalıdır. Bu nedenle yaşlıda tedavi ajanları bireyselleştirilmeli ve glisemik hedefler de yine kişiye özgü olarak belirlenmelidir.

Yaşam tarzı değişikliği, diyet ve fiziksel durumları uygunsa, orta dereceli fiziksel egzersiz yaşlılara önerilebilir. Metabolik hedeflere ulaşılmazsa OAD'ler tedaviye eklenir. Yaşlı hastalarda farmakolojik tedavide dikkat edilecek bazı noktalar vardır. Metformin özellikle fazla kilolu veya obez yaşlılarda tercih edilebilir. Ancak böbrek yetersizliği (GFR 30-60 ml/dk arası doz azaltımı yapılmalı; GFR 30 ml/dk'un altında ise verilmemelidir) ve kalp yetersizliğinde kullanılmamalıdır. Laktik asidoz riski nedeniyle 80 yaş üstünde kullanımı genelde önerilmez. En sık yan etkileri dispeptik yakınmalar ve ishal gibi gastrointestinal semptomlardır. Eğer doz düşük olarak başlanıp, kademeli olarak arttırılırsa bu yan etkiler en aza indirilebilir ve hastalar ilacı tolere edebilir. Eğer hedef glisemik düzeye ulaşılmazsa, insülin sekretagogu ile kombine edilebilir. Meglitinidlerin hipoglisemi riski sülfonilürelerden daha düşüktür ve postprandial hiperglisemide kullanılabilir.

Sülfonilüreler, hipoglisemi riski göz önünde tutularak verilmelidir. Özellikle gliburid ve glibenklamidin hipoglisemi riski yüksektir ve yaşlıda kullanılmamalıdır. Gliklazidin hipoglisemi riski çok düşüktür ve yaşlıda daha güvenli kullanılabilir. Alfa glukozidaz inhibitörleri, postprandial hiperglisemide kullanılabilir fakat bunların da gastrointestinal yan etkileri kullanımlarını sınırlar.

DPP-IV inhibitörleri, postprandial hiperglisemisi olan hastalar için uygun olabilir. Hipoglisemi riskleri düşüktür ve iyi tolere edilirler. GLP-1 agonistleri de düşük hipoglisemi ris-

ki olan ilaçlardır. Fakat bulantı, kilo kaybı ve pankreatit riski kırılğan yaşlılar için problem oluşturabilir. Ancak her iki grup ilaç için de henüz yeterli yaşlı verisi yoktur.

Tiyazolidinediyonlar, sıvı retansiyonuna neden olarak kalp yetersizliğine veya kalp yetersizliğinin kötüleşmesine neden olabilirler. Bu nedenle New York Heart Association'a göre III. ve IV. sınıf kalp yetersizliği olanlarda ve ileri evre KOAH hastalarında kullanılmamalı; daha hafif düzeylerde kalp yetersizliği veya riski olan hastalarda ise çok dikkatli ve düşük dozda verilmelidir. Yaşlıda osteoporoz riskini arttırmaları da kullanımlarını sınırlandırmaktadır.

İnsülin tedavisi, hipoglisemi riskinde genç hastalara oranla belirgin bir artışa yol açmadan uygulanabilir. Yine de hipoglisemi riski açısından dikkatli olmak gerekir. Uzun etkili insülinler günde bir kez, tek başına veya uygun oral antidiyabetik ilaçlarla beraber verilebilir. Yüksek dozlara çıkılması gerekiyorsa (>50 İÜ) günde tek doz yerine bazal insülin dozunun düşük tutularak bazal bolus tedaviye geçilmesi tercih edilmelidir.

Yoğun glisemik kontrol gerektiğinde ise, karışım insülinler günde iki ya da üç doz veya bazal-bolus uygulamalar kullanılabilir.

Özetle yaşlı hastalarda diyabet sessiz ve ya atipik semptomlarla ilerleyebilir. Bu nedenle yaşlıda diyabet taraması yılda en az bir kez de olsa yapılmalıdır. Diyabet tedavisi diyabetin cinsi, hastanın genel durumu, ek hastalıkları, yaşam beklentisi, yaşam tarzı, yeme alışkanlıkları, bilişsel durumu ve sosyo-ekonomik (kiminle yaşadığı, eğitim düzeyi gibi) durumu göz önüne alınarak hedef glisemik düzey belirlenerek yapılmalıdır. Ayrıca hasta ve bakım veren kişilerle işbirliği yapılmalı; hasta ve hastaya tedaviyi uygulayan kişi diyabet, tedavisi ve olası komplikasyonlar açısından sürekli eğitilmelidir. Gerektiğinde diyabet konusunda uzman hekim, hemşire ve diyetisyen desteğine başvurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. WHO. Active Ageing: A Policy Frame Work 2002.
2. Türkiye İstatistik Kurumu 2015 verileri, <http://www.tuik.gov.tr>
3. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35(12):2650-64.
4. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-6.
5. Ho PJ, Turtle JR. Establishing the Diagnosis. In: Sinclair AJ, Finucane P, eds. *Diabetes in Old Age*. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2001. p.25-39.
6. Bethel MA, Sloan FA, Belsky D, Feinglos MN. Longitudinal incidence and prevalence of adverse outcomes of diabetes mellitus in elderly patients. *Arch Intern Med* 2007;167(9):921-7.
7. Ligthelm RJ, Kaiser M, Vora J, Yale JF. Insulin use in elderly adults: risk of hypoglycemia and strategies for care. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(8):1564-70.
8. Gambert SR. Atypical presentation of diabetes mellitus in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1990; 6(4):721-9.
9. Parikh S, Munshi MN. Diagnosis and screening of diabetes mellitus in the elderly. In: Munshi MN, Lipsitz LA, eds. *Geriatric Diabetes*. New York; 2007. p.37-49.
10. Ruigómez A, García Rodríguez LA. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor. *Eur J Epidemiol* 1998;14(5):439-45.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29 Suppl 1:S43-8.
12. Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. *All Wales Research into Elderly (AWARE) Study*. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50(3):203-12.

# BİR OLGU İLE DİYABETTE TEDAVİ

## MEHMET SERDAR YILDIZ

KAĞITHANE DEVLET HASTANESİ

### VAKA

- 42 Y, Erkek Polis Memuru
- Kilo kaybı ve halsizlik
- Çok su içme , sık idrara çıkma ve ağız kuruluğu şikayeti var
- Bilinen hastalığı yok
- Babada DM
- FM'de BMI : 29 kg/m2, TA 160/100, Kilo : 95 kg

### Laboratuvar

- AKŞ: 280 mg/dl
- TKŞ: 330 mg/dl
- HbA1C: 11,0 % mg/dl
- TG: 321 mg/dl
- LDL= 180 mg/dl
- HDL: 21 mg/dl
- ALT : 76

### Glukotoksisite

- Diyabet eğitim hemşiresi tarafından insülin kullanımı ve yaşam tarzı değişikliği eğitimi verildi
- Diyetisyen tarafından diyabetik diyet ve egzersiz başlandı
- 0,6 iü/kg intensif analog insülin tedavisi (%50 glulisin , %50 glargin)
- Metformin 2x1 başlandı
- Ramipril 10 mg 1x1
- Rosuvastatin 10 mg 1x1

ÖĞÜNLER	1.GÜN	2.GÜN	3.GÜN
Sabah AKŞ	140	127	110
Sabah TKŞ	265	240	230
Öğlen TKŞ	240	232	220
Akşam TKŞ	208	200	194
Gece 22:00	160	155	152
Gece 03:00	130	124	105

### 3 gün sonra ;

- Bolus insülin dozları arttırıldı.

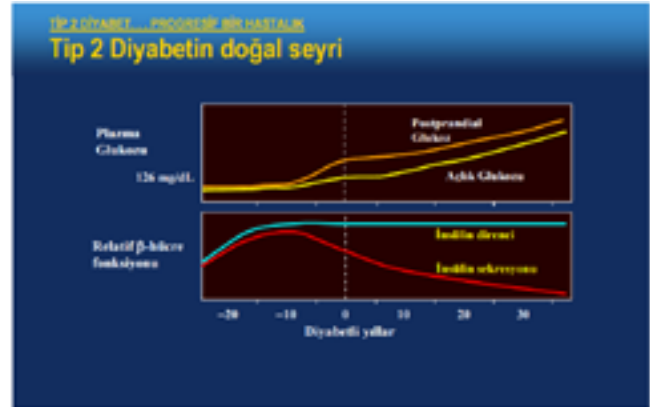
### 3 ay sonra ;

- HbA1C %8,1
- TG 154 mg/dl

### 6 ay sonra ;

- HbA1C %6,1
- Kilo : 85 kg
- Tansiyon regüle
- LDL : 120 mg/dl

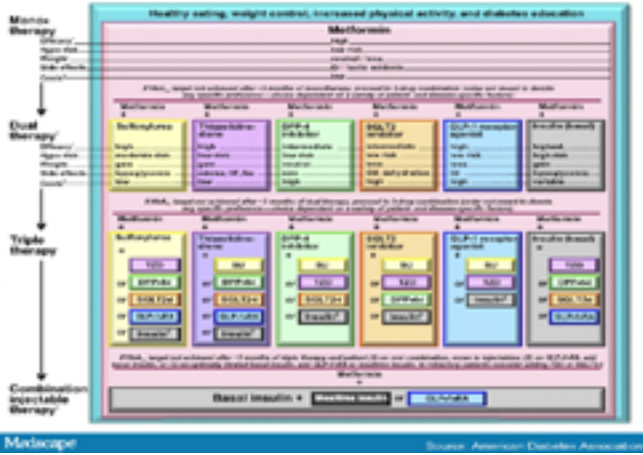
Tedaviye insülinler kesilerek Metformin + Nateglinid 3 X 1 , yaşam tarzı değişikliği ve diyet ile devam edildi.



1. Pearson J, Powers MA. Systematically Initiating Insulin . Diabetes Educator 2006 ; 32 (suppl) S 19-S28

# KONUŞMA METİNLERİ

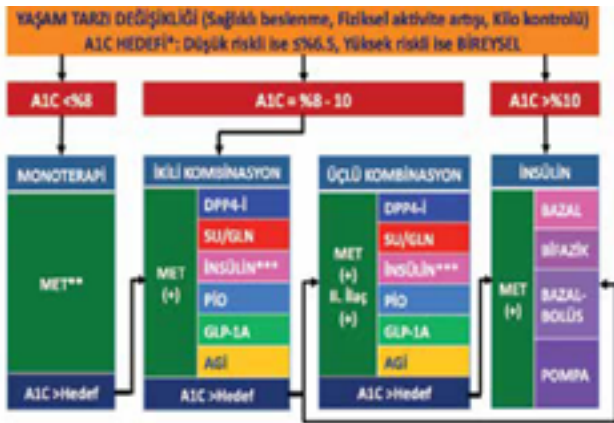
1. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussel: International Diabetes Federation 2005



## Glycemic Recommendations for Nonpregnant Adults with Diabetes

<b>A1C</b>	<b>&lt;7.0%*</b> ( <b>&lt;53 mmol/mol</b> )
<b>Preprandial capillary plasma glucose</b>	<b>80–130 mg/dL*</b> ( <b>4.4–7.2 mmol/L</b> )
<b>Peak postprandial capillary plasma glucose<sup>†</sup></b>	<b>&lt;180 mg/dL*</b> ( <b>&lt;10.0 mmol/L</b> )

\* Goals should be individualized.  
† Postprandial glucose measurements should be made 1–2 hours after the beginning of the meal.



TEM 2015 / Tip 2 DM Tedavi Klavuzu



# SARKOPENİ TEDAVİSİ, YÜKSEK PROTEİNLİ ÜRÜN SEÇİMİ

## ALPER DÖVENTAŞ

İ. Ü. CERRAHPAŞA TIP F.İÇ H. AD. GERİATRİ BD.

**S**arkopeni, primer olarak yaşlanmayla veya sekonder olarak malnütrisyonu yol açabilen sekonder sebepler sonucu ortaya çıkabilen bir geriatrik sendromdur. İnsan bedenindeki yağ dokusu 3. dekadın ortalarından yetmişli yaşlara dek artış gösterirken; sonrasında kas kütlesiyle birlikte azalır. 70 yaş civarında kilo erkeklerde yılda 400g, kadınlarda 250g kadar azalmaya başlar. Erkeklerde yaşsız kas kütlesindeki azalma 35 yaş civarında başlayıp, 7. dekatta belirginleşirken; kadınlarda bu durum menapozdan sonra hız kazanır. 25-80 yaş arasında yaşam şekli ve sağlıklılık durumuna göre değişebilmekle beraber, tüm kas kütlesinde %45 civarında bir azalma olabilir.

Yaş ilişkili kas kütlesiyle birlikte güç kaybı, kırılmalılık riskinde artmayı da beraberinde getirir. Bu nedenle 1997'de Rosenberg "sarkopeni" terimini geliştirmiştir. Yunanca iki kelime olan 'sarx (kas)' ve 'penia (kayıp)' kelimelerinden türetilmiştir; temel olarak yaş ilişkili belirgin kas kütlesi ve kas gücü kaybını ifade eder. 'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)'un sarkopeni tanı kriterlerine göre: "Düşük kas kütlesi ve düşük kas gücü (örneğin el sıkma gücü) veya düşük fiziksel performans (örneğin yürüme hızı) tespit edilenler" sarkopenik kabul edilmelidir. Buna göre biyoelektrik impedans analizi (BIA) ile belirlenen apendiküler yağsız kütle erkekler için  $\leq 7.23 \text{ kg/m}^2$ , kadınlar için  $\leq 5.67 \text{ kg/m}^2$ ; el dinamometresi ile belirlenen el sıkma gücü erkekler için  $< 30 \text{ kg}$ , kadınlar için  $< 20 \text{ kg}$ ; yürüme hızı ise  $> 0.8 \text{ m/sn}$  değerleri tanı için yeterlidir.

Sarkopeni prevalansı 70 yaş altı erkeklerin %14'ünde, 70-74 yaş arası erkeklerin %20'sinde, 75-80 yaş arası erkeklerin %27'sinde, 80 yaş üzeri yaş erkeklerin ise %53'ünde saptanmıştır. Bu oran aynı yaş gruplarında-

ki kadınlarda ise sırasıyla, %23, %33, %36 ve %43 olarak bulunmuştur. İleri yaşta sarkopeni varlığı obeziteye göre mortalite için daha güçlü bir prognostik faktördür. Yüksek risk taşıyan bireyleri belirlemek için yürüme hızı iyi bir tarama testidir ve  $> 0.8 \text{ m/sn}$  en uygun eşik değeri gibi görülmektedir.

Yaşlanma sürecinde, yaş ilişkili başta testosterone seviyesinde azalma ve insulin rezistansı gibi hormonal değişiklikler olmak üzere, mitokondriyal disfonksiyon, kronik düşük dereceli inflamasyon ve motor nöron kaybı sarkopeni patofizyolojisinde rol almaktadır. İleri yaşlarda düşük fiziksel aktivite, kalça kırığı, inme gibi akut ve kronik hastalık durumlarındaki immobilité, hastane yatışları, düşük enerji ve/veya protein alımı da kas kütlesi kaybını tetikleyebilir. Düşük D vitamini alımı da ek olarak kas gücünde azalmaya katkıda bulunur. Onkolojik, romatolojik, nefrolojik ve kardiyopulmoner kronik hastalıkların kaşeksisi de sarkopeni ile ilişkilidir.

Sarkopeniyi önleme ve tedavide temel prensip egzersiz ve sağlıklı beslenmedir. Egzersiz programları güç eğitimi ve dayanıklılık-kuvvet (endurans) eğitimlerinin deneyimli bir eğitici tarafından yönetilmelidir. Düzenli olarak haftada 2-3 kez, 45-60 dakika sürdürülmelidir.

Sağlıklı beslenmede, kişinin kalorik ihtiyaçları mutlaka karşılanmalıdır. Düşük protein alımı zaman içinde daha yüksek kas kütlesi kaybı ve daha hızlı fonksiyonel azalma ile ilişkilidir. Yaşlanma ile proteince anabolik direnç söz konusudur. Bu durumda yaşlıların gençlere göre daha yüksek protein gereksinimleri olduğu sonucunu doğurur. Sağlıklı yaşlı bireylerde 1.0-1.2 g/kg günlük protein alımı yeterlidir; eşlik eden hastalık durumlarına göre daha yüksek alım da gerekebilir (Sepsis, yanık gibi). Gün içinde dengeli protein alımının daha etkin olduğu gösterilmiştir. Lössin içeriği yüksek proteinlerin (peynir altı suyu

# KONUŞMA METİNLERİ

proteini-whey protein) kas kütlesi sentezine ek pozitif etkileri olduğu ve anlamlı fonksiyonel düzelmeye sebep olabileceği görünmektedir.

European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) derneği, kırık yaşlıda oral nütisyonel destek (OND) verilmesi, ciddi nörolojik disfajisi olanların enteral yolla beslenmesi (EB), ortopedik cerrahi girişim sonrası OND verilmesi, yüksek protein içerikli OND'in bası yaralarını geriletmesi, barsak fonksiyonlarının düzenlenmesinde lifli ürünlerin kullanılması, PEG takılmasının ardından 3 saat sonra EB'nin ve 4 haftadan uzun süreli TB yerine PEG takılarak EB başlanmasının A sınıfı kanıt düzeyinde önemini belirtirken; terminal evrede hastaya TB yapılmaması, depresyonda EB verilmesi, erken-orta evredeki demans hastasına OND veya TB uygulanıp, ileri evre demansta TB verilmemesi, bası yaralarında EB verilmesi, nütisyonel risk varlığında OND veya TB erken başlanması ve ciddi nörolojik disfajide erkenden EB başlanarak yutma egzersizi verilmesinin önemini B ve C sınıfı kanıt düzeyinde desteklemektedir.

Yaşlı bireylerde D vitamin düzeyi > 30 nmol/l olan yaşlılarda kas gücü üzerine minor bir pozitif etki gösterilmiş, ancak kas kütlesi üzerine bir etki görülmemiştir. Yine n-3 uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri ve balık yağı preparatlarının kas gücü ve fonksiyonel parametrelere pozitif etkisinin olduğu belirlenmiştir.

Umut vadeden çalışmaların başında miyostatin inhibitörleri (follistatin) gelmektedir. Testosteron, SERM'ler, Büyüme hormonu ve büyüme hormon sekretagogları, Ghrelin ve ghrelin analogları, IGF-1, Kas büyüme faktörü, Melanokortin-4 reseptör antagonisti, ActRNA- ve ActRNB-antagonistleri, Sitokin inhibitörleri, Proteoliz inhibitörleri, PPAR agonistleri ve AICAR (5-aminoimidazol-4-karboksamid-1-beta-4-ribofuranosid), sarkopeninin farmakolojik tedavisi için düşünülen, ancak kanıta dayalı geniş çalışmalara ihtiyaç duyulan ajanlardır.

# BİR OLGU İLE MALNUTRİYONDA ÜRÜN SEÇİMİ

## İBRAHİM KUTLUER

HALİL ŞIVGIN ÇUBUK DEVLET HASTANESİ - NÖROLOJİ UZMANI

**Y**aşlı nüfus tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artmaktadır. 2010 verilerine göre 65 yaş ve üzeri nüfus tüm nüfusun % 7.2'sidir. 2025 yılında bu oranın 12 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Malnütrisyon yaşlıların fonksiyonlarının devam ettirebilmelerinde, kaliteli yaşamalarında önemli bir etkidir. Yaşlılarda oldukça sık karşılaştığımız bir durumdur. Nöroloji polikliniklerine farklı şikayetlerle müracaat eden kişilerde uygun beslenme taramalarının yapılması, sadece primer hastalığı değil bu yönden de uyanık olunması gerekliliği vardır.

Alzheimer tanısı alan, ilaç raporu biten DK yakınları ile birlikte ilaç raporunun yenilenmesi için polikliniğimize müracaat etti. Hastamız 77 yaşında, bayandı. Kan tablosu normal bulundu. MMM : 18 / 30 olarak değerlendirildi. HT nedeni ile ARB kullanıyordu. Topuklarında evre 2, sakral bölgede ise evre 1 dekübit ülseri görüldü. Yakınları son günlerde kilo kaybettiğini belirtti. BMI : 19.5 olarak hesaplandı. MNA: 7 olarak bulundu. Malnütre olarak düşünüldü. Beslenme solüsyonu raporu çıkartıldı.

# BİR OLGU SUNUMU İLE PARKİNSON HASTALARINDA BESLENME

DİDEM GÖKKURT

POLATLI DUATEPE DEVLET HASTANESİ - NÖROLOJİ UZMANI

Ülkemizde gelişen sağlık olanakları sayesinde yaşlı sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bugün yaşlı sayısı altı milyon (%8 ) seviyelerindedir. Yaşlıların %40'ı günlük enerji ihtiyacını karşılayacak düzeyde beslenememektedir. Herhangi bir sebeple kilo kaybının başlangıcını takip eden 1-2.5 yıl içinde mortalite oranı %10-40 artmaktadır. Yaşlılarda görülen geriatrik sendromların önemli bir kısmını nörolojik hastalıklar oluşturmaktadır. Nöroloji polikliniklerine çeşitli sebeplerle müracaat eden kişilerin % 10 kadarı malnütre dir. Parkinson hastalığı bu hastalıklardan en sık görülenlerindendir. Parkinson hastalarında gecikmiş gastrik boşalma, konstipasyon, anoreksi, siyalore, ve disfaji hastayı malnütrisyon ve pulmoner aspirasyon

riskine sokar. Büyük nötral aminoasitlerin ( valin, lösin, izolösin, triptofan, tirozin, ve fenilalanin gibi ) kan beyin bariyerinden geçerken dopaminle yarıştığı görülür. Bu nedenle düşük protein içerikli beslenme ile semptomlarda düzelme görülmüştür. Bütün yemeklerini 7:1 oranına karbonhidrat/ protein olarak alan ve levodopa kullanan hastalarda semptomlar azalmıştır. 82 yaşında yaklaşık altı yıl önce Parkinson hastalığı tanısı alan hasta poliklinikte değerlendirildi. Hastaya kullandığı ilaçlar için rapor çıkartıldı. Malnütrisyon açısından değerlendirildi. Öksürük refleksi zayıf bulundu. Mental durumuda değişkenlik gösterdiği için sessiz aspirasyon riski dikkat çekti. Yutma değerlendirildi. Uygun tedavi başlandı.



# NÖROPATİK AĞRI İLAÇLARI

## AYNUR METİN TERZİBAŞIOĞLU

İSTANBUL FİZİK TEDAVİ REHABİLİTASYON EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

### Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (IASP)

"Vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek yada olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duysal, emosyonel, hoş olmayan bir duyudur."

### Ağrı çeşitleri

- Nosiseptif ağrı
- Mix tip ağrı
- Nöropatik ağrı

### Nosiseptif ağrı ;

Periferik nosiseptörlerin aktivasyonu sonucu gelişen ve ağrılı stimulusa karşı korunma mekanizması oluşturan bir alarm sistemidir

### Nöropatik ağrı

Somatosensoryal, sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmıştır.

Nöropatik ağrı, en distal sinir sonlanmalarından başlayıp, pariyetal lobdaki somatosensoryal alana kadar uzanan, somatosensoryal yolların herhangi bir noktasından kaynaklanabilir.

Anatomik olarak sinir sistemi patolojisinin kaynaklandığı yere göre periferik ve santral nöropatik ağrı olmak üzere ikiye ayırmak ve daha sonra etyolojik bir alt sınıflama yapmak uygundur.

### Periferik fizyopatolojik mekanizmalar

- Ektopik deşarj
- Nosiseptör sensitizasyonu
- Lifler arası anormal etkileşim
- Katekolaminlere artmış duyarlılık
- Primer afferentlerde değişikliklere bağlıdır

- Periferik nöropatik ağrı nedenleri
- Akut ve kronik inflamatuvar demyelinizan poliradikülopati
- Alkole bağlı polinöropati
- Kemoterapiye bağlı polinöropati
- Kompleks bölgesel ağrı sendromu
- Tuzak nöropatiler
- HIV'e bağlı duysal nöropati
- İdiyopatik duysal nöropati
- Tümöre bağlı sinir basısı yada infiltrasyonu,
- Beslenme eksikliğine bağlı nöropati
- Ağrılı diyabetik polinöropati
- Ekstremitte fantom ağrısı
- Postherpetik nevrалji
- Radyasyon sonrası pleksopati
- Radikülopati (servikal, torakal, lumbosakral)
- Toksik maddeye maruz kalmaya bağlı nöropati
- Trigeminal nevrалji
- Postherpetik nevrалji
- Santral fizyopatolojik mekanizmalar
- Duyusal yolların irritasyonu
- Sempatik sistem irritasyonu
- Hipotalamik bozukluk
- İnici inhibitör mekanizmaların kaybı
- Alternatif çıkıcı yolların aktivasyonu
- Santral nöropatik ağrı nedenleri
- Spinal stenoza bağlı kompresyon miyelopatisi
- HIV'e bağlı miyelopati
- Multiple skleroza bağlı ağrı
- Parkinson hastalığına bağlı ağrı
- İskemi sonrası miyelopati
- Radyasyon sonrası miyelopati
- İnme sonrası ağrı
- Posttravmatik medulla spinalis yaralanmasına bağlı ağrı
- Siringomiyeli

# KONUŞMA METİNLERİ

## Hastalar ;

- Allodini
- Hiperaleji/hipoaleji
- Parestezi
- Dizestezi
- Sürekli yanıcı ağrı
- Paroksizmal zonklayıcı veya batıcı ağrı semptomlarından bir yada birkaçından yakınılar
- Yanıcı
- Oyucu
- Kesici, saplanıcı
- Zonklayıcı, keskin, delici
- Sızlayıcı, bastırıcı, sıkıştırıcı,
- Soğuk hissi, kaşınma
- Elektrik şokuna benzeyen ağrı olarak tanımlarlar

Giyisilerin hafifçe dokunması ve ağırlığı, rüzgar, taşıt kullanma ve yüksek ya da düşük sıcaklık gibi günlük çevresel uyarılar ağrıya yol açabilir

## Tanı;

- Tıbbi öykü
- Sistemlerin değerlendirilmesi
- Fizik ve nörolojik muayene
- Uygun laboratuvar testleri
- Manyetik rezonans görüntüleme
- Elektrofizyolojik çalışmalar ile konulur
- Tedavi ;

Nöropatik ağrı tedavisine multidisipliner yaklaşılmalıdır. Tedavi hem farmakolojik, hem de farmakolojik olmayan yaklaşımları içermektedir.

Non-farmakolojik tedavi hasta eğitimi, bilinçlendirilmesi, egzersizler ve gevşeme teknikleri, nörostimülasyon (Transkütan elektrik stimülasyonu-TENS, masaj) yöntemlerini içerirken farmakolojik tedavi antiepileptikler, antidepressanlar, opioid analjezikler, ve topikal ajanlardır.

Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda veya tedavi sonrası ortaya çıkan yan etkiler gelişince girişimsel teknikler tercih edilebilir. Bu yöntemler, sempatik sinir blokları, spinal opioidler, spinal kord stimülasyonu, epidural kortikosteroid enjeksiyonu, radyofrekans ablasyonu gibi teknikleri içerir.

Nöromodülasyon yöntemleri arasında periferik sinir stimülasyonları, spinal kord stimülasyonu, derin beyin stimülasyonu, motor korteks stimülasyonu ve daha az invaziv olan transkraniyal manyetik stimülasyon bulunur.

## Antidepressanlar

- Trisiklik antidepressanlar

Amitriptilin-10mg/gün başlangıç dozu 5-7 günde bir 10 mg arttırılarak 25-150 mg /gün idame dozu

Nortriptilin, Desipramin,

Sürekli ve batıcı ağrıda etkili, yaşlı ve kardiyak hastalığı olanlarda DİKKAT!

Sedasyon, ağız kuruluğu, kilo artışı, postural hipotansiyon, refleks taşikardi, denge ve bilişsel bozukluklar en sık görülen yan etkilerdir

- SSRI, SNRI
- Duloksetin -1x60 mg/gün
- Venlafaksin-150-300 mg/gün

## Antiepileptikler

Nöronal membranları stabilize ederek, sinaptik inhibisyonu arttırarak ya da sinaptik eksitasyonu azaltarak etki gösterirler

- Karbamazepin
- Okskarbazepin
- Lamotrijin
- Gabapentin
- Pregabalin

## Karbamazepin

- Voltaja bağlı Na kanalı inaktivasyonu ve eksitator nörotransmitter salınımını azaltır
- Diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve trigeminal nevraljide kullanılabilir
- Günde 2 kez 50-100 mg ile başlanır, giderek doz arttırılır, etkin doz 400-1000 mg/gündür max doz 1200mg/gün
- 4-6 saatte bir 100-200 mg alınır
- Tam kan sayımı ve kc fonksiyon testleri 6 ayda bir tekrarlanmalı
- Yan etkileri: uyku hali, çift görme, nistagmus, sersemlik hissi, letarji,
- Lökopeni, trombositopeni, aplastik anemi, SLE benzeri sendrom, yaşlılarda hiponatremi, kardiyak ileti defekti riskleri mevcut!!!

## Gabapentin

- GABA konsantrasyonunu ve non veziküler GABA salınımını arttırır bunu N tipi Ca kanalları aracılığıyla yapar

# KONUŞMA METİNLERİ

- Başlangıç dozu günlük 3 kez 100-300 mg/gündür. 3-5 günde bir 100-300 mg arttırılarak ortalama günlük doz olan 900-1800 mg/güne çıkarılır. Max doz 3600mg/ gündür.
- Böbrek fonksiyon bzukluğunda doz ve sıklık azaltılmalı!!!
- Yan etkiler: somnolans, sersemlik hissi, GIS yakınmaları, hafif periferik ödem, yürüyüş ve denge bozukluklarıdır.

## Pregabalin

- Voltaja bağlı Ca kanalı modülatörüdür, nörotansmitter salınımını azaltır
- Renal disfonksiyon varlığında doz ayarı gerekir
- Başlangıç dozu 2x75 mg, ortalama etkin doz 2x150 mg max doz 600 mg dır

## Opiodler

- Tramadol:Sürekli ağrı ve allodinide etkilidir
- 50mg/gün dozda başlanır, günlük doz 50 mg'lık dozlarla arttırılır. Günde 4 kez verildiğinde etkili doz 100-400 mg arasındadır
- Yan etki: sersemlik hissi, baş dönmesi, uyku hali, bulantı-kusma , kabızlık
- Fentanil
- Transdermal flaster 25/50/75/100
- Etkinliği yüksek, tek flaster 3 gün etkili olabilir, bağımlılık gelişebilir
- Yan etkilere dikkat!

## Antiaritmikler

- Lidokain

Nonspesifik bir N kanal blokeridir.Etkili olabilir fakat oral verilmez . IV lidokain tedavisi gündemde! Monitörizasyon gerekli

- Meksiletin

Lidokainin oral analogudur. Kullanımı yaygın değildir

## Lokal tedavi

- Kapsaisin

Acı biberden üretilmiş bir alkaloid. Duysal nöronlardan substance P'yi açığa çıkarıp tüketir ve sinir liflerini dejenere ederek etki gösterir. Zayıf-orta derecede etkin

- Lidokain patch%5

Özellikle postherpetik nöraljide FDA onaylı

## Farmakolojik tedavi

Konservatif tedavi başarısız olduğunda girişimsel tedavilerin uygulanması gündeme gelebilir. Nöropatik ağrılı hastalarda tedavinin amacı, ağrıyı hafifletmek ya da dindirmek ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Bu hastalara interdisipliner bir tedavi yaklaşımı gereklidir.

## Kaynaklar

1. Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2013 Güncellenmiş Yeni baskı Sf;11-26
2. Nöropatik Ağrı ve Tedavisi Saime Ay ve Deniz Evcik Derleme YeniTıp Degisi 2007;cilt 24 sayı:2 sf:
3. Nöropatik ağrı- Nöroloji Derneği 2009 Editör Ersin Tan Baskı: Nobel Matbaacılık
4. Nöropatik Ağrı-www.itf.noroloji.org/noropatik agri

# AĞRI KESİCİLERE GENEL BAKIŞ

NİLAY ŞAHİN

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**A**naljezikler; ağrıyı azaltan, ağrı yollarını baskılayan ve ağrıyı azaltan tüm ilaçların üye olduğu bir gruptur.

Analjezikler santral ve periferik çeşitli ağrı yollarını baskılayarak etkisini gösterir. Analjezikler; parasetamol, salisilatlar gibi non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), morfin gibi opioidler ve kortikosteroidlerden oluşur. Nörolojik anestetikler ve anestetik sinir blokajların da bazı kaynaklarda analjezik grubunda sınıflanmakla birlikte anestetiklerden farklı yönleri bulunmaktadır.

## Basit Analjezikler

Genel bakışla parasetamol (asetaminofen) antienflamatuvar etkinin çok gerekli olmadığı hafif-orta dereceli ağrıların tedavisinde sıklıkla kullanılan non-narkotik, antipiretik ilaçlardan biridir. Hekimler arasında yapılan bir çalışmada analjezik ilaçlar içinde %31,51 ile en fazla parasetamolün reçete edildiği tespit edilmiştir.

Parasetamol bir ön ilaç olan fenasetinin metabolize olması sonucunda meydana gelmektedir. Normalde fenasetin çok toksiktir ve rasyonel olarak kullanım endikasyonu bulunmamaktadır. Parasetamoller analjezik, antipiretik ve antienflamatuvar etkileri olan ilaçlardır. Ancak bu etkilerinin mekanizmaları halen çok iyi bilinmemektedir. Parasetamol grubu ilaçların analjezik etkisine yönelik bazı görüşler ortaya atılmıştır. Bu görüşlerden biri ilacın santral antinositif etkisi olduğudur. Parasetamol periferik dokularda zayıf bir prostaglandin (PG) sentez inhibitörüdür. Bu inhibisyonu sıklıkla PG-H2 sentetaz enzimi üzerinden sağlamaktadır. Diğer bir etkisi ise zayıf siklooksijenaz 1 ve 2 (COX-1 ve 2) inhibisyonudur. Siklooksijenaz 3 (COX-3) üzerine etkisinin olup olmadığı ise çok tartışılmıştır.

## Yan Etkileri

Genelde hafif yan etkilere neden olur.

Hematolojik reaksiyonlar görülebilir. Kan tablosunda; agranulositoz, lökopeni, nötropeni, methemoglobinemi, trombositopenik ve hemolitik anemi yapabilir. Kronik parasetamol kullanımı lösemi gelişme riskini arttırmaktadır. Deri döküntüleri gibi alerjik reaksiyonlar görülebilir. Özellikle raş şeklinde döküntüler yapabilirler. Parasetamol hepatotoksik özelliğe sahip bir ilaçtır. Bu yan etki karaciğer hasarı olan veya kronik alkoliklerde daha sık olarak görülmektedir. Yüksek dozda alınırsa (20-30 tablet veya 150mg/kg) ilk 24saate solukluk, bulantı, kusma, anoreksi ve karın ağrısı gibi şikayetler ortaya çıkar. Hastanın subkostal bölgesinde ağrı meydana gelir. Bu süreç içinde serum aminotransferaz ve billirubin düzeylerinde yükselme, protrombin zamanında uzama ve karaciğer hasarı meydana getirir. Ciddi zehirlenmelerde karaciğer yetmezliği ensefalopati, koma ve ölüme kadar gidebilir.<sup>2</sup>Aşırı dozda alımı parasetamol zehirlenmesi olarak adlandırılmaktadır. Erken tanı ve hızlı tedavi önemlidir. Tedavisinde N-asetilsistein verilmektedir. Kardiyak aritmi yapabilir. Hipertansiyon yan etkisinden özellikle COX-2 inhibisyonu suçlanmıştır. Bu yan etkisi özellikle kadın cinsiyette daha belirgin olarak meydana gelmektedir. Yüksek dozda gastrointestinal kanama riski vardır. Oral antikoagülanlar ile etkileşerek hipokoagülasyona neden olabilirler. Bazı çalışmalarda parasetamol içeren ilaçların INR değerinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle parasetamol ve oral antikoagülan tedaviyi birlikte alan hastalarda INR takibi önemlidir. Özellikle fenasetin böbreği de denilen bir nefropati tablosu meydana gelebilir.

## Endikasyonları

Hafif ve orta şiddetteki ağrılarda ilk tercih edilen ilaç

grubudur. Parasetamolün artritlerdeki etkinliğine yönelik kanıtlar zayıftır. Bu yönde 12 klinik ve 1 gözlemsel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda parasetamolün nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla birlikte veya tek başına kullanımında etkinliğinin belirgin olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara ilave olarak parasetamol verilmesinin gastrointestinal şikayetleri arttırdığı gözlenmiştir. Bu nedenlerle parasetamolün artrit tablolarında kullanımı sınırlıdır. Osteoartritte gözlenen ağrıda ise kullanımı oldukça yaygındır. Hatta parasetamolün bu hasta grubunda ağrı üzerine etkinlik açısından nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada parasetamol ve ibuprofenin osteoartritteki kronik ağrı üzerine etkilerinin benzer olduğu saptanmıştır. Postoperatif ağrı ve ateşte intravenöz parasetamol kullanımı önerilmektedir. Özellikle opioid analjezikler ile kombine olarak kullanılan formu postoperatif ağrı ve kanser hastalarında gözlenen daha ciddi ağrılarda tercih edilmektedir.

**Kontrendikasyonları:** Ancak hepatik ve renal yetmezliklerde, alkol bağımlılarında dikkatli kullanılmalıdır. 2010 yılına kadar parasetamolün gebelerde güvenli olduğuna inanılırken sonrasında yapılan bir çalışma bu inancı değiştirmiştir. Anne karnında bu ilaca maruz kalan bireylerde erişkin dönemde infertilite geliştiği gözlenmiştir.

### **Nonsteroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar**

Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) etkisi; anti-inflamatuvar, analjezik, anti-trombotik etki, kanser korunması, antipiretik ve Alzheimer risk azalmasıdır. Yıllık 60 milyon reçetleme yapıp bunun büyük bir kısmı yaşlı gruba ait reçetelerdir (3.6 kat).

Aminoasitten meydana gelen prostaglandinleri (PG) bloke ederler. PG blokajını ise siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu (COX 1 ve 2) ile sağlamaktadır. COX-1; mideyi korur, trombosit agregasyonu sağlar, periferik damar direnci ve tuz tutulumunda etkilidir. COX-2 ise renal hemostaz, ağrı, ateş ve inflamasyon gelişiminde önemlidir. Bu nedenle bu COX' ların inhibisyonu; PG inhibisyonuna, trombosit ve gastroduodenal mukazada hasar ile ülser-kanamaya yol açar. COX' ların etki ettiği vücut sistemleri ise; GİS, renal, KVS, reproduktif sistem, kemik, akciğerden oluşmaktadır.

### **NSAİİ Sınıflandırması**

- Asidik
  - Salisilatlar; aspirin, diflunisal, salsalat
  - Asetik asit; indometazin, diklofenak, etodolak
  - Propionik asit; naproksen, ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen
  - Fenamik asit; mefenamik asit
  - Enolik asit; piroksikam, tenoksikam, meloksikam
- Non-asidik
  - Nabumeton

### **NSAİİ Yan Etkileri**

- GİS; dispepsi, albumin düşüklüğü, kanama, anemi
- KVS; tromboz, HT, MY
- KC; KCFT yükseklik
- Böbrek; Na tutar, ABY, hiperkalemi, asidoz vs.
- Allerji-astım
- Hematolojik; aplastik anemi, trombositopeni
- SSS; sersemlik, konfüzyon, baş dönmesi, uykusuzluk, psikoz vs.
- Kemik; fraktür iyileşmesinde gecikme
- Üreme; infertilite

Emzirmede; ibuprofen, diklofenak grupları tercih edilmelidir. Aspirinin yüksek dozda kullanımı kan glukozunu artırır. Fenilbutazon en sık aplastik anemiye neden NSAİİ' dir. Fenasetin ise en sık nefrite neden olan NSAİİ' dir. İndometazin ise baş ağrısı, pankreatit, psikoz yan etkileri ile baskındır.

### **Opiod Analjezikler**

Opium Papaver somniferum (haşhaş) kapsülünden elde edilir. Opioid ise bu maddeden elde edilen ve opioid reseptörlere bağlanarak agonist etki gösteren bir yapıdır. Opioidlerin yıllarca kullanım nedenleri; öfori, analjezi, sedasyon, diyare tedavisi ve öksürük baskılanmasıdır.

Opiodiler etkilerini santral sistemde bulunan çeşitli reseptörlere bağlanarak sağlamaktadır.

- Mü 1-2 reseptörü; supraspinal analjezi, sedasyon, katelepsi, solunum depresyonu, GİS yavaşlama ve öfori yapar.
- Delta reseptörü; spinal analjezi, solunum depresyonu ve kognitif fonksiyon bozuklukları yapar.
- Kappa reseptörü; ; spinal analjezi, sedasyon, ve GİS yavaşlaması yapar.

- Sigma reseptörü; disfori, halüsinasyon ve taşikardi yapar.

## Opioidlerin Sınıflandırılması

- Yarı Yapaylar
  - Morfin, kodein, oksikodon
- Yapaylar
  - Fentanil, meperidin, metadon, dekstropropoksisfen
- Agonist-antagonist etkililer
  - Tramadol, buprenorfin, pentazosin
- Opioid antagonistler
  - Naloksan, naltroksen

## Opioidlerin Etkileri

- A. Santral sinir sistemi;
1. Analjezik; nosiseptif ağrıda etkilidir. Nöropatik ağrıya etkisi yoktur. Spinal-supraspinal analjezi şeklinde etkisini gösterir.
  2. Solunum depresyonu; doza bağlı olarak bu etkiyi meydana getirir.
  3. Anti-tusif etki solunum merkezine etki ederek ortaya çıkmaktadır.
  4. Miyosis tüm opioidler yapar.
  5. Sedasyon; amnezi, mental bulanıklık, uyuklama gibi bulgular ile ortaya çıkmaktadır.
  6. Bulantı-kusma; beyin sapını etkilemesi ile görülür. Yine GIS mobilite yavaşlamasında bu semptomların oluşumunda etkilidir.
  7. KVS üzerindeki etkisi periferik vazodilatasyon ile ortaya çıkar. Ayrıca bradikardi ve ortostastik hipotansiyonda görülür.
- B. Gastrointestinal sistem; konstipasyon, safra koliği gibi etkileri vardır.
- C. İmmün sistem; hücrel ve humoral immun sistem inhibisyonu
- D. Genitoüriner sistem; idrar retansiyonu yapar.
- E. Cilt üzerine ter ve kaşıntı etkisi var.

## Opioidlerin Kullanım Alanları

- Myokard enfarktüs ağrısı
- Pre-postop ağrıda
- Travma ve yanıkla ilişkili ağrılarda
- Kanseri gibi ciddi ağrılarda
- Renal kolik, böbrek taşı gibi şiddetli ağrılarda
- Ciddi kas-iskelet sistemi ağrılarında

## Opioid Kullanımında Terimler

- Fiziksel bağımlılık; ani kesilme, ani doza azaltılması veya antagonistinin verilmesi ile yoksunluk sendromu gelişmesidir.
- Addiksiyon; sürekli ilaç tedarik etme ve kullanmada zorunluluk hissi, psikolojik bağımlılıktır.
- Tolerans; zamanla verilen opioidin etkisi azalır ve aynı fizyoloji dozu elde etmek için daha yüksek doz vermek gerekir.
- Abuse

## Opioid Yan Etkileri

- Solunum depresyonu
- Sedasyon
- KVS
- Nöroendokrin etkiler
- Miyozis
- Myoklonus ve nöbet
- Bulantı-kusma
- Konstipasyon
- Biliyer spazm

## KAYNAKLAR

1. Aqil M, Bhadan V, Alam MS, Pillai KK, Kapur P. Medicine utilization review at a universityteaching hospital in New Delhi. J Pharm Bioallied Sci. 2012 Jul;4(3):202-206.
2. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. Am J Ther. 2005 Jan-Feb;12(1):46-55.
3. Botting R. COX-1 and COX-3 inhibitors. Thromb Res. 2003 Jun 15;110(5-6):269-272.
4. Philip G. Conaghan. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. Rheumatol Int 2012;32:1491-1502.
5. Crofford LJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'dell JR (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology (9th ed). Elsevier Science, Philadelphia, 2013; pp. 871-893.
6. Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. Am J Med 2001;110:4S-7S.
7. Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. Am J Med 2001;110:4S.
8. Sivri AA. Analjezik ve antiinflamatuvar ilaçların sınıflandırılması. "Analjezik ve Antiinflamatuvar

# KONUŞMA METİNLERİ

İlaçların Akılcı Kullanımı " içinde. (ed) Kutsal YG. 1.baskı. Ankara. 1999;33-57.

9. Canadian Guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain. National Opioid Use Guideline Group. Canada, 2010, [www.na-

tionalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/documents.html] adresinden 15/12/2012 tarihinde erişilmiştir.

10. Dunn K, Saunders K, Rutter C, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. Ann Intern Med. 2010 Jan 19;152(2):85-92.

# OSTEOARTRİTTE İLAÇ SEÇİMİ

SERAP YAVUZER

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI AD, GENEL DAHİLİYE BD

**O**steoartrit (OA) toplumda en sık karşılaşılan eklem hastalığıdır. Eskiden travma ve yaşlanma ile ortaya çıkan bir dejeneratif hastalık olduğu düşünülmekteydi. Günümüzde ise osteoartritin genetik yatkınlık, eklem içi inflamasyon, mekanik güçler, metabolik ve biokimyasal süreçler gibi birçok faktöre bağlı olarak gelişen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Tüm dünyada prevalansı yaşlanmayla artar. Hareketle oluşan ağrı özellikle 60 yaş üzeri bireylerin günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan önemli bir fonksiyonel engellilik durumu oluşturur (1).

Osteoartrit, sinovyal eklem dokularının yıkım ve onarım dengelerinin bozulması ve mekanik streslerin dokularca karşılanmaması sonucunda eklem ve sunkondral kemikte hasarlanmadır. Hastalığın patofizyolojisinde mekanotransdüksiyon, kırıkdağın parçalanmasında etkili olan proteazlar arasında etkileşim, proteaz inhibitörleri ve sitokinler, kırıkdamir mekanizmaları ve birçok risk faktörü rol oynar (2). Hastalığın epidemiyolojik risk faktörleri arasında; genetik yatkınlık, cinsiyet, orta ve ileri yaşta olmak, geçirilmiş eklem yaralanması, eklem çevresi kas gruplarının güçsüzlüğü, eklemelerde yük dağılım dengesini bozacak şekil bozuklukları, hiper mobilite, immobilizasyon, periferik nöropati, kemik mineral yoğunluğunda artış , akromegali ve kalsiyum kristal depolanma hastalıkları sayılmaktadır (3).

OA'de en belirgin semptom ağrı'dır. Ağrının aktivite ile artıp, istirahatle azalması tipiktir. Hastalık ilerleyince ağrı, daha hafif aktivite ile olmaya başlar, sonunda istirahatte ve gece ağrı ortaya çıkar. Ağrı ve inflamasyonun nöbetler halinde artışı kristal depo hastalığı veya travmayı düşündürür(4). Sabah tutukluğu (katılık) 30 dakikadan az sürer. Hareketsiz kalındığında katılık (jelleşme) tekrar edebilir. Özellikle parmaklarda 1. karpop-

metakarpal, PİF (proksimal interfalangeal), DİF (distal interfalangeal) ve birinci metatarsofalangeal eklem, diz, subtalar eklem, kalça ve omurga eklemlerini en çok tutar. Omuz, el ve ayak bileği, dirsek ve metakarpofalangeal eklemleri nadiren tutar. Fizik muayene bulgularında eklemde krepitasyon, kemik genişlemesi (Herberden ve Bouchard nodülleri gibi ), hareket açıklığında azalma, palpasyonda hassasiyet, şekil bozukluğu (halluks valgus, genu varus ve genu valgus gibi) saptanır.

OA tanısı koymak; spesifik fizik veya laboratuvar bulgularının olmayışı, semptomlarla radyolojik bulguların uyumsuzluğu nedenleriyle zordur. OA tanısı hastanın yaşı ve hikayesi, patolojik eklemlerin lokalizasyonu, laboratuvar ve radyolojik bulgularla konur. Tanım, sınıflama ve tanı standardizasyonu için American College of Rheumatology (ACR) 1981'de bir alt komite oluşturdu. Klasifikasyon kriterleri için kapsama (dahil etme) kriterleri ve klasifikasyon ağaçları olarak iki metod kullanılmaktadır. Bu kriterler tutulan anatomik bölgeye ( diz, el ve kalça) göre hazırlanmıştır . Sınıflama idiyopatik ve sekonder OA şeklindedir. İdiyopatik OA; eller,ayaklar, kalça ve vertebra tutulumlarının sık olduğu lokalize OA ve üç ve daha fazla eklemi tutan jeneralize OA olarak iki gruba ayrılarak sınıflandırılır. Sekonder osteoartrit ise travma, konjenital veya edinsel hastalıklar, kalsiyum depolanma hastalığı, diğer kemik ve eklem hastalıkları ( avasküler nekroz, romatoid artrit, gut artriti, septik artrit, paget hastalığı) ve diğer hastalıklar (diyabetes mellitus, akromegali, hipotiroidi, Charcot artropatisi) sonucu gelişen ve şiddetlenen OA tipidir.

Özellikle diz ve kalça OA tanısında düz radiografiler erken vakalarda çok duyarlı değildir. Semptomlarla uyumluluğu zayıf kalmaktadır. Önemli radyografik bulgular; eklem aralığında daralma, sunkondral skle-



# KONUŞMA METİNLERİ

roz, osteofitler ve subkondral kistler şeklindedir. Manyetik rezonans görüntüleme değerlidir ancak maliyet açısından ancak gerekli görüldüğü durumlarda tanı için kullanılır. Radyolojik bulgular dışında eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) normal seviyelerde olması, romatoid faktör (RF) negatifliği ve eklemde alınan sinovial sıvının berrak ve normal viskozitede olması (<2000 lökosit/mm<sup>3</sup>) da hastalığın tanısında kullanılmaktadır (5-7).

Tüm kılavuzlar OA tedavi temel amaçları;

1. Ağrının ve diğer semptomların kontrolü ile hayat kalitesinin arttırılması
2. Eklem fonksiyonlarının korunması ve iyileştirilmesi
3. Kas kuvvetinin korunması ve mobilizasyonun sağlanması
4. Sakatlıkların önlenmesi ve/veya düzeltilmesi
5. Eşlik eden hastalıkların tespit edilerek tedavi edilmesi ve tedavinin bireyselleştirilmesi
6. Tedaviye bağlı komplikasyonların önlenmesi ve/veya tedavisi
7. Hastanın ve ailesinin eğitimi' dir.

OA tedavi seçeneklerinin bir kısmı farmakolojik ve bazıları non farmakolojiktir. Tüm kılavuzlar farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin OA'lı bir kişinin tedavi planının ana merkezinde yer alması gerektiğini ifade etmektedir. Farmakolojik tedaviler ise geçmişten bugüne halen kullanmakta olduğumuz klasik ve araştırmaları devam eden modifiye seçimsel ek tedaviler olarak yer almalıdır. Tedavi yöntemleri değişik metodlarla bu semptomları gidermeyi amaçlar. OA tedavi metodları;

1. Non-farmakolojik tedaviler (eğitim, egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri gibi),
2. Farmakolojik tedaviler ( klasik ilaçlar : parasetamol, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD), topikal ajanlar, semptomatik yavaş etkili ve modifiye edici ilaçlar ),
3. İnvaziv girişimler,
4. Cerrahi girişim ve tedaviler olarak dört grupta toplanmıştır.

## 1-Non-farmakolojik tedaviler:

Osteoartrit tedavisinde en önemli rol hastaya düşmektedir. Hastanın osteoartrit konusunda bilgilendirilmesi ve gereksinim duyduğu desteğin verilmesi bu açıdan oldukça önemlidir.

**Obezite:** Çok sık rastlanan bir ko-morbiditedir ve önemli bir modifiye edilebilen risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre, obezite, OA gelişmesiyle önemli birliktelik gösterir. Kemik kitle indeksinde artış olan hastalarda diz OA gelişme riski yüksek bulunmuştur (8). Kilo kaybı ile OA gelişme riski azalır. On yıl içinde 4,5 kg kaybeden kişide OA gelişme riski %50 azalmaktadır (9). Başarılı bir şekilde kilo verenlerde ağrı da orta dereceli düzelmeler saptanmıştır. Diyet ve egzersizin birlikte uygulanması, diz ağrısının azalması ve eklem fonksiyonlarının düzeltilmesinde en etkilidir.

**Egzersiz:** Uygun egzersiz programları, OA'in multidisipliner tedavisinde önemli bir yer tutar. İleri yaş ve birlikte bulunan başka hastalıklar nedeniyle egzersizler uzman tarafından kişiye özel planlanmalıdır. Egzersiz programlarının amacı; ağrıyı azaltmak, eklem fonksiyonunda artış sağlamak, tutulan ve risk altındaki eklemleri korumak, hareketsizliğe bağlı sakatlığı önlemektir. Hastalarda yürüyüş, kas gücü, fleksibilite, aerobik güç, ve egzersiz kapasitesinde eksiklikler, yanlışlıklar vardır. Bu bozukluklar, birkaç çeşit egzersizle düzeltilebilir. İki tipte egzersiz uzun vadede ağrı ve özürülülüğü azaltabilir ve yaştan bağımsız olarak büyük eklem OA'sı olan kişilere önerilebilir. Birincisi aerobik egzersiz ve aktivitenin artırılmasıdır. Böylece kişi kendini daha iyi hisseder ve obezite, hipertansiyon gibi ko-morbiditelere de olumlu etkileri olur. İkincisi lokal nöro-musküler eğitim, güçlendirme ve eklem hareket açıklığı egzersizleridir. Büyük eklem OA'sına eşlik eden azalmış kas gücü, azalmış diz propriyosepsiyonu, bozulmuş ayakta durma dengesi ve artmış düşmeye eğilim bu egzersizlerden yarar görebilir. Eklem hareket açıklığı ve güçlendirici egzersizler sonunda ağrı azalır, hastaların hareketi artar. Zayıf kaslar hedeflenmelidir. Örneğin diz OA'inde kuadriseps kası güçlendirilmelidir. Yürme, bisiklete binme, yürüme egzersizleri faydalıdır (10). Egzersizle elde edilen yararlar orta dereceli olsa da egzersizlere uyum sağlanması durumunda uzun süreli yararlar elde edilir. Düz bacak kaldırma egzersizleri ve elastik bantlarla egzersiz gibi evde yapılan egzersizler genellikle etkili olur; ancak bazı hastalar hastane ortamında fizyoterapi önerileri alarak ve egzersizleri gözetim altında yaparak yarar sağlayabilir. Hastaların sadece severek yaptığı egzersizlerin düzenli ve devamlı olarak yapılabilmesi unutulmamalıdır (10,11).

**İstirahat:** Kısa süreli istirahat ağrıyı geçirir. Akut ağrı ve inflamasyonu takiben 12-24 saat istirahatten sonra

aktif ve pasif eklem hareketlerine başlanır.

Fizik tedavi ve ortezler (atel): Hastalığın kliniğinde fizik tedavi ve egzersiz düzeltilmeler sağlar. Gereğinde ortez ve diğer yardımcı araçlar kullanılır. Esnekliği artırır, kasları güçlendirirler. Eklem fonksiyonu ve ağrı skoru düzelir. Bu tür uygulamalar, kullanım sırasında mekanik kuvvet uygulayarak, eklemlerdeki yükün azalmasını sağlar. Yükün absorbe edilebilmesi için yeterli kas gücünün olması gereklidir. Kuadriseps egzersizleri gereklidir. Diz ve kalça OA'sı olanlar uygun ayakkabı (kalın, yumuşak tabanları olan ve yüksek topuklu olmayan ayakkabı) seçiminden yarar görürler. Baston, yürüteç gibi yardımcı araçlar kalçaya binen yük miktarını %50 azaltır (12). Lateral kama uygulaması medial tibio-femoral OA'sı olanlarda semptomları geliştirebilir. Çeşitli ortez ve splintler de kullanılabilir. Bunlar özellikle baş parmak OA'sı ve diz OA'da hafif varus / valgus dizilimini düzeltmek için uygulanabilir. Patellofemoral sendromda dize uygulanan bandaj (patellayı fikse etmek için), bazı hastalarda yararlıdır. Üç haftalık bir tedavide, hastalarda diz ağrısında azalma görülmüştür (10).

*Diyet:* Vitamin E ve beta karotenin de OA progresyonunu azalttığı ve günlük 150 mg Vitamin C alan kişilerde hastalığın gelişme riskinin 3 kat azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte bu üç vitaminin alınması OA gelişme riskini etkilemiyor. Düşük serum vitamin D düzeyleri ile OA'nın radyografik progresyonu arasında ilişki saptanmıştır ve vitamin D'nin OA ilişkisini inceleyen çalışmalar devam etmektedir (13-15).

*Sıcak-Soğuk Uygulaması:* Lokal sıcak ve soğuk tedaviyi destekleyen araştırma kanıtları az sayıdadır. Ancak bu tedavi yöntemleri OA'lı hastalarca yaygın olarak kullanılmaktadır ve çoğu kılavuzca ağrının giderilmesinde basit ve güvenilir yöntemler olarak önerilmektedir. Hot pack (sıcak paket), elektrikli battaniye,ısıtıcı yastık, ve parafin sıcak uygulamaları arasındadır. Yüzeysel ısı artışını sağlar. Ultrason tedavisinde amaç, US dalgaları ile derin ısı meydana getirmek ve bağ dokusunun gerginliğini arttırmaktır (16). Fakat ispatlanmış bir başarı olmadığından tedavide kullanılması önerilmemektedir.

*TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation: Cilt Üzerinden Elektrik Stimülasyonu :* OA'lı bazı hastalarda ağrıyı azaltabilir ve bu tedavi yöntemini yararlı bulan hastalar için kılavuzlar tarafından önerilmektedir. Çalışmalardaki sonuçlar çelişkili olmakla birlikte 4 hafta kullanımda diz ağrısını azalttığı, fleksiyonda

düzelme ve sabah tutukluğunun süresini kısalttığı gösterilmiştir (17). Bu faydalar yalnız aletin aktif kullanıldığı zaman gösterilmiştir.

*Hasta Eğitimi ve Psikososyal Destek:* Hastanın diyet, egzersiz, ve ilaç tedavilerine uyumunu sağlamak için ek destek verilmeli ve varsa depresyon durumu tedavi edilmelidir (18). Hastalık ve tedavisi konusunda hastaya ve yakınlarına bilgi verilmelidir.

Diğer non farmakolojik tedaviler arasında ön sırada Çin tıbbi (bitkisel ilaçlar, masaj, akupunktur ve gevşeme teknikleri) gelmektedir. Akupunktur çok eski bir tedavi yöntemi olup, endojen opioid salınımı gibi birçok potansiyel etki mekanizmasına sahiptir. Ancak bazı metaanalizler akupunkturla ağrı azalmasından söz etmektedir. Ancak tedavi etkisi küçüktür ve yarar rölatif olarak kısa süreli (2-6 hafta) dir. Çamur banyosu (Çamur paketleri) ile tedavi ise serumda fizyolojik antioksidan savunma sistemlerini güçlendirir, kıkırdakta oksijen radikalleri hasarını azaltır, serumda PG E2 ve lökotrien B4 seviyelerini azaltır (19, 20). Fakat tüm bu yöntemlerin OA tedavisindeki etkinlik durumları halen kanıtlanamamıştır.

## 2-Farmakolojik tedaviler

OA tedavisinde ağrıyı kontrol altına almak ve sakatlığı önlemek ana amaçtır. Hiçbir non farmakolojik tedavi OA progresyonunu önleyemediğinden tedavide farmakolojik tedavi tek başına ve ya nonfarmakolojik tedavi ile beraber başlanır. Tedavi; hastanın beklentileri, aktivite seviyesi, tutulan eklemler ve hastalığın şiddeti, mesleki gereksinimler, birlikte bulunan medikal problemlerin varlığına göre her bireye ayrı düzenlenmelidir.

*Parasetamol:* Parasetamol ilk denenecek oral analjeziktir; eğer tedavide başarılı olursa uzun süreli kullanımda da tercih edilecek olan oral analjeziktir. Yayınlanmış tüm kılavuzlarda osteoartritte ilk kullanılacak oral analjeziğin parasetamol olması gerektiği vurgulanmıştır. Parasetamolle ilgili randomize kontrollü çalışmaları içeren bir meta-analizde parasetamolün OA ağrısını gidermek için etkili bir ajan olduğu ancak NSAİİ'lerin ağrı gidermede parasetamolden daha etkili olduğu vurgulanmıştır. Klinik yanıt oranının NSAİİ'lerle daha yüksek oranda elde edildiği ve NSAİİ tercih eden hastaların parasetamolu tercih edenlerden iki kat fazla olduğu saptanmıştır. Ancak NSAİİ'ler daha fazla oranda gastrointestinal(GIS) yan etkilere neden olur. Bu nedenle güvenlik nedeniyle parasetamol ilk tercih edilecek ajan

# KONUŞMA METİNLERİ

olmalıdır. Yapılan tüm çalışmalarda parasetamolün en fazla günde 3 gram olarak ve 2 hafta-2 yıl arasında değişen sürelerdedir. Daha uzun süreleri içeren çalışmalar olmadığı için uzun vadeli güvenlik verileri yoktur (21, 2).

**NSAİİ:** Parasetamole yetersiz yanıt olan, inflamatuvar OA olan ya da şiddetli ağrısı olan hastalarda tedaviye oral selektif olmayan veya COX-2 selektif NSAİİ (coxib) ile devam edilmesi önerilir. Siklooksijenaz enzimini (cox, prostoglandin sentaz) inhibe ederek, prostoglandin sentezini inhibe ederler. Gastrointestinal semptomlar, nonselektif NSAİİ'lerin kullanımında, asetaminofenden daha sık fakat selektif Cox-2 inhibitörleri ile yaklaşık aynıdır. Etki ve toksisite kişiler arasında değişkendir. İndometazin kalça OA'sında uzun süreli kullanılırsa eklemde destrüksiyona yol açar. Spesifik siklooksijenaz-2 (Cox-2) inhibitörleri, celecoxib ve valdecoxib klasik nonselektif NSAİİ'ler kadar etkilidir ve alt gastroduodenal toksisitesi daha azdır. Anti-trombotik etki için düşük doz aspirin kullanımı Cox-2 inhibitörlerinin gastroduodenal etkisini kaldırır. Bu tür hastalara antiülser profilaksisi verilmesi yararlıdır (23, 24). Aktif peptik ülseri olanlarda NSAİİ'lar kontrendikedir. Warfarin alanlarda nonselektif Cox inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ'a bağlı trombosit disfonksiyonu kanama riskini arttırabilir. Bu durumda selektif Cox-2 inh kullanılabilir. Böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği olanlar, ve diüretik tedavi alanlarda NSAİİ kullanımı sırasında reversibl böbrek yetmezliği gelişebilir. NSAİİ'lar, hipertansiyonda yaklaşık 5mmHg'lık artışa yol açabilirler. Azalmış kardiyak rezervi olan hastalarda aşırı kalp yetmezliği gelişebilir. NSAİİ'lar, yan etkilerinde artış ve etkisinde bir değişiklik olmadığı için birarada kullanılmamalıdır. Çalışmalar etkinlik açısından selektif COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan ilaçlar arasında farklılık olmadığını göstermiştir. Benzer şekilde farklı NSAİİ'lar arasında etkinlik açısından farklılık saptanamamıştır.

**Opioid analjezikler:** NSAİİ'ların kontrendike olduğu, etkisiz olduğu veya tolere edilemediği durumlarda ise opioid analjezikler ( $\pm$  parasetamol) alternatifler olabilir. Diğer terapötik seçeneklerin kısıtlı olduğu günlük klinik uygulamada opioid analjezikler sıklıkla kullanılır (25,26). Bu grup ilaçları kullanırken özellikle yaşlılarda yan etki riskinin artacağı ve potansiyel bağımlılık oluşturabileceği konusuna dikkat edilmelidir. Bir naproksene yanıt veren diz OA'sında tramadol naproksen dozunun azaltılmasını sağlamıştır .

**Topikal Tedaviler:** Oral tedaviye yetersiz yanıt saptanan veya kullanamayan bu grup hastalarda *topikal NSAİİ* ve *capsaisin* kullanılmaktadır. Topikal NSAİİ özellikle diklofenak el ve diz ağrılarını rahatlatmada daha etkin olduğu saptanmıştır (27). Lokal yüzeysel uygulamalardan kapsaisin (acı biber) içeren krem uygulamaları miyelinli C sinir liflerinden substans P salınımını artırır, substans P azalır ve ağrı uyarımı liflerinden daha yukarı merkezlere gidemez. Günde 4 kere sürülür, ağrılı dizlere faydalıdır. Topikal uygulamalar klinik olarak etkin ve güvenilirdir (28).

**Yavaş semptomatik etkili modifiye edici ilaçlar:** *Glikozamin* sülfat (GS) ve *kondroitin* sülfat özellikle diz OA'deki çalışmalar OA de etkili ve güvenilir olduğunu desteklemektedir. GS'nin 1500mg/gün dozda, 3 yıl kullanılması durumunda eklem aralığının korunduğu ve klinik parametrelerin düzeldiğini bildiren sonuçlar alınmıştır. Kondroitin sülfat 4 ve 6 molekülünün 800mg/gün dozunda iki yıl kullanımı ile eklem aralığının korunabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (29,30). Ancak bu ilaçların kullanımı ile etkinlik verileri halen tartışmalı olduğundan eğer hastada 6 aylık kullanıma rağmen rahatlama sağlanmıyorsa devam edilmemesi önerilir. *Metilsülfonilmetan (MSM)* hücrelere fleksibilite katar, permeabiliteyi kolaylaştırır. Kondroitin sülfat, GS ve MSM kombinasyonu şeklinde hazırlanmış tabletlerin kullanımı tüm dünyada yaygınlaşmaktadır (31). Bitkisel kökenli olan *diasereinin* etkisi IL-1 sentezinin inhibisyonudur. Semptomatik etki tedavinin başlangıcından 30-45 gün sonra başlar. Kalça osteoartrisinde 3 yıl, 100mg/gün diasereinin kullanımının

eklem aralığındaki daralma sürecini yavaşlattığı bildirilmiştir. Ancak özellikle GİS yan etkileri nedeniyle çalışmadan ayrılma oranı yüksektir (32) Plasebo kontrollü başka bir klinik çalışma *avokado/soya fasulyesi* unsaponifiable (ASU)'nun diz ve kalça OA'lı hastalarda klinik semptomlar

üzerinde geç başlayan ve uzun süreli devam eden etkisini göstermiştir (33). ASU düzenli NSAİİ alan semptomatik diz ve kalça OA'lı hastalarda NSAİİ tüketimini azaltmıştır. Etkiler tedavinin 1-2 ayında ortaya çıkmıştır.

**Çalışmaları Devam Eden Hastalık Modifiye Edici İlaçlar:** Bu grupta Faz II ve III çalışmaları devam eden *oral salmon kalsitonin*, *İNOS inhibitörü-SD6010*, *kollajen hidrolizat*, *fibroblast* büyüme faktörü, kemik *morfojenetik protein* bulunmaktadır.

### 3. İnvaziv Girişimler:

**İntraartiküler Glikokortikoidler:** Özellikle eklem içi steroid enjeksiyonlarında en uygun çalışılmış eklem dizidir ancak kalça eklem uygulamaları da vardır. Hayvan deneylerinde kıkırdak yıkımını ve osteofit yapımını yavaşlattığı gösterilmiştir. OA'da kısa süreli ağrıda iyilik ve quadriseps gücünü artırır. Enjeksiyonlar iki yılda bir tekrarlanabilir. 3 ayda bir yapılan triamsinolon (40 mg) enjeksiyonları ile ağrıda azalma, eklem aralığı daralması ve fonksiyon bozukluğunda düzelme saptanmıştır. Yılda en fazla 3-4 kere steroid enjeksiyonu yapılır. Ağrı üzerine kısa vadeli (1-4 hafta) etki sağlaması tekrarlayan enjeksiyon gereğini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle OA uzun vadeli tedavisinde yararlıdır. OA alevlenmeleri kısa süreli tedavisinde kullanımı mantıklıdır. Yük taşıyan eklemlere sık enjeksiyon yapmak kıkırdak hasarını arttırır (34).

**İntraartiküler Hyaluronik Asit Türevleri:** İntraartiküler hyaluronik asit türevleri, intraartiküler tuzlu su solüsyonundan üstündür ama etkisi azdır. Beş hafta süre ile haftada bir hyaluronik asit, oral naproksen, veya plasebo alanlar karşılaştırılmış, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (35).

### 4. Cerrahi Tedavi:

Cerrahi yaklaşım ağır semptomları olan, artroskopik yaklaşım dahil tıbbi tedaviye cevapvermeyenlerde uygulanır.

Eklem Yıkaması (irigasyon) artroskopik eklem irigasyonudur. Eklem boşluğundan hücre artıkları kıkırdak parçaları temizlenir. Ağrıyı azaltır.

Total Eklem Artroplastisi (replasman) ile ağrı önemli ölçüde azalır, eklem fonksiyonu düzelir.

Kondrosit greftleme ile dejenere kıkırdak yerine olog kondrosit greftleri koyma işlemi, geniş hasta gruplarında çalışılmamıştır. İleri kıkırdak dejenerasyonu olanlarda, geniş greftleme alanı gerektiğinden bu teknik uygulanamaz, ancak travma sonucu kıkırdak defekti olan genc kişilere uygulanabilir. Kondrosit greftleme, lokalize eklem kıkırdak defekti olan secilmiş hastalara uygulanan cerrahi girişimlerdir.

### KAYNAKLAR:

1. Cesare PD, Abramson SB (Çev: Dinçer F). Osteoartrit patogenezi. In: Haris ED (Ed) (Çev. Ed. Arasil T). Kelley Romatoloji. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2006, pp 1493-513.
2. Kalunian, KC, Tugwell P, Greene JM. Pathogenesis of osteoarthritis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010
3. Andrew L Concoff, Brion PH, Kalunian K et al. Risk factor and possible causes of osteoarthritis. In: UpToDate Rose BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2005.
4. Moskowitz RW, Holderbaum D. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. In: Arthritis and Allied Conditions, Koopman WJ (Ed), Williams Wilkins, Baltimore 2001. p.2216
5. Kalunian KC, Tugwell P, Greene JM. Diagnosis and classification of osteoarthritis, pathogenesis of osteoarthritis, clinical manifestations of osteoarthritis, risk factors for and possible causes of osteoarthritis In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010
6. Altman R, Asch E, Bloch D et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis, classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1986; 29:1039.
7. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 1991; 34:505.
8. Felson DT, Anderson JJ, Neimark A et al. Obesity and knee osteoarthritis: the Framingham study. Ann Intern Med 1988; 109:18.
9. Felson DT. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. Ann Intern Med 1992; 116:535
10. Doucette SA, Goble EM. The effect of exercise on patellar tracking in lateral patellar compression syndrome. Am J Sports Med 1992; 20:434.
11. Minor MA. Exercise in the management of osteoarthritis of the knee and hip. Arthritis Care Res 1994; 7:198.
12. Neumann DA. Biomechanical analysis of selected principles of hip joint protection. Arthritis Care Res 1989; 2:146.
13. Alcaraz MJ, Megías J, García-Arnandis I, Clérigues V, Guillén MI. New molecular targets for the treatment of osteoarthritis. Biochem Pharmacol

# KONUŞMA METİNLERİ

- 2010;80(1):13-21.
14. Hunter DJ. Pharmacologic therapy for osteoarthritis- -the era of disease modification. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(1):13-22.
  15. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1996; 39:648.
  16. Hicks JE, Gerber LH. Rehabilitation in the management of patients with osteoarthritis. In: *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management*, Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1992. p.433.
  17. Zizic TM, Hoffman KC, Holt PA, et al. The treatment of osteoarthritis of the knee with pulsed electrical stimulation. *J Rheumatol* 1995; 22:1757.
  18. René J, Weinberger M, Mazza SA, et al. Reduction of joint pain in patients with knee osteoarthritis who have received monthly telephone calls from lay personnel and whose medical treatment regimens have remained stable. *Arthritis Rheum* 1992; 35:511.
  19. Chen W, Li Z, Zhang J. Treating osteoarthritis of the knee joint by traditional Chinese medicine. *J Tradit Chin Med* 1994; 14:279.
  20. Bellometti S, Cecchetti M, Galzigna L. Serum antioxidant modifications in osteoarthritic patients after mud-pack. *Bioch Clin* 1995; 7-8:563.
  21. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004257.
  22. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:465.
  23. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA* 2000; 284:1247.
  24. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991; 114:257.
  25. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly. *Pain Pract* 2008;8:287-313.
  26. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9:CD003115.
  27. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD007400.
  28. Mason L, Moore RA, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004; 328:991.
  29. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):524-33.
  30. Reginster JY, Bruyere O, Neuprez A. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(5):731-5.
  31. Vidgasayar S, Mukhyaprana P, Shashkiran U, et al. Efficacy and tolerability of glucosamine-chondroitinsulphate-methyl sulfonyl methane in osteoarthritis of knee in Indian patients. *IJPT* 2004;3:61-5.
  32. Dougados M, Nguyen M, Berdah. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2539-47.
  33. Ernst E. Avocado/soybean unsaponifiables for osteoarthritis- a systematic review. *Clin Rheumatol* 2003; 22:285-8.
  34. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 162:46.
  35. Leopold SS, Redd BB, Warme WJ et al. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:1197.

# ERİŞKİN AŞILAMA- İNFLUENZA BOĞMACA

## LALE ÖZİŞİK

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI

### YETİŞKİNLERDE AŞI GEREKLİLİĞİ

Bağışıklama tıpta görülen en başarılı ve maliyet etkin gelişmelerden bir tanesidir. Günümüzde yaşam boyu bağışıklamanın gerekliliği birçok çalışmayla gösterilmesine rağmen erişkin aşılması halen hedeflenen düzeylerin çok altındadır. Aşı ile önlenbilir hastalıklar, önceden düşünüldüğü gibi "çocuk çağı hastalıkları" olmaktan çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre günümüzde aşı ile önlenbilir hastalıklardan her yıl 200 çocuk ölmekteyken, ölen erişkinlerin sayısı 350 katı, yani 70.000 civarındadır [1].

Aşıların güvenli ve etkili olduğuna ilişkin tüm verilere rağmen, erişkinlerde aşılama oranları halen hedeflerin altındadır. Ülkemizde de erişkin aşılama oranları yüksek risk gruplarında bile istenen değerlerin çok altındadır.

Yaşlanan toplum, immün yaşlanma, globalleşme ve bağışıklık boşlukları yetişkinlerde aşı aşı gerekliliğinin temelindeki faktörlerdir. Kanser, kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite ve demans gibi yaşa bağlı multimorbiditeler, aşı ile önlenilen hastalıklar için risk faktörüdürler (örn: influenza, pnömokok) [2, 3]

### İNFLUENZA

Grip, influenza virüslerinin yol açtığı tipik bir akut solunum yolu enfeksiyonudur. Hastalık, konağın özelliğine göre, kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlardan ölümcül solunum yetmezliği tablolarına kadar değişkenlik göstermektedir. İnfluenza enfeksiyonları, pandemi ve epidemiler yapması nedeniyle dünya çapında öneme sahiptir.

Dünya nüfusunun yaklaşık % 10-20 si her yıl İnfluenza ile enfekte olmaktadır. Hastalık, hastane yatışlarına ve özellikle yüksek riskli gruplarda mortaliteye sebep olabilmektedir [4]. Yıllık epidemiler dünya çapında 3-5

milyon ciddi hastalık ve yaklaşık 250.000-500000 ölüme sebep olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1976-2007 yılları arasında erişkin yaş grubunda yıllık yaklaşık 23.483 influenza ilişkili ölüm gerçekleşmiştir ve bu sayı tüm yaş gruplarındaki ölümlerin % 99.5' ini oluşturmaktadır [5]. Gelişmiş ülkelerde ölümlerin çoğu 65 yaş ve üzerinde görülmekte gelişmekte olan ülkelerde de ise çocuk ölümlerinin daha çok olduğu tahmin edilmektedir [6].

ABD'nde 2014-2015 influenza sezonunda toplam 17,911 influenzaya bağlı hospitalizasyon belirtilmiştir ve bu vakaların % 61' i, 65 yaş ve üstü erişkinleri oluşturmaktadır. Yine aynı sezonda, pnömöni ve influenzaya bağlı ölüm oranları 8 hafta boyunca epidemik eşiği geçmiştir ve % 5 ile % 9.3 arasında değişmiştir. Daha önceki 5 sezonda Pnömoni ve influenzaya bağlanan en yoğun haftalık ölüm oranları 2011-12 sezonunda % 7.9' la 2012-13 sezonunda % 9.9 olarak saptanmıştır [7].

Ülkemizdeki influenza için toplam risk altındaki erişkin sayısı yapılan bir çalışmada 33,825,735 olarak hesaplanmıştır. 65 yaş altında Diyabet, KOAH, astım kronik böbrek hastalığı ve koroner arter hastalığı olan erişkinlerin sayısı 22,868,847 olarak tahmin edilmektedir. Bu risk gruplarının dışında 428,000 sağlık çalışanı influenza enfeksiyonu açısından artmış riske sahiptir [8].

İnfluenza sezonluk epidemilerle hızla bütün dünyaya yayılarak hastane ve diğer sağlık harcamaları ve üretim gücü kaybı (okul ve iş gücü kaybı) ile önemli bir ekonomik yüke sebep olmaktadır. Yapılan hesaplamalarda ABD de yıllık 17-167 milyar civarında bir ekonomik yükten bahsedilmektedir [9].

# KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 1. İnfluenzaya bağlı komplikasyon gelişme riski olan kişiler [4]

2 yaş altı çocuklar
19 yaş altında olan ve uzun süreli aspirin kullanan kişiler
Bakım evinde veya diğer kronik bakım merkezlerinde yaşayanlar
65 yaş ve üzeri kişiler
Gebeler ve doğum sonrası ilk iki hafta içinde olanlar
Morbid obezler
Kronik tıbbi hastalığı olanlar
Astım, kronik akciğer hastalıkları
Kardiyovasküler hastalıklar
Aktif maligniteler
Kronik böbrek yetmezliği
Karaciğer yetmezliği
Diabetes mellitus
Orak hücreli anemi gibi hemoglobinopatiler
İnsan immünyetmezlik virüsü (HİV) ile enfekte kişiler
Organ veya hematopoetik kök hücre nakli alıcıları
İmmüsupresan ilaçlarla tedavi edilen inflamatuvar hastalıklar
Kronik nörolojik hastalıklar (bilişsel fonksiyon bozukluğu, spinal kord hasarı, epileptik hastalıklar veya nöromusküler bozukluklar)

## İnfluenza Aşısı

Dünyada inaktive, canlı, yüksek doz içerikli ve yumurta proteini içermeyen rekombinan aşılar olmak üzere farklı özellikte grip aşıları kullanımdadır. İnfluenza aşıları bir önceki grip sezonunda dolaşan suşlardan tahmin edilir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün aşı komitesi tarafından bir sonraki mevsimsel aşının içeriği Kuzey yarı küre için Şubat, Güney yarı küre için Eylül ayında açıklanır.

Ülkemizde 2014 yılına kadar standart olarak iki tip A (H3N2 ve H1N1) ve bir tip B (Victoria veya Yamagata suşundan birisi) hemaglutinini içeren inaktive trivalan aşı yaygın olarak kullanılmıştır. 2014 yılından itibaren iki tip A ve iki tip B (Victoria ve Yamagata suşları) içeren kuadrialan aşı da kullanıma girmiştir.

Dünya sağlık örgütü (DSÖ), Avrupa Birliği Ülkeleri ve Kanada influenza aşısını yaşlılarda ve influenzaya bağlı komplikasyon gelişme riski olan her yaştaki erişkine önermektedir. Ancak yaşlılar için verilen yaş her ülke için farklılıklar göstermektedir (50 yaş üstü veya 65 yaş üstü). Risk gruplarının tanımı da farklılıklar göstermektedir [10, 11]. CDC/ACIP ve Avustralya 6 aydan büyük herkese önermektedir. Yaşa göre uygun formülasyon kullanılmalı ve aşı tipini seçerken gebelik, immüsupresyon, yumurta alerjisi ve antiviral ilaç kullanımı gibi tıbbi durumlara dikkat edilmelidir [12].

İnfluenzaya bağlı komplikasyon gelişme riski olan kişiler tablo 1 de sıralanmıştır. DSÖ 2012 yılında öncelikli

grupları yeniden tanımlamış ve hem aşılanan kişi hem de fetüs ve yeni doğandaki koruyucu etkisinden dolayı gebeleri öncelikli hedef grup olarak belirlemiştir. İkinci öncelikli grubu Çocuklar (6-59 ay), yaşlılar, kronik medikal durumu olanlar, Sağlık çalışanları olarak belirlemiştir.

İnfluenza inaktif aşısının 65 yaş altındaki sağlıklı bireylerde % 60 efektif olduğu, yaşlılarda hospitalizasyonu önlemekte % 50-60 ve ölümü engellemede % 80 efektif olduğu gösterilmiştir [13]. Yapılan birçok çalışma influenza aşısının maliyet tasarrufu sağladığını göstermektedir [14]. Aşı etkinliği çalışmaları her yıl yapılmakta ve en son 2012-2013 sezonuna ait verilere göre 6 ay 5 yaş arasında % 58, 18-49yaş arası erişkinlerde % 36 ve 50 yaşından büyüklerde % 34 olarak saptanmıştır. Aşı aynı zamanda influenza A(H1N1) e karşı, A(H3N2) ve influenza B' ye karşı olduğundan daha etkilidir [15].

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, Healthy People 2020 kapsamında influenza aşılama oranı hedefini, erişkinler için % 70, sağlık çalışanları için %90 olarak belirlemiştir [16]. Avrupa Konseyi influenza aşılama oranı hedefi ise 2014-2015 yılı için % 75 olarak belirlenmiştir [17]. Aşıların etkili ve maliyet etkin olduğuna dair veriler, artan ilgi, ulusal ve uluslararası otoriteler tarafından sürekli güncellenen kılavuzlar ve koyulan hedeflere rağmen, aşılama oranları halen düşüktür.

ABD' de zaman içerisinde 65 yaş üzeri hastalarda aşılama

ma oranları artmış olup, 65 yaş altı risk altındaki hastalarda aşılama hedeflere ulaşmamıştır. ABD’ de 1989 yılında 65 yaş üstünde aşılama oranı % 32.9 iken bu oran 1995 de % 58.2 ye çıkmış, 2014-2015 sezonunda % 66.7 olmuştur. Ancak 65 yaş altı riskli popülasyonda 1995 de % 20.5 olan aşılama oranı, 2015 yılında % 47.6 ya çıkmıştır (şekil 1) [18-20]. Avrupa’ da ise en son verilere göre 65 yaş üstü bireylerde bu oran %44.7 olarak saptanmış, 65 yaş altı riskli bireylerde ise % 45.6 olarak saptanmıştır [21]. Ülkemizde tüm riskli popülasyonu içeren bir çalışma olmamakla birlikte 2006 yılında, Ege bölgesinde Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği Ege Bölgesi Çalışma Grubunun 12.235 erişkin hasta ile yaptığı bir çalışmada, tüm olgularda aşılama oranı %4.5 olarak saptanmıştır. 65 yaş üzerindeki hastalarda % 5.9, KOAH hastalarında % 14.9 ve diyabetik hastalarda % 9.1 olarak saptanmıştır [22]. Ülkemizde yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmaları incelediğimizde 65 yaş üzerindeki hastalarda aşılama oranı % 5.9 ile 26.8 arasında değişmekteyken [22-25] bu oran. KOAH hastalarında % 14.9 ile 37 arasında değişmektedir [22, 26-30].

## BOĞMACA

Yaygın bebeklik çağı aşılama programları sonucu tüm dünyada boğmaca olguları belirgin şekilde azalmış olmakla birlikte son iki dekatta bazı ülkelerde (ABD başta olmak üzere) adolesanlar ve genç erişkinlerde boğmaca olgularının arttığı gözlenmektedir. Boğmaca erişkin yaş grubunda da görülmekle birlikte çoğunlukla tanı konamamaktadır. Erişkin yaş grubunda bazen sadece uyku bozukluğu ile bile seyredilmekte olup iki haftadan uzun süren öksürük olgularında etkenin boğmaca olabileceği ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

ABD Hastalık Kontrol Merkezi verilerine göre 2012 yılında 48,277 boğmaca vakası ve 20 ölüm saptanmıştır. Bu rakam 1955 den bu yana görülen en yüksek rakamdır. Hastalık en çok infantlarda görülmekle birlikte, bunu 7-10 yaş arası çocuklar takip etmiş ancak adolesan ve genç erişkinlerdeki artış hızı 10 katı kadardır. 2012 deki bu pikten sonra 2013 yılında bildirilen vaka sayısı azalmıştır, 28,639 vaka raporlanmış ve 2014 yılında vaka sayısı 32,971’ e çıkmıştır.

Avrupa’ da da boğmaca vakaları giderek artmaktadır; erişkinlerde ve adolesanlarda sıklıkla fark edilmemekte ve infantlar için enfeksiyon riski oluşturmaktadırlar. 2009-2010 yılında bir azalma ile birlikte bildirilme hızı özellikle Belçika, İspanya, Birleşik Krallık, Polonya ve Finlandiya’ daki artışa bağlı olarak artmaktadır [31]. Avrupa Hastalık

Kontrol Merkezi (ECDC) 2012 sörveyans verilerine göre, boğmaca vaka sayısının önceki yılların iki katı kadar olduğu görülmektedir. 2012 yılında doğrulanmış vaka görülme hızı 10.93/100000 olarak saptanmıştır. Toplamda 28 Avrupa Birliği ülkesi tarafından 42 525 vaka bildirilmiştir. Norveç en yüksek vaka görülme hızına sahip olmakla birlikte Hollanda en yüksek vaka sayısını (N=12 868), bildirmiştir. Ayrıca Birleşik Krallık, Danimarka, Litvanya, Çek Cumhuriyeti, Avusturya, Letonya, İrlanda, Polonya ve Portekiz’ de de vaka görülme hızında artış saptanmıştır [32].

Bu artışlardan 5 olası durumun sorumlu olduğu düşünülmektedir [33].

1. Aşı programları sonucunda doğal bağışıklık kazanma şansı azaldığı için, aşı ile kazanılmış bağışıklığın azalması. Daha önce kullanılan tam hücre aşılar yerine daha az efektif olan aselüler aşı kullanımını sonucu olabileceği düşünülmektedir.
2. Boğmaca farkındalığının artarak son 2 dekatta yeni aselüler aşılama lisans alması.
3. PCR teknikleri ve gelişmiş serolojik testlerin kullanılarak daha çok tanı konulması.
4. Dolaşımda B. pertussis suşlarının genetik değişikliğe uğrayarak aşı ile kazanılmış bağışıklığa daha dayanıklı hale gelmesi
5. Şu anda kullanımda olan aşılama daha az potent olması

Bu bilgiler ışığında boğmaca artık sadece pediatrik bir enfeksiyon olarak kabul edilmemektedir. Adolesan ve erişkinlerdeki insidans artışı, özellikle hastalığı hafif, asemptomatik olarak geçirmeleri ve tanı konulmadığı için infantlar için enfeksiyon kaynağı oluşturmaktadır [34]. Morbidite ve mortalite infantlarda daha yüksek olduğu için; erişkinlerde, adolesanlarda, sağlık çalışanlarında ve hamilelerde boğmaca aşısı rapeli uygulanarak genel insidansı azaltmak ve dolaylı olarak enfeksiyona açık olan infantları koruma stratejisi geliştirilmiştir. Bu stratejiye ‘Koza Stratejisi’ adı verilmektedir [6, 35]. 2011 yılında dünya genelinde “Küresel boğmaca girişimi” başlatılmış; önce adolesan aşılması ve ardından erişkin aşılması yapılması kararı alınmıştır. Ancak ülkemizde “Koza stratejisi” olarak da anılan bu proje yaygın olarak uygulanamamıştır. Birçok ülke adolesan rapelini programlarına eklemiştir (örn. Avusturya, Belçika, Finlandiya, Fransa, Almanya, İtalya, Çek Cumhuriyeti, Macaristan, İsviçre) [31, 34]. Avusturya, Almanya ve Fransa erişkinlere de rapel doz önermektedir [31].



## Boğmaca Aşısı

Avrupa' da 5 ülke tüm erişkinlere, 4 ülke de bazı risk gruplarına her 10 yılda bir boğmaca aşısı önermektedir [10].

ABD' nde her gebelikte 1 doz Tdap önerilmektedir. Bir önceki Td veya Tdap aşısı sonrasındaki süreden bağımsız olarak. 11 yaş ve üzerinde Tdap aşısı olmamış veya aşı durumu bilinmeyen tüm erişkinlere bir doz Tdap önerilmekte ve ardından her 10 yılda bir Td rapel dozu önerilmektedir. Tdap bir önceki difteri toksoid içeren aşıdan sonra geçen süreden bağımsız olarak yapılabilir [12].

Boğmacaya karşı oluşan antikorlar zamanla azaldığı için Tdap (Tetanoz-difteri-asellüler boğmaca aşısı) 2005'de FDA onayı almıştır. ABD'de son yıllarda gözlenen boğmaca epidemilerinde en yüksek olgu sayısının ve en fazla hastaneye yatış gereken olguların altı aydan küçük bebekler olması, bunların da çoğunun üç aydan küçük olması nedeniyle erişkinlere Tdap önerilmektedir. Ancak içindeki antijen zayıf olduğu için Tdap primer aşılama kullanılamaz, sadece rapelde kullanılır.

Ülkemizde 2007'den beri, boğmaca aşısı bebeklere asellüler aşı şeklinde (DaBT-İPA-Hib beşli karma aşı) uygulanmaktadır. Sağlık Bakanlığına yapılan bildirimlere göre ülkemizde 2004 yılından beri difteri vakası olmadığı, 2011 yılında tek vaka görüldüğü, boğmaca vakalarının da oldukça azaldığı ama halen var olmaya devam ettiği gözlenmektedir. Difteri ve tetanoz toksoid, boğmaca inaktive aşısıdır. Tek başına tetanoz toksoidi içeren preparatı; tetanoz ile difterinin kombine pediatrik DT veya erişkin Td formu; tetanoz- difteri ve tüm hücre boğmaca aşısı içeren pediatrik DBT formu ve asellüler boğmaca aşısı içeren pediatrik DaBT veya erişkin Tdap formu mevcuttur. Lokal ve sistemik yan etkileri daha az olduğundan asellüler boğmaca aşısı tercih edilmelidir.

Çocukluk çağında rutin olarak yapılması önerilen aşılarıdır. Tetanoz ve difteri toksoid aşılarıyla primer immunizasyonunu tamamlamamış ya da hiç aşılanmamış erişkinlerde, primer aşı şemasına başlanmalı veya eksik dozlar tamamlanmalıdır.

Erişkinler için primer aşılama üç dozdur: Dört hafta ara ile iki doz, ikinci dozdan 6-12 ay sonra üçüncü doz Td aşısı yapılmalıdır. Aşılar deltoid kasa IM yoldan uygulanır.

Antitoksin düzeyi zamanla azaldığı için primer aşılama serisini tamamlamış olan erişkinlerin her 10 yılda bir

Td rapeli ile aşılınması ve bu rapellerden birinin Tdap olması önerilir.

Önceden Tdap uygulanmamış olan veya önceki aşı durumu bilinmeyen tüm erişkinlere Tdap uygulanır. Bu uygulamada yakın zamanda yapılmış tetanoz veya difteri aşılama durumuna ve aşı aralığına bakılmaz.

Td aşısı ile primer üç doz tetanoz aşılama şemasını tamamlamamış olan kişilere Tdap ile aşı başlanabilir veya eksik kalan aşı dozları tamamlanır.

Doğurganlık çağında (15-49 yaş) 5 doz Td uygulanmış olan kadınların da 10 yıl aralıklarla Td aşılmasına devam edilir.

Gebelere de önceki Td veya Tdap aşı durumlarına bakılmaksızın her gebelikte Tdap yapılması önerilmektedir. Bunun nedeni, postpartum dönemde 12 aydan küçük bebekle yakın temasta bulunmalarıdır. Aynı nedenle daha önce Tdap yapılmamış olan ve 12 aydan küçük bebeklerle temas olasılığı yüksek olan sağlık çalışanlarına da Tdap önerilmektedir.

Gebelikte tetanoz aşısının yapılması için ideal dönem 27-36. gebelik haftalarıdır.

## REFERANSLAR:

1. Poland, G.A., R.M. Jacobson, and I.G. Ovsyannikova, Trends affecting the future of vaccine development and delivery: the role of demographics, regulatory science, the anti-vaccine movement, and vaccinomics. *Vaccine*, 2009. 27(25-26): p. 3240-4.
2. Christensen, K., et al., Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*, 2009. 374(9696): p. 1196-208.
3. Doyle, Y., et al., Meeting the challenge of population ageing. *BMJ*, 2009. 339: p. b3926.
4. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices--United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep*, 2013. 62(RR-07): p. 1-43.
5. Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2010. 59(33): p. 1057-62.
6. Bechini, A., et al., Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): a review of evidences and recommendations. *Vaccine*, 2012. 30(35): p. 5179-90.

# KONUŞMA METİNLERİ

7. Appiah, G.D., et al., Influenza activity - United States, 2014-15 season and composition of the 2015-16 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015. 64(21): p. 583-90.
8. Ciblak, M.A., Influenza vaccination in Turkey: prevalence of risk groups, current vaccination status, factors influencing vaccine uptake and steps taken to increase vaccination rate. *Vaccine*, 2013. 31(3): p. 518-23.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 - vaccine-preventable diseases. Stockholm: ECDC; 2014.
10. Kanitz, E.E., et al., Variation in adult vaccination policies across Europe: an overview from VENICE network on vaccine recommendations, funding and coverage. *Vaccine*, 2012. 30(35): p. 5222-8.
11. Canadian Immunization Guide, Recommended Immunization for Adults. 2013 August 2013; Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-02-eng.php#a3>.
12. Kim, D.K., C.B. Bridges, and K.H. Harriman, Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016. 65(4): p. 88-90.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases., in *Influenza*, K.A. Hamborsky J, Wolfe S., Editor 2015, Public Health Foundation: Washington D.C. .
14. Peasah, S.K., et al., Influenza cost and cost-effectiveness studies globally--a review. *Vaccine*, 2013. 31(46): p. 5339-48.
15. Cowling, B.J., et al., Assessment of influenza vaccine effectiveness in a sentinel surveillance network 2010-13, United States. *Vaccine*, 2016. 34(1): p. 61-6.
16. [cited 2015 20.09]; Available from: <http://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/immunization-and-infectious-diseases/objectives>.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe- Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2012-13 influenza season. Stockholm: ECDC; 2015.
18. Influenza and pneumococcal vaccination coverage levels among persons aged > or = 65 years--United States, 1973-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1995. 44(27): p. 506-7, 513-5.
19. Singleton, J.A., et al., Influenza, pneumococcal, and tetanus toxoid vaccination of adults--United States, 1993-7. *MMWR CDC Surveill Summ*, 2000. 49(9): p. 39-62.
20. National Immunization Survey-Flu (NIS-Flu) and Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS). Flu Vaccination Coverage, United States, 2014-15 Influenza Season. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/fluview/coverage-1415estimates.htm>. Accessed November 2015
21. Dietzman, D.E., et al., Acute myositis associated with influenza B infection. *Pediatrics*, 1976. 57(2): p. 255-8.
22. Kadir Biberoglu, S.B., Mert Özbakkaloğlu, Oktay Bilgir, Leyla Aslan, Zahit Bolaman, Bülent Yüksel, Gürhan Kadıköylü, Samim Hafızoğlu., TÜRK İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK DERNEĞİ EGE ÇALIŞMA GRUBU. <http://www.tihud.org.tr/main/content?ref=2&child=179>, 2006.
23. Yasemin Zeybek, i.T., Sedat Boyacıoğlu, Altmış Beş Yaş Ve Üzeri Erişkinlerde Aşılama Durumu. *Türk Geriatri Dergisi*, 2004. 7(3): p. 152-154.
24. Mehmet Akman, M.S., Arzu Uzuner, Serap Çifçili, Dilara Uç, Salih Güzel, İsmail Dikmen, Altmış beş yaş üstü erişkinlerde aşılama durumu ve bilgi düzeyleri *Turkish Family Physicians*, 2014. 5(3): p. 19-23.
25. Oncel, S., et al., Status of influenza vaccination in patients presenting to two neighborhood primary health care clinics in Antalya. *Infez Med*, 2008. 16(2): p. 74-9.
26. Duygu Özol, B.Ö., Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Grip Aşılama Oranı. *Türkiye Klinikleri Arch Lung*, 2005. 6(4): p. 133-136.
27. Bülbül Y, Ö.F., Gülsoy A, Özlü T, Doğu Karadeniz Bölgesinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı: Hastalık özellikleri ve influenza-pnömonokok aşılama sıklığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2010. 30: p. 24-29.
28. Savaş Özsu, E.U., Yakup Arslan, Emin Maden, Hayati Bilgiç, KOAH hastalarında influenza ve pnömonokok aşılama sıklığı. *Solunum*, 2011. 13: p. 21-25.
29. Nazire Uçar, S.A., Murat Yıldız, Tuğrul Şipit, KOAH'lı Olgularda İnfluenza ve Pnömonokok Aşısı Olma Sıklığı. *Solunum Hastalıkları*, 2015. 25(1): p. 1-4.
30. Leyla Akoğlu, N.K., Fatmanur Çelik Başaran, Ayşe Özsöz, Kurtuluş Öngel Kronik Obstrüktif Akciğer

# KONUŞMA METİNLERİ

Hastalığı Olgularında Aşılama Oranlarını Etkileyen Faktörler Smyrna Tıp Dergisi, 2013: p. 18-27.

31. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013.
32. Carrillo-Santistev, P. and P.L. Lopalco, Measles still spreads in Europe: who is responsible for the failure to vaccinate? Clin Microbiol Infect, 2012. 18 Suppl 5: p. 50-6.
33. Cherry, J.D., The science and fiction of the "resurgence" of pertussis. Pediatrics, 2003. 112(2): p. 405-6.
34. Rozenbaum, M.H., et al., Modelling the impact of extended vaccination strategies on the epidemiology of pertussis. Epidemiol Infect, 2012. 140(8): p. 1503-14.
35. Lavine, J., et al., Imperfect vaccine-induced immunity and whooping cough transmission to infants. Vaccine, 2010. 29(1): p. 11-6.

# VİTAMİNLER KİME NE ZAMAN NE KADAR?

## LALE ÖZİŞİK

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI

“Vitamin” sözcüğü, Polonyalı biyokimyacı Casimir Funk tarafından Latince yaşamsal “vital” ve “amine” sözcüklerinden türetilmiş, yalnız aminleri içermediği anlaşılacak “e” çıkarılmıştır. Vitaminler, vücudun temel fonksiyonları için çok küçük miktarlarda gereksinim duyulan organik bileşiklerdir. Enerji metabolizmasını da kapsayan reaksiyonların düzenleyicileridir (katalizör). Kimyasal olarak benzer değillerdir.

Vitaminlerin, beslenme kaynaklarından sağlanmaları gerekir. Endojen olarak yeterli miktarda yapılamazlar (Vitamin D hariç). Karbon, oksijen, hidrojenin ve nitrojen, fosfor, sülfür ve kobalt içeren diğer fonksiyonel grupların organik bileşikleridir ve mikro besinlerdir. Çok küçük miktarlarda gereksinim duyulur (mikro/miligram).

Yetersiz alım, emilim bozukluğu ve artmış metabolik gereksinim, eksikliklerinin başlıca nedenleridir. Enerjiye dönüşmemeleriyle protein, karbonhidrat ve yağlardan ayrılırlar. Özetle vitaminler:

- Yaşam için gereklidirler
- Küçük miktarlarda gereklidirler
- Enerji sağlamazlar
- Gıdalarla alınmalıdır

Vitaminlerin ana rolleri; antioksidan etki (örn: Vitamin E, Vitamin C), koenzim olarak kullanım (örn: Vitamin B), kemik sağlığı üzerine etkileri (örn: Vitamin D, Vitamin K), görme üzerine etkileri (Vitamin A), pıhtılaşma (Vitamin K) üzerine etkileri, bağışıklık sistemi üzerine etkileri (örn: Vitamin D, Vitamin A), nörolojik gelişim (örn: Folik asit), üzerine etkileridir.

### Vitaminler çözünürlüklerine göre sınıflanırlar:

Yağda çözünen vitaminler: A, D, E, K

Suda çözünen vitaminler: B Vitaminleri (B1: Tiamin, B2: Riboflavin, B3: Niasin, B5: Pantotenik asit, B6: Piridoksin, B7: Biotin, folk asit, B12: Kobalamin) ve C vitamini (Askorbik asit)

### Yağda çözünen vitaminler:

- Yağda çözünen yaşamsal organik maddelerdir
- Mikrobeyinlerdir
- Hücre büyümesi, olgunlaşması, gen regülasyonunda anahtar rol oynarlar
- enfatik dolaşıma katılırlar
- Lipoprotein yapısına girer, transport proteinlerine bağlanırlar
- Antioksidan özelliğince barsaktan emilirler, safra ve yağ gereklidir
- Şilomikronlarla ikleri vardır
- Vücutta depolanırlar

### Suda çözünen vitaminler:

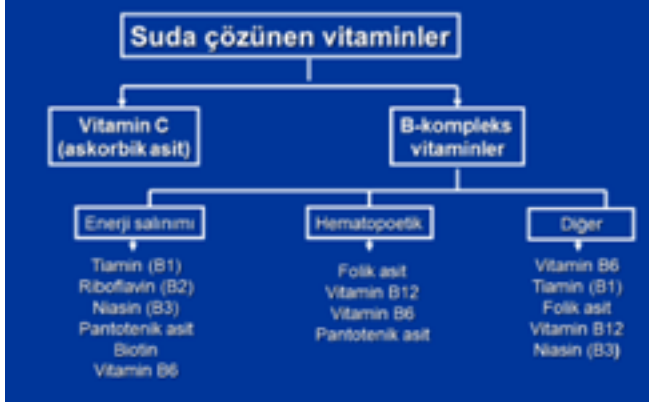
- Suda çözünürler
- İnce bağırsak ve mideden emilirler
- Emilimleri beslenme durumu, diğer besinler ve maddeler, ilaçlar, yaş ve hastalık durumuna bağlı olarak değişir
- Kan yoluyla karaciğere taşınırlar
- Dokularda büyük miktarlarda depolanmazlar
- Fazla miktarlar idrarla atılır
- Toksikite riski azdır

Vitamin eksikliği prevalansı tipik batı diyetlerinde özellikle yaşlı erişkinlerde tahmin edilenden daha fazladır. Hamilelik ve alkol tüketimi bazı vitaminlere olan gereksinimi arttırmaktadır. Yapılan gözlemsel çalışmalarda, bazı vitaminlerdeki, klasik eksiklik sendromu (örn: skorbüt, pellegra) oluşturmayacak kadar olan hafif eksiklikler ateroskleroz, kanser ve osteoporozla ilişki-

# KONUŞMA METİNLERİ

li bulunmuştur. Buna ek olarak vitaminlerin etkilerini gösteren çalışmalar esas biyolojik etkilerde belirleyici faktör olan bazal vitamin durumu ve dozu hesaba katmamaktadır [1]. Genetik faktörler çeşitli klinik durumlarda ve dozlarda vitaminlerin metabolizasyonunu ve vitamin takviyesinin sonuçlarını etkilemektedirler. Henüz bu konularda klinik karar vermek için yeterli genetik bilgi bulunmamaktadır.

Şekil 1 Suda çözünen vitaminler



Genel olarak vitamin desteği dengeli beslenen ve düzenli güneş ışığına çıkan çoğu erişkin için gerekli değildir. Ancak buna rağmen birçok erişkin multivitamin desteği almaktadır. Normal günlük alımın 0.5-1.5 katı olan formülasyonlar genelde güvenli olmakla birlikte bazen yüksek doz vitaminler zararlı olabilir.

Meyve ve sebzeleri içeren dengeli bir diyet bilinen vitaminleri sağlayabilmektedir ve aynı zamanda lif ve diğer mikro besinleri içerdiği için sağlıklıdır. Özel diyetle olanlar ve malnutrisyonun yaygın olduğu bölgelerde vitamin desteği gerekmektedir.

Dengeli beslenenlerde günlük izin verilen dozun % 50-200 katına kadar multivitamin takviyesi almanın zarar veya yararlı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Ancak bu multivitamin vitamin E veya A içeriyorsa düşük dozlu olmalıdır ( vitamin E < 30 U, vitamin A<2500 U).

Dengeli beslenenlerde (çeşitli sebze, meyve, tahıl ve protein içeren beslenme) multivitamin takviyesi önerilmemektedir.

Skorbüt, beriberi ve pellegra gibi klasik vitamin eksikliği sendromları halen bazı bölgelerde görülmektedir. Bazı klinik durumlarda hastalar vitamin eksikliği riski altındadır. Bu durumlar:

- Alım azlığı: Yoksullar, yaşlılar, alkolikler, vejetar-

yenler gibi özel diyetler

- Malabsorbsiyon: Çölyak, Crohn hastalığı, kısa bağırsak, gastrik bypass, yaşlılar
- Anormal kayıplar: Hemodiyaliz, kronik diyare
- Anormal metabolizma: Genetik polimorfizm, alkolizm
- Yetersiz sentez: Vitamin D (Kuzey iklimlerde, eve bağımlılar, güneşe az maruz kalanlar)

Vitamin takviyesi bazı durumlarda önerilmektedir:

1. Hamilelik planlayan kadınlarda folik asit takviyesi olarak
2. Düşme riski olan yaşlılarda vitamin D takviyesi olarak

Literatürde bazı çalışmalar eksikliği olmayan bireylerde multivitamin desteğinin gereksiz olduğunu savunmakla birlikte bazıları özellikle vitamin E, Beta karoten, ve yüksek doz vitamin A desteğinin mortaliteyi arttırdığına dair kanıtlar göstermektedir [2, 3]. Özellikle beta karotenin akciğer kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ancak daha sonra yapılan meta analizlerde vitamin E ile ilgili aksi kanıtlar da gösterilmiştir [4]. Vitamin E ile ilgili kar zarar durumunun değerlendirilerek kullanılmasını öneren sınırlı çalışmalar da mevcuttur [5].

Multivitamin ve mineral desteğinin bazı kronik hastalıkları da azalttığına dair veriler de bulunmaktadır. Örneğin, 'Physicians' Health Study 4 ile erkek doktorların kanser insidansında % 8 azalma, katarakta % 9 azalma saptanmıştır. Ancak yine aynı çalışmada kognitif fonksiyonlar ve verbal hafıza üzerine herhangi bir etkisi gösterilememiştir [6]. Diğer bir çalışmada ise antioksidanların (Vitamin E, C ve beta karoten) kullanımının sadece erkeklerde kanser insidansını azalttığı ve bütün sebeplere bağlı ölümü azalttığı gösterilmiştir [7].

Multivitaminlerin kullanımının kardiyovasküler hastalıklarına azalttığına dair kanıtlar da yeterli değildir ve günümüzde önerilmemektedir [8]. Yaşa bağlı maküler dejenerasyonda da multivitaminlerin etkisi gösterilmiştir (Vitamin E,C, karoten) [9]. Yapılan 2 yıllık çift kör bir çalışmada ise b vitamini kullanımının Alzheimerda gri maddenin küçülmesini % 30 azalttığı gösterilmiştir [10]. Bunun yanında folik asit takviyesi doğum defektlerini azalttığı uzun zamandır bilinmekte ve doğurganlık yaşındaki kadınlarda hamilelik öncesinden başlayarak önerilmektedir [11]. Yine sağlıklı yaşlılarda

# KONUŞMA METİNLERİ

vitamin eksikliği riski varsa klinisyenin hasta bazında düşünerek önerebileceğine dair kanıtlar mevcuttur [12].

Non-alkolik steatohepatitte vitamin E nin tedavi edici rolü, kronik hepatit C tedavisinde vitamin B12 ve D tedavisinin, kolelitiazisi azaltmada ise vitamin C' nin, aftöz stomatitde vitamin B12' nin pozitif rolü ve inflamatuvar bağırsak hastalığında vitamin D ve B1' in faydalı rolü çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [13].

Sonuç olarak:

- Sağlıklı, dengeli beslenen kişilerde ek vitamin kullanımına gerek yoktur.
- Yeterli besin almayan/alamayanlar günlük vitamin desteğine gereksinim duyabilir.
- Megadoz içeren preparatlardan kaçınmak gerekir.
- Tüm vitaminlerde günlük ihtiyacın %100'ünü içeren multivitaminleri tercih etmek gerekir (Kalsiyum hariç).
- Vitaminler aşırı alınmadıklarında tehlikeli değildir.
- Özellikle yağda çözünen vitaminlerde "daha fazla daha iyi" değildir.
- Aşırı vitamin kullanımı bazı ilaçların etkinliğini ve metabolizasyonunu değiştirebilir.

## REFERANSLAR

1. Heaney, R.P., Vitamin D--baseline status and effective dose. *N Engl J Med*, 2012. 367(1): p. 77-8.
2. Miller, E.R., 3rd, et al., Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*, 2005. 142(1): p. 37-46.
3. Bjelakovic, G., D. Nikolova, and C. Gluud, Antioxidant supplements to prevent mortality. *JAMA*, 2013. 310(11): p. 1178-9.
4. Abner, E.L., et al., Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci*, 2011. 4(2): p. 158-70.
5. Vrolijk, M.F., et al., The shifting perception on antioxidants: the case of vitamin E and beta-carotene. *Redox Biol*, 2015. 4: p. 272-8.
6. Gaziano, J.M., et al., Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*, 2012. 308(18): p. 1871-80.
7. Hercberg, S., et al., The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med*, 2004. 164(21): p. 2335-42.
8. Fortmann, S.P., et al., Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2013. 159(12): p. 824-34.
9. Age-Related Eye Disease Study Research, G., A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001. 119(10): p. 1417-36.
10. Douaud, G., et al., Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110(23): p. 9523-8.
11. Green, N.S., Folic acid supplementation and prevention of birth defects. *J Nutr*, 2002. 132(8 Suppl): p. 2356S-2360S.
12. Dharmarajan, T.S., Is vitamin supplementation appropriate in the healthy old? *Curr Opin Gastroenterol*, 2015. 31(2): p. 143-52.
13. Masri, O.A., J.M. Chalhoub, and A.I. Sharara, Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*, 2015. 21(17): p. 5191-209.

# ANTİKOAGÜLAN İLAÇ SEÇİMİ

UĞUR KOCABAŞ

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ II. KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

**W**arfarin uzun yıllar boyunca tek seçenek antikoagülan ilaç olarak kullanıldıysa da yakın takip gereksinimi doz ayarlanmasının güç olması ve önceden tahmin edilemeyen etkisi nedeniyle klinikte kullanımını her zaman güç olmuştur. Yeni oral antikoagülanlar warfarinin aksine Vitamin K antogonizması üzerinden değil Faktör Xa ve IIa üzerinden etki ederler ; ilacın etki başlangıcı hızlıdır, sabit doz olarak verilirler, diğer ilaçlar ve yemekle etkileşimleri daha azdır, monitorizasyona ihtiyaç duymazlar ve ilaç kesildiğinde etkileri daha çabuk ortadan kalkar. Warfarine kıyasla bu avantajları sunması nedeniyle yeni oral antikoagülanlar klinikte hızlı bir şekilde warfarin endikasyonlarının yerini almaktadır. Klinikte kullanılan yeni oral antikoagülanlardan dabigatran Faktör IIa'yı Rivaroxaban , Apixaban, Edoxaban Faktör Xa'yı inhibe etmektedir. Rivaroxaban ve Edoxaban günde tek doz kullanılırken , Apixaban ve Dabigatran günde iki doz olarak kullanılmaktadır.

Yeni oral antikoagülanlarla yapılan çalışmalarda sınıf etkisi olarak hepsi warfarine göre non-inferior olarak saptanmış, hepatik toksisiteye neden olmamış , intrakraniyel kanama insidansı warfarinden daha düşük saptanmış ve warfarine göre mortalitede azalmaya yönelik bir trend görülmüştür. Ancak bu ilaçların kronik böbrek hastalığında ve kronik karaciğer hastalarında kullanılmıyor olmaları, ilaç etki düzeyi için spesifik testlere ihtiyaç duyulması, etkiyi geri döndürmek için spesifik antidotun bulunmaması, fiyatının yüksek olması gibi warfarine kıyasla dezavantajları da mevcuttur. Önceden tek bir ilaca bağımlıyken birdenbire fazla ilacın piyasaya çıkması hangi ilacın ne zaman kullanılacağına dair klinisyenlerin kafasını karışmasına neden olmuştur. Çoğu etkinin sınıf etkisi olması nedeniyle piyasa bulunan yeni oral antikoagülanlar arasında belirgin fark ol-

masa da bazı hasta gruplarında nüanslar mevcuttur. Bu sunumda antikoagülan kullanacak bir hastada nasıl ilaç seçimi yapılabileceği özetlenmeye çalışılacaktır.

Protez kapak ameliyatı geçirmiş ve metal kapak olan hastalarda warfarin halen tek seçenektir; yeni oral antikoagülanlar bu grup hastalarda kullanılamazlar. Romatizmal kalp hastalığı olup mitral darlığı olanlarda yine warfarin tek seçenektir. Mitral yetersizlik, Aort darlığı ve aort yetersizliğinde atrial fibrilasyon varlığında yeni oral antikoagülanlar kullanılabilir. Hastanın INR düzeyleri warfarin ile stabil gidiyorsa yine warfarin ile devam etmek uygun olabilir. Cr klerensi 30 ml/dk altında olan hastalarda ve dialize giren hastalarda yeni oral antikoagülanlar kullanılamayacağı için warfarin kullanılması uygundur.

Yukarıda sayılan durumların haricinde yeni oral antikoagülanlar derin ven trombozu profilaksi ve tedavisinde, atrial fibrilasyonda warfarinin yerini alabileceği yapılan çokmerkezli randomize çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda dabigatran,rivaroxaban, apixaban ve edoxaban warfarine eşdeğer sonuçlar elde etmişlerse de bu ilaçların kullanıldığı çalışmalarda hasta seçiminde ve sonuçlarda bazı küçük farklılıklar da bulunmaktadır. Yeni oral antikoagülanları birbirine karşı etkinlik olarak karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Yeni oral antikoagülanların warfarine kıyasla yapılan çalışmalarından elde edilen altgrup analizleri ve seçilmiş hasta gruplarına göre hangi yeni oral antikoagülanın tercih edilebileceği ise şu şekilde özetlenebilir. Dabigatran ile dispespi ve üst gastrointestinal yakınmalar daha siktir bu grup hastalarda apixaban veya rivaroxaban kullanılmalıdır. Yakın zamanda gastrointestinal kanama geçirmiş olanlarda apixaban tercih edilmelidir. Akut koroner sendrom geçirenlerde rivaroxaban tercih edilebilir. İ-

# KONUŞMA METİNLERİ

kemik stroke için düşük riskli hastalarda apixaban veya dabigatran yüksek riskli hastalarda ise rivaroxaban veya dabigatran 150 mg kullanılabilir. Hasta warfarin altında inme geçirdiyse inmeyi warfarinden daha çok azaltan tek ilaç olan dabigatran 150 mg tercih edilebilir. Günde tek doz kullanılacaksa rivaroxaban veya edoksaban kullanılabilir. Kanama riskinin fazla olanlarda apixaban veya dabigatran 110 mg tercih edilebilmektedir. İleri yaş ve böbrek fonksiyonları sınırdaki hastalarda apixaban, rivaroxaban ve dabigatran düşük doz olarak kullanılabilir ancak en güvenlisi apixabandır. Beraberinde verapamil alanlarda dabigatran edoxaban düşük doz verilebilir. Dronedarone alanlarda ise edoxaban düşük doz verilebilir; rivaroxaban ve apixabanda dikkatli olunmalıdır, dabigatran verilmemelidir.

Sonuç olarak yeni oral antikoagülanlar uzun vadede warfarinin birçok alanda yerini alacak gibi gözükmektedir. Yeni oral antikoagülanlardan hangisinin uzun vadede öncelikle tercih edileceğine dair ise ileri araştırmalara ve gerçek hayat verilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar:

1. New oral anticoagulants: which one should my patient use? Weitz JI, Gross PL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:536-40. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.536.
2. Choosing the right drug to fit the patient when selecting oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation Shields AM1, Lip GY J Intern Med. 2015 Jul;278(1):1-18. doi: 10.1111/joim.12360. Epub 2015 Apr 15
3. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FW, Veltkamp R, Lip GY. Eur Heart J. 2016 Feb 4. pii: ehv643. [Epub ahead of print] Review.
4. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FW, Veltkamp R, Lip GY. Eur Heart J. 2016 Feb 4. pii: ehv069. [Epub ahead of print] Review.



# NÖROPATİK AĞRI VE TEDAVİSİ

## PINAR ULUBAŞOĞLU

SAMSUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI

**D**iyabetes Mellitus (DM), toplumda en sık rastlanılan hastalıkların başında gelir. Diyabetik hastalar birincil olarak olarak endokrin veya dahiliye uzmanlarının medikal sorumluluğundadır. Sinir sisteminde hasar ya da hastalık sonucu ortaya çıkan ve hastalar tarafından "yanma, karıncalanma, batma, elektrik çarpar gibi olma ve donma hissi" gibi belirtilerle tanımlanan ağrılara "nöropatik ağrı" adı veriliyor. Başta ayaklar olmak üzere değişik organlarda ortaya çıkan nöropatik ağrı, özellikle diyabet hastalarında görülüyor, her 100 diyabet hastasının 20'si, bu ağrıyı çekiyor. Bu sayı Türkiye'de en az 7 milyon diyabet hastasının beşte birinin nöropatik ağrı sorunu yaşaması anlamına geliyor. Ölçülen HbA1c değerleri %9 üzerinde olduğu zaman sinirlerde ileti hızında yavaşlama gözlenir. Bundan sonra sinir hücrelerinde yoğunluk kaybı gelişir, nöropatik ağrı oluşur.

Diyabetik periferik nöropatik ağrı, açlık kan şekeri yüksek- glukoz tolerans testi bozulmuş hastalarda gelişebilir. Ölçülen HbA1c değerleri %9 üzerinde olduğu zaman sinirlerde ileti hızında yavaşlama gözlenir. Bundan sonra sinir hücrelerinde yoğunluk kaybı gelişir, nöropatik ağrı oluşur.

Diyabetik periferik nöropatik ağrı, açlık kan şekeri yüksek- glukoz tolerans testi bozulmuş hastalarda gelişebilir. Diyabetik ağrılı nöropatilerde ağrı ve parestezi-uyuşukluk hissi nedeniyle nörolojik muayenede zordur. Ağrı ve parestezi-uyuşukluk hissi tek bir ekstremitede (el/ayaklar) ile sınırlı kalabilir. Bu durumda subklinik bulguların ortaya çıkarılabilmesi için daha ayrıntılı inceleme gereklidir. DM'da PNP sıklığı için değişik sayılar verilmiştir. Tanı konduktan sonra ilk yılda PNP oranı % 7 iken, 25 yıllık izlemde bu oran %50 ye çıkmaktadır. Yardımcı inceleme yöntemlerini de eklersek %60, hatta

subklinik bulgular da düşünülürse %90 lara varan yüksek risk oranından söz edilebilir.

DM'a bağlı nöropatinin oluş mekanizması daha önce iskemi (kan akımında azalma) ve metabolik kontrol bozukluğu (kan şekeri düzeylerinde bozukluk) iki ayrı neden olarak kabul edilmekteydi. Hipergliseminin yarattığı metabolik değişimler ve özellikle sorbitol yolu üzerindeki mekanizmalar ikincil ağırlıklı görüşdü. Son yıllarda ise metabolik ve kan akımındaki azalma kuşakları birleştirilmeye çalışılmaktadır.

1. Sinir lifi üzerinde direkt metabolik bir bozulmanın olması-metabolik
2. Sinir liflerinin vasküler yetmezliği veya sinir kan akışının azalması
3. Duysal nöronlara nörotropik maddelerle olan retrograd desteğin azalması
4. Genetik ve immün mekanizmalar

### Nöropati ve Değiştirilebilir riskler;

- Obezite
- Trigliserit yüksekliği
- Sigara kullanımı
- Yüksek tansiyon
- Şeker seviye değişkenliği
- HbA1c seviyesi ( %5 lerede %20 den az olgu varken, %8 de %40 a yakın)

### Nöropati ve Değiştirilemez riskler;

- Aile öyküsü
- İlerlemiş yaş
- Diyabet süresi ( 7 yıldan az %5 , 15 yılda ise %40 a yakın)

## Diyabetik Nöropatiler-sınıflama

### I. Simetrik generalize PNP

- A. Kronik PNP
  - 1. Distal-sensorimotor PNP
  - 2. Otonom PNP
  - 3. Kronik inflamatuvar demiyelinizan PNP
- B. Akut PNP
  - 1. Akut ağrılı duysal PNP
  - 2. Hiperglisemik PNP
  - 3. Kaşektik PNP
  - 4. Hiperinsülin PNP

## Diyabetik Nöropatiler-sınıflama

### II. Asimetrik Multifokal PNP

- 1. Proksimal diyabetik PNP
- 2. Trunkal PNP

### III. Diyabetik Mononöropatiler

- 1. Kraniyal nöropatiler
- 2. Ekstremitte nöropatileri
- 3. Mononöritis multipleks

## Distal Simetrik Sensorimotor PNP

Diyabetik PNP'ler içinde en sık görülen formudur. Tip II DM'de daha sıktır.Çok yavaş ilerler ve uzun süre sinsi seyreder.Bacaklarda ,distallerde belirgin karıncalanma, soğukluk hissi, ağrı ve parestezilerdir.Şikayetler genellikle geceleri daha fazladır.

## Distal Simetrik Sensorimotor PNP

Muayenede en sık; el-ayaklarda çorap/eldiven tarzında duyu azalması görülür. Ayaklarda (başparmak) vibrasyon duyusunda azalma,intrinsik kaslarda ılımlı atrofi ve parezi görülür. Bazen ayak kemiğinde kırıklar olabilir. Diyabetik sensoriyel PNP bir kez semptomatik hale geldiğinde geri dönüşüm olmaz.

## Diyabetik Otonom Nöropati (DON)

DON, DM'in ilk 10 yılında anlamlı bir şekilde yoktur. Ancak Tip II DM'da 10-15 yıldan sonra bile hastaların %30 unda DON belirtileri görülmez.

Belirtiler genellikle sinsidir. Diyabete bağlı otonomik nöropati belirtileri,istirahatte hızlı nabız, egzersiz intoleransı,kabızlık,cinsel ereksiyon problemi,sessiz kalp enfarktüsü.

Kalp gelişen otonomik nöropati, diyabet'li olgularda görülen kalp enfarktüsünün en önemli sebebidir.

## Akut Ağrılı Diyabetik Nöropati

1- Akut distal duysal PNP ağrılı PNP'lerin başlıcasıdır. El-ayaklarda çok şiddetli yanıcıyakıcı ağrılar ile başlar. Bu ağrılar ayaklarda daha belirgin ve şiddetlidir. Dokunmak bile ağrı-yanma duyuları yaratabilir. Bu nedenle hasta ayağına hiçbir şey dokundurtmak istemez. Çorap şeklinde duyu kaybı olabilir.

## Akut Ağrılı Diyabetik Nöropati

Hiperinsülin nöropatisi DM'u yeni saptanmış hastalarda görülen bir ağrılı PNP türüdür. Bu hastalar ilk kez insülin kullanacaktır.Hiperglisemi için yüksek dozda insülin ile hızlı kan şekeri kontrolü sırasında ortaya çıkar. İnsüline başlandıktan yaklaşık 1 ay sonra ağrılı PNP belirir.

## Akut Ağrılı Diyabetik Nöropati

2-Hiperinsülin nöropatisi hiperglisemi daha sonra daha yavaş ve aralıklı şekilde ve yine insülin ile düzeltince nöropatide aylar içinde düzelir.

## Akut Ağrılı Diyabetik Nöropati

3- Kaşektik nöropati diyabet kontrolü güç olan kadın DM'lu hastalarda görülür. Ani kilo kaybı başlar, 20-25 kg kadar kaybedilebilir ve ağrılı PNP bulguları ortaya çıkar. İnsülin ile belirgin düzelme olur.

## Proksimal Diyabetik PNP (Diyabetik Amiyotrofi)

Tip II DM'da sıklıkla 50-60 yaşında görülür. Bu hastalarda diyabetin bilinen süresi genellikle kısadır. Akut başlar ve bir çok hastada 8-12 ay içinde kendiliğinden düzelme olur. Geceleri artan sırt, bel-bacak ağrıları ile birlikte kilo kaybı görülebilir. Kısa sürede pelvifemoral-kalça çevresi kaslarda güçsüzlük ve atrofi belirir. Tek taraflı başlayıp diğer taraf kaslarını da etkiler.

## Toraksik Radikülopati (diyabetik interkostal nevralsi multisegmental trunkal radikülopati Diyabetik torakoabdominal nöropati)

Orta-alt trunkal köklerin tutulum bulguları orta-ileri yaşta Tip II DM'lu hastalarda görülür.En önde gelen bulgu ilgili köklere ait dermatomal ağrıdır.Ağrı çok şiddetli olabilir ve miyokard enfarktüsü-zona zoster ile karışabilir.

## Diyabetik Kraniyal Nöropatiler

DM'da akut III. Kraniyal sinir tutuluşu oldukça sıktır.Pi-toz ile birlikte ekstraoküler kasların felci ve diplopi olur. Aynı tarafta baş ve göz çevresinde ağrı olabilir. Ayrıca yine yaşlı hastalarda daha fazla olmak üzere nadiren IV. -VII.ve fasiyal sinir de tutulabilir.

## Diyabetik Periferik Mononöropatiler

- a. sinirde tuzak veya kompresyon-bası
- b. sinirde iskemi ve infarkt sinirde infarkt sonucu oluşan nöropatilerde başlangıç anidir,

ağrı genellikle ön plandadır. en sık karpal tünel sendromu ve fibular sinir tuzak nöropatisi görülür.

## Diyabetik Nöropatilerde Tedavi

DM tanısı konduktan sonra optimal kan şekeri kontrolü büyük önem taşımaktadır ve bunun tüm yaşam boyunca sürdürülmesi ile birlikte risk faktörlerinin önlenmesi idealdir. PNP'nin ve nöropatik ağrı oluşumunun önlenmesi için hemen ve sıkı bir tedaviye geçmek gerekir. Çünkü diyabetik PNP ne denli erken yakalanırsa o derecede önlenebilirliği artar. Belli bir noktadan sonra geri döndürülemeyeceği bilinmelidir. Daha sonraki dönemlerde ise ancak bazı semptomları hafifletme şansı elimizde kalır.

## Diyabetik Nöropatilerde Tedavi

Medikal tedavide amaç;

1. PNP etiyojisine uyan bir yaklaşım
2. Analjezik etkinin ötesinde klinik olarak diğer semptomlarda da düzelme olmalıdır.
3. Nöropatinin ilerlemesini yavaşlatmalı veya durdurmalıdır.
4. İdeal olarak nöropatiyi geri döndürmelidir.
5. Sinir liflerinde fonksiyonel düzelme göstermelidir.

## Diyabetik Nöropatilerde Tedavi

Nöropatik ağrı sendromlarında daha başarılı bir tedavinin ilk şartı değerlendirme ve tanının erken yapılmasıdır. Nöropatik ağrısı olan hastalarda tedavinin hedefi spesifik belirti ve semptomlara karşı olmalıdır. Tedavi yaklaşımı ağrının hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesidir.

## Diyabetik Nöropatik Ağrı Tedavisi

Nöropatik ağrının tedavisinde kullanılan ilaçlar:

- Trisiklik antidepresanlar
- Antikonvülzanlar
- Antidepresanlar
- Opiyatlar
- Oral ve topikal lokal anestezikler
- Diyabetik Nöropatik Ağrı Tedavisi

Genel olarak trisiklik antidepresanlar ve özellikle de Amitriptilin ilk seçilen ajan olmakta, bu ilaca yanıt alınmadığı durumlarda antikonvülzanlar kullanılmaktadır.

## Diyabetik Nöropatik Ağrı Tedavisi

Son yıllarda nöropatik ağrı tedavisinde önemli bir seçenek te Gabapentin olmuştur. Gabapentinin, gerek terapötik aralığının çok geniş olması, gerekse yan etkilerinin diğer ajanlara göre azlığı, klinik kullanımını arttırmaktadır. Proteinlere bağlanmaması, metabolize edilmemesi, karaciğer enzimlerini indüklememesi ve inhibe etmemesi nedeniyle diğer ilaçlarla etkileşime girmemesi de kullanımını arttırmıştır.

## Diyabetik Nöropatik Ağrı Tedavisi

Alfa Lipoik Asit, son yıllarda adından en çok söz ettiren ajanlardandır. Temel görevi şekerin yakılması ve onun kalbe, beyne, kaslara güç vermek için enerjiye dönüştürülmesidir.

Alfa Lipoik Asit aynı zamanda çok güçlü bir antioksidandır. Antioksidan gücü ne E-vitaminin ne de C-vitaminin gücü ile kıyaslanabilir. Suda ve yağda aynı zamanda eriyebilen, bu nedenle de hücrenin hemen her yerinde görev üstlenebilen tek antioksidandır.

## Diyabetik Nöropatik Ağrı Tedavisi

Alfa Lipoik Asit, DM hastalarında oluşan sinir sistemi sorunlarını geciktirir veya hafifletir. Bu hastalarda oluşan sinir hasarının yol açtığı dayanılmaz ağrıları ve uyuşukluk hissini azaltabilir. Yapılan araştırmalar bu besin unsurunun şeker hastalarında düzensiz kalp atımını da önleyebileceğini göstermektedir.

# REFLÜ TEDAVİSİNDE İLAÇLAR: ETKİNLİK-GÜVENLİK

ZEYNEL MUNGAN

KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Günümüzde gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), ya da yaygın kullanıldığı şekilde reflü hastalığı, “Mide içeriğinin özofagusa reflüsünün rahatsız edici semptomalara ve /veya komplikasyonlara neden olması” olarak tanımlanmaktadır (1). Hastalık batı ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de yaygındır ve toplumumuzun yaklaşık dörtte biri reflü ile ilgili semptomlar tanımlanmaktadır (2). Reflü hastalığının tipik semptomları yemeklerden sonraki 1-2 saat sonra ortaya çıkan pirozis ve regürjitasyondur. Ancak tipik semptomlar ile birlikte ya da onlardan bağımsız olarak ta reflünün kuru öksürük, larenjit, astım, dental erezyonlar ve göğüs ağrısı ile de ilişkili olabileceği kabul edilmektedir (1). Endoskopide distal özofagusta erezyonların görülmesi (Erozif reflü hastalığı, ERH) reflü hastalarının yarısından azında görülmektedir. Hastalık ülkemizde, batı toplumlarında olduğu kadar sık, ancak onlara oranla daha hafif seyirlidir (3). Ülkemizde GÖRH vakalarının yaklaşık 2/3’ünde erezyon yoktur (Non-erozif reflü hastalığı, NERH), ERH vakalarının da %95’inden fazlasında özofajit hafif derecededir (3). Bu nedenle hastalığın tanısı genellikle klinik olarak konulmaktadır. Ancak proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisine yanıt vermeyen, PPI tedavi altında relaps gösteren, Barrett özofagusu yönünden riskli olan hastalar ile alarm bulgusu olanlarda endoskopik tetkik gereklidir. Alarm bulguları denildiğinde üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, disfaji, odinofaji, istemsiz kilo kaybı, başka nedenle açıklanamayan anemi, inatçı kusma ve birinci derece akrabalarından birinde Barrett özofagus veya üst GİS kanseri olması anlaşılmalıdır.

## GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞINDA TEDAVİ

GÖRH tedavisinde amaçlar; semptomların giderilmesi, özofajitin iyileştirilmesi, komplikasyonların engellenmesi, remisyonun idamesi ve yaşam kalitesinin yüksel-

tilmesi olarak sıralanabilir. Bu amaçlara ulaşmak için uygulanabilecek yöntemler: Basit tedbirler, medikal tedavi, endoskopik tedavi ve cerrahi olarak sıralanabilir. Günümüzde kesin kabul edilmiş ve uygulanabilir bir endoskopik tedavi yöntemi yoktur. Uygulamalar daha çok deneysel amaçlıdır. Cerrahi tedavi sonrası uzun vadede hastaların önemli bir kısmında tekrar PPI kullanım gereksinim olduğundan, bu yöntem seçilmiş vakalarda kullanılmalıdır.

İleri yaş, sigara içimi ve fazla kilo GÖRH ve şiddeti için kesin risk faktörleridir (2,4-6). Bu nedenle fazla kilosu olan hastalarda zayıflama önerilmektedir, gece semptomu olan hastalarda yatağın baş tarafının yükseltilmesi ve akşam yemeğinden sonraki 2-3 saatte yatılmaması tavsiye edilmektedir (6). Yeni kılavuzlarda GÖRH için özel diyet önerilmemektedir (6).

Özofagusa reflü olan asid miktarı ile hastalığın derecesi arasında yakın ilişki vardır (7). Bu nedenle hastalık tedavisinde mide asidinin azaltılması, pH’ın yükseltilmesi amaçlanmaktadır. Antiasidler ve aljinat semptomatik iyileşme sağlamakla birlikte özofajiti iyileştirmekte yararlı olmamaktadır. Histamin 2 reseptör antagonistler (H2RA) ile semptomatik iyileşme tanımlayan hastalarda bu ilaçlar kullanılabilir, ancak H2RA’nin devamlı kullanımında günler içinde ilacın etkinliğinin azaldığı akılda tutulmalıdır. PPI’le ise kullanmaya başlayınca etkinlikleri günler içinde tedrici olarak artar ve 5-6. Günde maksimum etkiye ulaşılır. İlaç kullanıldığı sürece aynı etki devam eder. Günümüzde önerilen en etkin tedavi PPI’dir (6). PPI’ler erken semptomatik düzelme, yüksek oranda endoskopik iyileşme sağlamaları, günde tek doz kullanılmaları ve önemli yan etkilerinin olmamaları nedenleriyle yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Özofagusa reflü olan asid miktarı ile hastalığın şiddeti arasın-

da yakın bir ilişki vardır (7). Öte yandan mide pH'sının 4'ün üzerine çıkması durumunda peptik aktivite önemli oranda azalmaktadır (8). Mide pH'sı 24 saat boyunca ne kadar süreyle 4'ün üzerinde olur ise iyileşme o kadar fazla olmaktadır. Günümüzde mevcut PPI'ler (*omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol*) ile günün 10-14 saati boyunca mide pH'sını 4'ün üzerinde tutmak mümkün olmaktadır (9). Bu nedenlerle günümüzde GÖRH tedavisine genel olarak tek dozda PPI ile başlanmaktadır (6). Yanıt alınan hastalarda bu tedaviye dört hafta devam edilmesi, yanıt alınamayan hastalarda çift doza çıkılması önerilmektedir. Dört haftalık tedavi sonrası hastalık kısa sürede nüks edebilir, bu durumda idame tedavisi gerekli olur. Ağır dereceli özofajiti olan hastalarda standart doz PPI ile kesintisiz tedaviye devam edilmelidir. Yukarıda belirtildiği üzere hastalık özellikle ülkemizde hafif seyretmektedir, bu nedenle idame tedavisi 1-2 haftalık periyotlar ile aralıklı (*intermittan*) ya da şikayet olduğunda bir doz almak (*on-demand*) şeklinde yapılabilir. Sık semptom nüksü olan hastalarda yapılmış bir çalışmada hastaların dörtte birinden azında haftada 3 dozdan fazla PPI ihtiyacı olmuştur. Diğer bir deyişle reflü hastalarının çoğunda haftada 2-3 doz PPI ile remisyonun idamesi sağlanabilir (10).

Normal koşullarda yemek sonrası mide pH'sının yükselmesi beklenir. Oysa ki özofagusa asid reflüsü en fazla yemek sonrası 1-2 saatte olmaktadır. Bu paradoks gibi görünen durumun izahı son yıllarda yapılmıştır. Yemek sonrası mide içinde pH gerçekten yükselmektedir, ancak fundusta asid cebi diye tanımlanan alanda pH'nın düşük kalması sonucu asid reflüsü olabilmektedir (11). Aljinik asid, asid cebi üzerinde uzun süre kalarak asidin özofagusa reflüsünü engellemektedir (12). O nedenle günümüzde aljinik asid bileşikler semptomatik tedavide tek başına ya da PPI tedavisine ilave olarak kullanılmaktadır. Ancak aljinik asidin özofajiti iyileştirici özelliği yoktur, semptomatik iyileşmede yararı olabilirler. Ayrıca emilmedikleri için gebelikte güvenle kullanılabilirler.

## PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ

Proton pompası inhibitörleri 1990'lı yıllarda kullanıma başlanması ile GÖRH tedavisinde önemli başarı kazanılmıştır. Buna paralel olarak ta tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de bu ilaçların kullanımı hızla artmaktadır. Örneğin son yıllarda ülkemizde satılan PPI miktarı yılda 50.000.000 kutudan fazladır. Bu ilaçların bu kadar yaygın kullanılmasının bir nedeni etkinlikleri yanında gü-

venli olduklarının kabul edilmesi ile ilgili olabilir. Ancak son birkaç yıldır PPI'lerin güvenliği ile ilgili birçok negatif çalışma yayınlanmıştır. İleri sürülen yan etkilerin çoğu tartışmalı olmakla birlikte bazı hasta guruplarında önemli olabilecek bu yan etkilerin bilinmesi önemlidir.

## Kemik kırığı

Bu konuda yayınlanmış çalışmaların çoğu gözlemsel çalışmalar olmasına rağmen genel kanı; PPI kullanımı süre ve doza bağlı olarak kemik kırığı riskini arttırmaktadır. Bu nedenle FDA 2010 yılında bir uyarı yayınlamıştır. Yeni yapılan bir meta-analizde 18 gözlemsel çalışma sonucuna göre PPI kullananlar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında; PPI kullanıyor olmak kullanmayanlara oranla kırık riskini %33 oranında arttırmaktadır. Bu risk kalça kırığı için %26, vertebra kırığı için %58 olarak bulunmuştur (13). Bir yıldan kısa süre kullanımda da riskin olduğu belirtilmiştir.

## Kardiovasküler

Koroner arter hastalarında antiagregan tedaviler ile birlikte gastrointestinal riskleri azaltmak amacıyla sıklıkla PPI de sıklıkla reçete edilmektedir. Öte yandan sıklıkla kullanılan antiagregan klopidogrel'dir. Klopidogrelin aktif forma geçmesi için karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından metabolize edilmesi gerekir. Bu enzimler PPI'ler tarafından da kullanılmaktadır. Bu nedenle iki ilaç arasında ilaç etkileşimi olabileceği, PPI kullananlarda klopidogrelin etkisinin azalabileceği, buna bağlı olarak ta PPI kullanımının kardiovasküler olayların artışına neden olabileceği ileri sürülmüştür. İlk gözlemsel çalışmada akut koroner sendrom geçiren hastalarda PPI kullanımının tekrar atak geçirme riskini arttırdığı gözlemlenmiştir (14). Daha sonraki çalışmalarda da benzer bulgular bulunması üzerine FDA 2009 da klopidogrel+PPI kombinasyonu için uyarı yayınlamıştır. Gözlemsel çalışmaların meta-analizinde PPI kullanımının kardiovasküler riski %33 oranında arttırdığı görülmüştür (15). Ancak yeni yayınlanan kontrollü randomize 4 çalışmanın hiçbirinde klopidogrel ile birlikte omeprazol veya esomeprazol alan hastalarda risk artışı saptanmamıştır (15). Bu nedenle bu konu halen tartışmaya açıktır.

## İnfeksiyon

Proton pompası inhibitörleri kullanımı mide asidini azaltarak ağızdan alınan bakterilerin barsaklara geçişini kolaylaştırabilir. Antibiyotiklerin yaptığı gibi barsak mikroflorasında değişikliklere neden olabilir. Yeni

yapılmış bir çalışmada PPI kullanımının barsak mikrobiyotasının yapısını değiştirdiği gösterilmiştir (16). Bu değişkenlik gastrointestinal enfeksiyonlara yatkınlık yaratabilir.

**Akut gastroenterit:** Akut gastroenterit geçirenlerde asid inhibisyonunun rolünü araştıran bir çalışmada; PPI kullanımının riski 2.9 oranında arttırdığı, çift doz kullanımda ise bu riskin 5 kata çıktığı gösterilmiştir (17). Aynı çalışmada H2RA kullanımının ise riski arttırmadığı görülmüştür. Yeni yapılmış prospektif ve uzun dönem takipli bir çalışmada da PPI kullanmanın gastroenterit riskini eski çalışmalara oranla daha düşük oranda, 1.94 kat arttırdığı gösterilmiştir. (18). Bu risk eski çalışmalara göre daha düşük, ancak anlamlıdır.

**Gastrointestinal tüberküloz** ile PPI arasındaki ilişkiyi araştıran retrospektif gözlem çalışmasında, PPI kullanımı ile GI tüberküloz arasında bir ilişki bulunmamıştır (19)

**Clostridium difficile** enfeksiyonu ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Yapılmış 39 çalışmanın meta-analizinde PPI kullanımının *C.difficile* enfeksiyonu riskini %74 oranında ve enfeksiyonun tekrarlama olasılığını da 2.5 kat arttırdığı görülmüştür (20).

**Bakteriyel aşırı gelişim** :İnce barsaklarda bakteriyel aşırı gelişim (SIBO) in araştırılması için yapılmış 11 çalışmanın meta-analizinde PPI kullanmanın SIBO riskini kullanmayanlara oranla 2.82 oranında arttırdığı görülmüştür (21). Çalışmaların subgrup analizinde duodenal-jejunal aspirat ile yapılan çalışmalara göre riskin 7.58 oranında arttığı gösterilmiştir. Buna karşın glikoz hidrojen nefes testi ile yapılan çalışmalarda ise anlamlı risk görülmemektedir. Bu nedenle yayınların incelenmesinde yöntemin önemi belirtilmektedir. Bu çalışmalar sonucunda özellikle irritabl barsak sendromu, şişkinlik-gaz şikayetleri olan hastalarda mutlak gereksinim olmadığı takdirde PPI kullanımından kaçınılmalıdır.

**Spontan bakteriyel peritonit** : Hastahaneye spontan bakteriyel peritonit nedeniyle yatan hastalarda yapılan 11 çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde; asid inhibisyonunun peritonit riskini arttırdığı görülmüştür (22). Bu risk PPI kullanımında 3.15, H2RA kullanımında ise 1.7 kat artmaktadır.

**Pnömoni** : Mide asidinin azalmasının pnömoni riskini de arttırdığı öne sürülmüştür. Nitekim 5 gözlemsel

çalışmanın meta-analizinde PPI kullanımının toplum kökenli pnömoni riskini %34 oranında arttırdığını, ancak hastahane kaynaklı pnömoni riskini arttırmadığını göstermiştir (23). Yeni yapılan bir meta analizde ise PPI kullanan hastalarda toplum kökenli pnömoni nedeniyle hastaneye yatış oranında bir artış olmadığı bu nedenle PPI'lerin toplum kökenli pnömoni için bir risk oluşturmayacağı belirtilmektedir (24).

## **Malignite**

Uzun süreli PPI kullanımının gastrik atrofi ve hipergastrinemiye neden olarak kanser gelişimini kolaylaştıracağı düşünülebilir. Ancak bugüne kadar PPI kullanımı ile mide kanseri arasında ilişki gösterilememiştir (25). Ayrıca hipergastrineminin büyüme hormonu gibi davranabildiğinden kolon kanseri ile de ilişkisi araştırılmış ancak kolon kanser gelişimi ile PPI kullanımı arasında da bir ilişki gösterilememiştir (26). Uzun süre PPI kullanımı midede fundik gland polipi gelişimine neden olmaktadır (27). Ancak bu polipoid yapılarda displazi veya kanser gelişim riski söz konusu değildir.

## **Böbrek hastalığı**

Ateroskleroz riski nedeniyle yapılan ve hastaların 13.9 yıl takip edildiği çalışmada; PPI kullanımının kronik böbrek yetersizliği riskini PPI kullanmayanlara oranla %50 oranında arttırdığı görülmüştür (28). Ayrıca bu çalışmada riskin dozla ilişkili olduğu, günde iki doz PPI alanlarda riskin daha fazla olduğu görülmüştür. Kronik böbrek yetersizliği hipomagnesemi ve akut böbrek yetersizliği ile ilişkili olabilir. Çünkü PPI kullanımı ile akut böbrek yetersizliği arasında da ilişki gösterilmiştir. Toplum tabanlı bir çalışmada PPI kullanımının 66 yaş ve üzerindeki kişilerde akut böbrek yetersizliği ve akut interstisyel nefrit riskini 2.5 ve 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (29).

## **Hipomagnesemi**

Seyrek vaka bildirimlerinde PPI alanlarda serum magnezyum düşüklüğünün olabileceğinin gösterilmesi üzerine 2011 FDA tarafından bu konuda uyarı yayınlanmış ve uzun süre PPI kullanımının hipomagnesemiye neden olabileceği, bunun replasmanla düzeltilemeyeceği, ancak PPI kesilmesi ile düzeltilebildiği belirtilmiştir. Daha sonra 9 gözlemsel çalışmayı ihtiva eden bir meta-analizde PPI kullanımının hipomagnesemi riskini %40 oranında arttırdığı gösterilmiştir (30). Bu nedenle, diüretik, digital kullanan, aritmisi veya böbrek yetersizliği olan kişilerde Mg kontrolünün uygun olacağı söylenebilir.

Ayrıca tetani nedeniyle müracaat eden hastalarda PPI kullanımı soruşturulmalıdır.

## Demans

Almanya'da yapılmış çok yeni bir çalışmada, 75 yaş üzerinde PPI alan ve almayanlar karşılaştırılmış, PPI kullanımının demans gelişimini %44 oranında arttırdığını ( $p < 0.001$ ) gösterilmiştir (31). Ancak bu çalışmada ailede demans öyküsü, alkol kullanımı, hipertansiyon varlığı gibi demansta etkili olabilen diğer faktörler sorgulanmamıştır. Bu nedenle bu konu için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

## GEBELİK, LAKTASYON VE GÖRH

Gebelikte, özellikle son trimesterde reflü semptomları sıklıkla görülmektedir (32). Bunun nedeni obezitede olduğu gibi karın içi basıncının artışı ile ilgilidir.

Gebelik ve laktasyon döneminde aljinik asid bileşikler güvenle kullanılabilir. Antiasidler süte geçmediği için laktasyon döneminde güvenlidirler, ancak gebelikte magnezyum silikat ve bikarbonat ihtiva eden antiasidlerden kaçınmak gerekir. Al ve Ca ihtiva eden antiasidler ise gebelikte güvenlidirler. Sukralfat gebelik ve laktasyonda kullanılabilirler. H2RA'nin tümü FDA tarafından kategori B olarak sınıflanmışlardır. Ancak H2RA kullanılmak istendiğinde gebelikte ranitidin, laktasyonda ranitidin veya famotidin tercih edilmez. Nizatidin her iki durumda da kullanılmamalıdır. Nizatidin farelerde konjenital malformasyon ve büyüme geriliği yaptığına dair bilgiler mevcuttur, bu nedenle kaçınılması gerekir. PPI omeprazol dışında FDA tarafından kategori B olarak tanımlanmıştır, omeprazol ise kategori C'dir. Bu nedenle gebelikte PPI kullanım gereksiniminde omeprazol dışındakiler tercih edilmelidir. Laktasyon döneminde ise omeprazol ve rabeprazol dışındakiler tercih edilmelidir. Omeprazol ve ranitidin alan fare yavrularında gelişme geriliği bildirilmiştir (33)

Günümüzde reflü tedavisinde en sıklıkla ve en etkin olarak PPI'ler kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla ilgili olarak literatürde bildirilmiş yan etkilerin tümü ile ilgili tartışmalar vardır. Yan etkiler ile ilgili olarak leyhte ve aleyhte yayın bulmak mümkündür. Ancak mevcut literatür bilgileri ışığında özellikle yüksek doz PPI kullanıldığında bu yan etkiler yönünden bilinçli olmak gerekir. PPI ihtiyacı olan kişilerde kullanımdan kaçınılmamalı, kar-zarar hesabı yapılmalıdır.

Sonuç olarak PPI gereksiz kullanımından kaçınılmalı,

etkin ama en düşük dozda kullanılmalı ve olası yan etkiler akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
2. Mungan Z. Prevalence and demographic determinations of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Turkish population: a population-based cross-sectional study. *Turk J Gastroenterol*, 2012;10:101-6
3. Mungan Z, Demir K, Onuk MD ve ark: Gastroözofageal reflü hastalığının ülkemizdeki özellikleri. *Turk J Gastroenterol*, 1999;10:101-6
4. Lee SW, Chang CM, Chang CS, Kao CS, Kao AW, Chou MC. Comparison of presentation and impact on quality of life of gastroesophageal reflux disease between young and old adults in a Chinese population. *World J Gastroenterol*, 2011;7:4614-8
5. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. Obesity is associated increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*, 2007;132:883-9
6. Katz PO, Gerson LA, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2013; 108:308-28
7. Bredenoord AJ, Hemmink GJ, Smout AJ. Relationship between gastro-esophageal reflux pattern and severity of mucosal damage. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:807-12
8. Berstad A. A modified hemoglobin substrate method for the estimation of pepsin in gastric juice. *Scand J Gastroenterol* 1970;5:343-8
9. Miner P, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2616-20
10. Bour B, Staub JL, Chousterman M, Labayle D, Nallet B, Nouel O, Pariente A, Tocque E, Bonnot-Marlier S. Long-term treatment of gastroesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:805-12

# KONUŞMA METİNLERİ

11. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001;121:775-83
12. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boecxataens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013;11:1585-91
13. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton pump inhibitors and risk of fracture: an update meta-analysis. *Osteoporosis Int*. 2016;27:339-47
14. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Ilesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*, 2009;301:937-44
15. Melloni C, Washam JB, Jones WS, et al. Conflicting results between randomised trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:47-55
16. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*, 2016;65:749-56
17. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1418-23
18. Hassing RJ, Verbon A, de Visser H, Hofman A, Stricker BH. Proton pump inhibitors and gastroenteritis. *Eur J Epidemiol*. 2016 Mar 10. [Baskıda]
19. Hong KS, Kang SJ, Choi JK. Gastrointestinal tuberculosis is not associated with proton pump inhibitors: A retrospective cohort study. *World J Gastroenterol*. 2013; 192:258-64.
20. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Callavazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1011-9
21. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013;11:483-90
22. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis patients: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:235-42
23. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid suppressive drugs and risk of pneumonia: a systemic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2011;183:310-9
24. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, et al. CNODES investigators. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: perlicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*. 2014;63:552-8
25. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:651-68
26. Sing M, Dhindsa G, Friedland S, Triaddafilopoulos G. Long term use of proton pump inhibitors does not effect the frequency, growth, or histologic characteristics of colon adenomas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1051-61
27. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Dejong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24,1341-8
28. Lazarus B, Yuan C, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176:238-46
29. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors use and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort. *CMAJ Open*. 2015;3:E166-E171
30. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. 2015;37:1237-41
31. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B. Association of proton pump inhibitors with risk of demantia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol* 2016;73:410-6
32. Ramu B, Mohan P, Rajasekaran MS, Jayanthi V. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux in pregnancy. *Indian J Gastroenterol* 2011;30:144-7
33. Akyüz F. Gebelikte ve laktasyonda gastrointestinal sistem problemlerinde ilaç kullanımı. *Ed.Z.Mungan, Gastroenteroloji, 121 Medikal, 2010,s.245-52*



# AĞRI KESİCİLER

## NURSEL ÇALIK BAŞARAN

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD GENEL DAHİLİYE BD

**A**ğrı kesici amacıyla kullanılan en sık ilaçlar non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlardır. Bunun dışında antidepresanlar, antikonvülzanlar ve opioid analjezikler de bulunmaktadır. Ancak bunlar başka oturumların konusu olduğu için burada sadece NSAİİ'lerden burada bahsedilecektir.

### Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) dünyada yaygın kullanıma sahip bir ilaç grubudur. Çeşitli kimyasal sınıf ve farmakokinetik özelliklere sahiptir. Bu ilaçların emilimi iyidir ve oral biyoyararlanımları gıdalarla çok fazla değişmez. Metabolizmalarının büyük kısmı karaciğerde P450 CYP3A veya CYP2C enzim sistemi üzerinden olur. Renal atılım en önemli atılım şeklidir. Neredeyse hepsinde biliyer atılım ve enterohepatik dolaşım gözlenir. Çoğu NSAİİ albümine yüksek oranda bağlanır. NSAİİ sınıfları, doz önerileri yarı ömürleri tablo 1 de verilmiştir.

### Etki Mekanizmaları

NSAİİlerin anti-inflamatuar aktiviteleri başlıca prostoglandin sentezi üzerinden olmaktadır. Kemotaksis inhibisyonu, IL-1 üretiminin down-regülasyonu, azalmış serbest radikaller ve süperoksit üretimi ve kalsiyum aracılı hücre içi olaylarla etkileme gibi farklı etki mekanizmaları da görülebilmektedir. Aspirin trombositlerdeki siklooksijenaz (COX) üzerinde geri dönüşsüz asetilasyon ve blokaj yaparken COX-2 selektif olmayan NSAİİ'ler geri dönüşlü olarak inhibe eder. Selektif COX-2 inhibitörleri trombosit fonksiyonlarını olağan dozlarında etkilemez. Selektif COX-2 inhibitörlerinin etkinliği eski NSAİİ'lerden farklı değildir ve gastrointestinal güvenliği daha iyidir. Ancak ödem, hipertansiyon ve miyokard infarktüsü riski olabilmektedir. Selekoksib ve meloksikam sık kullanılan COX-2 inhibitörleridir. Amerikan Gıda ve İlaç Uygulamaları kurumu (FDA), selekok-

sib için kardiyovasküler hastalıkta kullanımına ilişkin uyarı bulunmasını zorunlu tutmuştur. Rofekoksib 1999 da markete sunulmuş ve 2004 de kardiyovasküler olaylarla ilişkisi görülmesi üzerine piyasadan toplatılmıştır.

NSAİİ kan damarlarının bradikinin ve histamine yanıtını azaltır ve T lenfositlerden lenfokin üretimini etkiler ve inflamasyonda oluşan vazodilatasyonu geri döndürür. Tüm yeni NSAİİ'lerin analjezik, anti-inflamatuar, antipiretik etkiye sahiptir ve COX-2 selektif olanlar ve asetillenmemiş salisilatlar haricindeki tüm NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder. Tüm NSAİİ'ler gastrik irritandır ve gastrointestinal (Gİ) ülserler ve kanamalar yol açar. Nefrotoksisite, prostoglandinler üzerinden düzenlenen renal kan akımındaki otoregülasyonu bozduğu için tüm NSAİİ'ler için bildirilmiştir. Hepatotoksisite tüm NSAİİ'lerle bildirilmiştir.

Anti-inflamatuar etkilerine karşın romatolojik hastalıkların seyrini etkileyemezler. Kronik kullanımının (5 yıldan fazla) kolon kanseri insidansını azalttığı bildirilmiştir. Mekanizması bilinmemektedir.

Kullanım alanları Romatoid artrit, sero-negative spondiloartropatiler, osteoartrit, diğer kas iskelet sistem ağrıları ve guttur.

Yan etkileri NSAİİ'ler içinde benzerlik gösterir (tablo 2).

NSAİİ'lerin birçok ilaçla etkileşimi mevcuttur: antikoagülanlar, antiplatelet ilaçlar, antihipertansifler, siklosporin ve takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri, digoksin, diüretikler, glukokortikoidler, lityum, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), metotreksat gibi birçok ilaçla etkileşimleri bildirilmiştir. Bu etkileşimlerin bir kısmının nedeni NSAİİ'lara bağlı azalmış renal perfüzyon veya üst üste gelen renal toksisite olabilmektedir. Günümüzde de halen ilaç tüketiminde

# KONUŞMA METİNLERİ

birinci sırada yer alan bu ilaç grubunda yan etkileri en azı göz önünde bulundurarak akılcı olarak kullanmak azı indirebilmek için hastaların mevcut hastalıklarını, gastrointestinal yatkınlıklarını ve kullandıkları ilaçları gereklidir.

**Tablo 1: NSAİİ sınıflaması ve doz etkileri**

İlaç sınıfı	Yarılanma ömrü	Doz Tedavi dozu/toksik doz	Yan etkiler
<b>Salisilatlar</b>			
Aspirin	2-3 st/ 15-30 st	40-80 mg/gün (antiplatelet etki) 325-650 mg 4-6 saatte bir (ağrı/ateş) 1 g 4-6 saatte bir (ARF)	Kalıcı trombosit COX-1 inhibisyonu Gİ yan etkiler, artmış kanama zamanı, hipersensitivite Çocukta akut ateşli hastalıkta kaçın
Diflunisal	8-12 st	250-500 mg 8-12 saatte bir	Yarışmalı COX inhibitörü, anne sütüne geçer
<b>Pareaminofenol derivelere</b>			
Asetaminofen	2 st	10-15 mg/kg 4 saatte bir	Aşırı dozlarda toksik metabolit oluşumu ve karaciğer nekrozu
<b>Asetikasit derivelere</b>			
İndometasin	2.5 st	25 mg 2-3 kez/gün veya 75-100 mg/gün	Frontal baş ağrısı, nötrope, trombositopeni,
Sulindak*	7 st (18 st metabolit)	150-200 mg günde 2 kez	Gİ yan etkiler ve SSS yan etkileri
Etodolak	7 st	200-400 mg 3-4 kez/gün	COX-2 selektivite??
Tolmetin	5 st	400-600 mg 3 kez/gün	Gıda ile birlikte emilimi azalır Sinoviyal sıvıda uzun süre kalır
Ketorolac	4-6 st	10 mg 4-6 stte bir	
Diklofenak	1-2 st	50 mg 3kez/gün veya 75 mg 2 kez/gün	İlk geçiş etkisi ar, oral biyoyararlanım %50
<b>Fenammatlar</b>			
Mefenamik asit	3-4 st	500 mg yükleme, 250 mg 6 stte bir	İzole hemolitik anemi vakaları Bazılarında santral etki var
Meklofenamate	2-3 st	50-100 mg 4-6/gün	
<b>Propiyonik asit derivelere</b>			
İbuprofen	2-4 st	200-400 mg 4-6 stte bir (aneljezik); 300 mg 6-8 stte bir veya 400-800 mg 3-4 kez/gün (antiinflamatuvar)	Yaşlılarda proteine bağlanmanın azalması ve atılımın gecikmesi nedeniyle toksisite artar
Naproksen	14 st	250 mg 4 kez/gün veya 500 mg 2 kez/gün	
Fenoprofen	2 st	200 mg 4-6kez/gün; 300-600 mg 3-4 kez/gün	
Ketoprofen	2 st	25 mg 3-4 kez/gün (aneljezi) 50-75 mg 3-4 kez/gün (antiinflamatuvar)	
Flurbiprofen	6 st	200-300 mg/gün 2-4 bölünmüş dozda	
Okzapozin	40-60 st	600-1800 mg/gün	
<b>Enolik asit derivelere</b>			
Piroksikam	45-50 st	20 mg/gün	Nötrofil aktivitesi, proteoglikanaz ve kollajenaz aktivitesi inhibe edilir

# KONUŞMA METİNLERİ

Meloksikam	15-20 st	7.5-15 mg gün	
Nabumeton	24 st	500-1000 mg 1-2 kez/gün	
Diaril heterosiklik NSAİİler (COX-2 selektif)			
Celekoksib	6-12 st	100 mg 1-2 kez/gün	Kardiyovasküler yan etkiler GI ve trombosit üzerine yan etkileri daha az

\*yaygın enterohepatik dolaşım

**Tablo 2: NSAİİlerin yan etkileri**

Santral sinir sistemi	Baş ağrısı, çinlama, baş dönmesi, konfüzyon, hiperventilasyon, nadiren aseptik menenjit
Kardiyovasküler	Sıvı retansiyonu, hipertansiyon, ödem, nadiren miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği, inme, tromboz, duktus arteriozus kapanması
Gastrointestinal	Karın ağrısı, displazi, iştahsızlık, bulantı, kusma ve nadiren ülser ve kanamalar
Hematolojik	Nadiren trombositopeni, kanama diyatezi, nötropeni veya aplastik anemi
Hepatik	Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve nadiren karaciğer yetmezliği
Pulmoner	Astım
Cilt	Döküntü, kaşıntı
Renal	Renal yetersizlik- yetmezlik, diüretik yanıtında azalma, urat atılımında azalma, hiperkalemi ve proteinüri
Hipersensitivite	Vazomotor rinit, anjionörotik ödem, astım, ürtiker, flushing, hipotansiyon, şok

## Kas gevşeticiler:

Akut ve kronik ağrıların büyük kısmı kas spazmı ile birlikte olmaktadır. Bu anlamda kullanılan kas gevşeticilerin bir kısmı santral sinir sistemi depresyonu yapabilmektedir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar benzodiazepinler, siklobenzaprin, metokarbamol, karisoprodol, baklofen, klorzoksazon, metaksalon, orfenadrin ve tizanidindir. Sedasyon etkilerinden dolayı çalışma ve araç kullanma kabiliyetlerini geçici olarak sınırladıkları için hastalar bu konuda uyarılmalıdır. Benzodiazepin dışı kas gevşeticilerin kullanılması akut kas-iskelet sistemi ağrılarının kısa süreli düzeltilmelerinde etkili bulunmuştur. Ancak SSS ve antikolinergik yan etkileri uzun süreli kullanımlarını kısıtlamaktadır. Tabloda kullanımda olan kas gevşeticilerin önerilen dozları tabloda verilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3: Dünyada kullanımda olan kas gevşeticilerin adları ve doz önerileri.**

İlaç adı	Önerilen doz
Siklobenzaprin	15 mg/gün
Metokarbamol *	1.5 g 4 kez/gün, maksimum 8 g/gün
Karisoprodol	250-300 mg 3 kez/gün
Baklofen*	5 mg 3 kez/gün, maksimum 60 mg
Klorzoksazon	250-500 mg 3-4 kez/gün
Metaksalon	300 mg 3-4 kez/gün
Orfenadrin*	100 mg 2 kez/gün po
Tizanidin	3 mg 3 kez/gün, maksimum 36 mg po
Tiyokolşisid*	8 mg 2 kez/gün

\*parenteral formülleri de mevcut, & intratekal uygulaması mevcut.

## Referanslar:

1. Goldman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics: 12. Baskı: Bölüm 34: Anti-inflammatory, Antipyretics, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout. (by Grosser T, Symith EM, Fitzgerald AG).
2. Agency for Healthcare Research and Quality. Comparative Effectiveness Review Number 38. Analgesics for osteoarthritis: An update of the 2006 comparative effectiveness review. Executive summary. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/180/805/Analgesics-Update\_executive-summary\_20111007.p
3. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs--differences and similarities. N Engl J Med 1991; 324:1716.
4. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain. Cochrane Database Syst Rev 2003; :CD004252.
5. Beebe FA, Barkin RL, Barkin S. A clinical and pharmacologic review of skeletal muscle relaxants for musculoskeletal conditions. Am J Ther 2005; 12:151.
6. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. J Pain Symptom Manage 2004; 28:140.

# ANTİMUSKARİNİK İLAÇLAR VE İLAÇ SEÇİMİ

## METE KİLCİLER

BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**G**astrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, oftalmik sistem, ve üriner sistem gibi vücudun çeşitli yerlerinde bulunan muskarinik reseptörler kolinerjik sinirlerden salınan asetilkolin (Ach) ile uyarılırlar. Antimuskarinik veya diğer ismi ile antikolinerjik ilaçlar bu muskarinik reseptörleri Ach ile yarışa girerek bloke ederler (1). Antikolinerjiklerin mesane üzerine olan etkilerinin anlaşılması 1960 lı yıllarda başlamaktadır. O yıllarda antikolinerjik ilaçların gastrointestinal hipermotilitesi üzerine olan etkileri araştırılırken mesaneye olan etkileri görülmüş ve araştırmalar bu konu üzerinde yoğunlaşmıştır. İlk olarak Amerika Birleşik Devletlerinde antikolinerjikler 1975 yılında 5 yaşından büyük çocuklarda nokturnal enürezis tedavisinde ve inhibe edilemeyen refleks nörojenik mesane tedavisinde kullanımı için 1992 yılında ise aşırı aktif mesane tedavisinde kullanımı için FDA onayı almıştır.

Antimuskarinik ilaçlar etkilerini muskarinik reseptörler üzerinden yaparlar. Bu reseptörlerin vücuttaki dağılımı tablo 1 de verilmiştir. İnsan mesane düz kasında M2 (%70-80) ve M3 (%20-30) reseptörleri bulunmaktadır. M2 reseptörleri sayıca daha fazladır. Ancak M3 reseptörlerin fonksiyona olan katkısı %95 iken, M2 reseptörlerin %5'dir (2). M3 reseptörlerin ayrıca alt tipleri de tanımlanmıştır. Bu alt tiplere tam spesifik ilaç araştırmaları devam etmektedir. Mesane için verdiğimiz antimuskarinik ilaçlar vücutta bulunan diğer tüm kolinerjik reseptörleri etkilemektedir. Aşağıda verilmiş olan tablodaki reseptör dağılımı incelendiğinde kullanmış olduğumuz ilaçların yan etkilerinin sebebi daha iyi anlaşılmaktadır.

Tablo 1: Muskarinik reseptörlerin vücuttaki dağılımı:

Mesane	M2, M3
Gastrointestinal Sistem	M2, M3
Tükrük bezleri	M1, M3, M4, M5
Kalp	M2, M3
Göz	M1, M2, M3, M5
Santral sinir sistemi	M1, M2
Büyük punto ile yazılmış olan reseptör tipleri organda sayıca daha fazladır.	

Antimuskarinik ilaçlar ürolojide en sık aşırı aktif mesane (AAM) sendromunda, daha az olarak nokturnal enürezis ve benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinde seçilmiş vakalarda yardımcı ilaç olarak kullanılmaktadır.

### Aşırı aktif mesane ve antikolinerjikler

2002 yılında ICS (international continence society) tarafından yaşam kalitesini ileri derecede bozan mesanenin dolun fazı semptomlarına aşırı aktif mesane (AAM) sendromu ismi verilmiştir. Bu sendromda sıkışma, sık idrara gitme, sıkışmaya bağlı idrar kaçırma, geceleri idrar yapmak için uyanma gibi semptomlar mevcuttur. Bu sendrom bir semptomlar kompleksidir ve bu tanım için mutlak olması gereken semptom ani sıkışma hissidir. Bu sendromda semptomları açıklayabilecek lokal patolojik yada metabolik bir sebep bulunamaz. Hastalığın fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılmadığı için idiyopatik olduğu kabul edilir. Tanıyı koymak için diğer hastalıkları ekarte etmek yeterlidir, ayrıca ürodinamik tetkikler yapılması gerekmez. ICS, AAM yi kısaca geciktirilmesi zor, ani ve zorlayıcı idrar yapma hissi olarak tanımlamıştır (3). Kadın ve erkekte eşit oranda görülür, yaşla insidans artar. Görülme sıklığı literatürlerde %12-53, ortalama %16 olarak bildirilmektedir. AAM tedavisinde antikolinerjikler majör ilaçlardır. Ancak AAM tedavisi için organa spesifik diğer kolinerjik reseptörleri

etkilemeyecek bir antikolinergik henüz bulunamamıştır.

AAM tedavisindeki amaç detrusor aşırı aktivitesini azaltmak, istemsiz kasılmaları önlemek, mesane kapasitesini ve kompliyansını artırmaktır. AAM tedavisinde çok fazla sayıda ilaçlar kullanılmasına ve araştırılmasına rağmen antimuskarinik ilaçlar yıllardan beri AAM de kullanılan pirimer ilaçlar olmuşlardır ve olmaya da devam etmektedirler. Ancak bu konudaki en büyük sorun yan etkileridir. Çünkü muskarinik reseptörler tablo 1 de verildiği gibi vücudun birçok yerinde bulunmaktadır. Ve bu reseptörlerin etkilenmesi antimuskarinik ilaçların yan etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Ağız kuruluğu, kabızlık ve bulanık görme en sık görülen yan etkileridir. Antikolinergiklerin AAM tedavisinde ilk kullanılmaya başlandığı yıllarda oksibutininin tek ilaç iken bu gün 7 adet antikolinergik ilaç bu amaçla üretilmiştir. Ancak üretilen ilaçların hiçbirisinin etkinliği diğerinden daha fazla değildir. Bu kadar çeşitlilik sadece yan etkilerini azaltmaya yönelik bir fayda sağlamıştır. Yeni üretilen her antikolinergik preparatın daha fazla üroselektif olduğu ve yan etki profilinin daha az olduğu üretici firmaları tarafından bildirilmektedir. Üroselektif olduğu üretici firmaları tarafından bildirilen yeni antikolinergik ilaçlarla gastrointestinal, kardiyak, nörolojik, oküler yan etkiler azaltılmıştır ancak yok edilememiştir. Bu durum ilaçların kullanımını sınırlamakta ve yan etkisi olmayan antimuskariniklerin araştırılmasına devam edilmesini sağlamaktadır.

Antimuskarinik ilaç seçiminde AAM hastalığının derecesi, hastanın yaşı, başka hastalıkların bulunup bulunmamasına göre karar verilmelidir. Çünkü her antimuskarinik ilaç her hastada aynı etkiyi yapmamakla birlikte yan etki profili de hastaya göre değişiklik göstermektedir.

Günümüzde kullanılan antimuskarinikler oksibutininin, tolterodin, trospiyum, propiverin, darifenasin, solifenasin ve fesoterodin dir. Propiverin hariç tüm antimuskarinik ilaçların AAM tedavisinde FDA onayı vardır.

Ağız kuruluğu, konstipasyon, gastrointestinal motilitede azalma, miksiyonda azalma ve retansiyon, bulanık görme, oküler tansiyonun yükselmesi, pupila dilatasyonu, siklopleji, taşikardi, palpasyon, terleme fonksiyonunda azalma, uyku hali, baş dönmesi, gerginlik, halusinasyon, ateş yükselmesi antikolinergik ilaçların ortak yan etkileridir.

Antimuskarinik ilaçların hızlı salınımlı ve yavaş salınımlı olan formları mevcuttur. Yavaş salınımlı preparatların üretilmesindeki amaç yan etki profilini azaltmaya yöneliktir.

## Oksibutin Hidroklorür

Bozulmuş olan mesane fonksiyonlarını düzenlemek için 40 yıldan beri kullanılan ilk antikolinergik ilaçtır. 1975 yılında Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç kurumu (FDA) tarafından 5 yaşından büyük çocukların nokturnal enürezis tedavilerinde ve inhibe edilemeyen refleks nörojenik mesane tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. 1992 yılında ise aşırı aktif mesane tedavisinde kullanımı için FDA onayı almıştır. Üroselektif bir çok antikolinergik ilaç bulunmasına rağmen yetişkinlerde ve 5 yaş üzerindeki hastalarda hala güvenli bir şekilde aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılmaktadır. Oksibutininin M1 ve M3 reseptörlere afinitesi vardır (4,5). Diğer üroselektif antikolinergiklerden tek farkı muskarinik tüm reseptörleri etkilediğinden yan etkilerinin daha fazla olmasıdır.

Tersiyer amin yapısında olduğundan kan beyin bariyerini geçer. Parotis bezindeki muskarinik reseptörlere mesanedeki reseptörlerden daha fazla afinitesi vardır (4).

Yan etkileri göz ardı edildiğinde oksibutininin diğer yeni antikolinergikler kadar etkilidir. Oksibutininin aynı zamanda kalsiyum kanal bloke edici etkisi de vardır. Bu özelliği ile spazmolitik etki göstererek detrusorda ilave bir gevşemeye de yol açarak ilacın mesane üzerindeki tedavi edici etkinliğini artırmaktadır.

Bunun haricinde lidokaine benzer lokal anestezi etkisi de vardır. Bu etki sayesinde ise mesanesinde ağrı da bulunan hastalarda kullanımı tercih edilmelidir. Bu özelliği nedeniyle oksibutininin intravezikal olarak da kullanılan preparatları üretilmiştir (5).

En önemli yan etkisi ağız kuruluğu ve kabızlıktır. Oksibutininin yavaş ve hızlı salınımlı formları mevcuttur. Yan etki potansiyelini minimuma indirebilmek için uzun salınımlı formları üretilmiştir. Ancak Türkiye’de uzun salınımlı formu, jel şekli, intravezikal formu ve transdermal flaster formları bulunmamaktadır. Kısa salınımlı 5 mg tablet formu ve 5 ml de 5 mg bulunan solüsyon formları mevcuttur.

Glokomlu hastalar, kardiyopati, GIS hastalıkları, ülseratif kolit, paralitik ileus, da kullanılmamalıdır. Ülseratif kolitli hastalarda kullanılması intestinal motiliteyi azaltır.

rak paralitik ileus ve toksik megakolona sebep olabilir. Renal ve karaciğer fonksiyonları sınırda giden yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Düşük dozlar dahi yan etkilerinin çok olmasına sebep olabilir. Oksibutinin hidroklorür uyuklamaya ve görmede bulanıklığa neden olabilir. Bu durum hastaların araba kullanma gibi dikkat gerektiren işler yapmalarını kısıtlamaktadır. Koroner kalp hastaları, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, taşikardiler, hipertansiyonlu hastaların oksibutinin kullanımında kardiyologun takibinde olmalıdır. Ayrıca oksibutinin dahil diğer tüm antikolinergik ilaçların prostat hiperplazisi semptomlarının şiddetlenmesine ve retansiyona sebep olabileceği unutulmamalıdır. Gebelikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

## **Tolterodin Tartarat**

Tolterodin tartarat, AAM tedavisi için geliştirilmiş selektif ilk antimuskarinik ilaçtır. Oksibutinine göre mesane reseptörlerindeki alt tipler için daha selektif olarak üretilmiştir. Ülkemizde kısa ve uzun etkili formları vardır. 1 ve 2 mg lık kısa etkili tablet formları, 2 ve 4 mg lık uzun etkili formları mevcuttur. 1997 yılında AAM tedavisi için FDA onayı almıştır. Terapotik etkisi oksibutinin ile aynı bulunmuştur. Ancak yan etki profili %40 oranında azdır. Yan etki profilini azaltmak için yavaş salımlı uzun etkili formları üretilmiştir. Tolterodin reseptöre değil, mesaneye özgü bir yapıdadır. Bu yüzden oksibutinine göre yan etkileri nedeniyle ilacı bırakma oranı çok daha azdır (6).

## **Trospiyum**

Avrupada uzun yıllardan beri gastrointestinal motilite bozuklukları nedeniyle kullanılırken oksibutinin gibi mesane üzerine etkileri fark edilmiş ve 2004 yılında AAM tedavisinde kullanımı için FDA onayı almıştır (7,8). Nonselektif hidrofilik kuarterner amin yapısındadır. Suda çözünür, kan beyin bariyerini çok az geçer. Bu yüzden serebrovasküler hastalık, beyin hasarı ve kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha güvenli bir şekilde kullanılabilir (9,10). Türkiyede 30 mg tabletlik hızlı salımlı formu mevcuttur. 15 ve 20 mg lık hızlı salımlı tabletleri ile 60 mg lık yavaş salımlı tabletleri Türkiye de yoktur.

## **Propiverin**

FDA onayı olmayan tek antimuskarinik ilaçtır. Ancak avrupada uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. EAU kılavuzunda AAM tedavisinde öneri düzeyi A'dır. Antimuskarinik ve kalsiyum kanal blokeridir. Mesaneye selektif değildir. Ancak tolerabilitesi oksibutinden daha

iyi, tolterodin ile benzerdir (11). 15 mg lık hızlı salımlı Türkiye de mevcuttur. 30 mg lık yavaş salımlı formu ülkemizde mevcut değildir.

## **Darifenasin**

Spesifik M3 reseptör antagonistidir. Ağız kuruluğu ve konstipasyon en sık görülen yan etkileridir. 2004 yılında FDA onayı almıştır. Antimuskarinik ilaçlar içerisinde en fazla üroselektif özelliğe sahiptir. 7.5 mg ve 15 mg lık uzun salımlı tabletleri vardır. Türkiyede her iki formu da bulunmaktadır. Günde tek doz kullanımı avantajdır. Santral sinir sistemine olan yan etkileri azdır. Bu yüzden yaşlı hastalarda güvenli bir şekilde kullanılabilir (12). Çocuklarda kullanımı yeterli çalışma olmadığı için önerilmez. EAU kılavuzunda AMM tedavisinde A seviyesinde önerilmektedir.

## **Solifenasin**

Kompetitif, selektif M1 ve M3 reseptör antagonistidir (13). Yarılanma ömrü en uzun olan antimuskariniktir. 2004 yılında FDA onayı almıştır. 5 ve 10 mg lık yavaş salımlı formları mevcuttur. Ülkemizde her iki formunda mevcuttur. STAR çalışmasında etkinlik ve güvenlik açısından diğer antikolinergikler ile aynı özelliği sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak solifenasin de konstipasyonun daha fazla olduğu bildirilmiştir (14). EAU kılavuzlarında öneri derecesi A'dır.

## **Fesoterodin**

Etkinliği tolterodine benzer. 2008 yılında FDA onayı alan en son üretilen antimuskarinik ilaçtır. En sık görülen yan etkisi ağız kuruluğudur (15). 4 ve 8 mg lık uzun salımlı formları mevcuttur. Her ikisi de ülkemizde mevcuttur.

## **Antimuskarinik ilaçların BPH tedavisinde kullanımı:**

BPH tedavisinde alfa-bloker ilaçların alt üriner sistem semptomlarını tam olarak geçirememesinden dolayı tedaviye seçilmiş vakalarda antimuskarinik ilaçlarda eklenebilmektedir. BPH lı hastalarda yapılan ürodinamik araştırmalar neticesinde bu hastaların bir kısmının detrusörlerinde aşırı aktivite görülmüştür (16,17). Alt üriner sistem semptomları ve detrusor aşırı aktivitesi hastaların %40-70'inde beraber bulunduğu değişik kaynaklarda verilmiştir. Ancak rutin olarak her BPH tedavisinde verilmesi kabul görmüş bir uygulama değildir. Antikolinergiklerin retansiyona sebep olma potansiyelleri bilinmektedir. Bu şekilde hastanın semptomlarını azaltma amacıyla verilen tedavi semptomların ağırlaşmasına sebep olmaktadır. Bu yüzden BPH lı hastalarda

detrusor aşırı aktivite semptomlarının da olduğu düşünülüyorsa eklenmesi gereken tedavidir. Ancak bu hasta grubu erken kontrole çağırılmalı ve alt üriner sistem semptomları artıyorsa antimuskarinik ilaç kesilmelidir.

## **Antimuskarinik ilaçların nokturnal enürezis tedavisinde kullanımı:**

Nokturnal enürezis tedavisinde antikolinergikler AAM de olduğu gibi yaygın olarak kullanılmazlar. Kullanımları kısıtlı olup nokturnal enürezisde birinci basamak tedavisinde kullanılan desmopressin ve alarm cihazlarının tedavide başarısız olduğu vakalarda kullanılmalıdır. Ancak mesane kapasitesi azalmış olan hastalarda tercih edilebilir. Nokturnal enürezisli çocukların 1/3 ünün detrusorlarında aşırı aktif mesane bulgularına rastlanmıştır. Bu çocuklarda desmopressin tedavisine ilave olarak antikolinergik eklenebilir (18).

Alt üriner sistem semptomlarının bulunmadığı enüretik çocuklara sadece antimuskarinik vermek tedavide başarı sağlamaz.

Ayrıca antikolinergik verilen hastalarda konstipasyon gelişip gelişmemesinin takibi ve rezidüel idrar miktarının takibinin yapılması gerekir. Takiplerde bu iki konu ile ilgili olumsuz bir gelişme görülürse antikolinergik kesilmelidir. Tedavide olumlu yanıt alınan vakalarda 3 er aylık periyotlarla tedavi verilmeli ve üç ay sonra tedaviyi sonlandırma denenmelidir.

## **Antimuskarinik ilaç seçiminde dikkat edilmesi gereken konular:**

### **Alzheimer ve diğer demanslı hastalarda antimuskarinik ilaç kullanımı:**

Santral sinir sisteminde muskarinik reseptörlerin tümü bulunur. Ancak M1, M2 ve M4 reseptörler beyin fonksiyonları üzerinde daha baskın görev yaparlar. Demans alt üriner sistem semptomlarının ortaya çıkmasına, mevcut semptomların da ilerlemesine sebep olur. Alt üriner sistem semptomlarını tedavi etmek için verdiğimiz ilaçlar da demanslı hastalarda hastalığın ilerlemesine sebep olur. Ayrıca antikolinergikler alzheimer için verilen tedavinin etkinliğini de azaltmaktadırlar. Bu hastalarda mutlaka antikolinergik kullanılması gerekiyorsa santral sinir sistemine en az yan etkisi olan gruptan seçim yapılmalıdır. Antimuskarinik ilaçlar içerisinde santral sinir sistemine en az yan etkisi olan ilaçlar tropispiyum ve darifenasin dir. Ancak bunların kullanımında bile hasta yakından takip edilmelidir. Demans hastalığında ilerleme tespit edildiğinde antikolinergik kesilmelidir (19).

## **Kardiyovasküler hastalıklarda antikolinergik ilaç kullanımı:**

Antikolinergikler kalpte taşikardiye sebep olurlar. Bu etkilerini kalpteki M2 reseptörleri bloke ederek yaparlar. Kalp hızındaki artış ise tansiyonun yükselmesine sebep olmaktadır. Ayrıca antikolinergikler EKG de QT aralığını uzatarak aritmilere sebep olabilirler. Bu reseptörlerin blokajı aynı zamanda myokardın kontraktilesini de azaltırlar (19). Bu hastalarda kardiyovasküler sistem üzerine en az yan etkisi olan darifenasin uygun bir seçenektir. Dolayısıyla koroner arter hastalığı olanlarda ve stentli hastalarda diğerlerine oranla daha güvenli bir şekilde kullanılabilir.

## **Gastrointestinal sistem hastalıklarında antikolinergik kullanımı:**

Ağız kuruluğu antikolinergik kullanan hastalarda en sık görülen yan etkidir. Ve en sık ilacı bırakma sebeplerinden birisidir. Ağız kuruluğu M1 ve M3 reseptörler aracılığı ile gelişir. Yapılan çalışmalarda ilacı bıraktıracak kadar aşırı derecede ağız kuruluğunun %29 oranında görüldüğü bildirilmektedir (19). Tükürük salgılanması tükürük bezindeki M1 ve M3 reseptörlerin uyarılması ile olmaktadır. Bu etki daha çok M3 reseptörler üzerinden olmaktadır. AAM için kullanılan üroselektif preparatların M3 reseptörlere afinitesi daha çok olduğundan ağız kuruluğu da teorik olarak daha fazla olacağı beklenirse de üretici firmalar pratikte ağız kuruluğunun diğer preparatlardan daha fazla olmadığını iddia etmektedirler.

Konstipasyon da AAM tedavisi için antikolinergik kullanan hastalarda sık rastlanan semptomlardan birisidir. Toplumda kabızlık genç nüfusda daha az iken yaşlılarda daha fazla görülmektedir. AAM tedavisinde kullanılan antikolinergikler potansiyel olarak konstipasyona neden olur, mevcut konstipasyonu şiddetlendirir. Konstipasyon açısından en uygun preparatın tolterodin olduğu bildirilmektedir. Bu yüzden özellikle yaşlı popülasyona antikolinergik verilmesi gerekiyorsa ve hastada konstipasyon sorunu mevcutsa tolterodin tercih edilmelidir.

## **Göz hastalıklarında antikolinergik kullanımı:**

Gözde M1, M2, M3 ve M5 kolinerjik reseptörleri bulunur. Ancak baskın olan reseptörler aynı mesanedeki gibi M2 ve M3 dür. Bu yüzden üroselektif olsun yada olmasın kullanılan tüm antimuskariniklerin gözde yan etki yapması beklenir.,

Glokom her yaş grubunda görülebildiği gibi hastaların büyük çoğunluğu (%75) 65 yaşın üzerindedir. Bu hasta-

larda antikolinergik kullanımı intraokuler basıncı artırır ve dar açılı glokom gelişimine sebep olur ve körlük gelişir. Bu hastalarda tüm antikolinergik ilaçlar kontrendikedir.

Antikolinergik kullanan hastalarda gelişebilecek diğer bir problem bulanık görme (ambliyopi) dir. Ancak bu durum miyopi, hipermetropi, astigmatizma gibi göz hastalıklarına bağlı olarak da çıkabilir. Bulanık görme antimuskarinik ilaç kullanan hastalarda görülen bir yan etkidir. Göz kaslarındaki M3 reseptörlerin blokajı sebebi ile siklopleji gelişir bunun sonucunda da bulanık görme ortaya çıkar. Antimuskarinik ilaçlar gözde %15 oranında bulanık görmeye sebep olurlar [19].

Antikolinergik ilaçların sistemik yan etkileri madalyonun diğer yüzüdür. Bu ilaçların yukarıda bahsedilen hastalıklarda terapötik etkileri azımsanmayacak derecede çok olsa da halen mevcut 7 antikolinergik içerisinde hiçbirisi tam anlamıyla üroselektif değildir. Bu, tedavi verdiğimiz hastaların vücudunun diğer bölümlerinde bulunan kolinerjik reseptörlerin de inhibe edilmesi anlamına gelmektedir. Verdiğimiz tedavi ile inhibe edilmesi istenmeyen kolinerjik reseptörlerin inhibe edilerek hastada başka hastalıkların çıkmasına, mevcut başka hastalıkların ağırlaşmasına hatta hastanın kaybedilmesine kadar giden komplikasyonlara sebep olabilir. Bu yüzden klinisyen tarafından bu ilaçlar verilirken sistemik yan etkilerinin çok iyi bilinmesi gereklidir. Bununla beraber antikolinergik tedavi verilmesi düşünülen hastaya yapılacak ayrıntılı sistemik muayene, anamnez, medikal özgeçmiş ve laboratuvar tetkikleri ile istenmeyen yan etkiler önlenir hatta hayat kurtarıcı olabilir.

## Kaynaklar

1. Andersson K-E, Yoshida M. Antimuscarinics and overactive detrusor – which is the main mechanism of action. *Eur Urol* 43:1, 2003.
2. Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 273: 959-66.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosler P, Ulmsten U. Et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-78.
4. Andersson KE, Chapple CR. Oxybutynin and the over-active bladder. *World J Urol* 2001;19:319-23.
5. Diokno A, Ingber M. Oxybutynin in detrusor overactivity. *Urol Clin N Am* 2006; 33:439-45.
6. Brynne N, Stahl MM, Hallen B, Edlund PO, Palmer L, Höglund P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodin in man: A new drug for the treatment of urinary bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 287-95.
7. Lux G, Fruhmorgen P. Inhibition of gastric acid secretion and motility with trospium chloride. *Fortschr Med*, 96:2113, 1978.
8. Schröder A, Abrams P, Anderson KE, et al. Guidelines on urinary incontinence. European Association of Urology, 2010.
9. Fröhlich G, Bulitta M, Strösser W. Trospium chloride in patients with detrusor overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:295-303.
10. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, et al. Controlled double blind multicentre clinical trial to investigate long term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003; 20:392-9.
11. Madersbascher H., Mürtz G. Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (non-neurogenic and neurogenic). *World J Urol*. 2001; 19:324-35.
12. Steers W, Corcos J, Foote J, Kralidis G. An investigation of dose titration with darifenacin, an M3 selective receptor antagonist *BJU International* 2005;95:580-6.
13. Simpson D, Wagstaff AJ. Solifenacin in overactive bladder syndrome. *Drugs Aging* 2005;22:1061-9.
14. Chapple CR, Martines-Garcia R, Selvaggi L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005; 48:464-70.
15. Van Kerrebroeck PE; Heesakkers J, Berriman S, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine treatment in subjects with overactive bladder symptoms. *Int J Clin Pract* 2010; 19:589-93.
16. Fusco F, Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP. Video-urodynamic studies in men with lower urinary tract symptoms: A comparison of community based versus referral urological practices. *J Urol* 2001;166:910-3.
17. Lee JY, Kim HW, Koh JS, Suh HJ. Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine



# KONUŞMA METİNLERİ

in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.* 2004;94:817-20.

18. Caione P, Arena F, Biraghi M, Cigna R, Chendi D, Chiozza M, et al. Nocturnal enuresis and daytime wetting: A multicentric trial with oxybutynin and desmopressin *Eur Urol* 1997, 31:459-63.

19. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: An update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54:543-62.

# ANTIEPLEPTİK İLAÇ SEÇİMİ

HAKAN EKMEKÇİ

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

## “Epilepsi” denen şey;

“Epilepsi” çağlar boyu “1000 isimli hastalık” olarak tanımlana gelmiştir (1). Tarih boyunca bu denli adlandırılmada güçlük çekilen bir başka hastalık gözlenmiştir. Zira tablonun içeriği dramatiktir; sosyokültürel, mediko-legal, mistik anlam yükleme yönü ile hep gizemini korumuştur. Hipokrat’ın, epilepsi üzerine yazdığı eserin adı “Mukaddes Hastalık” iken antik Sümerler kil tabletlerinde epilepsiyi “Düşüren Hastalık” diye tasvirlemişlerdir (2). İlk derli toplu tanımlamayı yapan ve nöbetler esnasında yapılması gerekenleri tanımlamaya çalışan kişi Bergamalı Oribasius (M.S.4 yy)’dır. Günümüze temel oluşturacak gerçek öğretilere ve bilimsel yaklaşıma ise İslamiyet döneminde iki ünlü hekim İbni Sina (980-1037) ve Muhammed İbn Zekeriya el Razi’nin (865-925) eserlerinde rastlanır.

Epileptik olguların toplumdan dışlanma, ayrıcalıklı konuma indirgeme gibi durumları ancak 19. yy. da mümkün olmuştur. Tedavisi olmadığı kabul edilen bu tablo beden ve akıl gelişimi olumsuz etkilemekte, toplumlarda oturmuş inanca göre “tedavisi imkansız hastalık” nedeni ile asırlar boyu bakımları tımarhanelerde, miskinler yurdunda veya topluluklardan soyutlanmış hapis-hanelerde sürdürülmüştür.

Epileptik aktivite çoğu zaman anlık, bazen dakikalarla gözlenen karmaşık bir süreçtir. İnsanın beklenen ömrüne göre çok kısa kalan, tekrarlayabilen bu tablonun hayatın geri kalanındaki izi çok derin olmaktadır. Depremvari, ölümcül olabilen, çok ağır hasar ve iz bırakabilen hali “Status Epileptikus” da ayrı bir durumdur.

Yer kürenin tarihine göre insanlığın tarihi ne kadar anlamlık ve kısa ise modern tıbbın tarihçesi ve verilerin şekillenmesi de bir o kadar kısadır. Milyarlar yaşındaki evren kıyaslandığında, dünya da yazılı tarih 8- 10 bin yıllık

süre iken son 40 seneye sığın bilimsel devinimler de bir o kadar etkileyici olmuştur. Bu nedendir ki epilepsi tedavisindeki gelişmeler son 10 yıllarda ön plana çıkmıştır. Öyle ki daha 1990 yılına kadar topu topu 6 klasik ilaç olarak Antiepileptik İlaç (AEİ) tedavi amaçlı kullanılır iken son 26 yılda oldukça yeni ilaçlar tanımlanmıştır (3, 4). Bu kısa sürede gelişmeler sonrası klasik ilaçlar “Eski” ve 1990 sonrası ilaçlar “Yeni AEİ” olarak adlandırılmaya başlamışlardır. Yakın dönem çalışmalar karmaşık mekanizmaya sahip epilepsinin temel ilaç tedavisinde hızlı gelişmelere yol açmıştır. Ve yakın tarihe kadar alternatifsiz olarak kullanılan klasik ilaçlar son 25 yıl içinde yerlerini kaçınılmaz olarak yeni ilaçlara ve tedavi metotlarına – Vagal Sinir Stimulasyonu (VNS) ve Epilepsi cerrahisi – bırakmaktadır (5, 6).

**Epilepsinin tedavisinde Ana Hedef;** Akılcı Antiepileptik İlaç nedir?

Her konuda olduğu gibi epilepside temel hedef “Nöbet yok, yan etkide yok” şeklinde özetlenebilir (6). Epilepsinin karmaşık dünyasında da “tek ve ideal bir yaklaşım ve tedavi” yoktur. Bunu kolaylaştırmak adına ABD ve Avrupa da “AEİ ” yaklaşımlarına yönelik rehberler düzenlenmiştir (7, 8). Ülkemizde de Türk Nöroloji Derneği (TND) bu konuda oldukça kapsamlı ve güncellenmiş bir “Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi 2015” çalışması gerçekleştirilmiştir(9).

Bu veriler ışığında, literatür ve TND Epilepsi Rehberi çerçevesinde AEİ seçimi bu makalenin temel eksenini oluşturmaktadır.

AEİ tedavisi denince “uzun ince bir yol” karşımıza çıkar. Zira bu tedavi yıllarca süren, bazıl hastalarda yaşam boyu devam eden bir yaklaşımdır. Tedavi sürecinde alınacak her karar ve atılacak her adım hastanın yaşamına

direkt etki gösterecek medikal, ekonomik, sosyal, etik ve legal süreçleri de yanında getirecektir. Bu basamakların hepsi daha tanı aşamasında ve tedavinin her evresinde hekimi uğraştırır. Başlamak kadar AEİ tedavisinin sonlandırılması da meşakkatlidir. Bu nedenle epilepsi ile baş etme tıbbin en mayınlı tarlalarından birisidir. Hekim tedavide rehber alacağı rotaları tespit ederken yeni ve karmaşık sorunlarla da baş etmek durumunda kalacaktır (Tablo 1) (10) .

**Tablo 1;** Akılcıl AEİ yaklaşımında cevaplanması gereken akla gelen sorular (ILEA'dan esinlenerek yapılandırılmıştır)(11)

Epilepsi ve AEİ seçimi ile ilgili akla gelen sorular
1. Tedavi gerektiren nöbet durumu var mıdır? Nasıl tanılayacağız?
2. Tedavi gerekiyorsa ne zaman başlanmalıdır?
3. Tek nöbet (single seizure) söz konusu ise ne yapılmalıdır?
4. Monoterapi mi, Politerapi mi?
5. Hangi ilaçla başlanmalıdır?
6. İlacın hangi farmasötik hali, hangi doz ve doz aralığı ile başlanmalıdır?
7. Hastanın uyumu nasıldır, nasıl sağlanmalıdır?
8. Hastanın tedaviye cevap düzeyini nasıl değerlendirirsiniz?
9. Hastanın ilk ilaca cevap verip vermediği nasıl tespit edersiniz?
10. İkinci ilaca ne zaman ve nasıl başlamaya karar verirsiniz?
11. Hastanın özel durumunu; sistemik hastalıkların varlığını nasıl yorumlarsınız?
12. Dirençli epilepsi tanısı ne zaman ve nasıl korsunuz?
13. Hastanın yaşam kalitesini nasıl değerlendirirsiniz?
14. İlaç kan düzeyi, EEG takipleri, görüntüleme, MRG, video EEG gereksinimini nasıl ele alırsınız?
15. Hamilelik, çocukluk çağı, yaşlılık spor, ehliyet, mesleki durum, evlenme vb gibi yaşama dair süreçleri nasıl yönetirsiniz?

Bu ardışık ve her daim akla takılan sorularla birlikte AEİ'larla ilgili bilinen somut gerçek ise bu ilaçların "epileptogenezi" yani epilepsiyi oluşturan temel mekanizmaları yok edemediği, ancak kullanıldıkları süre için nöbetleri azaltabildikleri veya ortadan kaldırebildikleri bilinmektedir (12). Süreç uzundur. Hastaların ciddi bir bölümünde yaşam boyudur. Çocukluk çağı, ergenlik, evlilik, hamilelik, süt emzirme dönemi, mesleki beceri, iş performansı, yaşlanma gibi fizyolojik ve sosyolojik durumlar açısından bakıldığında AEİ seçimi kişiye özel terzilik niteliğindedir (Tablo 2) (4).

**Tablo 2:** AEİ seçiminde ilkeler

Epilepsi ve AEİ seçimi ile ilgili ilkeler
1. Aslanan bir bütün olarak yaşamın tümü düşünülmeli ve hastanın Günlük Yaşam Aktivitesinin iyileştirilmesi hedef alınmalıdır
2. Her zaman nöbet tipine veya sendromuna uygun seçilecek AEİ tedavi uygulanmalıdır (monoterapi)
3. Etkin olan en düşük doz ile başlanmalı, tam nöbet kontrol sağlanana kadar doz yükseltilmelidir
4. İlaç kan düzeyine bakılarak doz değişiminden ziyade toksik yan etki veya tedaviye uyum güçlüğü söz konusu ise kan düzeyi incelenmelidir
5. Ani ilaç bırakılması ve unutulmasının doğuracağı riskler her fırsatta vurgulanmalıdır
6. İlaç etkileşimin çok sık olduğu bu nedenle ek ilaç alımı konusunda mutlaka bilgi sahibi olunmalıdır
7. Biyolojik, sosyolojik ve psikojenik stres durumlarının epileptik süreç kadar AEİ tedavisi olumsuz etkileyebileceği anlatılmalıdır
8. Hastanın kendisine rağmen bir tedavi uygulanmadığı ancak onunla aynı takımda yer alındığında epilepsi rahatsızlığının üstesinden gelineceği vurgulanmalıdır
9. Epilepsi yönetiminin sadece bir ilaç tedavi meselesi olmadığı anlatılmalıdır
10. Günlük yaşamda kaçınılmaz olan endüstriyel baskının – beslenme, yoğun elektronik cihaz kullanımı, yüksek yoğunluklu ışık/manyetik alanlara maruziyet gibi durumların sadece hastaya özel bir yasaklama olmadığı ailenin de yaşam biçiminin yeniden yapılandırılması gerektiği, bu yaşam stratejisine katılımcı olması sağlanmalıdır.

## Genel İlkeler;

### 1. AEİ ne zaman başlanmalı;

Ülkemize yansıtıldığında yılda 40.000 düzeyinde ilk ve sebepsiz (unprovoked) nöbet yaşanması beklenir, bu nöbetlerin tedavi gerektiren rekürrensi % 16-45 arasındadır (13). "Hangi hasta risk altındadır?", "Rekürren riski nedir?" soruları Tablo3 ile irdelenmiştir.

**Tablo3;** "Tek Nöbet" rekürrensi olan hasta kimdir; kime AEİ başlanmalı?(14)

İlk Nöbet sonrası kime AEİ başlanmalı
1. Daha önceden "kafa darbesi" öyküsü olanlar
2. EEG'de epileptiform bozukluk lehine bulgular içerenler
3. Beyin görüntüleme anlamlı anormalliklerin varlığı
4. Gece nöbetlerin tanıklığı
* Bu faktörlerin bir veya daha fazlasını gösteren olguda nöbet rekürrensi 2 x↑

Tek nöbet sonrası hemen başlanan AEİ tedavisinin, 2 yıl süresince nöbet rekürrensini % 35 azalttığı bilinmektedir. Ancak uzun vadede bu kazanım kayıp olmaktadır. Aksine yan etki yaşayanların oranı – çoğunluğu hafif ve

geri dönüşümlü – olan % 7 – 31 düzeyindedir (6).

Böyle durumlarda terazinin bir kefedede nöbetin fiziksel yıkımı ve psiko-sosyal etkisi bir kefedede ise ilacın getirişi ve götürüsü yer alır. Karar tamamen “kişiye özel bir yaklaşım” duruşudur.

## 2. Ne zaman durmalı;

Çocukluk çağında son nöbetten sonra 2 yıl tedavinin sonlandırılmasında fikir birliği var iken erişkinde bu süre 2 – 5 yıl gibi muğlak durumdadır (6, 15, 16). Son nöbet üzerinden 2 yıl geçmiş ise 4 haftadan daha yakın olmayan ve mümkünse 6 aya yayılan ve azaltılan dozlarla ilaç kesilmesi söz konusudur (6, 17). İlaç kesildikten sonra ilk 3 ayda nöbet görülmemişse yeniden nöbet geçirme riski % 30’dan 15’e, ilk 6 ayda % 9’a düşer. İlaç kesim aşamasında hangi oranda bir risk göze alınmakta olduğu hastaya anlatılmalıdır. Bu periyodun ilk 3 ayında şoförlük kısıtlanmalıdır.

## 3. AEİ Seçimi;

AEİ geliştirilme ve kullanıma giriş tarihleri ele alındığında ilaçları bir sınıflama söz konusudur. Zira öncesi dönemde “Klasik AEİ” ve sınırlı sayıda ilaç var iken 1990 ile hızlı “Yeni AEİ” söz konusudur. 2010 yılı itibarı ile “Çok Yeni AEİ”lerden bahis edile bilinir (Tablo 4) (6, 18).

**Tablo 4:** Antiepileptik ilaçların kullanıma giriş tarihleri

Klasik AEİ	Yıl	Yeni AEİ	Yıl	Çok yeni AEİ*	Yıl
Fenobarbital	1912	Okskarbazepin	1990	Klobazam	2011
Fenitoin	1938	Vigabatrin	1990	Ezogabin	2011
Primidon	1952	Lamotirijin	1991	Perampanel	2012
Etosüksimid	1958	Gabapentin	1992	Okskarbazepin XR	2012
Karbamazepin	1963	Felbamat	1993	Eslikarbazepin	2013
Valproik asit	1967	Zonisamid	1995	Topiramamat XR	2014
		Topiramamat	1996		
		Tiagabin	1997		
		Levetirasetam	2000		
		Pregabalin	2003		

\*Henüz Türkiye’de yok

AEİ seçiminde “ana hedefi yan etkilerin en az tutulduğu nöbetsizlik halini sağlamaktır” zira bazı durumlarda yan etki nöbetin kendisinden daha kötü sonuçlar doğurabilir. Bu genel prensipin yanı sıra epilepside “en iyi nöbet kontrolünü oluşturacak ve en iyi tolere edilecek ilacı öngörmek”

sıklıkla zordur. Diğer bir temel yaklaşım “monoterapi”dir. Ancak “hangi monoterapi ilacı” sorusu halen konumunu korumaktadır. AEİ seçiminde kişiye özgü yaklaşım benimsenmeli ve şu faktörler göz önüne alınarak karar verilmelidir; yaş, cinsiyet, nöbet tipi, komorbid hastalıkların durumu, alkol öyküsü, hayat tarzı, ilacın özellikleri, hamilelik, kullandığı ilaçlar (9).

AEİ’lar kendi içinde dar ve geniş Spektrumlu olarak ikiye bölünür. Dar spektrumlu AEİ’lar Fokal epilepsilerde etkilidirler; Fokal epilepsileri tedavi eden dar spektrumlu AEİ’ler: Karbamazepin, Okskarbazepin, Gabapentin, Pregabalin, Tiagabin ve Eslikarbazepin. Geniş spektrumlu AEİ’ler ise Fokal ve jeneralize epilepsilerin her ikisine de uygun olan gruptur; Levetirasetam, Lamotirijin, Topiramamat, Felbamat, Zonisamid, Valproik asit, Perampanel(9).

**Hipersensitivite** AEİ kullanımında çok önemlidir. Daha önce AEİ’lere veya başka bir ajana karşı döküntü/hipersensitivite öyküsü mutlaka atlanılmamalıdır. Lamotirijin bu hastalar için ideal bir seçenek olmayabilir. Fenobarbital, karbamazepin ve fenitoin arasında çapraz duyarlılık olduğu akılda tutulmalıdır. Stevens-Johnson Sendromu (SJS), Toksik-Epidermal Nekroliz (TEN) ve Eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç reaksiyonu (DRESS) tabloların mortalite oranı % 10 – 50 arasındadır; özellikle Karbamazepin-SJS birlikteliğinde HLA-B15 tanımlanmıştır(6, 19). Seçim konusunda leve-

tirasetam, gabapentin, pregabalin ve valproik asit düşük hipersensitivite riskine sahiptir ve iyi bir seçenek olabilirler (9). Kilo oldukça önemlidir. AEİ arasında özellikle valproik asit, gabapentin, pregabalin, karbamazepin kilo yapar ve yatkın, kilolu hastalarda özellikle kaçınılmalıdır. Aksine topiramamat ve zonisamid kilo kaybettiren

ilaçlar bu grup hastalarda tercih edilebilir, ancak çok zayıf ve yeme bozukluğu olanlarda kaçınılmalıdır. Böbrek taşı önemli bir konudur. Topiramid ve zonisamid bu konuda en titiz yaklaşılması gereken AEİ'lerdir. Karaciğer AEİ kullanımında oldukça önemlidir. "Klasik AEİ" çoğunluğu sitokrom P450 sistemi üzerinden karaciğer metabolizmasında değişikliğe neden olmaktadır. Fenitoin, karbamazepin, fenobarbitol ve primidon güçlü karaciğer enzim indükleyicisidir. "Yeni ve Çok Yeni AEİ"lerin karaciğer enzim indükleyici özelliği ya yoktur ya da sadece minimal indükleyici bir etkisi vardır.

Kabaca İki ya da daha fazla sayıda geçirilen nöbet sonrası tedavi başlanmalıdır. Tedavinin amacı AEİ'lerin belirgin yan etkisi olmaksızın nöbetlerin tam olarak kontrol altına alınabilmesidir. Epilepsi hastasında AEİ seçimi dikkatle yapılmalı, AEİ'lerin karşıt etkileri ve eğer varsa eşlik eden diğer hastalıklar ya da kullanılan ilaçlar da göz önüne alınarak nöbet tipine uygun ilaç seçilmelidir. Yeni başlangıçlı epilepsisi olan bir hastanın tedavisinde hekim birçok faktörü göz önünde bulundurarak en uygun AEİ'yi seçmelidir. Bundan dolayı hekimin AEİ'lerin etkinliğini ve yan etkilerini iyi bilmesi gerekmektedir(9)

#### 4. AEİ seçiminde ana ilkeler(9)

1. Tedaviye monoterapi ile başlanmalıdır
2. Düşük dozla başlayıp, kademeli doz artışı yapılmalıdır
3. Günlük aktiviteleri engellemeyecek şekilde günlük 2 doz verilebilen uzun etkili formlar tercih edilmelidir
4. İlaç uyumuna dikkat edilmelidir
5. Nöbetlerin tekrarladığı olgularda ilaç dozu maksimum farmakolojik doza ya da maksimum tolere edilebilecek doza kadar çıkılmalıdır
6. Yanıt alınamayan olgularda diğer alternatif ilaca geçilmelidir
7. İlaç değişimi sonrası ilk ilaca yanıt alınamayan olguların ancak % 20'sinde nöbetlerin kontrol altına alınabileceği akılda tutulmalıdır
8. Tedaviye yanıt alınamayan olgularda; tedaviye uyum, ilaç düzeyleri, ilaç etkileşimleri, araya giren nöbeti tetikleyebilecek diğer faktörler araştırılmalı, gerekirse tanı tekrar gözden geçirilmeli, progresif nörolojik hastalıklar dışlanmalıdır.

#### 5. Komorbidite durumlarında AEİ Seçimi

- i. **Karaciğer Yetmezliği ve AEİ:** Valproik asit hafif, kanda orta derecede amonyak artışına neden ola-

bilir. Asemptomatik olduğu sürece önlem almak gerekmez. Ancak karaciğer yetmezliğinde amonyak düzeyleri zaten yüksek olacağı için Valproik asit kullanımında dikkatli olunmalıdır. Karaciğer hastalığında lamotrijin dozlarının ayarlanması gerekebilir. Karaciğer hastalığında terminal döneme gelindiğinde hepatik ensefalopatiler ortaya çıkabilir. Bu hastalarda epileptik nöbetler, deliryum, ajitasyon gibi belirtiler olabilir. Bu durumda tedavide benzodiyazepinden kaçınılmalıdır. Nöbetlerin kontrolünde neomis ve laktüloz kullanılabilir. Wilson hastalığında D-penisillamin ile ilgili epileptik nöbetler olabilir ve bu durum piridoksin eksikliği ile ilgilidir. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda en sık kullanılan immunsupresif ajan siklosporindir. Ancak siklosporin nöbet eşliğini düşüreceğinden epilepsisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer enzimlerinde 2-3 mislini aşmayan yükselmeler ek bulgu yoksa takip edilmelidir. Ancak bu değerlerin üzerine çıktığında ve ek laboratuvar bulguları eşlik ettiğinde karaciğer hastalığı yönünde araştırılmalıdır ve ilaçlara bağlı toksik bir durum söz konusu ise kesilmelidir. Valproik asit ve felbamat bu açıdan istisnadır ve karaciğer hastalığının varlığı hemen daima bu ilaçları kesmeyi gerektirir(9, 20).

- ii. **Böbrek Yetmezliği ve AEİ:** Böbrekten metabolize olan AEİ'lerin kullanılmasında böbrek hastalığı olanlarda çok titiz olunmalıdır. Diyalizden etkilenmeyen AEİ'ler: fenitoin, valproik asit ve tiagabindir. Etkilenen AEİ'ler ise benzodiyazepin, gabapentin, pregabalin, lamotrijin, levetirasetam ve felbamatır (9, 20).

- iii. **Kalp Hastalıkları ve AEİ:** Burada Varfarin ve digoksin kullanan hastalarda enzim indüksiyonu yapan AEİ'ler tercih edilmemelidir. Varfarin kullanan hastalarda P450 enzim sistemini indükleyen AEİ kullanımı sorunludur, dikkatli olunmalıdır. Burada kullanılacak AEİ'ler; levetirasetam, lamotrijin, pregabalin, gabapentin, okskarbazepin ve topiramid. Okskarbazepin hem hiponatremi yapar, kalp hastalarında özen gerektirir ve 900mg/g üzerinde dozlarda enzim indüksiyonu yapabilir(9, 20). Ritim bozuklukları önemli bir konudur. En kardiyo-toksik AEİ; fenitoin ve karbamazepindir. Ve kaçınılmalıdır. Lakozamid ise P-R aralığı uzar. Epileptik nöbetler sırasında sinuzoidal taşikardi görülebilir bu durum tedavi gerektirmez. Uzar ve sık gözlenir ve de iktal bradikardi gözlenir ise bu hastalara kar-

diyak pacemaker gerekebilmektedir.

- iv. Kemik Sağlığı ve AEİ:** Hipokalsemi semptomatik nöbetlere neden olabilir. Öncelikle kalsiyum replasmanı yapılır. Karbamazepin ve fenitoin gibi enzim indükleyici ilaçlar da hipokalsemiyi kötüleştirip epileptik nöbetleri arttırabilir. Fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin Vit D seviyesini düşürür. Valproik asit ise direkt kemik rezorbsiyonunu etkiler. Karbamazepin, daha yüksek oranda fenitoin ayrıca Valproik asit özellikle menopozda osteomalazi ve osteoporoza yatkınlık yaratabilir(9, 20, 21). Epilepsi hastalarında kemik fraktürleri sağlıklı popülasyondan 2-6 kat siktir. Bu risk artışı en çok nöbet ilişkili travmalar, AEİ santral sinir sistemi yan etkilerine bağlı dengesizlik, sedasyon, koordinasyon bozuklukları nedeni ile artmış travma riski, komorbid durumlara bağlı fiziksel inaktivite ve AEİ kullanımına bağlı gelişen kemik mineralizasyon bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir. Karaciğer enzim indüksiyonu yapan AEİ'lerin, D vitamini metabolizmasını artırarak, diyetle alınan kalsiyum emilimini azalttığı düşünülmektedir. Ancak AEİ kullanımı ile kemik sağlığı arasındaki patofizyolojik ilişki büyük ölçüde belirsizdir. Öte yandan; kemik dansitometre ne zaman yapılacağı konusunda bir konsensüs yoktur.
- v. Tiroid ve AEİ:** Tiroid hastalıklarında epileptik nöbetler görülebilir. Tiroid hastalığı bulunan epilepsi hastalarında karbamazepin, primidon, valproik asit, kullanımına bağlı azalmış T4, T3 oranları nedeniyle dikkatli olmak gerekir. Klinik şüphe olduğunda TSH değeri bakılabilir.
- vi. GIS hastalıkları ve AEİ:** Çölyak hastalığında serebral oksipital kalsifikasyonlar ve buna bağlı epileptik nöbetler görülebilir. İnflamatuvar barsak hastalığı varlığı veya tedavi amaçlı antiasit kullanılması AEİ'lerin emilimini bozarak nöbet eşiğinin düşmesine neden olabilir.
- vii. Porfiri ve AEİ:** Porfirili olgularda % 20 oranında nöbet gözlenir. Fenobarbitol, fenitoin, karbamazepin, tiagabin ve topiramate porfiri ataklarını tetikleyebilir. Karaciğerden metabolize edilmeyen AEİ'lar kullanılmalıdır. Özellikle levetirasetamın porfiriye agrave etmediği gösterilmiştir bu nedenle porfiriye gözlenen nöbetlerde gabapentin ve levetirasetam tercih edilmelidir(22).
- viii. Antibiyotik kullanımı ve AEİ:** Genel popülasyonda antibiyotik kaynaklı nöbet riski % 1'den daha azdır. Dolayısı ile "Antibiyotikler Prokolvulsifler" denebilir.

Santral sinir sistem enfeksiyonu söz konusu ise bu oran % 10.8 çıkar. Beş grup antimikrobiyalın ilacın nöbet ile ilişkili olduğu bulunmuştur; Antimikrobiyal ilaçlar, Karbapenem, Sefalosporin, Penisilin, Kinolon. Yapılması gereken Mümkün olduğunda antimikrobiyal tedavi alan hastalarda, enzim indükleyen AEİ'lerden kaçınılmalıdır. Levetirasetam, pregabalin, gabapentin gibi minimal veya proteinlere bağlanması olmayan ve hepatik metabolizma ile yıkılmayan AEİ'lar tercih edilebilir(9, 23).

- ix. Uyku Bozuklukları ve AEİ:** İlaça dirençli epilepsisi olan yaşlı bir hastada, politerapi varsa ve gündüz artmış uyku durumu eşlik ediyorsa olasılıkla OSAS düşünülmelidir(9, 24). Bu hastalarda, uygun olduğunda, CPAP tedavisi gündüz uyuklama ve epilepsiyi iyileştirebilir. Ayrıca uykusuzlukta LTG'den kaçınılmalıdır (9). VNS (vagal sinir stimülasyonu) var olan OSAS bulgularını artırabilir (9).
- x. Psikiyatrik Hastalıklarla Komorbidite ve AEİ:** Epileptik hastalarda psikiyatrik hastalık görülme oranı anlamlı düzeyde yüksektir. Karbamazepin, valproik asit ve lamotrijin psikiyatri alanında dual etkisinden dolayı duygudurum düzenleyici olarak kullanılan AEİ'dir. Psikiyatrik nedenle AEİ alıyorsa ve yeni epileptik ataklar başlamışsa ilaç kesilmez. Depresif duygudurum için epileptik olguda tercih selektif serotonin geri alım inhibitörleridir (SSRI). İlk tercih sitalopram ve essitalopram önerilir. Mirtazapin, agranulositoz riski nedeni ile karbamazepinle önerilmez. Trisiklik ve SNRI (serotonin geri alım inhibitörü) grubu ilaçlar epileptik olgularda önerilmez. En belirgin nöbet indükleyicisi olan antidepresanlar; bupropion, maprotilin ve klomipramindir. Ayrıca epilepsi tek başına bir anksiyete nedenidir. Anksiyolitik seçiminde yaklaşım depresyondaki gibidir. Epilepsi olguları, normal topluma göre 6 -12 kat daha fazla psikoz barındırır. Bu nedenle iyi nöbet kontrolü gerekir. Vigabatrin, topiramate ve Levetirasetam, psikozda tercih edilen AEİ'lerdir (9).
- xi. Nörolojik Hastalıklarla Komorbidite ve AEİ:** Epilepsi ile en belirgin nörolojik hastalık ilişkisi ve en sık karşılaşılan birliktelik Serebrovasküler Hastalıklar(SVO) dır. SVO'dan sonra 2 hafta içinde başlayan tablo "SVO'a sekonder epilepsi" durumudur. Yoğun birlikteliğe rağmen SVO sonrası bir profilaktik AEİ kullanımına dair bir kanıt yoktur(26). Bu hasta grubunda yaş çoğunlukla geriatriktir ve göz önüne alınması önemlidir. En kullanılabilir AEİ; lamotrijin ve gabapentin-

dir (9). Ancak sıklıkla Levetirasetam, pregabalin ve okskarbazepin kullanılmaktadır. Varfarin kullanımı ve karaciğer enzim indüklenmesinin de hesaba katılması diğer önemli bir husustur(9). SVO'nun ardında önemli bir komorbidite Alzheimer Hastalığı(AH)'dir. Rivastigmin ve memantin, AEİ ile etkileşim göstermez iken, enzim indüklenmesi nedeni ile donepezil ve galantamin düzeyi düşebilir. Topiramet, kognitif fonksiyonları geriletebilir. Karbamazepin, okskarbazepin, valproik asit, gabapentin veya pregabalin, ileri evre AH'da, ajitasyon ve delirium tablosununda etkili yapılabilir. Lamotrijin, demanslı ve depresif epileptiklerde kullanılabilir(9). Migren tedavisinde valproik asit, gabapentin, topiramet kullanılabilir. Komorbidite durumunda yine bu AEİ'ler tercih edilmelidir(9, 27). Multipl Sleroz(MS) hastalarında epilepsi komorbiditesi genel popülasyona göre üç kat fazlalık gözlenir. Akut ataklarda gözlenen epileptik nöbetlerde profilaksi gerekmez. Ancak ataklardan bağımsız durumlarda epilepsi mutlaka tedavi edilmelidir. MS'de kullanılan interferonlar prokonvulzandır. Düşük dozlu valproik asit, levetirasetam veya yeni AEİ'ler kullanılabilir (9).

**xii. Mental redardasyon (MR) ve AEİ:** İç iç geçmiş kavramlardır. Komorbidite oranı, MR'lerde %10-20 epilepsi gelişir iken, epilepsi sıklığı, MR'nin şiddeti ile artar. Sedatif AEİ'lerden kaçınmak gerekir. Motor değişiklikleri, ataksili MR'lilerde levetirasetam, gabapentin, depresiflerde ise lamotrijin ve valproik asit tercih edilebilir. Davranış bozukluklarında, ajitasyonda valproik asit veya okskarbazepin kullanılabilir (9). Bir olguda migren ve epilepsinin birinin olması, diğerinin prevalansını artırmaktadır.

**xiii. Beyin Tümörü ve AEİ:** Epilepsi etiyojisinde beyin tümör görülme olasılığı % 4 iken, tersinde durum % 30'dur (28). Rutin bir profilaksi tavsiye edilmez(9). Klasik AEİ içinden valproik asit tercih edilebilir. Ancak operatif bir süreç ve kanama yönünden takipli bir olguda dikkatli olunmalıdır. Kemotöropatik kullanımı da söz konusu ise kemik iliği toksisitesi ön planda tutulmalıdır. Yeni AEİ arasında levetirasetam bir adım önde gözükmektedir. Enzim indüksiyonu, antimetabolitlerle etkileşimi, deri reaksiyonu, kemik iliği etkileşimi gözlenmez(9). AEİ kombinasyonu gerekli ise levetirasetam ve valproik asit birlikteliği ideal protokoldür.

**xiv. Kontrasepsiyon ve AEİ:** Normalde oral kontroseptif(OKS) ajanlarda başarısızlık % 1'den düşük iken, AEİ kullananlarda bu oran % 6'dır. Kar-

bamazepin, fenobarbitol, primidon, okskarbazepin, OKS düzeyini belirgin düşüren AEİ'lardır(29). Hormonal OKS yöntemini tercih eden kadınlarda nöbet sıklığı nonhormonal yöntem kullananlara göre fazladır(9).

**xv. Gebelik ve AEİ:** tüm AEİ düzenlemesi gebelik öncesi yapılmalıdır. Gestasyonla gelirse çok geç olacağı mutlaka anne adayına önceden söylenmelidir(9). Buradaki asıl hedef teratojenisite kavramını en güzel biçimde baş etmektir. Politerapi varsa monoterapiye geçiş planlanmalıdır. İlaç kesimi planı varsa gebelik öncesi 6 aylık nöbetsizlik dönemi gözlenmelidir. Genel popülasyonda malformasyon oranı %2-3 iken epilepsili annenin bebeğinde majör malformasyon oranı % 4 – 6, minör malformasyon oranı % 1,25 – 11,5 arasındadır(9, 30). Fetal malformasyon riski AEİ ile artar. (politerapi % 15, valproik asit % 7). Valproik asit etkisi doz bağımlıdır. Bebeklerde otistik spektrum, öğrenme güçlüğü, disleksi, düşük kognitif performans mevcuttur. Bu dönemde nöbet sıklığını artıran en önemli faktör, AEİ ilaç uyum sorunu temellidir. Hamilelik kusmaları, hiperemesis gravidarum, uyku deprivasyonu, ilacı terk etme hali gözlenir. Tüm gebeler kadın doğum uzmanına konsülte edilmeli, 15-16 haftalarda  $\alpha$ -Fetoprotein bakılmalıdır. 20 hafta civarında "yüksek kaliteli USG" perinatalog tarafınca yaptırılması önerilir(9). Enzim indükleyici AEİ'lar folik asit düzeyini düşürür, gebelik öncesi 1-3 ay öncesi başlanır ve sonrası en az 3 ay devam edilir. Bu AEİ'lar Vit K düzeyini bozduğundan dolayı yenidoğana 1mg İm uygulama önerilir.

## KAYNAKÇA

1. H. Schneble: Krankheit der ungezählten Namen. Ein Beitrag zur Sozial-, Kultur- und Medizingeschichte der Epilepsie anhand ihrer Benennungen vom Altertum bis zur Gegenwart Huber; Bern, Stuttgart, Toronto 1987. ISBN 3-456-81549-2
2. O. Temkin: The Falling Sickness. A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology Second Edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London 1971. ISBN 0-8018-1211-9.
3. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: Comparison of two recent guidelines. Lancet Neurol 2004;3: 618-21.
4. Onat F, Eşkan E. Antiepileptik ilaçlar. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (edi). Epilepsi. İstanbul: Nobel Yayın-

- cılık, 2008:595-607.
5. Tomson T. Drug selection for the newly diagnosed patient: When is a new generation antiepileptic drug indicated? *J Neurol* 2004;251:1043-9.
  6. Chong DJ, Lerman ML. Practice Update: Review of Anticonvulsant Therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;(16):39; 1-14.
  7. National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy in adults. Accessed Aug 31, 2004). [www.nice.org.uk/Docref.asp?d=110081](http://www.nice.org.uk/Docref.asp?d=110081)
  8. Guerrini R, Zaccara G, La Marca G, Rosati A. Safety and tolerability of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Drug Saf* 2012;35(7):519-33.
  9. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015. Türk Nöroloji Derneği: Epilepsi Çalışma Grubu Moderatörleri: Yeni NS, Gürses C. TND; 1-113.
  10. Eşkazan E. Epilepsilerde Tıbbi Tedavi ilkeleri ve Nöbet Önlem Tedavisi. *Epilepsilerde Tanı ve Tedavi Sempozyumu*; 9 Ekim 1998, İstanbul; 57-80.
  11. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia Official J Int League Against Epilepsy*. 5 Nov 2007: DOI: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x
  12. Vanlı Yavuz EN, Baykan B. Epilepsi, Moleküler Mekanizmalar ve İlgili Nöromediatörler. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel Dergisi* 2010;3; 38-42.
  13. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia*. 2008;49:8-12.
  14. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS et. al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;84(16):1705-13.
  15. Strozzi I, Nolan S, Sperling M, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD001902.
  16. Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients—summary statement. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;47 2:600-2.
  17. Bonnett LJ, Shukralla A, Tudur-Smith C, Williamson PR, Marson AG. Seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal and the implications for driving: further results from the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study and a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(12):1328-33.
  18. Bek S, Kaşıkçı T, Koç G, Genç G, Gökçil Z, Odabaşı Z. Epilepsi Tedavisinde Klasik ve Yeni Antiepileptik İlaç Seçimi. *Türk Nör Derg* 2009;15:71-77
  19. Franciotta D, Kwan P, Perucca E. Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2009;22(2):144-9.
  20. Zaccara G. Neurological comorbidity and epilepsy: implications for treatment. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 1-15.
  21. Lee RH, Lyles KW, Colon-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *The Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8(1):34-36.
  22. Misra UK, Kalita J. Management of provoked seizure. *Ann Indian Acad Neurol* 2011 Jan-Mar; 14(1): 2-8.
  23. Sander JW, Perucca E. Epilepsy and comorbidity: infections and antimicrobials usage in relation to epilepsy management. *Acta Neurol Scand* 2003;108:16-22.
  24. Al-Abri M, Al-Asmi A, Al-Shukairi A, Al-Qanoobi A, Nandhagopal R, Jacob P, Gujjar A. Frequency of Obstructive Sleep Apnea Syndrome Among Patients with Epilepsy Attending a Tertiary Neurology Clinic. *Oman Med J* 2015 January; 30(1): 31-35.
  25. Uslu F, Kulaksızoğlu I. Epilepsi ve Psikoz. Bora İ, Yeni N, Gürses C (Editörler). *Epilepsi*. 1.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 719-726.
  26. Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011;52: 657-678.
  27. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol* 2006;5:148-157.
  28. Arpacı B, Yeni N. Sistemik Hastalıklarda Epilepsi ve Tedavisi. Bora İ, Yeni N, Gürses C (Editörler). *Epilepsi*. 1.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 653-658.
  29. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (S9):117-24.
  30. Crawford PM. Managing epilepsy in women of childbearing age. *Drug Saf* 2009; 32 (4): 293-307.



# AĞRI TEDAVİSİNDE ALTERNATİF VE TAMAMLAYICI TEDAVİ

## NURSEL ÇALIK BAŞARAN

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD GENEL DAHİLİYE BD

**S**ık olarak osteoartrit ilişkili ağrıların tedavisi için kullanılan tip 2 kollajen, kondroitin sülfat ve glukozamin preparatlarının güncel uluslararası osteoartrit kılavuzlarında tedavide önerilmemektedir.

### Tip 2 Kollajenler

Tip 2 kollajen kıkırdak yapısında önemli olan ve osteoartritin (OA) tedavisinde hedeflenen bir moleküldür. Tezgah üstü satılan tip 2 kollajen preparatları, tavukların sternumundan elde edilen doğal denatüre kollajen preparatıdır. Bu şekilde elde edilen kollajende yüksek oranda glukosamin sülfat ve kondroitin sülfat da bulunmaktadır. Deneysel çalışmalarda kollajen indüklenmiş artrit modellerinde un-denatüre tip 2 kollajenin dolaşan inflamatuvar sitokinleri azalttığı ve bu şekilde artrit şiddetini ve sıklığını azaltacağı düşünülmüştür. Lugo ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada plaseboya göre eklem hareketleri ve ağrısında anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da kondroitin +glukosamin ile un-denatüre kollajen 2 karşılaştırılmış ve kollajen 2 nin fonksiyonel iyileşmeyi ve yaşam kalitesini karşılaştırma grubuna göre daha iyi artırdığı gösterilmiştir. Önerilen günlük dozu 40 mg'dır. Ancak uluslararası OA kılavuzlarında tedavi veya ağrı palyasyonu için kullanılması önerilmemektedir.

### Glukozaminler

Glukozaminler amino şekerlerdir ve glikozile protein ve lipidlerin öncülleridir ve vücutta yaygın olarak bulunan bir monosakkarittir. Ticari olarak kabuklu deniz hayvanlarının iskeletinden veya mısır veya buğdayın fermentasyonundan elde edilmektedir. En yaygın kullanılan diyet destek ürünü olarak tezgah üstü satılan preparatlardandır. OA bağlı ağrı tedavisinde kullanılmasına ilişkin de çalışmalarda çelişkili sonuçlar çıkmıştır. Plasebo

ile karşılaştırıldığında osteoartritte ağrı tedavisinde bir çalışmada üstünlük gösterilmişken bir diğer çalışmada istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle OARSİ 2014 osteoartrit kılavuzunda, glukozaminlerin ağrı palyasyonunda kullanılmasında net bir öneri sunmazken hastalığın seyrini değiştirecek etkisi gösterilmediğinden bu amaçla kullanılmasını önermemektedir. Aynı şekilde Amerika Romatoloji Derneğinin OA kılavuzunda da kullanılması önerilmeyen tedaviler arasında sınıflanmıştır. ESCEO 2014 kılavuzunda başlangıç tedavisi olarak kullanılabileceğine dair öneri mevcuttur.

### Yumurta Kabuğu Zarı

Yumurta kabuğu zarı tavuk yumurtalarının kalsifiye kabuğu ve albümin arasında yer alan kollajen tip 1 gibi fibröz proteinlerden oluşmuş ağ benzeri çift tabakalı bir materyaldir. İçeriğinde dermatan sülfat, kondroitin sülfat ve hiyaluronik asit gibi glikozaminoglikanlar barındırmaktadır. İn vitro ve in vivo çalışmalarda çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarla hayvanlarda ve diz osteoartriti olan insanlarda eklem ağrısı ve katılığı üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Ruff ve arkadaşları tarafından 2009 da yayınlanan bir makalede diz osteoartrisinde yumurta kabuğu zarı, plasebo kontrollü, randomize çift kör çalışma ile değerlendirilmiş ve sonuçta eklem ağrısı ve katılığı üzerine plaseboya karşı istatistiksel anlamlı bir üstünlük göstermiştir. Ancak eklem fonksiyonundaki düzelmeler istatistiksel anlamlı farklılığa ulaşmamıştır. Benseyi şekilde eklem ve bağ doku hastalıkları olan hastalarda kullanılan yumurta kabuğu zarı preparatı ile erken ve devam eden ağrı yanıtında anlamlı iyilik olduğu da gösterilmiştir. Çalışmada kullanılan doz 500 mg/gün şeklindedir. Doğal yumurta kabuğu zarı preparatlarının toksisite çalışmaları so-

# KONUŞMA METİNLERİ

nuçları insan kullanımı için güvenli olduğunu düşündürmektedir. Ancak pratik kullanımda osteoartrit ağrı tedavisinde önerilmesine rağmen henüz ulusal ve uluslararası kılavuzlarda yerini almamıştır. Bunun için daha geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara gerek vardır.

## Referanslar:

1. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P; American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74.
2. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwok K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88.
3. Crowley DC<sup>1</sup>, Lau FC, Sharma P, Evans M, Guthrie N, Bagchi M, Bagchi D, Dey DK, Raychaudhuri SP. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009 Oct 9;6(6):312-21.
4. Cutolo M, Berenbaum F, Hochberg M, Punzi L, Reginster JY. Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 44(2015)611-617.
5. Ruff KJ, Winkler A, Jackson RW, DeVore DP, Ritz BW. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clin Rheumatol*. 2009 Aug;28(8):907-14. doi: 10.1007/s10067-009-1173-4. Epub 2009 Apr 2.
6. Ruff KJ, DeVore DP, Leu MD, Robinson MA. Eggshell membrane: a possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders. Results from two open-label human clinical studies. *Clin Interv Aging*. 2009;4:235-40.

# OMEGA 3, COENZİM Q10, HİNDİSTAN CEVİZİ YAĞI, RESVERATROL

MAHİR CENGİZ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI.

**T**amamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları günümüzde dünyada birçok hastalığın tedavisinde hastalar tarafından gelişmiş tıpa alternatif olarak kullanılmaktadır. Dünyada giderek yaygınlaşan uygulamalar sebebiyle 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Millî Sağlık Enstitüsü'ne bağlı "Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi" kurulmuştur. Bu merkezin kuruluş amacı; tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarının güvenilirlik ve etkisini incelemek ve etkisi ispatlanmış uygulamaların geleneksel tedavilere katılımını sağlamaktır. Ülkemizde ise alternatif tıp uygulamaları 2013 yılında çıkarılan "Takviye Edici Gıdaların İthalatı, Üretimi, İşlenmesi ve Piyasaya Arzına İlişkin Yönetmelik" ile düzenlenmiştir.

Tamamlayıcı tedaviler özellikle 20. yüzyılın sonundan itibaren hızla artmıştır. Kas ve eklem ağrıları, anksiyete, depresyon ve baş ağrıları, kanser ve kronik hastalıklarda da uygulamalar giderek artmaktadır. ABD'de 90'lı yıllarda yedi yıl ara ile yapılmış bir araştırma alternatif/tamamlayıcı tıp uygulamalarının % 34'ten % 42'ye ilerlediğini ortaya koymuştur. Ülkemizde yapılan araştırmalarda da benzer sıklıklarda tamamlayıcı tedavilerin uygulandığı ve bu uygulamaların sayısının 40 yaş üstünde arttığı tespit edilmiştir. Doğu bölgelerinde yaşayanların % 70'inin tamamlayıcı yöntemlerden birini kullandığı belirlenmiştir. Bu oranlar kanser hastalarında % 80-90'ları bulmaktadır. Bu yöntemlerden düzenli olarak en çok başvurulanlar; okumayla tedavi, bitkilerle tedavi ve müzikle tedavi yöntemleridir (1).

Tamamlayıcı tıp uygulamalarında kullanımı en fazla olan "bitkilerle tedavi" (herbalizm, fitoterapi), biyolojik tedaviler içerisinde tanımlanmaktadır. Modern tıpta kullanılan pek çok ilâç bitkilerden elde edilmiştir. Geleneksel bitki tedavileri hemen her kültürde yer almıştır. Çin tıbbında daha çok karışımlar tercih edilirken, batı

herbalizminde bitkiler sıklıkla tek tek kullanılmaktadır. Bu yazımızda Omega 3, Coenzim Q10, Hindistan Cevizi Yağı ve Resveratrol gibi alternatif tedavi yöntemleri anlatılacaktır.

## Omega 3

Omega-3 ( $\omega$ -3) yağ asitlerinin önemi ilk defa, Grönland Eskimoları üzerine yapılan çalışmalarda fark edilmiştir. Geleneksel gıdalar yüksek oranda yağ içermesine rağmen, Eskimoların kalp ve romatizmal hastalıklar, astım ve endüstriyel ülkelerde sık görülen pek çok hastalığa karşı dirençli oldukları gözlenmiştir. Bunun nedeninin doymamış yağları içeren balıkterleri ve deniz memelilerinin yağlarını yaygın olarak tüketmeleri olduğu ileri sürülmüştür (2).

Vücudun üretemediği ve mutlaka besinler yoluyla alınması gereken yağ asitlerine esansiyel yağ asitleri (EYA) denir. EYA, insan ve diğer memeliler için mutlak gerekli olup çoklu doymamış yağ asitleridir. Vücutta  $\omega$ -3 ve  $\omega$ -6 olmak üzere iki tip EYA bulunur.  $\omega$ -3 serisi 18 karbonlu ve üç çift bağ içeren  $\alpha$ -linoleik asitten oluşur. EYA, organizmada eikozanoid ve ürünlerinin öncüsüdür. Eikozanoidler sindirim, üreme ve bağışıklık sistemlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar.

Omega 3 kaynakları; hayvansal kaynak olarak balık (ringa, uskumru, sardalye, alabalık ve somon) ve az miktarda yumurtada bulunur. Bitkisel olarak; keten tohumu yağı, kanola yağı, soya fasulyesi yağı, ceviz, bal kabağı çekirdeği, kenevir tohumu yağı ve semizotu gibi yeşil yapraklı sebzeler, kuru baklagiller ve kolza tohumu ALA'dan zengindir. İnsan sütünde  $\omega$ -3 yağ asitleri önemli miktarda bulunur. Omega 3 yağ asitleri eikosa-pentaenoik asit (EPA), dokosapentaenoik asit (DPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) olup ana kaynağı deniz balıklarıdır.

Diyetle  $\omega$ -3 yağ asitlerinin alınmasının kalbi korumada etkili olduğu, günde 0,5-2,0 g  $\omega$ -3 yağ asidi alınmasının kardiyovasküler hastalık (KVH) ölümlerini azalttığı, daha yüksek dozun ek yarar sağlamadığı ileri sürülmektedir. Diyet ile alınan  $\omega$ -3 miktarının anti-aritmik etkisinin yeterli olduğu, diyete takviye edilen  $\omega$ -3 miktarının artırılması ile trigliserid düşürücü etkisinin, kalp hızını ve kan basıncını düşürücü etkisinin arttığı, anti-trombotik etkinliğin ise çok yüksek dozlarda olduğu bilinmektedir (3).

Omega 3 yağ asiti (3 gr/gün) kullanımının trigliserid düzeylerini % 25-30 azalttığı, HDL kolesterol düzeylerini % 3 arttırdığı, LDL kolesterol düzeylerini de didnstirmedığı fakat atherojenik olan düşük yoğunluklu LDL partiküllerini azalttığı gösterilmiştir. Hiperlipidemik kişilerde doza bağımlı olarak,  $\omega$ -3 yağ asitleri serum trigliserid ve VLDL düzeylerinde azalmaya yol açmış, LDL düzeylerinde de ğişiklik yapmamıştır (4).

Bucher ve arkadaşlarının 1966-99 yılları arasında yapılan çalışmaları gözden geçirmişler ve koroner kalp hastalarının günde 40-60 g balık yemelerinin mortaliteyi ve miyokard enfarktüsünü önlediği sonucuna varmışlardır (5). Bu çalışmanın aksine Zutphen çalışmasında ALA artışı ile kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir (6). Bazı geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalarda balık ve balık yağı kullanımının akut koroner sendrom ve non-fatal kardiyak olay riskini azalttığını göstermesine rağmen, 13 çalışmada 53.875 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde istatistiki olarak anlamlı olmasa da MI riskini azalttığı (RR:0,89, %95 CI 0,76-1,04) gösterilmiştir (7). 19 geniş ölçekli çalışmada 356.028 hastanın dahil edildiği ve 5319 kardiyak ölümün (ani veya koroner kalp hastalığına bağılı ölüm) gerçekleştiği bir meta-analizde  $\omega$ -3 kullanımının kardiyak ölümleri azalttığı görülmüştür (5).

Omega 3 kullanımı ile tüm nedenlere bağılı mortalite ilişkisine bakıldığında; birçok meta-analizde mortaliteyi azalttığı (3), 17 çalışmada 63.279 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde ise istatistiki olarak anlamlı olmasa da tüm nedenlere bağılı mortaliteyi azalttığı görülmüştür (RR 0,96, %95 CI 0,91-1,02) (7). Bu meta-analizlerin alt grup incelemelerinde mortalitede ki azalmanın esas nedeni kardiyovasküler hastalıklarda ki ölümlere bağılı olduğu, diğ er nedenlere bağılı ölümlerde fark olmadığı görülmüştür.

36 çalışmadan oluşan bir meta-analizde 8 hafta süre

ile ortalama 3 gr/gün  $\omega$ -3 kullanan 45 yaş üstü hastaların sistolik kan basıncında 3,5 mmHg, diyastolik kan basıncında 2,4 mmHg düşüş sağladığı görülmüştür. 30 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde  $\omega$ -3 kullanımı (3,5 gr/gün) ile kalp hızının anlamlı olarak 1,6/dk azalttığı bulunmuştur (8).

16 çalışmadan 901 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde  $\omega$ -3 kullanımı (450 mg-4,5 gr) ile endotel disfonksiyonunu göstermede altın standart olan akım ilişkili dilatasyonun arttığı saptanmıştır (9).

26 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde  $\omega$ -3 kullanımının (2-22 gr/gün) insülin bağımlı olmayan diyabetik hastalarda açlık kan şekeri (AKŞ) çok hafif yükselttiği, insülin bağımlı diyabetik hastalarda ise anlamlı olarak düşürdüğü fakat her iki grupta da HbA1c düzeylerini de ğişitmediği görülmüştür (10).

Günde yüksek doz (3-15 gr) balık yağı almak, kanama zamanını arttırmakta olup yapılan meta-analizlerde klinik olarak kanama sıklığını arttırmamaktadır (11). Bu nedenle hekim kontrolü olmaksızın özellikle yaşlı, anti-koagulan veya anti-agregan alan hastalarda EYA'nin kapsül formunun günde 3 g'dan fazla alınmaması önerilmektedir.

İnme ile  $\omega$ -3 kullanımı üzerine yapılan eski retrospektif çalışmalarda  $\omega$ -3'ün hemorajik inme riskini arttırdığı, bu etkinin yüksek doz  $\omega$ -3 (3-15 gr/gün) kullanan kişilerde görüldüğü bildirilmişti. Son zamanlarda yapılan 9 geniş ölçekli prospektif çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde 200.575 kişi takip edilmiş ve 3491 inme olgusu saptanmış,  $\omega$ -3 kullanımı ile iskemik inme insidansının azaldığı, hemorajik inme sıklığında fark olmadığı görülmüştür (12).

## Coenzim Q10

Koenzim Q10 (Ubikinol-10 veya Ubikinon-10) hücredeki enerji üretimi sırasında kilit enzimatik reaksiyonlarda koenzim olarak görev yapan, her hücrede bulunabilen, yağda çözünen, vitamin benzeri bir bileşiktir. Koenzim Q10 (KoQ10), ilk kez 1957 yılında sığır kalp mitokondrisinden izole edilmiştir. De ğişik uzunlukta bir izoprenoid yan zinciri ile ortak benzokinon halkasını paylaşırlar. İnsanlarda ve diğ er birkaç memeli türünde, yan zincir 10 izopren ünitesinden oluşur, bu nedenle bu yapıya KoQ10 ismi verilmiştir.

KoQ10 mitokondride solunum zincirinin elektron taşıyıcısı olarak görev alır. Böylece, KoQ10 hücresel enerjinin

üretmesinde yani ATP sentezinde önemli bir rol oynar. KoQ10 oksijen kaynaklı radikaller ve singlet oksijen ile etkileşerek lipid peroksidasyonunun başlamasını ve biyomoleküllerin zarar görmesini engeller. Stabil karakterli olmayan serbest radikaller ubikinondan gelen bir elektronla stabil hale gelir. KoQ10 bu özelliğiyle önemli bir antioksidandır. KoQ10 aynı zamanda diğer antioksidanların rejenerasyonunda görev alır. Ayrıca KoQ10'un membran stabilitesinin sağlanmasında, hücre sinyalinde, gen ekspresyonunda, hücre büyümesinin ve apoptosisin kontrolünde de fonksiyonları olduğu belirtilmektedir (13).

KoQ10 endojen ve eksojen olmak üzere iki kaynaktan bulunur. KoQ10, insanlarda Asetil-KoA ve eksojen kaynaklı tirozin amino asitinin katkılarıyla kolesterol biyosentezinin de gerçekleştiği ortak bir yolda sentezlenir. Endojen KoQ10, insan dokularında en yüksek konsantrasyonda kalp, karaciğer ve böbrekte bulunur, en düşük konsantrasyon akciğer dokularındadır. Eksojen KoQ10 ise diyetten sağlanır. KoQ10, dana eti, tavuk eti, alabalık, brokoli, soya fasulyesi gibi tüm hayvansal ve bitkisel gıdalarda farklı oranlarda bulunmaktadır. KoQ10 statin kullanımına bağlı miyopati, mitokondriyal miyopati, kalp yetersizliği, migren, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların (Parkinson hastalığı ve lökoensefalopati) tedavisinde kullanılmaktadır.

Statin kullanımı, kas hücresi enerji üretiminde önemli bir rol oynayan KoQ10 düzeyleri üzerine farklı etkilere sahip olduğu tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda statin kullanımı ile KoQ10 düzeylerinin azaldığı, bazı çalışmalarda ise düzeylerinin değişmediği bildirilmiştir (14). Statin kullanımı ile ilişkili miyopatisi olan 32 hastanın 1 ay süre ile 100 mg KoQ10 ve 400 IU vitamin E kullanımı ile karşılaştırıldığı bir çalışmada KoQ10 kullanımı ile kas ağrılarının gerilediği fakat plazma kreatin kinaz düzeyleri üzerine etkili olmadığı görülmüştür (15).

Mitokondriyal ensefalomyopatisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada 60 gün boyunca KoQ10 kullanılmış, kavrama gücü, günlük yaşam aktivitelerinde ve yaşam kalitesinde artış olmamıştır (16). Diğer bir çalışmada mitokondriyal ensefalomyopatisi olan hastalara 3 ay boyunca KoQ10 verilmiş, tedavi ile hastaların kas gücünde anlamlı bir artış sağlanmıştır (17). Mitokondriyal hastalığı olan çocuklarda 5 mg/kg/gün, erişkinlerde 400 mg/gün KoQ10 önerilmektedir.

Tedavi edilmemiş Parkinson hastalığı (PH) olan hasta-

lara 16 ay boyunca KoQ10 tedavisi verilmiş, istatistik olarak anlamlı olmasa da hastalık progresyonu daha düşük bulunmuştur. Erken evre PH olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise, 300 hastaya KoQ10 verilmiş, hastalarda ne protektif nede semptomatik bir yarar gözlenmemiştir (18).

Migren hastalarında yapılan bir çalışmada 42 hastaya 3 ay süre ile KoQ10 verilmiş, hastaların atak sıklığında %50'den fazla azalma olduğu görülmüş ve hastalar KoQ10 tedavisini çok iyi tolere etmiştir (19). Migren profilaksisi üzerine yapılan çalışma sayısı oldukça az olup büyük ölçekli çalışmalarla desteklenmelidir.

Kalp yetersizliği ile KoQ10 ilişkisini inceleyen bir meta-analizde, 7 çalışmadan 914 hasta dahil edilmiş ve KoQ10 kullanımı ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ve egzersiz kapasitesinde anlamlı bir iyileşme görülmemiştir. 2013'te yayınlanan Amerikan Kalp Cemiyeti'nin kalp yetersizliği kılavuzunda KoQ10 kullanımı önerilmemektedir (20). 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada ise; NYHA evre 3 veya 4 olan 420 kalp yetersizliği hastasına KoQ10 standart tedavisine eklenmiş ve 2 yıl süre ile hastalar takip edilmiş. KoQ10 kullanan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler mortalite ve kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışlar daha düşük saptanmıştır (21).

KoQ10 kanser hastalarının kemoterapiye toleransını arttırmak, halsizlik ve kas ağrılarını gidermek için birçok çalışmada kullanılsa da herhangi bir yararı gösterilememiştir. Sadece bazı çalışmalarda antrasiklinlere bağlı kardiyomyopatiye kardiyoprotektif etkinliği olduğu vurgulanmıştır (22).

## Hindistan Cevizi Yağı

Hindistan cevizi (HC) yağının elde edildiği palmye ağacının (*Elaneis guineensis*) 25-30 yıllık bir ömrü vardır ve boyu 30-40 metreye kadar ulaşabilmektedir. Yaygın olarak Batı Afrika, Amerika ve Kuzeydoğu Asya'da üretilmekte olup sıvı, katı ve margarin yağların bir bileşenidir. Diğer yağlardan farklı olarak vitamin E, koenzim Q10 ve omega 3 daha fazla içermektedir. Bu anti-oksidan özellikleri sayesinde yaşlanmada, kardiyovasküler hastalıklarda ve kanserin önlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (23).

HC yağının kan lipid düzeylerine olan etkileri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. HC yağının besin değeri ile ilgili çalışmalar HC yağının yağ asidi kompozisyonu ve

# KONUŞMA METİNLERİ

mikro besin öğeleri içeriği üzerine odaklanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında HC yağının sağlığa olumlu etkilerinin olduğu sonucu çıkarılırken, bir kısmında ise HC yağının kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olabileceği gibi sonuçlar çıkarılmıştır (24). Sonuçların çelişkili çıkmasında en önemli neden olarak HC yağının farklı fraksiyonlarının ve HC yağı ile birlikte farklı yağların kullanılması gösterilmektedir.

HC yağında zengin olarak bulunan karotenoidler, serbest radikalleri daha az aktif hale getirerek hücreleri hasardan ve oksidatif stresten korurlar. Ayrıca B karoten, A vitamini dönüşme özelliği en yüksek olan vitamindir ve görmede, hücre epitel farklılaşmasında, genetik regülasyonda, seks steroidlerinin üretiminde, immün cevap ve akciğer gelişiminde görev alır. HC yağında yüksek oranda bulunan tokoferoller ise karaciğer enzimleri üzerinde etki göstererek kan kolesterolünü düşürücü etki gösterirler. Çalışmalar HC tokotrienollerinin platelet agregasyonunu düşürücü etkisi olduğunu ve inme, ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir. Ayrıca gama tokotrienoller lipit peroksitleri azaltarak artmış kan basıncını düzenleyebilmektedir (25). Bester ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ratlara normal diyetlerine ek olarak HC yağı ve ayçiçek yağı suplementasyonu yapılmıştır. Çalışma sonunda HC yağının miyokardiyal enfarktüsü azaltmada daha etkin bir görevi olduğu sonucuna varılmıştır. Bunda HC yağının yüksek E vitamini içeriğinin rolünün etkin olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca HC yağının hiperkolesterolemik etkisi olmadığı ve trigliserid seviyesini azalttığı görülmüştür (26). Budin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise HC yağı tokoferollerinin plazma glukoz, lipit seviyeleri ve oksidatif strese olan etkileri araştırılmıştır. Çalışmada ratlar tedavi edilen diyabetik, tedavi edilmeyen diyabetik ve diyabetik olmayanlar olarak 3 gruba ayrılmıştır. Ratların yarısına tokotrienolden zengin diyet verilmiştir. Çalışma sonunda supleman alan grupta ağırlık kaybı ve glikoz ile HbA1c seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. Plazma trigliserit ve LDL seviyeleri, supleman almayan diyabetik grupta diyabetik olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. Supleman alan grupta önemli bir antioksidan enzim olan SOD aktivitesi ile supleman almayan grupta oksidatif stres öncüsü olan MDA seviyeleri yüksek bulunmuştur (27).

Diyet yağının tipi proinflamatuvar sitokinleri (TNF- $\alpha$ , IL-1B, IL-6, IL-8, CRP) etkileyebilmektedir. Bu metabolit-

lerin aterosklerotik lezyonların gelişimine etkisi olduğu görülmüştür. Ayrıca sitokinler, CRP sekresyonunu arttırmakta, CRP ise karviyovasküler hastalıklar için risk faktörü olmaktadır. Ancak doymuş yağlar ile inflamasyon ilişkisini kanıtlayan çalışmalar sınırlıdır. Voon ve arkadaşları palmitik asit, laurik asit, miristik asit ve oleik asitin plazma homosistein ve inflamatuvarlar üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, 5 hafta boyunca 45 sağlıklı bireye palm olein, hindistan cevizi ve zeytinyağı vermişlerdir. Çalışma sonunda 3 gruptaki bireylerin plazma homosistein ve inflamatuvarlar değerleri arasında bir fark bulunamamıştır. Palm yağı ve zeytinyağı alan grupta postprandiyal kolesterol seviyeleri anlamlı olarak düşüken, palm yağı alan grupta trigliserit, HDL ve LDL seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir. Hindistan cevizi yağı alan grupta ise trigliserit, LDL ve HDL seviyeleri yüksek bulunmuştur. Hindistan cevizi yağı alan grubun diyetinin total linoleik asit içeriği % 29 iken palm yağı alan grubun diyetinin total linoleik asit içeriği % 4.9' dur. Bu durumun diyetlerin kolesterole etkisini dengelediğini düşündürmüştür (28).

Yüksek yağlı diyetlerin kanser gelişimine olan etkisi kanıtlanmıştır. Ancak tümör gelişiminde tüketilen yağ tipi de önemlidir. HC yağı tüketiminin meme karsinogenezine etkisini araştırmak için ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada; ratların diyetlerinde mısırozü yağı, soya yağı, rafine HC yağı, ham HC yağı verilmiştir ve çalışma sonunda tümör gelişiminin mısırozü ve soya yağı alan grupta daha hızlı olduğu tespit edilmiştir. Bunda doymamış yağların mısırozü ve soya yağında yüksek oranda bulunmasının, HC yağında ise yüksek tokoferol içeriğinin tümör gelişimini engellemesinin rolü olduğu düşünülmektedir (29).

Palmitik, miristik ve laurik asit kolesterol seviyelerini yükselttiği düşünülen doymuş yağlardır. DSÖ, palmitik asitin kardiyovasküler hastalık gelişimini arttırdığına dikkat çekmiştir. Diyetle doymuş yağın artması fosfolipit kolin sentezini arttırarak homosistein ve fosfolipit metabolizmasını etkileyebilir. Homosisteinin vasküler etkileri, HDL kolesterol seviyelerinin azalmasıyla sonuçlanan, azalmış Apo A-1 ile ilişkili olması nedeniyle hiperhomosisteinemi artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmaktadır (28). Yapılan bir çalışmada 496 kişi ve 518 kişilik kontrol grubu araştırma kapsamına alınmış ve HC yağı yüksek diyet tüketiminin artmış miyokardiyal enfarktüs (MI) riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu durumda HC yağının yüksek doymuş

yağ içeriğinin etkili olabileceği düşünülmüştür (24). HC oleinin kan bulguları üzerine etkisini araştırmak için 32 sağlıklı erkek üzerinde, 3 hafta boyunca başka bir çalışma yapılmıştır. Katılımcıların total yağ alımı % 35 olacak şekilde, günlük enerjilerinin % 17'si HC oleini, domuz yağı ve zeytinyağından karşılanmıştır. Bu yağlar günlük olarak tükettikleri kek, çörek gibi yiyeceklerin içine katılmıştır. Çalışma sonunda zeytinyağı alan grupta ağırlık kazanımı fazla iken, bu grupta total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. HC yağı alan grupta ise trigliserit seviyelerinin düştüğü saptanmıştır. Ancak bu grupta LDL kolesterol seviyeleri zeytinyağı alan gruba göre daha yüksektir. Üç yağ tipinin de HDL kolesterol, insülin, glukoz, total kolesterol/HDL kolesterol seviyelerine etkisi olmadığı belirlenmiştir (30). Palmitik asitin 1,3 ve 2.pozisyonlardaki formlarının kolesterolemik etkilerini araştırmak için 8 sağlıklı erkek üzerinde yapılan bir çalışmada, enerjinin % 8'i palmitik asitten karşılanmıştır. Ayrıca 2 gruba da n-6 kaynağı olarak düşük (%3) ve yüksek (%7) miktarlarda ayçiçek yağı verilmiştir. Palmitik asitin 1,3 pozisyonu palm stearinden karşılanırken palmitik asitin 2.pozisyon formu için domuz yağı kullanılmıştır. Domuz yağı alan grupta anlamlı olarak daha düşük trigliserit seviyeleri gözlenmiştir. Ayrıca bu grupta total kolesterol/HDL kolesterol seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Ayçiçek yağının ise kolesterol seviyelerine bir etkisi saptanamamıştır. Bu çalışmada HC stearin alan gruptaki yüksek trigliserit ve total kolesterol/HDL seviyelerine HC stearinin yüksek 16:0 ve 18:0 bileşiminin neden olabileceği düşünülmüştür (31).

Lipit peroksitler yağların oksidasyonu sonucu ortaya çıkarlar ve ortamdaki hidrojen ile reaksiyona girerek lipit hidroperoksilleri oluştururlar. Bu ürünler mutajeniktir ve DNA veya proteinlerle reaksiyona girebilirler. Fazla üretimleri doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanır. Ham HC yağının kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada 4 ayrı bölgeden alınan HC yağlar depolanmıştır. Dört ve sekizinci haftalar arasında peroksit seviyesinde azalma meydana gelmiştir. Ancak hidroperoksit formlarında azalmaya neden olmuştur (32).

Kronik hastalıklardan meydana gelen 5 ölümden 4'ü düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. Hindistan'da kardiyovasküler hastalık kaynaklı ölümlerin yüksek görüldüğü bir ülkedir. Sağlık hizmetlerinin kısıtlı olduğu bu ülkelerde, ölümleri azaltmak için uygulanabilecek yaklaşımlardan biri diyetteki doymuş yağ

miktarı ve kaynaklarının azaltılmasıdır. Hindistan'da HC yağı tüketimi % 48 oranındadır. Bu ülkede HC yağı vergileri ile kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskinin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. HC yağı vergilerinin % 20'ye çıkarılması durumunda kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının nasıl olacağı araştırılmıştır. Eğer herhangi bir müdahale yapılmazsa 2014-2023 yılları arasında, 20-79 yaş arası popülasyondan 21,9 milyon miyokardiyal enfarktüs, 14,7 milyon iskemik kalp hastalığı kaynaklı ölüm meydana gelebileceği tahmin edilmektedir. HC yağına % 20 vergi getirildiği takdirde serum kolesterolünde 0.08 mol/L azalma görüleceği ve bu azalmanın miyokardiyal enfarktüstən ölümleri 251 bin, inmeden ölümleri 112 bin azaltacağı öngörülmektedir (33).

HC yağının mortalite üzerine etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada da ülkelerin HC yağı tüketimleri ile mortalite sıklığı karşılaştırılmıştır. DSÖ veri tabanından iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık nedeniyle ölen 50 yaş üzeri bireylerin mortalite oranını sorgulanmıştır. Çalışmaya 10 gelişmekte olan ve 13 yüksek gelirli ülke alınmıştır. Sonuçta gelişmekte olan ülkelerin HC yağı tüketimi, gelişmiş ülkelere göre daha yüksek bulunmuştur. Gelişmekte olan ülkelere her 1 kg fazla palm yağı tüketiminin iskemik kalp hastalığından ölüm riskini 100 binde 68, inme kaynaklı mortaliteyi 100 binde 19, gelişmiş ülkelere ise her bir kg fazla palm yağı tüketiminin iskemik kalp hastalığından ölüm riskini 100 binde 17, inme kaynaklı mortaliteyi 100 binde 5,1 arttırdığı tespit edilmiştir (34).

HCY'nin tip 2 DM'li hastalarda ki rolü biraz tartışmalı olup, hayvan çalışmalarında bozulmuş glukoz toleransına neden olduğu gösterilse de çok küçük ölçekli klinik çalışmalarda plazma glukoz konsantrasyonunu değiştirmedeği görülmüştür (35).

## Resveratrol

Resveratrol, üzüm, kırmızı şarap, yer fıstığı, asma yaprağı, keçiyoynuzu ve yabanmersininde bulunan polifenolik bir bileşiktir. Resveratrolün keşfi ve ilk çalışmalar 1976'da Langcake ve Pryce adlı araştırmacılar tarafından asma yaprağında (*Vitis Vinifera*) başlamıştır. Resveratrolün şarapta bulunduğunu ilk kez 1992 yılında Siemann ve Creasy adlı araştırmacılar göstermişlerdir. Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışan bilim adamları tarafından yaşamı uzatan ilaç olarak lanse edilmesinden sonra popülerliği iyice artan resveratrol-

lün farklı organ ve dokularda etkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Resveratrolün etkileri araştırıldığında; anti-kanser aktivite, yaşamı uzatıcı etki, kalbi koruyucu etki, anti-oksidan aktivite, platelet agregasyonunu inhibe edici etki, anti-inflamatuar aktivite ve damar gevşetici etki gibi etkileri olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte bu etkilerin mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır (36).

Diyetle indüklenerek obez yapılan ve genetik olarak obez olan ratlarda resveratrolün insülin sensitivitesini arttırdığı, plazma glukoz seviyesini azalttığı ve mitokondrial kapasiteyi arttırdığı ortaya konmuştur. Diyabetik ratlarda resveratrolün metabolik parametreleri iyileştirdiği, plazma glukoz ve trigliserit konsantrasyonlarını azalttığı, bunlara paralel olarak da insülineminin etkisini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca diyabette hipergliseminin yol açtığı oksidatif stres sonucunda böbrekte gelişen nefropatiyi önleyebileceği bildirilmiştir. İzole edilmiş hücrelerde de resveratrolün antioksidan özelliği ile yüksek glukoz düzeyinin neden olduğu oksidatif stresi sınırladığı gösterilmiştir (37).

Antioksidan özellikleri ön plana çıkan ve doğal bir polifenol olan resveratrolün lipid peroksidasyonunu ve buna bağlı hücre ölümünü önlediği bilinmektedir. Son zamanlarda resveratrolün nitrik oksit (NO) sentezini uyardığı ve iNOS ekspresyonunu arttırdığı saptanmış ve bununla birlikte NO'ya benzer şekilde anti-inflamatuar, anti-trombosit ve vazodilatatör etkileri de olduğu gösterilmiştir. Ayrıca plazma NO düzeylerini doz bağımlı olarak arttırmıştır. Orta serebral arterin oklüze edilmesiyle oluşturulan lokal beyin iskemisi sonrasında da resveratrolün, oluşan infarkt alanını küçülttüğü gösterilmiştir. Bu etkiyi anti-trombosit, damar gevşetici ve anti-oksidan özellikleri aracılığıyla gerçekleştirdiği ileri sürülmüştür. Serbest oksijen radikallerin DNA hasarı yaptığı bilinmekle birlikte resveratrolün bu radikaller üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Nitekim resveratrolün potent hidroksil radikal süpürücü etkisi ile DNA kırılmalarını azalttığı bildirilmiş olmakla birlikte hidroksil radikal süpürücü etkisinin anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (38).

Fransa'da kırmızı şarap tüketimi ile kardiovasküler hastalık sıklığı arasında ters orantı saptanmıştır. Fransız toplumu yağ ve kolesterol bakımından zengin gıdalar tüketmesine rağmen kalp ve damar hastalıkları oranı Fransız toplumunda oldukça düşüktür. Bu koru-

yucu etkinin kırmızı şarap tüketimi ile günlük 1-2,5 mg arasında resveratrol alımı sayesinde olduğu düşünülmekte ve bu durum, «Fransız Paradoksu» olarak adlandırılmaktadır (39).

Çok sayıda çalışma resveratrolün koroner kalp hastalığına karşı koruyucu etkisi olduğunu öne sürmektedir. Bu etkinin özellikle LDL'nin oksidasyonuna karşı koruma yoluyla olabileceği veya trombosit agregasyonunu azaltmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Rölatif olarak düşük dozlarda (2,5-5 mg/kg/gün) yapılan çalışmalarda resveratrol iskemik reperfüzyonuna karşı kalbi dirençli kılmıştır (40).

Son zamanlarda iskemi-perfüzyon çalışmalarında resveratrolün böbrek, kalp ve beyinde koruyucu özelliği olduğu gösterilmiştir. Böbrek hücrelerinde de bu koruyucu etkisini NO miktarını arttırarak veya lipid peroksidasyonunu inhibe ederek oluşturduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte nefrotoksik ilaçlarla glomerülonefrit oluşturulmuş ratlarda resveratrolün yüksek düzeyde etkili koruma sağladığı da ortaya konmuştur (41). Yine resveratrol diabetik böbreklerde ROS (radikal süperoksit) seviyesini azaltmak için anti-oksidan hedef genleri arttırmıştır. Bu yolak diabetik nefropatide potansiyel tedavi etkisi olabilecek bir hedef gibi durmaktadır.

Anti-karsinojen özelliği saptanan resveratrolün protein tirozin kinaz ve sitokrom P450 aktivasyonunu azaltarak bu etkiyi yaptığı düşünülmektedir. Ayrıca prostoglandin sentezinin inhibe ederek tümör gelişiminin yavaşlattığı rapor edilmiştir. Siklooksijenaz-1'in (COX1) vasküler endotel hücresinde anjiyogenezin düzenlenmesinde önemli olduğu gösterildikten sonra yapılan bir çalışmada resveratrolün siklooksijenaz enzimini inhibe ettiği ve bu sayede hücre büyümesini durdurduğu saptanmıştır. Resveratrol karsinogenezin birçok hücreyel olaylarını inhibe etmiştir. Özellikle de çeşitli kanser hücrelerinde de büyümeyi inhibe edici etkisi gösterilmiştir. Bunlar arasında kolon, prostat, meme, lenfoma ve lösemiye ait kanser hücreleri bulunmaktadır. Resveratrolün kanser hücreleri üzerindeki bu etkiyi apoptozis mekanizması üzerinden gerçekleştirdiği ve bunun için apoptozise ait çeşitli yolları kullandığı bildirilmiştir. Lenfoma hücrelerine resveratrol uygulanması G1 faz hücre siklusunda duraklamaya ve apoptozise yol açmıştır. Lenfoma hücrelerinde p53 tümör supressor geninin ekspresyonu da resveratrol uygulanması sonrası artmıştır (42).



# KONUŞMA METİNLERİ

## Kaynaklar

1. Aydın, S.; DSÖ ve Gelenekten Küresele Tıbbın Alternatif Serüveni, SD Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi, 2012; 22: 8-11.
2. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 958-66.
3. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296:1885.
4. Richter WO, Jacob BG, Ritter MM, Schwandt P. Treatment of primary chylomicronemia due to familial hypertriglyceridemia by omega-3 fatty acids. *Metabolism* 1992; 41: 1100-5.
5. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.
6. Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, Kok FJ, Kromhout D. Alpha-Linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 457-63.
7. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Rev* 2004; 3177.
8. Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA. Effect of fish oil on heart rate in humans: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2005; 112: 1945.
9. Wang Q, Liang X, Wang L. Effect of omega3 fatty acids supplementation on endothelial function: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221: 536.
11. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. A metaanalysis. *Diabetes Care* 1998; 21: 494.
12. Wang C, Harris WS, Chung M. n3 Fatty acids from fish or fishoil supplements, but not alphalinolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary and secondary prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 5.
13. He K, Song Y, Daviglius ML. Fish consumption and incidence of stroke: a metaanalysis of cohort studies. *Stroke* 2004; 35: 1538.
14. Bhagavan HN, Chopra RK, Craft NE. Assessment of coenzyme Q10 absorption using an in vitro digestion-Caco-2 cell model. *International Journal of Pharmaceutics* 2007; 333: 112-7.
15. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V. Muscle coenzyme Q10 level in statinrelated myopathy. *Arch Neurol* 2005; 62: 1709.
16. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1409.
17. Glover EI, Martin J, Maher A. A randomized trial of coenzyme Q10 in mitochondrial disorders. *Muscle Nerve* 2010; 42: 739.
18. Chen RS, Huang CC, Chu NS. Coenzyme Q10 treatment in mitochondrial encephalomyopathies. Shortterm doubleblind, crossover study. *Eur Neurol* 1997; 7: 212.
19. Parkinson Study Group QE3 Investigators, Beal MF, Oakes D. A randomized clinical trial of highdosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease: no evidence of benefit. *JAMA Neurol* 2014; 71: 543.
20. Sndor PS, Di Clemente L, Coppola G. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64: 713.
21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 147.
24. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from QSYMBIO: a randomized double blind trial. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 641.
26. Lucarelli G, Angelucci C, Giardini G. Ubidecarenone and toxic cardiopathy from antineoplastic therapy with daunoblastine. *Boll Chim Farm* 1986; 125: 34.
27. Sen CK, Khanna S, Roy S. Tocotrienols in health and disease: The other half of the natural vitamin E family. *Mol. Asp. Med.* 2007; 28: 692-728.
28. Fattore E, Fanelli R. Palm oil and palmitic acid: a review on cardiovascular effects and carcinogenicity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 2013; 64: 648-59.
29. Oguntibeju O, Esterhuysen AJ, Truter EJ. Possible role of red palm oil supplementation in reducing oxidative stress in HIV/AIDS and TB patients. *Journal of Medicinal Plants Research* 2010; 4: 188-96.

# KONUŞMA METİNLERİ

30. Bester RD, Kupai K, Csont T, Szucs G, Csonka C, Esterhuysen AJ, Ferdinandy P, Van Rooyen J. Desiieartchary red palm oil supplementation reduces myocardial infarct size in an isolated perfused rat heart model. *Lipids in Health and Disease* 2010; 9: 64.
31. Budin SB, Othman F, Raj Louis S, Abu Bakar M, Das S, Mohamed J. The effects of palm oil tocotrienol-rich fraction supplementation on biochemical parameters, oxidative stress and the vascular wall of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clinics* 2009; 64: 235-44.
32. Voon PT, Wai Ng TK, Lee VKM. Diets high in palmitic acid, lauric and myristic acids or oleic acid do not alter postprandial or fasting plasma homocysteine and inflammatory markers in healthy Malaysian adults. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1451-7.
33. Sundram K, Khor HT, Augustune S. Effect of Dietary Palm Oils on Mammary Carcinogenesis in Female Rats Induced by 7,12-Dimethylbenz anthracene. *Cancer Research* 1989; 49: 1447-51.
34. Tholstrup T, Hjerpsted J, Raff M. Palm olein increases plasma cholesterol moderately compared with olive oil in healthy individual. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1426-32.
35. Forsythe CE, French MA, Goh YK, Clandinin MT. Cholesterolaeamic influence of palmitic acid in the sn-1, 3 v. sn-2 position with high or low dietary linoleic acid in healthy young men. *British Journal of Nutrition* 2007; 98: 337-44.
36. Frank N, Albert M, Laverdure D, Paul K. Assessment of the quality of crude palm oil from smallholders in Cameroon. *Journal of Stored Products and Postharvest Research* 2011; 2: 52-8.
37. Basu S, Babiarz KS, Ebrahim S. Palm oil taxes and cardiovascular disease mortality in India: economic epidemiologic model. *BMJ* 2013; 347: 1-9.
38. Chen BK, Seligman B, Farquhar JW, Goldhaber JD. Multi-Country Analysis of Palm Oil Consumption and Cardiovascular Disease Mortality for Countries at Different Stages of Economic Development: 1980-1997. *Globalization and Health* 2011; 7: 45.
39. Kochikuzhyil, BM, Devi K, Fattepur SR. Effect of saturated fatty acid-rich dietary vegetable oils on lipid profile, antioxidant enzymes and glucose tolerance in diabetic rats. *Indian J. Pharmacol* 2010; 42: 142-5.
40. Falchetti R, Fuggetta MP, Lanzilli G, Tricarico M, Ravagnan G. Effects of resveratrol on human immune cell function. *Life Sci.* 2001; 70: 81-96.
41. Naderali EK, Doyle PJ, Williams G. Resveratrol induces vasorelaxation of mesenteric and uterine arteries from female guinea-pigs. *Clin Sci* 2000; 98: 537-43.
42. Huang SS, Tsai MC, Chih CL, Hung LM, Tsai SK. Resveratrol reduction of infarct size in Long-Evans rats subjected to focal cerebral ischemia. *Life Sci* 2001; 69: 1057-65.
43. Kopp P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the French paradox? *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 619-20.
44. Mukherjee S, Das DK. Resveratrol, a polyphenolic antioxidant, present in grape skin, is dose dependent in providing health benefit. *Dose Response* 2010; 8: 478-500.
45. Chander V, Tirkey N, Chopra K. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin protects against cyclosporine-induced nephrotoxicity through nitric oxide dependent mechanism. *Toxicology* 2005; 210: 55-64.
46. Faber AC, Chiles TC. Resveratrol induces apoptosis in transformed follicular lymphoma OCI-LY8 Cells: evidence for a novel mechanism involving inhibition of BCL6 signalling. *Int J Oncol* 2006; 29(1): 1561-6.

# ANTİPSİKOTİKLERDE AKILCI İLAÇ KULLANIMI

ÖZDEN ARISOY

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PSİKİYATRİ AD, BOLU, TÜRKİYE

**K**işilerin hastalığına ve bireysel özelliklerine göre; uygun ilacı, uygun sürede, uygun dozda, en düşük maliyetle kolayca sağlayabilmelerine olarak tanıma 'akılcı ilaç kullanımı' olarak adlandırılmaktadır. Akılcı ilaç kullanım basamakları; doğru tanının konması, tedavi amaçlarının saptanması, tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi ve uygun tedavinin seçimidir. Akılsız ilaç kullanımı ise tüm bu basamaklarda özensiz davranılması olarak özetlenebilir. Örneğin; ilaçların gereksiz ve aşırı kullanımı, gerekmediği halde çoklu ilaç kullanımı, uygun olmayan süre ve dozda ilaç kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimleri ve besin-ilaç etkileşimlerinin ihmal edilmesi gibi akılsız ilaç uygulamaları hastaların tedaviye uyumunun azalmasına, ilaç etkileşimlerine bağlı istenmeyen sonuçlara, bazı ilaçlara karşı direnç gelişmesine, hastalıkların tekrarlamasına ya da uzamasına, yan etki görülme sıklığının ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olur. Psikiyatride akılcı farmakoterapi ne zaman ilaç verilmesi, ne zaman verilmemesi yönünden kararlar gerektirir. Genellikle psikoz gibi psikiyatrik tablolar farmakoterapi gerektirir.

Ancak, yaşlı hastalarda çeşitli ilaçların duyarlılığının fazla ve süregen olabileceği unutulmamalıdır. Üstelik bu hastalarda çeşitli tıbbi hastalıklar psikiyatrik morbidite ile birlikte bulunabilir. Ayrıca bu hastalar yan etkilerde de gençlerden 2-3 kat daha duyarlıdır. Ek olarak, gastrointestinal sistem fizyolojisindeki değişiklikler ilaçların emiliminin hızını, miktarını ve metabolizmasını etkileyebilir. Bu konuşmada tüm bu faktörler göz önünde bulundurularak yaşlılarda akılcı antipsikotik kullanımının nasıl olması gerektiği tartışılacak olup, genel kural olarak yaşlılarda antipsikotik kullanırken spesifik tedavi algoritmaları takip edilmeli ve yüksek doz, kombine antipsikotik kullanımından kaçınılmalıdır.

## Kaynaklar:

1. Bahat G, Tufan F, Akın S, Tufan A, Erten N ve ark. Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı. J Gerontol Geriatrik Arş, 2012, 1:104. doi:10.417
2. Erdiçler DS. Yaşlıda akılcı ilaç kullanımı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 2010, 69: 9 - 31

# BRONŞİYAL ASTIM-ATAK TEDAVİSİ (ASTIM KRİZİ TEDAVİSİ)

## CENGİZ BURNİK

KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

### Bronşiyal astım tanımı:

Bronşiyal astım; vücuttaki birçok hücre ve hücre ürününün rol oynadığı, havayollarının kronik inflamatuvar hastalığıdır.

Kronik havayolu inflamasyonu ve ilişkili bronş aşırı duyarlılığı özellikle gece yarısı veya sabaha karşı hırıltılı/hışırtılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışıklık ve öksürük nöbetlerine yol açar.

Bu ataklar genellikle değişen derecede havayolu obstrüksiyonu ile birlikte olup, sıklıkla tedaviyle veya kendiliğinden düzelmektedir.

Hastalık kişiye özgü değişken klinik tablolar ve dereceler gösterir.

Astım uygun bir tedavi ile kontrol altına alınabilir.

Astımın kontrol altında olduğunun en iyi klinik göstergesi, az sayıda alevlenme veya atak yaşanmasıdır.

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir.

Bu rakam ülkemiz için yaklaşık 3.5 milyon kişidir.

Astım, hasta veya toplum açısından yüksek maliyetli bir hastalıktır. Ancak hastalığın tedavi edilmemesinin maliyeti daha yüksektir.

Astımın gelişiminde rolü olan birçok kişisel (genetik) ve çevresel (fenotipik) faktörler tanımlanmıştır.

### Atak tanımı ve çeşitleri:

Bronşiyal astım atağı, astımlı bir hastada ilerleyen nefes darlığı, öksürük, hırıltı ve göğüste baskı hissi yakınmalarının ortaya çıkışı ve bunlara PEF, FEV1 azalması gibi solunum fonksiyon testi (SFT) bozukluklarının eşlik etmesi olarak tanımlanır.

Astım atağını tetikleyen nedenler iki ana başlıktan incelenebilir:

1. Tetikleyicilerle karşılaşma (viral infeksiyonlar, alerjenler, ilaçlar, egzersiz, soğuk hava, emosyonel nedenler)
2. Kullanılan antiinflamatuvar tedavinin yetersiz kalması

### Astım atağının ağırlık derecesinin değerlendirilmesi:

Bulgu/Semptom	HAFİF	ORTA	AĞIR	Hayati tehdit eden
Nefes darlığı	Efor dispnesi	Konusurken dispne	İstirahatte dispne, ortopne	
Solunum hızı	Artmış, <30/dk	Artmış, <30/dk	Artmış, >30/dk	
Sorulara yanıt verebilme	Cümleler ile	Kısa cümleler ile	Kelimeler ile	
Hışırtılı solunum	Ekspirium sonu	Belirgin	Belirgin	Sessiz akciğer
Bilinç	Huzursuz olabilir	Çoğunlukla huzursuz	Çoğunlukla huzursuz	Çok huzursuz, konfüzyon
Nabız dakika hızı	Artmış, <100	100-120	>120	Bradikardi
FEV1 yada PEF	>%80	%60-80	<%60	
sO2	>%95	%91-95	<%90	
PaO2	>60 mm/Hg	>60 mm/Hg	>60 mm/Hg	
PaCO2	<45 mm/Hg	<45 mm/Hg	<45 mm/Hg	

### Ağır ataklar için risk faktörleri taşıyan hasta grupları:

- Atak nedeniyle entübasyon ve mekanik ventilasyon öyküsü olan hastalar
- Son 1 yılda astım nedeni hastaneye yatış veya acile başvuru öyküsü olan hastalar
- Oral steroid kullanmakta olan veya kullanmayı yeni bırakmış hastalar
- İnhaler steroid kullanmayan veya kullanmayı yeni bırakmış hastalar
- Aşırı B2 agonist kullanan hastalar (>1 kutu/ay, salbutamol)

# KONUŞMA METİNLERİ

- Psikiyatrik hastalık veya psikosozyal problemi olan hastalar
- Tedaviye uyumsuz hastalar
- Düşük sosyo-ekonomik düzey
- Eşlik eden hastalıkların varlığı (kardiyovasküler veya diğer akciğer hastalıkları)

## Bronşiyal astım ATAK tedavisi:

- **Oksijen:**
- **Kısa etkili B2 agonistler** (salbutamol, terbutalin, ipratropium, salbutamol- ipratropium):
- **Sistemik steroidler:**
- **İnhale steroidler:**
- **Magnezyum sülfat:**
- **İntravenöz teofilin:**
- **Diğer tedaviler:**
- **Yoğun bakım tedavisi ve ventilatör desteği:**
  - Astım atağında noninvaziv mekanik ventilasyon
  - Astım atağında invaziv mekanik ventilasyon

## Astım ataklarının doğal seyri:

Atakların çoğu tedavi ile ilk 2-3 saat içinde düzeler ve hastalar acil servisten evlerine gönderilir. Eve gönderilen hastaların %3'ü 24 saat, %7'si ise bir hafta içinde acil servise tekrarlayan atakla geri dönerler.

Hastaların %20-30'u acil servis tedavisine iyi yanıt vermemekte, hastaneye yatırımları gerekmektedir.

## Taburculuk kriterleri:

- Kısa etkili B2 agonistlere 3-4 saatten daha kısa aralıklarla gereksinim olmaması
- SaO<sub>2</sub> >%90 olması (oda havasında)
- Hastanın rahatça yürür durumda olması
- Gece ya da sabaha karşı nefes darlığı ile uyanmıyor olması
- Fizik incelemenin normal ya da normale yakın olması
- PEF veya FEV1 değerinin %70in üzerinde olması (kısa etkili B2 agonistten sonra)
- İnhaleleri düzgün durumda kullanıyor olması

## Taburculuk sonrası öneriler:

- En az 7-10 günlük sistemik steroid tedavisi
- Bronkodilatör tedavi semptomatik ve objektif kriterlere dayanarak kademeli azaltılmalı
- İpratropium bromür atak bitiminde kesilmeli
- İnhale steroide başlanmalı veya kullanıyorsa devam edilmeli

- Atak tedavisi sırasında kesilmiş olan uzun etkili B2 agonist tekrar başlanmalı
- İnhaleler kullanım teknikleri ve yapıyorsa evde PEF kullanımı gözden geçirmeli, atağa götüren nedenlerden korunma öğretilmeli
- Acil servisten taburcu edilen hastaya veya hasta ailesine takiplerini yapan doktorla 24 saat içinde görüşmesi önerilir.

## Bronşiyal astım atak tedavisi:

### OLGU-1

- MY, 51 y, k, konya, sigara: yok, ev hanımı
- HT, Bronşiyal astım; 8 yıl (hekim tanılı)
- Kandesartan 1x 8 mg tb., formoterol-budesonid 2x 12/400 mcg, montelukast 1x 10 mg tb., salbutamol 4x 1 puff lüzum halinde kullanıyormuş (hasta tedavisini düzenli kullanmıyormuş).
- Nefes darlığı, öksürük, hırıltı, göğüste sıkışma şikayetleri nedeniyle polikliniğe başvurmuş.
- Solunum sistemi muayenesinde bilateral orta ve alt zonlarda sibilan ronküsler saptanmış.
- Arka ön akciğer grafisinde: bilateral radyolüsen görünümde artış saptanmış.
- Solunum fonksiyon testinde FEV1: 1.73 (%45), FVC: 2.11 (%58), kısa etkili bronkodilatör inhalasyonu sonrası bakılan reverzibilite testinde FEV1'de 420 ml'lik artış saptanmış.
- Hasta bronşiyal astım-atak tanısıyla tedavinin yeniden düzenlenmesi için Göğüs Hastalıkları kliniğine yatırılmış. Yatışının 2. gününde hastamızın yanına Bronşiyal astım tanısı olan 2. hasta yatırılmış. Yeni yatan hastanın temizlik takıntısı nedeniyle kızı odayı temizlik solüsyonuyla temizlemeye başlamış. Temizlik başlayınca hastamızda nefes darlığında artış, takipne, hırıltı ve vizing şikayetleri başlamış.

Hastanın yapılan muayenesinde:

Bilinci açık, takipneik, nefes açlığı, anksiyöz görünüm mevcut.

Nabız	120/dk
Solunum sayısı	28/dk
Tansiyon	150/100 mm/Hg
SaO <sub>2</sub>	%82
SS muayenesi	bilateral yaygın ronküsler

Hastaya hemen tedavi başlanmıştır.

1. 4-5 l/dk nazal O<sub>2</sub>

# KONUŞMA METİNLERİ

2. Salbutamol-İpratropium nebül (5 dk)
3. Metil prednizolon 1 mg/kg (60 mg i.v.)
4. Teofilin 200 mg i.v. infüzyon (30 dk)

Tedaviden 5 dk sonra yapılan muayenede bilateral ronküsler devam ediyor.

1. Nazal O2 devam ediliyor.
2. Salbutamol-İpratropium nebül (5 dk) veriliyor.

Tedavinin 10. dakikasında: nefes darlığında artış, sesiz akciğer bulguları saptanmış.

1. 5-6 l/dk oronazal maske ile O2
2. Salbutamol-ipratropium x2 nebül
3. SaO2 %87

Tedavinin 30. dakikasında nefes darlığı devam ediyor. Bilateral yaygın ronküsler mevcut.

Hastaya 2 ampül Magnezyum sülfat i.v. (100 cc %5 deks-troz içinde 1 saatte veriliyor) verilmiş.

Tedavinin 1. saatinde nefes darlığında azalma, takipne azalıyor, nabız: 104/dk, SaO2 %91, solunum sistemi muayenesinde alt zonlarda azalan ronküsler mevcut.

Tedavinin 2. saatinde hasta yürümeye başlıyor. Odada yatan diğer hasta ile çaylarını içiyorlar.

Alınması gereken dersler:

1. Astım atağı temizlik solüsyonları ile başlıyor,
2. Hastanın yanında ayrılmamak, hastaya destek vermek, 5 dakika ara ile tedavileri düzenlemek,
3. Tedaviye gerekirse nadir kullanılan tedavileri eklemek (i.v. magnezyum sülfat gibi),
4. Gerekirse tedaviyi yoğun bakım ünitesinde devam ettirmek (NİMV; İMV),
5. Son aşamada i.v. veya s.c. Adrenalin eklemek.

## OLGU-2

- NY, 30 y, k, konya, sigara: yok, ev hanımı
- Bronşiyal astım; 10 yıl (hekim tanılı)
- Formoterol budesonid 2x 12/400 mcg, montelukast 1x 10 mg tb., salbutamol 4x 1 puff lüzum halinde kullanıyormuş. Ayrıca bazı aralıklarla kendi isteğiyle metil prednizolon 1x 16 mg tb. kullanıyormuş.

Hastamız nefes darlığı, öksürük, hırıltı, göğüste sıkışma, burunda seröz akıntı, hapsirme şikayetleri nede-

niyle polikliniğe başvurmuş. Hastanın yapılan muayenesinde:

Bilinci açık, koopere, hafif takipneik

Nabız	102dk
Solunum sayısı	20/dk
Tansiyon	110/70 mm/Hg
SaO2	%91

Solunum sistemi muayenesinde bilateral orta ve alt zonlarda sibilan ronküsler saptanmış.

Arka ön akciğer grafisinde: bilateral minimal bronşiyal kalınlaşmalar saptanmış.

Solunum fonksiyon testinde FEV1: 0.90 (%29), FVC: 1.33 (%38) olarak saptanmış. Kısa etkili bronkodilatör inhalasyonu sonrası bakılan reverzibilite testinde fev1'de 240 ml'lik artış saptanıyor.

Hasta son 1 yıl içinde astım atağı nedeniyle iki defa hospitalize edilmiş. Hasta bronşiyal astım-atak tanısıyla tedavinin yeniden düzenlenmesi için Göğüs Hastalıkları kliniğine yatırılmış.

Hastaya hemen tedavi başlanıyor.

1. 4-5 l/dk nazal O2
2. Salbutamol-ipratropium nebül 4x1 (15 dk)
3. Metil prednizolon 1x 40 mg i.v.
4. Formoterol budesonid 2x 12/400 mcg
5. Montelukast 1x 10 mg tb. gece

Tedavinin 5. gününde nefes darlığı ve hırıltı şikayetlerinde azalma, solunum sistemi muayenesinde bazalarda azalan ronküsler mevcut. Tedavinin 7. gününde hasta taburcu edilmiş. Taburcu olurken formoterol budesonid 2x 12/400 mcg, montelukast 1x 10 mg tb., prednizolon 1x 40 mg i.v. (10 gün) ve salbutamol 4x 1 puff lüzum halinde kullanması öneriliyor.

Hasta taburcu olduktan 10 gün sonra tekrar artan nefes darlığı, öksürük, hırıltı ve göğüste sıkışma nedeniyle başvurmuş.

Nabız	115/dk
Solunum sayısı	24/dk
Tansiyon	130/90 mm/Hg
SaO2	%87

Solunum sistemi muayenesinde bilateral yaygın sibilan ronküsler saptanmış.

# KONUŞMA METİNLERİ

Hasta bronşiyal astım atak kabul edilip yeniden yatırılıyor.

1. 4-5 l/dk nazal O<sub>2</sub>
2. Salbutamol-İpratropium nebül 4x1 (15 dk)
3. Metil prednizolon 1x 40 mg i.v.
4. Formoterol budesonid 2x 12/400 mcg
5. Montelukast 1x 10 mg tb. tedavisine başlanmış.

Hasta bu aşamada Erişkin Allerji ve İmmünoloji kliniği ile konsülte edilip hastaya anti IgE tedavisi verilmesine karar verilmiş. Hastaya total IgE düzeyi ve deri prick testi yapılmış. IgE düzeyi: 656 IU/ml, deri prick testinde küf mantarı pozitifliği saptanmış. Hastaya 2 haftada bir omalizumab 450 mg s.c. tedavisi başlanmış.

Tedaviye başladıktan 2 hafta sonra 2. doz tedavisi için hasta kontrole gelmiş. Hastanın nefes darlığı ve hırıltı şikayetleri azalmış, solunum sistemi muayenesinde sadece bazallerde lokalize ronküsler saptanmış.

2. hafta SFT sonucu: FEV<sub>1</sub>: 1.25 (%43)
4. hafta SFT sonucu: FEV<sub>1</sub>: 2.02 (%65)
8. hafta SFT sonucu: FEV<sub>1</sub>: 2.20 (%71)
6. ay SFT sonucu: FEV<sub>1</sub>: 2.33 (%75) (12. dozu aldı).

Hasta bu tedaviyle adeta yeniden doğduğunu ifade ediyor.

Son olarak tedavinin 6. ayında hastada atak saptanmıyor.

## Kaynaklar:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update)
2. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2014 Güncellemesi
3. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute Asthma in Adults: A Review. Chest 2004;125:1081-102.
4. Bavbek S, Celik G, Demirel YS, Misirligil Z. Risk factors associated with hospitalizations for asthma attacks in Turkey. Allergy Asthma Proc 2003; 24:437-42.
5. Aldington S, Beasley R. Asthma exacerbations -5: Assesment and management of severe asthma in adults in hospital. Thorax 2007; 62:447-58.
6. Asthma in adults (acute): magnesium sulfate treatment. See comment in PubMed Commons below [BMJ Clin Evid.](#) 2016 Jan 13;2016.

# BİR OLGU İLE AKUT AĞRIDA ORTOPEDİST BAKIŞ AÇISI

MURAT MUŞTU

NAZİLLİ DEVLET HASTANESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ BÖLÜMÜ

## AMELİYAT SONRASI AĞRI KONTROLÜNDE ORTOPEDİSTİN ROLÜ: RANAWAT ENJEKSİYONU

Akut ağrı, bir saniyeden uzun altı aydan kısa süren ağrıları tanımlar. Akut ağrı ani ve şiddetli başlar ve iyi lokalize edilirler. Akut ağrı, tıbbi bir hastalık veya travma sonrası gibi beklenmeyen bir nedenle veya cerrahi girişimler gibi beklenen bir neden sonrası oluşabilirler(1-4).

Ağrının algılanmasında en kabul gören teori kapı kontrol teorisidir. Ağrının algılanması; periferde bulunan, ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasar görmüş dokudan salınan mediyatörler tarafından, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere ileti aşamaları ile gerçekleşir(5).

Akut ağrı, hastayı sağlık ekiplerinden yardım almaya yönelten en önemli sağlık sorunlarından biridir. Türkiye’de akut ağrı görülme sıklığı %49.6 dir(1). Yumuşak doku yaralanmaları, kırıklar, çıkıklar, kas-bağ yırtıkları ve cerrahi girişimler akut ağrıya neden olabilen ortopedik durumlardır. Cerrahi girişimlerde ağrı görülme oranı %97 ye kadar çıkmaktadır. Hastaların yarısından fazlası, cerrahi sonrası ağrıyı işkence verici olarak tariflemektedir(2-4). Ağrı kontrolünün sağlanamaması; sağlık ekibinin yetersizliği, multidisipliner yaklaşımın gerçekleştirilememesi, doğru tedavinin uygulanmaması gibi medikal veya hastaların iyi hasta olma psikolojisi ile ağrılarını saklaması gibi hastaya ait nedenlerle olabilir.

Diz kireçlenmesi (gonartroz), ortopedik geriatrik hastalıkların başında gelmektedir. Total diz protezi (TDP) ileri evre gonartroz tedavisinde ortopedik cerrahların sıklıkla uyguladıkları prosedürdür. TDP sonrası ağrının giderilmesi için ameliyat öncesi medikal tedaviler (NSAİİ, gabapentin), ameliyat esnasında doku içi enjeksiyon-

ları ve ameliyat sonrası uygulamalar (epidural katater, hasta kontrollü analjezi, periferik sinir blokajı) kullanılmaktadır. Özellikle ameliyat sonrası medikal tedavilerin; hasta uyumunun olmaması ve yan etki sıklığı nedenleriyle etkinliği azalmaktadır. Bu amaçla Ranawat tarafından tariflenen karışımın dokulara enjeksiyonları ile ağrı kontrolünde ortopedistin direk etkisi sağlanmak istemektedir(6).

Ranawat tarafından tariflenen karışım, uygulama yapılacak bölgeye göre derin ve yüzeysel olmak üzere iki enjektöre hazırlanır. Derin enjeksiyon yapılacak karışım; Marcaine %0.5, 5 mg/cc 200-400 mg, Morfin sülfat 8 mg 0.8 cc, Adrenalin (1/1000) 0.3 cc, Sefuroksim aksetil 750 mg, Prednol 40 mg ve Salin solüsyon 22 cc olacak şekilde hazırlanır. Yüzeysel enjeksiyon yapılacak karışım; Marcaine %0.5, 5 mg/cc 200-400 mg, ve Salin solüsyon 22 cc olmak üzere hazırlanır(6).

Spinal epidural kombine anestezi sonrasında pnömotik turnike altında, median parapatellar yaklaşım ile TDP uygulanan hastalarda gerekli kesiler yapıp, yıkama işleminden sonra, derin enjeksiyon solüsyonu posterior kapsül, posteromedial ve posteromedial yapılarla uygulanır. Diz protezi uygulandıktan sonra yüzeysel enjeksiyon solüsyonu ekstansör mekanizma, sinovyum, kapsül, pes anserinus, iliotibial band ve periosta uygulanır. Kanama kontrolü sonrası kapsül, cilt ve cilt altı kapatılır.

Ranawat tarafından 2007 yılında tariflenen ve TDP sonrasında ağrının giderilmesinde yayınlanan solüsyonlar, yan etkilerinin az olması, rehabilitasyonun hızlı ve etkili uygulanması, hastanede kalış süresini azaltması ve hasta konforu açısından ameliyat sonrası ağrı kontrolünde güvenli ve etkili bir yöntemdir.



# KONUŞMA METİNLERİ

## KAYNAKLAR:

1. Erdine S, Hamzaoğlu O, Özkan Ö. Türkiye'de erişkinlerin ağrı prevalansı. Ağrı 2001; 13:22-30
2. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Erdine S editör. Ağrı. 1. Baskı, İstanbul: Alemdar Ofset; 2000.p.124-141
3. Cristoph SB. Pain in the postoperative patient. In: Puntillo KA, editor. Pain in the critically ill assessment and management. Maryland: Apsen Publishers; 1997. P 211-221
4. Librery F. An acute pain service: A quality assurance survey of nurses and doctors. Journal of Advanced Nursing 1995;12(4): 28-33.
5. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: a new theory. Science 1965 Nov 19;150(3699): 971-9
6. Parvataneni HK, Shah VP, Howard H, Cole N, Ranawat AS, Ranawat CS. Controlling pain after total hip and knee arthroplasty using a multimodal protocol with local periarticular injections: a prospective randomized study. J Arthroplasty 2007. Sep;22 (6 suppl 2):33-8.

# RİSKLİ GEBELİKTE DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN (DMH) KULLANIMI

DENİZ CEMGİL ARIKAN

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM AD,  
PERİNATOLOJİ BÖLÜMÜ

**D**MH'ler, standart heparinden (UFH) spesifik depolimerizasyon süreçleriyle elde edilirler. 3600-6500 D ağırlıklı heparin fragmanlarıdır. Plazma proteinlerine daha az bağlandıkları için daha öngörülebilir antikoagulan etkiye sahiptirler. Yarı ömürleri klasik heparinlerden daha uzundur (t ½ : 3-5 saat). Fetusa (plasentadan geçişleri yok) ve anne sütüne geçmezler. Renal yolla atılırlar. Hastalar arası değişkenlik minimaldir. Her bir DMH farklı biyokimyasal, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere sahiptirler ve bu nedenle birbirlerinin yerine kullanılamazlar.

Osteoporoz, trombositopeni ve antepartum veya postpartum kanama riski çok düşüktür.

Gebelikte kullanım alanları;

- Akkiz veya herediter trombofili
- Tekrarlayan gebelik kaybı
- Fetal büyüme geriliği
- Preeklampsi
- Plasenta dekolmanı
- Oligohidramnios
- Preterm doğum
- Fetal ölüm
- Art?
- Venöz tromboemboli (vte) tedavi ve profilaksi

ÖNCEKİ  
GEBELİKTE

Antifosfolipid antikör sendromlu ve daha önceki gebeliğinde şiddetli gebelik komplikasyonu (<34 haftada şiddetli preeklampsi, <%5 IUGR, vb) olan gebelerde gebelik boyunca profilaktik dozda DMH önerilmelidir.

IVF programlarında; tekrarlayan implantasyon başarısızlığı yaşayan olgularda luteal fazda başlanan DMH tedavisinin, implantasyon oranlarını ve canlı doğum oranlarını artırdığı saptanmıştır.

Geçirilmiş VTE ve/veya Trombofilili Gebelerde Tromboprofilaksi;

- venöz tromboembolik hastalıklar anne ölüm ve morbiditesinde önde gelen nedenler arasındadır. Tüm anne ölümlerinin %10'u VTE kaynaklıdır.
- venöz tromboemboli insidansı sezaryen doğumlarda vaginal doğumlara oranla 2-4 kat fazladır.
- 1000 doğumdan biri gebeliğe bağlı venöz tromboz ile komplikedir
- 1000 kadından biri doğum sonrası dönemde tromboz yaşamaktadır
- Gebelikte VTE tedavisi ve profilaksisinde UFH yerine DMH önerilir.

Bu konuda TC Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılında yayınladığı 'Riskli Gebelikler Yönetim Rehberi'ne göre her gebe tromboemboli riski yönünden dikkatli değerlendirilmelidir.



Tablo-1'de belirtilen risk faktörlerinden 3 veya daha fazla (geçirilmiş VTE veya trombofili dışında kalan) mevcut veya devam eden risk faktörüne sahip olan gebelere doğum öncesi dönemde profilaktik DMH/UFH verilmesi dikkate alınmalıdır.

# KONUŞMA METİNLERİ

Tablo-1: Risk Faktörleri

Zaman	Faktörler
Önceden var olan	<b>A- Geçirilmiş venöz tromboemboli</b> <b>B- Trombofili</b> <b>1- Kahtımsal</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Antitrombin eksikliği</li><li>✓ Protein C eksikliği</li><li>✓ Protein S eksikliği</li><li>✓ Faktör V Leiden</li><li>✓ Protrombin geni G20210A</li></ul> <b>2- Sonradan edinilmiş</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Antifosfolipid sendrom<ul style="list-style-type: none"><li>• İnataç lupus antikoagulan</li><li>• İnataç orta/yüksek titreli antikardiolipin antikorları veya <math>\beta 2</math> glikoprotein1 antikorları</li></ul></li><li>• Medikal rahatsızlıklar (örneğin; kalp veya akciğer hastalıkları, SLE, kanser, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya inflamatuvar poliartrpati gibi inflamatuvar rahatsızlıklar, nefrotik sendrom-proteinüri <math>&gt;3</math>gr/gün, orak hücreli anemi, intravenöz ilaç kullanımı gerektiren hastalıklar)</li><li>• 35 yaş üstü</li><li>• Gebelik öncesi veya erken gebelik döneminde obezite (<math>BMI &gt; 30 \text{ kg/m}^2</math>)</li><li>• Parite <math>\geq 3</math></li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sigara kullanımı</li><li>• Belirgin variköz venler (semptomatik ve/veya dizin üzerinde veya flebit, ödem ve/veya deri değişiklikleri ile beraber)</li><li>• Parapleji</li></ul>
Obstetrik	<ul style="list-style-type: none"><li>• Çoğul gebelik, yardımcı üreme teknikleri</li><li>• Preeklampsi</li><li>• Sezaryen</li><li>• Transfüzyon gerektiren postpartum kanama (<math>&gt;1\text{lt}</math>)</li><li>• Uzun süreli eylem, müdahaleli doğum</li></ul>
Yeni başlangıç /geçici	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gebelikte veya lohusalıkta cerrahi müdahale (appendektomi, doğum sonrası sterilizasyon)</li></ul>
Geri dönüşümlü	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperemezis, dehidratasyon</li><li>• Over hiperstimulasyon sendromu(OHSS)</li><li>• Hastaneye yatış ya da immobilizasyon (3 gün ve/veya uzun süreli yatak istirahati)</li><li>• Sistemik enfeksiyon (hastaneye yatış veya antibiyotik kullanımı gerektiren) (örneğin; pnömöni, pyelonefrit, doğum sonu yara enfeksiyonu)</li><li>• Uzun mesafeli yolculuk (<math>&gt; 4</math> saat)</li></ul>

- Tablo-1'de belirtilen risk faktörlerinden 3 veya daha fazlası (geçirilmiş VTE veya trombofili dışında kalan), veya devam eden risk faktörü olan gebelere doğum sonrası 6 hafta boyunca profilaktik DMH/UFH tedavisi sürdürülmelidir.
- Tablo-1'de belirtilen risk faktörlerinden 2 veya daha fazla (geçirilmiş VTE veya trombofili dışında kalan) mevcut veya devam eden risk faktörüne sahip gebelerde profilaktik DMH/UFH uygulaması doğum sonrası en az 7 gün devam ettirilmesi düşünülmelidir.
- Bilinen herediter veya sonradan edinilmiş trombofilisi olan tüm lohusalara doğum öncesi dönemde tromboprofilaksi almamış olsalar bile doğum sonrası en az 7 gün DMH/UFH almaları önerilmelidir. Eğer aile hikayesi veya başka bir risk faktörü varsa tromboprofilaksi 6 haftaya kadar uzatılmalıdır.
- Tüm acil sezaryen yapılan kadınlara operasyon sonrası 7 gün DMH ile tromboprofilaksi verilmelidir. Elektif sezaryen sonrası, bir veya daha fazla ek risk faktörü (yaş 35'den büyük, BMI  $>30$  gibi) varsa 7 gün süre DMH ile tromboprofilaksi verilmelidir.
- Morbid obez ( $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ ) olan tüm lohusalar doğum sonrası 7 gün boyunca profilaktik DMH/UFH uygulaması için değerlendirilmelidir.



THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS  
WOMEN'S HEALTH CARE PROVIDERS

## PRACTICE BULLETIN

CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIANS—GYNECOLOGISTS

Number 123, September 2011

Applied Practice Bulletin Number 19, August 2008

### Thromboembolism in Pregnancy

#### Tromboemboli

##### • Düşük risk trombofili

- FVL heterozigot
- prothrombin G20210A mutasyon, heterozigot
- protein C eksikliği
- protein S eksikliği

##### • Yüksek risk trombofili

- FVL homozigot
- protombin G20210A mutasyon, homozigot
- FVL ve protombin G20210A mutasyon, kombine heterozigot
- Antitrombin eksikliği

## Kalıtsal Trombofililerle komplike gebeliklerde tavsiye edilen tromboprofilaksi :

- Düşük-risk trombofili, önceden VTE yok:
  - antepartum: antikoagülan olmadan izlem
  - postpartum: antikoagülan olmadan izlem veya ek risk faktörleri (1. derece akrabalarda 50 yaşından önce VTE öyküsü, obezite, immobilizasyon) varsa postpartum antikoagülasyon
- Düşük-risk trombofili, önceden tek VTE atağı-uzun süreli antikoagülasyon almıyor:
  - antepartum: profilaktik veya orta doz DMH/UHF, veya antikoagülan olmadan izlem
  - postpartum: antikoagülasyon veya orta doz DMH/UHF
- Yüksek-risk trombofili, önceden VTE yok:
  - antepartum: profilaktik DMH/UHF
  - postpartum: postpartum antikoagülasyon tx
- Yüksek-risk trombofili, önceden tek VTE atağı veya 1.derecede akrabada VTE- uzun süreli antikoagülasyon almıyor:
  - antepartum: profilaktik veya orta doz veya ayarlanmış doz DMH/UHF
  - postpartum: antikoagülasyon veya orta doz veya ayarlanmış doz DMH/UHF (6 ay süreyle ve en azından antepartum tedavi dozunda)
- Trombofili yok, artık mevcut olmayan ve gebelik/östrojen dışındaki geçici risk faktörüne bağlı tek VTE atağı var:
  - antepartum: antikoagülan olmadan izlem
  - postpartum: antikoagülasyon
- Trombofili yok, gebelik/östrojen ile ilişkili tek VTE atağı var
- Trombofili yok, risk faktörü ile ilişkili olmayan (idiopatik) tek VTE atağı var
  - antepartum: profilaktik DMH/UHF
  - postpartum: antikoagülasyon

- Trombofili var veya trombofili yok ama 2 veya daha fazla VTE atağı var, uzun-süreli antikoagülan tedavi almıyor:
  - antepartum: profilaktik veya terapötik doz DMH/UHF
  - postpartum: 6 hafta süreyle postpartum antikoagülasyon veya terapötik doz DMH/UHF
- Trombofili var veya trombofili yok ama 2 veya daha fazla VTE atağı var, uzun-süreli antikoagülan tedavi alıyor:
  - antepartum: terapötik doz DMH/UHF
  - postpartum: uzun süreli antikoagülasyonun devamı

Sonuç olarak, gebelikte plasenta kaynaklı komplikasyonlarda ve tromboemboli riski olan gebelerde profilaksi ve tedavide seçilecek ilk ajan DMH'dir.

## Referanslar

1. de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy Loss. Human Reproduction Update, Vol.19, No.6 pp. 656-673, 2013
2. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey AE, de Vries J. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. Blood, 123; 6: 2014.
3. Rodger MA. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: What should we tell our patients? Thrombosis Research 131, Suppl. 1: 2013.
4. Nelson SM, Greer IA. The potential role of heparin in assisted conception. Hum Reprod Update 2008; 14: 623-45.
5. Ghidini A. Overview of low molecular weight heparin for preventative treatment of adverse obstetric outcomes related to abnormal placentation. Prenatal Diagnosis ; 34: 2014.

# GEBELİKDE BEL ÇEVRESİ ÖLÇÜMÜ GEBELİĞİN İLERİKİ DÖNEMLERİNDE GLÜKOZ İNTORANSINI PREDİKDE EDERMİ ?

HASAN ULUBAŞOĞLU

19 MAYIS ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ KADIN HASTALIKLAR VE DOĞUM

## ÖZET

Maternal obezite, gestasyonel diyabet ve istenmeyen perinatal sonuçlarla daha yüksek oranda bir riskle ilişkilidir. Bu prospektif kohort çalışması Ocak 2011 ve Eylül 2012 tarihleri arasında, 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan 11-14 gebelik haftasındaki tekil gebelerde yapıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda ilk trimesterde daha geniş bel çevresi ölçümlerinin ikinci trimester 50-g oral glukoz tolerans testinin bozulmasına yol açtığını bulduk. Aynı şekilde artmış trigliserid düzeyleride 50-gr oral glukoz tolerans testini bozdu. Sonuçta bel çevresi ölçümü koroner kalp hastalıkları ve ateroskleroz risk faktörleri tehdidi altında olan yüksek riskli popülasyonu öngörmek için ucuz bir tarama yöntemidir.

## GİRİŞ

Maternal obezite yüksek oranda gestasyonel diyabet (GDM) gelişiminin yüksek bir riski ile ve istenmeyen perinatal sonuçlarla ilişkilidir (1,2,3). GDM lohusalık sonrası normale dönen glukoz toleransı ile birlikte gebelik süresince ilk tanınan veya ortaya çıkan, değişken şiddette karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır (4). GDM gebelikte yüksek risk faktörünü temsil eder. Bu hem diyabetde artış hemde gebelikte ilişkili komplikasyonlarda artış ile ilişkilidir. Bu komplikasyonlar artmış ketoasidoz sıklığı, ilerlemiş vaskülopati, preeklampsi, üriner ve genital sistem enfeksiyonları, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, polihidramnios ve ani intrauterin ölüm bulunmaktadır (4,5).

## MATERYEL VE METOD

Ocak 2011 ve Eylül 2012 tarihleri arasında 19 Mayıs Üniversitesi Hastanesi'nde çalışma için uygun olan 11 - 14 hafta 148 gebe üzerinde prospektif kohort çalışması yapıldı. Tip 1 ve ya tip 2 diyabetli olan, gebelik öncesi

glukoz metabolizmasını etkileyen herhangi bir hastalık veya önceki gestasyonel diyabet hikayesi olanlar dışlandı. Bel çevresi Airlie i standardize edilmiş prosedürlerine göre ölçüldü (6). Ölçüm olarak expirasyon fazında ayakta dururken iliak krestle son kaburga kenarı arasında ki mesafe ölçüldü. Kan örnekleri ilk trimestir (11-14 hafta ) arasında 12 saatlik gece açlığından sonra antekübital venden alındı. Plazma trigliserit konsantrasyonları da ölçüldü. 24-28 haftada 12 saatlik açlık sonrası 50g oral glukoz tolerans testinde kan glukoz konsantrasyonları 0 ve 60 dakikada ölçüldü.

## SONUÇLAR

Çalışmaya katılan hastaların karakteristik özellikleri tablo 1de gösterilmiştir.

**Tablo 1: Hastaların karakteristikleri: (n:148)**

	Mean (SD)	Median (range)
Age, yr	28.4 (3.8)	28.1 (20-37)
Waist circumference, cm	87.7 (13.6)	86.3 (69-152)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	24.9 (4.8)	23.9 (16.7-42.2)
Total triglycerides, mg/dl	102.6 (46.9)	97.3 (35.3-265.4)
*Glucose mg/dl	127 (50.89)	126 (70-182)

Kan glukoz konsantrasyonları 12 saatlik açlık sonrası yapılan 50 gr oral glukoz tolerans testi sonrası 60 dk da ölçüldü.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinden sonra buldukları glukoz ve trigliserit arasında 56.7%,, glukoz ve bel çevresi arasında %46,5 korelasyon bildik. Bu durum bize gösterdiği ilk trimestirdeki bel çevresi ölçümü 2 trimestirde bozulmuş 50 gr oral glukoz tolerans testine yol açtı. Aynı şekilde artmış trigliserit düzeyleri glukoz toleransını bozdu. Tablo 2 de bu değişiklikler arasındaki korelasyonu gösterdi.

**Tablo 2:Korelasyonlar:**

	Waist circumference	*Glucose	Total triglycerides
*Glucose	0,465 0,000		
Total triglycerides	0,417 0,000	0,567 0,000	
Age	0,396 0,000	-0,018 0,839	0,465 0,000

## TARTIŞMA

Bu çalışma gösterdiği ilk trimesterde artan bel çevresi ve hipertrigliseridemi varlığı geç trimesterde glukoz intoleransının anlamlı bir şekilde artmış riskiyle ilişkilidir (7). Gestasyonel diyabet anne ve bebek için kısa ve uzun vadeli zararlı yol açabilen önemli bir sağlık sorunudur. Obezite ve dünya çapında olumsuz yaşam tarzı alışkanlıklarının giderek yaygınlaşması yanıt olarak, gestasyonel diyabet ileriki yıllarda anlamlı olarak daha sık hale gelmesi beklenebilir (6,8). Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı, normal glukoz toleransı ve diyabet arasında bir ara metabolik bozukluk olarak sınıflandırılabilir (9). GDM kan testi nin ve taramasının temel amacı hipertansiyon, preeklampsi, makrozomi, sezaryen ve diğer tüm ilgili komplikasyonlar gibi GDM dan kaynaklanan potansiyel zararlı etkilerini önlemek için erken tanıya ulaşmaktır. Nedenle gebelik sırasında oluşabilecek bu olası komplikasyonlardan kaçınmak için bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı gibi ara metabolik eksiklikleri öngörmek önemlidir (10). Martin ve ark tarafından yapılan bir araştırmaya göre. İlk trimesterde 64 gebe kadınlarda karın cilt altı yağ dokusunun derin ultrasonografik ölçümü erken gebelikte obezite ile bağlantılı ve gebeliğin ileri döneminde bozulmuş glukoz toleransı ile bağlantılı bulunmuş (11). Diğer yandan Soo Lim ve ark., GDM öyküsü olan kadınlarda ensülin duyarlılığını karşılaştırmak visseral yağ dokusunu ölçmek için bilgisayarlı tomografi (BT) kullanmışlardır (12). Bizim çalışma grubumuzda biz bu iki yöntemden farklı bir yaklaşımı tercih ettik ve Airlie konferans standardize prosedürlerine göre kullanılan bel çevresi ölçümü için basit bir mezura kullandık. 1990 yılından bu yana, CT adipoz doku ölçümü için altın standart olarak kabul edilmektedir. Lemieux ve ark, Aynı zamanda yapılan açlık plazma glukoz testi ve bel çevresi ölçümleri nin, koroner kalp hastalıkları ve hiperinsülinemi gibi aterosklerik risk faktörlerinin tehdidi altındaki yüksek riskli popülasyonu öngörmek için ucuz bir tarama aracı olduğunu belirtmişlerdir (13). Çalışma-

mızda glukoz ve trigliserid arasında %56,7, glukoz ve bel çevresi arasında % 46.5 bir korelasyon bulduk. Biz de ilk trimester artan bel çevresi ve trigliserit ölçümleri gibi, daha sonraki gebelikte 50 g glukoz toleransı bozmuş olarak gözlemledik. İlk trimester bel çevresi ölçümü ve trigliserit artışları daha sonraki gebelikte 50 g glukoz toleransı bozdu. Bulgularımız Brisson ve ark benzer idi (6). Birinci trimester bel çevresi ölçümü ve trigliserid ölçümü özel ekipman veya personele ihtiyaç duyulmadan, bozulmuş glukoz toleransı değerlendirmek için ucuz, kolay, tekrarlanabilir, non invaziv bir yöntemdir

## Kaynaklar:

1. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Spiegelman D, Manson JE. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. JAMA 1997;278:1078-1083.
2. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. Am J Obstet Gynecol 2004;191:964-968.
3. Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson AL, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. Obstet Gynecol 2004;104:720-726.
4. L Wong, A S A Tan. The Glucose Challenge Test for Screening Gestational Diabetes in Pregnant Women with No Risk Factors. Singapore Med J 2001 Vol 42(11) : 517-521
5. Ng CSA, Liaw PCY. Management of diabetes mellitus in pregnancy. Singapore Med J 1990; 31:171-6.
6. Brisson D, Perron P, Guay SP, Gaudet D, Bouchard L. The "hypertriglyceridemic waist" phenotype and glucose intolerance in pregnancy. CMAJ 2010. DOI:10.1503.
7. Lim S, Choi SH, Park YJ, et al. Visceral fatness and insulin sensitivity in women with a previous history of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2007;30:348-53.
8. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. Lancet 2009;373:1789-97.
9. The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose Tolerance and Cardiovascular Mortality, Comparison of fasting and 2-Hour Diagnostic Criteria. Arch Intern Med 2001;161:397-404.

# KONUŞMA METİNLERİ

10. Pridjian G, Benjamin TD. Update on gestational diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:255-67.
11. Martin AM, Berger H, Nisenbaum R, Lausman AY, MacGarvie S, Crerar C, Ray JG. Abdominal visceral adiposity in the first trimester predicts glucose intolerance in later pregnancy. *Diabetes Care* 2009 Jul;32(7):1308-10.
12. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res.* 2003 Dec;11(12):1488-94.
13. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, Bergeron J. Hypertriglyceridemic Waist, A Marker of the Atherogenic Metabolic Triad (Hyperinsulinemia; Hyperapolipoprotein B; Small, Dense LDL) in Men? *Circulation* 2000; 102: 179-184.

# PARKINSON HASTALIĞINDA KOMBİNASYON TEDAVİSİ

## FATMA GENÇ

ANTALYA E.A.H. NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**P**arkinson hastalığı (PH), dopaminerjik nöron kaybına bağlı ilerleyici bir nörodejeneratif hastalık olup Alzheimer hastalığından sonra yaşlı popülasyonda ikinci sıklıkta görülür. İnsidansı 6 ve 8. dekadlar arasında artış göstermekle birlikte erkeklerde daha sık görülür. *PH'da patolojik temeli, substansia nigranın pars kompaktadaki dopaminerjik nöronların progresif azalması ve bu nöronlarda intranükleer alfasinüklein inklüzyonlarının (Lewy cisimcikleri) birikimi oluşturur. PH'da aynı zamanda kolinerjik, noradrenerjik ve serotonerjik innervasyonlarda da etkilenme nedeniyle PH kliniğinin klasik triadı olan bradikinezi, istirahat tremoru ve rijidite yanında nonmotor semptomlar da meydana gelir.*

PH, geleneksel olarak motor sistem hastalığı olarak ele alınmaktaysa da, bugün artık motor ve nonmotor (otonomik, davranışsal, bilişsel ve duysal) tutuluş paterni ile çok daha kompleks bir sendrom olarak kabul edilmektedir.

Günümüzde genel kabul gören eğilim Parkinson hastalığı tanısı konulduğunda tedaviye başlamaktır. Bugün halen PH tedavisinde en etkili ve altın standart kabul edilen ilaç levodopa'dır. Dopaminerjik tedavi ile hastalık ilk birkaç yıl stabil seyrederken levodopanin uzun süreli tedavisi ile motor fluktuasyonlar gibi komplikasyonlar görülmeye başlanır. Yıllar içinde hastaların hemen hepsi kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Hastaların uzun süreli ilaç tedavisine ve ilaç düzenlemeleri için sık aralıklarla, sürekli takibe gereksinimleri vardır. PH tedavisinde genel prensip semptomları kontrol altına alabilen mümkün olan en az sayıda ilaçla tedaviye devam edilmesi yönündedir. Hastalığın progresyon göstermesi ve ilaçların etkilerinin yetersiz kalması nedeni ile çoklu ilaç tedavisi kaçınılmaz olmaktadır.

PH'da semptomatik tedavi hastalığın evresine göre farklı özellikler göstermektedir. PH tedavisinde, hasta-

nın yaşı, belirgin bulgusu, kognitif fonksiyonları, mesleği ve eşlik eden diğer hastalıklar gözönünde bulundurulmalıdır. Hastanın yaşı en önemli bulgulardan biri olup motor komplikasyon ve diskinezi gelişmesi gençlerde daha fazladır. Bu nedenle genç ve ileri yaş PH'da tedavi prensipleri birbirinden farklıdır. Kognitif etkilenmenin varlığı tedavi seçimini etkiler. Bu durumda antikolinerjikler gibi kognitif bozukluğu arttıran ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Erken evre genç yaş PH'da, MAO-B inhibitörleri, antikolinerjikler, amantadine, dopamine agonistleri öncelikli tercih edilecek ilaçlar iken, geç başlangıçlı ileri yaş hasta grubunda ise levodopaya bağlı komplikasyonların geç ortaya çıkacağı ve eşlik eden diğer hastalıkların daha fazla olması nedeni ile polifarmasiden kaçınmak için levodopa ilk tercih olabilir.

Daha çok ileri evrede uygulanan kombinasyon tedavilerinde, zayıf etkinliklerinin yanında olası hastalık seyrini yavaşlatma etkisi nedeni ile MAO-B inhibitörleri diğer tüm parkinson ilaçları ile birlikte kullanılabilir.

Yüksek doz dopamine agonisti alan bir hastada semptomlar kontrol altına alınamamışsa ve hastanın günlük yaşam aktiviteleri olumsuz yönde etkileniyor ise hastalık erken evre bile olsa levodopa başlanması geciktirilmemelidir.

İleri yaş hasta grubunda kognitif sorunlar, halusinasyonlar genç hastalara göre daha kısa sürede orta çıkabilir. Dopamin agonistleri ileri yaşta daha fazla halusinasyona yolaçabilmektedir. Bu nedenle ileri yaşta bir hastada ortaya çıkacak kognitif bir yanetki durumunda öncelikle sonradan eklenen tedaviler azaltılmalı gerekirse kesilmeli ve sadece levodopa ile tedaviye devam edilmelidir.

Yapılan geniş çaplı bir çalışmada, 2632 hastanın yaklaşık



# KONUŞMA METİNLERİ

%70'de yetersiz ilaç etkinliğinden rahatsızlık duyulan dönemler saptanmış olup, bu hastaların da yarısında özellikle gece ve sabah erken saatlerde ortaya çıktığı bildirilmiştir ve yine aynı grup hastada günlük yaşam aktiviteleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bakımdan hastalara optimal dopaminerjik tedavi uygulamaya dikkat edilmelidir.

Yine günlük çok sayıda ilaç kullanmak gibi nedenlerden kaynaklanan uyum sorunları nedeni ile tedaviye yetersiz yanıt alınabilir. Literatürde PH'da tedavide uyumsuzluk %10 ile 67 arasında bulunmuştur. Hastaların ilaç uyum sorunu için tedavinin mümkün olduğu kadar basitleştirilmesi ve tedavide hasta ve yakınlarının eğitimi önemli yer tutmaktadır.

Sonuç olarak, PH'da tedavi hastaların bireysel özelliklerine uygun olarak seçilmelidir. Tanıdan hemen sonra tedavi başlanan Parkinson hastalarının yaşam kaliteleri daha iyi olmaktadır. *Şu an mevcut tedaviler, nörodejeneratif süreci değiştirmeye değil, semptomatik tedaviler ile yaşam kalitesini arttırmaya yöneliktir. Levodopa Parkinson hastalığının motor semptomlarının tedavisinde en etkili ilaç olmasına rağmen, bir süre sonra diskinezi ve motor dalgalanmalara sebep olması nedeniyle yıllar içinde hastaların hemen hepsi kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duymaktadırlar.*

## Referanslar

1. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. J Neurol Sci 1973;20:415-55.
2. Murat Emre. Parkinson Hastalığı. 2010;s:75 Güneş Tıp Kitabevi
3. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov Disord. 2001;16:448-58.
4. Tsugawa J, Onozawa R, Fukae J. Impact of insufficient drug efficacy of antiparkinson agents on patient's quality of life: a cross-sectional study. BMC Neurol. 2015 Jul 5;15:105
5. Malek N, Grosset DG. Medication adherence in patients with Parkinson's disease. CNS Drugs. 2015 Jan;29(1):47-53.
6. Giugni JC, Okun MS. Treatment of advanced Parkinson's disease. Curr Opin Neurol. 2014 Aug;27(4):450-60.
7. Jenner P. Treatment of the later stages of Parkinson's disease – pharmacological approaches now and in the future. Transl Neurodegener. 2015 Feb 12;4:3.
8. Gökçal E. Treatment of Motor Symptoms in Idiopathic Parkinson's Disease Bezmialem Science 2015; 3: 43-7
9. Clarke CE. Klinik Pratikte Parkinson Hastalığı.The Royal Society of Medicine Pres.2008
10. Clough CG. Fast Facts: Parkinson Hastalığı.Health Press,2008.
11. Schapira AHV. Principles Of Treatment In Parkinson's Disease.Elsevier, 2005.

# ANTI-GAD İLİŞKİLİ OTOİMMÜN SEREBELLAR SENDROM VE IVIG TEDAVİSİ

**BURCU DOĞAN**

BAKIRKÖY SADİ KONUK E.A.H. NÖROLOJİ

**Amaç:** Anti-GAD ilişkili otoimmün serebellar sendrom (AGİOSS) vakasında İntravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi etkinliğinin araştırılması.

**Giriş:** 39 yaşında erkek hasta, 10 yıl önce başlayan progresif derin duyu kaybı, ataksi, spastisite şikayeti ile başvurdu. Eşlikçi Tip 1 DM, vizüel bozukluk mevcuttu. Öz ve soygeçmişinde önemli özellik bulunmamaktaydı. Kranial MRI' da serebellar atrofi saptandı. LP sonucunda hafif protein yüksekliği haricinde anlamlı bozukluk yoktu. Hastanın yapılan tetkiklerinde serum Anti-GAD otoantikoru yüksek saptandı. Hastaya AGİOSS tanısı konuldu ve IVIG tedavisi başlandı.

**Tartışma:** AGİOSS poliglanduler sendrom spektrumunda incelenen, otoimmün mekanizma ile oluştuğu düşünülen bir hastalıktır. Kadınlarda daha sık rastlan-

maktadır. Geç başlangıçlı Tip 1 DM, Hashimoto tiroiditi, pernisiyöz anemi gibi hastalıklar eşlik edebilmektedir. Paraneoplastik sendromlar ile birliktelik gösterebilmektedir. Heterojen semptomatolojiye sahip olup, hastalar arasında çeşitli semptom kombinasyonları saptanabilmektedir. Serum ve BOS Anti-GAD otoantikor seviyesi yüksekliği tanıda önemlidir. AGİOSS tedavisinde yüksek doz kortikosteroid, IVIG, plazmaferezin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Literatürde IVIG tedavisinden fayda gördüğü belirtilen hastalar bulunmaktadır.

**Sonuç:** Hastamıza AGİOSS tanısı konularak 0,4 g/kg/gün dozdan 5 gün süreyle IVIG tedavisi başlanmış, aylık idame IVIG tedavisine devam edilmiştir ve tedaviden anlamlı fayda görülmüştür.

# PIOGLİTAZON KİME VERELİM, NELERE DİKKAT EDELİM?

## FERDA SEVİMLİ BURNİK

KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

### OLGU 1

60 yaşında kadın hasta son zamanlarda daha da dikkatini çeken koltuk altında ve boynunda gelişen koyu renkli lekelenmeler, yemek sonrası gelişen uyku hali, halsizlik ve çabuk acıkma şikayetleriyle aile hekimine başvurmuş; aile hekiminin yönlendirmesiyle Endokrinoloji polikliniğimize başvuruyor.

Özgeçmiş: 5 yıl önce histerektomi ve bilateral ooferektomi operasyonu geçirmiş. Ayrıca birkaç yıl önce dış merkezde karaciğer fonksiyon testlerinin uzun süre yüksek seyretmesi nedeniyle hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış. Non-alkolik steatohepatit (NASH) tanısı konulmuş ve kilo vermesi, egzersiz yapması önerilmiş. O dönemde açlık kan şekerlerinin 100 mg/dl üzerinde seyrettiğini fakat ek tetkik yapılmadığını ifade ediyor. Daha sonra düzenli takibe gitmemiş. Diyet ve egzersiz programına da tam uyamamış.

Sigara: 4 paket/yıl (10 yıldır içmiyormuş) Alkol: Nadi-  
ren kullanıyormuş.

Soygeçmiş: Anne: Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) Baba:  
Koroner arter hastalığı

### Fizik Muayene ve Laboratuvar Sonuçları:

- AKŞ:130 mg/dl
- TKŞ: 205 mg/dl
- Kreatinin:0.95 mg/dl
- AST:48 U/L
- ALT:52 U/L
- GGT:80 U/L
- HbA1c:%7.2
- İnsülin: 32 µIU/ml
- HOMA-IR: 10.27
- TG: 360 mg/dl
- HDL:38 mg/dl

- LDL:162 mg/dl
- TİT: Özellik yok.
- Boy: 160 cm
- Vücut Ağırlığı: 75 kg
- BKİ: 29.3 kg/m<sup>2</sup>
- Kan basıncı: 130/80 mm Hg
- Nabız: 78/dk ritmik.
- Akantozis nigrikansı mevcut.
- Karaciğer kot altı midklavikuler hatta 2 cm ele geliyor.
- Hepatobiliyer USG: Grade 2-3 hepatosteatoz Ke-  
mik mineral dansitometresi: Normal

### Tanı:

1. Yeni tanı Tip 2 DM
2. Non-alkolik steatohepatit
3. Hiperlipidemi
4. Akantozis nigrikans

### Tedavi:

Diyet ve yaşam tarzı değişikliğinin yanında, diyabetin ilk basamak tedavisinde önerilen Metformin doz artırılarak başlandı. Metforminden sonra bulantı ve kusma gelişen hastanın mevcut şikayetlerinin devam etmesi üzerine tedavinin 3. haftasında metformin kesilerek Pioglitazon 15 mg/gün tedavisine geçildi. Dislipidemisine yönelik statin tedavisi eklendi.

Hastanın 6 ay sonraki kontrolünde diyetle uyduğu, haftada 3 gün en az 30 dakika yürüyüş yaptığı öğrenildi.

### Kontrol Fizik Muayene ve Laboratuvar Sonuçları:

- AKŞ: 105 mg/dl
- TKŞ: 156 mg/dl
- Kreatinin:0.9 mg/dl
- AST:32 U/L

# KONUŞMA METİNLERİ

- ALT:30 U/L
- GGT:60 U/L HbA1c:%6.1
- İnsülin: 14 µIU/ml
- HOMA-IR: 3.6
- TG: 190 mg/dl
- HDL: 40 mg/dl
- LDL:112 mg/dl
- Boy: 160 cm
- Vücut Ağırlığı: 76 kg
- BKİ: 29.7 kg/m2

## OLGU 2

10 yıldır hipertansiyon, 3 yıldır koroner arter hastalığı ve 2 yıldır Tip 2 DM tanıları mevcut olan 61 yaşında erkek hasta kan şekeri regülasyonu amacıyla Kardiyoloji Bölümü'nden konsülte ediliyor.

Özgeçmiş: 3 yıl önce göğüs ağrısıyla başvurduğu dış merkezde akut miyokard infarktüsü (MI) teşhisi konmuş. Anjiyografi yapıp tek damara stent konulmuş. Ramipril 5 mg/gün, atorvastatin 40 mg/gün, asetilsalisilik asit 100 mg/gün, metoprolol 50 mg/gün kullanan hastaya sistolik fonksiyon bozukluğu olmamasına rağmen metformin önerilmemiş. Glimipirid 2 mg/gün ile izlenmiş. En son kontrole gittiği dahiliye doktoru tarafından tedavisine Metformin 2000 mg/gün eklenmiş. Yalnız hasta son zamanlarda efor sırasında, öğün atladığında ve birkaç kez de geceleri kan şekerinin düştüğünden yakınıyor.

Sigara: 20 paket/yıl (3 yıldır içmiyormuş). Alkol: MI geçirmeden önce haftada 1-2 duble rakı içtiğini belirtiyor.

Soygeçmiş: Anne, kız kardeş: Tip 2 DM Baba: 50'li yaşlarda MI geçirmiş.

## Fizik Muayene ve Laboratuvar Sonuçları:

- AKŞ: 140 mg/dl
- TKŞ: 195 mg/dl
- Kreatinin:1.0 mg/dl
- AST:42 U/L
- ALT:50 U/L HbA1c:%7.3
- TG: 178 mg/dl
- HDL: 42 mg/dl
- LDL:89 mg/dl
- TİT: Özellik yok.
- Boy: 171 cm
- Vücut Ağırlığı: 80 kg
- BKİ: 27.35 kg/m2
- Kan basıncı: 120/80 mm Hg

- Nabız: 70/dk ritmik.
- Ekokardiyografi: Sistolik fonksiyon bozukluğu yok.
- Göz muayenesi: Retinopati yok.

## Tanı:

1. Tip 2 DM
2. Koroner Arter Hastalığı
3. Hipertansiyon
4. Hiperlipidemi

## Tedavi

Hastada mevcut olan koroner arter hastalığı ve yaşı nedeniyle hipoglisemiden kaçınmak önem arz etmektedir. İleri yaşta kardiyovasküler hastalığı olan ve diyabet süresi uzun olan hastalarda HbA1c hedefi daha yüksek tutulabilirse de hastamızda diyabet süresi kısa olduğundan HbA1c'nin %7'nin altına indirilmesinin uygun olacağı düşünüldü. Hipoglisemi riskini arttırdığı için almakta olduğu Glimipirid kesildi. Metforminin yanına kliniği ve laboratuvar sonuçları göz önünde bulundularak düşük doz Pioglitazon 15 mg/gün eklendi. 3 ay sonraki kontrolünde hastanın kalp yetersizliğini düşürecek yakınması ve bulguları yoktu. Diyete daha iyi uyduğunu belirten hastanın tedavi değişikliği ile beraber kan şekeri düzeylerinde ve lipid profilinde iyileşme izlendi. Hipoglisemik ataklarının olmadığı öğrenildi.

## PIOGLİTAZONUN ETKİLERİ VE KLİNİK KULLANIMI

Tiazolidinedionlar (Glitazonlar) glukoz kullanımını arttırmak ve üretimini azaltmak için periferik dokularda (yağ dokusu, kas dokusu ve karaciğer) etki ederek insülin duyarlılığını arttıran ajanlardır. Etkilerini hangi mekanizmalarla gösterdikleri tam anlaşılamamıştır. Bir veya birden fazla peroxisome proliferator-activated receptors 'e (PPARs) bağlanır ve aktive ederler. PPAR-gamma daha çok yağ dokusu, pankreatik beta hücreleri, vasküler endotelyum, makrofajlar ve santral sinir sinir sisteminde bulunur. PPAR-alfa ise daha çok karaciğer, kalp, iskelet kası ve vasküler duvarlarda eksprese edilir. Rosiglitazon saf PPAR-gamma agonisti iken, pioglitazon gammaya ilaveten kısmen PPAR-alfa üzerine de etkilidir. Santral sinir sisteminde Glitazonların PPAR-gamma aktivasyonu hepatik insülin sensitivitesini arttırmaya katkıda bulunabilir. Glitazonlar pankreas beta hücre fonksiyonlarını koruyarak kan glukoz düzeylerini iyileştirebilirler.

Diyabetli bir hastanın tedavisini düzenlerken hastanın

# KONUŞMA METİNLERİ

bir bütün olarak ele alınması doğru tedavinin seçilmesinde önemlidir. Güncel kılavuzların önerileri incelendiğinde, günümüzde Tip 2 diyabet için metformin tedavisinin ilk sırada seçilmesi konusunda bir görüş birliği bulunmasına karşın metformin ile yeterli kan şekeri kontrolü sağlanamamış hastalarda ikinci sıra tedavi için birçok seçenek mevcuttur. Glitazonlar monoterapide en az metformin kadar etkin olsalar da yan etkileri ve maliyeti nedeniyle Tip 2 DM'nin başlangıç tedavisinde genellikle ilk tercih değildirler. Monoterapide açlık plazma glukozunda 25-55 mg/dl, HbA1c'de % 0.5-1.4 azalma sağlarlar. Glitazonlar sulfonilüreler, metformin, inkretinmimetikler sodyum-glukoz co-transporter inhibitörleri ve bazı özel olgularda insülinle de kombine edilebilirler.

Monoterapide hipoglisemi olasılığı sulfonilüreler veya insüline göre daha azdır. Kombine terapide hafif-orta düzeyde hipoglisemik olaylar gelişebilir. Kilo alımı doz ve zaman bağımlıdır ve önemli miktarda olabilir. Sıvı re-tansiyonunun da kilo alımında rolü vardır. Kilo alımı yeni adiposit proliferasyonundan da kaynaklanabilir. Glitazon tedavisi sonrası visseral yağ dokusundaki artıştan çok subkutan yağ dokusunda artış olmaktadır. Periferik ödem %4-6 hastada özellikle de kalp yetersizliği öyküsü olan hastalarda daha çok gelişir.

NASH'li hastalarda yapılan çalışmalarda, pioglitazon tedavisi sonrasında insülin direnci bulgularının düzelmesine ek olarak, karaciğer yağlanması histolojik ve laboratuvar bulgularının düzeldiği gösterilmiştir. PIVENS çalışmasında (Pioglitazone or Vitamin E for NASH Study) pioglitazon tedavisi sonrasında NASH'li hastalarda serum ALT düzeylerinde anlamlı düzelmeye, hepatik yağlanmada radyolojik olarak azalma ve histolojik olarak inflamasyon bulgularında iyileşme gösterilmiştir. Yakın tarihli iki meta-analizde de pioglitazonun NASH'li hastalarda yararlı histolojik etkileri saptanmıştır.

Glitazonların kemik dansitesini azalttığı ve kırık riskini arttırdığına dair giderek artan kanıtlar mevcuttur. Hayvan modellerinde rosiglitazon tedavisinin osteoblast diferansiyasyonunu ve oluşumunu suprese ederek kemik kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Kemik kaybı kemik iliğinde artmış adiposit ile de ilişkilidir. İskelet sistemi üzerine etkiler sadece rosiglitazon ile ilişkili olmayıp, pioglitazon ile ilgili klinik çalışmalarda da kontrol grubuna göre pioglitazon alan kadınlarda daha fazla kırık saptanmıştır. Kırıklar daha çok ön kol, el, el bileği, ayak,

ayak bileği, fibula ve tibiada gelişmiştir. İngiltere'de yapılan populasyon bazlı büyük bir çalışmada hem pioglitazonun hem de rosiglitazonun kadın ve erkeklerde düşük travmalı kırık ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Glitazon tedavisi ile ilişkili kırık riskinde mutlak risk az görünmektedir. Bununla birlikte bu ilaçlar düşük kemik dansiteli ve kırık için diğer risk faktörü olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

İlk olgumuzda klinik olarak insülin direncinin baskın olduğu ve NASH kliniği dikkati çekmektedir. Bu nedenle olgunun tedavisinde, metforminden sonra ikinci sıra ajan olarak -insülin direncini ve NASH bulgularını düzeltmeyi hedefleyerek- pioglitazonun kullanılması uygun görülmüştür.

Glitazonların kardiyovasküler risk faktörlerinden bir kısmını (dislipidemi, inflamasyon markerları, vasküler düz kas proliferasyonu, vasküler reaktivite, endotelial fonksiyon, karotis intima media kalınlığı vb.) iyileştirdiği gösterilmiş olmasına rağmen veriler kardiyovasküler olayları azaltma yeteneklerini göstermede yetersizdir ve yan etkiler konusunda endişeler söz konusudur. Rosiglitazonun bazı meta-analizlerde MI riskini artırdığı belirlenmiştir. Bu kuşkular nedeniyle rosiglitazon Avrupa'da ve ülkemizde 2010'da kullanımdan kaldırılmıştır. ABD'de ve bazı diğer ülkelerde seçilmiş vakalarda rosiglitazon kullanımına devam edilmektedir. Meta-analizler pioglitazonun rosiglitazon ile benzer kardiyovasküler risk profili göstermeyebileceğine işaret etmiştir. Rosiglitazon ve pioglitazonun lipid konsantrasyonları üzerine de farklı etkileri vardır. Her iki ilaç da HDL kolesterol düzeylerini yaklaşık %10 arttırırken, rosiglitazonun çalışmalarda LDL kolesterolde %8-16 artış yaptığı gösterilmiştir. Trigliserid düzeylerinde düşüş daha çok pioglitazon alanlarda gözlenmiştir. Her iki ilacın da kalp yetersizliği insidansı üzerine benzer etkileri olsa da iskemik sonuçlara baktığımızda farklı etkileri söz konusudur.

Çoğu çalışma orijinal olarak kardiyovasküler sonlanım noktalarını değerlendirmek için yapılmamış; advers olaylar toplanmıştır. PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events) çalışması özel olarak pioglitazonun makrovasküler komplikasyon açısından yüksek risk taşıyan (eski MI, inme, koroner arter bypass cerrahisi, akut koroner sendrom veya semptomatik periferik arter hastalığı) 5238 hastada kardiyovasküler olay ve mortalite üzerine etkilerini de-

ğerlendirmek için planlanmıştır. Çalışma pioglitazon grubunda tüm nedenlerden ölümlerde, MI'da veya immede anlamlı bir azalma olduğundan erken sonlandırılmıştır. Pioglitazon ve plasebo grubunda bulunanlardan sırasıyla %5,7'sinin ve %4,1'inin hastaneye kalp yetersizliği nedeni ile başvurduğu belirtilmiş, kalp yetersizliğine bağlı ölüm oranının ise gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır.

Aterosklerozun bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlık ölçümünü konu alan CHICAGO (Carotid Intima Media Thickness in Atherosclerosis Using Pioglitazone) çalışmasında, pioglitazon tedavisinin glimepiride göre belirgin olarak intimamedia kalınlığında ilerlemeyi yavaşlattığı gösterilmiştir. Koroner arterlerdeki plakların IVUS yöntemi ile ölçüldüğü PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) çalışması ile pioglitazonun glimepiride göre anlamlı derecede plak küçülmesi yaptığı da ortaya konulmuştur.

Bu bilgiler ışığında ikinci olgumuza hastanın koroner arter hastalığının olması, sistolik fonksiyon bozukluğunun olmaması, sulfonilüre kullanımıyla hipoglisemi riski taşınması ve laboratuvar sonuçları göz önüne alınarak ikinci ajan olarak düşük doz pioglitazon verilmesi uygun bir seçenek olarak düşünülmüştür. Pioglitazonun kardiyak açıdan çekinilen yan etkisi su tutulumunu artırarak kalp önündeki yükü fazlaştırmak yoluyla kalp yetersizliğini klinik olarak belirgin hale getirebilmesidir. Özellikle insülinle kombinasyonunda bu etki bariz ortaya çıkabilmektedir. Sistolik fonksiyon bozukluğu olmayan bir hastada kalp yetersizliği oluşturduğuna dair bulgu yoktur. Yine de pioglitazon kullanılan hastalar bu açıdan takipte tutulmalıdır. Pioglitazonun herhangi bir potansiyel kardiyovasküler yararı da artmış kalp yetersizliği, kilo alımı ve fraktür riskleri göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

## PIOGLITAZONU KİME VERELİM?

Metfomin kullanımı için uygun olmayan, metformini tolere edemeyen, sulfonilüre kullanımı için kontrendikasyon var olan veya başlangıç A1C düzeyi düşük ise ilk basamak tedavi olarak verilebilir.

Pioglitazon ikinci basamak tedavide kalp yetersizliği veya kırık riski olmayan bireylerde sadece metformin ile glisemik hedeflere ulaşamadıysa ve sulfonilüre kullanımı için kontrendikasyon var ise veya hasta insülin kullanmayı kabul etmiyorsa düşünülebilir.

## TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ PIOGLITAZON İÇİN NE DİYOR?

### YAN ETKİLERİ

- Ödem, sıvı retansiyonu, kilo artışı
- Anemi
- Konjestif kalp yetersizliği
- LDL kolesterol artışı (Rosiglitazonda daha fazla)
- Kardiyovasküler olay (fatal ve non-fatal MI) riskinde artış yönünden bu ilaçlar sorgulanmaktadır (özellikle rosiglitazon).
- Transaminazlarda yükselme (<%0.3)
- Graves oftalmopatisi olan hastalarda oftalmopatiyi alevlendirebilme -Postmenopozal kadınlarda kırık riskinde artış ve ileri yaştaki erkeklerde kemik kitlesinde azalma -Gözlemsel (Fransız Ulusal ve Amerika Birleşik Devletleri Kaiser Permanente Sağlık Sigortası verileri) çalışmalarda pioglitazonun erkeklerde mesane kanseri riskinde minimal bir artışa neden olduğu ileri sürülmüştür. Fransız çalışmasında yüksek kümülatif dozun ve uzun süre maruziyetin (>2 yıl) riski arttırdığı saptanmıştır. Ancak daha sonra açıklanan çalışmalar bu endişeleri azaltmıştır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada Kanada, Finlandiya, İngiltere, İskoçya ve Hollanda'da glitazon kullanan 1 milyonun üzerinde diyabetlinin 5.9 milyon hasta-yılı verileri incelenmiş ve pioglitazon ve rosiglitazon kullanımı ile mesane kanseri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Yine de aktif mesane kanseri bulunan ya da nedeni açıklanamayan hematurisi olan hastalarda pioglitazon kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir.

### KİMLERDE KONTRENDİKE?

- Tip 1 diyabetli hastalarda
- New York Kalp Cemiyeti kriterlerine göre sınıf 1-4 konjestif kalp yetersizliği vakalarında
- Ağır kronik böbrek yetersizliği olanlarda
- Gebelerde
- Alanin aminotransferaz yüksekliği (ALT >2.5x normal üst sınır) olan vakalarda
- Adölesan ve çocuklarda
- Maküla ödemi riski bulunan kişilerde kontrendikedir.

# KONUŞMA METİNLERİ

## KAYNAKLAR

1. <http://www.uptodate.com/contents/thiazolidinedions-in-the-treatment-of-diabetes-mellitus> (21 Mart 2016)
2. Chalazsani NP, Sanyal AJ, Kowdley KV, Robuck PR, Hofnagle J, Kleiner DE ve ark. Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of non-diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design. *Contemp Clin Trials* 2009; 30 (1):88-96.
3. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ ve ark. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279.
4. Davidson MH, Beam CA, Haffner S, Perez A, D'Agostino R Sr, Mazzone T. Pioglitazone versus glimepiride on coronary artery calcium progression in patients with type 2 diabetes mellitus: a secondary endpoint of the CHICAGO study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (9):1873-6.
5. Komiyama N. Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation trial (PERISCOPE). *Nihon Rinsho* 2011;69 Suppl 9: 331-5.
6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Diyabetes Melitus ve Komplasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2015.





# SÖZEL BİLDİRİLER





S01

## ALZHEİMER HASTALARINDA DONEPEZİL KULLANIMININ KARACİĞER VE BÖBREK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

ZÜBEYDE ERBAYRAKTAR<sup>1</sup>, AHMET EVLİCE<sup>2</sup>,  
NURAY ULUSU<sup>3</sup>

1. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
2. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
3. KOÇ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

### Giriş:

Alzheimer hastalığı (AH), beyin fonksiyonlarını etkileyen dejeneratif bir hastalıktır. AH'nin spesifik tedavisinde kolinesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır. Donepezil, Rivastigmin ve Galantamin olmak üzere üç tip kolinesteraz inhibitörü vardır. Tedavide her üçü içinde geçerli olan prensip ilacı düşük dozlarla başlayıp kademeli olarak dozu yükseltmektir. Bu ilaçların kullanım süreleri boyunca metabolize edildikleri karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına olası etkileri takip edilmelidir. Bu çalışmada Donepezil kullanımının 4 yıllık takibi içerisinde karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

### Method:

Çalışmaya Çukurova ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Demans polikliniğine başvuran AH tanılı olgular alınmıştır. Yeni tanı almış AH olgularına Donepezil başlanmıştır. Olgular bir ay süreyle Donepezil 5 mg kullandıktan sonra ilaç dozu 10 mg'a çıkartılmıştır. Tedavi öncesi baz AST, ALT, Kreatinin, BUN değerleri kayıt altına alındıktan sonra birinci ay, ikinci ve dördüncü yıl takipleri kayıt altına alınmıştır. Baz ve kontrol biyokimya değerleri arasındaki farklar karşılaştırılmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20.0 paket programı kullanılmış, tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

### Bulgular:

Çalışmaya alınan 42 AH olgusunun (Çukurova Üniversitesinden) yaş ortalaması 69.19±13.98 (33-91) saptanmış, 5 mg/gün Donepezil öncesi ve sonrası birinci ay verileri (AST, ALT, Kreatinin, BUN) karşılaştırıldığında baz ile kontrol değerler arasında farklılık gözlenmemiştir (p>0,05). Çalışmaya alınan 74 AH olgusunun (Dokuz Eylül Üniversitesinden) yaş ortalaması 76.16±6.54 (66-91) saptanmıştır, 10 mg/gün Donepezil öncesi ve sonrası ikinci yıl verileri (AST, ALT, Kreatinin, BUN) karşılaştırıldığında ise tüm değerlerin anlamlı olarak (p<0.001)

arttığı gözlenmiştir. İki yıllık takibi yapılan 74 AH olgusunun sadece 11'inin 4 yıllık takibine ulaşılmıştır. AH tanılı 11 olgusunun yaş ortalaması 73.18±4.72 (67-83) saptanmıştır. Olguların 2. ve 4. yıl verileri karşılaştırıldığında sadece böbrek fonksiyonlarında (kreatinin, BUN) anlamlı artış gözlenirken, karaciğer fonksiyonlarında (AST, ALT,) artış gözlenmemiştir (p>0,05).

### Tartışma:

Bu çalışmada 42 AH tanılı olgusunun karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri Donepezil 5 mg/gün kullanımı öncesi ve sonrasında karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası birinci ay değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde bu çalışmada da Donepezil 5 mg/gün kullanımının karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından ilk bir ayda güvenli olduğunu göstermiştir. İki yıl boyunca takip edilen 74 AH'li olgusunun ise hem karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma olduğu, dört yıl boyunca takip edilen 11 AH'li olgusunun ise ikinci yıla göre sadece böbrek fonksiyonlarında bozulma olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular Donepezil kullanımının erken dönemde (ilk 1 ay) güvenli olduğunu ancak ilerleyen dönemde hem karaciğer hem de böbrek fonksiyonlarına negatif etkisi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle Donepezil kullanan olguların uzun süreli takiplerinde rutin karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin unutulmaması gerekmektedir.

S02

## OVEREKTOMİZE SIÇANLARDA D VİTAMİNİ, EGZERSİZ VE BALIK YAĞININ KEMİK DAYANIKLILIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

GÜLNUR TAŞÇI BOZBAŞ<sup>1</sup>, FİĞEN SEVİL KİLİMCİ<sup>2</sup>,  
HALE UYAR HAZAR<sup>3</sup>, FATİH HAZAR<sup>4</sup>, GÜLCAN GÜRER<sup>1</sup>,  
BUKET DEMİRCİ<sup>5</sup>

1. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ FTR ANABİLİM DALI, AYDIN
2. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ VETERİNERLİK FAKÜLTESİ, ANATOMİ ANABİLİM DALI, AYDIN
3. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK MESLEK YO, AYDIN
4. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ BEDEN EĞİTİMİ SPOR YO, AYDIN
5. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, KLİNİK FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI, AYDIN

### Giriş

Uzayan yaşam süresi ile birlikte osteoporoz dünyanın birçok bölgesinde önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Menopozda ortaya çıkan östrojen kaybı ile kadınlarda kemik kaybı hızlanır. Osteoporozun yol aç-

tığı kırıklar mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır. Kemik dayanıklılığını kemiğin boyutu, şekli ve içeriği belirlemektedir. Kemiğin bu özelliklerini ve bunların birbiriyle olan etkisini açıklamada kemik kalitesi terimi kullanılmaktadır. Kemik kalitesindeki klinik olarak anlamlı bir değişiklik, kemiğin biyomekanik performansını değiştirmektedir. Bu nedenle 3 nokta bükme testi gibi kemiğe yönelik biyomekanik testler kemik kalitesinin direkt göstergesidir. Bu çalışmada overektomili sıçanlarda D vitamini, egzersiz ve balık yağının kemik dayanıklılığı üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık

## Materyal-Metod

Çalışma 35 adet dişi Wistar sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Sıçanlar rastgele 5 gruba ayrılarak ilk 4 grup overektomize edildi. Cerrahi sonrasında 12 hafta boyunca sıçanların 7'sine vitamin D (1000 IU/kg/hafta) (Dvit grubu), 7'sine balık yağı (0.8 mL/kg/hafta) (BY grubu) ve 7'sine de haftada 3 gün 45'er dakika egzersiz (treadmill) programı (E grubu) uygulandı. Bir gruba ise herhangi bir tedavi uygulanmadı (M grubu, n:7). Menapoz seyri ni takip edebilmek açısından ise 7 sıçana sham cerrahi uygulanarak herhangi bir tedavi verilmedi (K grubu). 12. hafta sonunda ratlar Ketamine(50 mg/kg) ve Ksilazin (5 mg/kg) anestezi ile sakrifiye edildi. Sıçanların sağ femurları periosta zarar vermeden çıkarılarak, kemik dayanıklılığını değerlendirmek için 3 nokta bükme testi uygulandı. Test sonucunda mediolateral ve kraniokaudal kortikal kalınlık (sırasıyla KML ve KKK), maksimum kuvvet (Fmax), atalet momenti (Imax), elastik modulus (EM) ve sertlik değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışmada ağırlık açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). O grubunda EM, KKK ve sertlik K grubuna göre anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Bu sonuç osteoporoz modelinin oluştuğunu göstermektedir. D vitamini, balık yağı ve egzersiz uygulamasının kemik dayanıklılığı üzerine olan etkisi tablo 1'de gösterilmiştir.

	M grubu	Dvit grubu	E grubu	BY grubu
KML	0.8±0.1	0.9±0.1*	0.9±0.2*	0.8±0.2**
KKK	0.7 ±0.1	0.8±0.1*	0.9±0.1*	0.7±0.1**
Fmax	104.7±11.3	110.7±7.9**	110.5±5.1**	110.1±6.1**
Imax	5.9±1.1	8.0±1.4*	6.7±1.06**	6.3±1.4**
EM	2.86±0.9	2.9±0.4*	3.84±0.5*	3.7±1.4**
Sertlik	130.7±32.5	175.6±13.1*	181.7±16.2*	165.2±28.8**

\*  $p<0.05$

\*\*  $p>0.05$

Tablo 1- D vitamini, egzersiz ve balık yağının kemik dayanıklılığına etkisi

## Sonuç

Postmenapozal osteoporozda kemik dayanıklılığını arttırmada D vitamini ve egzersiz oldukça etkili olmasına karşılık, balık yağının herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

## S03 CROHN HASTALIĞINDA, BİLİRÜBİN DÜZEYİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDA İLİŞKİ

HACER ŞEN<sup>1</sup>, ERDEM AKBAL<sup>2</sup>, GÖKHAN ERBAĞ<sup>1</sup>, EMİNE BİNNETOĞLU<sup>1</sup>

1. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI AD, GENEL DAHİLİYE BD
2. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI AD, GASTROENTEROLOJİ BD

## Amaç

Crohn Hastalığı (CD), gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Patogenizinde inflamasyondan kaynaklanan oksidatif stres ve iskemi ile antoksidan kapasite arasındaki dengesizlik sonucu, barsak hasarının oluştuğu mekanizması üzerinde durulmaktadır.

Bilirubin, Heme yıkımı sonucu oluşan metabolik üründür. Artmış oksidatif streste, iskeminin şiddetine göre değişebilen kan bilirubin düzey artışları izlenmektedir. Çalışmada, inflamasyonun ana mekanizma olduğu crohn hastalığında, serum bilirubin düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmayı planladık.

## Gereç ve Yöntem:

Çalışma retrospektif, tek merkezli bir çalışma olup aktif CD tanısı olan 30 hasta ve 66 sağlıklı kontroller Gastroenteroloji biriminden çalışmaya dahil edildi. CD tanısı endoskopik ve histopatolojik kriterlere dayalı konuldu. Klinik aktivitesi Crohn Hastalık Aktivite İndeksi (CAI) kullanılarak belirlenmiştir. CAI  $\geq 150$  ise hastalığın aktif fazı ve CAI  $<150$  ise remisyon olarak tanımlandı. Serum ALT, AST, GGT, ALP, albumin and bilirubin düzeyleri açlık kanda ROCHE module Cobas 6000 (C501) cihazında analize edildi.

İstatiksel analiz için SPSS software (Version 19.0; IBM, Chicago, IL, USA) kullanıldı ve  $p<0.05$  değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Normal dağılımlı verilerde Kolmogorov-Smirnov test kullanılmış olup, gruplar

# SÖZEL BİLDİRİLER

arasındaki farkları incelerken nonparametrik verilerde Mann-Whitney U testi ve parametrik verilerde Student's t testi kullanılmıştır. Parametreler arasındaki korelasyonlarda Pearson and Spearman korelasyon katsayıları kullanılmıştır.

## Bulgular

Çalışmadaki CD tanısı olan 30 hastanın 14'ü kadın ve 16'sı erkek olup ortalama yaş 47,73±14,95 idi. 66 sağlıklı kontrollerde 30 kadın ve 36 erkek vardı ve ortalama yaş 48,42±15,08 idi. Gruplar arasında yaş için istatistiksel açıdan fark yoktu (Tablo 1)

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun temel özellikleri

	Kontrol	Crohn hastalığı
n	66	30
Yaş ,yıl (ortalama)	49,60±13,82	48.42±15.08
Cinsiyet	36 erkek, 30 kadın	16 erkek, 14 kadın

CD grubu hastaların hem remisyon hem aktif hastalık dönemlerindeki karaciğer fonksiyon testleri kontrol grubu hastaları ile karşılaştırıldı. Serum Albumin düzeyleri hastalığın aktif periyodunda oldukça düşük izlendi (p<0.05). Diğer karaciğer fonksiyon testlerinde istatistiksel açıdan anlamlı değişiklik izlenmedi (Tablo 2).

Table 2. Karaciğer Fonksiyon Testleri ( Crohn hastalığı- nin aktif ve remisyon evreleri ile kontrol grubu)

	Aktif dönem	Remisyon dönem	Kontrol
AST (U/L)	20.30±5.86	19.91±7.35	18.38±5.31
ALT (U/L)	22.13±12.86	19.56±11.04	19.71±8.06
GGT (U/L)	22.79±10.80	27.41±18.99	17.55±6.87
ALP (U/L)	72.38±18.27	72.64±19.32	65.22±15.99
ALB (mg/dl)	4.40±0.39	4.56±0.39	4.73±0.39
T. Bilirubine (mg/dl)	0.55±0.22	0.39±0.14	0.44±0.18

Total bilirubin değerleri incelendiğinde crohn hastalarında aktif dönemde bilirubin düzeyinin arttığı ve kontrol grubuna göre anlamlı olduğu saptandı (p<0.05).

## Sonuç

Çalışmamız, crohn hastalığında kronik inflamasyonun sonucu bilirubin değerinin arttığını ve aktivasyon dönemlerinde bu artışın daha belirgin olduğunu göstermiştir. Crohn hastalığında özellikle aktivasyon dönemlerinde bilirubin düzeylerindeki bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve CDAI ile korele olmadığını saptadık.

İnflamasyonun CD patogenezinde kritik bir rol oynadığı bilinmektedir(1). Enflamasyon sırasında, aktive edilmiş nötrofiller reaktif oksijen türleri (ROS) üretmekte ve doku hasarını indüklemektedir.

Artan ROS, hücre büyümesi, farklılaşması ve hücre ölü- mü gibi işlemleri düzenleyen hücre içi sinyalleri etkilemekte ve oksidatif stresi arttırmaktadır (2,3). Crohn hastalarında yapılan çalışmada aktivasyon döneminde ROS aracılığıyla oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (4,5). Maor ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da crohn hastalığının aktif dönemlerinde hem oksidatif stresin arttığı hem de antioksidan kapasitenin azaldığı bulunmuştur (4).

Bilirubin, hem oksijenaz (HO) enziminin katalize ettiği Hem'in yıkım ürünüdür. HO enziminin insanlarda iki subtipi identifiye edilmiştir. HO-1 özellikle oksidatif stress gibi çok sayıda faktörle aktive olur, çoğu dokudan ekspresse edilir(6). İskemi, hemorajik şok, ısı şok, hipoksi ve ROS gibi stres koşullarında HO1 enziminin indüksiyonun olduğu bilinmektedir (7). HO enziminin artmış aktivasyonu sonucu bilirubin üretimi artmaktadır. Yaptığımız çalışma göstermiştir ki, inflamasyonun söz konusu olduğu CD hastalarında sağlıklı gruba göre bilirubin düzeyleri anlamlı bir yükseklik bulunmaktadır. Ayrıca aktif dönemdeki bilirubin düzeyleri remisyon dönemindeki değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı yükseklik saptadık. Bu sonuçlar inflamasyonun söz konusu olduğu durumlarda oksidatif stres sonucu bilirubin yapımının arttığını göstermektedir.

CDAI, crohn hastalığının aktivasyonunu belirlemede kullanılan standart ölçümdür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda İrritabl barsak sendromunun varlığında sensitivitesinin düştüğü bildirilmektedir. Son yıllarda, CDAI yanısıra kullanılabilir farklı Aktivasyon belirteçleri araştırılmaktadır. İnflamasyon belirteci olarak kullanılan CRP ve sedimantasyon hızının CD için spesifik olmadığı, aktivasyon belirteci olarak kullanılamayacağı bilinmektedir (8). Solem ve arkadaşlarının 105 CD hastası ile yaptığı çalışmada CRP nin %54 sensitivite ve %75 spesifiteye sahip olduğunu bulmuşlardır ( 9). Yan lu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bir adipokine olan antienflamatuar rolü olan omentin-1 in serum düzeyindeki azalma Crohn hastalarında aktivasyon döneminde anlamlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca serum CRP yüksekliğinden daha korele olduğu saptanmıştır (10). Yapılan başka bir çalışmada da inflamasyon cevabını

baskılayan granulocyte macrophage colony-stimulating factor antikorunun hastalık aktivasyonunu izlemede kullanılabilecek bir parametre olduğunu bildirmektedir (11).

Bizim çalışmamız inflamasyonun mevcut olduğu CD da serum bilirubin ölçümünün, hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılabilecek bir marker olabileceğini göstermiştir. Ayrıca araştırılan diğer parametrelere göre bilirubin ölçümü daha kolay ulaşılabilirlik ve maliyet olarak daha avantajlıdır. Yine günlük pratik uygulamada kolayca değerlendirilebilecek bir parametredir.

## Kaynaklar

1. Moss AC. The meaning of low-grade inflammation in clinically quiescent inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(4):365-9.
2. Grisham M.B. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet* . 1994 ;344(8926):859-861.
3. AdlerV, Yin Z, Tew KD and Ronai Z. Role of redox potential and reactive oxygen species in stress signalling. *Oncogene.* 1999; 18:6104-6111.
4. Maor I, Rainis T, Lanir A, Lavy A. Oxidative stress, inflammation and neutrophil superoxide release in patients with Crohn's disease: distinction between active and non-active disease. *Dig Dis Sci.* 2008 ;53(8):2208-14.
5. Piechota-Polanczyk A, Fichna J. Review article: the role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2014;387(7):605-20.
6. Maines MD. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997;37: 517-554.
7. Zhu X, Fan WG, Li DP, Kung H, Lin MC. Heme oxygenase-1 system and gastrointestinal inflammation: a short review. *World J Gastroenterol.* 2011; 17: 4283-4288.
8. J. D. Lewis, The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease, *Gastroenterology.* 2011;140(6): 1817-1826.
9. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11:707-12.
10. Lu Y, Zhou L, Liu L, et al. Serum omentin-1 as a

disease activity marker for Crohn's disease. *Dis Markers.* 2014;2014:162517.

11. Däbritz J, Bonkowski E, Chalk C, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor auto-antibodies and disease relapse in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 ;108(12):1901-10.

## S04 DİYABETİK HASTALARDA DİYABET TEDAVİSİ SONRASI ARTMIŞ ADROPİN DÜZEYİ

GÖKHAN ERBAĞ<sup>1</sup>, HACER ŞEN<sup>1</sup>, MUSTAFA EROĞLU<sup>2</sup>,  
HAKAN TURKÖN<sup>3</sup>, SATI ZEYNEP TEKİN<sup>4</sup>,  
EMİNE BİNNETOĞLU<sup>1</sup>, MEHMET AŞIK<sup>2</sup>

1. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ABD
2. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENDOKRİNOLOJİ BD
3. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİYOKİMYA ABD
4. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MİKROBİYOLOJİ ABD

## Giriş

Diabetes Mellitus (DM), fiziksel hareketsizlik, sedanter yaşam tarzının ve obezitenin artışı nedeniyle tüm dünyada artıyor. Adropin yeni keşfedilen enerji hemostazının sürdürülmesinde ve insülin cevabında rolü olduğu düşünülen bir proteindir. Bu çalışmanın amacı Tip 2 DM'li hastalarda Adropin düzeyinin değerlendirilmesi ve tedavinin Adropin düzeyine etkisini incelemek.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Tip 2 DM'li 35 hasta ile 50 sağlıklı kontrol dahil edildi. T2DM tanısı konduktan sonra tüm hastalara diyet ve egzersiz önerilerinde bulunularak yaşam tarzı değişiklikleri önerildi. Hastaların tümüne oral antidiyabetik ve/veya insülin tedavisi başlandı. 26 ( 74,3 %) hastaya sadece metformin, 2 (5,7%) hastaya sülfonilüre +metformin, 3 (8,6) hastaya metformin +insülin, 3 (8,6%) hasta insülin +metformin+ sülfonilüre, 1 (2,9%) hastaya sadece insülin başlandı. Üç ay düzenli tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası Adropin düzeyleri bakıldı.

## Sonuç

T2DM hastaların yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri kontrol grubunda farklı değildi. Açlık kan şekeri ve adropin düzeyleri iki grup arasında farklıydı. Adropin düzeyleri kontrol grubuna göre DM'li hastalarda daha

# SÖZEL BİLDİRİLER

düşük bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında Adropin düzeyinde anlamlı yükseklik tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası değişkenler Tablo 2'de verildi

## Tartışma

T2DM'in tedavisi sonucu adropin seviyeleri kontrol grubu seviyesine ulaşmaktadır. T2DM'in metabolik sendrom komponentine bağlı olarak adropin düzeyleri düşüyor olabilir. T2DM'in tedavisiyle ortamdaki serbest yağ

asitlerinin, hipergliseminin, insulin direncinin azalması sonucu metabolik sendrom şartlarının düzelmesi bizim hastalarımızda tekrar adropin düzeylerini yükseltmiş olabilir. Adropinin Tip 2 DM de sonuç mu sebep mi olduğunu anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Adropin, diabetes mellitus, energy hemostasis

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the patients pre-treatment and post-treatment

	Pre-treatment	Post-treatment 3. months	
Variables	n = 35	n = 35	P- value
FPG (mg/dL)	146 (100-359)	112 (82-221)	< 0.001
PPG (mg/dL)	277.63 ± 112.81	166.91 ± 54.45	n.s.
HbA1C (%)	8.81 ± 2.9	6.0 ± 0.74	< 0.001
Adropin (ng/ml)	9.01 ± 3.91	12.94 ± 5.22	< 0.01
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.35 ± 5.7	31.22 ± 5.52	< 0.01

n.s.: not significant; F/M: female/male;





# POSTER BİLDİRİLER





P 01

## TEMPOROMANDİBULAR EKLEM AĞRISI TEDAVİSİNDE KİNEZYOBANT UYGULAMASI İLE ORAL SPLİNT KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI

KORHAN BAKLACI

ETİMESGUT ASKER HASTANESİ

### Amaç

Kinezyobant tedavi yöntemi, birçok kas iskelet probleminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle spor yaralanmaları kinezyobant tedavisinin sıklıkla kullanıldığı bir alandır. Biz çalışmamızda kinezyobant tedavisini temporomandibular eklem(TME) ağrısı tedavisinde kullanmayı ve eklem fonksiyonu ile yaşam kalitesi üzerindeki etkinliğini ortaya koymayı amaçladık

### Materyal-Metod

Kliniğimize akut/kronik TME ağrısı ve çiğneme esnasında eklemde rahatsızlık hissi ile başvuran, yaşları 18 ile 38 arasında değişen toplam 86 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar çene cerrahisi uzmanı bir diş hekimi ile Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzmanı bir hekim tarafından değerlendirildi. Geçirilmiş çene cerrahisi, geçirilmiş çene travması ve diğer dental patolojisi olan hastalar çalışmadan çıkarılarak , myofasiyal ağrısı ve uykusunda dişlerini sıkma ve diş gıcırdatma yakınması olan toplam 69 hasta randomize olarak, oral splint grubu ile kinezyobant grubuna ayrıldılar. TME üzerine ters "V" şeklinde olacak şekilde, iki hafta süre ile, haftada iki kez kinezyobant uygulaması yapıldı. Oral splint grubunda ise hastalar iki hafta süre ile uyku periyodu hariç tüm gün olacak şekilde splint kullandılar. Eklemde kilitlenme, krepitasyon sesi yakınması ve eklem açıklığı(ROM); her iki alt ve üst kesici diş arasındaki mesafe olarak not edildi. Konuşma, yiyecek yemek ve uyku düzeni, yaşam kalitesini sorgulamak adına kayıt altına alındı. Ağrı şiddeti, vizuel analog skala ile ölçüldü. Tüm parametreler uygulama öncesi ve sonrası not edildi.

### Sonuçlar

Kinezyobant grubunda 34, oral splint grubunda 35 kişi olacak şekilde gruplar düzenlendi. Her iki grupta da; tedavi sonrası VAS değerleri anlamlı düzeyde azaldı ve ROM değerleri anlamlı düzeyde arttı ( $p<0.01$ ),( $p<0.05$ ). Bu iki parametrede gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Sadece yiyecek yemede düzelme saptanırken diğer yaşam aktivitelerinde değişiklik izlenmedi.

### Karar

TME ağrısına sebep olan nedenlerden olan fibromyalji ve miyofasiyal ağrılı hastalarda kinezyobant tedavisi en az oral splintler kadar etkili bulunmuştur. Dolayısıyla gündelik pratikte TME ağrısı olan hastalarda altta yatan fibromyalji komponenti iyi araştırılmalıdır. Kinezyobant , splintten farklı olarak, uygulaması kolay, invaziv olmayan ve gündelik yaşam aktivitelerini engellemeyen bir tedavi yöntemidir.

P 02

## İLERİ EVRE DİZ OSTEOARTRİTİ OLAN YAŞLI HASTALARDA PRP TEDAVİSİ

MUSTAFA AZİZ YILDIRIM, KADRIYE ÖNEŞ, GÖKŞEN GÖKŞENOĞLU

İSTANBUL FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ- İSTANBUL

### Amaç

Gonartroz, 50 yaş üzeri insanlarda yaygın olarak görülen başta kıkırdak ve kemik doku olmak üzere, diz eklemine etkileyen kronik, dejeneratif romatizmal bir hastalıktır. İleri yaş grubunda sıklıkla görülen bu hastalık için PRP =Platelet rich plasma (Trombositten Zengin Plazma) tedavisinin yaşlı hasta popülasyonunda etkinliğini araştırdık.

### Gereç ve Yöntem

Klinik olarak Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tanı kriterlerine göre ve radyolojik değerlendirmesinde Kellgren-lawrence sınıflamasına göre evre-4 diz osteoartriti tanısı konulan 10 hasta çalışmaya alındı. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastalara birer hafta ara ile 2 doz prp tedavisi uygulandı. Prp uygulamasından önce ve iki ay sonrasında, hastaların ağrısı vizüel analog skala (VAS) ile; fonksiyonel durum Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) osteoartrit indeksi kullanılarak değerlendirildi.

### Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların 7si kadın 3ü erkekti. Hastaların yaş ortalaması 77±3.11 yıl iken, VKİ:29±2.21 idi. VAS skoru ortalaması:8.31±2.43 iken WOMAC fonksiyonel: 50,70±4,90 idi. Ağrının VAS'a göre değerlendirmesinde ve WOMAC skorlarında tedavi öncesine göre tedavi sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

## Sonuç

Kıkırdak rejenerasyonu ve metabolizması üzerinde oynadığı roller düşünüldüğünde osteoartritli hastalara PRP uygulaması fikri ortaya çıkmıştır. Hastalarımızın ileri yaş grubunda olması ve son evre gonartroz hastası olmasından dolayı prp tedavisinden yeterli fayda alınmadığı ve bu uygulamanın daha erken evrede ve erken yaş grubunda yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## P 03

### D-PENİSİLAMİN VE KALSİYUM DİSODYUM ETİLENDİAMİN TETRAASETATIN KRONİK KURŞUN ZEHİRLENMESİ TEDAVİSİNDE ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

BUĞRA DURMUŞ<sup>1</sup>, ELİF TUTKU DURMUŞ<sup>2</sup>, MURAT BÜYÜKŞEKERCİ<sup>3</sup>, CEYLAN BAL<sup>4</sup>

1. DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, DAHİLİYE ANA BİLİM DALI, ANKARA
2. ANKARA MESLEK HASTALIKLARI HASTANESİ, DAHİLİYE ANA BİLİM DALI, ANKARA
3. ANKARA MESLEK HASTALIKLARI HASTANESİ, TIBBİ FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI, ANKARA
4. YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI, ANKARA

## Amaç

Mesleki kurşun maruziyeti kronik kurşun zehirlenmesi nedenlerinin başında gelmektedir. D-penisilamin ve CaNa<sub>2</sub>EDTA (kalsiyum disodyum etilendiamin tetraasetat) kurşun zehirlenmesi tedavisinde günümüzde en sık kullanılan antidotlardır. Bizler bu çalışmada D-penisilamin ve CaNa<sub>2</sub>EDTA'nın kurşun maruziyeti olan işçilerde etkinliklerini karşılaştırdık.

## Yöntem

Çalışmamıza mesleki olarak kurşun maruziyeti olan ve kan kurşun düzeyi >40 µg/dl olan 30 işçi dahil edildi. 15 hastaya CaNa<sub>2</sub>EDTA , 15 hastaya da D-penisilamin ile şelasyon tedavisi uygulandı. Her iki hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası kan kurşun ve 24 saatlik idrar kurşun düzeyleri ölçüldü ve tedavi sonrası karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirildi.

## Bulgular

CaNa<sub>2</sub>EDTA ile şelasyon tedavisi uygulanan grupta tedavi öncesi ve sonrası ortalama kan kurşun düzeyleri sırasıyla 56,13±16,43 µgr/dl ve 30,86±12,58 µgr/dl ölçüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi

(p<0.001). 24 saatlik idrarda kurşun düzeyleri tedavi öncesi 65(2-1860) µgr/dl iken tedavi sonrası 53.4(8-1400) µgr/dl idi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,026). D-penisilamin tedavisi uygulanan grupta ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama kan kurşun düzeyleri 67,63±21.74 µgr/dl ve 45,57±16,99 µgr/dl olarak ölçülmüş olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001). 24 saatlik idrarda kurşun düzeyleri tedavi öncesi 90(30-426) µgr/dl iken tedavi sonrası 122(11-435) µgr/dl olup bu fark anlamlı saptanmamıştır (p=0,730). CaNa<sub>2</sub>EDTA tedavisi sonrası ortalama kan kurşun düzeyinde % 45,42±11,78 azalma, D-penisilamin tedavisi sonrası ise %31,19±14.84 azalma saptandı Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0,007). CaNa<sub>2</sub>EDTA ile şelasyon tedavisi sonrası 24 saatlik idrardaki kurşun düzeyinde %19,56(-91,10-1150) artış gözlenirken, D-penisilamin tedavisi sonrasında 24 saatlik idrardaki kurşun düzeyinde artış gözlenmedi. Tedavi sonrasında kontrol karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri değerlendirildi. CaNa<sub>2</sub>EDTA grubunda ALP (alkalen fosfataz) ve BUN (blood urea nitrogen) değerleri, D-penisilamin grubunda ise GGT (gama glutamil transferaz) ve kreatinin değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

## Sonuç

Kurşun maruziyeti olan hastaların tedavisinde kullanılan CaNa<sub>2</sub>EDTA ve D-penisilamin kan kurşun düzeyini düşürmek için kullanılan iki önemli şelatör ajandır.Çalışma sonunda elde edilen bulgulara göre CaNa<sub>2</sub>EDTA tedavisinin kan kurşununu düşürmede D-penisilamin tedavisinden daha etkili olduğu görülmüştür. Söz konusu antidot tedavileri esnasında karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin izlenmesi gerekmektedir. Kronik kurşun maruziyeti olan hastalarda şelasyon tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve komplikasyonlarının izlenmesi için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kurşun şelasyonu, CaNa<sub>2</sub>EDTA, D-penisilamin

P 04

## ROMMATİK

ÜMMÜHAN MELTEM ÖZTÜRK

PALANDÖKEN DEVLET HASTANESİ ACİL SERVİS / ERZURUM

ROMMATİK sağladığı hareket mekanizması ile hem hastaların günlük egzersizini yapmada hem de bu egzersizleri yaptırma sorumluluğunda olan hemşireye büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Yoğun bakımlarda tedavi gören, hemiplejik ya da quadrolejik hasta bakımlarında, bilinç kaybı olan hastaların bakımlarında ve immobil hastaların bakımında alt değişimini sağlayan bir sistem olarak geliştirilmiş olup hastaların pozisyon değişimlerini sağlamada kolaylıklar sunmaktadır. Tüm bu özellikleri sayesinde dekübit ülserlerinin oluşum riskini minimal seviyelere çekebilmeyi hedeflemektedir. Geliştirilen teknoloji bacaklara verdiği yükseklik ve açı sayesinde hastanın alt değişim işlemi zaman alıcı ve yorucu bir hal olmaktan çıkartıp basit ve tek kişinin kolaylıkla altından kalkabileceği bir sorumluluğa dönüştürmektedir. Geliştirilen sistem sayesinde hastanın pozisyon değişimleri de desteklenmekte ve bacak hareketlerinin yapılabilmesi sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** İmmobilite, alt bakımı, dekübit ülserleri, hemşirelik bakımı, ROM hareketleri

### ROMMATİK

ROMMATİK provided with the mechanism of action and do their daily exercise as well as the nurse in the care of patients taking these exercises provide great conveniences. Being treated in intensive care, in patients with hemiplegic or quadrolejik care, it has developed a system that took care of patients with loss of consciousness and change in the immobile patient care in providing offers easily change the position of the patient. All converts these features, the decubitus ulcers is risk to be able to take the minimal given hedeflemektedir.geliştiril technology to the leg height and lower exchange transactions patients through open time alacuna and remove from being tiresome becomes simple and to the responsibility of a single person can handle easily. This newly developed system is also supported by changes in the patient's position and offered to perform the leg movements.

**Key Words:** Immobility, took care of decubitus ulcers, nursing care, ROM movementsey

## 1.GİRİŞ

### 1.1.Bası Yaraları Nedir?

Kronik yaraların yaklaşık 40%'i bası yaralarıdır. Bu yaralar ciltte devamlı basınç oluşması sonucu oluşur. Yatağa bağımlı olan hastalarda ortaya çıkar. Yataklak hastanın özellikle de kemik çıkıntılarının bulunduğu yerlerde yani topuk, dirsek, kuyruk sokumu, kalça kemikleri ve kulakta meydana gelir.

Uzun süreli veya devamlı basınç nedeni ile oluştuğu için **bası yarası** olarak adlandırılır. Ancak halk arasında daha çok **yatak yarası** olarak bilinir. Tıpdaki ismi ise; **dekübitüs** veya **dekübit** ülseridir. (Hoffmann Wold G.: Basic Geriatric Nursing. 7th ed, Mosby Company, St. Louis, 2004)

### 2.2. Bası Yaralarının Görülme Sıklığı

Bası yaralarının görülme sıklığı hastanede, kurumda veya evde hastaya sunulan bakımın kalitesi için bir ölçü olarak kabul edilir.

- Dünyada hastaneye yatırılan hastalarda görülme sıklığı %2.6 ile %2.9 arasında değişmektedir.
- Yoğun bakım ünitelerinde görülme sıklığı %33, yaygınlığı %44 olarak bilinmektedir.
- Bu oranlar kardiyoloji ünitelerinde % 41, akut nörolojik vakalarda % 27, ortopedik vakalarda ise % 15 şeklinde değişmektedir.
- Genellikle oluşan bası yaralarının % 72' si yetmiş yaş üzeri insanlarda görülmektedir.
- Oluşan bası yaralarının % 96' sı göbek altı seviyede meydana gelmektedir.
- Omurilik yaralanmalı hastaların yer aldığı ünitelerde görülme sıklığı 25-66% olarak bildirilmiştir. Bu grupta ölümlerin 7-8% bası yaralarına bağlıdır. Tekrar hastaneye yatışların 76%'sı da bası yaraları nedeniyle gerçekleşmektedir.
- Bası yarası ile ilişkili ölüm vakalarının %39,7'sinde septisemi saptanmıştır. (Özürlüler Vakfı: Bası Yaraları ve Önleme Yolları, 2009)

Bası yaralarının en sık gözlendiği bölgeler arkada iki kalçanın orta kısmı (sakrum), topuklar, altta oturak kısmındaki kemik çıkıntılar (iskium) ve yanda kalça çıkıntılarıdır (trokanterler). Sürekli yatan hastalarda kafa kemiğinin arka çıkıntısı (okspital çıkıntı), topuklar ve kürek kemiklerinin alt köşeleri de bası yarasının gözlenebildiği önemli diğer bölgedir.

### 3.3. Bası Yaralarında Derecelendirme

Bası yaralarında yaranın derinliği açısından değişik sınıflandırmalar kullanılmakla birlikte en sık kullanılan sınıflandırılmaya göre 5 evre mevcuttur.

1. Evre(State 1): Deride eritem, ödem ve endürasyon vardır. Bası kalkar iyi bakım yapılırsa olay reversibl olup iyileşme tamdır.

2. Evre(State 2): Dermisin içine ilerlemiş yüzeysel nekroz vardır. Konservatif tedaviyle iyileşme sağlanır.

3. Evre(State 3): Deride tam nekroz vardır Lezyon subkutan dokuya inmiştir. Sekonder enfeksiyon eklenirse yara komplike hale gelir. Geniş lezyonlarda cerrahi girişim gerekir.

4. Evre(State 4): Lezyon kemik dokusunu da içine almış, kemik çıkıntıya kadar inmiştir. Tedavi cerrahidir.

5. Evre(State 5): Lezyon kemik dokusu, eklem ve vücut boşluklarına yayılmış. Osteomyelit, patolojik kırıklar, eklemelerin dislokasyonu, iç organlara fistüller olabilir, septisemi gelişebilir. Lezyonun yayılımına göre çoğu zaman ciddi vakalardır. Cerrahi girişim gerekir.

Bu sınıflandırma her zaman klinik olarak gözlemlenmeyebilir. Çoğuzaman bası yarasında defekt koni şeklindedir. Koninin tepesi deride, tabanı derin dokular arasındadır. Bazen deride görülen küçük lezyonun altında 4. ve 5. evre bası yarası çıkabilir.

### 3.4. Bası Yaraları ve Maliyet Hesabı

Bası yarası olan yatağa bağımlı hastalar, bası yarası olmayan yatağa bağımlı hastalara göre iki kat daha fazla ölüm riskine sahiptir. Eğer bası yaraları usulüne uygun ve bilgilendirilmiş bir şekilde, görülür görülmez tedavi edilirse hemen hemen bütün stage 4 ülserlerden kaçınılabilir. Bunu dışında böyle bir tedavi rejimiyle stage 4 ülserlerden kaynaklanan tedavi maliyetleri, komorbiditeler ve mortalitelerden de kaçınılabilir.

Bası yaraları sıklıkla yetersiz tedavi edilirler. ABD' de bası yarası prevalansı 1.3 milyon ile 3 milyon arasında tahmin edilmektedir. Bası yarası insidansı ise hospitalize hastalarda %5-10, spinal cord injury olan hastalarda ise %39' a kadar çıktığı görülmektedir.

Maliyet: Bası yaraları yara başına 20.000 ile 70.000 dolar arasında değişen en yaygın hastane masrafını oluşturmaktadır. Ayrıca birlikte görülen komplikasyonlarla beraber masraf her hasta için 200.000 dolar'ı geçmek-

tedir. İngiltere' de bası yarası hastalık masrafları tahmini; 362 milyon' dan 2.8 milyar dolar'a kadar değişmekte olup, bu da toplam sağlık harcamalarının %1'ine tekbül etmektedir.

Açıkça görülüyor ki ciddi bir finansal problemdir. Kritik olarak yaşlı bir hastada küçük bir ülser önemli bir problem olarak algılanmamasına rağmen bu ülser kemiğe invaze olursa sonuç anlamlı olarak artmış maliyet, morbidite ve mortalitedir. Örneğin stage 4'ün tedavi maliyeti, stage 2' nin tedavi maliyetinden 10 kat daha fazladır. Bunun dışında stage 4' e ilerleyen yaraların efektif tedavisi zordur. Bası yaraları bir kez oluştuğunda tedavisi son derece güçtür. Cerrahi yöntemlerle kapatılan yaralarda %95' lere varan yineleme oranları bildirilmiştir. Bu yüzden erken teşhis ve tedavi maliyetin azalması açısından zorunlu olduğu kadar, bu yaraların progresyonunu azaltmada da önemlidir.

Sonuç olarak basınç ülserlerinin oluşumu ve tedavi süreci maliyet açısından da incelendiğinde önemli kayıplara sebebiyet vermektedir. Basit bir aparat olan ROMMATİK sayesinde tüm bu masrafların en aza indirilmesi, hastanın konforunun güvenli bir biçimde sağlanması hedeflenmektedir.

## 2.KAPSAM

### 2.1. Özgün Değerler

Hasta yatağa bağımlı ise en az 2 saatte bir, tekerlekli sandalyeye bağımlı ise saat başı pozisyon değiştirilmelidir. Hastaya yan yatış pozisyonu verilirken dik değil 30° yan yatış pozisyonu verilmelidir. Dik yan yatış pozisyonunda torokanterler üzerine basınç bineceğinden basınç ülseri gelişme riski yüksektir.

Dizlerin ve ayak bileklerinin birbirine sürtünmesini önlemek için bacak araları yastık ya da köpük kenarlıklarla desteklenmelidir. Topukların yatağa temas etmesini önlemek için alt bacağın arka alt kısmına (diz altından ayak bileğine kadar) yastık konulmalıdır.

Basınç ülseri oluşum riski ile karşı karşıya kalan hastalar genellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan bilinç kaybı mevcut hastalar oldukları için yara oluşumu esnasında herhangi bir ağrı ya da acı hissetmezler bu sebepten ötürü bakımları düzenli bir şekilde yapılmıyorsa yara oluşumu dakikalar içinde gerçekleşebilir.

ROMMATİK geliştirdiği sistem sayesinde hastaların pozisyon değişimlerini sağlamakta yardımcı olmakta ve bacak hareketlerini hastayı en az sürtünmeye maruz bi-

# POSTER BİLDİRİLER

rakarak sağlamaktadır. Geliştirilen ROMMATİK sistemi sayesinde sakrum ve topuklarda sürtünme katsayısı en aza indirilerek alt değişimi işlemi gerçekleştirilme kolaylığını sunmaktadır.

Havalı yataklar basınç ülserlerini önlemede tek başına etkin birer çözüm sağlamamakla birlikte pozisyon değişimi konusunda aktif rol oynamaktadır. Gerek maliyet yüksekliği gerek kurulum zorluğu gerekse zemin yapılarının kayganlığı nedeniyle birçok dezavantaj sağlamaktadırlar. ROMMATİK kurulum kolaylığı ve alt değişiminin yanı sıra hastanın pozisyon değişikliğine sağladığı katkı açısından aktif rol oynamaktadır.

## 2.2. Yaygın Etki ve Katma Değer

Her bir hastanın günlük egzersizi ve alt değiştirme işleminde hemşireler hem oldukça vakit harcamakta hem de efor sarf etmektedirler, bu zaman içerisinde hemşireler tek bir hastayla ilgilenmek durumundadırlar. ROMMATİK sayesinde hemşireler aynı anda birden çok hastayla ilgilenebileceklerdir Yoğun bakım hastaları ve felçli hastaların bakımında kullanılan havalı ve hareketli özelliğe sahip yatakların fiyatları çok yüksektir. ROMMATİK her türlü yatağa kolayca monte edilebilen pratik bir sistem olup maliyeti bu yataklara göre oldukça düşüktür.

## 3. BULGULAR VE SONUÇ

Bası yaralarını önlemek tedavi etmekten daha önemlidir ve etkin rol oynamaktadır.

Bası yaralarının önlenmesinde ilk aşama eğitimidir. Hasta, ailesi, hastanede çalışanlar, yara oluş nedenleri ve sonuçları hakkında bilgilendirilmelidirler. Bu yaraları önlemek için en etkili yöntem sık sık pozisyon değişimi ve eğer hareket yetisi varsa en hızlı şekilde hastaya hareket kazandırılmasıdır. Bu hastaların en az 1-2 saat aralıklarla pozisyon değiştirilmelidir. Alt değişimlerinin gecikmesi bası yarası oluşum riskini arttırmaktadır. ROMMATİK sistemi sayesinde alt değişiminin ve sürtünmenin en aza indirilmesi hedeflenmektedir. Bu sayede bası yarası oluşumu riskinin en alt düzeye indirilmesi hedeflenmektedir.

Sistem maliyeti hastanın yatak yarası maliyeti kıyaslandığında çok daha az maliyetli ve önleme açısından ele alındığından oldukça kullanışlıdır. Sökülüp takılabilen bir sistem olması sayesinde yoğun bakım ünitelerinde birden çok hasta üzerinde kullanılması mümkündür.

ROMMATİK sayesinde hasta bakımı kolay, daha az ma-

liyetli hale gelirken hasta bakımında yüz karamız olan yatak yaraları tarihe karışacaktır.

## KAYNAKÇA

1. Pınar R.: Bası Yaralarının Önlenmesi ve Yönetimi, Merve Matbaacılık, İstanbul, 1998
2. Hoffmann Wold G.: Basic Geriatric Nursing. 7th ed, Mosby Company, St. Louis, 2004.
3. Bryant RA, Shannon M, Pieper B ve ark. (1992) Pressure Ulcers: Acute and Chronic Wounds, Bryant RA (Ed), St. Louis, Mosby- Year Book, s105-147
4. Çınar ND, Sevgi F (2001) Basınç yaralarının önlenmesi ve bakımında hemşirenin rolü: Yoğun Bakım Hemşireleri Dergisi, 5(2): 87-91
5. Gebhardt K (2002a) Pressure ulcer prevention: part 2. prevention strategies: Clinical Focus, 98 (12): 39-42.

## P05 GEÇİCİ BİR ÇİFT GÖRME OLGUSU

TOLGA TAYMAZ

AMERİKAN HASTANESİ ACİL SERVİSİ

### Giriş

Bazen yaşlı kişiler, çeşitli sebeplerle, yaşadıkları problemleri önemsememe veya dışa yansıtma eğiliminde olabilirler. Bazen de hem yaşlı kişiler hem de aileleri, deneyimlenen yakınmanın yaşlılıkta doğal karşılanabileceğini düşünüp önemsemeyebilirler.

### Olgu

66 yaşında erkek hasta, acil servise başvurduğunda her hangi bir yakınması yoktu. 6 gün önce ağır bir iş yaptıktan sonra baş ağrısı olduğunu ve kısa süreli hafıza sorunları yaşadığını, sonrasında da her iki gözde tek tarafa yönelik görme eksikliği hissettiğini, bir ara konuşmasının yavaşladığını, görme eksikliğinin 6 gündür zaman zaman sürdüğünü belirtti. Muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açık, aktif, koopere, yer ve zaman oryantasyonu tamdı. Tüm sistem muayeneleri normaldi, nörolojik muayenede bir patoloji saptanmadı. 6 gün önce yaşanan yakınmaların ve ara ara devam eden görme eksikliğinin hiçbirinin şu anda olmadığını belirtti, Hemogram, üre, kreatinin ve elektrolit değerleri normal sınırlardaydı. Yapılan kranyal manyetik rezonans görüntülemesinde sol temporoparietooksipital bölgede arterio-venöz malformasyon (AVM) ile uyumlu görünüm izlendi. Başka patoloji bulunmadı, hastaya beyin cerrahi

# POSTER BİLDİRİLER

bölümü tarafından yatış önerildi, ancak hasta kabul etmedi ve kendi isteğiyle taburcu oldu.

## Tartışma

AVM vücudun herhangi bir yerindeki arterler ve venler arasında normalde olmayan bağlantıların olmasıdır. Hemen hepsinin doğuştandır. En çok görüldüğü yerlerden biri de beyindir. Beyindeki AVM'nin en korkulan komplikasyonu beyin kanamasıdır. Birçok zaman ilk ortaya çıkış şekli beyin kanamasıdır. Nöbetler, kulakta çınlama ve gürültü, kol veya bacaklarda tek veya çift taraflı duyuşal-motor defisit, görme kaybı, konuşma güçlüğü, algı problemi, dengesizlik görülebilir. Her yaşta rastlanabilirse de 10-50 yaş arası daha sıktır. Duvar yapıları normal damardan daha zayıf tır, ayrıca içlerinde yüksek basınçlı akım olduğundan yırtılmaya ve kanamaya eğilimlidir. Oksijenli kanı çaldıkları için normal beyin dokusunun beslenmesini de bozabilirler. Yıllık kanama riski %4 olarak verilmektedir. AVM saptandığında önerilen tedavi ameliyattır. Genel durum ameliyatı kaldıramıyorsa veya ameliyat edilemeyecek kadar yaygın ise embolizasyon denenebilir.

Bu olguda hastamız yaşadığı belirtileri önemsememiş ve yakınlarına bildirme gereği veya hastaneye başvurma gereği duymamıştı. Ancak görme defisitinin aralıklı da olsa 6 gün sürmesi sonucunda hastaneye gelmişti. Hastanın olanakları bulunmadığından veya çevresine rahatsızlık vermemek amacıyla tıbbi yardım aramada isteksiz olabilir. Ayrıca hem yaşlı kişi hem ailesi ve bazen de sağlıkçılar tarafından önemli olabilecek yakınmalar yaşanmaya eşlik eden doğal bir olay olarak görülebilir. Yaşlı kişileri hissettikleri veya yaşadıkları sağlık problemlerinde bunu paylaşmak ve tıbbi yardım istemek için cesaretlendirmek gereklidir. Bu, ilerleyebilecek bir patolojinin engellenmesi açısından önemlidir.

## Referans

<http://www.basarsarikaya.com.tr/arteriovenoz-malformasyonlar/>

## P06

### KURŞUN MARUZİYETİNDE KALSİYUM DİSODYUM ETİLENDİAMİN TETRAASETAT VE SUKSİMER TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ELİF TUTKU DURMUŞ<sup>1</sup>, BUĞRA DURMUŞ<sup>2</sup>, MURAT BÜYÜKŞEKERCİ<sup>3</sup>, CEYLAN BAL<sup>4</sup>

1. ANKARA MESLEK HASTALIKLARI HASTANESİ, DAHİLİYE ANABİLİM DALI, ANKARA
2. DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, DAHİLİYE ANABİLİM DALI, ANKARA
3. ANKARA MESLEK HASTALIKLARI HASTANESİ, TIBBİ FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI, ANKARA
4. YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI, ANKARA

## Amaç

Kurşunun endüstriyel olarak yaygın biçimde kullanılmasıyla yetişkinlerde karşılaşılan zehirlenme olayları genellikle kronik mesleki maruziyet sonucu ortaya çıkmaktadır. Günümüzde kurşun zehirlenmesi tedavisinde en sık kullanılan ajanlar CaNa<sub>2</sub>EDTA (kalsiyum disodyum etilendiamin tetraasetat), suksimer ve d-penisilamindir. Bu çalışmada amacımız kurşun zehirlenmesi olan işçilerde CaNa<sub>2</sub>EDTA ve suksimer tedavilerinin etkinliğini belirlemek ve karşılaştırmaktır.

## Yöntem

Çalışmamıza kan kurşun düzeyi 40 µg/dL'den yukarı olan 30 işçi dahil edildi. Hastaların yarısına CaNa<sub>2</sub>EDTA, diğer yarısında da suksimer ile şelasyon tedavisi uygulandı. Çalışmaya alınan tüm olguların tedavi öncesi ve sonrası kan kurşun ve 24 saatlik idrar kurşun düzeyleri ile tedavi sonrası karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri incelendi.

## Bulgular

CaNa<sub>2</sub>EDTA ile şelasyon tedavisi uygulanan grupta tedavi öncesi ve sonrası ortalama kan kurşun düzeyleri sırasıyla 49,67±7,69 µgr/dl ve 24,97±5µgr/dl olarak saptanmış olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). Tedavi öncesi 24 saatlik idrarda kurşun düzeyleri 40(21-92) µgr/dl iken tedavi sonrası 55(22-102,60) µgr/dl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Suksimer tedavisi uygulanan grupta ise tedavi öncesi ortalama kan kurşun düzeyi 53,25±17,24 µgr/dl iken tedavi sonrası 38,7±11,09 µgr/dl saptanmış olup farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). 24 saatlik idrarda kurşun düzeyleri tedavi öncesi 110(31,3-674) µgr/dl iken tedavi sonrası 112(10,40-359) µgr/dl olup bu fark anlamlı bulunmamıştır (p=0,307). CaNa-



2EDTA ile şelasyon tedavisi sonrası ortalama kan kurşun düzeyinde  $49,17 \pm 10,70$  azalma görülürken suksimer tedavisinde söz konusu azalma  $24,16 \pm 19,31$  idi. Tedaviler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p < 0,001$ ). CaNa<sub>2</sub>EDTA ile şelasyon tedavisi sonrası 24 saatlik idrardaki kurşun düzeyinde artma  $15,97 \pm 55,02$ , suksimer tedavisi sonrası ise bu artma  $35,50 \pm 152,14$  bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,548$ ). Her iki tedavi sonrasında hastaların kontrol karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde anlamlı bir farklılık saptanmazken, CaNa<sub>2</sub>EDTA grubunda ALP (alkalen fosfataz), suksimer grubunda ise GGT (gama glutamil transferaz) değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

## Sonuç

CaNa<sub>2</sub>EDTA ve suksimer tedavileri kurşun maruziyetinde kan kurşun düzeyini düşürmek için kullanılan iki önemli tedavidir. Ancak CaNa<sub>2</sub>EDTA ile yapılan şelasyon tedavisinin kan kurşununu düşürmede suksimer tedavisinden daha etkili görünmektedir. Şelasyon tedavileri öncesi ve sonrasında özellikle karaciğer fonksiyon testlerinin kontrol edilmesi ayrıca önem taşımaktadır. Kurşun zehirlenmelerinde kullanılan tedavilerin geliştirilmesi ve komplikasyonlarından korunmak için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kurşun şelasyonu, CaNa<sub>2</sub>EDTA, Suksimer

## P07 BİTKİ ÇAYLARI SONRASI KUSMA VE...

TOLGA TAYMAZ<sup>1</sup>, PINAR BÜYÜKÜNALDI<sup>1</sup>,  
PEYMAN LEVENT TÜRKÖĞLU<sup>2</sup>

1. Amerikan Hastanesi Acil Servisi
2. Amerikan Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü

## Giriş

Toplumumuzda, bitkisel olan her şeyin iyi ve yararlı olacağına, bunun yanında hiç zararı olmayacağına dair yaygın bir inanç vardır. Bu sebeple "bitkisel" olduğu ifade edilen, destek veya tedavi amaçlı kullanılan ürünler birçok zaman herhangi bir tıp uzmanına danışılmamaktadır. Ancak, bu tür ürünlerin çoğu hakkında zaten kanıt düzeyi yüksek bilgiler de olmadığından, aslında uzmanlara danışmak da belirgin bir yarar sağlamayacaktır.

## Olgu

47 yaşında kadın hasta, gece 2'de, 1 saattir belirginleşen gaz hissi ve kusma yakınmasıyla acil servisimize başvurdu. Bugün çok fazla miktarda yağ çözücü ve organik çaylar içtiğini, sonra kustüğünü, bulantı ve karın ağrısı olduğunu, sonra da ishal başladığını ifade etti. Fizik muayenede genel durumu iyi, aktif ve bilinci açıktı. Kan basıncı 160/80 mm Hg, nabız 100/dakika, ritmik, solunum sayısı ve derinliği normal, ateş: 36.7 derece idi. Batın gergin, timpanizm vardı, defans, rebound yoktu. Bunun dışında sistem muayenelerinde özellik yoktu. Akşam Açılı çay ve 7 otlu çay içtiğini sonra bu yakınmalarının olduğunu söyledi. Gaz hissini çok olduğunu, arada göğsünü sıkıştırdığını, gaz çıkarırsa rahatlayacak gibi olduğunu ifade ediyordu. Gelişinde yarım saat sonra kustu ve gaz çıkardı, tamamen rahatladığını söyledi. Elektrokardiyografide akut patoloji görülmedi, sinüs ritminde nabız sayısı 70/dakika idi. Bundan yarım saat sonra ise gazının yine arttığını, göğsünü sıkıştırdığını ve geçince rahatladığını söyledi. Kan değerleri çıktı; lökosit: 10.4 bin/UL, eritrosit: 5.6 M/UL, Hb: 9.7 g/DL, platelet: 509 bin/UL, CRP: 17.5 mg/L, ALT, AST, GGT ve ALP normal sınırlardaydı. Troponin 0.057 ng/ML (düşük risk; <0.02 ng/ML idi. Kardiyoloji konsültasyonu istendi, EKG ve troponini değerlendirdi, herhangi bir tedavi önermedi, 2 saat sonra troponin takibi istedi, hasta sonra tekrar kustu ve yine rahatladığını ifade etti. Bu arada 2 kez ishale çıktı ve her defekasyon sonrası yakınmalarının daha da azaldığını belirtti, ancak takip EKG'sinde dinamik değişiklikler görüldü, 2. Troponin değeri 0.110 olarak geldi ve kardiyoloji tarafından anterior myokard infarktüsü olarak hospitalize edildi.

## Tartışma

Son yıllarda her türlü ilaç tedavisi ve yan etkiler konusunda halkımız ve medya çok daha duyarlı ve bilinçli hale gelmişken, aynı davranış "bitkisel" adı altında sunulan tedavilerde asla gözlenmemektedir. Bu tip ürünler sağlıkçı veya sağlıkçı olmayanlar tarafından büyük bir sorumsuzlukla tanıtılmakta ve halka sunulmaktadır. Doğal olan her şeyin "iyi" olacağına ve "zarar"ı olmayacağına dair genel kanı üzerinden bu tip ürünler daha kolay pazarlanmaktadır. Oysa bitkisel olsun olmasın, her hangi bir sağlık sorunu için kullanılan ürün konusunda yeterli bilimsel araştırma yoksa lehte veya aleyhte bir fikir söylemek mümkün değildir.

Hastanın içtiği çaylar ailesi tarafından getirildi, 1 tanesinde rooibos (%9), ısırgan yaprağı, sinameki, rezene,

# POSTER BİLDİRİLER

huş ağacı yaprağı, civanperçemi, yeşil çay, kuşburnu, barut ağacı kabuğu, ardiç otu, biberiye, funda otu, mate yaprağı, kiraz sapı, açai (%0.1) , stevya vardı, diğeri ise 7 otlu çay olarak isimlendirilmişti ve içinde biberiye, funda yaprağı, mate yaprağı, kekik, yeşil çay, kiraz sapı, ısırgan yaprağı vardı. Bunca madde arasında hastanın yakınmalarına ve sonrasında oluşan tabloya hangisinin sebep olduğunu söylemek kolay değildir. Kanıta, dolayısıyla bilimsel arka plana sahip olmayan her türlü madde veya karışımın, sağlık üzerine negatif etkilerinin olabileceği bilinmeli ve kontrol ve tanıtları ciddi şekilde düzenlenmelidir.

## P 08 NÖROBEHÇET HASTALIĞI: OLGU SUNUMU

TUFAN ARUK

SİVEREK DEVLET HASTANESİ NÖROLOJİ

### GİRİŞ

Behçet hastalığı, nökslerle seyreden, tekrarlayan oral aftlarla beraber genital ülser, göz ve cilt lezyonları, nörovasküler bulgular ve artrit gibi sistemik belirtilerin eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. Hulusi Behçet tarafından 1937'de tanımlanmıştır. Aftöz stomatite ek olarak genital ülserler, göz bulguları, cilt bulguları ve paterji testi pozitifliğinin herhangi ikisinin bulunması Behçet hastalığı tanısı için gereklidir. Ülkemizdeki prevalansı 110/100000 olarak tespit edilmiştir. Genellikle otuzlu yaşlarda başlasa da yaşam boyunca herhangi bir dönemde görülebilir. Behçet hastalığının klasik semptomlarına nörolojik bulguların eşlik etmesi durumunda Nöro-Behçet Sendromundan söz edilir ve hastaların yaklaşık üçte birinde tespit edilebilir. Burada 25 yaşında acil servise baş ağrısı, bilinç bulanıklığı yüksek ateş şikayetleriyle başvuran bir hastada menenjit düşünülmüş, ancak daha sonraki takiplerinde ataksi sağ hemiparezi ve hemihipoestezi gelişmesi üzerine beyinsapı ve beyin parankimi tutulumu ile giden nörobeçet hastalığı tanısı konulması nedeniyle sunuma değer görüldü.

### OLGU

25 yaş erkek hasta, yaklaşık 4-5 gündür başlayan baş ağrısı, halsizlik, ateş yüksekliği, titreme ve bilinç bulanıklığı şikayetlerle acil servise başvurmuş. Yapılan muayenesinde 38,2°C ateş, 100/60 mmHg kan basıncı, lökosit 23 100/mm<sup>3</sup> (%77 nötrofil, %20 lenfosit ve %3

monosit) ve 10.5mg/lt CRP tespit edilince enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından menenjit ön tanısıyla interne edilmiş. LP yapılan hastanın BOS basıncı normal ölçülmüş, hücre sayısı 580/mm<sup>3</sup> (%80 lenfosit, %20 PNL), protein 60 mg/dl, glikoz 59 mg/dl olarak bulunmuş. BOS'ta bakteri görülmemiş. Hastaya seftriakson 2x2 başlanmış. Ertesi gün sağ tarafında güçsüzlük tespit edilen hastaya nöroloji konsültasyonu istendi. Hasta yakınlarından alınan anamnezde daha önce Behçet hastalığı tanısı konduğu tedavi başlandığı ancak hastanın iyileştiğini düşünerek kontrollere gitmediği öğrenildi. Hastanın yapılan nörolojik muayenesinde bilinç konfüze koopere oryante dizatrik IR ve KR bilateral pozitif ense sertliği yok sol NLS hafif silik sol üst ekstremitede 3-4/5 alt ekstremitede 4/5 kas gücü mevcut, DTR'ler normoaktif babinski bilateral fleksördü. Hastaya çekilen kontrastlı MR sonucunda pons sol yarısında ve sol paryetalde kontrast tutan etrafı ödemi görünüm tespit edildi. Nörobeçet hastalığı düşünülen hastaya 1g/gün pulse metilprednizolon tedavisi başlandı. On günlük tedavi sonrası tama yakın düzelmeye oral 32mg/gün prednol tedavisiyle taburcu edilen hasta romatoloji polikliniğine sevk edildi.

### TARTIŞMA

Behçet hastalığı immünolojik mekanizmalarla tetiklenen bir vaskülitir. Nörobeçet tanısı için, Behçet hastalığı tanısı konmuş olmalıdır. Ayrıca var olan nörolojik semptomların başka bilinen bir sistemik veya nörolojik hastalıkla açıklanamaması ve bunlara pozitif nörolojik muayene, nörobeçet ile uyumlu MR veya BOS incelemelerinden en az birinin eşlik etmesi gerekmektedir.

Nörolojik tutulum en sık beyin sapı, kortikospinal yol tutulumu, venöz sinüs trombozu veya aseptik menenjite bağlı artmış intrakraniyal basınç ve izole baş ağrısı gibi klinik tablolar şeklinde görülür. Dural venöz trombozu veya diğer nonparankimal lezyonları olan hastalarda prognoz daha iyi, aseptik meningoensefaliti veya beyin sapı tutulumu olanlarda ise kötü olduğu bildirilmektedir.

Sonuç olarak, Nörobeçet hastalığı daha önceden Behçet hastalığı öyküsü olsun veya olmasın, ensefalit veya akut bakteriyel menenjite benzer santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

P09

## ÜÇ FARKLI İÇERİKTEKİ NON-STREOİDAL ANTI-İNFLAMATUAR JELİN, YUMUŞAK DOKU TRAVMASI İLE BAŞVURAN HASTALARDA ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HÜSEYİN BALCIOĞLU<sup>1</sup>, FATMA TUFAN<sup>2</sup>

1. ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
2. MAHMUDIYE AİLE SAĞLIĞI MERKEZİ, ESKİŞEHİR

### Amaç

Çalışmamızda; birinci basamak aile hekimliği polikliniğine yumuşak doku travması nedeniyle başvuran ve yumuşak doku travması tanısı alan hastalara uygulanan farklı konsantrasyon ve içerikteki lokal analjezik jellerin tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

### Gereç ve Yöntem

Aile hekimliği polikliniğine ağrı şikayeti ile başvuran ve daha öncesinde tedavi almamış yumuşak doku travmalı, 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi ve hastalar üç gruba ayrıldı. Her grup yaklaşık 50 kişiden oluşacak şekilde tasarlandı. Hastalara başvuru anında, 3. ve 5. günlerde "visual analogue scale" uygulandı ve ağrı değişimleri kaydedildi. Hastalara jel dışında ihtiyaç duyduklarında parasetamol 500 mg tablet reçete edildi. A grubuna diklofenak %1 içeren lokal analjezik jel, B grubuna diklofenak %5 içeren lokal analjezik jel, C grubuna ise ibuprofen içeren lokal analjezik jel verildi ve "visual analogue scale" ile ağrıyı azaltma etkinlikleri, yan etki varlığı ve parasetamol tablet gerekliliği 3. gün ve 5. günlerde sorgulandı. Hastalar polikliniğe ilk başvurdukları gün, hasta ve mevcut ağrısı ile ilgili muayene eden hekim başvuru anketini doldurdu. Ardından hastaya; üzeri A, B, C harfleri yazılmış farklı konsantrasyonlardaki lokal analjezik tedavilerden biri rastgele başlandı. Tedavinin 3. ve 5. günü hastalar kontrole çağırılarak ağrının durumu ile ilgili anket dolduruldu. Anketler toplanarak

üç ayrı grubun anket sonuçları değerlendirildi. Yumuşak doku travması tanısı konularak farklı konsantrasyonlarda lokal analjezik içeren ilaç tedavisi uygulanan hastalarda, tedavinin sonunda ilaçların etkinliği karşılaştırıldı.

### Bulgular

Çalışmaya 163 kişi alındı. Diklofenak %5 jel grubunda 50 kişi, diklofenak %1 jel grubunda 56 kişi ve ibuprofen jel grubunda 57 kişi vardı. Gruplarda sosyodemografik özellikler ile ağrının başlangıç süresi ve yeri arasında fark yoktu. Başvuru anındaki ağrı muayeneleri benzerdi. Grupların; 3. ve 5. günlerde ek oral ağrı kesici ihtiyaçları benzer bulundu. Başvuru anında; ağrı skorları, gruplar arasında önemli düzeyde farklı idi. Diklofenak %1 ile diklofenak %5 jel grupları arasında ağrı skoru bakımından ve ibuprofen ile diklofenak %5 jel grubu arasında önemli düzeyde fark vardı. Jellerin içeriklerine göre etkinlikleri; ANOVA analizi ile incelendiğinde ağrı skala puanlarını en etkin düşüren diklofenak %5 jel olarak bulundu. Diklofenak %5 jel; 0. ve 3. gün VAS skorlarını ortalama 2.8 puan düşürürken, 0. ve 5. gün 3.1 puan düşürdüğü görüldü. Diklofenak %1 jel, diklofenak %5 jel kadar etkin değildi. 0. ve 3. günde; 1.6 puan düşürürken, 0. ve 5. günde; 2.1 puan düşürdüğü görüldü. İbuprofenin ise ağrı düşürmesinde etkinliği; diklofenak%1 ve diklofenak %5 jel kadar etkili değildi. 0. ve 3. gün 1.6 puan, 0.ve 5. gün 1.9 puan düşürdü. Etkinlik sıralamasına göre en etkin olarak diklofenak %5 jel bulunurken diğerleri sırasıyla diklofenak %1 jel ve ibuprofen jel idi. Grupların hiçbirinde sistemik ve lokal yan etki görülmedi. Bu yüzden gruplar yan etki profilleri bakımından benzer bulundu.

### Sonuç

Diklofenak %5 içeren jel, çalışmadaki diğer jellere göre daha etkin olarak değerlendirilmiştir ve diğer analjezik jeller gibi yan etki görülmemesi ile de yan etki profili benzer bulunmuştur.

# DİZİN

## A

AKBAL, ERDEM	108
ARISOY, ÖZDEN	83
ARUK, TUFAN	122
AŞIK, MEHMET	110

## B

BAKLACI, KORHAN	115
BAL, CEYLAN	116, 120
BALCIOĞLU, HÜSEYİN	123
BİNNETOĞLU, EMİNE	108, 110
BOZKIRLI, EMRE	9
BURNİK, CENGİZ	84
BÜYÜKŞEKERCİ, MURAT	116, 120
BÜYÜKÜNALDI, PINAR	121

## C

CEMGİL ARIKAN, DENİZ	90
CENGİZ, MAHİR	75

## Ç

ÇALIK BAŞARAN, NURSEL	57, 73
-----------------------	--------

## D

DEMİRCİ, BUKET	107
DOĞAN, BURCU	98
DÖVENTAŞ, ALPER	21
DURMUŞ, BUĞRA	116, 120
DURMUŞ, ELİF TUTKU	116, 120

## E

EKMEKCİ, HAKAN	66
ERBAĞ, GÖKHAN	108, 110
ERBAYRAKTAR, ZÜBEYDE	107
EROĞLU, MUSTAFA	110
ERTÖRER, M. EDA	13
EVLİCE, AHMET	107

## G

GENÇ, FATMA	96
GÖKKURT, DİDEM	24
GÖKŞENOĞLU, GÖKŞEN	115
GÜRER, GÜLCAN	107

## H

HAZAR, FATİH	107
--------------	-----

## K

KİLCİLER, METE	60
KİLİMCİ, FİGEN SEVİL	107
KOCABAŞ, UĞUR	47
KUTLUER, İBRAHİM	23

## L

LEVENT TÜRKOĞLU, PEYMAN	121
-------------------------	-----

## M

MUNGAN, ZEYNEL	52
MUŞTU, MURAT	88

## Ö

ÖNEŞ, KADRIYE	115
ÖZİŞİK, LALE	38
ÖZTÜRK, ÜMMÜHAN MELTEM	117

## S

SEVİMLİ BURNİK, FERDA	99
-----------------------	----

## Ş

ŞAHİN, NİLAY	28
ŞEN, HACER	108, 110

## T

TAŞÇI BOZBAŞ, GÜLNUR	107
TAYMAZ, TOLGA	119, 121
TEKİN, SATI ZEYNEP	110
TERZİBAŞIOĞLU, AYNUR METİN	25
TUFAN, FATMA	123
TURKÖN, HAKAN	110

## U

ULUBAŞOĞLU, HASAN	93
ULUBAŞOĞLU, PINAR	49
ULUSU, NURAY	107
UYAR HAZAR, HALE	107

## Y

YAVUZER, HAKAN	16
YAVUZER, SERAP	32
YILDIRIM, MUSTAFA AZİZ	115
YILDIZ, MEHMET SERDAR	19



## **KONGRE SEKRETERYASI**



**Prof. Dr. Mustafa Cankurtaran**

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Geriatri Bilim Dalı**

**Tel : +90 312 305 15 38**

**mcankurt@hacettepe.edu.tr**

**www.ilacvetedavidernegi.org**

## **ORGANİZASYON SEKRETERYASI**



**DMR Kongre**

**Organizasyon Hizmetleri Turizm A.Ş.**

Hollanda Cad. 696. Sok. No: 22 / 9 - 10

Yıldız - Çankaya / ANKARA

**Tel : +90 532 111 9 367 (DMR)**

**Fax : +90.312 442 04 10**

**neriman.kose@dmrturizm.com.tr**

**www.dmrturizm.com.tr**