



3. İlaç ve Tedavi Kongresi 2017

24 – 28 Mayıs 2017

Ela Quality Resort, Antalya



ELEKTRONİK KİTAP

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL PROGRAM	5
KONUŞMA METİNLERİ	17
POLİFARMASIYE GENEL YAKLAŞIM MUSTAFA KEMAL KILIÇ	19
YAŞLILARDA UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMI: BEERS KRİTERLERİ MUHAMMET CEMAL KIZILARSLANOĞLU	24
PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIMI DOĞRULAR-YANLIŞLAR İSMAİL TAŞKIRAN	31
DPP4 VE SGLT NEYE GÖRE HANGİSİNİ EKLEYELİM? PINAR TOSUN TAŞAR	35
OSTEOPOROZ TEDAVİSİ ASLI TUFAN	42
NÖROPATİK AĞRIDA ALFALİPOİK ASİT VE VİTAMİNLER NİLAY ŞAHİN	45
RASAJİLİNİN ORTOSTATİK TÜMÖR ÜZERİNE ETKİSİ ANIL GÜRKAN	48
BİR OLGU SUNUMU İLE DİYABET TEDAVİSİNDE AKILCI İLAÇ KULLANIMI ÖZGE TİMUR	50
LİPİD TEDAVİSİNDE YENİ İLAÇLAR ALİ DENİZ	54
VİTAMİNLER: KİME, NE ZAMAN VE NE KADAR? NURSEL ÇALIK BAŞARAN	56
YAŞLI HASTALARDA ANTİDEPRESAN İLAÇ SEÇİMİ? NASIL SEÇELİM? ÇİÇEK HOCAOĞLU	59
BİR OLGU İLE DİYABETTE İNSÜLİN KULLANIMI MERT EŞME	60
BİR OLGU İLE SARKOPENİK HASTAYA YAKLAŞIM HACER DOĞAN	63
ENTERAL TÜPLE BESLENME: OLGULARLA ÜRÜN SEÇİMİ JÜLİDE ERGİL	67
İN VİTRO PARKİNSON HASTALIĞI MODELİNDE GLİKOJEN SENTAZ KİNAZ-3B İNHİBİTÖRÜNÜN NÖROPROTEKTİF ETKİSİ FULYA TUZCU GÜRKAN ¹ , ELVİN SEVGİLİ ² , TUĞÇE BİLGİÇ ¹ , TANER DAĞCI ¹ , GÜLİZ ARMAĞAN ²	75
NÖROPATİK AĞRIDA İLAÇ SEÇİMİ HARİKA ERTEM	81
BİR OLGU İLE AKILCI İNSÜLİN KULLANIMI YÜKSEL ASLI ÖZTÜRME	84
BİR OLGU İLE PARENTERAL OSTEOPOROZ TEDAVİLERİ HATİCE ÇALIŞKAN	87
BİR OLGU İLE DİSLİPİDEMİDE İLAÇ SEÇİMİ NAZAN DEMİR	92
BİR OLGU İLE KOAH HASTASINA KLİNİK YAKLAŞIM PELİN PINAR DENİZ	95
BİR OLGU İLE ANTİHİPERTANSİF TEDAVİ SEÇİMİ UYGUN MU? ELİF GÜVEN ÇETİN	96
FARKLI BİR OLGU, FARKLI BİR TANI; KİKUCHİ-FUJİMOTO HASTALIĞI SÜMEYRA YILDIRIM	100
BİR OLGU İLE ALZHEİMER TEDAVİSİNİN KOLİNERJİK KRİZ VE TEDAVİSİ-SÖZEL SUNU BAHAR ERBAŞ	102
NÖROLOJİK HASTALIĞI OLAN YAŞLILARDA PREOPERATİF DEĞERLENDİRME VE İLAÇ DÜZENLENMESİ VAŞFİYE BURCU DOĞAN	106
DPP-4 İNHİBİTÖRLERİNİN GÜVENİLİRLİKLERİ AYLİA M.YEŞİLOVA	107
BİR OLGU İLE VİTAMİN D VE B12 TARTIŞMALARI UMUT SAFER	109

İÇİNDEKİLER

KANSER HASTALARINDA DESTEK TEDAVİLER ERDİNÇ NAYIR	110
ÜRİNER İNKONTİNANS İLAÇLARI METE KİLCİLER	116
BİR OLGU İLE OSTEOPOROZDA İLAÇ SEÇİMİ VİLDAN BINAY SAFER	120
OLGULARLA AKILLI İLAÇ KULLANIM PANELLERİ ZÜMRÜT BAHAT	121
BİR OLGU İLE GLP ANALOG KULLANIMI ASLIHAN ÇALIM	124
DİYABET TEDAVİSİNDE DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-IV(DPP-IV) İNHİBİTÖRÜ SEÇİMİ MELİSA TOPRAK	126
BİR OLGU İLE ONKOLOJİ İLAÇLARINDA YAN ETKİLER VE GÜVENLİK EMRAH ERASLAN	130
PPI KULLANIMI VE GÜVENLİĞİ MAHİR CENGİZ	133
SÖZEL BİLDİRİLER	139
POSTER BİLDİRİLER	151
DİZİN	160

BİLİMSEL PROGRAM

24 Mayıs 2017, Çarşamba

A Salonu

11:00-12:30

Panel: Akılcı İlaç Kullanımı Paneli

Oturum Başkanları: Ergün Bozoğlu, Burcu Balam Yavuz
Polifarmasi Genel Bakış - Mustafa Kemal Kılıç
Stop ve Start Kriterleri - Özgür Kara
Beers Kriterleri - Muhammet Cemal Kızılarlıanoğlu

12:30-13:30

Öğle Yemeği

13:30-15:00

Sık Kullanılan İlaçlar Pratik Noktalar

Oturum Başkanları: Hüseyin Doruk, Berrin Karadağ
PPI Kullanımı Doğrular ve Yanlışlar - İsmail Taşkiran
Antibiyotik Seçimi - Zeynel Abidin Öztürk
Demans Tedavisinde İlaçlar - Ergün Bozoğlu

15:00-15:30

Kahve Molası

15:30-17:00

Kronik İlaçlarda Olgularla Akılcı İlaç Kullanımı

Oturum Başkanları: Sevnaz Şahin, Hakan Yavuzer
DPP4 ve SGLT Neye Göre Hangisini Ekleyelim?
Pınar Tosun Taşar
Antihipertansif İlaç Seçimi - Ümit Cintosun
Osteoporozda İlaç Seçimi - Aslı Tufan
KOAH'da İlaç Seçimi ve Yeni İlaçlar - Hakan Yavuzer

BİLİMSEL PROGRAM

25 Mayıs 2017, Perşembe

A Salonu

08:45-09:00	Açılış
09:00 -10:15	Nöropatik Ağrı Tedavisi Paneli Oturum Başkanları: Ayşen Akıncı Tan, Belgin Erhan Gabapentine, Pregabaline - Belgin Erhan Duloxetine - Ayşen Akıncı Tan Alfalipoikasit, Vitaminler - Nilay Şahin
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:15	Osteoporoz Paneli Oturum Başkanları: Alp Çetin, Nilay Şahin Parenteral Osteoporoz Tedavisi - İlker Taşçı Osteoporozda Oral Tedavilerde Ne Durumdayız? - Serap Yavuzer
11:15-11:30	Kahve Molası
11:30-12:30	Uydu Sempozyumu Diyabetik Nöropatide 30 Saniye Oturum Başkanı : İlhan Yetkin Konuşmacı: Mustafa Cankurtaran
12:30-13:30	Öğle Yemeği
13:30-14:30	Uydu Sempozyumu Moderatör: Burcu Balam Yavuz Multivitamin Kullanımı ve Sağlıklı Yaş Alma - Mustafa Cankurtaran
14:30-15:00	Kahve Molası
15:00-16:30	Romatoloji'de Sık Kullanılan İlaçlar Oturum Başkanları: Vedat Hamuryudan, İhsan Ertenli Ağrı Kesiciler - Ender Terzioğlu Steroidler - Sedat Kiraz Biyolojik Ajanlar - İhsan Ertenli
16:30-16:45	Kahve Molası
16:45-17:45	Olgularla Akılcı İlaç Panelleri Oturum Başkanları: Mahir Cengiz, Serap Yavuzer Uyku Apne Sendromu - Erdal Çöl Amnezi ile Prezente Olan Mesensefalotalamik Enfarkt Vakası Vasfiye Burcu Doğan Bir Olgu ile Antidepresan Kullanımı Arzu Hisarvant Rasajilinin Ortostatik Tremor Üzerine Etkisi - Anıl Gürkan Bir Olgu ile Diyabette İlaç Seçimi - Özge Timur
21:00	Bar Gecesi - Soluk Mavi Sinaps



Bayer

BİLİMSEL PROGRAM

25 Mayıs 2017, Perşembe

B Salonu

09:00 -10:15	Dislipidemi Tedavisi 2017 Oturum Başkanları: Merih Kutlu, Arif Yüksel Statinlerde Aslında Son Durum Ne? - Uğur Kocabaş Ezetimibe Kime Ne Zaman? - Dilek Ural Lipid Tedavisinde Yeni İlaçlar - Ali Deniz
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:15	Hipertansiyon Tedavisi 2017 Oturum Başkanları: Yunus Erdem, Lale Tokgözoğlu Hipertansiyonda Kombinasyon Tedavisi Olguları; Hangi RAS Neyle Kombine? - Mustafa Arıcı Betablockerler Hipertansiyon Tedavisinde Nerede? Enver Atalar
12:30-13:30	Öğle Yemeği
15:00-16:30	Güncel Konular Güncel Öneriler Oturum Başkanları: Serhat Ünal, Alper Döventaş Multivitamin/ Element Kimlere Önerelim? Nursel Çalık Başaran Erişkin Aşılama - Lale Özışık İmmün Destekleyiciler, Omega3 - Mehmet İlkin Naharcı
16:30-16:45	Kahve Molası
16:45-17:45	Olgularla Nörolojide Sık Kullanılan İlaçlar Oturum Başkanları: Banu Özen Barut, Şemsettin Okuyucu Bir Parkinson Olgusu - Esra Okuyucu Bir Başka Epilepsi Olgusu - Banu Özen Barut Bir Olgu ile Nöropatik Ağrıda İlaç Seçimi - Kübra Batum Bir Olgu ile Nörolojide Girişimsel Tedavi - Anıl Tanburoğlu Bir Olgu ile Epilepside İlaç Yan Etkileri - Kasım Mulhan

BİLİMSEL PROGRAM

25 Mayıs 2017, Perşembe

C Salonu

09:00 -10:15	Panel: Psikiyatri İlaçları 2017 Oturum Başkanları: Semra Kaymak, Eylem Şahin Cankurtaran İnsomnia İlaçları - Sertaç Ak Antipsikotikler - Eylem Şahin Cankurtaran Yaşlı Hastalarda Antidepresan İlaç Seçimi? Nasıl Seçelim? Çiçek Hoccoğlu
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:15	Olgularla Akılcı İlaç Kullanımı Panelleri Oturum Başkanları: Nalan Metin Aksu, Sonay Özdemir Bir Olgu ile Diyabette İnsülin Kullanımı - Mert Eşme Bir Olgu ile Enteral Parenteral Beslenme Komplikasyonları Cemal Aytaç Ak Bir Olgu ile Yaşlıda Ağrı Kesici Seçimi - Süheyla Kaya Sigara Bırakma İlaçlarına Bir Olgu ile Bakış - Sonay Özdemir
12:30-13:30	Öğle Yemeği
15:00-16:30	Gastroenterolojide Yenilikler Oturum Başkanları: Mesut Akarsu, Sevnaz Şahin Kronik Hepatit C Tedavisinde Yenilikler - Mesut Akarsu Kronik Hepatit B Tedavisinde Güncel Yaklaşım Müjde Soytürk Kronik Pankreatit Medikal Tedavisinde Son Gelişmeler Nevin Oruç

BİLİMSEL PROGRAM

26 Mayıs 2017, Cuma

A Salonu

09:00-10:15	Diyabet Paneli- I: Diyabette Sık Kullanılan OAD'ler Oturum Başkanları: İlhan Yetkin, Temel Yılmaz Metformin, Pioglitazone - Pelin Tütüncüoğlu Sülfonilüre ve Glinidlerde Güncel Durum - Ayşegül Atmaca DPP4 İnhibitörleri Genel Bakış - İlhan Tarkun
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:15	Diyabet Paneli-II: Daha Yeniler ve Yenilikler Oturum Başkanları: Kerim Güler, Reşat Dabak Olgularla SGLT İnhibitörleri - Derun Ertuğrul Olgularla GLP Analogları - Engin Güney
11:15-11:30	Kahve Molası
11:30-12:30	Uydu Sempozyumu Değişim Başladı! Olgular ile Tip 2 Diyabet Tedavisinde SGLT2 İnhibisyonu ve Çok Boyutlu Etkileri Oturum Başkanı: Yüksel Altuntaş Konuşmacılar: Mustafa Arıcı, Tefik Demir
12:30-13:30	Öğle Yemeği
13:30-14:30	Olgularla Akılcı İlaç Kullanımı Panelleri Oturum Başkanları: Abdullah İlhan, Nilay Şahin NASH'de (Non-Alkolik SteatoHepatit) Antioksidanlardan Zengin Diyet Tedavisi - Ayşenur Karagöl Bir Olgu ile ASM'de Akılcı İlaç Kullanımı - Mesut Ölmez Bir Olgu ile Oral Demir Preparatları ve PE Demir Tedavisi (Demir Karboksimaltoz) - Kadir Karışmaz Bir Olgu ile Obsrükatif Uyku Apnesi Sendromlu Böbrek Nakilli Hastada SPAP ve Antihipertansif İlaç Kullanımının Ortak Etkisi Alparlan Altunoğlu Bir Olgu ile Sarkopeni'de Tedavi - Hacer Doğan
14:30-15:00	Kahve Molası
15:00-16:30	Diyabet Paneli-III: DPPT Dosyası; Hangisi, Kime, Farklar, Riskler? Oturum Başkanları: Yüksel Altuntaş, Kubilay Karşıdağ Etkinlik - Kubilay Ukiç Kardiyak Güvenlik - İbrahim Şahin Yan Etkiler, Renal Farklar, Yaşa Göre Kullanımı Özgür Demir
16:30-16:45	Kahve Molası
16:45-17:45	Sözlü Bildiriler Oturum Başkanları: Alper Döventaş, Cafer Balcı
21:00	Sosyal Program - Aşk Delilik midir? - Eylem Şahin Cankurtaran

AstraZeneca 

BİLİMSEL PROGRAM

26 Mayıs 2017, Cuma

B Salonu

09:00-10:15	Demans Tedavisi 2017 Oturum Başkanları: Demet Özbabalık, Şükrü Torun Yüksek Doz Tedavi Neden Önemli ? - Yaprak Seçil Erken / Geç / Fiks Kombinasyon - Mustafa Bakar Alzheimer'da Yeni Ümitler - Özge Yılmaz Küspeci
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:15	Parkinson İlaçları Oturum Başkanları: Okan Doğu, Hakan Gürvit Parkinson Hastasında İlaç Seçimi - Cenk Akbostancı Olgularla Parkinson'da Tedavi - Başar Bilgiç
12:30-13:30	Öğle Yemeği
13:30-14:30	Olgularla Farklı Bakım Yerlerinde Malnutrisyon Tedavisi ve Yara Tedavisi Oturum Başkanları: Orhan Koç, Hüseyin Doruk Olgularla Bakımevinde Malnutrisyon ve Yara Tedavisi - Nil Tekin Olgularla Evde Bakımda Malnutrisyon ve Yara Tedavisi Pemra Cöbek Ünalın Olgularla Palyatif Bakımda Malnutrisyon ve Yara Tedavisi Volkan Atmış
14:30-15:00	Kahve Molası
15:00-16:30	Multipl Skleroz 2017 Paneli Oturum Başkanları: Yeşim Beckmann, Yusuf Tamam MS İlaçları Pratik Bakış - Yeşim Beckmann MS Olgularım - Mesrur Köseoğlu MS Olgularım - Banu Tamam

BİLİMSEL PROGRAM

26 Mayıs 2017, Cuma

C Salonu

09:00-10:15	Olgularla Malnutrisyon Tedavisi Oturum Başkanları: Mutlu Doğanay, Barış Bayraktar Yoğun Bakımda - Çetin Kaymak Hastane Malnutrisyon Olguları ve ONCA Projesi Mutlu Doğanay Tüple Enteral Beslenme Olguları, Ürün Kararı ve Tercihi Jülide Ergil Ev Hastasında Malnutrisyon ve Sarkopeni Tedavisi Bülent Saka
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:15	2 Konu - 2 Çözüm Oturum Başkanları: Gökhan Erkol, Hande Peynirci Stroke Hastasında Malnutrisyon Tedavisi - Cihat Uzunköprü Disfaji ve Malnutrisyonda Tedaviye Etkisi - Numan Demir
12:30-13:30	Öğle Yemeği
13:30-14:30	Panel: Farklı Klinik Durumlarda İlaç Kullanımı Oturum Başkanları: Soner Duman, Sevnaz Şahin Anemi Tedavisi - Soner Duman IBS Konstipasyon - Taylan Kav Yaşlı Hastada Akılcı İlaç Kullanımı - Mehmet Küçük Akılcı İlaç Kullanımı - Ender Hür
14:30-15:00	Kahve Molası
15:00-16:30	Olgularla Akılcı İlaç Kullanımı Panelleri Oturum Başkanları: Uzman Uz, Yavuz Altunkaynak Akut Edimsel İnflmatuar Nöropatiler - Didem Öz Bir Olgu ile Demans'da İlaç Tedavisi Rabia Gökçen Gözübatık Çelik Invitro Parkinson Hastalığı Modelinde Glikojen Sentaz Kinaz 3 Beta İnhibitörünün Nöroprotektif Etkisi - Fulya Tuzcu Gürkan Bir Olgu ile Onkolojide Kemoterapi Yan Etkileri - Ece Harman Bir Olgu ile Nöropatik Ağrıda İlaç Seçimi - Harika Ertem

BİLİMSEL PROGRAM

26 Mayıs 2017, Cuma

D Salonu

09:00-10:15

Olgularla Akılcı İlaç Kullanımı

Oturum Başkanları: İbrahim Kutluer, Sonay Özdemir

Bir Olgu ile Akılcı İnsülin Kullanımı - Aslı Öztürkmen

Bir Olgu ile DPP4 İnhibitör Seçimi - Serdar Yıldız

Bir Olgu ile Antiviral Seçimi - Ayşe İnci

Bir Parkinson Olgusunda İlaç Seçimi - Serdar Aykaç

Bir Olgu ile JMML RAS - Ömer Doğru

Bir Olgu ile Parenteral Osteoporoz İlaçları - Hatice Çalışkan

10:15-10:30

Kahve Molası

10:30-11:15

Olgularla Akılcı İlaç Kullanımı Panelleri

Oturum Başkanları: Lale Özışık, Filiz Kutluer

Bir Olgu ile Dislipidemi de İlaç Seçimi - Nazan Demir

Olgularla İlaç Erupsiyonu - Sinan Özçelik

Bir Olgu ile KOAH Hastasına Klinik Yaklaşım - Pelin Pınar Deniz

Bir Olgu ile Nörolojik Hastalığı Olanlarda Preoperatif Değerlendirme ve

İlaçların Düzenlenmesi - Vasfiye Burcu Doğan

Trafik ve Yaşlılık - Tolga Taymaz

12:30-13:30

Öğle Yemeği

13:30-14:30

Olgularla Akılcı İlaç Kullanım Panelleri

Oturum Başkanı: Uğur Selek

Bir Olgu ile Antihipertansif İlaç Seçimi Uygun mu? - Elif Güven Çetin

Farklı Bir Olgu Farklı Bir Tanı Fikuchi-Fujimoto - Sümeyra Yıldırım

Bir Olgu ile Nörolojide İlaç Seçimi - Didem Gökkurt

Bir Olgu ile Alzheimer Tedavisinin Kolonerjik Kriz ve Tedavisi

Bahar Erbaş

Bir Olgu ile DPP4 Seçimi - Hande Peynirci

Bir Olgu ile Diabete Bağlı Görme Kayıplarında Yeni Tedaviler

Sinan Emre

14:30-15:00

Kahve Molası

15:00-16:30

Olgularla Akılcı İlaç Kullanımı Panelleri

Oturum Başkanları: Lezzan Keskin, Pınar Karakaya, Alper Alp

Bir Olgu ile DPPT İnhibitörlerinde Güvenlik - Aylia Yeşilova

Geriatric Hastalarda Ağız Bakımı - Bilkay Emre

Bir Olgu ile Demansta İlaç Tercihi - Yonca Topal

Nöropatik Ağrıda İlaç Seçimi - Ali Akar

Bir Olgu ile Vitamin D ve B12 Tartışmaları - Umut Safer

İlaç Hatırlatıcı Mobil Uygulamalar - Taner Onay

Bir Olgu ile Parkinson da İlaç Tercihi - Hülya Yıldız Bayar

Bir Olgu ile Yeni Antidepresanlar - Basri Doğu

BİLİMSEL PROGRAM

27 Mayıs 2017, Cumartesi

A Salonu

09:00 -10:15	Panel: Tüm Yönleriyle Pnömoni Oturum Başkanları: Sevnaz Şahin, Berna Kömürcüoğlu Ülkemizdeki Pneumokok Direnci Tedavi Yaklaşımımızı Değiştiriyor mu? - Tansu Yamazhan İleri Yaştaki Hastalarda Tedavi Farklı mı? - Berna Kömürcüoğlu Erişkin Aşılama Yenilikler - Sezai Taşbakan
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:15	Akılcı İlaç Kullanımı Paneli Oturum Başkanları: Bünyamin Yavuz, Alper Döventaş T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Temsilcisi - Ali Boray Başçı Akılcı İlaç Kullanımı - Burcu Balam Yavuz
11:15-11:30	Kahve Molası
11:30-12:30	Uydu Sempozyumu Rivaroksaban: Antikoagülan Tedavide Kazandıran Denge Oturum Başkanı: Ali Oto Atrial Fibrilasyon ve Türkiye - Ali Oto Atrial Fibrilasyon'da YOAK Kullanımı ve Gerçek Dünya Datalarının Önemi - Bünyamin Yavuz
12:30-13:30	Öğle Yemeği
13:30-14:45	Onkoloji Paneli Oturum Başkanları: Ebru Çılbır, Saadettin Kılıçkap Kanserden Nasıl Korunuruz 2017 - Saadettin Kılıçkap Onkolog Olmayanlar için Kanser İlaçları - Mehmet Ali Şendur Kanser Hastasında Destek Tedaviler - Erdinç Nayır Kanserde Hedefe Yönelik Tedaviler - Ebru Çılbır
14:45-15:00	Kahve Molası
15:00-16:30	Güncel Tedaviler Oturum Başkanları: Mehmet Cindoruk, Mehmet Hilmi Doğu Kabızlık Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar Yeni Ürünler (Makrogol Benzeri Ürünler) Ne Değiştirdi? - Osman Ersoy İnkontinans İlaçları - Mete Kilciler Acilde Dispepsi Tedavisi - Ömer Salt



Bayer

BİLİMSEL PROGRAM

27 Mayıs 2017, Cumartesi

B Salonu

09:00 -10:15	Diyabet Paneli- IV: Bazal İnsülinler Oturum Başkanları: Mustafa Araz, Teslime Ayaz Olgularla Güncel Pratikte Bazal İnsülinler - Reyhan Ersoy Biyobenzer İnsülinler Önemi ve Klinik Kullanım - Mustafa Araz İnsülin Degludec, U300 - Kemal Ağbaht
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:15	Diyabet Paneli- V: İnsülin Tedavisi Farklı Uygulamalar Oturum Başkanları: Hüseyin Demirci, Sema Basat Olgularla Bazal Bolus Uygulamalar, Premiks İnsülinler Murat Yılmaz Olgularla İnsülin Tedavisinde Ürün Seçimi Stratejiler Kubilay Ukinç
12:30-13:30	Öğle Yemeği
13:30-14:45	Diyabet Paneli- VI Diyabet Yönetimi Oturum Başkanları: Ekrem Orbay, Kemal Ağbaht Gebelikte Diyabet Tedavisi - Okcan Basat Diyabet İlaçları ile Kilo Vermek Mümkün mü? - Oya Topaloğlu İnsülin Direnci Ölçümü Tartışmalar - Habib Bilen Yaşlıda Diyabet Tedavisi - Meral Mert
14:45-15:00	Kahve Molası
15:00-16:30	Olgularla Akılcı İlaç Kullanımı Panelleri Oturum Başkanları: Tolga Koçum, Hakan Yavuzer Bir Olgu ile Epilepside İlaç Seçimi - Tolga Bayazıt Bir Olgu ile Osteoprozda İlaç Seçimi - Vildan Binay Safer Bir Olgu ile Vildagliptin Kullanımı - Semra Aytürk Bir Olgu ile Diş Hekimliğinde İlaç Kullanımı - Gülşen Keskin Atrial Fibrilasyon 'da İlaç Seçimi - Tolga Koçum Palyatif Radyoterapi - Zümrüt Bahat Bir Olgu ile Biyolojik Ajanlar - Şükran Erten Bir Olgu ile HT İlaç Seçimi - Özlem Yörük Yayar

BİLİMSEL PROGRAM

27 Mayıs 2017, Cumartesi

C Salonu

09:00 -10:15	Olgularla Akılcı İlaç Kullanımı Panelleri Oturum Başkanları: Nursel Çalık Başaran, Vasfiye Burcu Doğan Bir Olgu ile GLP Analog Kullanımı - Aslıhan Çalım Diyabet Tedavisinde DPP4 Seçimi - Melisa Toprak Bir Olgu ile Migrende Akut Tedavi - Onur Keskin Bir Olgu ile Polifarmasi - Mehmet Yürüyen Bir Olgu ile Onkoloji İlaçlarında Yan Etkiler ve Güvenlik Emrah Eraslan
10:15-10:30	Kahve Molası
10:30-11:15	KOAH'da Yeni İlaçlar Tedavi Yaklaşımını Nasıl Etkiliyor? Oturum Başkanları: Alper Döventaş, Adnan Levent Yaldıran Yeni İlaçlar LABA'lar LAMA'lar, COMBO'lar ve COMBİ'ler: Pratik de Ben Ne Yapıyorum? - Çağlar Çuhadaroğlu KOAH'da MONO'ları, COMBO ve COMBİ'leri Tedavime Nasıl Yerleştiriyorum? (Olgularla Tedavide Yeni Yaklaşımlar) Esra Uzaslan
12:30-13:30	Öğle Yemeği
13:30-14:45	Gastroenterolojide Popüler Konular Oturum Başkanları: Cem Kalaycı, Güldem Kilciler Probiyotikler - Tarkan Karakan PPI Kullanımı Doğrular Yanlışlar - Mahir Cengiz
14:45-15:00	Kahve Molası
15:00-16:30	Astım ve Alerji İlaçları Oturum Başkanları: Akın Kaya, Arif Yüksel Astım İlaçlarında Yenilikler Pratik Noktalar - Akın Kaya Alerjik Rinitte İlaç Tedavisi - Bülent Bozkurt Astım ve KOAH'da İlaç Uyumu ve Cihaz Kullanımı - Cafer Balcı



KONUŞMA METİNLERİ



POLİFARMASIYE GENEL YAKLAŞIM

MUSTAFA KEMAL KILIÇ

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Tanım

Polifarmasi Yunanca "Poly" (birden fazla) ve "Pharmac" (ilaç) kelimelerinden köken almaktadır¹. Tanımı konusunda fikir birliği yoktur. Bilimsel araştırmalarda sıklıkla beş veya daha fazla ilacın eş zamanlı ve uzun süreli kullanımı olarak tariflense de gereksiz olan tek ilacın sürekli olarak kullanımını da bu kapsamda gören yazarlar mevcuttur. Bir başka tarife göre ise en az toplam altı ilaç ve en az bir ilacın gereksiz kullanımı polifarmasi kabul edilebilir². İlaç sayısından bağımsız olarak "endike olduğundan fazla sayıda ilaç kullanmak" şeklinde de tanımlanmaktadır³. 2014 yılında Cochrane Kütüphanesi tarafından gerçekleştirilen bir sistematik derlemede ise polifarmasi ≥ 4 ilaç kullanımı ve birden fazla kronik sağlık sorunu varlığı olarak tanımlanmıştır⁴.

Epidemiyoloji

Beklenen yaşam sürelerinin dünya genelinde uzamasıyla toplumlarda yaşlı insanların oranı artmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2017 verilerine göre toplumumuzdaki yaşlıların oranı %8,3'e ulaşmıştır. Doğumdan itibaren kadınların 80,7 sene ve erkeklerin 75,3 sene yaşaması beklenmektedir⁵. Bu durum kronik hastalıklarıyla yaşayan insan sayısının ve dolayısıyla çoklu ilaç kullanımının artışına yol açmaktadır. Ülkemizde yapılan 60 yaş üstü evinde yaşayan erkeklerin incelendiği bir çalışmada polifarmasi kriteri ≥ 4 ilaç olarak belirlenmiş ve prevalans %55,3 olarak saptanmıştır⁶. Aynı araştırmacılar tarafından evinde yaşayan yaşlı kadınların durumu incelenmiş, polifarmasi kriteri olarak >4 ve >5 sürekli ilaç kullanımı kabul edildiğinde prevalans sırasıyla %63,2 ve %47,6 olarak saptanmıştır⁷. Ülkemizde bir huzurevinde yaşayan 60 yaş üstü erkeklerde ortanca yedi ilaç kullanıldığı tespit edilmiştir⁸. Toplumda yaşlı nüfus her ne kadar azınlıkta olsa da sağlık harcamalarının önemli bir kısmını yaşlılar teşkil etmektedir. 1992-2008 yılları arasında ABD'de yaşlılarda ortalama

yıllık sağlık harcaması en az beş kronik hastalığı olanlarda 24.658\$ iken kronik hastalığı olmayanlarda 5.520\$ olarak hesaplanmıştır^{9,10}. 2030 itibarıyla ABD'de yaşlı nüfusun tüm nüfusun %20'sini ve sağlık harcamalarının %50'sini teşkil etmesi beklenmektedir¹¹. Çoklu ilaç kullanımının doğrudan maliyeti dışında ilaç yan etkilerine bağlı hastaneye başvuru ve yatışlarda artış, düşme ve kırık gibi dolaylı maliyetleri de ortaya çıkarmaktadır.

Polifarmasi nedenleri

Reçetesiz ürünlerin (gıda takviyeleri, bitkisel ürünler) doğrudan tüketiciye tanıtıldığı reklam harcamalarında son yıllarda artış olduğu bilinmektedir¹². Bu reklamlar aracılığıyla bilgilenen hastalar doktorlarına bu ürünler hakkında daha fazla soru sormaktadırlar. Bu da polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımı riskini beraberinde getirmektedir². Ayrıca eğitim seviyesi düşüklüğü nedeniyle, hasta yakınlarının kendilerinde faydalı olan ilaçları diğer bireylere de uygulama isteklerine bağlı uygunsuz ilaç kullanımının örneklerine de sıkça rastlanmaktadır.

Kanıtı dayalı tıp kapsamında kılavuzlar oluşturulurken mevcut çalışmaların meta-analizlerinden yararlanılmaktadır. Yaşlılar çoğu zaman genel sağlık durumlarının elvermemesi ya da çoklu hastalıkları gibi karıştırıcı etkenlere sahip olup klinik araştırmalardan dışlanmaktadır. Genç deneklerden elde edilen sonuçların yaşlılara aynen uygulanması polifarmasiye ve uygunsuz ilaç kullanımına neden olabilmektedir. Yaşlı bireylerde hiçbir hastalık olmasa dahi fizyolojik olarak organ sistemlerindeki değişiklikler (renal klirenste azalma, karaciğerde faz 1 metabolizmasında azalma, yağda çözünen ilaçların dağılım hacminde ve etki süresinde artış, suda çözünen ilaçların konsantrasyonunda artış, barsaklardan emilimde azalma) nedeniyle polifarmasinin zararlı etkilerinin ortaya çıkma eşiği daha düşüktür.

KONUŞMA METİNLERİ

Çoklu hastalıkları nedeniyle her biri kendi hastalığı açısından bakan çok sayıda uzman hekimce takip edilen yaşlılarda çoklu reçeteleme nedeniyle polifarmasiye ve olumsuz sonuçlarına maruziyet görülebilmektedir. Benzer şekilde bakım şartlarının değiştiği, ilaç listesinin yenilendiği hastaneye yatış ve taburculuk dönemlerinde sağlık çalışanları arasındaki iletişimin yeterli olmaması da polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımına neden olabilmektedir¹³. Bu konuda yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre hastaneye yatış esnasında ortalama 4,9 ilaç kullanan bir hasta grubunun ortalama altı ilaçla taburcu edildiği bildirilmiştir¹⁴.

Rossi ve arkadaşlarının bulgularına göre sağlık durumlarının başka birisi tarafından belirlenemeyeceği inancında olan hastalarda polifarmasiye daha sık rastlanılmaktadır. Hekimin kararına daha çok itibar eden hastalar ise ilaçların kullanımı için yazılı talimatları daha fazla talep etmektedirler. Bu çalışmada hasta-hekim iletişiminin ortak karar verme açısından iyileştirilmesinin gereği vurgulanmaktadır¹⁵.

Reçeteleme kısır döngüsü nedeniyle gereğinden fazla ilaç kullanılabilir. İlaç yan etkilerine vakıf olunmaması nedeniyle ortaya çıkan yeni bir yakınmanın başka bir ilaçla tedavi edilmeye çalışılması uygunsuz ilaç kullanımına yol açmaktadır¹⁶. Bu nedenle ortaya çıkan her yeni yakınmanın aksi ispat edilene kadar bir ilacın yan etkisi olabileceği akılda tutularak ilaç listesi gözden geçirilmelidir¹⁷. Sıklıkla yaşlı hastalar ilaç yan etkilerini hastalıklarının ilerlemesi şeklinde bildirmekte ve hekimleri yanlış tarafa yönlendirmektedirler⁹.

Eskiden ölümcül olan hastalıkların tedavi edilebilir hale gelmesiyle yaşam süresi uzamakta ve eş zamanlı ilaç sayısı artmaktadır².

Polifarmasinin sonuçları

Polifarmasi sağlık harcamalarında hem hasta hem de devlet açısından artışa neden olarak maddi külfet getirmektedir. Bir çalışmanın sonuçlarına göre polifarmasi uygunsuz ilaç kullanımı riskini artırarak hastaneye başvuru ve yatışlarda artışa bağlı %30'luk ek maliyete neden olmaktadır¹⁸.

Eş zamanlı ilaç sayısının artışıyla beklenmedik ilaç reaksiyonlarının ve yan etkilerin ortaya çıkma ihtimali artmaktadır. Evinde yaşayan bir hasta grubunda yapılan çalışmada beş veya daha fazla ilaç alanlarda daha az ilaç alanlara kıyasla ilaç reaksiyonu ihtimalinin %88 arttığı

gözlemlenmiştir¹⁹. Benzer bir çalışma huzurevi hastalarında dokuz veya daha fazla ilaç kullananlarda daha az ilaç kullananlara göre ilaç reaksiyonu ihtimalinin iki kat sık olduğu bildirilmiştir²⁰. En sık sorun yaşanan ilaç grupları arasında antikoagülanlar, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, kardiyovasküler ilaçlar, diüretikler, antibiyotikler, anti-konvülzanlar, benzodiazepinler ve anti-diyabetikler yer almaktadır¹. İlaç sayısı artışıyla ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimi ihtimali artmaktadır. Eş zamanlı olarak 5-9 ilaç alan bireylerde ilaç-ilaç etkileşimi ihtimali %50 iken ≥ 20 ilaç kullanımıyla bu oran %100'e ulaşmaktadır²². Kırılgan yaşlılarda ilaç-hastalık etkileşimi prevalansı %15-40 aralığında bildirilmektedir²³.

İlaç sayısı artışı ve listenin karmaşık hale gelmesi hasta uyumunu olumsuz etkilemektedir. Eş zamanlı olarak dört veya fazla ilaç kullanımı halinde hasta uyumsuzluğu oranı %35 olarak bildirilmiştir. Alınmayan ilaçlar nedeniyle hastalıklar ilerleyerek hastaneye yatışa ve hatta mortaliteye sebep olabilmektedir²⁴.

Polifarmasinin yaşlılarda işlevselliği azalttığına dair çok sayıda yayın mevcuttur. Özellikle benzodiazepinler ve anti-kolinergik etkili ilaçların olumsuz etkileri defaaten gösterilmiştir. Anti-hipertansif ve anti-depresanların etkisi konusunda ise çelişen sonuçlar elde edilmiştir²⁵.

İlaç sayısı artışının doğrudan deliryuma zemin hazırladığı bilinmektedir²⁶. Prospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre ≤ 5 ilaç alan yaşlılarda 6-9 ilaç ve ≥ 10 ilaç alanlara kıyasla sırasıyla %22, %33 ve %54 oranında bilişsel işlev azalması olduğu gösterilmiştir²⁷.

Polifarmasi düşme riskini artırmakta ve denge testlerini (tek ayak üstünde durma süresi gibi) bozmaktadır²⁸. Bakımevi hastalarında yapılan bir çalışmada son 1 ayda düşme ihtimalinin eklenen her bir ilaçla %7 arttığı görülmüştür²⁹. Bu nedenle düşme riski yüksek yaşlılarda yeni bir ilaç eklerken iki kez düşünmek gerekmektedir.

Eş zamanlı kullanılan ilaçların hem sayısı hem de niteliği yeni gelişen üriner inkontinans açısından risk teşkil etmektedir. Yetmiş yaş üstü kadınların dahil edildiği prospektif bir çalışmada alt üriner sistem yakınmalarında polifarmasiyle birlikte artış olduğu gösterilmiştir³⁰.

Polifarmasi hastaların beslenme durumu üzerine olumsuz etkilere sahiptir. On veya daha fazla ilaç alanların yarısında malnutrisyon geliştiği ya da malnutrisyon riski olduğu görülmüştür²⁷. Polifarmasiyle birlikte vitamin, mineral ve lif alımının azaldığı; kolesterol, glu-

KONUŞMA METİNLERİ

koz ve sodyum alımının arttığı gösterilmiştir³¹.

Polifarmasinin önlenmesine yönelik yaklaşımlar

Yukarıda da bahsedildiği gibi polifarmasinin olumsuz sonuçları nedeniyle hastalar üzerindeki ilaç yükünün hafifletilmesi öncelikli olarak hedeflenmelidir. Buna yönelik olarak farklı girişimlerde bulunulmuştur. Hizmet içi eğitim toplantıları katılımın yeterli olması ve klinik farmakologlar veya eğitilmiş eczacılar tarafından yönetilmesi halinde etkili olabilmektedir. Katılımcıların pasif olarak ders dinlediği kurslardan veya broşür dağıtımından ziyade aktif olarak bir uzman tarafından yüz yüze önerilerde bulunulmasının daha etkili olduğu görülmüştür. Ancak bu yöntemde süreklilik esastır. Geri bildirim alınması etkinliği artırmaktadır³². Bakımevindeki hastalara doğru ilaç uygulaması konusunu inceleyen 16 çalışmanın derlendiği bir makalede dört farklı yöntemin etkinliği kıyaslanmıştır. Personel eğitimi, multidisipliner ekip toplantıları, ilaç listelerinin eczacılar tarafından gözden geçirilmesi ve bilgisayar destekli klinik karar verme programları arasında en etkili yöntemin yüz yüze personel eğitimi olduğu sonucuna varılmıştır³³. Bilgisayar aracılı karar verme desteği sağlayan sistemlerin çeşitli sağlık kurumlarında hatalı ilaç yazılmasını azalttığı hususunda yeterli kanıt mevcuttur. Fakat bu sistemlerin mortalite, morbidite, maliyet, bilişsel ve işlevsel durum üzerine etkileri hakkında bilgilerimiz kısıtlıdır³⁴. İnsan faktörünün dışlanması ve sadece bilgisayarlara güvenilmesinin sakıncalı olduğunu bildiren yazarlar örneğin hastaya çok sayıda ancak birbiriyle etkileşmeyen ilacın eş zamanlı verilmesi halinde hastaların zarar göreceğinden endişe etmektedirler³⁵.

Polifarmasinin önlenmesine yönelik geliştirilen araçlar arasında en çok atıf alan Beers kriterleridir. İlk defa 1991'de huzurevinde kalan yaşlılarda uygunsuz ilaç kullanımını derecelendirmek üzere geliştirilmiş olan kriterler 1997, 2003, 2012 ve 2015'te güncellenmiştir. Temel olarak ilaçlar üç grupta listelenir. Yaşlılarda kullanılması mutlak kontrendike ilaçlar, belli hastalıklarda kullanılması kontrendike olan ilaçlar ve de risk olarak kullanılabilir ilaçlar olarak sınıflandırma yapılmıştır³⁴. Etkinliğine dair çalışmalar kısıtlıdır. Beers kriterlerine benzeyen, fakat kardiyovasküler, non-steroid anti-inflamatuar ve psikotrop ilaçları öne çıkaran IPET'in (Improved Prescribing in the Elderly Tool) beklenmedik ilaç reaksiyonlarını, mortaliteyi ya da sağlık kurumu başvurularını azalttığına dair kanıtlar sınırlıdır^{36,37}. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) ve START (Screening Tool

to Alert Doctors to the Right Treatment) gereksiz ilaçları kesmenin yanı sıra gereken ama yaşlı hastada başlanmasına cesaret edilemeyen ilaçların da göz önünde bulundurulduğu kapsamlı araçlardır^{38,39}. Beers kriterleriyle kıyaslandığı bir çalışmada STOPP kriterlerinin uygunsuz ilaçları tespit etmekte daha duyarlı olduğu gösterilmiştir⁴⁰. İkinci versiyonu geliştirilmiş ve kapsam genişletilmiştir⁴¹. Sıklıkla atıfta bulunulan bu araçlar haricinde ülkelere özgü PRISCUS (Almanya) ve PIEA (Avustralya) gibi araçlar da mevcuttur^{42,43}. SMART (Specific, Measurable, Acceptable, Realistic, well-Time-framed), ACOVE (Assessing Care of Vulnerable Elders), ARS (Anti-cholinergic Risk Scale), DBI (Drug Burden Index), FORTA (Fit for the Aged Criteria), CRIME (Criteria to Assess Appropriate Medication Use Among Elderly Complex Patients) etkinlikleri araştırılan diğer araçlardır⁴⁴⁻⁴⁹. İlaçların net bir şekilde risk gruplarına ayrıldığı araçlar haricinde algoritmik olarak ilaç kesmeye veya başlamaya yardımcı olan araçlar da geliştirilmiştir. POM (Prescribing Optimization Method), MAI (Medication Appropriateness Index), ARMOR (Assess, Review, Minimize, Optimize, Reassess), PATH (Palliative and Therapeutic Harmonization), The Garfinkel GPGP (Good Palliative Geriatric Practice) bunlara örnek gösterilebilir. Bu yöntemlerde ilaçların gerekliliği, güvenliği, maliyeti, kanıt düzeyi ve hastaların kırılabilirlik seviyesi gibi etkenler ardışık olarak değerlendirilerek her bir ilacın kullanımına karar verilmektedir³⁴.

Öneriler

Polifarmasinin neden olduğu sorunlar ve iyatrojenik kökenli oluşu düşünüldüğünde önlenmesinde birincil sorumluluk biz hekimlere aittir. İlaç yan etkilerine vakıf olunabilmesi için hizmet içi seminerler ile sağlık çalışanlarının iletişiminin artırılması önem arz etmektedir. Hastaların bizzat neden olduğu polifarmasi için kamu spotlarının yaygınlaştırılması etkili olabilir. Ayrıca reçetesiz olarak "gıda takviyesi" adı altında satılan ürünlere ulaşımın denetlenmesi gerekmektedir. Bunların ötesinde uygunsuz ilaç kullanımının önüne geçilmesi açısından hasta-hekim iletişiminin verimli ve interaktif olduğu muayene koşullarının sağlanması yöneticilerin sorumluluğundadır. Hekimlere yol göstermek üzere reçeteleme esnasında ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimleri yönünden uyarıcı bilgisayar programlarının yaygın olarak kullanıma girmesi faydalı olacaktır. Geriatri uzmanları haricindeki hekimlerin de kırılabilirlik kavramına aşina hale getirilmesi, kılavuz önerilerinin sorgulamasızın uygulanmasının önüne geçecektir.

KONUŞMA METİNLERİ

Referanslar

1. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert opinion on drug safety. 2014;13(1):57-65.
2. Riker GI, Setter SM. Polypharmacy in older adults at home: what it is and what to do about it—implications for home healthcare and hospice. Home Healthcare Now. 2012;30(8):474-485.
3. Lee RD. Polypharmacy: a case report and new protocol for management. The Journal of the American Board of Family Practice. 1998;11(2):140-144.
4. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. The Cochrane Library. 2014.
5. İstatistiklerle Yaşlılar, 2016. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni 16.03.2017.
6. Bahat G, Tufan F, Bahat Z, et al. Assessments of functional status, comorbidities, polypharmacy, nutritional status and sarcopenia in Turkish community-dwelling male elderly. The Aging Male. 2013;16(2):67-72.
7. Bahat G, Tufan F, Bahat Z, et al. Comorbidities, polypharmacy, functionality and nutritional status in Turkish community-dwelling female elderly. Aging clinical and experimental research. 2014;26(3):255-259.
8. Tufan A, Bahat G, Ozkaya H, et al. Low skeletal muscle mass index is associated with function and nutritional status in residents in a Turkish nursing home. The Aging Male. 2016;19(3):182-186.
9. Sloan J. Medicating elders in the evidence-free zone. Generations. 2011;35(4):56-61.
10. Upatising B, Wood DL, Kremers WK, et al. Cost comparison between home telemonitoring and usual care of older adults: a randomized trial (Tele-ERA). Telemedicine and e-Health. 2015;21(1):3-8.
11. Vincent GK, Velkoff VA. The next four decades: The older population in the United States: 2010 to 2050. US Department of Commerce, Economics and Statistics Administration, US Census Bureau; 2010.
12. Rosenthal MB, Berndt ER, Donohue JM, Frank RG, Epstein AM. Promotion of prescription drugs to consumers. New England Journal of Medicine. 2002;346(7):498-505.
13. Setter SM, Corbett CF, Neumiller JJ, Gates BJ, Sclar DA, Sonnett TE. Effectiveness of a pharmacist--nurse intervention on resolving medication discrepancies for patients transitioning from hospital to home health care. American Journal of Health-System Pharmacy. 2009;66(22).
14. Nobili A, Licata G, Salerno F, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. European journal of clinical pharmacology. 2011;67(5):507-519.
15. Rossi MI, Young A, Maher R, et al. Polypharmacy and health beliefs in older outpatients. The American journal of geriatric pharmacotherapy. 2007;5(4):317-323.
16. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. The Lancet. 1995;346(8966):32-36.
17. McLendon A, Shelton P. New Symptoms in Older Adults: Disease or Drug? Generations. 2011;35(4):25-30.
18. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. The American journal of geriatric pharmacotherapy. 2010;8(2):146-160.
19. Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11 year national analysis. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2010;19(9):901-910.
20. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. The American journal of geriatric pharmacotherapy. 2006;4(1):36-41.
21. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. Journal of the American Geriatrics Society. 2012;60(1):34-41.
22. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome p450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. Annals of Pharmacotherapy. 2013;47(3):324-332.
23. Lindblad CI, Artz MB, Pieper CF, et al. Potential Drug-Disease Interactions in Frail, Hospitalized Elderly Veterans. Annals of Pharmacotherapy. 2005;39(3):412-417.
24. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly. Drugs & aging. 2003;20(11):817-832.
25. Peron EP, Gray SL, Hanlon JT. Medication use and functional status decline in older adults: a narrative review. The American journal of geriatric pharmacotherapy. 2011;9(6):378-391.
26. Martin NJ, Stones MJ, Young JE, Bédard M. Development of delirium: a prospective cohort study in a

KONUŞMA METİNLERİ

- community hospital. *International Psychogeriatrics*. 2000;12(01):117-127.
27. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011;20(5):514-522.
 28. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al. Association of polypharmacy with fall risk among geriatric outpatients. *Geriatrics & gerontology international*. 2011;11(4):438-444.
 29. Damián J, Pastor-Barriuso R, Valderrama-Gama E, de Pedro-Cuesta J. Factors associated with falls among older adults living in institutions. *BMC geriatrics*. 2013;13(1):6.
 30. Nuotio M, Jylhä M, Luukkaala T, Tammela TL. Health problems associated with lower urinary tract symptoms in older women: A population-based survey. *Scandinavian journal of primary health care*. 2005;23(4):209-214.
 31. Heuberger RA, Caudell K. Polypharmacy and nutritional status in older adults. *Drugs & aging*. 2011;28(4):315-323.
 32. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *The Lancet*. 2007;370(9582):173-184.
 33. Loganathan M, Singh S, Franklin BD, Bottle A, Majeed A. Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review. *Age and ageing*. 2011;afq161.
 34. Garfinkel D, Ilhan B, Bahat G. Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy. *Therapeutic advances in drug safety*. 2015;6(6):212-233.
 35. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Archives of internal medicine*. 2010;170(18):1648-1654.
 36. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, Arcese ZA. Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *The Canadian journal of clinical pharmacology= Journal canadien de pharmacologie clinique*. 1999;7(2):103-107.
 37. O'mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age and ageing*. 2008;37(2):138-141.
 38. Barry P, Gallagher P, Ryan C, O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age and ageing*. 2007;36(6):632-638.
 39. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2008;46(2):72-83.
 40. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and ageing*. 2008;37(6):673-679.
 41. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age and ageing*. 2014;afu145.
 42. Holt S, Schmiel S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31-32):543-551.
 43. Basger BJ, Chen TF, Moles RJ. Inappropriate medication use and prescribing indicators in elderly Australians. *Drugs & aging*. 2008;25(9):777-793.
 44. Vogt-Ferrier N. Reviewing a complicated geriatric drug regimen. *European Geriatric Medicine*. 2010;1(3):198-202.
 45. Wenger NS, Shekelle PG, Davidoff F, Mulrow C. ACOVE quality indicators. *Annals of Internal Medicine*. 2001;135(8 pt 2):653-667.
 46. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Archives of internal medicine*. 2008;168(5):508-513.
 47. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Archives of internal medicine*. 2007;167(8):781-787.
 48. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(3):560-561.
 49. Onder G, Van Der Cammen TJ, Petrovic M, Somers A, Rajkumar C. Strategies to reduce the risk of iatrogenic illness in complex older adults. *Age and ageing*. 2013;42(3):284-291.

YAŞLILARDA UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMI: BEERS KRİTERLERİ

MUHAMMET CEMAL KIZILARSLANOĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, GERİATRİ BİLİM DALI

Giriş

Uygunsuз ilaç kullanımı yaşlı hastalar için önemli bir sendrom olarak değerlendirilmektedir. Gerek morbidite gerekse mortalite artışına neden olan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Polifarmasi ve uygunsuз ilaç kullanımının önüne geçebilmek için her geçen gün yeni yaklaşımlar öne sürülmektedir. Uygunsuз ilaç kullanımı ile mücadele için hazırlanmış bazı algoritmalar ve kriterler mevcuttur. En sık kullanılan kriterlerden birisi de Beers kriterleridir. Bu yazıda Beers kriterleri 1 ile ilgili bilgiler paylaşılacaktır.

Beers Kriterleri

Beers kriterlerinin yaşlı hastalarda özellikle konfüzyon, düşme ve mortalite artışının da içinde bulunduğu bazı kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğuna dair bilgiler mevcuttur 2. Dolayısıyla tespit edilen bu kriterler-

le mücadele kötü klinik sonuçları azaltmak adına çok önemlidir. Beers kriterleri ilk olarak 1991'de yayınlanmış, daha sonra 1997, 2003, 2012 yıllarında güncellenmiş ve en son güncelleme 2015 yılında yapılmıştır. Son güncelleme ile uygunsuз ilaç kullanımı noktasında eski kriterlere 2 önemli ekleme yapılmıştır:

1. Böbrek fonksiyonları açısından doz ayarlanması gereken ilaçlar
2. İlaç-ilaç etkileşimleri

Mevcut klinik çalışmalar ışığında yaşlı hastalarda potansiyel olarak uygunsuз ilaç kullanımına dair literatürdeki veriler kapsamlı olarak değerlendirildikten sonra tablolar halinde öneriler sunulmuştur. Bu tablolar özetlenerek aşağıda sunulmuştur.

Tablo 1. Yaşlı Hastalarda Potansiyel Uygunsuз İlaç Kullanımı için 2015 Amerikan Geriatri Derneği Beers Kriterleri

Organ Sistem, Terapötik Kategori, İlaçlar	Gerekçe	Öneri	Kanıt Kalitesi	Öneri Gücü
Antikolinergikler - Birinci jenerasyon antihistaminikler - Klemastin, - Dimenhidrinat, - Doksilamin ve Hidroksizin gibi	Yüksek derecede antikolinergiklerdir. Yaşla birlikte klerens azalır ve tolerans gelişir. Konfüzyon, ağız kuruluğu, konstipasyon görülebilir.	Kaçın	Orta	Güçlü
Antiparkinson ilaçlar - Benztropin (oral) - Triheksifenidil	Daha etkili ilaçlar mevcut	Kaçın	Orta	Güçlü
Antispazmodikler - Atropin - Belladonna alkaloidler - Skopolamin vs.	Yüksek antikolinergik etkiler, Etkinlikleri kesin değil	Kaçın	Orta	Güçlü
Antitrombotikler - Dipiridamol (oral kısa etkili)	Ortostatik hipotansiyon, Daha etkili alternatifler mevcut,	Kaçın	Orta	Güçlü
- Tiklopidin	Daha güvenli, ancak etkili alternatifler mevcut	Kaçın	Orta	Güçlü

KONUŞMA METİNLERİ

Anti-infektif ajanlar - Nitrofurantoin	Pulmoner ve hepatotoksisite, periferel nöropati, Daha güvenli alternatifler mevcut	Kreatinin klerensi <30ml/dk olanlarda, uzun süreli bakteriyel supresyon durumlarında Kaçın	Düşük	Güçlü
Kardiyovasküler				
Periferel alfa 1 blokörler - Doksazosin - Prazosin - Terazosin	Ortostatik hipotansiyon riski yüksek, alternatif ilaçlar mevcut	Antihipertansif olarak kullanımdan Kaçın	Orta	Güçlü
Santral alfa blokörler - Klonidine - Guanabenz - Guanfacine - Metildopa - Rezerpin	Santral sinir sistemi yan etki riski yüksek, bradikardi ve ortostatik hipotansiyon,	Kaçın	Düşük	Güçlü
- Disopramid	Negatif inotrop, güçlü antikolinergik,	Kaçın	Düşük	Güçlü
- Dronedaron	Kronik atriyal fibrilasyon (AF) ve dekompanze kalp yetmezliğinde kötü sonuçlara neden olabiliyor	Gereçede bahsedilen hastalarda Kaçın	Yüksek	Güçlü
- Digoksin	AF'de kullan ancak ilk tercih olarak diğer alternatifleri başlanmalı. Alternatif ilaçlar daha etkin. Mortalite artışı yapabiliyor	AF'de ilk tercihte Kaçın	AF: Orta	AF: Güçlü
	Kalp yetmezliğinde (KY) etkisi soru işareti, mortalite artışına neden olabilir, yüksek dozları daha etkin değil ve toksisite riskini artırabilir	KY'de ilk tercihte Kaçın	KY: Düşük	KY: Güçlü
	Renal klerens azalmışsa toksisite riski artar	>0,125 mg/gün dozdan Kaçın	>0,125 mg/gün doz: Orta	>0,125 mg/gün doz: Güçlü
- Nifedipin, hızlı salımlı	Hipotansiyon yapabilir, kalp krizini indükleyebilir	Kaçın	Yüksek	Güçlü
- Amiodaron	AF'de ritim kontrolü tedavisinde diğer alternatiflerine göre daha toksik. Kalp yetmezliği veya sol ventrikül hipertrofisi varsa ve AF'de ritim kontrolü yapılmak isteniyorsa ilk tercih olabilir	AF'de ilk tercih olarak Kaçın (Kalp yetmezliği veya sol ventrikül hipertrofisi yoksa)	Yüksek	Güçlü
Santral sinir sistemi				
Antidepresanlar - Amitriptilin - Paroksetin - İmipramin vs.	Yüksek antikolinergik etki, sedasyon, ortostatik hipotansiyon	Kaçın	Yüksek	Güçlü
Antipsikotikler (tipik veya atipik)	Demans hastalarında kognitif düşüş, mortalite ve strok gelişme riskini artırıyor, ilaç dışı yöntemler ile kontrol alınamayan durumlar gelişinceye kadar kullanılmalılar	Kaçın (şizofreni, bipolar bozukluk ve kemoterapi süresince anti-emetik olarak kullanım dışında)	Orta	Güçlü

KONUŞMA METİNLERİ

Barbitüratlar	Fiziksel bağımlılık riski yüksek, uyku verici etkisine tolerans gelişimi, düşük dozlarda bile doz aşımı riski yüksek	Kaçın	Yüksek	Güçlü
Benzodiazepinler - Kısa ve orta etkililer	Yaşlılarda bu ilaçlara duyarlılık yüksek, uzun etkililerin metabolizması azalıyor, kognitif bozukluk, deliryum, düşme, düşme, kırık ve araç ile trafik kazası riskinde artış mevcut	Kaçın	Yüksek	Güçlü
- Uzun etkililer	Nöbet tedavisinde, REM uyku bozukluğunda, alkol ve benzodiazepin çekilme semptomlarının tedavisinde, ciddi anksiyetede, preoperatif dönemlerde kullanılabilirler.			
- Meprobamat	Fiziksel bağımlılık riski yüksek, ciddi sedasyon	Kaçın	Yüksek	Güçlü
Non-benzodiazepin hipnotikler	Yaşlılarda benzodiazepinler gibi yan etkileri var, hastaneye başvuru ve acil servislere başvurularda artış, araç ile trafik kazası riskinde artış	Kaçın	Yüksek	Güçlü
Endokrin				
Androjenler	Potansiyel kardiyak problemler; prostat kanseri olanlarda kontraendike	Klinik semptomlarla birlikte giden hipogonadizm olmadıkça Kaçın	Orta	Zayıf
Östrojenler (progestinlerle veya yalnız)	Meme ve endometriyum kanseri riskinde artış, kardiyoprotektif etkileri ve kognitif koruyucu etkileri ile ilgili bilgiler az, vajinal östrojenler atrofik vajinitte güvenle kullanılabilir	Oral ve topikal patch uygulamalarından Kaçın (vajinal krem veya tabletler: düşük dozda dispareni tedavisi, düşük alt üriner sistem infeksiyonları ve diğer vajinal semptomlarda etkin)	Oral ve topikal patch: Yüksek vajinal krem veya tabletler: Orta	Oral ve topikal patch: Güçlü vajinal krem veya tabletler: Zayıf
Büyüme hormonu	Ödem, artralji, karpal tünel sendromu, jinekomasti, bozulmuş açlık glukozu	Kaçın, (Hipofizektomi yapılan hastalar dışında)	Yüksek	Güçlü
Megesterol	Trombotik olay riski ve ölüm riskinde artış	Kaçın	Orta	Güçlü
Sulfonilüreler				
- Klorpropamid	Klorpropamid uzun yarılanma ömrü nedeniyle hipoglisemi riski yüksek	Kaçın	Yüksek	Güçlü
- Glibürid	Ciddi hipoglisemi riski	Kaçın	Yüksek	Güçlü
Gastrointestinal				
Metoklopramid	Ekstrapiramidal yan etki	Kaçın (gastroparezi olmadıkça)	Orta	Güçlü

KONUŞMA METİNLERİ

Proton pompa inhibitörleri	<i>Clostridium difficile</i> infeksiyon riski, osteoporoz	Yüksek riskli hasta olmadıkça (oral steroid ve kronik NSAİİ almadıkça, eroziv özefajit gibi) Kaçın	Yüksek	Güçlü
Ağrı kesiciler				
Meperidin	Nörotoksisite	Kaçın Özellikle kronik böbrek hastalığında	Orta	Güçlü
Non-siklooksijenaz selektif non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar	Peptik ülser hastalığı ve gastrointestinal kanama riski	Kronik kullanımdan Kaçın	Orta	Güçlü
- İndometazin - Ketorolak	Peptik ülser hastalığı ve gastrointestinal kanama riski, santral sinir sistemi yan etkisi ve akut böbrek hasarı	Kaçın	Orta	Güçlü
Kas gevşeticiler	Antikolinergik etki, sedasyon, kırık riskinde artış	Kaçın	Orta	Güçlü
Dezmopressin	Hiponatremi riski yüksek	Noktüri ve nokturnal poliüri tedavisinde Kaçın	Orta	Güçlü

Tablo 2. İlaç-Hastalık ve İlaç-Sendrom Açısından Yaşlı Hastalarda Potansiyel Uygunsuz İlaç Kullanımı için 2015 Amerikan Geriatri Derneği Beers Kriterleri

Hastalık veya Sendrom	İlaçlar	Gerekçe	Öneri	Kanıt Kalitesi	Öneri Gücü
Kalp yetmezliği	NSAİİ ve COX-2 inhibitörleri, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri, tiazolidinedionlar, silostazol, dronedaron	Sıvı retansiyonu ve kalp yetmezliğinde alevlenme	Kaçın	NSAİİ: Orta Kalsiyum kanal blokörleri: Orta Tiazolidinedionlar: Yüksek Silostazol: Düşük Dronedaron: Yüksek	Güçlü
Senkop	ACEİ Periferik alfa-1 blokerler Tersiyer Trisiklik antidepresanlar Klorpromazin Thioridazin Olanzapin	Ortostatik hipotansiyon ve bradikardi riskinde artış	Kaçın	Alfa blokerler: Yüksek Diğerleri: Orta	ACEİ, TCA: Güçlü Alfa blokör ve antipsikotikler: Zayıf
Kronik Nöbet ve Epilepsi	Bupropion Chlorpromazine Clozapine Maprotiline Olanzapine Thioridazine Thiothixene Tramadol	Düşük nöbet eşiği	Kaçın	Düşük	Güçlü

KONUŞMA METİNLERİ

Deliryum	Anticholinergics Antipsychotics Benzodiazepines Chlorpromazine Corticosteroids H2-receptor antagonists Cimetidine Famotidine Nizatidine Ranitidine Meperidine Sedative hypnotics	Deliryumda olan veya deliryum riski yüksek hastalarda deliryumu indükleyebilir veya kötüleştirebilirler	Kaçın	Orta	Güçlü
Demans veya Kognitif Bozukluk	Anticholinergics Benzodiazepines H2-receptor antagonists Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics Eszopiclone Zolpidem Zaleplon Antipsychotics	Santral sinir sistemi yan etkileri nedeniyle kaçın	Kaçın	Orta	Güçlü
Düşme veya Kırık Öyküsü	Anticonvulsants Antipsychotics Benzodiazepines Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics Eszopiclone Zaleplon Zolpidem TCAs SSRIs Opioids	Ataksi, psikomotor fonksiyonlarda bozulma, senkop riskinde artış	Alternatif tedavi seçeneği olan durumlarda kaçın	Yüksek Opioidler için: Orta	Güçlü Opioidler için: Güçlü
İnsomnia	Oral decongestants Pseudoephedrine Phenylephrine Stimulants Amphetamine Armodafinil Methylphenidate Modafinil Theobromines Theophylline Caffeine	Santral sinir sistemi stimulan etki	Kaçın	Orta	Güçlü
Parkinson Hastalığı	Antipsychotics Antiemetics Metoclopramide Prochlorperazine Promethazine	Parkinsonizm semptomlarını kötüleştirebilirler	Kaçın	Orta	Güçlü
Peptik Ülser Hikayesi	Aspirin (>325 mg/gün) Non-COX-2 selective NSAİ ilaçlar	Ülseri alevlendirebilir veya yeni ülserlere neden olabilir	Kaçın	Orta	Güçlü

KONUŞMA METİNLERİ

Kronik böbrek hastalığı (kreatinin klerensi <30ml/dk)	NSAİ ilaçlar	Akut böbrek hasarı riskinde artış	Kaçın	Orta	Güçlü
Üriner inkontinans	Östrojen Peripheral alpha-1 blockers Doxazosin Prazosin Terazosin	İnkontinansı agrave edebilirler	Kadınlarda Kaçın	Östrojen: Yüksek Alfa blokör: Orta	Östrojen: Güçlü Alfa blokör: Güçlü
Alt üriner sistem semptomları, benign prostat hiperplazisi	Güçlü antikolinergikler	Üriner retansiyon yapabilirler	Erkeklerde Kaçın	Orta	Güçlü

Beers kriterlerinde aynı zamanda yaşlı hastalarda dikkatli kullanılması gereken ilaçlar da vurgulanmıştır. Kardiyak olayların primer olarak önlenmesi için aspirin kullanımının 80 yaş ve üzerinde yeterli kanıt olmaması nedeniyle dikkatli bir şekilde kullanılması önerilmiştir. Aynı şekilde prasugrel kullanımının yaşlı hastalarda kanama riskinde artışı beraberinde getirebilmesi nedeniyle özellikle 75 yaş ve üzeri hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılması tavsiye edilmektedir. Yine yaşlı hasta-

larda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu riskini artırabilecek ilaçların dikkatli bir şekilde kullanılmaları gerektiği vurgulanmaktadır ki bu ilaçlara örnek: antipsikotikler, diüretikler, SSRI, TCA gibi antidepresanlar, vinkristin, karbamazepin ve karboplatin gibi. Senkop öyküsü olan yaşlılarda vazodilatör kullanımının senkop epizodlarını alevlendirebilme riskleri nedeniyle dikkatli bir şekilde kullanılmaları tavsiye edilmektedir.

Tablo 3. İlaç-İlaç Etkileşim Riski Açısından Yaşlı Hastalarda Beers Kriterleri Önerileri

İlaç grubu	Etkileşme riski olan ilaçlar	Risk Gereçesi	Öneri	Kanıt Kalitesi	Öneri Gücü
ACEI	Amilorid veya triamteren	Hiperkalemi	Rutin kullanımdan Kaçın	Orta	Güçlü
Antikolinergik	Antikolinergik	Kognitif kötüleşme	Kaçın	Orta	Güçlü
Antidepresanlar	≥2 SSS aktive edici ilaçlar	Düşme riski	Toplam ≥3 SSS aktive edici ilaçtan Kaçın	Orta	Güçlü
Antipsikotikler	≥2 SSS aktive edici ilaçlar	Düşme riski	Toplam ≥3 SSS aktive edici ilaçtan Kaçın	Orta	Güçlü
Benzodiazepin veya non-benzodiazepin ilaçlar	≥2 SSS aktive edici ilaçlar	Düşme ve kırık riski	Toplam ≥3 SSS aktive edici ilaçtan Kaçın	Yüksek	Güçlü
Kortikosteroidler	NSAİ ilaçlar	Peptik ülser, GIS kanaması	Kaçın, mümkün değilse gastroproteksiyon ile beraber ver	Orta	Güçlü
Lityum	ACEI	Lityum toksisite riski	Kaçın	Orta	Güçlü
Lityum	Loop diüretikler	Lityum toksisite riski	Kaçın	Orta	Güçlü
Opioid analjezikler	≥2 SSS aktive edici ilaçlar	Düşme riski	Toplam ≥3 SSS aktive edici ilaçtan Kaçın	Yüksek	Güçlü
Periferik alfa blokörler	Loop diüretikler	Kadınlarda üriner inkontinans	Kadınlarda Kaçın	Orta	Güçlü
Teofilin	Simetidin	Teofilin toksisite riski	Kaçın	Orta	Güçlü
Varfarin	Amiodaron	Kanama riski	Kaçın	Orta	Güçlü
Varfarin	NSAİ ilaçlar	Kanama riski	Kaçın	Yüksek	Güçlü

*ACEI: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, GIS: Gastro intestinal sistem, SSS: Santral sinir sistemi, NSAİ: Non-steroid anti-inflamatuar

KONUŞMA METİNLERİ

Böbrek fonksiyonlarında yaşla birlikte azalma olması nedeniyle bazı ilaçların klerensinde değişiklikler yaşanmaktadır. Dolayısıyla serum ilaç düzeylerinde meydana gelen değişiklikler neticesinde bir takım potansiyel yan

etkiler görülebilmektedir. Bu nedenle 2015 Beers kriterlerinde kreatinin klerensine göre bir takım önerilerde bulunulmuştur. Bu öneriler tablo-4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Böbrek fonksiyonlarına göre ilaç dozu ayarlanması veya kesilmesi gereken ilaçlar

İlaç grubu	Kreatinin Klerensi, ml/dk	Gerekçe	Öneri	Kanıt Kalitesi	Öneri Gücü
Amilorid	<30	Potasyum yüksekliği, sodyum düşüklüğü	Kaçın	Orta	Güçlü
Apiksaban	<25	Kanama riski	Kaçın	Orta	Güçlü
Dabigatran	<30	Kanama riski	Kaçın	Orta	Güçlü
Edoksaban	30-50 <30 veya >95	Kanama riski	Doz azalt Kaçın	Orta	Güçlü
Enoksaparin	<30	Kanama riski	Doz azalt	Orta	Güçlü
Fondaparinux	<30	Kanama riski	Kaçın	Orta	Güçlü
Rivaroksaban	30-50 <30	Kanama riski	Doz azalt Kaçın	Orta	Güçlü
Spirolakton	<30	Potasyum yüksekliği	Kaçın	Orta	Güçlü
Triamteren	<30	Potasyum yüksekliği	Kaçın	Orta	Güçlü
Duloksetin	<30	Bulantı, ishal	Kaçın	Orta	Zayıf
Gabapentin	<60	SSS yan etkisi	Doz azalt	Orta	Güçlü
Levatisetam	≤80	SSS yan etkisi	Doz azalt	Orta	Güçlü
Pregabalin	<60	SSS yan etkisi	Doz azalt	Orta	Güçlü
Tramadol	<30	SSS yan etkisi	Doz azalt Uzun salınımlı formundan Kaçın	Orta	Güçlü
Simetidin	<50	Mental durum değişikliği	Doz azalt	Orta	Güçlü
Famotidin	<50	Mental durum değişikliği	Doz azalt	Orta	Güçlü
Nizatidin	<50	Mental durum değişikliği	Doz azalt	Orta	Güçlü
Ranitidin	<50	Mental durum değişikliği	Doz azalt	Orta	Güçlü
Kolşisin	<30	GIS, nöromusküler, kemik iliği toksitesi	Doz azalt	Orta	Güçlü
Probenesid	<30	Etkisi azalmakta	Kaçın	Orta	Güçlü

*GIS: gastrointestinal sistem, SSS: Santral sinir sistemi,

Sonuç olarak güncel çalışmalar ışığında revize edilen ve yaşlı hastalarda polifarmasi ile mücadelede önemli yeri olan bu kriterler ile ilgili yaşlı hasta gören hekimler tarafından farkındalığın artırılması ve günlük pratiğimize yansımaları olası ilaç-ilaç, ilaç hastalık etkileşimlerini ve yan etki ihtimallerini azaltmaya yarayacaktır.

Kaynaklar

1. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society 2015;63(11):2227-46.
2. Stockl KM, Le L, Zhang S, et al. Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. Am J Manag Care 2010;16(1):e1-10.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIMI DOĞRULAR-YANLIŞLAR

İSMAİL TAŞKIRAN

AYDIN DEVLET HASTANESİ , GASTROENTEROLOJİ KLİNİĞİ, AYDIN

Proton pompa inhibitörlerinin ilk temsilcisi omeprazolün 1988'de piyasaya çıkması ile gastroenterolojide yeni bir mucize yaşama damgasını vurdu. Asit-pepsin ile ilgili hastalıkların tedavisinde dev bir adım daha atıldı. Asit-pepsin ile ilişkili üst gastrointestinal sistem hastalıklarına yönelik cerrahi girişimler gündemden düşerek cerrahi kendine yeni alanlar yaratma çabasına girdi. Proton pompa inhibitörleri dünyada en çok kullanılan ilaçlar listesinde ilk üç arasındadır. Dünyaya sağlık örgütü tarafından hazırlanan güvenilir ilaçlar listesinde ön sırada yer alır¹.

Proton Pompa İnhibitörlerinin Kullanım Alanları

- Fonksiyonel Dispepsi
- Gastroözofageal reflü hastalığı
- Peptik ülser (Mide-duodenum)
- Nonsteroid antiinflamatuar ilaçların, aspirinin yan etkilerini önlemek ya da oluşan yan etkileri tedavi etmek için
- Helicobakter pylori eradikasyonu
- Eroziv gastroduodenitis
- Asit-pepsin ile ilişkili hastalıklara bağlı üst gastrointestinal sistem kanamalarının tedavisi
- Stres ülseri profilaksisi ve tedavisi
- Hemokromatoziste demir absorpsiyonunu azaltmak için
- Reflüde darlık ve Barret özefagusu, kanser gelişimini önlemek için¹

Proton Pompa İnhibitörleri Etki Mekanizması

Kullanmakta olduğumuz proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) benzimidazol türevleridir. Mide asidine dayanıksız olmaları nedeni ile ince barsakta açılacak şekilde hazırlanan formda üretilmektedirler. İnce barsaktan absorbe olan PPI'lerinin metabolizması karaciğerde gerçek-

leşir. İlk geçişte metabolize olmadan sistemik dolaşıma geçebilen PPI'leri paryetal hücrenin kanaliküler lümenine sekrete edilir ve orada konsantre olurlar. Oradaki asit ortamdan H⁺ iyonu alan PPI'lar sulfonamid formuna dönüşerek aktif hale gelirler. Aktif hale gelen PPI'lar H⁺/K⁺-ATPaz alt ünitelerindeki sistein moleküllerine bağlanarak pompayı inhibe ederler. Pompa inhibe edildiği için de asit sekresyonu bloke olur. PPI'lar H⁺/K⁺-ATPaz'ı irreversibl olarak inhibe ederler. Bu nedenle PPI'ların etkisi etkisi uzun sürer (24-48 saat). Asit salınımının uyarılması için yeni H⁺/K⁺-ATPaz'ın sentez edilmesi ya da inhibe edilmiş pompaların devreye girmesi gerekir. PPI'lar yalnız aktif olarak asit sekrete ettirmekte olan pompaları inhibe etmektedir. PPI'lar doz bağımlı olarak mide asit sekresyonunu bloke ederler. PPI'lar hem bazal hem de uyarılmış mide asit sekresyonunu bloke etmektedirler.

Mide asit sekresyonu oldukça kompleks bir işlemdir. Midede asit ve intrinsik faktör salgılayan paryetal hücrede en azından üç tip resptör vardır (histamin, gastrin, asetilkolin). Histamin, gastrin, asetilkolin ile uyarılmış asit sekresyonu H₂ reseptör antagonistleri veya antikolinergik ajanlar ile kısmen inhibe edilir. Proton pompa inhibitörleri ise tüm asit uyarıcılarının geliştirdiği asit salınımını bloke etmektedir. PPI'lar yemekle uyarılmış asit sekresyonunu ve uykuda salgılanan asit dahil tüm gün salgılanan asit sekresyonunu inhibe ederler.

Proton pompa inhibitörleri karaciğerde metabolize olurlar. Metabolitleri idrar ve feçesle atılırlar. PPI (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol) ağırlıklı olarak CYP450 enzim sistemi ile metabolize olurlar. Bu sistemde yoğun olarak CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından metabolize olurlar. Rabeprazol sodyumun metabolizması biraz farklılık göstermektedir. Rabeprazol ağırlıklı olarak non-enzimatik yolu kullanmaktadır².

Proton Pompa İnhibitörlerinin İlaç-İlaç Geçimsizliği

Benzer enzim sistemlerini kullanan diazepam, takrolimus, siklosporin, ve teofilin PPI'lar ile birlikte kullanıldığında bu sorun gündeme gelirse de rutin olarak doz ayarlamasına gerek yoktur. Fenitoin ve warfarin gibi tedavi doz aralığı dar olan ilaçlarla birlikte PPI kullanımı bu ilaçların plazma seviyelerinin artmasına yol açabilir.

Absorbsiyonu için mide asidine gereksinimi olan ilaçlar PPI'lar ile beraber kullanıldığında etkinlikleri azalabilir. HIV tedavisinde kullanılan 'Atazanavir' PPI ile birlikte kullanıldığında etkinliği azalır.

Pankreas enzimleri aside dayanıklı olmadıklarından, pankreas enzim preparatı kullananların birlikte PPI kullanımı önerilebilir.

PPI'lar lokal etkili olan Sukralfatin etkinliğini azaltmaktadır³.

Proton Pompa İnhibitörleri ve Aşırı Bakteri Çoğalması

Uzun yıllardır mide asit sekresyonunu bloke eden ilaç kullananlarda enterik enfeksiyonlara yatkınlık husule geldiği bildirilmektedir. Mide asitinin insanı bakteriyel enfeksiyonlardan korduduğu kabul görmüştür. Mide asitinin olmadığı veya inhibe edildiği durumlarda midede, orofarenks orjinli bakterilerin saptandığı ve sayıca arttığı görülür. Çünkü asit olmadığından bakteriler ölmemekte, bu nedenle sayıca fazlaştığı görülmektedir. Yani artış bakterilerin üreyip çoğalmasından kaynaklanmamaktadır. Bu nedenle gerçek aşırı çoğalma olarak ele alınması doğru değildir⁴.

Proton Pompa İnhibitörleri Kullanımı ve Enterik Enfeksiyonlar

Gastrointestinal kanalın mukozası histolojik yapısı nedeniyle güçlü bir bariyerdir. Mukoza bakterilerin bariyeri aşmasına engel olmak için çeşitli antimikrobiyal faktör de salgılamaktadır. Bu antimikrobiyal faktörler: laktoferrin, lizozim, sekretuar IgA gibi makromoleküller, proteinler ve asit, bazlar, safra tuzlarıdır. Diğer savunma sistemleri de normal gastrointestinal flora ve peristaltik aktivitedir.

PPI'lar mide asit sekresyonunu inhibe ederek olumsuz etki yaparlar. Çünkü mide asitinin (pH-2) aside duyarlı mikroorganizmaları öldürdüğü konusunda yayınlar vardır. PPI'lerinin pH'yı yükselterek, midenin boşalmasını geciktirerek, bakteriyel translokasyona zemin hazırlayarak, mide mukusunun viskozitesini azaltarak, normal florada değişikliklere yol açarak savunma sistemi üzerine olumsuz etki yaptıkları bildirilmektedir.

PPI kullananlarda en sık bildirilen yan etki diyaredir. Kısa süre kullanımlarda (4-6 hafta) %3.7-4.1 sıklığında diyare bildirilirken, uzun süre (12ay) kullanımlarda diyare görülme sıklığı 9.3-14'e kadar çıkmaktadır.

Uzun süre PPI kullanan yaşlılarda, karaciğer CYP2C19 enzim aktivitesi yetersiz olanlarda (Poor metabolizers), yüksek doz PPI kullananlarda etkin asit inhibisyonu sağlanacağından enterik enfeksiyon riskinin artacağı mutlaka gündemde tutulmalıdır⁵.

Proton Pompa İnhibitörleri ve Spontan Bakteriyel Peritonitis

PPI kullanımına bağlı gelişen intestinal flora bozukluğunun aşırı bakteri çoğalmasına, onun da intestinal permeabiliteyi bozup bakteriyel translokasyonu kolaylaştırarak SBP'nin gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir. Asitte protein miktarı yüksekse SBP'den koruyucu olabileceği de ortaya konmuştur. Dekompanze asitli siroz olgularında PPI'lar rastgele kullanılmamalıdır⁶.

Proton Pompa İnhibitörleri Kullananlarda Pnömoni Olma Riski

Toplum merkezli araştırmalar PPI kullanımının pnömoni olma riskini arttırmadığını ortaya koymuştur. Fakat özellikle kronik akciğer hastalığı olan yaşlı hastalarda, immunsupresif ilaç alanlarda, kortikosteroid kullananlarda, tekrarlayan akciğer hastalığı nedeni ile antibiyotik kullananlarda PPI'ları kullanırken dikkatli olmak gerekir⁷.

Yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilatöre bağlı hastalarda orofarengeal orjinli gram negatif bakterilere bağlı pnömoni gelişimi sık görülür. Orofarenks ve midenin gram negatif bakteriler ile kolonizasyonu gram negatif pnömoninin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Bu nedenle mekanik ventilatördeki olgulara stres ülseri ve gastrointestinal sistem kanama riskini azaltmak için PPI ve H2RA yerine sukralfat (süspansiyon-nazogastrik tüp yolu ile) verilmelidir⁸.

Proton Pompa İnhibitörlerinin Kemik Sağlığı Üzerine Etkisi

Kalsiyumun absorpsiyonu için midede asidik bir ortamın olması gerekir. İnsolubl kalsiyum tuzlarından iyonize kalsiyum açığa çıkmasını sağlar. Diyetdeki kalsiyum tuzları da solubl hale gelir. Kalsiyum absorpsiyonunun bozulması osteopeni ve osteoproza yol açarak fraktür riskini arttırabilecektir.

Konuyla ilgili çelişkili araştırma sonuçları olmakla birlikte uzun süre yüksek doz PPI alanlarda ve karaciğer CYP2C19

KONUŞMA METİNLERİ

enzimi yetersiz olanların yüksek doz PPI almalarının kalسيوم metabolizmasını etkileyeceği açıktır⁹.

Proton Pompa İnhibitörleri ve Demir Eksikliği

Diyet ile alınan demirin büyük çoğunluğu ferric (Fe+++) formdadır. Mideden sekrete edilen HCL ve askorbik asitin etkisi ile daha solubl olan ferrous (Fe++) forma indirgenir, sonrası duodenal enterositlerce absorbe edilir.

PPI almakta iken demir absorpsiyonu optimal değildir. Hemokromatozis olgularında PPI verilerek yıllık flebotomi ihtiyacı azaltılabilir. Demir eksikliği anemilerinde yapılan oral demir tedavisinde gerekiyorsa PPI kullanılabilir. Kullanılan demir preparatları mide asiti ve vitamin C den bağımsız absorbe olmaktadır.

PPI'lar dünyada en çok kullanılan ilaçlardan olmasına rağmen demir eksikliğine yol açtığını ortaya koyan ciddi bir çalışma yoktur. PPI'lar yüksek doz kullanılacak olursa ya da atrofik gastriti olan yaşlı olgularda uzun süre PPI kullanımında demir absorpsiyonunun azalması söz konusu olabilir⁶.

Proton Pompa İnhibitörleri ve B12 Vitamin Yetmezliği

B12 vitamini absorpsiyonu için mide asidine ihtiyaç vardır. Proteine sıkıca bağı olan B12'nin proteinden ayrılması için pepsine ihtiyaç vardır. Pepsinojenin de pepsine dönüşmesi için mide asidine ihtiyaç vardır. Paryetal hücrelerce salgılanan intrinsik faktör serbest hale geçen B12 ile duodeno-jejunal ortamda birleşerek terminal ileumdan absorbe olur.

Yüksek doz PPI kullanımında mide asidi etkin bloke olacağı için B12 yetmezliği riski ortaya çıkabilir. Yaşlılardaki atrofik gastritte bir de PPI kullanımı eklenirse B12 yetmezliği oluşabilir⁶.

Proton Pompa İnhibitörleri ve Akut İnterstisyel Nefritis

İlaca bağı olarak geliştiği düşünülen bu hastalığın PPI'lara veya metabolitlerinden birine karşı gelişen hipersensitif immun reaksiyona bağı olduğu düşünülmektedir. Hastalarda non-spesifik semptomlar vardır. Bunlar; yorgunluk, ateş, bulantı, halsizlik, kilo kaybı, pyuria, eozinofilüri veya proteinüridir. Hastalık bazen PPI'lar kesildikten birkaç ay sonra da ortaya çıkabilir¹⁰.

Gebelik ve Proton Pompa İnhibitörleri Kullanımı

Gebelikte retrosternal yanma ve asit rejurjitasyonu sık görülür (%40-85). Çoğu zaman gebelikte görülen bulantı, kusma ve gastroözefageal reflü tedavisinde

yaşam tarzı değişikliği, diyet, antiasit başarısız kalır. PPI'ların kullanılması zorunlu hale gelir. PPI'lar ile tedavi oldukça başarılıdır. PPI'ların gebelikte kullanımı ile erken doğum, spontan düşük, fetal malformasyon arasında ilişki saptanmamıştır. Gebeliğin ilk trimesterinde PPI kullananlarda bile istenmeyen bir sorun, doğumsal defekt saptanmamıştır¹¹.

Proton Pompa İnhibitörleri Kullanımının Mide Histolojisi Üzerine Etkisi

Fundik polip gelişme riski PPI kullananlarda dört kat artmıştır. PPI'leri paryetal hücrelerde hiperplaziye yol açarak polip gelişimine zemin hazırlayabilir. PPI'lar uzun süre yüksek doz kullanılacak olursa hipergastrinemiye bağı olarak ECL hücrelerinde hiperplazi (%10-30) hatta karsinoid gelişme olasılığı (%0.03-0%0.12) vardır. Displazi gelişimi oldukça nadirdir.

Teorik olarak öne sürülen , PPI kullanımı ile kolon Ca, mide Ca arasındaki ilişkiyi doğrulayacak bilimsel hiçbir veri yoktur⁶.

Proton Pompa İnhibitörleri Tedavisi Sonrası Rebound Asit Hipersekresyonu

Hergün muntazam PPI alınırsa gastrin salınımı artar, hipergastrinemi nedeniyle paryetal ve ECL hücrelerde hiperplazi gelişir. Asit sekresyonu inhibe edilmesine rağmen asit salgılama kapasitesi artmıştır, yani beklemededir. PPI aniden kesilirse aşırı asit sekresyonu görülür. Bu asit sekresyonu tedavi öncesinden de fazladır. Tedavi öncesi dispeptik yakınmaları olanların bu yakınmaları tekrar ortaya çıkar. Kullanılan süre ve doza bağı olarak ortaya çıkan rebound asit hipersekresyonu devam eder. 2-3 ay içinde asit sekresyonu PPI kullanımından önceki değerlere geri döner. PPI'lar birden kesilmemeli, doz azaltılmalı veya gün aşırı verilerek kesilmelidir¹².

Klopidogrel ile Proton Pompa İnhibitörleri Birlikte Kullanımı

Klopidogrel ve aspirin ile birlikte proton pompa inhibitörü kullanılacak olursa gastrointestinal kanama riski anlamlı şekilde azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda PPI kullananlarda klopidogrelin antiplatelet etkisinin azaldığı ortaya konmuştur. Bu nedenle PPI ve klopidogrel kullanımının en akılcı yaklaşımı, bu iki ilacı birlikte almak yerine 6 saat ara ile almaktır veya non-enzimatik yolu ağırlıklı tercih eden Rabeprazolu tercih etmektir¹³.

KONUŞMA METİNLERİ

KAYNAKLAR

1. Özden A. Proton pompa inhibitörleri ve kullanım güvenliği. Güncel Gastroenteroloji Eylül 2013 , 17/3.
2. Robinson M. Review article: The pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors- overview and clinical implications. Aliment Pharmacol Ther 2004;20 (Suppl.6):1-10.
3. Norman A,Hawkey CJ. What you need to know when you prescribe a proton pump inhibitör. Front-line Gastroenterology 2011;2:199-205.
4. Williams C, McColl KE. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:3-10.
5. Dial MS. Proton pump inhibitör use and enteric infections. Am J Gastroenterol 2009;104 (Suppl 2): 10-6.
6. Cote GA, Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. Curr Gastroenterol Rep 2008;10:208-14.
7. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta analysis. Expert Rev Clin Pharmacol 2012;5:337-44.
8. Vakil N. Acid inhibition and infections outside of gastrointestinal tract. Am J Gastroenterol 2009; 104(Suppl2):17-20.
9. Brooks M. PPIs not linked with faster bone loss in population-based study. www.medscape.com/viewarticle/768243
10. Oh S. Proton pump inhibitors-uncommon adverse affects. Aust Pharm Physician 2011;40:705-8.
11. Giil SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitör in pregnancy: a meta analysis. Am J Gastroenterol 2009;104:1541-5.
12. Hunfeld NG, Geus WP, Kuipers EJ. Systemic review. Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitörs. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:39-46.
13. Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MG, et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. Heart 2013;99:520-7.

DPP4 VE SGLT NEYE GÖRE HANGİSİNİ EKLEYELİM?

PINAR TOSUN TAŞAR

ERZURUM BÖLGE VE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ, GERİATRİ KLİNİĞİ

Vaka 1:

Beş yıldır Tip II Diyabes Mellitus' u (DM) olan 78 yaşında erkek hasta geriatri polikliniğimize rutin kontrol amacıyla başvurdu. Fizik muayenesinde; tansiyon arteriyeli 140/70 mmHg, Boy:165 cm Kilo:75 kg, vücut kitle indeksi BMI:27,5 kg/m² idi. Sistemik muayeneleri doğaldı. Özgeçmişinde 20 yıldır hipertansiyon (HT), 10 yıldır koroner arter hastalığı (KAH), benign prostat hipertrofisi (BPH) ve onikimikozu mevcuttu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Geriatrik değerlendirmesinde minimal testi (MMT):27, mini nutrisyonel değerlendirme (MNA):25 idi. Günlük ve enstrümantal yaşam aktivitelerinde tam bağımsız (Barthel:100, Lawton:18) olan hastanın, Beck Depresyon Ölçeği 3 idi. Katarakt nedeni ile görme problemi mevcuttu. Kullandığı ilaçlar metformin, irbesartan, tamsulosin hidroklorür, nitrofurantoin idi. Daha önce tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları olduğu ve bu nedenle nitrofurantoin tedavisini supresyon tedavisi nedeni ile aldığı öğrenildi. Yaklaşık iki hafta önce tinea pedis nedeniyle sırasıyla terbinafin ve itrakonazole başlanmış; ancak yanıt vermemesi nedeni ile ketokonazole geçilmişti.

Laboratuvar tetkiklerinde açlık kan şekeri (AKŞ) 200 mg/dl, tokluk kan şekeri (TKŞ) 350 mg/dl, hemoglobin A1C'si :% 9, total kolesterol 250 mg/dl, trigliserid 124 mg/dl, HDL:47 mg/dl, saptandı.

Metformin tedavisiyle yeteri kadar kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastada dipeptidil peptitaz -4 (DPP-4) ve Sodyum Glukoz Co-transporter-2 (sglt-2) İnhibitörleri Neye Göre Hangisini Ekleyelim?

Cevap: Sgl-2 inhibitörleri glikozüri yapmaları nedeniyle poliüri, dizüri ve genitoüriner sistem enfeksiyonları riskini arttırmaktadır. Orta ve ileri derecede böbrek yetmezliği bulunan, 75 yaş ve yukarısı, diüretik alan, hipo-

volemik, hipotansif olan hastalarda tavsiye edilmemektedir. Ayrıca hipotansiyon nedeniyle yaşlı hastalarda düşme sıklığını arttırıp, kardiyovasküler sistem hastalığını arttırabilmektedir. Bu nedenle bu hastada sgl-2 inhibitörlerinin kullanılması uygun olmayacaktır[1].

Geriatrik Hastalarda Kan Şekeri Regülasyonu ve DPP-IV Kullanımı:

Geriatrik hastalarda kan şekeri regülasyonunda diyet, egzersiz ve metformin tedavisine ek olarak kan şekeri regülasyonu sağlanamaz ise tedaviye ikinci sırada bir ilaç eklenmelidir[2, 3]. Sulfonilüreler, meglitinidler, alfa-glukozidaz enzim inhibitörleri, pioglitazon, insülin, GLP-1 reseptör agonistleri ve DPP-4 inhibitörleri önerilen ilaçlar arasındadır. Yaklaşık 50 yıldır kullanılan sulfonilüreler kan şekerini düşürmede etkili ilaçlardandır ancak hipoglisemi ve kilo artışı yan etkileri arasındadır [2]. Ayrıca miyokard iskemisi olanlarda kardiyak fonksiyonları kötüleştirmekte [4] ve miyokard infarktüsünü arttırmaktadır, bu nedenle sulfonilürelerin ileri yaşta kullanılması önerilmemektedir [3]. Glinidler yarı ömrü kısa olan hızlı etkili sekretagoglardır, sulfonilüreler gibi hızla insülin salınımını uyarmaktadırlar [5]. Yarılanma ömrü kısa olup, safradan atılmaktadır. Her ne kadar sulfonilürelere göre hipoglisemi riski daha az olsa da yine hipoglisemi riskleri bulunmaktadır [6]. İnsülin, sulfonilüre, glinidlerin en belirgin yan etkisi hipoglisemidir. Metformin, akarboz, tiyazolidinler, glukogon like peptit-1 (GLP-1) agonistleri ve dipeptidil peptitaz -4 (DPP-4) inhibitörleri sulfonilüre, glinid ve insüline kıyaslanınca hipoglisemiye yol açmadan kan şekerini düşürmektedir [7]. Yaşlanma ile azalan renal fonksiyonlar, malnutrisyon ve kognitif fonksiyonlardaki bozulma nedeni ile yaşlılar hipoglisemiye eğilimlidir [8]. Ayrıca yaşlanma ile birlikte hipoglisemi sırasında kontra regülatör hormon-

KONUŞMA METİNLERİ

ların yanıtı azalmıştır, bu nedenle hipogliseminin fark edilmesi ve dolayısıyla tedavi edilmesi zorlaşmaktadır [8, 9] Yaşlılarda hipoglisemi, düşme sıklığını, hospitalizasyonu ve kırık riskini arttırmaktadır[10]. Ayrıca hipoglisemi sempatoadrenerjik yanıtı açmakta ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırmaktadır [11]. ACCORD ve Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) çalışmalarında yaşlılarda ciddi hipogliseminin kardiyovasküler mortaliteyi belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca yalnızca yüksek hemoglobin A1C'nin (HbA1c) değil, düşük HbA1c'nin de mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir [12].

Bu nedenle yaşlılardaki yüksek hipoglisemi ve mortalite riski nedeni ile Avrupa Diyabet Çalışma Grubu (The European Diabetes Working Party for Older Persons) (EASD) tarafından kırılmalı yaşlılarda hedef hemoglobin A1C düzeyi %8 olarak hedeflenmiştir. Dinç yaşlılar için ise Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association) (ADA) tarafından ise HbA1c'nin % 7 olarak hedeflenmiştir [13].

Pioglitazon insülin duyarlılığını arttıran üründür ancak kardiyak fonksiyonları azalmış olanlarda kontraendikedir. Yaşlılarda asemptomatik kalp yetmezliği riski yüksektir, bu nedenle ileri yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Pioglitazon osteoporozu neden olmaktadır, özellikle postmenopozal kadınlarda kırık riskini arttırmaktadır[14]. İnsülin diğer ajanların kullanılmadığı durumlarda önerilen bir ajandır ancak dezavantajı kullanımının subkutan olmasıdır. Özellikle bilişsel fonksiyonları kötü olan yaşlılarda hatalı kullanımı olabilmektedir. [10, 15]

Özellikle yaşlılarda en ilgi çekici tedavi yöntemi ise inkretinler üzerinedir. Eş zamanlı olarak glukozun oral ya da intravenöz verilmesi sonucunda insülin sekresyonunun daha fazla olduğu görülmüştür, oral glukoz verildiğindeki insülin yanıtı farkı "inkretin etkisi" olarak tanımlanmıştır. Bu gastrointestinal hormonlar postprandiyal fazda salgılanmaktadır, insülin salınımını uyarmakta, glukagon salınımını ise baskılamaktadır [16, 17]. Glukoza bağımlı insülinotropik hormon (GIP) ve glukagon benzeri peptid 1'in (GLP-1) insanlarda önemli olan inkretinler arasındadır. Bu hormonlar glukoz alındıktan sonra pankreasın alfa ve beta hücrelerini uyarmakta ve yalnızca glukoz varken GLP-1 glukagon salınımını baskılamaktadır, yani normal zamanda glukagon salınımını baskılamamaktadır, böylelikle de hiperglisemi hipoglisemi olmadan tedavi edilmektedir. GIP ve GLP-1 tip

hücre içinde hızla DPP-4 enzimi ile parçalanmaktadır. Bu nedenle diyabet tedavisinde DPP-4 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri kullanılmaktadır[15]. Fakat GLP-1 reseptör agonistleri aynı insülin gibi subkutan olarak uygulanmaktadır, kilo kaybına yol açmaktadır ve ancak yaşlılarda kas kitlesini azaltarak sarkopeniye ve kırılabilirliğe yol açabilmektedir [18].

DPP-4 inhibitörleri oral olarak kullanılan ajanlardır, insülin ve diğer diğer oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte kombine edilebilmektedir [19]. Tolerasyonu iyidir, yan etkileri ise nazofarenjit, üst solunum sistemi enfeksiyonları, pankreatittir. [20]. DPP-4 inhibitörlerinin deneysel çalışmalarda miyokardiyositler ve endotel hücreleri üzerinde koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılmış bir metanalizde de kemik kırıklarını azalttığı görülmüştür [21].

Birçok ülkede kullanılan DPP-4 inhibitörleri vildagliptin, sitagliptin, saxagliptindir.

Vildagliptin: Bu ilaç monoterapide ya da metformin, sulfonilüre ve tiyazolidinler ile kombine olarak kullanılmaktadır. Tolerabilitesi yüksektir ve hipoglisemiye ve kilo artışına neden olmaz. Diğer DPP-4 inhibitörlerine kıyaslandığında vildagliptinin yaşlılarda kullanımına dair daha fazla çalışma bulunmaktadır. 374 yaşlının dahil olduğu bir çalışmada vildagliptin kullanan grupta gençler ve yaşlılar arasında HbA1C, AKŞ, ile aralarında fark saptanmamıştır. Ayrıca yaşlılarda gençlere oranla yan etkilerin daha az olduğu ve yaşlılarda hipogliseminin yalnızca % 0.8 olduğu görülmüştür [22].

Bazı çalışmalarda vildagliptin plasebo [23], metformin [24] ile kombinasyonu sırasında karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da vildagliptinin efektif, güvenilir olduğu ve yaşlılarda iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Ortalama yaşın 77 yıl olduğu ileri yaşlı diyabetikler arasında yapılan faz 2-3 çalışmasında vildagliptinin etkisinin güvenilir ve tolerabilitesinin iyi olduğu gösterilmiştir [25]. Vildagliptinin monoterapide HbA1C'yi %0.9 ya da metformin ile kombine kullanımında HbA1C'yi % 1.1 azalttığı gösterilmiştir. Vildagliptin, karaciğer yetmezliğinde ve karaciğer enzimlerinin normalin üç katından fazla olduğu hallerde kullanılması önerilmemektedir. Tedaviye vildagliptin eklendikten sonra karaciğer enzimleri aralıklı olarak takip edilmelidir. Önerilen doz, oral olarak günde iki kez 50 mg'dır [26].

Sitagliptin: Sitagliptin kullanımının yaşlılarda, vildag-

KONUŞMA METİNLERİ

liptin kullanımına oranla verileri sınırlıdır. Ortalama yaşın 72 yıl olduğu, toplam 206 yaşının katıldığı, vildagliptinin plaseboyla karşılaştırıldığı bir çalışmada vildagliptinin hipoglisemi yaratmadan kan şekerini düşürdüğü gösterilmiştir [27]. Yaş aralığı 19-90 arasında olan 10000'den fazla kişinin katıldığı 19 çalışmayı içeren bir meta analizde ilacın etki ve güvenilirlik bakımından farklı olmadığı gösterilmiştir [28]. Ancak bu çalışmada yaşlı popülasyonun komorbid durumları ve renal fonksiyonları hakkında bilgi verilmemiştir. Sitagliptinin düşük de olsa CYP3A4 enzimi ile etkileşime girmektedir, bu nedenle aynı yolu kullananlarda ilaçlarda ilaç ilaç etkileşimi gözlenebilmektedir [29].

Toplam 91 orta, ileri, son dönem böbrek yetmezliği olan diyabetik hastanın katıldığı 54 hafta süren bir çalışmada ise sitagliptinin iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Önerilen doz oral olarak günde tek doz 100 mg'dır [30].

Saxagliptin: Saxagliptinin etki mekanizması sitagliptine benzemektedir. Bu ilaç momoterapide ya da metformin, sulfonilüre ve tiyazolidinlerle kombine olarak kullanılmaktadır. Ancak geriatrik popülasyona ait spesifik bir çalışması ise bulunmamaktadır. 18-77 yaş grubu arasında yapılmış olan çift kontrollü plasebo-kontrollü faz 3 çalışmasında saxagliptinin etkisi ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. Aynı çalışmada 65 yaş ve yukarısında da ilacın güvenilir ve etkin olduğu gösterilmiştir [30]. Saxagliptin kullanımı sırasında diğer DPP-4 inhibitörlerinin aksine ilaç ilaç etkileşimi olabilmektedir. Karaciğerde CYP3A4/5 enzimi ile metabolize edilmektedir. Bu nedenle ketokonazole gibi CYP3A4/C inhibitörü olan bir ilaçla kullanımı sırasında ilacın dozu azaltılmalı, rifampisin gibi CYP3A4/5 uyarıcı bir ilaçla kullanıldığında hipoglisemi açısından hasta yakın olarak takip edilmelidir [31].

52 hafta süren toplam 170 orta, ileri, son dönem böbrek yetmezliği olan diyabetik hastanın katıldığı bir çalışmada ise saxagliptinin iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Önerilen doz oral olarak günde tek doz 5 mg'dır.[32].

Linagliptin: Yeni uzun etkili olan DPP-4 inhibitörüdür. Plazma proteinlere bağlanmaktadır, esas olarak karaciğerden atılmaktadır. Renal yetmezliği olanlarda doz azaltımı yapılmadan kullanılabilir, ancak yaşlılarda kullanımı ile ilgili çalışmaları bulunmamaktadır [33].

Alogliptin: P450 2D6 ile aktif metabolitlerine dönüş-

mekte, asetilasyon yoluyla inaktif hale gelmekte ve hızla parçalanmaktadır. Yaşlılarda gençlerde olduğu gibi güvenilir olduğu gösterilmiştir [34].

Vaka 2:

8 yıldır Tip II DM'i olan 51 yaşında bayan hasta, dâhiliye polikliniğimize rutin kontrol amacıyla başvurdu. Fizik muayenesinde; tansiyon arteriyeli 130/80 mmHg, nabız 82 dk, boy:162 cm Kilo:87 kg, BMI:33.2 kg/m² idi. Sistemik muayeneleri doğaldı. Özgeçmişinde 15 yıldır HT, 5 yıldır bronşiyal astım, geçirilmiş pankreatiti mevcuttu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Kullandığı ilaçlar metformin, gliklazid (2 yıldır kullanıyor), HT, perindopril/amlodipin, montelukast idi. Laboratuvar tetkiklerinde AKŞ 199 mg/dl, TKŞ 252 mg/dl, HbA1C'si :% 8,9, total kolesterol 380 mg/dl, trigliserid 92 mg/dl, HDL:62 mg/dl, LDL:134 mg/dl, 24 saat idrarda albümin: 2,05 mg / gün, Spot idrar (mikroalbumin) 0,5 mg/dl saptandı.

Metformin ve gliklazid tedavisiyle yeteri kadar kan şekeri regülasyonu sağlanamayan bu hastada DPP-4 ve SGLT İnhibitörleri Neye Göre Hangisini Ekleyelim?

Cevap:

DPP-4 inhibitörleri pankreatit riskini arttırmaktadır [35]. Bu nedenle bu hastada DPP-4 kullanılması önerilmemektedir.

Glukoz metabolizmasını etkileyen faktörler, pankreas ve insülin sekresyonu ile sınırlı değildir. Böbreğin glukoz homeostazine katkısı ve diyabet patogenezindeki rolü yeni anlaşılmıştır: Günlük olarak vücudumuzdaki glukoz girişi 250 g/gündür. Diyetle alım ise 180 g/gündür, Yani vücudumuzdaki glukoz üretimi günlük olarak 70 g/gündür. Bunun bir kısmı karaciğer, böbrekte glukoneogenez ile bir kısmı ise karaciğerde glikojeniliz ile yapılmaktadır. Yani böbrek glukoz dengesinde üç temel işleve sahiptir, glukoz üretimi, glukoz kullanımı, glukoz filtrasyonu ve geri emilimini sağlamaktadır [36]. Filtre edilen glukoz yaklaşık olarak 180 g/gün, geri emilen glukoz ise 180 g/gündür. Proksimal tübülün S1 segmentinde (kıvrık kısmında) glukozun yaklaşık %90'ı geri emilir. SGLT2, düşük afinite, yüksek kapasite ile glukozun geri emilmesinden sorumludur [37]. SGLT1'e SGLT2' e kıyasla beyinde, kalpte, ince bağırsaklarda bulunmaktadır ve özellikle SGLT1 ince bağırsaklarda suyun ve glukozun geri emilmesinde görev almaktadır [38, 39]. Glikozüri olduğunda böbreklerde suyun sekresyonu artmaktadır. Nedeni bilinmemekle birlikte distal tubullerde glikojen birikimi artmaktadır ve bunlara Armani-Ebstein lez-

KONUŞMA METİNLERİ

yonları adı verilmektedir, tam olarak patofizyolojisi bilinmemekle birlikte tübüler apoptozisten kaynaklandığı düşünülmektedir [40].

Proksimal tübülün distal S3 segmenti (düz kısmında) glukozun yaklaşık %10'u geri emilir. Sodyum bağımlı glukoz yardımcı taşıyıcıları (SGLT) glukozu idrardan uzaklaştırarak renal tübül membranından taşır. SGLT1, glukozun yaklaşık %10'unun geri emiliminden sorumludur. [37]. Yani normal durumlarda diyabetik olmayan bir bireyde ancak 100 gramın altında glukoz atılımı olacaktır[37, 41, 42]. Yine diyabetiklerde kompanzatuvar etkiler sınırlıdır, glikozüri meydana geldiğinde bunu kompanze edebilmek için tübüler hipertrofi meydana gelmekte ve ardından Na/K/ATPaz aktivitesi artmaktadır. Sodyum bağımlı glukoz yardımcı taşıyıcıları SGLT2 ve bazolateral glukoz transport düzeyi de artmaktadır.

SGLT2, proksimal tübüllerde glukoz reabsorpsiyonunu azaltarak glukozüri yapan kan glukoz seviyelerini yarıştırmalı ve reversibel olarak düşüren oral ilaçlardır.

Glisemik kontrolü düzeltmek için diyet ve egzersiz ek olarak metforminin kontrendike olduğu yada tolere edilemediği durumlarda diyet ve egzersiz ek olarak kullanımları önerilmektedir. Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) azaldığında etkinlikleri azalır. Yapısal olarak benzer olsalar da selektiviteleri farklıdır. SGLT2 preparatları sırasıyla selektivitelerine göre empagliflozin, tofogliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin, canagliflozin'dir. SGLT2i renal yetmezliği olanlarda renal fonksiyonları kötüleştirilebilmektedir.

Dapagliflozin: Dapagliflozin SGLT1'e kıyasla SGLT2 için 1400 kat daha fazla seçicidir[43]. Dapagliflozin insülin direncini azaltmaktadır. İnsülinin direkt kendisinin mikrovasküler komplikasyonları artırdığı bilinmektedir. Tip 2 Diyabetiklerde insülin direncinin fosfotidil -3 kinaz sinyalini aktive ettiği, nitrik oksit sentezini azalttığı, metabolik kontrolü daha kötüleştirdiği bilinmektedir [44].

SGLT2 inhibitörleri ile 12 hafta -24 hafta içerisinde ortalama olarak 2-3 kg arasında kilo kaybı sağlanmaktadır. Kilo kaybının nedenleri insülin düzeyinin azalması, oksidatif metabolizmanın artması, glikozürinin artmasıyla açıklanmaktadır [45]. Obezitenin kendisi glomerulonefropati ve kronik böbrek yetmezliği için risk faktörüdür [46]. The Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) çalışmasında kilo vermenin arteriyel tansiyondan bağımsız olarak proteinüriyi azalttığı

gösterilmiştir [47].

Dapagliflozin serum ürik asit düzeyini düşürmektedir. Çoğu diyabetik hastada serum ürik asit düzeyi artmıştır, serum ürik asit düzeyi ile renal yetmezlik derecesi doğru orantılıdır [48]. Sadece bir marker olmasının dışında serum ürik asit ve metabolitlerinin mikrovasküler komplikasyonları arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle serum ürik asit değerindeki düşmenin diyabetiklerde renoprotektif etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılmış olan iki klinik çalışmada ksantin oksidaz inhibitörlerinin kullanılmasının albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir [49, 50]. Bu etkinin antioksidan etkiyle mi yoksa serum ürik asit değerindeki azalmayla olup olmadığı kesin değildir. Dapagliflozin, serum ürik asit eliminasyonunu arttırmakta ve plazma ürik asit değerini düşürmektedir [51].

SGLT2 inhibitörü natriüretik etki ile sistolik kan basıncında yaklaşık olarak 4 mm Hg düşüklük sağlamaktadır [51]. SGLT2 inhibitörlerinin etkisini direkt olarak renoprotektif etkiyle gösterdiği düşünülmektedir. Kan basıncında olan düzelmenin renal fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Örneğin UKPDS çalışmasında kan basıncında 154 mmHg'dan 144 mmHg'a düşmenin mikroalbuminüriyi % 30 oranında azalttığı gösterilmiştir [52]. ADVANCE çalışmasında ise ACE inhibitörü, perindopril ve natriüretik kullanımının, indapamide kullanımının (4/1,25 mg'lık kullanımının) sistolik kan basıncında 7 mmHg'lık ve mikroalbuminüriyi de % 26 oranında azalttıkları görülmüştür [53].

SGLT2 inhibitörlerinin Renin Anjiyotensin sistemi üzerine de etkileri bulunmaktadır. SGLT2 inhibitörü kullanımı direkt olarak natriüze yol açmaktadır, natriüzin kendisi de RAAS ni inaktive etmektedir, fakat volüm deplezyonunun olması ise RAAS ni aktive edecektir, RAAS nin aktive olması ise hipertrofi, fibrogenesis ve tübüler hipertrofiye neden olacaktır [54]. Bu nedenle SGLT2 inhibitörünün RAAS yle birlikte kullanılması renoprotektif etkiyi arttıracaktır [55].

Canagliflozin: Mart 2013'de piyasaya sunulmuştur, 100 mg ve 300 mg olmak üzere iki formu bulunmaktadır, SGLT2 için >250 kat daha seçicidir. Monoterapi veya diğer oral antidiyabetiklerle ya da insülinle kombine olarak kullanılmaktadır. Kilo kaybı sağlamaktadır, hipoglisemi insidansı düşüktür. Yan etkisi genitoüriner enfeksiyonlardır. Meme ve mesane ca ilişkisi saptanmamıştır[56].

KONUŞMA METİNLERİ

Empagliflozin: Klinik olarak Faz IIIb çalışmaları mevcuttur, FDA ve EMA başvurusu vardır. Yapılan çalışmalarda HbA1c'yi ve glikoz düşüşü sağladığı gösterilmiştir. Etkili, emniyetli, iyi tolere edilebildiği ve monoterapi veya kombinasyon tedavisinde kullanılabilirdiği gösterilmiştir. Genital enfeksiyon sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Meme ve mesane kanseri ilişkisi henüz saptanmamıştır[1].

Kaynaklar:

1. Friedrich, C., et al., A randomized, open-label, crossover study to evaluate the pharmacokinetics of empagliflozin and linagliptin after coadministration in healthy male volunteers. *Clin Ther*, 2013. 35(1): p. A33-42.
2. Nathan, D.M., Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2002. 347(17): p. 1342-9.
3. Gross, J.L., et al., Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2011. 154(10): p. 672-9.
4. Scognamiglio, R., et al., Effects of treatment with sulfonylurea drugs or insulin on ischemia-induced myocardial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002. 51(3): p. 808-12.
5. Barnett, A.H., Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *Curr Med Res Opin*, 2010. 26(6): p. 1333-42.
6. Horsdal, H.T., et al., Antidiabetic treatments and risk of hospitalisation with myocardial infarction: a nationwide case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011. 20(4): p. 331-7.
7. Amiel, S.A., et al., Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2008. 25(3): p. 245-54.
8. Chelliah, A. and M.R. Burge, Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging*, 2004. 21(8): p. 511-30.
9. Bourdel-Marchasson, I., A. Schweizer, and S. Dejager, Incretin therapies in the management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract (1995)*, 2011. 39(1): p. 7-21.
10. Monami, M., et al., Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care*, 2008. 31(2): p. 199-203.
11. Mannucci, E., et al., Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009. 19(9): p. 604-12.
12. Skyler, J.S., et al., Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(3): p. 298-304.
13. Bonds, D.E., et al., The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*, 2010. 340: p. b4909.
14. Bennett, W.L., et al., Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*, 2011. 154(9): p. 602-13.
15. Schwartz, A.V., et al., Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care*, 2002. 25(10): p. 1749-54.
16. Monami, M., N. Marchionni, and E. Mannucci, Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol*, 2009. 160(6): p. 909-17.
17. Drucker, D.J. and M.A. Nauck, The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 2006. 368(9548): p. 1696-705.
18. Fielding, R.A., et al., Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*, 2011. 12(4): p. 249-56.
19. Monami, M., et al., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010. 20(4): p. 224-35.
20. Willemen, M.J., et al., Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization VigiBase. *Diabetes Care*, 2011. 34(2): p. 369-74.
21. Monami, M., et al., Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011. 27(4): p. 362-72.

KONUŞMA METİNLERİ

22. Pratley, R.E., et al., Management of type 2 diabetes in treatment-naïve elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care*, 2007. 30(12): p. 3017-22.
23. Blonde, L., et al., Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial--a primary care, type 2 diabetes study. *Diabetes Obes Metab*, 2009. 11(10): p. 978-86.
24. Schweizer, A., S. Dejager, and E. Bosi, Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab*, 2009. 11(8): p. 804-12.
25. Schweizer, A., et al., Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2011. 13(1): p. 55-64.
26. Ligueros-Saylan, M., et al., An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2010. 12(6): p. 495-509.
27. Barzilai, N., et al., Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*, 2011. 27(5): p. 1049-58.
28. Vilsboll, T., et al., Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2010. 12(2): p. 167-77.
29. Scheen, A.J., Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of sitagliptin plus metformin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010. 6(10): p. 1265-76.
30. Chan, J.C., et al., Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*, 2008. 10(7): p. 545-55.
31. Schernthaner, G., et al., Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes Obes Metab*, 2015. 17(7): p. 630-8.
32. Nowicki, M., et al., Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract*, 2011. 65(12): p. 1230-9.
33. Deacon, C.F. and J.J. Holst, Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with an unusual profile for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010. 19(1): p. 133-40.
34. Seino, Y. and D. Yabe, Alogliptin benzoate for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 2014. 15(6): p. 851-63.
35. Engel, S.S., et al., Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract*, 2010. 64(7): p. 984-90.
36. Gerich, J.E., Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*, 2010. 27(2): p. 136-42.
37. Gerich, J.E. and A. Bastien, Development of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2011. 4(6): p. 669-83.
38. Meinild, A., et al., The human Na⁺-glucose cotransporter is a molecular water pump. *J Physiol*, 1998. 508 (Pt 1): p. 15-21.
39. Moriya, R., et al., Activation of sodium-glucose cotransporter 1 ameliorates hyperglycemia by mediating incretin secretion in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009. 297(6): p. E1358-65.
40. Holck, P. and R. Rasch, Structure and segmental localization of glycogen in the diabetic rat kidney. *Diabetes*, 1993. 42(6): p. 891-900.
41. Tahrani, A.A., C.J. Bailey, and A.H. Barnett, Insulin degludec: a new ultra-longacting insulin. *Lancet*, 2012. 379(9825): p. 1465-7.
42. Kim, Y. and A.R. Babu, Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012. 5: p. 313-27.
43. Riser Taylor, S. and K.B. Harris, The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*, 2013. 33(9): p. 984-99.
44. Groop, P.H., C. Forsblom, and M.C. Thomas, Mechanisms of disease: Pathway-selective insulin resistance and microvascular complications of diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2005. 1(2): p. 100-10.
45. Cefalu, W.T., et al., Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity:

KONUŞMA METİNLERİ

- Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*, 2015. 38(8): p. 1567-82.
46. Kambham, N., et al., Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*, 2001. 59(4): p. 1498-509.
 47. Athobari, J., et al., The effect of screening for cardio-renal risk factors on drug use in the general population. *Br J Clin Pharmacol*, 2007. 64(6): p. 810-8.
 48. Hovind, P., et al., Serum uric acid as a new player in the development of diabetic nephropathy. *J Ren Nutr*, 2011. 21(1): p. 124-7.
 49. Goicoechea, M., et al., Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. 5(8): p. 1388-93.
 50. Momeni, A., et al., Effect of allopurinol in decreasing proteinuria in type 2 diabetic patients. *Iran J Kidney Dis*, 2010. 4(2): p. 128-32.
 51. Musso, C.G., et al., Creatinine, urea, uric acid, water and electrolytes renal handling in the healthy oldest old. *World J Nephrol*, 2012. 1(5): p. 123-6.
 52. Watkins, P., The UKPDS. A model for gathering the evidence for the management of chronic diseases. UK Prospective Diabetes Study Group. *J R Coll Physicians Lond*, 1998. 32(6): p. 510-1.
 53. Patel, A., et al., Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 370(9590): p. 829-40.
 54. Cherney, D.Z., et al., Sodium glucose cotransport-2 inhibition and intrarenal RAS activity in people with type 1 diabetes. *Kidney Int*, 2014. 86(5): p. 1057-8.
 55. Kojima, N., et al., Comparison of the Development Diabetic Induced Renal Disease in Strains of Goto-Kakizaki Rats. *J Diabetes Metab*, 2013. Suppl 9(5).
 56. Polidori, D., et al., Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 2013. 36(8): p. 2154-61.

OSTEOPOROZ TEDAVİSİ

ASLI TUFAN

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, GERİATRİ BÖLÜMÜ, İSTANBUL, TÜRKİYE

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır. (1)

Osteoporoz, kırıklar oluşmadan da tanısı konabilen, gerekli önlemlerle ve tedavilerle, kırıkların yaratacağı sağlık sorunlarının önlenemediği bir hastalıktır. Kırıklar, minimal travmalarla veya bazen travmasız oluşur, özellikle yaşlılarda siktir, tedavi ve bakım için, bireye olduğu kadar milletlerin sosyal güvenlik kurumlarına ve ekonomisine de yük getirmektedir.

Kalça kırıkları, osteoporozun en önemli komplikasyonudur. Ciddi kalça kırıkları sonrasında daha önce kendi başına yürüyebilenler, kırıktan 1 yıl sonra yürüyemeyebilirler. Kalça kırığı olanlarda mortalite, kırık sonrası 2 yıl içinde %12-20'dir.(2,3)

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır .

Primer Osteoporoz iki başlık altında incelenir :

- 1. Tip I Osteoporoz** Menopoz sonrası, endojen estrogen eksikliğine bağlı, esas olarak trabeküler kemik kaybını ifade eder. Postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılır.
- 2. Tip II Osteoporoz** Yaşa bağlı (senil) osteoporoz da denilir. Kortikal ve trabeküler kemiğin, her iki cins-te yaşa bağlı kaybını ifade eder. (1,4)

Sekonder osteoporoz; çeşitli hastalıklar veya ilaçların kullanımı sırasında görülen osteoporozdur. Sekonder osteoporoz prevalansı erkeklerde daha yüksektir. (5)

Osteoporoz tanısı **kemik mineral yoğunluğu** (KMY)'nin

ölçülmesi ya da düşük travmalı bir kırık gelişmesi ile konur. Detaylı bir öykü, fizik muayene, KMY ölçümleri ve vertebral kırıklar açısından görüntüleme yöntemlerinin kullanımı tanıda gereklidir.

Osteoporoz tanısı için önerilen, KMY'nin dual X-ray absorpsiyometri (DXA) yöntemi ile ölçülmesidir. DXA tekniği ile KMY alansal olarak ölçülür ve her santimetre kareye düşen mineral miktarını gram olarak ifade eder (g/cm²). Fakat DXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken KMY değil, T ve Z skorları kullanılır. **T skoru**, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır. (6,7)

Tedavi alan ve almayan hastaların takiplerinde çekilen DXA ölçümlerinde, T ya da Z skoru yerine kemik mineral yoğunluk (g/cm²) ölçümleri kıyaslanmalıdır. Kırık riski **FRAX** bilgisayar programı aracılığı ile değerlendirilir. FRAX algoritmaları, 10 yıllık kırık olasılığını vermektedir. Elde edilen sonuç, 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık geçirme olasılığını göstermektedir (klinik vertebra, önkol, kalça veya omuz kırığı). Majör kırık riski %20 ve /veya kalça kırığı riski %3 üzerinde olan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilir.(8,9,10)

Tedavi

Farmakolojik olmayan tedavi

- 1. Egzersiz** : Yerçekimine karşı yapılan egzersizler ağırlık taşıyıcı egzersiz olarak tanımlanır. Osteoporozlu kadınların, hekimler tarafından kontrendikasyon belirtilmediği sürece, haftada 3 kez en az 30 dk. kadar yürüyüş yapmaları ve düzenli olarak mümkünse her gün birkaç dakika sırt ve postür egzersizleri yapmaları önerilir. (11)
- 2. Sigaranın kesilmesi**
- 3. Alkol alımının sınırlandırılması**
- 4. Düşme riskinin azaltılması**

KONUŞMA METİNLERİ

- 5. Yeterli kalsiyum alınmasının sağlanması :** Postmenopozal dönemde 1200 mg kalsiyum alınması önerilir
- 6. Yeterli vitamin D alımının sağlanması :** Postmenopozal kadınlar günde 800- 1200 Ü D vitamini desteği almalıdır. Serum 25(OH)D düzeylerinin 30 ng/ml'nin üzerinde olması hedeflenmelidir. Vitamin D desteği vitamin D2 (ergokalsiferol) veya vitamin D3 (kolekalsiferol) şeklinde yapılabilir. (12)

Farmakolojik tedavi

Elli yaş ve üzerindeki postmenopozal kadınlarda, aşağıdaki durumların varlığında farmakolojik tedavi düşünülmelidir:

1. Frajilite kırığı, kalça veya vertebra kırığı (klinik veya görüntüleme ile saptanan)
 2. Femur boynu, total kalça veya lomber vertebrada T skoru ≤ -2.5 SD
 3. Düşük kemik kütlesi (femur boynu veya vertebrada T skorunun -1 SD ile -2.5 SD arasında olması) ve FRAX ile 10 yıllık kalça kırığı riskinin $\geq 3\%$ veya 10 yıllık osteoporoz ile ilişkili kırık riskinin $\geq 20\%$ olması veya ek risk etkeni bulunması. (8)
- 1. Bisfosfonatlar :** Bisfosfonatlar, postmenopozal osteoporozun tedavisinde ilk basamak ilaçlar olarak önerilir. Vertebra kırıklarının ve kalça kırığı da dahil olmak üzere vertebra dışı kırıkların önlenmesinde etkinlikleri kanıtlanmıştır. Parenteral ve oral formları mevcuttur.
 - 2. Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM):** Vertebra dışı kırıklar üzerine etkisi gösterilememiştir.
 - 3. Parathormon 1-34 (Teriparatid)** Kırıklarla seyreden ciddi osteoporoz olguları için tercih edilmesi önerilir.
 - 4. Stronsiyum ranelat** Frajilite fraktürü olmayan ve bisfosfonat ve denosumab kullanamayan postmenopozal kadınlarda ikinci veya üçüncü basamak olarak kullanılabilir.
 - 5. Kalsitonin**
 - 6. Denosumab** Osteoporotik kırık öyküsü olan veya kırık için çoklu risk taşıyan veya diğer osteoporoz tedavilerine yanıtız ya da onları tolere edemeyen hastalarda kullanılması önerilir. Denosumabın postmenopozal kadınlarda vertebra, kalça ve vertebra dışı kırık riskini azalttığı ve vertebra, kalça ve

önkol kemik yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir. Her 6 ayda bir subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır. (13)

Erkeklerde osteoporoz tedavisinde onay almış ilaçlar: alendronat, risedronat, zoledronik asit, teriparatid ve denosumabtır. Oral ya da i.v. bisfosfonatları tolere edemeyenlerde ya da renal disfonksiyonu olanlarda denosumab kullanılabilir. Erkeklerde prostat kanseri nedeniyle androjen deprivasyon tedavisi alanlar dışında kırık verisi yoktur. (14)

Tedaviye başlandıktan sonra KMY vertebra ve kalçadan DXA ölçümü ile izlenmelidir. Tedavi almayan postmenopozal kadınlarda 2 yılda bir, tedavi altında olan hastalarda yılda bir, teriparatid tedavisi alan hastalarda 6 ayda bir kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır.

Tedavi süresi konusunda fikir birliği yoktur. Oral ve i.v. bisfosfonatlar için 6, 7 ve 10 yıllık etkinlik verileri vardır. Üç-beş yıllık kullanım sonrası ilaç tatili verilebilir. Genel öneri olarak oral alendronat için 5 yıl, zoledronik asit için 3 yıl kullanım sonrası KMY azalması durdurulabilmişse, frajilite kırığı hiç gelişmemişse, yakın dönemde kırık riski düşük ise ilaç tatili verilebilir. Bu durumda ilaç kesildikten sonra 2 yıl ara ile KMY izlemi yapılmalıdır. KMY'de anlamlı azalma varsa ya da yeni frajilite kırığı gelişirse tedavi tekrar başlanmalıdır.

Referanslar

1. Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int 2014; 25:2359-2381
2. Melton III LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Thorneau TM and Amin S. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study. Osteoporos Int. 2013; 214 (5): 1689-96.
3. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA et al Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA 2009;301:513-521.
4. Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: A systematic epidemiological review. Osteoporos Int 2009; 10:1633-1650.
5. Hannan MT, Felson D, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, et al. Risk Factors for Longitudinal

KONUŞMA METİNLERİ

- Bone Loss in Elderly Men and Women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4) :710-720.
6. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1802.
 7. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399.
 8. AACE Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice* 2010; 16(Suppl 3): 1-37.
 9. Parfitt AM. The coupling of bone formation to bone resorption: A critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis.
 10. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2014;doi 10.1007/s00198-014-2794-2.
 11. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL et al. Summary of the International Society for Clinical Densitometry 2005 Position Development Conference. *J Bone Miner Res* 2007; 22(5):643-645
 12. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of Osteoporosis, Washington D.C.2014
 13. Rosen HN, Drezner MK. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. *Up To Date* 2016.
 14. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1802.

NÖROPATİK AĞRIDA ALFALİPOİK ASİT VE VİTAMİNLER

NİLAY ŞAHİN

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

Ağrı fizyopatolojisinin giderek daha iyi anlaşılması ile tedavi alanına yeni ilaçlar girmektedir. Tedavi yöntemleri semptomatik etkiden çok fizyopatolojik mekanizmaların inhibisyonu yönüne kaymaktadır. Bu ilaçların çoğu ağrının karmaşık ve karşılıklı etkileşim gösteren mekanizmalarının tümünü etkilememektedir. Hayvan deneyleri ile insanlar arasında maksimum etki ve optimal doz farklılıkları vardır.

Başta Almanya olmak üzere bir kısım Avrupa ülkelerinde uzun yıllardır ve yeni ilaçların tedaviye girmesinden önceden beri bazı vitaminler ağrılı hastalıklarda tedaviye yardımcı olarak kullanılmaktadır. Hücre metabolizmasının daha iyi anlaşıldığı son yıllarda bunlara antioksidanlar eklenmiştir. ABD’de komplementer / alternatif tıp yöntemleri giderek artmaktadır. Bu artışın temel nedenlerinden biri de aslında ağrının tanımıdır. Peki ağrı neydi? Ağrı organizmayı tehdit eden tehlikeleri veya olası tehlikeleri haber veren, bilişsel ve duygusal yönleri olan, geçirilmiş deneyimlerle şekillenen, karmaşık patolojiye sahip nahoş bir duygudur. Bir koruyucu alarm sistemidir. İşte buradan yola çıkarak ağrının tedavisinde vitaminlerin yolu açılmıştır.

Ağrının ayrıca farklı tipleri bulunmaktadır. Bunlardan biri de nöropatik ağrıdır. Nöropatik ağrı nöronal ağrı iletim sisteminde santral ve periferik alanlarda inflamasyon, enfeksiyon ve travma ile ortaya çıkan çok şiddetli, kompleks ve karşılıklı etkileşim gösteren fizyopatolojik mekanizmalara bağlı, heterojen sendromlarda görülen ağrıdır. Nöropatik ağrı sendromları heterojendir, tek bir etyoloji veya patolojiye bağlanamazlar. Ağrı sinir sisteminde çeşitli lezyonlarla oluşur, bir hastalık değil, disfonksiyon bulgusudur. Ağrı kroniktir, duysal disfonksiyon vardır ve tedavisi çok zordur. Hastalarda pozitif ve negatif duysal, motör, otonom fenomenler vardır. Ağrı

aynı klinik tanı hastalarda farklı fizyopatolojik mekanizmalara bağlı olabilir, bunlar zamanla değişebilir, ayrı tanı hastalarda eş mekanizmalar olabilir. Afferent duysal fonksiyonun kısmen veya tamamen kaybolmasına karşın ağrılı bölgede allodini, disestezi, hiperaljezi gibi hiperfenomenlerin görülmesi nöropatik ağrının temel bulgusudur.

Nöropatik ağrının özellikleri:

- Derin: kramp, sıkıştırmaya hissi (radikülit, brakial nöropati)
- Yüzeysel: yanma, iğnelenme (postherpetik nevralji)
- Episodik, paroksizmal: elektriklenme, bıçaklanma (trigeminal nevralji, tuzaklanma nöropatileri, amputasyon ağrısı)

Nöropatik ağrının bu özellikleri ile tedavi seçenekleri içine vitaminlerde dahil edilmektedir.

Alfa-Lipoik Asid

Alfa-lipoik asit (ALA) vücudumuzda normalde bulunan bir molekül olup mitokondrinin ATP üretiminde etkinliği bulunmaktadır. Enerji üretimi yanında serbest radikallere karşı vücudu koruyan bir anti-oksidandır. Bu etkisini vücudun önemli vitaminleri olan C ve E vitaminleri ile bazı koenzimlerin aktivitesini arttırarak da sağlamaktadır. Bu antioksidan hem yağda hem de suda çözünen özelliğe sahiptir. Bu sayede ilaç olarak da hayatımıza girmiş olan ALA özellikle diyabetik polinöropatide (DPN) etkin olarak kullanılmaktadır. İlaç olarak kullanımında oktanoik asitten derive edilen bu madde özellikle DNP’ nin pozitif semptomlarında tercih edilmektedir.

B1 - B6 - B12 Vitaminleri

GENEL FONKSİYONLAR

- Deneysel ve klinik araştırmalarda bu vitaminlerde eksikliğin sinir sisteminin normal fonksiyonunda

KONUŞMA METİNLERİ

nu bozduğu gösterilmiştir.

- Bu vitamin gurubu sinir sisteminin biyokimyasında santral ve periferik düzeylerde koenzim olarak rol oynar.
- Bu vitamin gurubunun karbonhidrat, triptofan, aminoasit metabolizmasında etkisi vardır.
- Bu vitamin gurubunun çeşitli drogların analjezik etkisini artırdıkları hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar ile gösterilmiştir.

B1 vitamini:

Koenzim tiamin fosfataz tiaminin aktif formudur, alfa - ketoasit dekarboksilasyonu ile karbonhidrat metabolizmasında yardımcıdır. Glukozun monofosfat yolunda koenzimdir ve karbonhidratların lipidlere dönüşümünde etkisi vardır. Eksikliğinde:

1. Kuru Beriberi görülmektedir. Klinikte:
 - Alt ekstremitelerde parmaklarda parestezi
 - Geceleri taban ve ayaklarda yanma
 - Baldır krampları ve kas hassasiyeti, bacak ağrısı
 - KVR kaybı, vibrasyon duygusu azalması, atrofi
 - Düşük ayak ve semptomların üst ekstremitelere yayılımı
2. Serebral Beriberi (Wernicke - Korsakoff Sen)
 - Kronik B1 eksikliğinde akut atak
 - Serebral kan akımı azalması, vasküler direnç artışı
 - Mental konfüzyon
 - Afoni
 - Nistagmus, oftalmopleji

B6 Vitamini (Piridoksin):

Benzer bileşiklerden piridoksin, piridoksal ve piridoksalamin vücutta metabolize ve fosforilize olarak piridoksal fosfata dönüşür ve koenzim olarak rol oynar, 60' a yakın enzimin işlemesi için bir koenzimdir. Nükleik asit sentezi, aminoasit dekarboksilasyonu ve aminoasitlerin barsaktan emilerek kandan hücrelere naklini yapar. Yağ asidi metabolizmasını sağlar. Glutamat, GABA, 5-HT ve serotonin, noradrenalin, dopamin gibi nörotransmitterlerin sentezi yapar. Liloksidaz enzimi olarak fibroblast formasyonunda yardımcı olur. B6' dan elde edilen serotoninin ise beyin ve hipotalamusta yüksek konsantrasyonda bulunur, beyinde psikostimulan ve sedatif olarak etkilidir, desandan ağrı inhibitör sistemde önemli rolü vardır. B6 ayrıca başka etki mekanizmaları ile de nöropatik ağrı tedavisinde kullanılır. Bunların bir kaç şöy-

ledir. GABA sentezine yardımcı ile medulla spinaliste GABA-erjik internöronların segmenter ağrı inhibisyonunda etkinliği artar. Organizmada Na / K seviyelerini etkileyerek sıvı dengesinin korunmasında yardımcı olur. Aynı mekanizma ile kalp ve kasların elektriksel aktivitesinde yardımcı olur. Kas spasm ve kramplarını santral (MSS - GABA) ve periferik (elektrolit dengesi) mekanizmaları ile azaltır.

B12 (Kobalamin):

B12 absorpsiyon bozukluğunda pernisiyöz anemi, sinir sisteminde dejeneratif değişiklik (kombine sistem hastalığı) ve glossit görülebilmektedir. Özellikle sinir sisteminde serebral beyaz cevherde, periferik sinirlerde akson ve miyelin kılıflarında, posterior kolon ve kortikospinal traktusta dejeneratif değişiklikler, bazan optik sinir tutulumu görülür. Ayrıca anemi olmadan nörolojik tutulum da görülebilir. Hastanın muayenesinde de bu değişiklikler fark edilebilir:

- Ekstremitelerde pozisyon ve vibrasyon duygusunun kaybı
- Ekstremitelerde hafif güç kaybı, KVR kaybı, bilateral Babinski (+)
- Giderek artan spastisite, temas, ağrı, ısı duygusunda bozulma
- B12 eksikliğinde folik asid verilmesiyle nörolojik bozukluk artar.

Ağrıda B Vitaminlerinin Olası Roller

B1, B6, B12 sinir sistemi metabolizmasında koenzim olarak davranırlar. Bu vitaminler inflamatuvar olayları etkiler ve NSAİD' ların etkisini artırır. Sinir dokusu sentezinde proteinlerin aksonal transportu için B1, nöral kılıfın strüktürel komponenti sfingosin desteği için B6, miyelin sentezi için B12 gereklidir. Bu vitaminler MSS ve PSS' de nöronlarda artmış eksitabiliteyi azaltırlar, aksonal akım bozukluğunu düzeltirler, inhibitör nörotransmitter sentezini artırır.

B Vitaminlerinin Ağrıda Etkinliği

Yapılan hayvan deneyleri ile bu etkinlikler gösterilmeye çalışılmıştır. Sıçanlarda DRG deneysel kronik sıkıştırılmada kısa ve uzun dönemde B1, B6, B12' nin spinal ve intraperitoneal verilmesiyle hiperaljezik davranışın şiddet ve süresinde azalma görülmüştür. Sıçanlarda kimyasal (formaldehid) ve termal uyaranlarla oluşturulan nosisepsiyonda B1, B6, B12 verilmesiyle kimyasal nosisepsiyon azalmış ve bu durum naloxanla giderileme-

KONUŞMA METİNLERİ

miştir. B vitaminlerindeki antinosiseptif etki inflamatuvar mediatörlerin sentezinde veya etkisinde azalmaya bağlı olabilir. Kedilere ısı verilerek, derinin 50-52 derece ısıtılmasıyla spinal kord dorsal boynuz nöronların da nosiseptif cevap ölçülmüş ve B vitaminlerinin verilmesiyle ağrı transmisyonunda spinal seviyede inhibisyon geliştiği görülmüştür. Sıçanlarda deneysel DM sonucu gelişen sinir ileti hızı azalması B vitamini verilmesiyle giderilmiştir.

Hayvanlar yanında insan çalışmaları da mevcuttur. Birkaç çalışma örneği şöyledir. İnsanlarda KTS ile B6 arasındaki ilişki eritrosit glutamik oksalasetik transaminaz (EGOT) testi ile araştırılmıştır. Bu enzim B6'ya bağlıdır ve beraberce azalır. B6 + riboflavin verilmesiyle KTS hastalarda EGOT normale yükselmiş ve KTS bulguları azalmıştır. Dejeneratif spinal hastalıkta ağrı kontrolünde B1, B6, B12' nin Diclofenac ile beraber verilmesiyle erken ve etkin ağrı kontrolü sağlanmaktadır. Semptomatik periferik nöropatisi olan 200 DM vakasında randomize çalışmada 1.guruba tiamin (25mg/gün) ve piridoksin (50 mg/gün), 2. guruba her ikisinden 1mg/gün verilerek 4 hafta takibedilmiştir. 4. haftada 1. gurupta ağrı, hissizlik, parestezi semptomları %48.9 vakada, 2. gurupta %11.4 vakada azalmıştır. 1149 polinöropati, nevralji ve radikülopatili hastada 100mg tiamin, 100mg piridoksin ve 1.5mg siyanokobalamin verilerek bacaklarda ağrı, güçsüzlük, parestezi semptomlarının 3 hafta izlenmesiyle 3. haftada vakaların %69' unda olumlu etki gösterilmiştir.

B Vitaminlerinin Diğer Etkileri

B6 ile şizofrenlerde tardiv diskinezide 3.haftada plaseboya göre anlamlı iyileşme görülmüştür. Kronik renal

yetmezlikte B6' nın tedaviye eklenmesiyle periferik nöropati bulgularında azalma görülmüştür. B6 ve B12 eksikliği gösterenlerde kalp hastalığı risk faktörlerinden homosistein seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur.

Sonuç

B1, B6 ve B12 vitaminlerinin ağrılı hastalıkların tedavisinde rolleri bazı nörofizyolojik veri ve hipotezlerle, deneysel ve klinik araştırma sonuçları ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu vitaminlerin koenzim olarak pek çok metabolizmada görev aldıkları ve yetmezlik durumunda önemli hastalık ve sendromların görüldüğü bilinmekle beraber, özellikle DM, ağrı inhibisyonu ve nöropatik sendromlarda direkt etkilerini kanıtlayan uzun dönem, çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü geniş çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Kumar N. Nutritional neuropathies. Neurol Clin. 2007; 25(1):209-55.
2. Leishear K, et al. Relationship Between Vitamin B12 and Sensory and Motor Peripheral Nerve Function in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 60(6):1057-1063.
3. What is peripheral neuropathy. The Foundation for Peripheral Neuropathy. <https://www.foundationforpn.org/what-is-peripheral-neuropathy/>. 2017.
4. Rutkove SB. Overview of polyneuropathy. <http://www.uptodate.com/home>. 2017.
5. Feldman EL, et al. Treatment of diabetic neuropathy. <http://www.uptodate.com/home>
6. Vitamin B for treating disorders of the peripheral nerves. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008.

RASAJİLİNİN ORTOSTATİK TÜRÖR ÜZERİNE ETKİSİ

ANIL GÜRKAN

KEMALPAŞA DEVLET HASTANESİ, NÖROLOJİ ABD. , İZMİR

GİRİŞ

İlk olarak 1984 yılında Heilman⁽¹⁾ tarafından tanımlanan ortostatik tremor, ayakta iken ortaya çıkan alt ekstremite ve gövde tremorudur. Ayakta sabit olarak dururken 13-18 Hz yüksek frekanslı tremor ortaya çıkar. Oturmakla ve bacakların istemli hareketi ile kaybolur. Her zaman gözle fark edilmese de palpasyon ya da oskültasyon ile varlığı saptanabilir. Kişi ayakta dururken gastroknemius ve kuadriseps kaslarında gözlenebilir. Bu tipik yüksek frekanslı (13-18 Hz) tremor, elektrofizyolojik olarak kaydedilerek desteklenir.⁽²⁾ Kesin bir patofizyoloji ortaya konamamış olsa da, çeşitli teorilerde periferik ya da santral kökenli olabileceği düşünülmüştür.⁽²⁾

Bu makalede daha önce Parkinson hastalığı teşhisi konmamış, ayağa kalkınca bacaklarda titreme yakınması olan ve elektrofizyolojik olarak ortostatik tremor ile uyumlu, rasajilin tedavisine yanıt veren bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Elli üç yaşında erkek hasta son 8 aydır özellikle ayakta olduğu zaman hissettiği bacaklarda ve vücutta titreme yakınması ile başvurdu. Hastanın nörolojik muayenesinde sol kol ve bacadaki ılımlı rijidite ve bradikinezi ve sol elde istirahat tremoru mevcuttu. Hastanın Beyin MRG görüntülemesi normal sınırlardaydı. Ayakta iken yüzeysel elektrodlarla yapılan elektrofizyolojik çalışmada gastroknemius, rectus femoris ve anterior tibial kaslarda 15 Hz'lik tremor saptandı. Hastaya Parkinson hastalığı ve ortostatik tremor tanısı ile günlük 1 mg rasajilin tedavisi başlandı.

Hastanın 1 ay sonraki muayenesinde bradikinezi, istirahat tremoru ve rijiditede kısmen azalma saptanmakla birlikte, ayağa kalktığı anda oluşan ortostatik tremorunun amplitud ve frekansında azalma olduğu saptandı. Hasta yakınmalarının azaldığını belirtti.

TARTIŞMA

Ortostatik tremorun hangi serebral bölgeden kaynaklandığı tartışma konusudur. Spinal internöronlar tarafından senkronize edilen motor nöronların yüksek frekanslı depolarizasyonları tremorun oluşmasında etkili olabileceği teorik olarak düşünülmektedir. Pozitron emisyon tomografisinde iki yanlı serebellar, sol lentiiform ve sol talamik aktivite artış olduğu gösterilmiştir.⁽³⁾ Substantia nigra Parkinson hastalığına benzer şekilde hipoekojen bölgeler tespit edilmesi, ortostatik tremorda nigrostriatal yolağın etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca pontoserebellar yolaktaki lezyonlarda ortostatik tremor görülmesi nedeni ile tremor osilasyonlarının pontoserebellar kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Yine yapılan başka çalışmalarda ortostatik tremorun beyin sapı kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.⁽⁴⁾ Parkinson hastalığı ve ortostatik tremorda beyin sapı elektrofizyolojik bozuklukların benzerliği beyin sapı etyopatogenezini desteklemektedir.⁽⁵⁾ Son yayınlarda ortostatik tremor üzerinde dopaminerjik sistemin etkisi olduğunu desteklemektedir. L-dopa tedavi yanıtı olgular bildirilmiştir.⁽⁶⁾ Ortostatik tremorun semptomatik tedavisinde klonazepam, propranolol, gabapentin, pregabalin, levodopa/carbidopa, valproik asit, ropirinol ve fenobarbital etkili bulunmakla birlikte spesifik bir tedavi önerilmemiştir.⁽⁷⁾

Rasajilin irreversibl monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibisyonu yaparak sinaptik aralıkta dopamin yıkılmasını engeller. Rasajilin ortostatik tremor tedavisinde etkili olabileceği bazı olgu sunumları ile bildirilmiştir.⁽⁸⁾ Bu olgudaki klinik iyileşme tek başına rasajilin ortostatik tremor üzerinde etkili olduğunu göstermemekle birlikte klinik iyileşmenin plasebo kontrollü çalışmalara kaynak olabileceği düşünülmüştür.

KONUŞMA METİNLERİ

KAYNAKLAR

1. Heilman K.M Orthostatic tremor. Arch Neurol 1984;41:880-1
2. Katzenschlager R, Costa D, Gerschlager W, O'Sullivan (1231) FP- CIT- SPECT demosntrates dopaminergic deficit in orthostatic tremor. Ann Neurol 2003;53:489-96
3. Wills AJ, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. A positron emission tomography study of primary orthostatic tremor. Neurology 1996;46:747-52
4. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. Muscle Nerve 2001;24:716-35
5. Gündüz A, Kızıltan G, Kızıltan ME, Ortostatik tremor: Elektrofizyolojik bulgular ışığında bir olgu sunumu. Parkinson Hast Hareket Boz Der 2007;10:50-55
6. Wills AJ, Brusa L, Wang HC. Levodopa may improve orthostatic tremor: case report and trial of treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66:681-4
7. Gerschlager W, Brown P. Orthostatic tremor – a review. Handb Clin Neurol 2011;100:457-62
8. Yücel M, Taşdemir S. Rasagiline yanıt veren ortostatik tremor: Olgu sunumu. Parkinson Hast Hareket Boz Der 2015;18(1-2):47-49

BİR OLGU SUNUMU İLE DİYABET TEDAVİSİNDE AKILCI İLAÇ KULLANIMI

ÖZGE TİMUR

BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI BÖLÜMÜ, ERZURUM

48 yaşında kadın hasta halsizlik, yorgunluk, kan şekeri takibinde düzensizlik şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Hastanın 10 yıldır tip 2 diabetes mellitus (DM) tanısı ile takip edildiği öğrenildi. Daha önce oral antidiyabetik ilaç tedavisi alan hasta yaklaşık 2 yıldır intensif insülin tedavisi ile takip edilmekteydi. Hasta başvuru anında öğün önceleri 20Ü insülin aspart ve günde tek doz 40Ü insülin glargin kullanılmaktaydı. İnsülin tedavisi dışında herhangi bir tedavi almıyordu.

Fizik muayenesinde belirgin bir özellik yoktu. Kan basıncı 130/80mm/Hg, boy 165cm, kilo 90kg vücut kitle indeksi (VKİ) 33,1 saptandı. Hastanın son 2 yıl içinde yaklaşık 10kg aldığı öğrenildi. Son 2 yıl içinde her kontrolünde kan şekeri ve A1c yüksekliği için insülin dozlarının arttırılmıtı..

Laboratuvar bulgularında AST, ALT, kreatinin, hemogram değerleri normal saptandı. Açlık kan şekeri 438mg/dl ölçüldü. A1c 14,2 mg/dl olan hastanın rutin idrar değerlendirmesinde keton ve protein negatif saptandı. Hastada diyabetik retinopati bulgusu yoktu ve kardiyak değerlendirmesi normal olarak saptandı. Hasta bu bulgularla kan şekeri regülasyonu için yatırıldı.

Bu hastada bundan sonraki ilaç tedavisi ne olmalıdır? Hastanın insülin dozları arttırılmalı mıdır? Hastanın aşırı yorgunluğunun sebebi hiperglisemi mi yoksa hipoglisemi midir?

Hastaneye yatışından sonra gece 03:00'te bakılan kan şekeri 50mg/dl saptandı. Hastanın hipoglisemi ve hiperglisemi atakları yaşadığı düşünülüp almakta olduğu insülin dozları insülin aspart 3x8Ü, insülin glarjin 1x24Ü olarak düzenlendi. Tedavisine metformin ve sitagliptin eklendi. 1600kcal diyabetik diyet başlandı. 2.gün kan

şekeri ölçümlerinde açlık kan şekeri 100-150mg/dl tokluk kan şekeri 130-180mg/dl arasında saptandı. Hasta mevcut tedavi ile taburcu edildi. 10 gün sonra poliklinik kontrolünde açlık kan şekeri ölçümleri 90-120mg/dl, tokluk kan şekeri ölçümleri 130-160mg/dl saptandı. 2 ay sonra poliklinik kontrolünde A1c değeri 7,1 saptandı. Hasta mevcut tedavi ile takip edilmektedir.

Diabetes mellitus; pankreas insülin sekresyonunun yetersizliği, insülin etkisizliği sonucu gelişen, hiperglisemi ve glukagon yüksekliği ile karakterize; karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden komplike bir hastalıktır. Günümüzde diyabet, sıklığı ve komplikasyonları nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunudur. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansında hızlı bir artış söz konusudur. 2013 yılı itibari ile dünyadaki diyabetli hasta sayısı 382 milyon iken bu sayının 2035 yılında % 55 oranında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1). Diyabet prevalansı ülkemizde de hızla artmaktadır. TURDEP-1 çalışmasında ülkemizdeki diyabet sıklığı %7,7 iken TURDEP-2 çalışmasında Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7 olarak belirlenmiştir (2,3). Diyabetle ilişkili mikro ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi için erken dönemde etkili bir tedavinin uygulanması gerekmektedir. Ancak günümüzde hala pek çok hasta tedavi hedeflerine ulaşamamaktadır.

American Diabetes Association (ADA) 2017 kılavuzunda diyabet tedavisi hedeflerini A1C <7% (53mmol/mol), preprandiyal kapiller plazma glikozu 80-130 mg/dl ve postprandiyal kapiller plazma glikozunu <180mg/dl olarak belirlemiştir (4). Kısa diyabet süresi, uzun yaşam beklentisi olan, sadece yaşam değişikliği ve/veya tek

KONUŞMA METİNLERİ

başına metformin tedavisi alan, kardiyovasküler hastalık ve hipoglisemi öyküsü olmayan yetişkinler için A1C hedefi <6,5% olarak belirlenirken ciddi hipoglisemi öyküsü, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları olan, kısa yaşam beklentisi olan yetişkinler için A1C hedefinin >8% olmasının daha güvenli olacağı vurgulanmıştır.

Yapılan çalışmalarda hipogliseminin de hiperglisemi kadar zararlı olduğu gösterilmiştir. 2005 yılında ADA hipoglisemi çalışma grubu bir rapor yayınlamıştır (5). Çalışma grubunun raporuna göre hipoglisemi riski olan (sülfonilüre, glinid, insülin tedavisi alan) hastalar ≤ 70 mg/dl değerlerinde hipoglisemi açısından uyanık olmalıdırlar. Hipoglisemi ciddi hipoglisemi, dokümente edilmiş semptomatik hipoglisemi, asemptomatik hipoglisemi, olasılıkla semptomatik hipoglisemi ve psödohipoglisemi olarak sınıflandırılmaktadır. Kendi kendine kan şekeri ölçümü hipogliseminin tanınması açısından çok önemlidir. Özellikle insülin kullanan hastalarda kendi kendine kan şekeri takibi asemptomatik hipoglisemiyi ve hiperglisemiyi göstermek açısından çok yararlıdır. İnsülin tedavisi alan (intensif insülin veya insülin pompası) hastalar ana ve ara öğünler, uyku, egzersiz öncesi, öğün sonrası, düşük kan şekerinden kuşkulandığı durumlarda ve araç sürme gibi kritik durumlar öncesi kan şekeri ölçümü konusunda eğitilmelidirler. Intensif insülin tedavisi alan tip 2 DM hastalarında sık kan şekeri ölçümünün A1C hedeflerine ulaşmada yararlı olduğu da gösterilmiştir (6). Tekrarlayan ciddi hipoglisemiler hasta ve ailesinde anksiyete oluşturmaktadır.

Tip 1 DM hastalarında ciddi hipoglisemi 100 hasta-yılında 115-320 arasında saptanırken, tip 2 DM hastalarında 100 hasta-yılında 35-70 olarak saptanmıştır (7,8). Ancak tip 2 DM, tip 1 DM'e göre daha sık görüldüğü için hipoglisemi hatta ciddi hipoglisemi tip 2 DM hastalarında daha sık karşımıza çıkmaktadır (9).

Hipogliseminin ölümcül olabileceğine dair hiç şüphe yoktur. Akut hipoglisemi konfüzyon, bilinç kaybı, nöbet ve hatta ölümlü sonuçlanabilir. Ancak hastaların kan şekeri düşüşüne yanıtları ne kadar sık hipoglisemi yaşadıkları ile yakından alakalıdır. Tekrarlayan hipoglisemi atakları normoglisemiyi sağlamak üzere gerekli olan kontraregülatuar sistemin çalışmasını azaltmaktadır (10-12). Bu yüzden sık hipoglisemi yaşayan hastalar kan şekeri ciddi düşük seviyelere ulaşana kadar asemptomatik kalabilmelidirler. 1922'de insülinin

keşfinden kısa bir süre sonra hipogliseminin hiçbir uyarıcı semptom olmadan oluşabileceğinin farkına varılmıştır (13). Ciddi hipoglisemilerin üçte biri hastanın uyanık olduğu saatlerde gelişir ve uyarıcı semptomlar eşlik edebilir (14). İnsülin tedavisi alan birçok hastada zamanla hipoglisemiyi fark edebilme yetisi kaybolur ve bu durum hipoglisemiyi fark edememe durumu (HFED) olarak adlandırılır. Hipoglisemiyi fark edememe hastanın fark edememesi veya doktorun hastanın hipoglisemiyi fark edemediğini fark edememesidir. HFED Otonomik aktivasyon olmadan gözlenen nöroglikopeninin olmasıdır. Bu hastalarda hipoglisemiye karşı oluşması gereken semptomatik ve kontraregülatuar cevapların oluşturulamaması olarak adlandırılabilir. Ciddi hipogliseminin nörolojik bulguları çok önemlidir. Nörokognitif fonksiyonlarda bozulmalara neden olabilirler. Tekrarlayan hipoglisemik nöbetler ve beyinde sitriktürel bozuluklara neden olabilirler. HFED'nin görülme sıklığı Tip 1 diyabetik yetişkinlerde %20-25 insülin ile tedavi olan Tip 2 diyabetiklerde %10 civarındadır (15). HFED'in kabul edilebilir klinik bir tarifinin olmaması prevalansın net olarak ortaya konulmasının sınırlamaktadır. HFED'nin fark edilmesinde en önemli basamak dikkatli bir öykü alınmasıdır. HFED'nin fark edilmesi hastanın ciddi hipoglisemilerden oluşabilecek zararlara karşı korunması ve tedavinin yeniden düzenlenmesi, gereksiz yere fazla insülin dozlarının kullanılmasının önlenmesi açısından çok önemlidir.

Son yıllarda tip 2 DM hastalarında gözlenen hipogliseminin etkileri inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and diamicron MR Controlled Evaluation) and VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) geniş grupları inceleyen önemli çalışmalardır (16-18). ACCORD çalışmasında intensif tedavi kolundaki hastalarda daha sık hipoglisemi atakları gözlenmiş ve mortalite %20 daha arttığı için çalışmanın bu kolu erken sonlandırılmıştır. Her 3 çalışmamada da ciddi hipoglisemi ataklarının artmış kardiyovasküler olay ve mortalite ile ilgili olduğu vurgulanmıştır.

Artan tecrübe ve piyasaya yeni çıkan ilaçlarla birlikte diyabet tedavisi her geçen gün değişmektedir. Ancak kılavuzlar yeni gelişmeler ışığında diyabet tedavisini güncelleşeler de her hasta için bireyselleştirilmiş tedavi önerilmektedir. Hastanın tedaviye uyumu glisemik hedefleri ulaşmayı etkileyen en önemli faktördür. Bu yüz-

KONUŞMA METİNLERİ

den tedavi seçenekleri oluşturulurken hastanın istekleri ve ihtiyaçları göz önünde bulundurulmalıdır. ADA/ European Association for the Study of Diabetes hasta merkezli, etkinlik, hipoglisemi riski, kilo üzerine etkisi, yan etki, ilaç etkileşimi, ve hasta tercihlerinin ön planda tutulduğu tedavi stratejilerinin belirlenmesini önemle vurgulamaktadır (19).

Geniş metaanalizler sonucu kontraendikasyon olmadığı ve tolere edilebildiği sürece metformin diyabet tedavisinde yer almalıdır (20). Metformin etkisi yüksek, hipoglisemi riski düşük, kilo kaybına yol açan ve düşük maliyetli bir tedavi seçeneğidir. Metforminin tolere edilemediği ya da yan etkilerinin görüldüğü durumlarda diğer ajanlar ilk basamak tedavide kullanılabilir. Eğer A1C hedeflerine 3 ayda ulaşılamazsa metforminin yanına sülfonilüre, thiazolidinedione, DPP-4 inhibitörleri, SGLT2 inhibitörleri, GLP-1 reseptör agonistleri veya bazal insülin eklenebilir. İkili tedavi ile tedavi hedeflerine ulaşılamazsa üçlü tedavi başlanabilir. Eğer 3 ayda A1C hedef değerlerde değilse intensif insülin tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Birçok tip 2 DM hastası insülin tedavisine ihtiyaç duymakta ve insülin tedavisinden fayda görmektedir. Bazal insülin tedavisi başlangıç insülin tedavisi için en uygun seçenektir. 10 Ü veya 0,1-0,2 Ü/kg/gün önerilen başlangıç dozudur. Bazal tedavi metformin veya diğer ajanlarla kombine edilebilir. Hipoglisemi riski tamamen ortadan kalkmasa da uzun etkili insülin analogları NPH insüline göre daha güvenlidir (21,22). Bazal insülin tedavisinin dozunun 0,5 Ü/kg/gün dozundan fazla olması önerilmemektedir. Tip 2 DM'li pek çok hasta bazal insülin tedavisine ek olarak öğün öncesi bolus tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Postprandiyal kan şekerinin ya da karbonhidrat alımının en yüksek olduğu öğün öncesi bolus tedavi eklenebileceği gibi her öğün öncesi bolus insülin de eklenebilir. İnsülin dozu 0,3-0,5Ü/kg/gün olarak hesaplanır ve dozun yarısı bolus yarısı bazal insülin olarak verilebilir. Kontrol altına alınamayan seçilmiş hastalarda intensif insülin tedavisine metformin, GLP-1 reseptör agonistleri, SGLT-2 veya DPP-4 inhibitörleri eklenebilir (23).

Olgumuz yüksek dozda intensif insülin tedavisi almasına rağmen kan şekeri ve A1C değerleri hedeflerin oldukça üzerindedir. Ayrıca hastada aşırı yorgunluk, unutkanlık ve kilo alımı gibi semptomlar mevcuttu. Başvurduğu hekimler tarafından tedavi hedeflerinde olmadığı için

her poliklinik ziyaretinde insülin dozları arttırılmış, hasta 0,5Ü/Kg/günden fazla bazal insülin kullanmaktaydı. Hastane yatışı sonrası yapılan kan şekeri takibinde gece hipoglisemisi yaşandığı saptandı. Olgumuzda olduğu gibi gece yaşanan hipoglisemiler fark edilmeyebilir ve kan şekeri regülasyonun bozulmasına neden olabilir. Bazal insülin dozlarının fazla olması, bazal/bolus insülin tedavisinin dengesizliği, uykuda kontraregülatuar sistem yanıtının azalması hipoglisemi riskini ve glisemik hedeflere ulaşma riskini artırır. Eğer uykuda hipoglisemi gerçekleşiyorsa insülin dozları özellikle bazal insülin dozları gözden geçirilmelidir. Ayrıca hastanın kullanmakta olduğu yüksek insülin dozları gün içerisinde de hipoglisemi ve hiperglisemi ataklarına neden olmakta böylece hastanın yeme düzeni bozulmakta ve kilo alımına yol açmaktaydı. Eğer hastanın gece kan şekeri ölçümü yapılmamış olsaydı hipoglisemi atakları fark edilmeyecekti. Bu yüzden hastalara kendi kendine kan şekeri ölçümü eğitimi verilmeli ve her kontrolde kan şekeri ölçümleri dikkatle gözden geçirilmelidir.

Sonuç olarak intensif insülin tedavisi alan, glisemik hedeflerde olmayan hastalarda insülin dozlarını arttırmadan önce dikkatli alınan bir öykü ve sık kan şekeri ölçümleri ile hipoglisemi atakları araştırılmalıdır. Böylece yeni tedavi algoritmaları oluşturularak tedavi hedeflerine ulaşılmaya çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsidag K, Kalaça S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002 Sep;25(9):1551-6.
3. 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.
4. American Diabetes Association (ADA) Glycemic targets sec.6 In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S48-S56.
5. American Diabetes Association Workgroup on

KONUŞMA METİNLERİ

- Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245–1249
6. Elgart JF, Gonz´alez L, Prestes M, Rucci E, Gagliardino JJ. Frequency of self monitoring blood glucose and attainment of HbA1c target values. *Acta Diabetol* 2016;53:57–62.
 7. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al.; DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005;22:749–755.
 8. Heller SR, Choudhary P, Davies C, et al.; UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140–1147.
 9. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008;57:3169–3176.
 10. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 1993;91:819–828.
 11. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes* 1997;46:1328–1335.
 12. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991;40:223–226.
 13. Joslin E, Gray H, Root H. *J Metab Res* 1922;2:651–99.
 14. The DCCT Research Group. The DCCT Research Group. *Am J Med* 1991;90:450–9.
 15. Ann E Gold, Kenneth M Macleod, Brian M Frier, MD. Frequency of Severe Hypoglycemia in Patients With Type I Diabetes With Impaired Awareness of Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994 Jul; 17(7): 697–703. <https://doi.org/10.2337/diacare.17.7.697>
 16. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
 17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
 18. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
 19. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140–149
 20. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313–324.
 21. Institute for Clinical and Economic Review. Controversies in the Management of Patients with Type 2 Diabetes [Internet]. Available from <http://icer-review.org/wp-content/uploads/2015/03/CEPAC-T2D-Final-Report-December-22.pdf>. Accessed 17 November 2016.
 22. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, et al. Safety, effectiveness, and cost of long-acting versus intermediate-acting insulin for type 1 diabetes: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev* 2013;2:73.
 23. American Diabetes Association (ADA) Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment sec.8 In Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1):S64–S74.

LİPİD TEDAVİSİNDE YENİ İLAÇLAR

ALİ DENİZ

ÇUKUROVA ÜTF KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI, ADANA

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindendir. Ateroskleroz KVH gelişmesinde rol alan en önemli patolojidir. Dislipidemi ise ateroskleroz oluşumunda rol alan temel risk faktörlerinden biridir. Büyük prospektif epidemiyolojik çalışmalar düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyinin düşürülmesi ile KVH riskinin azaltılabileceği gösterilmiştir.

Statinler LDL-K düzeyini düşüren ilaçların başında yer almaktadır. Statinler ile yeterli LDL-K düşüşünün sağlanamadığı veya yan etkilerinin kullanımlarını kısıtladığı durumlarda ezetimib kullanılmakla beraber statinlere eklenen ezetimib tedavisiyle IMPROVE-IT çalışmasında kayda değer bir etkinlik sağlanamamıştır.

Diğer lipid düşürücü ilaç grubu olan fibratlarla belirgin trigliserit (TG) düşüşü sağlanmaktadır, ancak KVH açısından sonuçları üzerinde belirgin bir etkisi yoktur.

Miyalji, rabdomiyoloiz, diyabet, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve merkezi sinir sistemi yakınmaları gibi yan etkiler statin kullanımını kısıtlayabilmektedir. Bu nedenle yeni lipid düşürücü tedaviler üzerinde yoğun olarak çalışılmaktadır.

LDL-K düzeylerini düşüren yeni ilaçlar: Protein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 inhibitörleri (PCSK-9 inhibitörleri):

Yeni geliştirilen dislipidemi tedavi ilaçları arasında üzerinde en çok çalışılan gruptur. PCSK-9 LDL reseptör yıkımına aracılık eden bir moleküldür. PCSK-9 inhibitörleri ise LDL reseptör yıkımını önleyerek LDL-K düzeyini düşürmektedir. PCSK-9 geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonları bulunanlarda KVH riskinin azalmış olması dikkatleri bu molekül üzerine çekmiştir. Sonuçta PCSK-9 moleküllerini inhibe etmek üzere monoklonal

antikorlar geliştirilmiştir. Alirocumab ve evolocumabın heterozigot familial hiperkolesterolemi hastalarında ve nonfamilial hiperkolesterolemili hastalarda statinler ile yeterli LDL-K düşüşü sağlanamaması veya statinlerin kontraendike olması durumunda kullanımları onaylanmıştır. Yeni geliştirilme aşamasında olan diğer bir PCSK-9 inhibitörü de bococizumabdır. Ayrıca PCSK-9 inhibitörleri yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeylerini yaklaşık %6, lipoprotein a düzeylerini ise %26 düşürmektedir. Ayrıca rezidü LDL reseptör fonksiyonu olan homozigot familial hiperkolesterolemi hastalarında da bu ilaçlar etkin olarak kullanılabilir.

Apo B-100'e karşı antisens oligonükleotid:

Apolipoprotein B aterosklerotik lipoproteinlerin reseptöre bağlanan temel yapısal bileşenidir. Mipomersen apoB'nin antisens oligonükleotid (ASO) inhibitörüdür. Mipomersen apoB-100 kodlayan mesajcı RNA'ya bağlanır, RNA ribonükleaz H enzimi ile yıkılır ve apoB-100 translasyonu engellenir. Bu ilaç LDL reseptör fonksiyonu olmayan homozigot familial hiperkolesterolemi hastalarında kullanılabilir.

Karboksilaz Ac-CoA inhibitörü:

Gemcabene karboksilaz Ac-coA inhibitörü olarak kullanılabilen bir dikarboksilik asittir. Etki mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Bu bileşik hepatik TG ve kolesterol oluşumunu önler ve VLDL klirensini artırır. TG düzeylerini %27-39, LDL-K düzeylerini %15-25 düşürürken HDL-K düzeyini %18 artırır.

Mikrozomal transfer protein (MTP) inhibitörü:

MTP hepatositler ve enterositlerde bulunan ve apoB içeren lipoprotein oluşumunda rol alan bir proteindir. MTP inhibitörleri dolaşımdaki TG ve kolesterol düzeylerini düşürür. Ancak karaciğerde yağlanma ve transa-

KONUŞMA METİNLERİ

minaz düzeylerinde yükselmeye yol açması nedeniyle kullanımları kısıtlıdır. Lomitapid homozigot familial hiperkolesterolemide kullanılabilir.

HDL-K düzeylerini yükselten ilaçlar:

Kolesterol ester transfer protein (CETP) inhibitörleri:

CETP HDL-K ve TG'den zengin lipoprotein molekülleri arasında TG ve kolesterol ester değişiminden sorumludur. Bu değişim sonucunda HDL-K seviyeleri düşer. CETP inhibitörleri HDL-K düzeylerini yükseltir, ancak bu ilaçların klinik sonuçları üzerinde olumlu etkisi gösterilememiştir.

Rekombinant HDL-K:

Apolipoprotein A1 HDL-K'nin temel yapısal bileşenidir ve makrofajlardan prebeta HDL partiküllerine kolesterol taşınmasına aracılık eder. Apo A1 Milano'dan sonra akut koroner sendromlardan sonra kardiyovasküler olayları azaltmak için farklı apo A1 molekülleri geliştirilme aşamasındadır.

Trigliserit düzeylerini düşüren tedaviler:

Gen tedavisi:

TG düzeylerinde aşırı yükselmeye seyreden otozomal resesif bir hastalık olan lipoprotein eksikliğinde çocukluk çağında tekrarlayan pankreatit, erüptif ksantomlar, hepatosplenomegali, lipemia retinalis gibi bulgular saptanır. Alipogene tiparovec (Glibera) kullanıma giren ilk gen tedavisidir. Adeno-associted viral vektör fonksiyonel lipoprotein gen varyantının episomal kopyalarını kas dokusuna vererek TG düzeylerini düşürür.

Ayrıca LDL reseptör varyantında gain-of-function tetikleyen vektörler geliştirilme aşamasındadır.

Apolipoprotein C3 antisens:

Apo C3 karaciğer sentezlenir ve TG'den zengin lipoproteinlerde ve HDL'de bulunur. Apo C3 geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonların TG düzeylerini ve kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir. Apolipoprotein C3 antisens apo C3 sentezini azaltarak TG düzeylerinde önemli düşüşe yol açan bir moleküldür ve bu moleküller ilgili faz III çalışmalar devam etmektedir.

Lipoprotein (a) antisens:

Lp(a) LDL'ye benzer yapısıyla birçok epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lp (a) antisens ile Lp (a) düzeyinde düşüş sağlanmıştır. Bu molekül henüz geliştirilme aşamasındadır.

Sonuç

Statinler hiperlipidemi tedavisinde uzun süredir köşe taşı olan ilaçlardır. Ancak yan etkileri nedeniyle statinlere edemeyen hastalarda veya statinlerle yeterli LDL-K düşüşü sağlanamayan hastalarda alternatif tedaviler geliştirilmiştir ve yenileri de geliştirilme aşamasındadır. Bugün için klinik kullanıma yakın zamanda giren ve onaylanan tedavi PCSK-9 inhibitörleridir. Yeni geliştirilmekte olan ilaçların klinik olayları azalttığını gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

VİTAMİNLER: KİME, NE ZAMAN VE NE KADAR?

NURSEL ÇALIK BAŞARAN

HACETEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ , GENEL DAHİLİYE B.D., ANKARA

“Vitamin” sözcüğü, Latince yaşamsal “vital” ve “amine” sözcüklerinden türetilmiş, yalnız aminleri içermediği anlaşılabilir olarak “e” çıkarılmıştır. Vitaminler, vücudun temel fonksiyonları için çok küçük miktarlarda gereksinim duyulan organik bileşiklerdir. Enerji metabolizmasını da kapsayan reaksiyonların düzenleyicileri yani katalizörleridir. Kimyasal olarak benzerlik göstermez. Vitaminlerin, beslenme kaynaklarından sağlanmaları gerekir. Endojen olarak yeterli miktarda yapılamazlar. Karbon, oksijen, hidrojen ve nitrojen, fosfor, sülfür ve kobalt içeren diğer fonksiyonel grupların organik bileşikleridir ve mikro besinlerdir. Çok küçük miktarlarda gereksinim duyulur (mikro/miligram).

Vitamin eksikliklerinin başlıca nedenleri yetersiz alım, emilim bozukluğu ve artmış metabolik gereksinimdir. Enerjiye dönüşmezler ve bu özellikleriyle protein, karbonhidrat ve yağlardan farklılık gösterirler. Özetle vitaminler yaşam için, küçük miktarlarda gereklidirler, gıdalarla alınmalıdırlar ve enerji sağlamazlar.

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.

Vitaminlerin sınıflaması: Vitaminler çözünürlüklerine göre sınıflanırlar:

- Yağda çözünen vitaminler: A, D, E, K
- Suda çözünen vitaminler: B Vitaminleri ve C

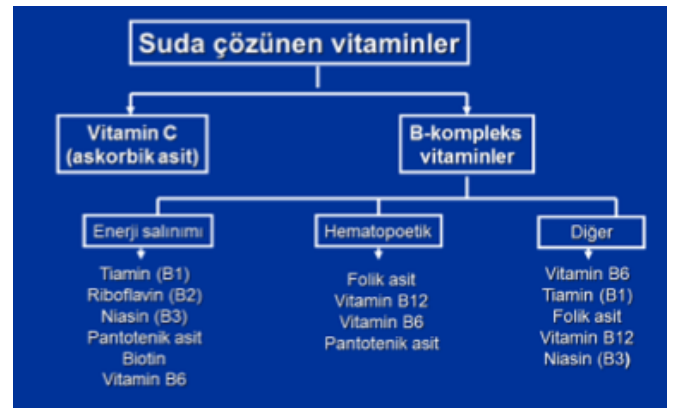
Yağda çözünen vitaminlerin özellikleri:

- Yağda çözünen yaşamsal organik maddelerdir
- Mikrobisindir

- Hücre büyümesi, olgunlaşması, gen regülasyonunda anahtar rol oynarlar
- Lenfatik dolaşıma katılırlar
- Lipoprotein yapısına girer, transport proteinlerine bağlanırlar
- Antioksidan özelliktedir
- İnce barsaktan emilirler, safra ve yağ gereklidir
- Şilomikronlarla ikleri vardır
- Vücutta depolanırlar

Suda çözünen vitaminlerin özellikleri:

- Suda çözünenler
- 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



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

KONUŞMA METİNLERİ

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 malnutrasyonun yaygın olduğu bölgelerde vitamin desteği gerekmektedir.
- Dengeli beslenenlerde günlük izin verilen dozun % 50-200 katı kadar multivitamin takviyesi alınmanın 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, vejetaryenler gibi özel diyetler
 - Malabsorbsiyon: Çölyak, Chron 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
 2. Düşme riski olan yaşlılarda vitamin D takviyesi

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 göstermişlerdir [1, 2]. Özellikle beta karotenin akciğer riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ancak daha sonra yapılan meta analizlerde aksi kanıtlar da gösterilmiştir [3]. Vitamin E ile ilgili kar zarar durumunun değerlendirilerek kullanılmasını öneren sınırlı çalışmalar da mevcuttur [4].

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 [5]. Diğer bir çalışmada ise antioksidanların (Vitamin E, C ve beta karoten) kullanımının sadece erkeklerde kanser insidansını azalttığı ve bütün sebeplere bağlı ölümü azalttığı gösterilmiştir [6].

Multivitaminlerin kullanımının kardiyovasküler hastalıklarına azalttığına dair kanıtlar da yeterli değildir ve günümüzde önerilmemektedir [7]. Yaşa bağlı maküler dejenerasyonda da multivitaminlerin etkisi gösterilmiştir (Vitamin E,C, karoten) [8]. Yapılan 2 yıllık çift kör başka bir çalışmada ise b vitamini kullanılmasının Alzheimerda gri maddenin küçülmesini % 30 azalttığı gösterilmiştir [9]. Bunun yanında çok uzun zamandır folik asit takviyesi doğum defektlerini azaltmaktadır ve doğurganlık yaşındaki kadınlarda hamilelik öncesinden başlayarak önerilmektedir [10]. Yine sağlıklı yaşlılarda vitamin eksikliği riski varsa klinisyenin hasta bazında düşünerek önerebileceğine dair kanıtlar mevcuttur [11].

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 [12].

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 multi-vitaminleri tercih etmek gerekir (Kalسيوم hariç).
- Vitaminler aşırı alınmadıklarında tehlikeli değildir.
- Özellikle yağda çözünen vitaminlerde "daha fazla daha iyi" değildir.
- Aşırı vitamin kullanımı bazı ilaçların etkinliğini ve metabolizasyonunu değiştirebilir.

KONUŞMA METİNLERİ

REFERANSLAR:

1. 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.
2. Bjelakovic, G., D. Nikolova, and C. Gluud, Antioxidant supplements to prevent mortality. *JAMA*, 2013. 310(11): p. 1178-9.
3. Abner, E.L., et al., Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci*, 2011. 4(2): p. 158-70.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Green, N.S., Folic acid supplementation and prevention of birth defects. *J Nutr*, 2002. 132(8 Suppl): p. 2356S-2360S.
11. Dharmarajan, T.S., Is vitamin supplementation appropriate in the healthy old? *Curr Opin Gastroenterol*, 2015. 31(2): p. 143-52.
12. 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.

YAŞLI HASTALARDA ANTİDEPRESAN İLAÇ SEÇİMİ? NASIL SEÇELİM?

ÇİÇEK HOCAOĞLU

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI, RİZE

Yaşlılarda depresyonun tedavisi uygun bir şekilde yaklaşıldığında yüz güldürücüdür. Başka bir deyişle yaşlı hastalarda depresyon eğer diğer tıbbi hastalıklar ile birlikte değilse tedavi dozları ve tedavi yanıtı genç erişkinlerden farklı değildir. Ancak, yaşlı bireylerdeki metabolik değişiklikler, eşlik eden tıbbi hastalıklar, bilişsel değişiklikler, ruhsal alanda yaşanan sorunlar, toplumsal işlevlerde bozulma ve rol kaybı, yeti yitimi ve yalnızlaşma yaşlılara özgü tedavi uygulamalarını gerektirmektedir. Yaşlılığa bağlı olarak gelişen farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler ilaç seçimini, dozajını, temel süresini belirlemektedir. İlacın etkinliği, tolere edilebilirliği, güvenilirliği ve olası etkileşimleri gibi ilaca ait özellikler dikkate alınarak, risk/yarar oranı gözetilerek tedavi başlatılmalıdır. Mümkünse tek ilaç tercih edilmeli, yaşlıların psikotrop ilaçların yan etkilerine duyarlı oldukları düşünülerek düşük dozla tedavi başlanıp, yavaşça doz artırılarak uygun doza ulaştırılmalıdır. Yaşlılar sıklıkla başka hastalıkları için de ilaç kullanıyor olduklarından, antidepresanların bu ilaçlarla etkileşimi göz önünde bulundurulmalıdır. Tri-siklik antidepresanlar (TSA) kardiyotoksik yan etkiler TSA'ların en önemli yan etkileridir. EKG değişiklikleri, kinidin benzeri ritim bozukluk, sedasyon, ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, idrar tutukluğu, kilo artışı ve cinsel işlev bozuklukları gibi yan etkileri de dikkate alınmalıdır. Trazodon ve mianserin kardiyotoksik ve antikolinergik yan etkilerinin azlığı nedeniyle yaşlılık depresyonlarında güvenle kullanılmaktadır. Ancak sedasyon ve bilişsel bozukluklara yol açabildikleri için doz ayarlaması iyi yapılmalıdır. Etkinlikleri TSA'lara eşdeğer görünmekle birlikte yan etki profillerinin farklılığı kullanımını avantajlı kılmaktadır. Seçici serotonin geri alım

inhibitörleri (SSRI) genel olarak antikolinergik yan etkilerinin olmaması, kardiyovasküler yan etkiler göstermemesi, sedatif etkilerinin olmaması, genel olarak iyi tolere edilebilmesi, sabit dozlarla yeterli etkinliğin sağlanması ve çoğunlukla günde tek doz kullanıma olanak vermesi nedeniyle yaşlılık depresyonlarının tedavisi için uygun seçenek olmaktadır. Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) son zamanlarda kullanımı yaygınlaşan, TSA'ların ve SSRI'ların etki spektrumunu taşıyan etkili bir antidepresan grubudur. Yaşlılarla ilgili fazla çalışma bildirilmemekle birlikte genel bilgiler ışığında yan etkileri arasında belirtilen diyastolik kan basıncı artışı yaşlı hastalarda sorun yaratabilmektedir. Yaşlılar diğer bedensel hastalıkları nedeniyle birçok ilaç kullanma potansiyeline sahip olduğu için ilaç etkileşimlerine dikkat ederek ilaç seçmek ve doz ayarlamak önem taşımaktadır. Bu sunumda tıbbi hastalığı olan yaşlı hastalarda antidepresan ilaç kullanımı ile ilgili güncel bilgiler aktarılacaktır.

Kaynaklar:

1. Wilkinson P, Izmeth Z. Continuation and maintenance treatments for depression in older people. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 9;9:CD006727.
2. Etchepare F, Pambrun E, Verdoux H, Tournier M. Trends in patterns of antidepressant use in older general population between 2006 and 2012 following publication of practice guidelines. Int J Geriatr Psychiatry. 2016 Jun 30.
3. Yal'tseva NV, Korshunov NI, Savel'eva MI, et al. Psychopharmacotherapy for depression in rheumatic patients. Ter Arkh. 2016;88(5):27-31.

BİR OLGU İLE DİYABETTE İNSÜLİN KULLANIMI

MERT EŞME

GÖLBAŞI HASVAK DEVLET HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI, ANKARA

Yaklaşık 8 yıldır tip 2 diyabet hastası olan, bilinen hipertansiyonu ve koroner arter hastalığı olan 58 yaşında erkek hasta polikliniğe biten ilaç raporlarını yenilemek için başvuruyor. Diyabet tanısı aldığı zamandan bu yana metformin 2x1000 mg kullanan, sonraki takiplerinde gliklazid 90 mg 1x1 ve pioglitazon 30 mg olarak tedavisine eklenen hastanın, koroner arter hastalığı için metoprolol 1x50 mg ile ASA 1x100 mg, atorvastatin 10 mg ve ramipiril 1x5 mg kullandığı öğreniliyor. Uzun zamandır klinik muayene ve laboratuvar tetkik kontrolü için başvurmayan kan testlerine baktırmayan ve evde kan şekeri takibi yapmayan hastadan rutin kan testleri ile beraber HbA1c düzeyi isteniyor. HbA1C değerinin %11,2, açlık kan şekerinin 268 mg/dl; tokluk kan şekerinin ise 399 mg/dl olduğu görülüyor. Tam idrar tetkikinde 2+ proteinüri olduğu tespit ediliyor. Böbrek fonksiyon testlerinde kreatinin yüksekliği tespit edilmiyor ve herhangi bir elektrolit bozukluğunun olmadığı görülüyor. Hastanın HbA1c değerinin yüksek olduğu görüldükten sonra tedavi değişikliğine gidilmesi planlanıyor. Kullanmakta olduğu gliklazid ve pioglitazon tedavileri kesiliyor. Metformin tablete devam ediliyor ve 83 kg olan hastaya sabah 20 ünite, akşam da 10 ünite insülin lispro/protamin lispro miks insülin tedavisi başlanıyor. Takiplerinde haftalık kontrollere çağırılan hastanın insülin dozları kademeli olarak sabah 30 ünite, akşam ise 18 üniteye yükseltiliyor. Üç ay sonra kontrole çağırılan hastanın HbA1c değerinin %10,7 olduğu ve yine HbA1c düzeyinin hedef değer çok üzerinde olduğu görülüyor. Hastaya tekrar diyabet eğitimi ve insülin eğitimi veriliyor. Dozlarını yapıp yapmadığı, öğün atlayıp atlamadığı sorgulanıyor. Üç ay sonra tekrar kontrole çağırıldığında bakılan HbA1c değerinin %10,4 olduğu görülüyor ve insülin tedavi rejiminde değişikliğe gidilmesi planlanıyor. Miks insülin tedavisi ile etkin kan şekeri kontrolü sağlanamayan hastaya bazal+bolus insülin

tedavisi başlanıyor. Öğünlerle birlikte 12 ünite insülin lispro, gece de uzun etkili olarak 24 ünite insülin glarjin başlanıyor. 7'li kan şekeri takipleri ile haftalık takiplere çağırılan hastanın açlık kan şekeri düzeylerinin 100-140 mg/dl, tokluk şekerlerinin ise <180 mg/dl düzeyinde tutulması hedefleniyor. Üç ay sonra kontrole çağırılan hastanın HbA1c değerinin %8,2 olduğu görülüyor. Bu süre zarfında 4 kilo alan, haftada 1-2 kere en düşük kan şekeri değeri 56 mg/dl olacak şekilde hipoglisemi yaşayan hasta genel olarak kendisini bir sene öncesine göre daha iyi hissettiğini, tedaviye olan inancının arttığını ifade ediyor. Sabah 16 ünite insülin lispro, öğle 14 ünite insülin lispro, akşam 18 ünite insülin lispro, gece ise 30 ünite insülin glarjin ile izlenen hastanın takiplerinde açlık şekerlerinin 100-150 mg/dl, tokluk şekerlerinin ise 130-190 mg/dl arasında izlendiği öğreniliyor.

Diyabet konusunda söz sahibi olan uluslararası otoriteler tip 2 diyabet tedavi algoritması konusunda güncel kılavuzlar yayınlamaktadırlar. Daha önceki yıllarda tedavi kılavuzları glisemik hedefleri daha düşük seviyelerde tutarken, güncel kılavuzlarda hasta bazlı hedef değerler göz önünde tutulmaktadır. Ayrıca geleneksel basamaklı tedavinin yerine, insülin tedavisinin daha erken başlanması görüşü önem kazanmıştır.

İnsülin tedavisi, klasik tip 1 diabetes mellitus (DM) hastalarında, hiperglisemik acillerden diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemik hiperozmolar durumda, diyet ile kontrol altına alınamayan gestasyonel diabetes mellitus hastalarında endikedir (1). Tip 2 DM hastalarında ise oral antidiyabetik ile etkin kan şekeri kontrolünün sağlanamadığı, aşırı kilo kaybı gözlenen ve ağır hiperglisemik semptomların olduğu durumlarda, majör cerrahi operasyon öncesinde, böbrek veya karaciğer yetmezliği tanılarının varlığında insülin tedavi endikasyonu bulunmaktadır.

KONUŞMA METİNLERİ

International Diabetes Federation (IDF) , ADA/Euro-pean Association for the Study of Diabetes (EASD) kılavuzlarında ve ülkemizde de TEMD kılavuzunda, yeni tanı alan tip 2 DM 'li hastalarda yaşam tarzı değişikliği ile beraber eş zamanlı olarak metformin tedavisinin başlanması birincil tedavi yaklaşımı olarak kabul gören görüştür. Kılavuzlarda hastaların 3 ay içerisinde kontrole çağırılarak, hedef HbA1c değerlerine ulaşıp ulaşılmadığının kontrolü ve mevcut duruma göre tedavi basamağının yükseltilmesi önerilmektedir. 3 ay içerisinde hedeflenen değere ulaşılamaması durumunda ikinci bir oral antidiyabetik ajanın ya da bazal insülin tedavisinin tedaviye eklenmesi konusunda fikir birliği mevcuttur.

2017 yılında yayınlanan ADA kılavuzunda ve 2016 TEMD kılavuzlarında, yeni tanı almış, ciddi semptomları olan, kan şekeri yüksek seyreden ($> 300-350$ mg/dl) veya HbA1C (≥ 10 ; 101 mmol/mol) düzeyleri yüksek bulunan tip 2 diyabetli hastalarda, insülin tedavisinin tek başına veya diğer bir anti-hiperglisemik ilaç ile birlikte başlanması önerilmektedir denilmektedir [1,2]. İnsülinin en etkin tedavi seçeneği olarak kabul gördüğü bu tedavi kılavuzlarında, tedavi başlangıcından 3 ay sonrasında hedef HbA1c değerine ulaşılamaması durumunda tedavi sıklığının artırılmasının gerektiği belirtilmektedir.

Tip 2 DM'te insülin tedavisine başlarken öncelikle bazal insülin tedavisi tercih edilmektedir. Bazal insülin tedavisi olarak gece, akşam ya da sabah uzun etkili analog (glargin veya detemir) insülin tedavileri tercih edilebilir. Bazal insülin tedavilerine ulaşımın zor ve kısıtlı olduğu durumlarda gece tek doz NPH insülin verilebileceği belirtilmektedir. Hipoglisemi riski yüksek olan hastalarda NPH yerine, semptomatik hipoglisemi ve gece hipoglisemisine daha az neden olması sebebiyle uzun etkili insülin analoglarının (glargin, detemir) tercih edilmesi önerilmektedir. Tip 2 DM olan hastalarda bazal insülin rejimi planlandığı takdirde başlangıç dozu 10 U/gün ya da 0.1-0.2 U/kg/gün olarak belirlenmelidir. Bazal insülin rejimi uygulanacak hastalarda herhangi bir kontra-endikasyon bulunmuyorsa metforminin de eklenmesi önerilmektedir. Hedef açlık plazma glikozu değerine ulaşılan kadar bazal insülin dozunun haftalık 2-4 U ya da toplam dozun %10-15'i kadar artırılması önerilmektedir. İnsülin tedavisinde en sık gözlenebilecek olan yan etki olan hipogliseminin bazal insülin rejimi ile izlenmesi durumunda total insülin dozu 4 U ya da total dozun %10-20'si kadar azaltılmalıdır. Bazal insülin

gereksinimi yüksek (>0.5 IU/kg) olan hastalarda, bazal dozun bölünmesi veya bazal-bolus insülin rejimine geçilmesi tercih edilmelidir.

Bazal insülin tedavisi ile hedef A1C değerine ulaşılmadığı durumlarda kombine insülin rejimlerine geçilmelidir. Kombine tedavi rejimlerinde farklı stratejiler bulunmaktadır. Bunlardan ilki bazal insülin tedavisinin yanına Glukagon like peptide-1 (GLP-1) reseptör agonisti eklenmesidir. Bu tedavi rejiminde hipoglisemi riski daha az olarak bildirilmektedir ve bu tedavi, kilo kaybına da fayda sağlamaktadır. Ancak yüksek maliyet tedavi için bir sorun oluşturmaktadır. Kasım 2016 'da Food Drug Administration(FDA) 'nın da onayladığı bazal insülin + GLP-1 reseptör agonisti için 2 tedavi rejimi bulunmaktadır. Bunlar insulin glarjine + liksisenatide ve insulin degludek+liraglutiddir. Bu şekilde etkin kan şekeri kontrolü sağlanamazsa, diğer bir strateji en fazla kalorinin alındığı öğün öncesinde tek doz hızlı etkili bir insülinin (insülin lispro, aspart ya da glulisin) tedaviye eklenmesidir. Bu tedavi rejiminde hızlı etkili insülin başlangıç dozu 4 ünite, 0.1U/kg veya bazal dozun %10 u oranında olmalıdır. Bu hastalarda HbA1c değeri < 8 ise bazal insülin dozunun azaltılması gerekebilir. Yapılan kan şekeri takipleri sonucunda hedeflenen kan şekeri değerine ulaşılan kadar kısa etkili insülin dozlarında 1-2 ünitelik artışlar yapılabilir. Hipoglisemiye karşı dikkatli olunmalıdır. Bu tedavi rejimiyle hedeflenen HbA1c değerine yine de ulaşılamazsa hızlı etkili insülin dozları ≥ 2 doz şeklinde yapılabilir.

ADA 2017 kılavuzunda da belirtildiği gibi yukarıda bahsedilen rejimlere alternatif olarak üçüncü tedavi stratejisi olan, günde iki kere uygulanan premiks insülin (NPH/Regular 70/30, 70/30 aspart mix, 75/25 veya 50/50 lispro mix) tedavisi denenebilir.[3,4]. Bu tedavi rejimiyle hesaplanan total insülin dozunun 2/3 'ü sabah olarak, 1/3'ü ise akşam dozu olarak yapılmalıdır. Hesaplanan dozun yarısının sabah, yarısının akşam yapılması da kabul gören diğer bir görüştür. Bu rejimle de yaşanması olası olan hipoglisemi riskine karşı dikkatli olunmalıdır. Hipoglisemi yaşanması halinde uygulanan dozlar %10-20 oranında ya da 2-4 U dozunda azaltılmalıdır. Günde iki kere uygulanan premiks insülin tedavisi ile de hedeflenen HbA1c değerine ulaşılamazsa öğle yemeği öncesine de premiks insülin tedavisi eklenebilir. Bu şekilde günde 3 kere premiks insülin tedavisi (70/30 aspart mix, 75/25 veya 50/50 lispro mix) uygulanabilecek bir yöntemdir.

KONUŞMA METİNLERİ

IDF ve ADA/EASD önerileri ile Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği, Amerikan Hekimler Birliği, Kanada Diyabet Derneği, İngiltere NICE, Uluslararası Diyabet Merkezi, Almanya Diyabet Derneği, Finlandiya Diyabet Derneği, İtalya Diyabet Federasyonu ve Avustralya Diyabet Derneği de son yıllarda yayınladıkları kılavuzlarında, diyabet tedavisinin hastanın sosyo-kültürel durumuna, yaşam tarzına, beklenen yaşam süresine, hipoglisemi riskine, eşlik eden komorbiditelere ve maddi imkanlara göre planlaması gerektiğini vurgulamaktadır. Bizler de hastalara tedavi vermeden önce kılavuzlar ışığında tedavi yöntemimizi belirlemeli, her hastayı ayrı bir birey olarak düşünmeli ve tedavi stratejimizi buna göre geliştirmeliyiz.

KAYNAKLAR

1. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016
2. ADA:Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017
3. Dieuzeide G, Chuang L-M, Almaghamsi A, Zilov A, Chen J-W, Lavalley-González FJ. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes switching from basal-bolus insulin regimens in the A1chieve study. Prim Care Diabetes 2014;8:111-117
4. Mathieu C, Storms F, Tits J, Veneman TF, Colin IM. Switching from premixed insulin basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the ATLANTIC study. Acta Clin Belg 2013; 68:28-33

BİR OLGU İLE SARKOPENİK HASTAYA YAKLAŞIM

HACER DOĞAN

HACETEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ABD. GERİATRİ BİLİM DALI, ANKARA

75 yaşında kadın hasta, halsizlik, son 6 ayda 5 kilo kadar kilo kaybı, son zamanlarda daha belirgin hale gelen ev işlerini yapmakta zorlanma, yürümede yavaşlama ve sık düşme şikayetleri ile polikliniğe başvurdu. Üç ay önce koroner by-pass cerrahisi nedeni ile 20 gün süreyle hastane yatışı olmuş. Hastane yatışı öncesi zorlanmakla birlikte ev işlerini kendisi yapabilirken, hastaneden taburculuk sonrası basit ev işlerinde dahi zorlamalar başlamış. Son 1 ayda 2 kez düşme öyküsü mevcut.

Sistem sorgulamasında halsizlik dışında özellik yok. Fizik muayenesinde genel durum orta oryante ve koopere, vücut kitle indeksi 20 kg/m². Baş boyun muayenesi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve abdomen muayenesi doğal, ekstremitelerde ödem yok, nörolojik muayenesi doğal.

Kapsamlı geriatrik değerlendirmesinde: Katz günlük temel yaşam aktivitelerinde 5/6 (bağımsız), Lawton Brody enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde 12/17 (kısmi bağımlı), kognitif değerlendirmesinde normal yaşlanma ile uyumlu olduğu, urge tip üriner inkontinans varlığı, mini nutrisyonel değerlendirme sonucu 11/14 (malnutrisyon açısından riskli), el kavrama kuvvetinin: 10 kg (azalmış), 6 metre yürüme süresi: 14 saniye (kas gücü ve fonksiyonlarında kayıp) ile uyumlu hastanın yapılan Bioimpedans analizi (BIA) sonucu total kas kitlesinde azalma olduğu saptandı. Laboratuvarında; tam kan sayımı, ılımlı demir eksikliği anemisi ile uyumlu, biyokimyasında hipoalbuminemi dışında özellik yok. Tiroid fonksiyon testleri ve tam idrar tahlili normal. 25OHD: 8 ng/ml. İstemsiz kilo kaybı ve anemisi olması sebebi ile yapılan malignite taraması tetkiklerinde herhangi patoloji saptanmadı. 3 günlük kalori sayımında hastanın yetersiz kalori ve protein almakta olduğu gözlemlendi. Hastaya sarkopeni tanısı konuldu. Nutrisyonel (kalori ve protein) destek sağlandı. D vitamini rep-

lase edildi ve kas güçlendirici direnç egzersizleri önerildi.

Sarkopeni kas kitle ve fonksiyonlarında progresif jeneralize kaybı ifade eder. Sarkopeni fonksiyonellikte azalmaya, düşmelere, morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarında artışa sebep olan önemli bir klinik durumdur. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır ve bir geriatrik sendrom olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte genç bireylerde de immobilitate malnutrisyon ve kaşeksi durumlarında gelişebilmektedir. Sarkopeni gelişimine yaşlanma, malnutrisyon, sedanter yaşam, kronik hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı gibi birçok faktör katkıda bulunabilir. Tetikleyici bir neden olmadan sadece ileri yaşa bağlı gelişen sarkopeni primer sarkopeni olarak tanımlanırken, bir veya daha fazla neden ile tetiklenen sarkopeni ise sekonder sarkopeni olarak tanımlanır.

Sarkopeninin tanımına yönelik çeşitli kriterler kullanılmıştır. En son 2010 yılında Avrupa Birliği Geriatri Derneği'nin [European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)] oluşturduğu çalışma grubu [The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWG-SOP)] tarafından sarkopeni tanısı konusunda bir uzlaşma raporu yayınlamıştır. Buna göre sarkopeni tanısı için hem kas kütlesinde hem de kas fonksiyonlarında azalmanın birlikte bulunması gerekir. Kas fonksiyonlarında azalma; güç azalması veya performansta azalma şeklinde tanımlanabilir. EWG-SOP evreleme için sarkopeniyi üç gruba ayırmıştır; presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni. Presarkopeni evresinde kas gücü ve fiziksel performans etkilenmemiştir ancak kas kütlesi azalmıştır. Sarkopeni evresinde kas kütlesinde azalmayla birlikte kas gücü veya performans azalmıştır. Ağır sarkopenide ise üç kriterde de yani kas kütlesi, kas gücü ve performansın hepsinde azalma vardır.

KONUŞMA METİNLERİ

Sarkopeni gelişim mekanizmaları

Sarkopeninin başlangıç ve ilerlemesiyle ilgili olabilecek çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Yaşa bağlı olan primer sarkopeninin patofizyolojisinde anabolik hormonlarda azalma [testosteron, östrojen, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)], miyofibrillerin apoptotik aktivitesinde artma, proinflamatuvar sitokinlerde artma [tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-), interleükin (IL)-6], serbest radikal birikimine bağlı oksidatif stres artışı, mitokondri fonksiyonlarında ve motor nöronlarında kaybın rol aldığı ifade edilmektedir. Histolojik olarak incelendiğinde kas kütlesinde kesitsel alanda azalma, kas dokusunun yağ ve bağ dokusu ile infiltrasyonu, motor üniteler ile tip 2 fiberlerin (hızlı) boyut ve sayısında azalma, tip 1 (yavaş) lif sayısında göreceli artış, internal nükleus ve fiberlerin akümüasyonu, miyofilament ve Z-hattında düzensizleşme, sarkoplazmik retikulum ve t-tübüler sistemde proliferasyon gözlenir. Yeni miyofibrillerin büyümesini desteklemek için proliferat olup ve farklılaşma özelliği ile bilinen uydu hücrelerin sayısı da özellikle 70 yaşından sonra azalmaktadır. Sekonder sarkopenide ise manutrisyon, kronik hastalık, inflamasyon varlığı ve immobilizasyon suçlanan faktörlerdir.

Tanısal yaklaşım

Sarkopeni tanısı kas kütlesi güç ve fonksiyonlarının değerlendirilmesini içerir.

1. Kas kütlesinin değerlendirilmesi

Vücut görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) kullanılabilir. MRG ve BT kas kitlesinin değerlendirilmesinde altın standart olmakla birlikte maliyet yüksekliği ve radyasyon maruziyeti dezavantajlarına sahiptir. Bu sebeple rutin klinik yaklaşımda çok tercih edilmemektedir. DEXA kas kitlesini değerlendirmede daha az radyasyon maruziyeti ve daha uygun maliyetli olması ile uygun bir alternatif olabilir.

Biyoiimpedans analiz (BIA): yağ ve yağsız vücut kitlesini tahmini olarak ölçen, ucuz ve kolay uygulanabilir olması ve radyasyon maruziyeti olmaması gibi avantajlarla klinik pratikte çok sık kullanılan bir yöntemdir. Standart koşullarda BIA sonuçları MRG sonuçlarıyla korelasyon göstermektedir.

Antropometrik ölçümlerden ise üst orta kol çevresi ölçümleri ve deri kıvrım kalınlığı kas kütlesini tahmin için kullanılmaktadır. Baldır çevresi ölçümleri de kas küt-

lesi ile pozitif korele bulunmuştur. Baldır çevresinin 31 cm'nin altında olması engellilik durumu ile ilişkilidir. Fakat yaşa bağlı oluşan yağ depozitleri ve cilt elastisitesinin kaybı yaşlılarda tahmini zorlaştırabilir. Antropometrik ölçümler aynı zamanda ölçümü yapan kişiye de çok bağlıdır ve ölçüm hataları olabilir. Bu nedenle sarkopeninin rutin tanısı için önerilmemektedir.

2. Kas gücü değerlendirmesi

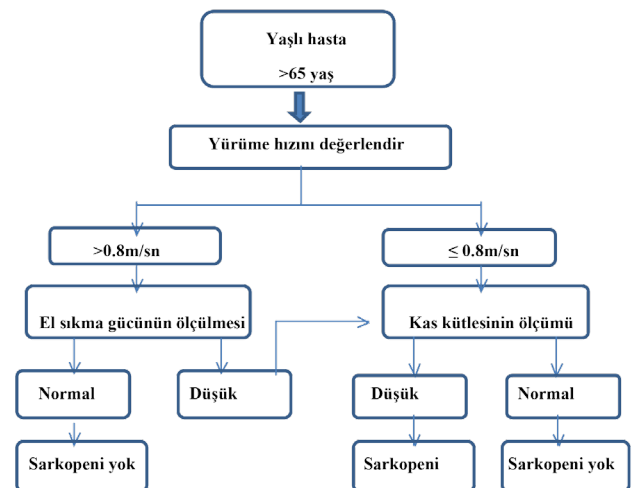
Kas gücü değerlendirilmesinde geçerliliği olan az sayıda test bulunmaktadır. Yürüme ve fiziksel fonksiyonlar ile alt ekstremiteler, üst ekstremitelere göre daha ilişkili olsa da el sıkma gücü kas gücü değerlendirilmesinde klinik pratikte en sık kullanılan yöntemdir. El sıkma gücünün alt ekstremitelere kas gücüyle iyi korele olduğu gösterilmiştir.

3. Kas performansının değerlendirilmesi:

Kas performansının değerlendirilmesinde; kısa fiziksel performans bataryası, genel yürüme hızı, altı-dakika yürüme testi, kalk yürü testi ve merdiven tırmanma gücü testi gibi çeşitli testler kullanılabilir.

Klinik pratikte kas performansını değerlendirmede en sık kullanılan test yürüme hızı değerlendirmesidir ve 0,8 m/sn altında bir hız yürüme analizinde performansın düşük olduğunu gösterir

EWGSOP klinik pratikte ve klinik araştırmalarda sarkopenili bireylerin saptanabilmesi için bir algoritma geliştirmiştir (Şekil). Bu algoritmaya göre 65 yaş üstü bireylerde sarkopeni taraması için ilk bakılması önerilen kriter yürüme hızıdır. Eğer yürüme hızı > 0.8 m/sn ise el sıkma gücü testi ile ileri değerlendirme gerekir. El sıkma testi gücü düşükse kas kütlesi ölçülmelidir.



Şekil 1. EWGSOP'nin önerdiği sarkopeni tanı algoritması

Tedavi:

Sarkopeni gelişiminde çok sayıda faktör rol alır. Bu sebeple spesifik bir tedavi geliştirilmesi oldukça güçtür ve kanıtlanmış etkisi olan tedaviler sınırlıdır. Günümüzde etkinliği gösterilmiş tedaviler kabaca 3 grupta toplanabilir;

1. Egzersiz tedavisi
2. Nutrisyonel tedavi
3. Farmakolojik tedavi

1.Egzersiz tedavisi

Yaşlıda egzersizin etkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Aerobik egzersizde geniş kas grupları belirli bir zaman periyodunda ritmik bir düzende hareket eder. Direnç egzersizleri ise uygulanan bir kuvvete ya da ağırlığa karşı yapılırlar (ağırlık kaldırma gibi). Aerobik egzersizlerin tersine direnç egzersizlerinin, kas kütlesi ve gücünün artırılması ve sarkopeni gelişiminin azaltılması üzerine etkileri çok daha büyüktür. Haftada bir yapılan direnç egzersizinin bile kas gücünde düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir. Daha yoğun ve düzenli yapılan direnç egzersizleri ile hem kas kesitsel alanında hem de kas gücünde çok daha fazla artışlar sağlanabilmektedir. Direnç egzersizi yapan yaşlı kişilerde total vücut kas yıkımında herhangi bir artış olmaksızın iskelet kası protein sentezinde belirgin artış olmaktadır. Bu artış gençlerdeki benzer orandadır. Yüz yirmi üç randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde haftada 2-3 kez progresif direnç egzersizi eğitimi yapan yaşlılarda fiziksel fonksiyon, yürüme hızı, zamanlı kalk ve yürü testi, merdiven tırmanma gücünün düzeldiği ve daha da önemlisi kas gücüne belirgin etkisi olduğu görülmüştür.

2. Nutrisyonel tedavi

Yaşlı hastalarda yeterli protein alımının sağlanması da önem arz etmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yaşlılarda optimal sağlık durumunun sağlanabilmesi için günlük alınması gereken protein miktarının 1,2-1,3 gr/kg/gün düzeyinde olması önerilmektedir. İmmobilizasyon veya akut hastalık gibi katabolik durumlarda bu düzeyin 1,5-2 gr/kg düzeylerine çıkarılmasının kas kitlesinin korunması için gerekli olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda sadece nutrisyonel destek ürünleri ile destek sağlamanın kas kitle ve gücü üzerine olumlu etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Bu durumun nutrisyonel destek alan hastaların günlük diyetle alması gerekenleri azaltması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yatak istirahati olan hastalarda esansiyel ami-

noasit desteğinin faydasını araştıran bir çalışmada 0.8 gr/kg/gün protein desteği alan kontrol grubu ile 1.4 gr/kg/gün esansiyel aminoasit destekli protein alan gruplar karşılaştırıldığında esansiyel aminoasit desteği alan hastalarda protein sentezinin korunduğu gözlenmiştir.

3. Farmakolojik tedavi:

1. D vitamini:

D vitamini kas ve kemik metabolizmasında önemli yere sahiptir. Düşük D vitamini düzeyleri kas liflerinde atrofi ve sarkopeni ile ilişkilidir. D vitamini düşük olanlarda, D vitamini replasmanının kas gücünde düzelmeye sağladığı, düşme ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir.

2. Hormonal tedaviler

a. Testosteron: Yaşla birlikte azalan serum testosteron düzeylerinin azalan kas kütlesi, gücü ve fonksiyonel durum ve azalan kemik dansitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat testosteron replasmanı ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çoğunda kas kütlesinde artış olmasına rağmen kas gücü artışı görülmemiştir. Testosteron replasmanı prostat büyümesi, sıvı retansiyonu, jinekomasti, polisitemi ve uyku apnesi gibi istenmeyen sonuçlara da yol açabilmektedir.

b. Östrojen: Yaşlı kadınlarda sarkopeni gelişiminde östrojenin etkisinin bilinmesine rağmen, replasman tedavisi ile kas kompozisyonu ve fonksiyonu üzerine belirgin etki görülmemiş ve artmış meme kanseri ve kardiyovasküler risklerden dolayı tercih edilmemiştir.

c. Büyüme hormonu: Kas ve kemik kütlesinin idamesi için büyüme hormonu gereklidir. Büyüme hormonu anabolizan etkisini IGF-1 aracılığıyla gösterir. Yaşlanmayla birlikte hem büyüme hormonu hem de IGF-1'in pulsatil frekansında ve amplitüdünde azalma olmaktadır. Fakat büyüme hormonu replasmanının önerildiği durum genç erişkinlerdeki büyüme hormonu eksikliğidir. Sağlıklı ve büyüme hormonu eksikliği olmayan yaşlılarda büyüme hormonu replasmanı ile kas kütlesi artışı olmasına rağmen kas gücünde belirgin etki olmamıştır. Sıvı retansiyonu, jinekomasti, ortostatik hipotansiyon ve karpal tünel sendromu gibi istenmeyen sonuçlara da yol açabildiği için sarkopeni tedavisinde önerilmemektedir.

d.Diğer tedaviler

i. ACE inhibitörleri: ACE inhibitörlerinin çeşitli mekanizmalarla iskelet kası fonksiyonu üzerine olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Bunlar arasında; endotelyal fonksiyonda düzelme, antiinflamatuvar etki ve anjiyogenezin düzenlenerek iskelet kası kan akımının düzenlenmesi sayılabilir. ACE inhibitörleri mitokondri sayısı ve IGF-1 düzeylerini de artırabilir. Gözlemsel çalışmalarda antihipertansif amaçla uzun dönem ACE inhibitörü kullananlarda kas gücündeki ve yürüme hızındaki azalma diğer antihipertansif ajan kullananlara göre daha düşük bulunmuştur. Az sayıdaki prospektif çalışmalarda olumlu etkiler gözlenirse de, ACE inhibitörlerinin sarkopeni üzerine etkilerini araştıran büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

ii.Potansiyel yeni ajanlar: Bu ajanlar arasında miyostatin antagonistleri (follistatin), PPAR- γ agonistleri, selektif androjen reseptör modülatörleri (enobosarm) ve AICAR (5-aminoimidazol-4-karboksamid-1-beta-4-ribafuranosid) sayılabilir, fakat bu ajanların klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar henüz yetersizdir.

Referans:

1. Meltem Halil, Zekeriya Ülger, Servet Arıoğul. Sarkopeniye yaklaşım. Hacettepe Tıp Dergisi 2011; 42:123-132.
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4): 412-23
3. Wolfe RR, Miller S, Miller K. Optimal protein intake in the elderly. *Clin Nutr* 2008; 27:675-84.
4. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 0CD002759.
5. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, Sanford AP, Aarsland A, Wolfe RR, et al. Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4351-8.
6. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:101-15.
7. Papadakis MA, Grady D, Black D, Tierney MJ, Gooding GA, Schambelan M, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996; 124:708-16.
8. Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:2063-8.
9. Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, Fried LP, Chaves PH, Williamson J, et al. Relation between use of angiotensin converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet* 2002; 359:926-30

ENTERAL TÜPLE BESLENME: OLGULARLA ÜRÜN SEÇİMİ

JÜLİDE ERGİL

SB DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

Enerji ve besin öğeleri vücudun gereksindiği düzeyde alınmadığı sürece beslenme eksikliği oluşur. Özellikle hastanelerde kısıtlayıcı, tedavi diyetlerinin uygulanması, tanısal testler nedeniyle öğün atlama, hastalığa bağlı yeme bozuklukları, beslenme yardımının olmaması, ek stres faktörlerinin eklenmesiyle ihtiyacın artması yetersiz beslenmenin ve malnütrisyondan belli başlı nedenlerdir. Beslenme bozukluğu veya yetersizliği olan hastada immun sistemde, kas gücü, yara iyileşmesi ve psikolojik durumda bozukluklar daha sık görülmekte ve uygulanan tıbbi ve cerrahi girişimlerle başetme yetisi bozulmaktadır.

Malnütrisyon anamnez (mevcut hastalık bilgileri, ilaçlar, ağırlık değişimleri), fizik muayene (antropometrik ölçümler, kas gücü ölçümü) ve laboratuvar verileri (serum albümin, serum prealbümini ve azot dengesi vb) ile taranır. Hastaneye yatan her hastada ilk yatışta ve daha sonra düzenli aralıklarla yapılan nutrisyonel risk değerlendirmesi (NRS), SGD, MUST ve MNA gibi testlerle nutrisyon durumu taranmalıdır.

Hastanın malnütrisyon taraması sonrası beslenme desteğini değerlendirmek gerekir. Bu değerlendirmeyi yaparken aşağıdaki sorulara yanıt aranmalıdır (Tablo 1)

Beslenme Desteğini Değerlendirmek

Hastanın beslenme ihtiyacı nedir?
Hastanın bilinç düzeyi nasıl?
Hastanın sıvı, sert veya katı gıda yutma becerisi nasıl?
Aspirasyon riski var mı?
Beslenme desteği kısa süreli mi, yoksa uzun süreli mi?
Hastanın bu desteği sürdürebilecek çevresel ortamı nasıl?

Enteral nutrisyon, günlük protein, enerji ve sıvı gereksinimlerini oral yoldan yeterli miktarda sağlayamayan hastaya oral nutrisyon suplenları veya nazogastrik,

nazoenteral, perkütan tüpler aracılığıyla uygulanan yapay beslenme şeklidir. Yutma refleksi olan ve yiyebilen tüm hastalar için ilk basamak normal doğal yoldan oral gıda ile beslenmedir. Standart ya da zenginleştirilmiş menüler ile hastaların enerji, protein ve diğer besin öğeleri karşılanamıyorsa, içilebilir oral nutrisyonel suplenlar ile destek yapılmalıdır. Hasta yutamıyor ancak gastrointestinal sistemi fonksiyonel ise tüple enteral beslenme seçeneklerine geçilmelidir. Enteral nutrisyon malnütrisyonu olan hastada bir çok avantajlar sağlar (bakınız Tablo 2)

Tablo 2: Enteral nutrisyon

Yaşam kalitesini artırır
Mortaliteyi düşürür
Tedavi, yatış maliyet ve süresini kısaltır
İmmun fonksiyonları iyileştirir
Barsak motilitesini korur, mukozal atrofiyi önler
Komplikasyonları azaltır

Enteral beslenme endikasyonları nelerdir? (bakınız Tablo 3)

Hayat beklentisi olan tüm hastalar
Oral alımın 5-7 günden fazla bozulduğu hastalar. Malnütrisyon varsa destek daha erken olmalı
Enteral tüple beslenme (ETB), bilinç kaybı, yutma güçlüğü, kısmi intestinal yetmezliği olan hastalarda ve bazı anoreksia nervozalılarda da uygulanabilir
Postoperatif hastalarda erken post-pilorik ETB, hastanın ileusu olsa bile genellikle etkin ve güvenlidir
Majör gastrointestinal (GİS) cerrahiden sonra erken başlanan ETB enfeksiyonları ve hastanede kalış süresini azaltır
ETB operasyon sonrası oral alımı tolere edemeyen hastalarda; ciddi malnütrisyonda ise 1-2. gün, orta derece malnütrisyon varsa 3-5. gün, normal hastalarda ise 7. günde başlanmalıdır.
Komplike olmayan pankreatitli hastalarda da ETB uygulanabilir.

KONUŞMA METİNLERİ

ETB yolları hastaya göre ve beslenme süresine göre değerlendirilerek tercih edilir. Genel olarak 4 haftadan kısa süreli beslenmede nazoenterik yollar (NET) (nazogastrik tüp, nazodoudenal tüp ve nazojejunal tüp) tercih edilirken, 4 haftadan uzun süreli beslenmede gastrotomi, doudenostomi ve jejenostomi gibi daha kalıcı yöntemler tercih edilir.

Tarihte beslenme amacıyla tanımlanan ilk yöntem olan nazogastrik tüp ile beslenme yöntemi, kolaylıkla yerleştirilebilme suretiyle ağız ve özofagusu baypas eder ve koordineli yutma gereksinimini ortadan kaldırır. Besinlerin doğrudan mideye verilmesi özellikle hipertonic besinlerin kullanılmasını ve daha yüksek hızlarda ve bolus tarzda verilmeyi kolaylaştırır. Ancak nazogastrik tüplerin yanlış yerleştirme, mide perforasyonu, varis kanaması, yerinden çıkma, trakea fistülizasyonu, tıkanma, aspirasyon, bulantı ve ishal gibi çeşitli komplikasyonları mevcuttur.

Gastrik reflü ve uzamış gastrik boşalma problemi olan hastalarda, NET ile jejunal beslenme önerilmektedir (bakınız Tablo 4)

Tablo 4. NET endikasyonları

Gastroözofajyal reflü veya aspirasyon riski
Persistan gastrokütanöz fistül
Gastroparezis /gastrik çıkım tıkanıklığı
Pankreatit
Dodenal stenoz

NET ile jejunal beslenme için yatak başı bir çok teknik geliştirilmiştir. Temel sorun Zaloga tarafından ilk defa tariflenen bu yöntemin başarı oranı %92 olarak bildirilse de pratik uygulamalarda aynı başarı yüzdesinin elde edilememesidir. Bu nedenle yatakbaşı olmasa da başarı yüzdesi daha yüksek olan endoskopik ve floroskopik yerleştirme teknikleri geliştirilmiştir.

Hastanın beslenme süresi 4-6 haftayı geçecekse ya da geçmişse endoskopik, radyolojik ya da cerrahi yöntemlerle peruktan endoskopik gastrotomi (PEG) tüpü takılarak hastalar beslenmelidir. PEG tüpleri nazal tüpler gibi kolay çıkmadığı gibi güvenilir ve yeterli şekilde hastayı besleyerek özellikle kozmetik açıdan hastaya avantaj sağlamaktadır. İnvaziv bir işlem olduğundan PEG öncesi daha detaylı nörolojik bir değerlendirme sonrası ortak karar vermek önerilmektedir.

Direkt perkütan endoskopik jejenostomi (DPEJ) ise NET ile jejunal beslenme endikasyonları olan hastalar için tercih edilebilir.

Bazı pankreas, safra kesesi, kolanjiokarsinom, lokal invaziv kolan kanseri gibi pasajın sağlanmadığı hallerde, pasajı sağlayan ve kendiliğinden ekspansiyon olan metalik veya plastik stentler takılarak da pasaj sağlanabilir.

NET ile beslenme kontrendikasyonları enteral beslenme kontrendikasyonları ile benzerdir.

BESLENME ÜRÜNÜN SEÇİLMESİ

Beslenme ürünü enerji içeriği, elektrolit, karbonhidrat, lipid ve protein içeriği, lifli/lifsiz olması ve osmolaritesine göre değişik içeriklerde hazır halde bulunmaktadır.

Enteral ürünler genel olarak on ayrı grupta sınıflandırılabilir (Tablo 5).

Tablo 5. Enteral Ürünlerin Sınıflandırması

Standart ürünler
Hiperkalorik ürünler
Yüksek protein içeren ürünler
Diyabetik ürünler
Lifli ürünler
Semi-elemental ürünler
İmmünonutrisyon ürünleri
Glutamin içeren ürünler
Modüler ürünler
Hastalığa özel ürünler

STANDART ÜRÜNLER

- Polimeriktirler, besin öğeleri eksiksizdir.
- 1 mL=1 kkal
- Destek tedavi ya da tam beslenme için uygundur
- Hem oral hem de tüp ile kullanıma uygundur
- Oligosakkarit, maltodekstrin veya nişasta şeklinde karbonhidrat içerir, laktoz ve glüten içermez
- Osmolariteleri fizyolojik düzeye yakındır

Örnek ürünler: Ensure, İsosource Standart, Nutrison

HİPERKALORİK ÜRÜNLER

- 1 mL=1,25-1.8 kkal
- Yüksek enerji gereksinimi
- Sıvı kısıtlaması

Örnek ürünler: İsosorce Energy, Jevity plus, Jevity Hical, Nutrison Energy, Supportan

YÜKSEK PROTEİN İÇEREN ÜRÜNLER

- Artmış protein ihtiyacı
- Örnek ürünler: İsosource protein, Nutrison protein plus, Nutrison protein plus multifibre, Supportan, Jevity Hical, Nefro

KONUŞMA METİNLERİ

LİFLİ ÜRÜNLER

- İzokalorik veya hiperkalorik olabilir
- Diyarede kanıtlanmış klinik yarar
- Konstipasyonda pozitif etki
- Uzun süreli beslenmede
- Geriatrik hastalarda
- Barsak fonksiyonlarını düzenleyici etki

Örnek ürünler: Jevity, Jevity plus, Jevity Hical, Glucerna select, Novasource GI control, Nutrison Multifibre, Nutrison protein plus multifibre, Fresubin original fibre, Diben, Supportan, Fresubin Hepa

DİYABETİK ÜRÜNLER

- İzokalorik veya hipokalorik
- Karbonhidrat içeriği düşük
- Sükroz içermez
- MUFA ve lif içerikli

Örnek ürünler: Glucerna select, Novasource diabet, Diason, Diben

SEMİ-ELEMENTAL ÜRÜNLER

- Tam protein ürünlerinin tolere edilmediği durumlar
- Kolay ve tama yakın emilim
- Pankreas ve safra salgısına çok az gereksinim
- Jejunal erişimli yoğun bakım hastaları
- Kısa barsak sendromu, Crohn hastalığı

Örnek ürünler: Alitraq, Modulen IBD, Isosource MCT, Peptisorb

İMMUNONUTRİSYON ÜRÜNLERİ

- Arjinin, omega-3, Glutamin, Nükleotidler gibi besin öğelerini daha fazla içerirler.
- Nutrisyon riskinden bağımsız olarak, kanser için major baş boyun cerrahisi geçirenler, major abdominal kanser cerrahisi geçirenler, ağır travma sonrası perioperatif immun modüle edici maddelerin kullanımı tavsiye edilir (Kanıt A).
- Orta düzey sepsisi olan (APACHE II <15) hastalara verilebilir (Kanıt B). Ancak ağır sepsis hastalarında zararlı olabilirler (Kanıt B).
- Bu ürünlere preoperatif 5-7 gün önce başlanıp postoperatif 5-7 gün devam edilir (Kanıt C).

Örnek ürünler: Alitraq, Impact Enteral, Prosure, Impact Glutamin, Oxepa Impact Oral RTD, Perative Resource Glutamin, Nutrivigor, Modulen IBD, Abound, Forticare, Cubitan, Nutrimeaica Glutamin

GLUTAMİN İÇEREN ÜRÜNLER

Glutamin; normal koşullarda esansiyel olmayan ve vücudumuzda özellikle iskelet kaslarında üretilen bir aminoasittir. Travma, cerrahi, yanık, ağır pankreatit ve kanser gibi katabolik olaylarda duruma bağlı esansiyel amino asit olarak kabul edilmektedir. Glutamin;

- Bağışıklık sistemi hücreleri için enerji substratı
- Nükleotid sentezinde prekürsör
- Barsak mukozal bütünlüğünün sağlanmasında katkıda bulunur.
- Emilim kapasitesini artırır.
- Kas yapımını stimüle eder. Yetersizliğinde kas yıkımı hızlanır.
- Enflamatuar sitokinleri ve serbest radikalleri azaltır.

Örnek ürünler: Abound, Impact Glutamin, Modulen IBD, Alitraq, Nutrimeaica Glutamin

MODÜLER ÜRÜNLER

Toz halinde protein ve karbonhidrat ürünleridir. Ek enerji ve protein ihtiyacında beslenmeye eklenir.

Örnek ürünler: Protifar, Fantomalt

HASTALIĞA ÖZGÜ ÜRÜNLER

PULMONER ÜRÜNLER

Enerjinin çoğunluğu karbonhidrat metabolizması sonucu oluşacak karbondioksidi azaltmak için yağlardan oluşur.

- Sıvı kısıtlaması da gerekebileceği için hiperkaloriktirler.

Örnek ürün: Pulmocare, Oxepa

RENAL ÜRÜNLER

- Renal ürünler düşük miktarda potasyum, fosfat, sodyum içeren düşük proteinli ürünlerdir.
- Diyaliz ürünlerinin protein içeriği yüksektir.
- Sıvı kısıtlaması olabileceği için hiperkaloriktirler.

ABY hastalarının çoğunda standart formüller uygundur (Kanıt C).

Elektrolit bozukluğu olduğunda KBY hastaları için özgül formüller avantajlı olabilir (Kanıt C).

Nutrisyon yetersizliği olan KBY hastalarında kısa vadeli enteral nutrisyon için standart formüller kullanılmalıdır, ancak 5 günü aşan enteral nutrisyon için özel ya da hastalığa özgü formül (elektrolit içeriği azaltılmış düşük proteinli formül) kullanılmalıdır (Kanıt C).

KONUŞMA METİNLERİ

Akut olarak hastalanan diyalizdeki KBY hastaları ABY'li hastalara benzer şekilde tedavi edilmeli (Kanıt C).

Örnek ürünler: Nepro HP

HEPATİK ÜRÜNLER

Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda özellikle dallı zincirli aminoasitleri içeren, düşük sodyum oranı olan ürünler tercih edilebilir.

Örnek ürünler: Fresubin Hepa

VAKA 1

Yaş: 33 Cinsiyet:E
BOY:175 cm VA: 55kg OGA: 65 kg B K I :
17.9 BALDIR ÇEVRESİ: 27cm

Ateş: 36,8 Nabız: 80 KB:140/90
NRS- 2002 : 6 (Skor 5 üzeri olduğu için bu hastanın mutlaka nütrisyonel desteğe ihtiyacı vardır.)
TANI: Kafa Travması, HT, Hemipleji
HİKAYESİ: 2 ay önce Kiev'de araç içi trafik kazası geçiren hasta talamik hematoma gelişmiş. Mandibula fraktürü nedeni ile opere edilmiş. 2 saat YB da karnış, Trekeostomi açılarak NG'den beslenmeye başlamış. 1 ay sonratrakeostomi kapatılmış ancak yutma fonksiyonu yetersiz. Sacral bölgede Gr 2 dekübite mevcut. Rehabilitasyon amaçlı Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon servisine yatışı yapılmıştır. Nütrisyon Destek Ünitesi'nden konsültasyon istendiğinde hasta Oliclinomel N4 ile periferik yoldan parenteral olarak beslenmekte idi.

KAN BULGULARI

	başlangıç	2. gün	7.gün	10.gün	15.gün
Glikoz (mg/dL)	148	116	118	114	95
Üre (mg/dL)	19	25	25	32	
Kreatinin (mg/dL)	0.38	0.52	0.5	0.46	0.47
Kolesterol (mg/dL)	133				
AST (U/L)	20	21	19	16	27
ALT (U/L)	30	33	29	24	41
Trigliserid (mg/dL)	168				
HDL Kolesterol	35				
Total Protein (g/dL)	6.52				
Albümin (g/dL)	3.15				
Prealbümin (mg/dL)	18.84				22.3
Ca (mg/dL)	8.67	8.85	8.95	9.16	8.9
Na (mEq/dL)	133	134	131	134	137
K (mEq/dL)	4.15	4.45	4.47	4.27	4.11
Mg (mg/dL)	1.99				
Vitamin B12	661				
HbA1c	4.4				
25-OH Vitamin D (ng/mL)	8.82				

İLAÇ TEDAVİSİ :

- Invanz 1 gr -- 1x1
- Nevofam-L 20mg -- 2 amp.
- Endol 25mg 3x1
- Dideral 40mg 2x1
- Bactroban (Balaban) 2x1
- Izoleks-S PH 7,4 500 ml 2x1
- D vit amp 1 amp

Tablo 1: Başlangıç Taraması

1	BMI 20.5'den küçük mü?	+	
2	Son 3 ay içerisinde kilo kaybetmiş mi?	+	
3	Son haftada hastanın besini azalmış mı?	+	
4	Ciddi hastalığı var mı? (Örneğin Kanser,Ağır travma,Organ yetmezliği,yoğun bakım ,Kronik Nörolojik Hastalık, Ciddi Yanık vb.)	+	

Not: Herhangi bir soruya yanıt "Evet " ise Tablo 2'deki taramayı yapınız

KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 2: Son Tarama

Nütrisyon Durumundaki Bozulma		Hastalığın Şiddeti (gereksinimlerde artış)	
Yok Skor 0	Normal nütrisyon durumu	Yok Skor 0	Normal besinsel gereksinimler
Hafif Skor 1	3 ayda > %5 kilo kaybı ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75'inin altında	Hafif Skor 1	Kalça kemiğinde kırık* Özellikle akut komplikasyonları olan kronik hastalar: siroz*, KOAH*, kronik hemodiyaliz, diabet, onkoloji
Orta Skor 2	2 ayda > %5 kilo kaybı ya da BKİ 18.5 - 20.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %25-50'si	Orta Skor 2	Majör abdominal cerrahi*, İnme*, Şiddetli pnömoni, hematolojik malignite
Şiddetli Skor 3	1 ayda > %5 kilo kaybı (3 ayda > %15) ya da BKİ < 18.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %0-25'i	Şiddetli Skor 3	Kafa travması*, Kemik iliği transplantasyonu*, Yoğun Bakım hastaları (APACHE > 10)
Yaş	≥70 yaş ise toplam skora 1 ekle	Toplam skor = 6	
Skor ≥3: Hasta nütrisyon riski altındadır ve bir nütrisyon planı başlatılır			

BESLENME PLANI:

SCHOFIELD DENKLEMİNE GÖRE BMH: 11.4X65 +870=1611 kkal.

ENERJİ HARCAMASI DÜZELTME +%20 (HAREKET-SİZ)=1933 kkal.

BESİNLERİN TERMİK ETKİSİ + %10 = 2126 kkal.

ENERJİ : 2200kkal /gün (hastanın fizik tedavi aldığına da düşünerek) (33.8 kkal/kg) (hedef 30-35 kkal/kg)

PROTEİN: 98-130 gr/gün (1,5-2 gr/kg/gün)

Ürün seçimi: Hastanın enerji ve protein ihtiyacının yüksek olduğunu düşünerek, hastane eczanemizde bulunan yüksek proteinli ve hiperkalorik ürün olan Nutrison Protein Plus Multi Fibre (1.28 kkal/ml) 1700ml/gün (100ml/sa) ve açık kalan protein ihtiyacını karşılamak için Protifar 3x3 ölçek kullanılmasına karar verilmiştir.

02.04.2017

- NG takıldı
- Yutma fonksiyonu yok
- Oliclinomel N4 1000 ml/24 saat
- Nutrison 1.0 20 cc /sa + Su 20 cc /sa (8 saat)
- Nutrison 1.0 40 cc /sa + Su 30 cc /sa (8 saat)
- Protifar 3x3 ölçek
- Enerji: 1225 kkal/gün (ihtiyacın %56'sı) Protein: 53gr
- Rezidü - YOK

03.04.2017

- Oliclinomel N4 - STOP!
- Nutrison Protein Plus Multi Fibre 60cc/sa (8 saat) + Su 40 cc/sa(8 saat)
- Nutrison Protein Plus Multi Fibre 80cc/sa (9 saat) + Su 40 cc/sa(9 saat)
- Protifar 3x3 ölçek

- Na düşüklüğü nedeniyle tuzlu ayran verildi.
- A-Ç 2800 - 2800
- KŞ (17:00) 120 mg/dl
- Hasta tolere etti
- Enerji: 1536 kkal/gün (ihtiyacın %70'i) Protein: 94gr

04.04.2017

- Nutrison Protein Plus Multi Fibre 100cc/sa + Su 60 cc/sa (17 saat) (Tam Doz)
- Protifar 3x3 ölç.
- Hasta tolere etti.
- Enerji: 2176 kkal/gün Protein: 126gr
- 2380 cc/gün su (beslenme ürünü+su toplamı)
- Hasta 2 hafta süresince NG'den enteral beslendi ve bu arada yutma fonksiyonu açısından değerlendirildi. Yutma fonksiyonu yeterli hale gelince NG çekilerek, 2 haftada 3x1 oral supleman desteği ile birlikte ağızdan yeterli beslenme miktarına ulaşıldı..

VAKA 2

Yaş: 87 Cinsiyet:K

BOY:160 cm VA: 60kg BKİ: 23.4

Ateş: 36.4 Nabız: 80 KB:120/60

NRS- 2002 : 5 (Skor 5 olduğu için bu hastanın mutlaka nütrisyonel desteğe ihtiyacı vardır.)

TANI: Alzheimer, Dekübit, Oral alım bozukluğu

HİKAYESİ: Alzheimer tanılı hasta son 6 aydır yatağa bağımlı ve son 1 aydır oral alım bozukluğu vardır. Son günlerde oral alımı tamamen kesildiği için acil servise başvurmuş. Gastroenteroloji tarafından PEG açıldıktan sonra beslenme programının düzenlenmesi için Nütrisyon destek ünitesinden konsültasyon istenmiş ve nöroloji servisine yatırılmış.

KONUŞMA METİNLERİ

KAN BULGULARI

	1. gün	2. gün	12.gün	1. ay
Glikoz (mg/dL)	154	208	192	182
Üre (mg/dL)	59	73	58	52
Kreatinin (mg/dL)	0.93	1.12	0.98	0.96
Kolesterol (mg/dL)			112	
AST (U/L)	18	24	20	23
ALT (U/L)	8	20	18	14
Trigliserid (mg/dL)			172	
HDL Kolesterol			18	
Total Protein (g/dL)			4.33	4.33
Albümin (g/dL)			1.77	2.31
Prealbümin (mg/dL)	16.2		19.3	
Ca (mg/dL)	7.32	7.29	7.37	7.71
Na (mEq/dL)	129	134	139	139
K (mEq/dL)	3.76	3.31	2.77	3.35
Mg (mg/dL)			1.71	
Vitamin B12			>1500	
HbA1c		6.4		
25-OH Vitamin D (ng/mL)			1.26	
Sedim (mm/sa)			34	

Tablo 2: Son Tarama

Nütrisyon Durumundaki Bozulma		Hastalığın Şiddeti (gereksinimlerde artış)	
Yok Skor 0	Normal nütrisyon durumu	Yok Skor 0	Normal besinsel gereksinimler
Hafif Skor 1	3 ayda > %5 kilo kaybı ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75'inin altında	Hafif Skor 1	Kalça kemiğinde kırık* Özellikle akut komplikasyonları olan kronik hastalar: siroz*, KOAH*, kronik hemodiyaliz, diyabet, onkoloji
Orta Skor 2	2 ayda > %5 kilo kaybı ya da BKİ 18.5 - 20.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %25-50'si	Orta Skor 2	Majör abdominal cerrahi*, İnme*, Şiddetli pnömoni, hematolojik malignite
Şiddetli Skor 3	1 ayda > %5 kilo kaybı (3 ayda > %15) ya da BKİ < 18.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %0-25'i	Şiddetli Skor 3	Kafa travması*, Kemik iliği transplantasyonu*, Yoğun Bakım hastaları (APACHE > 10)
Yaş	≥70 yaş ise toplam skora 1 ekle	Toplam skor = 5	
Skor ≥3: Hasta nütrisyon riski altındadır ve bir nütrisyon planı başlatılır			

BESLENME PLANI:

SCHOFIELD DENKLEMİNE GÖRE BMH: 9.0 X60 +656=1196 kkal.

ENERJİ HARCAMASI DÜZELTME +%20 (HAREKET-SİZ)=1435 kkal.

BESİNLERİN TERMİK ETKİSİ +%10 = 1578 kkal. (26.6 kkal/kg) (hedef: 25-30 kkal/kg)

ENERJİ : 1600kkal /gün

PROTEİN: 110 gr/gün (1,5-2 gr/kg/gün)

İLAÇ TEDAVİSİ :

- Matofin 1000mg -- 2x2
- Desal amp 1x1
- Fludex SR 1.5 mg 1x1
- Iso-S 500cc
- Amlodis 10mg 1x1
- Diamicron MR 30 1X1
- Ecopirin 300mg 1X1
- KCl 4 amp
- Human Albümin 2 amp.
- Ca 1 amp.

Tablo 1: Başlangıç Taraması

		Evet	Hayır
1	BMI 20.5'den küçük mü?		+
2	Son 3 ay içerisinde kilo kaybetmiş mi?	+	
3	Son haftada hastanın besini azalmış mı?	+	
4	Ciddi hastalığı var mı? (Örneğin Kanser,Ağır travma,Organ yetmezliği,yoğun bakım ,Kronik Nörolojik Hastalık, Ciddi Yanık vb.)	+	

Not: Herhangi bir soruya yanıt "Evet " ise Tablo 2'deki taramayı yapınız

Ürün seçimi: Hastanın diyabet ve dekübiti olduğu düşünerek, hastane eczanemizde bulunan diyabetik ürün olan Glucerne Select(1 kkal/ml) 1600ml/gün (100ml/sa) ve Nutrimea Glutamin (5gr) 3x2 ölçek kullanımına karar verilmiştir.

1.gün

- PEG kullanıma uygun
- Glucerna Select 20 cc /sa + Su 20 cc /sa (8 saat) (13.00'de başlandı)

KONUŞMA METİNLERİ

- Glucerna Select 40 cc /sa + Su 20 cc /sa (3 saat) [24.00 'de STOP]
- Enerji: 280 kkal/gün (ihtiyacın %17.5'si) Protein: 14gr
- Rezidü - YOK

2. gün

- Glucerna Select 40 cc /sa + Su 30 cc /sa (8 saat)
- Glucerna Select 60 cc /sa + Su 40 cc /sa (8 saat) [24.00 'de STOP]
- Nutrimedica Glutamin 3x2 (30gr)
- Hasta tolere etti
- Enerji: 800 kkal/gün (ihtiyacın %50'ı) Protein: 70gr

3. gün

- Glucerna Select 80 cc /sa + Su 40 cc /sa (8 saat)
- Glucerna Select 100 cc /sa + Su 50 cc /sa (8 saat) [24.00 'de STOP]
- Nutrimedica Glutamin 3x2 (30gr)
- Hasta tolere etti
- Enerji: 1440 kkal/gün (ihtiyacın %90'ı) Protein: 102gr

4. gün

- Glucerna Select 100 cc /sa + Su 50 cc /sa (16 saat) [24.00 'de STOP]
- Nutrimedica Glutamin 3x2 (30gr)
- Hasta tolere etti
- Enerji: 1600 kkal/gün Protein: 110gr/gün Su: 2080 cc/gün

Hasta 12 gün sonra genel durumu düzelince evde bakım birimiyle konsülte edilerek evine taburcu edildi. Evde tüple beslenmesine devam edilmektedir.

VAKA 3

Yaş: 30 Cinsiyet:E
BOY:175 cm VA: 60kg OGA: 70 kg BKI: 19.6

Tablo 1: Başlangıç Taraması

		Evet	Hayır
1	BMI 20.5'den küçük mü?	+	
2	Son 3 ay içerisinde kilo kaybetmiş mi?	+	
3	Son haftada hastanın besini azalmış mı?	+	
4	Ciddi hastalığı var mı? (Örneğin Kanser,Ağır travma,Organ yetmezliği,yoğun bakım ,Kronik Nörolojik Hastalık, Ciddi Yanık vb.)	+	

Not: Herhangi bir soruya yanıt "Evet " ise Tablo 2'deki taramayı yapınız

Ateş: 37.0 Nabız: 95 KB:110/70

NRS- 2002 : 4 A-Ç: 1080-1000

TANI: Nazofarinks Ca , Astım

HİKAYESİ: 2016 Kasım ayında nazofarink Ca tanısı alan hasta, 3 kere kemoterapi ve 25 kere radyoterapi almış. RT alırken farenjyal yaralar oluşmuş. Ses kısılması ve yutma bozukluğu gelişmiş. 12 Şubat 2017 de baş dönmesi, konuşma bozukluğu ve bilinç kaybı ile entübe edilerek trakeostomi ve PEG açılmış. Rehabilitasyon amaçlı Fizik Ted. Ve Reh bölümüne yatış yapılmış. Dış merkezde PEG'den 70cc/sa Fresubin Original Fibre ile beslenmiş. Günlük aldığı toplam dozu belli değil.

KAN BULGULARI

	1.gün	1.hafta
Glikoz (mg/dL)	79	90
Üre (mg/dL)	15	27
Kreatinin (mg/dL)	0.45	0.46
Kolesterol (mg/dL)	185	
AST (U/L)	16	13
ALT (U/L)	16	17
Trigliserid (mg/dL)	157	
HDL Kolesterol	39	
Total Protein (g/dL)	5.73	
Albümin (g/dL)		
Prealbümin (mg/dL)	22.97	26.2
Ca (mg/dL)	8.95	
Na (mEq/dL)	139	138
K (mEq/dL)	4.05	3.59
Mg (mg/dL)		
Vitamin B12	457	
HbA1c	5	
25-OH Vitamin D (ng/mL)	10.57	
CRP (mg/dL)	14.7	

İLAÇ TEDAVİSİ :

- Prednol 40mg 1X2
- Pantonix 40mg 1X1
- Keppra 500mg/5ml 2X2
- Nerox – B12 3X1
- NRS-2002

KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 2: Son Tarama

Nütrisyon Durumundaki Bozulma		Hastalığın Şiddeti (gereksinimlerde artış)	
Yok Skor 0	Normal nütrisyon durumu	Yok Skor 0	Normal besinsel gereksinimler
Hafif Skor 1	3 ayda > %5 kilo kaybı ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75'inin altında	Hafif Skor 1	Kalça kemiğinde kırık* Özellikle akut komplikasyonları olan kronik hastalar: siroz*, KOAH*, kronik hemodiyaliz, diabet, onkoloji
Orta Skor 2	2 ayda > %5 kilo kaybı ya da BKİ 18.5 – 20.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %25-50'si	Orta Skor 2	Majör abdominal cerrahi*, İnme*, Şiddetli pnömoni, hematolojik malignite
Şiddetli Skor 3	1 ayda > %5 kilo kaybı (3 ayda > %15) ya da BKİ < 18.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %0-25'i	Şiddetli Skor 3	Kafa travması*, Kemik iliği transplantasyonu*, Yoğun Bakım hastaları (APACHE > 10)
Yaş	≥70 yaş ise toplam skora 1 ekle	Toplam skor = 4	
Skor ≥3: Hasta nütrisyon riski altındadır ve bir nütrisyon planı başlatılır			

BESLENME PLANI:

SCHOFIELD DENKLEMİNE GÖRE BMH: 11.4 X70 +870=1668 kkal.

ENERJİ HARCAMASI DÜZELTME +%20 (HAREKET-SİZ)=2001 kkal.

BESİNLERİN TERMİK ETKİSİ +%10 = 2201 kkal. (31.4 kkal/kg) (hedef: 30-35 kkal/kg)

ENERJİ : 2200kkal/gün

PROTEİN: 105-140 gr/gün (1,5-2 gr/kg/gün)

Ürün seçimi: Hasta gün içerisinde fizik tedavi almaktadır. Fizik tedavisinden 1 saat önce beslenmesi durdurulmakta ve tedavi süresince beslenmemektedir. Bu durum beslenme süresini kısıtlamaktadır. Bu nedenle besin ihtiyaçlarının karşılanabilmesi için EPA ve DHA içeren, bol proteinli ve lifli hiperkalorik ürün olan Nutrison Protein Plus Multi Fibre (1.28kkal/ml) , RT nedeniyle gelişen faranjial yaraların iyileşmesini desteklemek için Nutrimea Glutamin (20gr) kullanılmasına karar verilmiştir.

1.gün (konsültasyon sonrası)

- Nutrison Protein Plus Multi Fibre 80cc/sa (8 saat) + Su 40 cc/sa (12.00-24.00)
- Nutrimea Glutamin 2X2 (20gr)
- Enerji: 1228 kkal/gün (ihtiyacın %56'sı) Protein: 80gr/gün
- Hasta daha önce de Peg'den beslendiği için beslenme dozunu kademeli arttırmaya gerek yoktur.
- Yeni beslenme ürününü tolere etmiştir.

2. gün

- Nutrison Protein Plus Multi Fibre 100cc/sa (8 saat) + Su 50 cc/sa (17 saat)

- Nutrimea Glutamin 2X2 (20gr)
- Enerji: 2.176 kkal/gün (31kkal/gün) Protein: 127gr/gün (1.8 gr/gün) Su:2200 cc/gün
- Beslenme saatleri 06.00-09.00 / 11.00-01.00 olarak planlanmıştır.

Hasta verilen dozdan beslenirken 3 hafta sonra gelişen ani kardiyorespiratuar arrest sonrası ex olmuştur.

KAYNAKLAR

1. H. Lochs, L. Valentini, T. Schütz et al. ESPEN Guidelines on Adult Enteral Nutrition, Clinical Nutrition 2006;25:177-360
2. Zaloga GP. Bedside method for placing small bowel feeding tubes in critically ill patients. Chest 1991;100:1643-6.
3. Heyland DK. Nutritional support in the critically ill patient: a critical review of the evidence. Crit Care Clin 1998;14:423-40
4. Kabaçam G, Özden A. Enteral Tüple Beslenme. Güncel Gastroenteroloji 2009;13(9): 201-210
5. Klinik Nütrisyonun Temelleri. Ed. Lubos Sabotka, Çev. Haldun Gündoğdu, 4. Baskı, Galen yayınevi, 2013.
6. Elia M, Engfer MB, Green JC et al. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:120-145
7. Van Zanten A et al. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Critical Care (2015) 19:294

IN VİTRO PARKİNSON HASTALIĞI MODELİNDE GLİKOJEN SENTAZ KİNAZ-3B İNHİBİTÖRÜNÜN NÖROPROTEKTİF ETKİSİ

FULYA TUZCU GÜRKAN¹, ELVİN SEVGİLİ², TUĞÇE BİLGİÇ¹, TANER DAĞCI¹, GÜLİZ ARMAĞAN²

¹ EGE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, FİZYOLOJİ A.D., BORNOVA, İZMİR
² EGE ÜNİVERSİTESİ, ECZACILIK FAKÜLTESİ, BİYOKİMYA A.D., BORNOVA, İZMİR

GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar yaşla birlikte sıklığı artan ve tüm toplumu etkileyebilen sağlık problemleridir. Nörodejeneratif hastalıklar arasında en sık görüleni Alzheimer Hastalığı, ikinci en sık ise Parkinson Hastalığıdır (PH). PH'nın 4 kardinal bulgusu istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural instabilitedir. Çalışmalar PH belirtilerini substansiya nigra pars kompaktadaki (SNc) dopaminerjik nöronların ölümünün sonucu olarak striatumda yetersiz dopaminerjik nörotransmisyonla ilişkilendirir. PH'ya özgü histopatolojik bulgular dopaminerjik nöronların kaybı ve mevcut nöronlarda Lewy cisimcikleri denilen yapıların oluşması olarak görülmektedir (1-3). Bu patolojilerin hangi mekanizmalar ile geliştiği henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Dopaminerjik nöron hasarında oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, eksitotoksisite, apoptoz, inflamasyon, nörotrofin eksikliği gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (4).

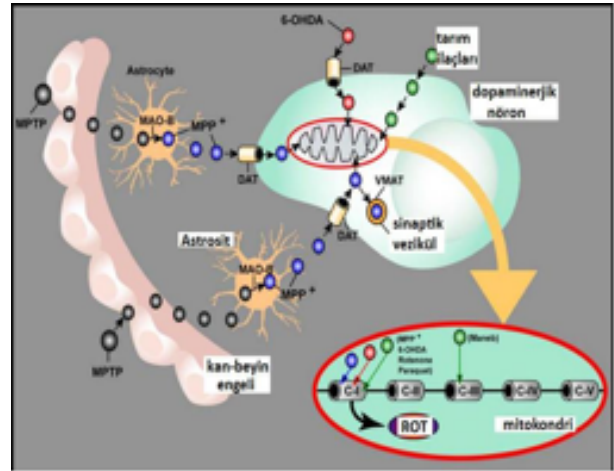
Özellikle artan oksidatif stres pek çok nörodejeneratif hastalığın potansiyel nedeni olarak öngörülmektedir. Oksidatif strese bağlı mitokondriyal disfonksiyon ve DNA onarım fonksiyonunda bozulma nörodejeneratif hastalıkların gelişimi ve yaşlanma sürecinin hızlanması gibi sonuçlar doğurur (5). Özellikle idiyopatik PH'lerde mitokondriyal disfonksiyon ve beraberinde oksidatif stres sonucu geri dönüşümsüz nöronal hasar belirgindir (6- 11).

Parkinson Hastalığı *In Vitro* Deney Modelleri

Parkinson Hastalığı ile ilgili *in vitro* deneysel çalışmalarda mezensefalik kesitler, primer olgunlaşmamış dopaminerjik nöronlar ve hücre hatları kullanılmaktadır (12). 6-OHDA ve MPP⁺ gibi nörotoksinler tirozin hidroksilaz pozitif hücrelerin ölümüne neden olduğu için PH deney modeli oluşturmak için uygun bulunmaktadır (13).

Primer mezensefalik nöronların miktar olarak az olması nedeniyle alternatif olarak, insan nöroblastoma hücre hattı (SH-SY5Y) hücreleri kullanılmaktadır. Bu hücreler, nöronal hasarda moleküler, nöroprotektif ve nörotoksik mekanizmaları anlayabilmek için sıklıkla tercih edilmektedir. SH-SY5Y hücreleri dopamin β-hidroksilaz aktiviteye ve asetilkolinergik, glutamaterjik ve adenozerjik özelliklere sahiptir.

MPTP sistemik uygulama sonrasında kan-beyin engeli aşan lipofilik bir bileşiktir. Bir ötoksin olan MPTP sonrasında nondopaminerjik hücrelerde MAO-B katalizi ile 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridinyuma dönüşür. Ardından 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridinyum spontan olarak MPP⁺ye okside olur. MPP⁺ polar bir molekül olduğu için dopaminerjik hücrelere girebilmesi için dopamin taşıyıcıları gereklidir. MPP⁺ mitokondride elektron transport zincirindeki (ETZ) kompleks I' i inhibe ederek mitokondriyal solunumu bozar ve ATP deplesyonuna neden olur. Bu durum mitokondriyal membran potansiyelinde değişime neden olarak hücre ölümüne yol açar.



Şekil 1. Parkinson Hastalığı deney modeli oluşturmak üzere kullanılan ajanların (MPTP, 6-OHDA, rotenon, parrakuat) etki mekanizması (13).

Günümüzde MPTP, PH hayvan modellerinde de sıklıkla kullanılır (15, 16). Aynı amaçla kullanılan diğer toksinlerle karşılaştırıldığında dopaminerjik nöronlarda spesifik intoksikasyona sahip olduğu PH semptomlarına yol açtığı görüldüğünden tercih sebebidir (14). MPTP'nin metaboliti MPP⁺ ise esas etkileri gösteren molekül olduğundan *in vitro* Parkinson hastalığı deney modellerinin oluşturulmasında kullanılmaktadır.

Oksidatif Stres, Dopamin ve Nrf2

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimi ve uzaklaştırılması arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşur. Dopamin oksidasyonu, reaktif oksijen türleri yapımını arttırdığından dopaminerjik nöronlar oksidatif strese karşı daha hassastır (17).

Nrf2 (*nükleer NFE2 ilişkili faktör-2*), hücrel antioksidan cevabın regülasyonunda anahtar transkripsiyon faktörlerinden biridir. Nrf2, inflamasyon ya da hasar sonucu oluşan oksidatif strese karşı antioksidan protein ekspresyonunu düzenler (18, 19). Hücre içi Nrf2 seviyesi ve aktivitesi normal koşullarda Keap 1 homodimerlerine bağlı ubikitinasyon ile kontrol edilir. Nrf2'nin GSK-3β aracılı fosforilasyonu da bu ubikitinasyon yollarından biridir.

Normal koşullarda Keap1 ile degrade olan Nrf2, oksidatif stres sonucu PI3K yolağı ya da Keap1'daki sistemin içeren kısımların kimyasal/oksidatif modifikasyonu yoluyla aktive edilir. Böylece Nrf2'nin nukleusa geçişi gerçekleşir ve nukleusta small MAF proteini ile heterodimerleşerek antioksidan yanıt elementine (ARE) bağlanarak hedef genleri aktive eder. Hem oksijenaz-1 (HO-1), NADPH dehidrogenaz kinon-1 (NQO1), glutatyon-S-transferaz ve glutatyon sentezinde görevli ARE bağlanma bölgesi içeren enzimlerin transkripsiyonunu sağlarlar. Bu genlerin ve proteinlerin düzeylerinin ölçülmesi ise dokunun antioksidan durumu hakkında bilgi vericidir. HO-1 ve NQO1 antioksidan özellikte proteinlerdir ve dopamin oksidasyonu ile oluşan oksidatif stresin önlenmesinde önemli rolleri bulunmaktadır (20- 23). PH'de dopaminerjik nöronlar, endotel hücreler ve astrositlerde NQO1 seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Aynı şekilde Parkinson hastalarının substantia nigra bölgelerinde de HO-1 seviyelerinin artışı tespit edilmiştir. Nrf2'nin nükleer lokalizasyonu ise artmaktadır (24).

Glikojen sentaz kinaz-3 enzimi serin/treonin grubu protein kinazdır ve hücre proliferasyonu, apoptoz, inflamasyon ve pek çok hücrel süreçle ilişkili olduğu

saptanmıştır (25, 26). GSK-3α ve GSK-3β olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır.

Postmortem PH beyin çalışmalarında artmış GSK-3 enzim aktivitesi belirlenmiştir ve bu durumun apoptotik süreci hızlandığı ayrıca ETZ'de kompleks I aktivitesini azaltarak ATP üretiminde azalmayla oksidatif strese yol açarak da hücreyi etkilediği bilinmektedir (27). GSK-3 enzimi Nrf2'yi fosforilleyip ubikitin bağımlı yolak sonucu degrade eder (28).

GSK-3 Enzim İnhibisyonu

Son yıllardaki çalışmalarda GSK-3β'nin diabetes mellitus, inflamasyon, kanser, psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkisi olduğunu gösterilmesiyle GSK-3β bu hastalıkların tedavisinde yeni terapötik ilaç geliştirmede potansiyel hedef olarak düşünölmeye başlanmıştır. Lityum tanımlanmış ilk GSK-3 enzim inhibitörüdür ve BIP-135 gibi farklı GSK-3β inhibitörleri ile yapılan çalışmalar da oksidatif hasarı yok ettiklerini göstermiştir (29).

GSK-3β inhibitörlerinden tiyadiazolidindionlar grubundan olan tideglusib non-ATP kompetitif ve irreversible bir GSK-3β inhibitörüdür. Bu gruptaki pek çok bileşik *in vivo* Parkinson Hastalığı modellerinde test edilmiştir (30, 31).

Alzheimer Hastalığı ile yapılan çalışmalarda tideglusibin oral kullanımı, tau hiperfosforilasyonu ve beyinde amiloid plak birikimini ciddi oranda azaltmıştır (30, 31). *In vivo* modellerde nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkileri gösterilmiştir. GSK-3β enzim inhibitörlerinden sadece tideglusib hem Alzheimer Hastalığı hem supranükleer palside faz-II klinik deneyler aşamasındadır (30, 31).

GEREÇ VE YÖNTEM

Deneysel çalışmada PH benzeri nörodejenerasyon oluşturmak amacıyla MPP⁺ kullanılmıştır. Parkinson hastalarında, hastalık ilk teşhis edildiğinde substantia nigra pars kompakta'da dopaminerjik nöronların yaklaşık %50'sinin öldüğü tespit edildiğinden, hücrelerin %50'si için toksik olan konsantrasyonun (IC50) ve sürenin belirlenmesi için MPP⁺ doz-yanıt eğrisi araştırılmıştır.

MPP⁺ ile oluşturulan dopaminerjik nöron hasarında nöroprotektif etkisi araştırılacak olan tideglusibin uygun dozlarının belirlenmesi için tideglusib ilave edilmiştir. Süre sonunda hücre canlılığının tespiti için hücrelere

KONUŞMA METİNLERİ

MTT (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolium bromid) testi uygulanmıştır.

MPP⁺ uygulamasının Nrf2 gen ekspresyonu üzerine etkisi 3, 6, 12, 24 saat uygulamayı takiben real-time PCR tekniği kullanılarak saptanmıştır. mRNA düzeylerindeki değişimin saptanması, ilgili proteinlerin fonksiyonu açısından destekleyici bilgi sağlayabilmektedir. Gen ifadesindeki farklılıkların ölçülmesinde real-time PCR tekniği sıklıkla kullanılmaktadır. Oluşturulan deney modelinde Nrf2/ARE yolağı ile ilişkili genlerin mRNA düzeylerinin belirlenmesi için öncelikle gruplar oluşturulmuştur. Hücrelerden total RNA izolasyonu, total RNA'dan cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. Real-time PCR tekniği kullanarak Nrf2, HO-1 ve NQO1 mRNA düzeylerinin analizi yapılmıştır. mRNA değişim düzeylerinin 2^{-ΔΔC_T} analiz yöntemine göre hesaplanmıştır.

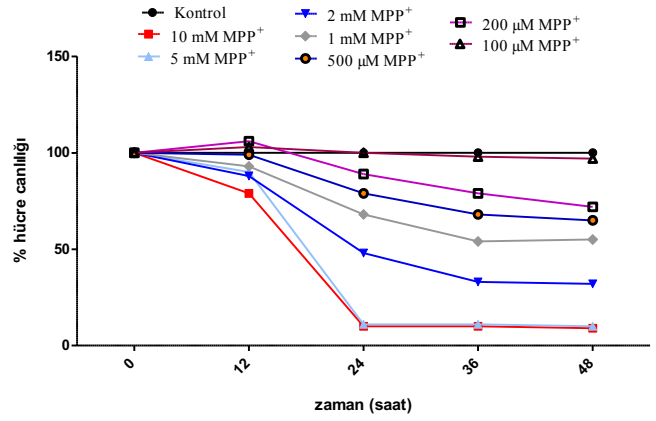
GSK-3β/pGSK-3β protein düzeylerindeki değişimin gözlenmesinde hücreler homojenize edilmiş ve protein miktar tayininin ardından SDS-PAGE ile proteinlerin jelde ayrılması sağlanmıştır. Western blot yöntemiyle ilgili antikolar kullanılarak GSK-3β/pGSK-3β proteinlerinin analizi yapılmıştır.

Deney gruplarında tüm örnekler en az beş kez çalışılmıştır. İstatistik hesaplamalarında yazılım programı olarak SPSS 22.0 kullanılmıştır. Sayısal değerlendirmelerde ortalama değerler ve standart sapmalar rapor edilmiştir. Deney grupları arasındaki istatistiksel farklar ANOVA (analysis of variance) yöntemi ile %95 güven aralığında değerlendirilerek, gruplar arasında ikili ilişkiler Tukey's post-hoc yöntemiyle saptanmıştır.

BULGULAR

MPP⁺ için IC50 Değerinin ve Sürenin Belirlenmesi

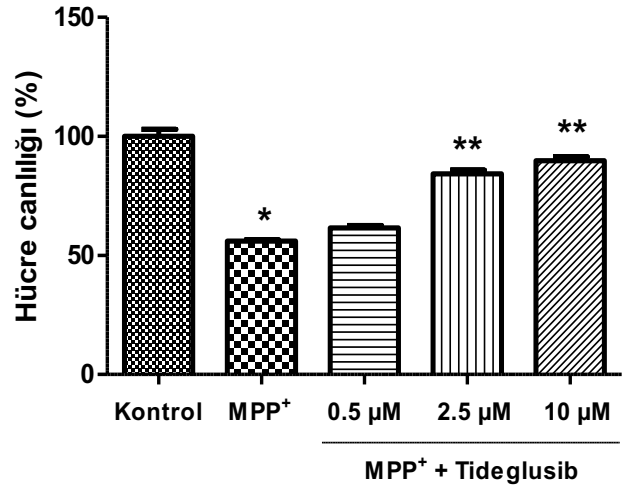
Çalışmada MPP⁺ toksisitesini araştırmak üzere farklı dozlarda ve sürelerde MPP⁺ insan nöroblastoma hücrelerine uygulanmış ve hücre canlılığı testi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar 2 mM ve 24 saat MPP⁺ uygulamasının hücrelerin %50'sini öldürdüğünü göstermektedir (Şekil 2).



Şekil 2. Farklı konsantrasyonlarda ve sürelerde uygulanan MPP⁺'nin hücre canlılığı üzerine etkisi

Tideglusibin Nörotoksititeye Etkisinin Belirlenmesi

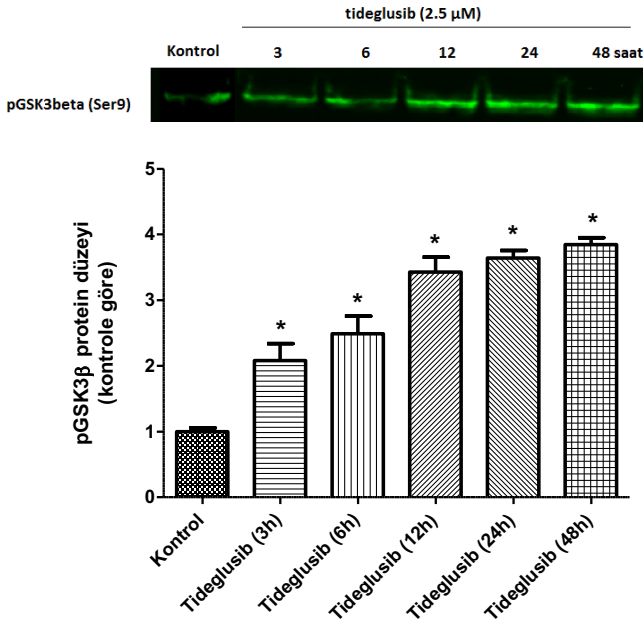
Tideglusibin potansiyel nöroprotektif etkinliği farklı konsantrasyonlarda ve sürede MPP⁺'ye maruz kalmış hücrelerde denenmiştir. Tideglusib için en uygun uygulama dozu 2.5 µM olarak belirlenmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. MPP⁺ uygulanan hücrelerde farklı konsantrasyonlardaki tideglusib etkisi. *p<0.01 MPP⁺ vs. kontrol grubu; **p<0.05 gruplar vs. MPP⁺

Tideglusib Uygulamasının pGSK-3β Protein Düzeyleri Üzerine Etkisi

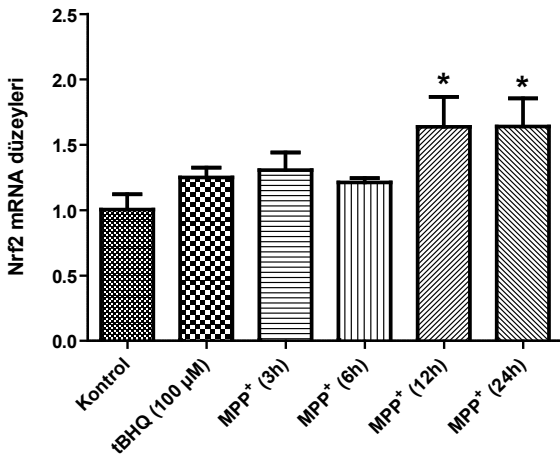
SH-SY5Y hücrelerine farklı sürelerde tideglusib uygulanmıştır. Şekil 4'te görüldüğü gibi; maruziyet süresi arttıkça; GSK-3 proteininin inaktif olan fosforile düzeyinde anlamlı bir artış olmaktadır.



Şekil 4. Tideglusibin SH-SY5Y hücrelerinde pGSK-3β protein düzeyleri üzerine etkisi. * $p \leq 0.01$ vs.kontrol grubu

MPP⁺ ve Tideglusib Uygulamasının Nrf2, HO-1, NQO1 mRNA Düzeylerine Etkisi

MPP⁺ uygulamasının Nrf2 mRNA düzeyini zamana göre farklı şekilde arttırdığı görülmüştür. Farklı sürelerde uygulanan MPP⁺, Nrf2 mRNA düzeylerini kontrol grubuna göre arttırmıştır. Diğer taraftan, bir Nrf2 aktivatörü olan tert-butilhidrokinon (tBHQ) ise Nrf2 mRNA düzeylerini 1.240 ± 0.050 kat arttırmıştır. Özellikle 12. saatten itibaren Nrf2 gen ekspresyonunun anlamlı şekilde artışı dikkat çekmektedir ($p < 0.001$) (Şekil 5).

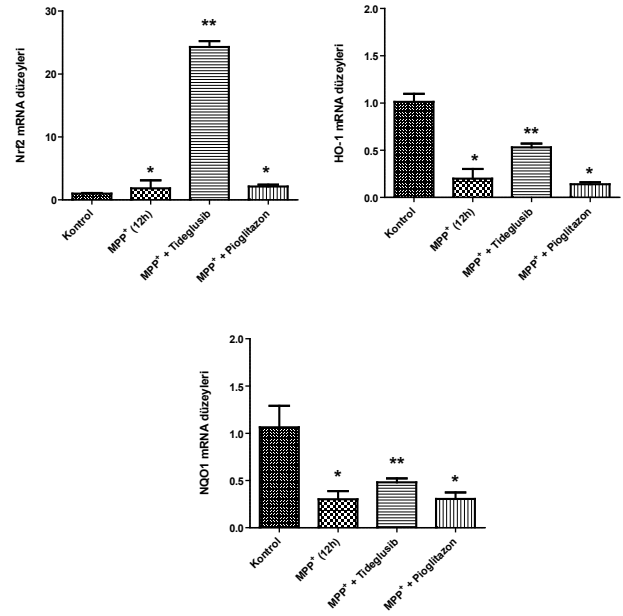


Şekil 5. MPP⁺'nin Nrf2 mRNA düzeylerindeki değişime etkisi. * $p < 0.001$ vs.kontrol ve MPP⁺ (6h) grubu.

Nrf2'nin nukleusa geçişi, ARE'ye bağlanmasını ve dolayısıyla antioksidan ve faz II detoksifikasyon genleri gibi

birçok genin ekspresyonunu sağlamaktadır. MPP⁺'nin Nrf2 gen ekspresyonunda anlamlı değişikliğe neden olduğu süre belirlendikten sonra tideglusib ve pioglitazon uygulanan gruplar oluşturulmuştur. Bu gruplarda Nrf2, HO-1 ve NQO1 mRNA düzeylerinin analizi 12. saat sonunda yapılmıştır. Özellikle MPP⁺'nin hücredeki Nrf2 mRNA düzeyini artırırken, HO-1 ve NQO1 mRNA düzeylerini azaltıyor olması dikkat çekicidir ($p < 0.01$). mRNA düzeylerindeki değişim her zaman protein düzeylerindeki değişim ile korele olmamaktadır. Elde edilen verileri ve hipotezimizi desteklemek için adı geçen genlere ait protein analizi de eş zamanlı olarak yapılmıştır.

Ayrıca 12 saat süreyle tideglusib uygulamasının Nrf2 mRNA düzeyini kontrole göre yaklaşık 20 kat arttırıyor olması ($p < 0.05$), tideglusibin MPP⁺ toksisitesine karşı antioksidan sistemleri tetikleyici olduğunu göstermektedir (Şekil 6).



Şekil 6. 12 saat süreyle MPP⁺ uygulanan hücrelerde tideglusib ve pioglitazonun Nrf2, HO-1, NQO1 mRNA düzeylerine etkisi. * $p < 0.01$ gruplar vs kontrol grubu; ** $p < 0.05$ gruplar vs. tüm gruplar.

TARTIŞMA

MPP⁺ uygulamasının Nrf2 mRNA düzeyini belirgin şekilde arttırdığı görülmüştür. Nrf2'nin aktivasyonunun, oksidatif strese bağlı görülen zararlı etkileri azaltan yollardan biri olduğu kabul edilmekte ve artış olduğu görülen zamanda hücre koruma mekanizmalarının daha fazla etkin olduğu düşünülmektedir. 12 saatlik uygulamada MPP⁺ ile Nrf2 mRNA düzeyi artarken, HO-1 ve NQO1 mRNA düzeylerinin azalıyor olması dikkat çe-

KONUŞMA METİNLERİ

kicidir ($p < 0.01$). Bu durum, protein şeklindeki Nrf2'nin nükleer transportunda bir sorun olabileceğini veya DNA bağlanma bölgesine bağlanmadan nükleusta degrade olabileceğini akıllara getirmektedir.

Pilot faz-II çalışmalarında tideglusib ile tedavi edilen Alzheimer Hastaları için oldukça güvenli ve etkili sonuçlar alınmıştır. Bizim çalışmamızda da Parkinson Hastalığı Modelinde tideglusib ile antioksidan mekanizmalar üzerinden nöroprotektif etkinin sağlanabileceği görülmüştür. Bu terapötik ajanın etkisini anlama ve yorumlamanın, nörodejeneratif hastalıkların tedavilerinde yeni ilaç formülasyonları geliştirmede umut verici olacağı düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenen 215S528 numaralı proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Jellinger KA. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *Ageing and Dementia Current and Future Concepts* 2002;347-376.
2. Leung H, Mok V. Parkinson's disease: aetiology, diagnosis, and management. *Hong Kong Med J* 2005;11(6):476-489.
3. Hodaie M, Neimat JS, Lozano AM. The dopaminergic nigrostriatal system and Parkinson's disease: Molecular events in development, disease and cell death and new therapeutic strategies. *Neurosurgery* 2007;60(1):17-30.
4. Buendia I, Michalska P, Navarro E, Gameiroa I, Egea J, León R. Nrf2-ARE pathway: An emerging target against oxidative stress and neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Pharmacology & Therapeutics Volume 157* 2015;84-104.
5. Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Exp Neurol* 2015;24(4):325-340.
6. Jenner, P. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 2003;53(S3):26-S38.
7. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Annals of Neurology* 2005;58(4):495-505.
8. Jenner P, Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology* 2006;66:S24-S36.
9. Parker Jr WD, Parks JK, Swerdlow RH. Complex I deficiency in Parkinson's disease frontal cortex. *Brain Research* 2008;1189:215-218.
10. Zhu J, Chu CT. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010;20:325-334.
11. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2011;26(6):1049-1055.
12. Song N, Wang J, Jiang H, Xie J. Ferroportin 1 but not hephaestin contributes to iron accumulation in a cell model of Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 2010;48(2):332-341.
13. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Res* 2004;318(1):215-24.
14. Przedborski S, Vila M. The 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model: a tool to explore the pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2003;991,189-198.
15. Beal MF. Experimental models of Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2001;2(5):325-334.
16. Przedborski S, Jackson-Lewis V, Naini AB, Jakowec M, Petzinger G, Miller R et al. The parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): a technical review of its utility and safety. *J Neurochem* 2001;76(5),1265-1274.
17. Spina MB, Cohen G. Dopamine turn over and glutathione oxidation: implications for Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(4),1398-1400.
18. Mutter FE, Park BK, Copple IM. Value of monitoring Nrf2 activity for the detection of chemical and oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2015;43(4):657-662.
19. Petri S, Korner S, Kiaei M. Nrf2/ARE signaling pathway: key mediator in oxidative stress and potential therapeutic target in ALS. *Hindawi Publishing Corporation Neurology Research International* 2012.
20. Calabrese V, Signorile A, Cornelius C, Mancuso C, Scapagnini G, Ventimiglia B et al. Practical approaches to investigate redox regulation of heat shock protein expression and intracellular glutathione redox state. *Methods Enzymol* 2008;441,83-110.
21. Siegel D, Gustafson DL, Dehn DL, Han JY, Boonchoong P, Berliner LJ et al. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1: role as a superoxide scavenger. *Mol Pharmacol* 2004;65(5),1238-1247.
22. Han JM, Lee YJ, Lee SY, Kim EM, Moon Y, Kim HW et al. Protective effect of sulforaphane against dopaminergic cell death. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321(1),249-256.

KONUŞMA METİNLERİ

23. Van Muiswinkel FL, de Vos RA, Bol JG, Andringa G, Jansen Steur EN, Ross D et al. Expression of NAD(P)H:quinone oxidoreductase in the normal and Parkinsonian substantia nigra. *Neurobiol Aging* 2004;25(9):1253-1262.
24. Johnson DA, Johnson JA. Nrf2 a therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases. *Free Radic Biol Med* 2015;88:253-67.
25. King MK, Pardo M, Cheng Y, Downey K, Jope R, Beurel, E. Glycogen synthase kinase-3 inhibitors: rescuers of cognitive impairments. *Pharmacology Therapeutics* 2014;141(1):1-12.
26. Li D, Liu Z, Chen W, Yao M, Li G. Association of glycogen synthase kinase3 β with Parkinson's disease. *Molecular Medicine Reports* 2014;2043-2050.
27. King TD, Jope RS. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 protects cells from intrinsic but not extrinsic oxidative stress. *Neuroreport* 2005;16(6):597-601.
28. Cuadrado A. Structural and functional characterization of Nrf2 degradation by glycogen synthase kinase 3 β -TrCP. *Free Radical Biology and Medicine* 2015;S0891-5849(15)00192-6.
29. Li DW, Liu ZQ, Chen W, Yao M, Li GR. Association of glycogen synthase kinase-3 β with Parkinson's disease. *Mol Med Rep* 2014;9(6):2043-2050.
30. Takahashi-Yanaga F. Activator or inhibitor? GSK-3 as a new drug target. *Biochem Pharmacol* 2013;86(2):191-9.
31. Domínguez JM, Fuertes A, Orozco L, del Monte-Millán M, Delgado E, Medina M. Evidence for irreversible inhibition of glycogen synthase kinase-3 β by tideglusib. *J Biol Chem* 2012;287(2):893-904.

NÖROPATİK AĞRIDA İLAÇ SEÇİMİ

HARİKA ERTEM

HAMİDİYE ŞİŞLİ ETFAL EAH. ,ALGOLOJİ B.D, İSTANBUL

Ağrı; Uluslararası Ağrı Teşkilatının (International Association for the Study of Pain, IASP) tanımına göre var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşça gitmeyen duyuşsal ve emosyonel bir deneyimdir (1). Ağrı, kanser ile ilişkili en sık karşılaşılan semptomdur. Hastaların %30'unda tanı aldıkları zaman, %50-70'inde aktif tedavi sırasında, %60-80'inde ise terminal dönemde ağrı vardır. Bu sunumda kanserle ilişkili nöropatik ağrının tanımı, tanı ve tedavi seçeneklerinin bir olgu örneği eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Kanser ağrısının tümör tipine, tedaviye, tümör ile ilişkili ağrıya (kronik güçsüzlük-halsizliğe bağlı) ve kanser dışı nedenlere bağlı olarak etyolojik sınıflandırılması yapılabilir. Hastaların %30'unda bir, %39'unda iki, %31'inde üç veya daha fazla etyolojik faktör saptandığı bildirilmiştir (2). Kanser ağrısının patofizyolojisi incelendiğinde nosiseptif ağrı, nöropatik ağrı (perinöral inflamatuvar reaksiyon), miks tip ağrı ve psikojenik ağrılar karşımıza çıkar.

Kanser ağrısı, temel ağrı iletim mekanizmalarını, iletimini, nörotransmitterleri ve reseptörlerini kullanan bir kompleks ağrı sendromudur. Direkt tümörden veya çevre dokulardan salgılanan prostoglandin, sitokin, interlökin, bradikinin, tümör nekrozis faktör ve endotelin aljezik substanslardır. Büyüme faktörleri, lenfokinler (interlökin-1 α , IL2-15), koloni stimüle eden faktörler, transforme edici büyüme faktörleri (TGF- α , TGF- β), tümör nekroz faktörleri (TNF- α , TNF- β), interferonlar (IFN- α , IFN- β , INF- γ) gibi sitokinler kanserde artmaktadır ve ağrıdan sorumlulardır (3,4).

Kanser ağrısı nadiren saf bir nöropatik, inflamatuvar veya visseral ağrı olarak karşımıza çıkar. Ağrı dengesi sürekli değişmekte ve nöropatik üzerine visseral ağrı eklenerek çoklu tedavi uygulanması gerekebilir ve giri-

şimsel tedavilere ihtiyaç duyulabilir.

Nöropatik ağrı, santral veya periferik sinir sistemindeki primer lezyonlara veya disfonksiyona bağlı olarak ortaya çıkan ağrı türü olup kanserli hastalarda yaşam kalitesini etkileyen önemli klinik sorunlar oluşturmaktadır (5). Nöropatik ağrılar, periferik (periferik sensitizasyon (cerrahi girişim veya travmadan sonrası salgılanan P maddesi ve ağrıya duyarlı C liflerinin haraplanması), ektojik deşarjlar (sinir hasarı sonrası akson boyunca ektojik uyarıların oluşması), aksonlar arası anormal etkileşim, katekolaminlere karşı artmış duyarlılık) ve santral mekanizmalar (duyuşsal yolların veya sempatik sistemin irritasyonu, hipotalamik bozukluk, inen inhibitör mekanizmaların disfonksiyonu ve çıkan yolların aşırı aktivasyonu gibi) iki grupta değerlendirilebilir (6). Otonom sinir sisteminden kaynaklanan sempatik kökenli nöropatik ağrılar kanserli hastalarda kompleks bölgesel ağrı sendromu kliniği ile karşımıza çıkarlar.

Kanserli hastalarda nöropatik ağrının kesin prevalansı bilinmemektedir. Ancak olguların en az %15-20'sinde hastalığın seyri sırasında nöropatik ağrı yakınmaları gelişmektedir (5).

Kansere bağlı nöropatik ağrı aşağıda belirtilen klinik özelliklerle karşımıza çıkabilir:

1. Ağrılı radikülopati
2. Pleksopatiler (brakiyal, servikal, lumbosakral)
3. Postherpetik nevralji
4. Kranyal Nevraljiler (trigeminal nevralji, glossofaregeal nevralji)
5. Ağrılı mononöropatiler (tümörle ilişkili mononöropati, cerrahi sonrası, radyasyona bağlı, sinir sıkışma sendromları)
6. Ağrılı periferik nöropatiler

KONUŞMA METİNLERİ

- Toksik periferik nöropati (kemoterapiye bağlı)
- Paraneoplastik nöropati

7. Leptomeningeal metastaz

Kanserli olgularda nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Güçlü Öneriler		
Gapabentin 1200–3600 mg	Üç bölünmüş eşit dozlarda	İlk seçenek
Pregabalin 300–600 mg	İkiye bölünmüş eşit dozlarda	İlk seçenek
Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri		
Duloksetin 60–90 mg	Tek doz	İlk seçenek
Venlafaksin 150–225 mg	Tek doz	İlk seçenek
Trisiklik antidepresanlar		
Amitriptilin 25–100mg	Tek doz	İlk seçenek
İmipramin 25–150 mg	Tek doz	İlk seçenek
Zayıf Öneriler		
Kapsaisin %8 yapışkan bantları	Üç aylık kullanım, günde 1 veya 4 kere, 30–60 dk boyunca	İkinci seçenek (periferik nöropatik ağrıda)
Lidokain yapışkan bantları	Üç aylık kullanım, günde 1 veya 3bant, 12 sa	İkinci seçenek (periferik nöropatik ağrıda)
Tramadol 200–400 mg	Üç bölünmüş eşit dozlarda	İkinci seçenek
Kuvvetli opioidler	Kişiyeye özgü titrasyon	Üçüncü seçenek

Serebellopontin Köşe Lipomuna Bağlı Trigeminal Nevralji - Bir Olgu Sunumu ve Tedavi Deneyimimiz

İntrakraniyal lipomlar, oldukça nadir görülen ve sıklıkla asemptomatik seyreden tümörlerdir. İntrakraniyal olarak orta hatta veya orta hatta yakın yerleşim gösterirler. Lokalizasyonlarına bağlı gözlenen klinik semptomlar baş ağrısı, baş dönmesi, nöbet, serebellar ataksi, vizyon azalması, çift görme ve işitme kaybıdır. Nörogörüntüleme yöntemleriyle oldukça kolay teşhis edilebilen intrakraniyal lipomlar çok az oranda cerrahiye gereksinim gösterirler (7).

Lipomlar T1 ağırlıklı MRG'lerde hiperintens olarak gö-

rülürler, T2 ağırlıklı MRG'lerde sinyal yoğunluğu değişiklidir. Lipomlar kontrastlanmayan lezyonlardır ve yağ baskılamalı MR sekanslarında hiperintensite tamamen ortadan kaybolur. Literatürde her ne kadar total çıkarılan olgular mevcut ise de çevre nöral ve vasküler yapılarla sıkı komşuluğu ve oldukça yavaş büyüyen özellikte olması sebebiyle cerrahi stratejide dekompresyon amaçlı olarak lipomun total çıkarılması önerilmemektedir (7,8).

Trigeminal nevralsi, dile dokunma, gülme, diş fırçalama, çiklet çiğneme gibi spesifik uyarılar ile tetiklenen, tek taraflı ani ve kısa süreli olabilen trigeminal sinirin oftalmik, maksimal ve mandibular dallarının dağılımına uyan en sık nevralsiform ağrı tipidir. Çoğu olguda trigeminal sinir kökünün damarsal kompresyonu ile karşımıza çıkar. Diğer nadir nedenler; multipl skleroz gibi demyelinizan hastalıklar, beyin sapı infarktı, tümörler, posterior fossanın diğer kitlesel lezyonlarıdır (9). Serebellopontin köşede yerleşen tümörler lokalizasyonları nedeniyle trigeminal nevralsi ile karşımıza çıkabilir.

OLGU:

Altmış beş yaşında kadın hasta iki yıldan beri giderek artan sol yüz yarımında trigeminal sinirin maksillar ve mandibular dallarına uyan nevralsiform karakterli ağrıdan yakınmakta. Olgunun özgeçmişinde koroner arter hastalığı ve aritmi mevcuttu. Dış merkezde karbamazepin 200 mg 2x1 başlandığı; ilk üç ayda şikayetlerinde rahatlama olduğunu ancak daha sonra fayda etmediğini ve ilaç kullanmayı bıraktığını belirtti. Ağrının sıklık ve şiddetinin artması nedeniyle tarafımıza başvuran olgunun nörolojik muayenesinde sol trigeminal reflekste azalma mevcuttu. Kranyal manyetik rezonans görüntülemesinde (1.5 Tesla, GE Sigma Infinity)'de sol beyin sapı yarısında aksiyal T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünümde olduğu, koronal T2 ağırlıklı görüntülerde ise hipo- ve hiperintens alanlar içeren yer kaplayıcı lezyon görüldü. Kitlede kontrastlanma izlenmedi. Yağ baskılı T1 ve kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenen kitlenin tamamen baskılandığı görüldü. Lezyona serebellopontin köşe lipomu tanısı konuldu.

Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen olguya karbamazepin tedavisi yavaş bir şekilde doz artırılarak tekrar başlandı. 1600 mg doza çıkılmasına rağmen şikayetleri devam eden olguya depresif yakınmalarının da eşlik etmesi nedeniyle duloksetin 30 mg 1x1 tedaviye eklendi, iki hafta sonra 60 mg 1x1 dozuna çıkıldı. Karbamazepin ve

KONUŞMA METİNLERİ

duloksetinden fayda gören olgu tedavinin 4. ayında ağrının şiddetlendiğini bildirdi. Pregabalin 75 mg 2x1 doz tedaviye eklendi, bir hafta sonra 150 mg 2x1 dozuna çıktı. Ağrıdan dolayı uyku bozukluğu tarif eden hastanın tedavisi pregabalin 150 mg 1x1 gündüz ve 225 mg 1x1 gece olarak ayarlandı. Depresif yakınmaları devam eden olgunun psikiyatri konsültasyonu sonrası duloksetin dozu 90 mg 1x1 olarak ayarlandı. Üç aydan beri karbamazepin 1600 mg, duloksetin 90 mg ve pregabalin 375 mg dozunda kullanan olgunun şu anda ağrı şikayeti yoktur.

Kaynaklar

1. Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, p 209-214;1994.
2. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA. Assesment of cancer pain: A prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. Pain 1996;64(1): 107-14.
3. Reyes-Gibby CC, Spitz M, Wu X, Merriman K, Etzel C, Bruera E, et.al. Cytokine genes and pain severity in lung cancer: exploring the influence of TNF-alpha-308 G/A IL6-174G/C and IL8-251T/A. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(12):2745-51.
4. Uzun ST. Kanser Ağrısı ve Nedenleri: Kanser Ağrısından Sorumlu Tutulan Yeni Mekanizmalar, Sitokinler ve Kanser Ağrısı, Kanser Ağrı Sendromları, Kanserde Akut Ağrı (Breakthrough Ağrı). Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics 2012;5(2):1-14.
5. Özbek HT, Güleçzbek E. Kanser Hastalarında Nöropatik, Visseral ve Somatik Ağrı. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics 2012;5(2):21-9.
6. Bebek N, Ertaş M. Nöropatik ağrı. Ağrı. 2007; 19(3): 5-10.
7. Arslan H, Akdeniz H, Demir K, Ertem DH. Nadir Bir Olgu: Vestibulokohlear Lipom. Türkiye Klinikleri J Neur 2014;9(2):81-4.
8. Nikaido Y, Imanishi M, Monobe T. Lipoma in the quadrigeminal cistern--case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 1995;35(3):175-8.
9. Yılmaz MB, Yılmaz S, Tekiner A. Trigeminal Neuralgia Caused by Pontocerebellar Angle Epidermoid Tumor: A Case Report and Review of Literature. Turk J Neurol. 2015; 21(1): 31-33.

BİR OLGU İLE AKILCI İNSÜLİN KULLANIMI

YÜKSEL ASLI ÖZTÜRME

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

İnsülin ilk kez 1922 yılında Frederick Grant BANTİNG ve Charles BEST tarafından keşfedilmiş, bu keşif ile 1923 de Nobel ödülüne konu olmuştur (1) 1956 yılında ilk oral antidiyabetiğin keşfine kadar da hem tip 1 hem tip 2 diyabetin ana ilacı olmuştur. Günümüzde mevcut onlarca insülin çeşidi vardır. Bu durum hastaya göre insülin seçimi yaklaşımını doğurmuştur.

Olgu: 75 y kadın hasta, ev hanımı, 20 yıldır tip 2 diyabet hastası, halsizlik, kan şekerinde yükseklik, sık idrara çıkma, ağız kuruluğu şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. 3 yıl önce koroner bypass öyküsü mevcut. Fizik muayenesinde obez görünümde, vücut Ağırlığı: 102 kg, boy: 1.60 cm BMI: 39. TA: 140/80 mmHg Nb: 95/dk, diğer sistem muayeneleri doğal saptandı. 3 ay öncesine kadar nateglinid 120 mg 3x1, metformin+dpp4 2x1 almakta iken kan şekerinin yüksek seyretmesi üzerine bir kliniğe başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde açlık glukozu: 280 mg/dl, tokluk glukoz: 385 mg/dl, HBA1c: 12.2, C-peptid: 0,5 saptanmış. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal saptanmış. Kullanmakta olduğu oral antidiyabetikler kesilerek intensif insülin tedavisine geçilmiş. Kan şeker takiplerine göre dozlar yükseltilmiş. Tarafımıza başvurusunda humulin r 3x 20'ü 2x30 ü Nötral protamin hagedon (NPH insülin) almaktaydı. Bu tedavi altında açlık glukoz: 370 mg, tokluk glukoz: 340 mg/dl, HBA1c: 12.3 saptandı. Hasta insülin başlanmasından bu yana 3 kilo artış olduğunu ifade etti. 3 günlük kan şekeri takibi istendi. Kan şekeri profiline kahvaltı öncesi ve akşam yemeği öncesi hiperglisemik, öğlen ara öğün öncesi ve gece hipoglisemileri olduğu görüldü. Hastanın yüksek doz insülin kullanımına rağmen regülasyon sağlanamamasının sebeplerini güncel bilgiler eşliğinde irdeledik.

Tip 2 Diyabette İnsülin Protokolü Belirlerken; fizyolojik insülin sekresyonunu en iyi taklit eden, hastanın yaşam tarzına en uygun, en iyi hasta uyumu sağlanan ve hipoglisemi

riski en düşük insülin tedavi protokolü seçilmelidir.

Akılcı insülin tedavisinin genel prensipleri;

1. Doğru endikasyon/doğru zamanlama
2. Uygun insülin tipi ve insülin rejimi seçmek (Hastanın fiziksel özellikleri/yaşam tarzı/Ek hastalıkları göz önüne alınarak)
3. Uygun doz (hastaya uygun A1C hedefine ulaştıran)
4. Yan etkilerin uygun yönetimi (hipoglisemi, kilo alımı)
5. Maliyet
6. Maksimum hasta uyumunu sağlamak olarak sıralanabilir.

Tip 1 diyabette insülin tedavisi endikasyonu tanı anından itibaren başlar ve hayat boyu devam edilir. Tip 2 Diyabette ise; maksimum oral antidiyabetik tedavisine rağmen glisemik kontrolün sağlanamaması, araya giren (enfeksiyon, kaza, stres vb.) olaylara bağlı glisemik dekompanasyon, başka sebeplere bağlanamayan hiperglisemi ile ilişkili kilo kaybı, gebelik ve laktasyon, karaciğer veya böbrek yetmezliği, perioperatuar dönemde Tip 2 diyabet tedavisi, oral ilaçlara yan etki gelişmesi, diyabet başlangıcında ağır, semptomatik hiperglisemi ve akut miyokard infarktüsü durumlarında insülin endikasyonu doğar. Tip 2 diyabette tanı anında insülin kullanılmasının uygun olduğu durumlar; A1c > 9.5 % (80.3 mmol/mol), açlık plasma glukozu > 250 mg/dl (13.9 mmol/l), random kan şekeri > 300 mg/dl (16.7 mmol/l), ketonüri ve tanı anında hiperglisemi ile ilişkili kilo kaybı öyküsüdür. (2)

Erken dönemde insülin tedavisine başlanması, hastalığın ilerleyen dönemlerinde insülin eklenmesi ile karşılaştırıldığında; Kan şekeri regülasyonu için gereken insülin dozu 0,4 U/kg'ın altında kalmıştır. Daha az kilo alımı gözlenmiştir. Daha az hipoglisemik atağa neden olarak glisemik kontrol sağlamıştır. (3)

KONUŞMA METİNLERİ

İnsülin tipleri etkisine göre Bazal insülin ve Bolus insülin olarak ikiye ayrılır. Bazal insülinler açlık glukozuna etkilidir, hepatik glukoz üretimini ve lipogenezi önler. Bolus insülinler ise postprandiyal kan glukozu üzerine etkilidir. Günümüzde önerilen insülin rejimleri: tek doz bazal insülin rejimi, premix karışım insülin rejimi ve bazal/bolus insülin rejimidir (bazal plus ya da geleneksel).

Ülkemizde mevcut insülin tipleri: Biyosentetik insan insülinleri (kısa etkili: Human regüler insülin (HR), orta etkili: Nötral protamin hagerdon (NPH)), Sentetik analog insülinler (kısa/hızlı etkili: Asprat, Lispro, Glulisin, uzun etkili: Detemir, GlarginU-100, Glarjin U-300) ve mix preperatlardır. (İnsülin aspart+insülin aspart protamin (%70/30), İnsülin lispro+insülin lispro protamin (%25/75,%50/50))

İnsan insülinleri ile analog insülinler karşılaştırıldığında; İnsülin analogları fizyolojik insülin salınımını daha iyi taklit ederler. Uzun etkili analog insülinlerin pik etkisi yoktur, NPH insülinde ise uygulama sonrası 4.-12. saatler arasında pik etki gözlenir. Bu da hipoglisemi riskini artırır. Yapılan çalışmalarda analoog bazal insülinler (glargine ve detemir) ile karşılaştırıldığında herhangi bir zamanda ve/veya gece hipoglisemi riski NPH insülinde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (4)

Kilo artışı açısından karşılaştırıldığında insülin analogları ile regüler insülinlere kıyasla kilo alımı daha az gözlenmiştir. İnsülinlerin metformin ile eş zamanlı kullanılmasının ise kilo artışının anlamlı düzeyde azalttığı gösteren çalışmalar vardır (5,6,7)

NPH etki süresi uzun etkili analoglardan kısadır. İnsülin detemirin etki süresi de diğer uzun etkili analog insülinlerden kısadır. İnsülin detemirin etki süresi glarginden daha kısa olduğu için günde iki doz uygulama gerektirebilir. (8).

Hızlı etkili analog insülinler yemekten hemen önce yapıldığı için yemeklerden 30-45 dk önce yapılması gereken kısa etkili regüler insülinlere tercih edilebilir.

Maliyet açısından bakıldığında ise analog insülinlerin daha pahalı olduğu görülmektedir.

Premix rejim ile basal/bolus rejim karşılaştırıldığında ise; Premix insülin rejimi Tip 1 diyabette önerilmez, sadece tip 2 diyabette kullanılabilir. Premixlerin dezavantajı doz ayarlaması yapmak zordur. Avantajı ise hasta uyumunun daha iyi olması açısından tercih edilebilir.

İnsülin başlarken uygun dozda başlamak önemlidir. AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) klavuzuna göre önce tek doz bazal insülin ile başlanır. A1C <8% ise günlük toplam bazal insülin dozu: 0.1-0.2 U/kg, A1C > 8% ise Günlük toplam doz: 0.2-0.3 U/kg olmalıdır. Glisemik hedeflere ulaşmak için insülin dozu 2-3 günde bir titre edilmelidir (9)

Sabit titrasyon: Günlük total dozda 2 U artış

Değişken titrasyon: AKŞ > 180 mg/dL: GTD un %20 ekle
AKŞ 140-180 mg/dL: GTD un %10 ekle
AKŞ 100-139 mg/dL: 1 unit ekle

Bazal insülin ile glisemik hedeflere ulaşamaz ise basal plus rejimine göre önce en büyük öğün öncesine bolus insülin başlanır. Hedefe ulaşamazsa, diğer öğünler öncesine de eklenir. Bolus insülinin başlangıç dozu bazal dozun %10'u veya 5 Unite dir. Basal bolus rejimine göre ise her öğün öncesi bolus insülin eklenir. Günlük total doz 0.3-0.5 U/kg olacak şekilde %50 bazal %50 bolus insülin olarak dozlar hesaplanır.

Önerilen glisemik hedefler AACE/ACE 2016'a göre A1C ≤ 6.5, ADA'a göre A1C <7.0 dır. (10) Hedef değer hastanın özelliklerine göre daha sıkı ya da daha gevşek tutulabilir. Diyabet süresi kısa, yaşam beklentisi uzun olan, kardiak hastalığı olmayan, motivasyonu/uyumu yüksek olan hastada daha sıkı hedefler planlanabilir. Diyabet süresi uzun, yaşam beklentisi sınırlı, komorbid durumları olan ve ciddi hipoglisemi öyküsü olan hastada ise daha az sıkı hedefler belirlenmelidir.

İnsülin tedavisinde dikkat edilecek önemli bir konu da yan etkilerin yönetimidir. Hipoglisemi gözlenen hastalarda; Hastanın insülini doğru dozda yaptığına, öğün atlamadığına emin olunmalı, diyet ve insülin eğitimi verilmelidir. Hipoglisemi riski en az insülin tipini seçilmeli, gereğinde dozları gözden geçirilmelidir. Kilo artışı saptanan hasta da diyabetik diyet aldığına emin olunmalı, bu konuda eğitim verilmeli, egzersiz önerilmeli, kilo artışı riski en az olan insülin tipi seç, dozlar gözden geçirilmeli, insülin tedavisine SGLT/Metformin/GLP-1 eklenmesi düşünülmelidir.

İnsülin tedavisindeki başarısızlığın en önemli sebeplerinden biri de hasta uyumunun sağlanamamasıdır. Uyumu güçleştiren sebepler hastanın iğne korkusu, hipoglisemi korkusu, yaşam kısıtlanması endişesi, kilo alma korkusu ve diyabetin seyrinde beklenmeyen ilerleme gözlenmesi sonucu hastanın tedaviye güveninin kaybolmasıdır. İğne

KONUŞMA METİNLERİ

korkusu olan hastaya daha ince/kısa iğne ucu, insülin kalemleri önerilerek ağrı minimale indirilebilir. Hipoglisemi korkusu varsa hipoglisemi semptomlarının farkına varması sağlanmalı, ara öğünlere ve önerilen dozlara uyulmasının hipoglisemi riskini en aza indirdiği kavratılmalı, hipoglisemi oluşması halinde yapması gerekenler öğretilmeli, kendi kendine kan şekeri monitorizasyonu öğretilmelidir. Yaşam tarzı kısıtlanması endişesi varsa insülin kullanımına uyumun birden çok ilaç kullanımından daha kolay olduğu anlatılmalıdır. Kilo alma korkusu varsa diyet ve egzersizin önemi kavratılmalıdır. Diyabetin seyrinde beklenmeyen ilerleme olması halinde olası sebeplerin belirlenerek hastaya anlatılması, uygun tedavi yönetimi ile güvenin kazanılması, hastanın bu konuda telkin edilmesi önerilir.

Bu bilgiler ışığında olgumuza dönecek olursak; hastamızda insülin seçiminde, uygulanan dozlarda, yan etki farkındalığı ve yönetiminde, hastanın diyet uyumunda kusurlar olduğu görüldü. Hastaya beslenme eğitimi verildi, Hipoglisemi farkındalık eğitimi verildi. Nokturnal hipoglisemi açısından NPH kesilerek insülin glargine geçildi. Hasta uyumu açısından hızlı etkili analoglara geçildi. İnsülin Dozları azaltıldı,3 günde bir kan şekeri takibi ile izlendi. Kilo+glisemi kontrolü açısından metformin 2x1000 mg eklendi. Sabah:10'ü glulisin öğlen:8'ü glulisin akşam:10'ü glulisin akşam:26 ü glargine ile glisemik hedeflere ulaşıldı.3 ay sonraki kontrolde HBA1C:7.8 saptandı. Hastanın yaşı ve iskemik kalp hastalığı göz önüne alınarak aynı dozda devam edildi.

Kaynaklar:

1. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA (March 1922). "Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus". Canadian Medical Association Journal. 12 (3): 141-6
2. Standards of medical care in diabetes—2014,American Diabetes Association Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S14.
3. Hanefeld M. Use of insulin in type 2 diabetes: what we learned from recent clinical trials on the benefits of early insulin initiation. Diabetes Metab. 2014 Oct 28;40(6) 391-399
4. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A ,Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28(4):950
5. Boehm BO1, Vaz JA, Brøndsted L, Home PD. Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. Eur j Intern Med 2004;15:496
6. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhäusl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. Diabetes obes Metab. 2005;7:56
7. Riddle MC et all. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients Diabetes Care 2003;26:3080
8. Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia. 2008;51(3):408
9. 2016 AACE. Garber AJ, et al. Endocr Pract.2016;22:84-113.
10. ADA. Diabetes Care. 2016;39:S1-S112.

BİR OLGU İLE PARENTERAL OSTEOPOROZ TEDAVİLERİ

HATİCE ÇALIŞKAN

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ABD. GERİATRİ B.D, ANKARA

Osteoporozun Tanımı ve Sıklığı

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemiğin mikromimarisinin bozulması sonucu kırılmalarda artışla karakterize ilerleyici metabolik bir hastalıktır (1). İnsan yaşamının uzaması ve yaşlı nüfusun artması ile tüm dünyada osteoporoz önemli bir hastalık haline gelmiştir. 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir (2). Osteoporoz tedavi edilmezse kalça ve vertebrada kırıklara yol açabilir (3). Hastanın yaşı (4), osteoporoz için karakteristik bölgede önceden geçirilmiş kırık öyküsü (5), romatoid artrit (6), sigara (7), alkol (8), ebeveyndeki kırık öyküsü (9) ve glukokortikoid kullanımı (10) kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak kırık riskini artırmaktadır.

Osteoporozun Tanısı

Osteoporoz tanısı için ayrıntılı öykü, fizik muayene ile birlikte kemik mineral yoğunluğu ölçümü, vertebral kırıklar için vertebra görüntülemesi ve uygun kırık riskinin değerlendirilmesi önemlidir (1). Kemik mineral yoğunluğu ile kemik gücü yakın ilişkilidir; prospektif çalışmalarda kemik mineral yoğunluğunun azalması ile kırık riskinde artış gösterilmiştir ve ilerideki olası kırık riskinin önemli bir göstergesidir (11). Dual X-ray

Absorbsiyometri (DXA), kemik mineral yoğunluğunun ölçümünde en sık kullanılan metottur. Ölçüm kolaydır ve klinikte önemli kemik bölgeleri ile ilgili önemli bilgiler sağlar. DXA'nın en önemli dezavantajı, çekim tekniğine ve alet kalibrasyonuna bağlı çekim hataları olabilmesidir. DXA ile kemik mineral yoğunluğu alansal olarak ölçülür, her santimetre kareye düşen mineral miktarı gram olarak ifade edilir (g/cm²). Dünya Sağlık Örgütü osteoporoz tanısında bu tekniğin referans yöntem olarak seçilmesini önermektedir (12). DXA sonuçları yorumlanırken T ve Z skorları kullanılır. T skoru, hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunu ifadesidir. T skoru, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır. Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaşta KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunu ifadesidir. Z skoru, premenopozal kadın, 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır (1, 13,14).

Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğu ölçümüne göre osteoporoz tanımı Tablo 1' de verilmiştir (1).

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü'nün Osteoporoz Tanımı

Sınıflama	KMY	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2.5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	-2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

KONUŞMA METİNLERİ

Vertebral kırıklar, sıklıkla asemptomatiktir ve yaşlılarda yaygın olarak görülür. Bu yüzden yaşlılarda görüntüleme yapmak gerekir. Osteoporotik kırık saptandığında kemik mineral yoğunluğuna bakılmadan osteoporoz tanısı konur ve tedavi başlanır (1,15).

Osteoporozu olan hastada tedavi kararı verirken kırık riski hesaplanmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2008 yılında FRAX skorlama sistemi ile 10 yıllık kalça kırığı ve majör osteoporotik kırık riskinin hesaplanması önerilmiştir. FRAX skorlama sisteminde yaş, düşük beden kitle indeksi (< 20), osteoporotik kırık öyküsü, ailede kalça kırığı öyküsü, sigara, glukokortikoid kullanımı, RA, alkol (>3 ünite/gün), sekonder osteoporoz nedenleri, femur boynu KMY gibi risk faktörleri değerlendirilir (16,17,18).

Osteoporozun Tedavisi

Osteoporozun tedavisi farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavi olarak ikiye ayrılır. Farmakolojik olmayan tedavide egzersiz, sigaranın bırakılması, alkolün kısıtlanması, besinlerle yeterli kalsiyum ve vitamin D alımının sağlanması yer alır (1,19,20). Farmakolojik tedavide bifosfonat, selektif östrojen reseptör modülatörleri, hormon replasman tedavisi, stronsiyum ranelat, teriparatid, kalsitonin, denosumab yer alır (1, 19, 21).

Farmakolojik tedavi kararı alırken şu hususlara dikkat edilir (19) :

- KMY skorunda femur boynu, total kalça ve lomber vertebra T skorunun -2.5 SD ve altında olması
- Düşük enerjili kırıklar, kalça veya vertebra kırığı olması
- Vertebra ve femur boynu T skorunun -1 ve -2.5 SD arasında olup FRAX skorlamasında 10 yıllık kalça kırığı riskinin % 3 ve daha fazla olması veya osteoporozla ilişkili majör kırık riskinin % 20 ve üzerinde olması

Olgu

70 yaşında kadın hasta, evli, Ankara'da eşi ile beraber yaşıyor, lise mezunu, 3 çocuğu var

Şikayet: aktif şikayeti yok

Hikaye: 25 yıldır Tip 2 DM, 15 yıldır HT, 2 yıldır KBH, 5 yıldır KAH tanıları olan hasta rutin kontrol amaçlı polikliniğe başvurmuş.

Tip 2 DM tanısı olan hasta diyabetik diyete uymaya ça-

lıştığını, evde yaptığı kan şekeri ölçümlerinde açlık şekerleri 140-180 mg/dL, tokluk şekerleri 200-250 mg/dL arasında seyrediyormuş. Hipoglisemi atakları yaşamıyormuş. Yıllık göz kontrollerine gidiyormuş herhangi bir şey olmadığı söylenmiş.

HT tanısı olan hastanın evde yaptığı kan basıncı ölçümlerinde sistolik 130-140 mmHg, diyastolik 80-90 mmHg arasında seyrediyormuş. Az tuzlu diyete uymaya çalışıyor, fakat diz ağrıları nedeniyle yürüyüş yapamıyormuş. Nadiren de olsa kan basıncı yükselip baş ağrısı oluyor-muş, böyle durumlarda dil atı hap alıyormuş.

Yaklaşık 2 yıldır da artık böbreklerinin daha az çalışmaya başladığı söylenmiş. Bu nedenle nefroloji polikliniğinde takip ediliyormuş.

5 yıl önce yol yürüyünce göğüs ağrısı olması nedeniyle koroner anjiyografi yapılmış, bir damara stent konulmuş.

3 yıldır idrar kaçırması varmış, aniden sıkışma hissi geliyormuş ve tualete gidene kadar bazen kaçırmış.

Geceleri uykuya dalmakta zorluk çekermiş, bir iki saat uyuyamazmış. Bu nedenle bir yıl kadar önce ilaç başlanmış, sonrasında uyku problemi kalmamış.

Yaklaşık iki yıl önce osteoporoz olduğu söylenerek haftada bir kez kullandığı bir ilaç başlanmış. Bir kaç hafta kullandıktan sonra midesinde yanma yaptığı için bırakmış.

Özgeçmiş: DM, HT, KBH, KAH, kolesistektomi operasyonu

Soygeçmiş: Annede DM, Babada HT

Alışkanlıklar: Alkol yok, Sigara yok

Allerji: yok

İlaçlar: 25/75 karışım insülin 2x20 ünite, valsartan/hidroklorotiazid 320/12.5 mg 1x1, Amlodipin 10 mg 1x1, allopürinol 300 mg 1x 1/2, metoprolol 50 mg 1x1, klopidogrel 75 mg 1x1, ASA 100 mg 1x1, trospiyum klorür 30 mg 1x1, essitalopram 10 mg 1x1, pantoprazol 40 mg 1x1, antiasit oral solüsyon 4x1 ölçek

Fizik Muayene

TA: 130/80 mmHg, SS: 16/dk, Nb: 64/dk, Ateş: 36 C oryente, koopere hasta

Baş-boyun: Lap yok, tiroid nonpalpabl

KONUŞMA METİNLERİ

KVS: S1, S2 duyuluyor, ek ses ve üfürüm yok, nabızlar alınıyor

SS: Bilateral akciğerler solunuma eşit katılıyor, ral-ronküs yok

Batın: Hassasiyet, defans-rebound yok, HSM yok

Ekstremiteler: Kas gücü üst ve altta 5/5, PTÖ eser/eser

Labaratuvar:

Bun:30 mg/dL, kreatinin:1.2 mg/dL, GFR: 51 ml/dk, Na:138 mEq/l, K: 4 mEq/l, Ca: 9 mg/dL, P:4 mg/dL, Mg: 2 mg/dL, ürik asit: 8, Lökosit: 5400, hb:12.5 gr/dL, mCV:85 fL, Trombosit:170000, 25-oh-dvit3: 32 mcg/L

EKG: sinüs ritminde

KMD: femur boyun T skor: -3 SD
femur toplam T skor: -2.8 SD
lomber toplam T skor: -3.2 SD

Torakolomber vertebra grafisi: T8 ve T9'da kompresyon kırığı

Tartışma: Vakamızda multipl kronik hastalıklar bulunmaktadır ve bu nedenle fazla sayıda ilaç kullanmaktadır. Ayrıca KBH olduğu için ilaç seçiminde de dikkatli olmak gerekmektedir. Karşımızda yan etki nedeniyle ilacını bırakmış bir osteoporoz hastası bulunmaktadır. Ayrıca hastanın son iki-üç yıllık GFR seyrine bakıldığında 50-55 ml/dk arasında seyrettiği görülmektedir. Daha önceki gibi oral bisfosfonat tedavi başlandığında yüksek ihtimalle yan etki nedeniyle hasta ilaca devam edemeyecektir, aynı zamanda GFR bisfosfonat tedavisi için uygun olmayan sınırlara doğru yaklaşmış olduğundan çok yakın GFR takibi gerekmektedir. Böyle bir hastada seçilecek tedavi hem gastrointestinal yan etki oluşturmayacak olan hem de uzunca bir periyot için tek seferde uygulanması nedeniyle yakın GFR takibine ihtiyaç bırakmayacak olan parenteral tedavilerden yana olmalıdır.

Parenteral Tedaviler

Zolendronik Asit:

Pirofosfat analogudur. Kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar. Osteoklastların çoğalmasını ve farklılaşmasını inhibe ederler, ayrıca osteoklast apoptozisini artırır. Kemikte kalma süresi uzun olduğu için fertil kadınlarda kullanımı önerilmemektedir. Risk azalması vertebral kırıklarda % 70, kalça kırıklarında % 41, non-vertebral kırıklarda % 25'tir [22]. Kalça kırığı nedeniyle

opere olanlarda bir sonraki kırık riskini % 35 oranında azalttığı gösterilmiştir [23].

Yılda bir kez 5 mg dozunda intravenöz yolla uygulanır. Tedavi süresi 3 yıldır.

Yan etkiler: İlk uygulamada % 30-40 oranında akut faz reaksiyonu görülebilir. Çene osteonekrozu 7/100000 oranındadır. Atrial fibrilasyon ve böbrek fonksiyonlarda bozulma yapabilir. Göz inflamasyonu nadir olarak görülebilir [22].

Denosumab:

'Receptor activator of nuclear factor Kappa B ligand' a (RANKL) karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikordur. RANKL miktarını azaltarak öncü hücrelerin osteoklastlara farklılaşmasını, osteoklastların fonksiyonunu ve yaşam sürelerini azaltmaktadır. Yüksek kırık riskine sahip diğer osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş veya o tedavileri alamayan hastalar için onay almıştır [19, 21, 24]. Üç yıllık uygulama sonucu kalça kırığı riskini % 40, vertebral kırık riskini % 68, nonvertebral kırık riskini % 20 oranında azaltmıştır. Önerilen doz 6 ayda bir 60 mg subkutan injeksiyon şeklindedir [25, 26].

Yan etkiler: Hipokalsemi yapabilir, hipokalsemi varlığında kullanılmamalıdır. Nadir de olsa çene osteonekrozuna neden olabilir. Subtrokanterik atipik femur kırıklarına neden olabilir. Bisfosfonat tedavileri ile karşılaştırınca denosumab tedavisi kesildiğinde KMY kaybı çok hızlı olur bu yüzden sonrasında mutlaka başka bir ajanla tedaviye devam edilmelidir [19, 21].

Teriparatid:

Rekombinant insan PTH (PTH 1-34)' dir. Dünyada, genellikle diğer tedavileri tolere edememiş veya diğer tedavilere yanıt alınamamış yüksek kırık riski olan hastalarda onaylıdır. Ülkemizde ise KMY T skoru en az 3.5 SD ve altında olup en az bir bölgede osteoporotik kırığı olan hastalarda onaylıdır.

Teriparatid kullanımı öncesinde PTH ve 25-oh-dvit3 düzeyleri mutlaka kontrol edilmelidir. 25-oh-dvit3 düzeyi düşükse önce D vitamini replasmanı yapılmalıdır.

Şu durumlarda teriparatid tedavisi kullanılmamalıdır:

- Hiperparatiroidi
- Osteomalazi
- Paget hastalığı (Osteosarkom riski nedeniyle)
- Açıklanamayan yüksek ALP durumlarında

KONUŞMA METİNLERİ

- Epifizleri kapanmamış hastalar
- Herhangi bir nedenle kemiğe radyoterapi öyküsü
- Kemik malignitesi ve kemiğe metastazı olanlar
- Diğer metabolik kemik hastalıkları (osteogenezis imperfekta, osteopetrozis, renal osteodistrofi)
- Hiperkalsemi
- Böbrek Yetmezliği
- Aktif veya yakın zamanda tanı almış üriner sistemde taş öyküsü

Bazı hayvan çalışmalarında iki yıldan fazla süre ile kullanıldığında osteosarkom gelişmesi üzerine kullanımı iki yıl ile sınırlandırılmıştır. Bazı ülkelerde bu süre 18 aydır. Tedavi sonrası kalçada KMY kaybı olur, vertebrada ise bir-iki yıl daha devam eder. Teriparatid sonrası bisfosfonat ile tedaviye devam edildiğinde ise KMY kaybı durur aynı zamanda KMY artışı olur. Bu yüzden teriparatid tedavisi sonrası antirezorptif ajan ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Teriparatid günde 20 mcg subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılır. Vertebral kırık riskini iki yılda % 65-69, nonvertebral kırık riskini % 53-54 oranında azaltmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu teriparatid kullanımı ile vertebralarda % 9-13, femur boynunda % 6-9 oranında artmaktadır [27, 28, 29].

Yan Etkiler: Bulantı, ortostatik hipotansiyon, bacak krampları görülebilir. Ortostatik hipotansiyon ilk bir kaç dozda görülür. Ürtiker, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar ve farenjit görülebilir [30, 31, 32].

SONUÇ: Hasta daha önce osteoporoz tedavisinde ilk seçenek olan oral bisfosfonat tedavisini gastrointestinal yan etkiler nedeniyle kullanamadığından IV zolendronik asit tedavisi verilmiştir. Tedavinin birinci yılı dolduğunda yapılan KMY ölçümlerinde artma olmasına rağmen halen T skorları osteoporotik aralıkta bulunmuştur. Hastanın 3 ay ara ile yapılan takiplerinde GFR değerleri progresif olarak düşüşe geçmiştir ve en son bakılan GFR: 38'dir. Bu nedenle osteoporoz için tedaviye denosumab ile devam edilmesi kararlaştırılmıştır.

Kaynaklar

1. Cosman F, de Beur S J, LeBo M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359-2381.
2. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992 Nov;2(6):285-9.

3. Prem Kotian, Archith Bloor, Sushanth Sreenivasan. Study of Adverse Effect Profile of Parentera Zolendronic Acid in Female Patients with Osteoporosis, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*.2016 Jan, Vol-10(1): OC04-OC06
4. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17: 290-296.
5. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35:375-382.
6. Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, Silva RG, Zerbin CA, et al.. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *J Sao Paulo Med* 2009; 127(4):216-22.
7. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113(5):233-241.
8. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005;16:737- 742.
9. Fox KM, Cummings S R, Powell-Threets K, Stone K. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Family History and Risk of Osteoporotic Fracture. 1998; (6):557-562.
10. Kanis JA, Stevenson M, Mc Closkey EV, Lloyd DS – Jones M . Glucocorticoid- induced osteoporosis: a systemic review and cost – utility analysis . *Health Technol Assess* 2007;11:1 256.
11. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1033-1046.
12. Kanis JA (World Health Organisation Scientific Group). Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: WHO Scientific Technical Report. She field, UK: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of She field, 2008
13. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1802.
14. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399.

KONUŞMA METİNLERİ

15. International Society for Clinical Densitometry. 2013 ISCD Official Positions - Adult. www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/ [Accessed on November 14, 2013].
16. Watts NB, Ettinger B, LeBo MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res.* 2009;24:975-979.
17. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom.* 2008;11:473-477.
18. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Johansson H, McCloskey E, Kanis JA; Turkish Osteoporosis Society. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Arch Osteoporos.* 2012;7:229-35.
19. AACE Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice* 2010; 16(Suppl 3): 1-37.
20. Harinarayan CV, Marwah R, Sahay R, Babhulkar S. Clinical Practice Guidelines on postmenopausal osteoporosis: An executive summary and recommendations. *Journal of Midlife health* 2013; 4 107-126.
21. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of Osteoporosis, Washington D.C. 2014.
22. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 2007;356:1809-1822
23. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. *N Eng L Med* 2007;357:1799-1809.
24. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013, *Maturitas* 75 2013; 392-396.
25. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2149-2157.
26. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al (AMG Bone Loss Study Group). Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43:222-229.
27. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-1441.
28. Watts NB, Miller PD, Kohlmeier LA, et al. Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck KMY with teriparatide treatment. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1125-1131.
29. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30:312-321.
30. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol.* 2004;32:426-438.
31. Harper KD, Krege JH, Marcus R, Mitlak BH. Osteosarcoma and teriparatide? *J Bone Miner Res.* 2007;22:334.
32. Subbiah V, Madsen VS, Raymond AK, Benjamin RS, Ludwig JA. Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. *Osteoporos Int.* 2010;21:1041-1045.

BİR OLGU İLE DİSLİPIDEMİDE İLAÇ SEÇİMİ

NAZAN DEMİR

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EAH. , İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ, İSTANBUL

F.G, 55 yaşında erkek hasta dahiliye polikliniğine tanisyon raporunu yenilemek amacıyla başvurdu, aktif şikayeti yok. Daha önceden bilinen 4 yıldır HT tanısı mevcut. Annede HT, babada 43 yaşında MI öyküsü(ex). Ramipril+HCT 5mg/gün kullanıyor, 30paket/yıl sigara kullanımı mevcut , alkol kullanmıyor. Fizik muayenede obez görünümde, BMI:32, TA:160/90mmhg, Nbz:76/dk, S1-2 ritmik, solunum sesleri bilateral doğal, batin muayenesi doğal. Tetkiklerinde açlık kan şekeri: 130mg/dl, üre: 20mg/dl, Cr: 0.8mg/dl, total kolesterol: 269mg/dl, HDL: 23mg/dl, Direkt LDL: 104mg/dl, VLDL: 199 mg/dl, TG: 996mg/dl, AST: 13 U/l, ALT: 20 U/l, GGT: 26 U/l, ALP: 65U/l, total/direkt bilirubin: 0.2/0.1, TSH: 1.8 uIU/ml, CK:90 saplandı. Tam idrar tahlilinde patolojik bulgu yoktu. Batin ult-rasonunda grade 2 hepatosteatozu mevcuttu.

Bu hastada tedavi yaklaşımımız nasıl olmalı?

Dislipidemi; lipoproteinlerin sayısal fazlalığı ya da ek-sikliği ile işlevsel bozukluklarını tanımlayan bir kavramdır. Dislipidemi tanısı için standart olarak ölçülen dört parametre bulunmaktadır; total kolesterol (TK), trigliserit(TG), LDL-K, HDL-K. Dislipidemi saptanan ol-guda öncelikle ölçümün güvenilir olup olmadığı değer-lendirilmeli, gerekirse tetkiklerin tekrarı istenmelidir. Sonrasında TK, TG, LDL-K, HDL-K değerlendirilmeli, detaylı anamnez ve fizik muayeneye geçilmelidir. Yaş, cinsiyet, risk faktörleri, ilaç kullanımı, beslenme alış-kanlıkları, sık tekrarlayıcı karın ağrısı, alkol kullanımı sorgulanmalı boy, kilo, vki, bel çevresi, kan basıncı, ksantoma, ksantelezma, arcus cornea, hepatospleno-megali varlığı fizik muayene ile irdelenmelidir. Diyabet, nefrotik sendrom, kronik böbrek hasarı, hipotroidi ve bazı ilaçların kullanımı gibi dislipidemi yapabilecek sekonder nedenler ekarte edilmelidir. Bu amaçla açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testi, tam idrar tetkiki istenmelidir.

Dislipidemik bir hastaya yaklaşımda 1. adım; lipopro-tein düzeylerine göre riskin değerlendirilmesidir. AT-PIII sınıflandırmasına göre lipid parametrelerinin nor-mal kabul edilen düzeyleri TK için <200mg/dl, LDL-K için <130mg/dl, HDL için erkekte >40mg/dl , kadında >50mg/dl ve TG için <150mg/dl'dir. 2. adım; lipoprote-in düzeyleri belirlendikten sonra KAH ve eşdeğeri has-talıkların araştırılmasıdır. Bu hastalıklar; kanıtlanmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar(ASKVH), tip 2 diyabetes mellitus(DM), komplikasyonlu tip 1 DM ve kronik böbrek hasarıdır(KBH) (GFR<60ml/dk/m2).

ASKVH olarak gruplanan hastalıklar ise; geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI), akut koroner sendrom(ACS), koroner arter by-pass operasyonu (CABG), revasküla-rizasyon işlemleri, periferik arter hastalığı (PAH), ab-dominal aort anevrizması (AAA), karotis arter darlığı, iskemik inmedir. Bu hastalıklardan birisine sahip kişi çok yüksek riskli gruba dahil olup risk skoru hesaplan-masına gerek olmadan lipit düşürücü tedavi adaydır. 3. adım; toplam kardiyovasküler riskin değerlendiril-mesidir. Kardiyovasküler risk, belirli bir dönem içinde bir kişide ölümcül veya ölümcül olmayan ateroskle-rotik bir kardiyovasküler(KV) olayın gelişme olasılığı anlamını taşımaktadır. Risk değerlendirmesi amacıyla farklı hesaplama sistemleri bulunmakla birlikte bunla-rın hiçbirisi Türk toplumu için belirlenmemiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından geliştirilen Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) hesaplama siste-mi en sık kullanılan hesaplama sistemlerinden biridir ve yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, SKB, total kolesterol değişkenlerine göre hesaplanır. Ancak değerlendirile-meyen risk faktörleri de olduğu için düşük HDL, yük-sek TG düzeyleri, obezite, sedanter yaşam, aile öyküsü vb. diğer risk faktörlerini taşıyanlarda riskin hesapla-nandan daha yüksek olacağı unutulmamalıdır. SCO-

KONUŞMA METİNLERİ

RE sistemine göre 10 yıllık ölümcül ASKVH riski <%1 olanlar düşük riskli, %1 ile <%5 arası olanlar orta riskli, %5-<%10 arası olanlar yüksek riskli, ≥%10 olanlar ise çok yüksek riskli olarak sınıflanmıştır. En son yayımlanan Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin ESC/EAS 2016 Kılavuzu'nda her bir risk grubu için önerilen tedavi hedefleri belirtilmiştir(Tablo-1). Bu kılavuz ile Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin(TEMĐ) en son yayımladığı Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu arasında düşük-orta risk grupları açısından hedef değerlere yönelik farklılıklar bulunmaktadır. TEMĐ kılavuzunda düşük risk grubu için tedavi başlama sınırı LDL-K >190mg/dl, orta risk grubu için LDL-K >115mg/dl iken, ESC/EAS 2016 Kılavuzu'nda düşük ve orta risk grubu birlikte değerlendirilmiş hedef LDL-K düzeyi <115mg/dl olarak belirtilmiştir.

Tablo-1-Kardiyovasküler Hastalığın Önlenmesinde Tedavinin Hedefleri ve Amaçları

Sigara	Hiçbir şekilde maruz kalınmamalıdır.
Beslenme	Tam tahıllı ürün, sebze, meyve ve balık ağırlıklı, doymuş yağ oranı düşük beslenme.
Fiziksel Aktivite	Haftada 3-5saat veya çoğu gün 30-60dk orta yoğunlukta
Vücut ağırlığı	VKİ 20-25kg/m ² , bel çevresi< 94cm erkekte, <80cm kadında
Kan Basıncı	<140/90mmhg*
LDL-K birincil hedef olmak üzere lipitler	Çok yüksek risk: LDL-K <70mg/dl, non HDL-K: <100mg/dl Yüksek risk: LDL-K <100mg/dl, non HDL-K: <130mg/dl Düşük ila orta risk: LDL-K <115mg/dl, non HDL-K: <145mg/dl TG için tercih edilen değer <150mg/d'dir.
DM	Hba1c<%7*(* Özel risk taşıyan bazı hasta gruplarında daha düşük olabilir.)

Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin ESC/EAS 2016 Kılavuz

Dislipidemi tedavisinde LDL birincil hedefdir. HDL düşükliğünde direkt hedef HDL'yi yükseltmeye yönelik olmamalıdır. Ancak LDL ve TG yüksekliği için uygulanan tedavilerin ve egzersiz, diyet, sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişikliklerinin HDL üzerine olumlu etkisi mevcuttur.

Hipertrigliseridemi içinse TEMĐ 2016 Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu önerileri şu şekildedir; 150-199mg/dl arası tedavi amaçlı yaşam tarzı değişikliği(TAYTD), 200-499mg/dl arası TAYTY'ye ilaveten DM'li, yüksek KVH riskli kişilerde ilaç tedavisi verilmesi, statinin yoğunlaştırılması ya da fibrat/niasin eklenmesidir. Bu seviyeye kadar tedavide primer hedef LDL-K iken, TG

≥500mg/dl'den itibaren birincil tedavi hedefi TG'dir. Hastanın kliniği de göz önüne alınarak TAYTD+fibrat tedavisi başlanılmalı, TG seviyesi <500mg/dl olduktan sonra tekrar LDL-K seviyesine odaklanılmalıdır.

Tüm bu bilgiler eşliğinde vakamıza dönecek olursak tetkikleri değerlendirildiğinde yeni tespit bir diyabeti ve hipertrigliseridemi olduğu için hastamız çok yüksek riskli gruba dahildir ve risk skorlamasına gerek yoktur. Ancak örnek olarak hesaplamak gerekirse SCORE ölçeğine göre 10 yıllık total kardiyovasküler riski (55yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı +, sistolik kan basıncı:160mmHg ve TK:269mg/dl) %13'tür. Bunun dışında aile öyküsü, obezite, HDL-K düşüklüğü gibi hesaplanmayan risk faktörleri mevcut olduğundan muhtemel kardiyak riski hesaplandan daha yüksektir. Hastamız diyabetik olmasaydı değiştirilebilir risk faktörleri düzeltildiğinde hesaplanan riski(sadece erkek cinsiyet ve yaş sabit bırakılarak) ise %3'e düşmektedir. TG düzeyi 996mg/dl olduğu için öncelikli hedefimiz seviyeyi 500mg/dl'nin altına indirmektir. Bu nedenle hastamıza TAYTD için diyetisyen eşliğinde beslenme eğitimi verildi, egzersiz önerilerinde bulunuldu. Fenofibrat 2x1, metformin 2x500mg başlandı ve antihipertansif dozu arttırıldı. 2.5 ay sonraki kontrollerinde 5 kg vermiş, tansiyon takipleri regüle, fizik muayenede TA: 130/80mmHg, tetkiklerinde TK: 285mg/dl, TG: 322mg/dl, HDL: 40mg/dl, VLDL:75mg/dl, LDL: 106mg/dl saptandı. Fenofibrat dozu 1x1'e düşüldü ve hasta çok yüksek risk grubunda olduğu için hedef LDL-K<70mg/dl olduğundan ve TG değeri 500mg/dl'nin altına düşürüldüğünden fenofibrat tedavisine atorvastatin 10mg 1x1 eklendi.

Dislipidemi tedavisinde bireye özgü tedavi düzenlenmesi gerektiği, her hastanın risk faktörlerinin kendi içerisinde değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Catapano AL, Graham I, Backer GD et al. Guidelines for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society.Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur Heart J 2011;32:1769-1818.
2. TEMĐ Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.(Yazım komitesi: Bayram F, Sabuncu T, Özkan Y, Obezite - Lipid Metabolizması - Hipertansiyon Çalışma Grubu). 2.Baskı. Ankara:Bayt Matbaacılık, 2016.

KONUŞMA METİNLERİ

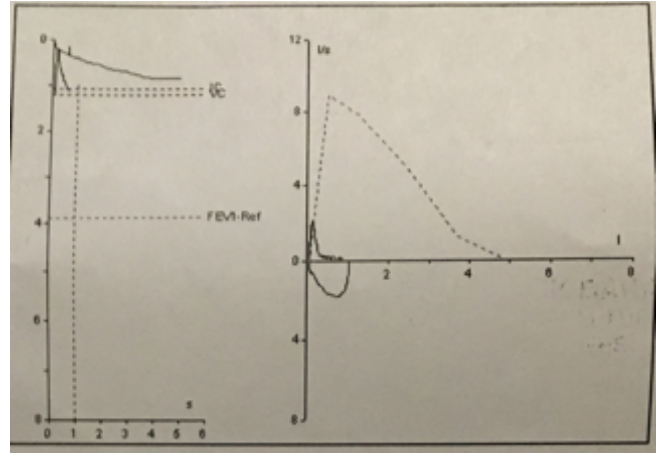
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 2001;285(19):2486-97.

BİR OLGU İLE KOAH HASTASINA KLİNİK YAKLAŞIM

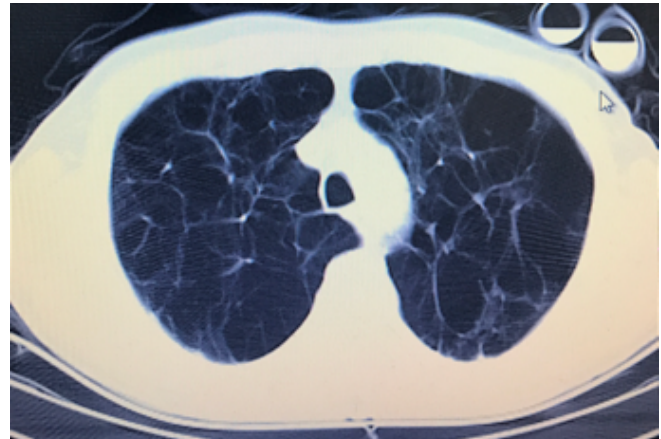
PELİN PINAR DENİZ

ÇUKUROVA AŞKİMTÜFEKÇİ DEVLET HASTANESİ, ADANA

49 yaşında KOAH tanısıyla izlenen erkek hasta nefes darlığı yakınması ile polikliniğe başvurdu. Altmış paket-yıl sigara içme öyküsü mevcuttu. Bir yıl önce 3 defa akut atak nedeniyle hospitalize edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde kaşektik görünümdeydi, bilateral solunum sesleri azalmıştı. Akciğer grafi-sinde bilateral havalanma artışı vardı; kot aralıkları artmış ve diyafram düzleşmişti (Şekil 1). Solunum fonksiyon testinde FVC: 0,89 l (%18), FEV1: 0,45 l (%12), FEV1/FVC: %51'di (Şekil 2). Yakın zamanda çekilen toraks BT'sinde akciğer üst loblarda belirgin amfizematöz havalanma değişiklikleri izlendi (Şekil 3). Mevcut bulgularla evre D KOAH olarak kabul edilen hastanın tedavisi tiotropium (LAMA), formoterol/budesonid (LABA/İKS) ve lüzum halinde salbutamol (SABA) şeklinde düzenlendi. Hasta akut alevlenme kriterlerine uymadığı için stabil KOAH tedavisi verildi ve pulmoner rehabilitasyon ünitesine yönlendirildi. KOAH'ta evrelere göre tedavi şeması şekil 4'te özetlenmiştir.



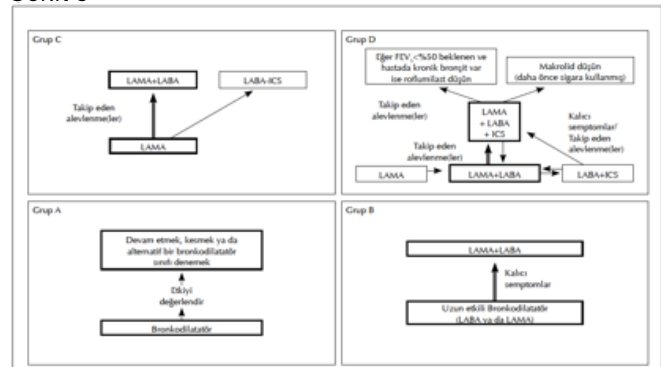
Şekil 2



Şekil 3



Şekil 1



Şekil 4

BİR OLGU İLE ANTİHIPERTANSİF TEDAVİ SEÇİMİ UYGUN MU?

ELİF GÜVEN ÇETİN

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Hipertansiyon tanısında en önemli adım rutin muayeneler sırasında hastaların kan basıncının ölçülmesi ve bireylerin düzenli kan basıncı ölçümü yaptırmak konusunda bilinçlendirilmesidir. Tanım olarak hipertansiyon; erişkinlerde hekim tarafından yapılan standart ölçümlerle sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması durumudur (1-3). Kan basıncı yüksekliği en az 2 vizitte doğrulanmalıdır. Mümkünse ev ölçümleri ya da 24 saat ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ile tanı desteklenmelidir. Evde kan basıncı ölçümleri ortalaması $\geq 135/85$ mmHg ya da 24 saat ambulatuvar kan basıncı ölçümünde uyanıkken kan basıncı ortalaması $\geq 135/85$ mmHg ise kişi hipertansif olarak kabul edilmektedir. Antihipertansif tedavide ilaç seçimine etki eden birçok faktör bulunmaktadır. Bu nedenle tedavi rejiminin kişiye özel belirlenmesi gerekmektedir. Aşağıda bir vaka eşliğinde uygun antihipertansif ilaç seçimini irdedeceğiz.

VAKA:

58 y, erkek, banka memuru

Şikayet: Baş ağrısı, sersemlik hissi

Hikaye: Son 4 aydır olan enseden başlayan baş ağrısı atakları oluyormuş. Ailesinde hipertansiyon hastalığı da olduğu için kontrol amaçlı başvurmuş.

Özgeçmiş: 4 yıl önce tip 2 diyabetes mellitus tanısı almış.

Soygeçmiş: Annede hipertansiyon ve diyabetes mellitus, babada hipertansiyon ve koroner arter hastalığı öyküsü mevcut.

İlaç: Metformin 2x500 mg, pantoprazol 1x1

Sigara: 20 paket yılı sigara öyküsü var, babasına 5 yıl önce koroner anjiyoplasti yapıldıktan sonra onunla birlikte kendisi de sigarayı bırakmış.

Alkol: Sosyal içici

Fizik Muayene:

Kan basıncı sağ kol: 165/100 mmHg, sol kol: 160/98 mmHg

KVS: S1+, S2 +, ritmik. Ek ses ve üfürüm duyulmadı. Nabız 80/dk, ritmik.

Solunum sistemi muayenesi doğal.

Karında renal arter trasesinde üfürüm yok. Diğer sistem muayenelerinde anlamlı özellik yok.

Hipertansiyon tanı ve tedavisinde yol gösterici olan dünya çapında kabul görmüş çok sayıda kılavuz ve çalışma bulunmaktadır. 2013 yılında yayınlanan ESH/ESC Hipertansiyon Kılavuzu, 2014'te yenilenen JNC-8 Raporu bu kılavuzların başlıcalarıdır ve tüm bu kaynaklar sürekli güncellenmektedir. Aralarında çok büyük farklılıklar olmamakla birlikte kan basıncı sınıflamasındaki kesim noktaları, özel hasta gruplarındaki hedef kan basıncı değerleri ve ilaç seçimleri gibi konularda farklılıklar göstermektedirler. Bu nedenle klinik pratikte kimi zaman hekimin karar vermesinde güçlükler doğmaktadır. Tüm bu karmaşayı azaltmak için 2015 yılında Türkiye'de ilgili branşların derneklerinin bir araya gelmesiyle Türk Hipertansiyon Uzlaşısı Raporu yayınlandı. Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği, Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, Türkiye Nefroloji Derneği, Türk Kardiyoloji Derneği ve Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği bir araya gelerek bu raporu oluşturdular.

KONUŞMA METİNLERİ

Tablo 1: ESH/ESC 2013 Hipertansiyon Kılavuzuna Göre Hipertansiyon Sınıflaması (1)

	SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)		DİYASTOLİK KAN BASINCI (mmHg)
OPTİMAL	<120	ve	<80
NORMAL	120-129	ve/veya	80-84
YÜKSEK NORMAL	130-139	ve/veya	85-89
EVRE 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
EVRE 2 HT	160-179	ve/veya	100-109
EVRE 3 HT	≥180	ve/veya	≥110
İZOLE SİSTOLİK HT	≥140	ve	<90

Tablo 1’de ESH/ESC Hipertansiyon Kılavuzu’na göre hipertansiyon sınıflaması yer almaktadır. Buna göre sistolik kan basıncı ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg olması halinde hipertansiyon tanısı konulmaktadır. Türk Hipertansiyon Uzlaşma Raporu’na göre ilk muayenede kan basıncı evre 1 düzeyinde olan hastalar 2-4 hafta; evre 2 düzeyinde olan hastalar ise 1-2 hafta içinde kontrol muayeneye çağırılmalı ve bu süreçte mümkünse ev ya da ambulatuvar kan basıncı ölçümleri de görülmelidir. Eğer sistolik kan basıncı (SKB) ≥180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) ≥110 mmHg ise kontrol ziyaret beklenmeden tedaviye başlanmalıdır (3).

Vakamıza geri dönecek olursak SKB 160-170 mmHg ve DKB 95-100 mmHg aralığında olan hastada evre 2 hipertansiyon ön tanısı ile sekonder hipertansiyon ve uç organ hasarlarına yönelik ileri tetkikler planlandı. Bir hafta evde kan basıncı takibi yaptıktan sonra kontrole gelmesi istendi. Kontrol ziyarette evde kan basıncı ölçümü ortalama değeri 165/95 mmHg olarak saptandı. Hastada evre 2 hipertansiyon tanısı doğrulanmış oldu. Tetkikleri incelendiğinde açlık kan şekeri 135 mg/dL, HbA1c: % 6.8, kreatinin 0.8 mg/dL, HDL kolesterol 45 mg/dL, LDL kolesterol 149 mg/dL, serum elektrolitleri normal sınırlarda saptandı. Spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı 250 mg/g olan hastada mikroalbuminüri geliştiği gözlemlendi. Elektrokardiyografide

anlamli patoloji saptanmayan olgunun ekokardiyografik incelemesinde ejeksiyon fraksiyonu %60 olarak ölçüldü, sol ventrikül hipertrofisi ve minimal mitral yetmezlik saptandı.

Hipertansiyon tedavisinde ilk ve olmazsa olmaz basamak yaşam tarzı değişiklikleridir. Sağlıklı beslenme, tuz kısıtlaması, kilo yönetimi, egzersiz, sigaranın bırakılması, alkol kullanımının kısıtlanması, stres yönetimi konusunda hastalar her ziyarette desteklenmeli ve sorgulanmalıdır. Özellikle “yüksek normal” kan basıncına sahip bireylerde hipertansiyon gelişiminin önüne geçebilmek için bu konunun üzerinde durulmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü günlük NaCl tüketiminin 2 gr/gün, tuz tüketiminin de 5 gr/gün’ün altında olmasını önermektedir (4). Fakat 2010 yılında Türkiye’de yapılan SALTURK çalışmasında bir kişinin ortalama 15-16 gr/gün tuz tükettiği görülmüştür (5). Bu nedenle tuz tüketiminin azaltılması konusunda özel gayret gösterilmesi gerekmektedir.

İlaç seçiminde kişinin eşlik eden hastalıkları (diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı vb.) ve risk faktörleri, ilaç kontrendikasyonları ve yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Genel popülasyonda tedaviye başlamak için eşik değer 140/90 mmHg ve üzeri iken ≥80 yaş grubunda eşik sistolik değer 160 mmHg ve üzeridir (3). Anjiyotensin konvertan enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), beta blokerler, diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri 5 ana antihipertansif ilaç grubunu oluşturmaktadır ve tedaviye bu ilaçların biri ya da birkaçının kombinasyonu ile başlanabilir. Başlangıç SKB değeri hedef kan basıncından 20 mmHg, DKB 10 mmHg ve üzeri yüksek ise direkt kombinasyon tedavisi tercih edilebilir (3). Çoklu ilaç kullanımında tüm ilaçların sabah verilmesi, en az bir ilacın akşam saatlerinde verilmesi; gün içindeki kan basıncı dalgalanmalarının önüne geçilmesinde önemlidir. Beta blokerler, ≥65 yaş olanlarda ve diyabete yatkınlığı olanlarda tercih edilmez. Antihipertansif ilaçların kontrendikasyonları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Antihipertansif İlaçların Kontrendikasyonları (3)

İlaç	Kesin kontrendikasyon	Göreceli kontrendikasyon
Diüretikler	Gut	Metabolik sendrom, glukoz intoleransı, gebelik, hiperkalsemi, hipokalemi
Betablokerler	Astım, AV blok (2. veya 3. derece)	Metabolik sendrom, glukoz intoleransı, sporcu veya aktif kişiler, KOAH
Kalsiyum kanal blokerleri (Dihidropiridinler)		Taşiaritmi, kalp yetmezliği
Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltazem)	AV blok (2. veya 3. Derece, trifasiküler blok), ciddi sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetmezliği	
ACE inhibitörleri	Gebelik, anjiyotensin ödem, hiperkalsemi, bilateral renal arter stenozu	Gebelik planı olan kadınlar
Anjiyotensin reseptör blokerleri	Gebelik, hiperkalsemi, bilateral renal arter stenozu	Gebelik planı olan kadınlar

KONUŞMA METİNLERİ

Şekil 1’de Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu’nda yayınlanan hipertansiyon tedavi şeması görülmektedir. En az biri diüretik olmak üzere, 3 farklı antihipertansif ilaç ile kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalarda dirençli hipertansiyon düşünülmelidir. Bu hasta grubunda, ilk basamakta kullanılan 5 grup ilaç dışındaki ilaç alternatifleri değerlendirilebilir veya hasta bir uzmana sevk edilebilir (3)

Şekil 1: Hipertansiyon tedavisi (3)



Özel hasta gruplarında hipertansiyon tedavisi farklılıklar göstermektedir. ≥ 65 yaş hastalarda tedavide ilk tercih kalsiyum kanal blokerleri ve diüretiklerdir. Beta blokerler özel bir endikasyon olmadıkça tercih edilmemelidir. ≥ 80 yaş grubunda tedaviye başlamak için eşik SKB 160 mmHg ve üzeridir. ≥ 80 yaş grubunda SKB tedavi hedefi 140-150 mmHg'dır (3).

Koroner arter hastalığı olan bireylerde ise tedavi eşiği 140/90 mmHg olarak kabul görmektedir. Kan basıncının 130/80 mmHg'nın altına düşürülmemesi konusunda dikkatli olunmalıdır. Miyokart iskemisi riski ortaya çıkabileceği için izole sistolik hipertansiyonu olan bireylerde DKB'nin 60 mmHg'nin altına indirilmemesi önerilir (6). Beta bloker, ACE inhibitörleri, ARB ve kalsiyum kanal blokerleri tercih edilecek ilaç gruplarıdır (3).

Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'na göre diyabetik kişilerde de 140/90 mmHg ve üzerinde tedavi planlaması yapılmalıdır. Tedavi hedefi SKB 130-139 mmHg ve DKB 80-89 mmHg aralığında olmalıdır. Genç diyabetik bireylerde $<130/80$ mmHg hedeflenebilir. Mikroalbuminüri açısından da faydası olacağı için ACE inhibitörleri ve ARB grubu ilk seçenek ilaçlardır.

Kronik böbrek hastalarında tedavi eşiği 140/90 mmHg olarak belirlenmiştir. Albüminüride kan basıncının 130/80 mmHg'nı altına çekilmesi hedeflenmelidir. Fakat daha önce de üzerinde durulduğu gibi koroner arter

hastalığı olanlar ve yaşlılarda hedef kan basıncı 130/80 mmHg'nın altına düşürülmemelidir. Tedaviye ACE inhibitörleri veya ARB grubu ile başlanmalıdır (3).

Bu bilgiler ışığında vakamızı incelediğimizde mikroalbuminüri olan ve ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi saptanan hastaya valsartan 160 mg/gün başlandı. Metformin dozu 2x1000 mg olacak şekilde artırılarak 4 hafta sonra kontrole çağırıldı. Kontrol vizitte evde kan basıncı takibini yaparak tekrar başvuran hastanın kan basıncı ortalamasının 165/90 mmHg'dan 152/88 mmHg'ya gerilediği fakat tam regülasyon sağlanamadığı görüldü. Tedaviye akşamları amlodipin 5 mg/gün eklendi. 3 hafta sonraki kan basıncı takipleri hedef değere ulaşmıştı. Hasta olası ilaç yan etkileri açısından sorgulandı ve karşılaşılan ciddi bir yan etki olmadığı görüldü. 3 ay sonra iç hastalıkları poliklinik kontrolüne çağırıldı.

Özetle, hipertansiyon tedavisinde ilk basamak yaşam tarzı değişiklikleridir. Hasta her vizitte bu açıdan değerlendirilmeli ve teşvik edilmelidir. Tedavi kişinin yaşı, ek hastalıkları ve taşıdığı risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle tedavi hedefleri ve ilaç alternatifleri bireye özel belirlenmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. hypertension. 2003 Dec 1;42(6):1206-52.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34 (28): 2159-219.
3. Arıcı M, Birdane A, Güler K, Yıldız BO et al. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu. Türk Kardiyol Dern Arş 2015; 43(4):402-9.
4. Salt reduction. Haziran 2016, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs393/en/>
5. Erdem Y, Arıcı M, Altun B et al. The relationship between hypertension and salt intake in Turkish population: SALTURK study. Blood Press. 2010 Oct;19(5):313-8.

KONUŞMA METİNLERİ

6. Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, Rabi DM, Ravana P, Daskalopoulou SS, et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2014;30:485-501.

FARKLI BİR OLGU, FARKLI BİR TANI; KİKUCHİ-FUJİMOTO HASTALIĞI

SÜMEYRA YILDIRIM

KADIKÖY ACİBADEM HASTANESİ

25 yaşında, bayan hasta, son 2 haftadır ortaya çıkan halsizlik, boğaz ağrısı, boynun sol yarısında oluşan ağrısız şişlik şikayeti ile polikliniğimize başvurdu.

Özgeçmiş- soygeçmişinde özellik olmayan, kronik hastalık öyküsü, sigara-alkol kullanım öyküsü olmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde farenkste hiperemi dışında bulgu yoktu. Sol SCM önünde 2*2 cm boyutlarında, düzgün sınırlı, mobil, hafif sert kıvamlı LAP palpe edildi.

Hastanın son 15 gündür benzer şikayetlerle yapılan poliklinik değerlendirmesinde ÜSYE olarak kabul edilerek tedavi aldığı ancak tedavi ile herhangi bir değişiklik yapılamadığı, hatta boyundaki şişlikte artma olduğu belirtildi. Bunun üzerine yapılan tetkiklerde lökopeni, KCFT yüksekliği ve sedimde yükseklik saptanan hastanın yapılan USG de 11,4* 6,8 mm boyutunda multipl ovoid yapıda, bazıları kistik karakterde lenf nodları saptanması üzerine hastanın lenfadenopati açısından ileri tetkikleri planlandı. En sık görülen viral etkenlerden CMV, EBV, Rubella , Toxo, Brucella ile ilgili testler istendi. Herhangi bir etken tespit edilemeyen, kontrol USG de LAP boyutlarında gerileme saptanmayan hastanın lenf nodu biopsisi planlandı.

Biopsi sonucunun Kikuchi-Fujimoto hastalığı (nongranulomatöz nekrozlu lenfadenit) ile uyumlu gelmesinin ardından SLE açısından yeniden değerlendirilmesi yapılan ve ek tetkikleri istenilen hastanın herhangi bir patolojik bulgusu saptanmadı. SLE açısından takibe alınan hastanın herhangi bir medikasyon olmadan mevcut LAP lar geriledi.

Kikuchi-Fujimoto Hastalığı (Histiositik Nekrotizan Lenfadenopati)

Seyrek görülen, kendi kendini sınırlayan bir hastalık olan Kikuchi- Fujimoto hastalığı ilk kez 1972 yılında Japonya'da 2 genç bayanda tespit edilmiş. Dünyanın

her yerinden vakalar bildirilmiş, ancak olguların %80'i Uzakdoğu ülkelerinde görülmüş. Bu durum olası bir viral etken varlığı açısından şüphe uyandırır da yapılan çalışmalarda gösterilebilen net bir viral etken olmamıştır. Büyük, inflame lenf bezleri ile karakterize olan hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamış, bilinmeyen bir ajana karşı T hücre ve histiyosit merkezli bir immun yanıt olduğu düşünülmekte. EBV, HHV 6 HHV8, Parvovirus B19, Paramiksovirus, Parainfluenza, Yersinia altta yatan tetikleyici ajan olarak suçlanmış, ancak yeterli kanıt bulunamamıştır.

En sık başvuru; genç bayanlarda subfebril ateş ve servikal lenfadenopati şeklinde olmaktadır. Kadın: erkek oranı 4:1, median yaş 30 olarak tespit edilmiş. İştahsızlık, halsizlik, eklem ağrısı, eklem tutukluğu, artralji, kilo kaybı sık görülmekte; fasial eritem, eritematöz papüller, noduller, ülserler gibi deri değişiklikleri %40 vakada saptanmaktadır.

Lenfadenopati sıklıkla servikal bölgede görülmekte, ancak diğer bölgelerde de rastlanabilmektedir. Hepatosplenomegali oldukça nadir olarak tespit edilebilir.

KFH tespit edilen olgularda SLE açısından tarama ve sonrasında takip önerilir. Genelde kendi kendini sınırlayan, herhangi bir tedavi gerektirmeyen bir hastalık olup % 3 olguda nüks saptanabilmektedir. Ciddi komplikasyon ve mortalite oranı oldukça düşük tespit edilmiştir.

Ayırıcı tanıda lenfoma (Hodgkin- NonHodgkin) , EBV/ CMV, HIV, kedi tırmığı hastalığı, tüberküloz lenfadeniti, SLE düşünülmelidir. Herhangi bir spesifik laboratuvar testi bulunmayan FKH'nın kesin tanı ise lenf nodu ekzizyonel biopsisi ile konulabilir. Lenf nodu aspirasyon biopsisi ile + 40 oranında yanlış tanı konulabileceği, özellikle lenfoma tanısının atlanma riskinin olması do-

KONUŞMA METİNLERİ

layısıyla aspirasyon önerilmemektedir.

Kikuchi-Fujimoto hastalığı; özellikle servikal bölgede yerleşen LAP , karaciğer enzim yüksekliği, lökopeni, sedim yüksekliği tespit edildiğinde ayırıcı tanıda akıla gelmeli, kesin tanı konulması için lenf nodu biopsisinin yapılması gerekmektedir.

Bilinen herhangi bir spesifik tedavisi yok. Ancak ciddi ve kalıcı semptomlar için steroid kullanılan vakalar bildirilmiş. Bir tane de rekurren vakada hidroklorokin ile başarılı tedavi olduğu bildirilmiş olup, birçok vakada tanı aşamasında gereksiz kullanım öyküsü olan antibiyoterapinin tedavide herhangi bir faydası olmadığı bildirilmiş. Prognozu oldukça iyi olan, genelde herhangi bir tedavi gerektirmeden kendi kendini sınırlayan FKH vakalarının nüks ve SLE açısından takibinin devamı önerilmektedir.

Referanslar

1. Kikuchi M; Lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis. Nippon Ketsueki Gkai Zasshi 1972 , 35:378-380
2. Fujimoto Y, Kozima Y, Yamaguchi K: Cervical subacute necrotizing lymphadenitis . A new clinicopathological agent. Naika 1972, 20:920-927.
3. Louis N, Hanley M, Davidson NM: Kikuchi- Fujimoto disease : a report of two cases and an overview. J Laryngol Otol 1994, 108: 1001-1004
4. Dorfman RF. Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. ARCH Pathol Lab Med. 1987; 111: 1026-1029
5. Unger PD, Rappaport KM, Strauchen JA. Necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): report of four cases of an unusual pseudo-lymphomatous lesion and immunologic marker studies . Arch Pathol Lab Med. 1987;11: 1031-1034.
6. Çiçek D, Dağlı A; Kikuchi-Fujimoto Hastalığı ile karışan bir sistemik lupus eritematozus olgusu. Fırat Tıp Dergisi 2007;12(2):137-139.
7. Aşardağ E, Akalın T, Büyük S, Ağan M, Oruç N, Çağman K, Gulle A. Kikuchi-Fujimoto Hastalığı: Bir Vaka Bildirisi . Klimik Dergisi 2002;15:62-66.
8. Çelebi U, Han U, Yayar O; lenfadenopati ayırıcı tanısında Kikuchi-Fujimoto hastalığı: Bir olgu sunumu. İç hastalıkları dergisi 2000, 4, 193-197
9. Koseoglu RD, Güven M, Filiz NO; Bir nekrotizan lenfadenitis nedeni; Kikuchi-Fujimoto hastalığı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2006; 59; 182-185
10. Sakin A, Ayer M, Sakin A, Çelik K, Tosyalı Y; Nekrotizan lenfadenopati olgusu; Kikuchi-Fujimoto Hastalığı. Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Dergisi 2012; 50.142-145.

BİR OLGU İLE ALZHEİMER TEDAVİSİNİN KOLİNERJİK KRİZ VE TEDAVİSİ-SÖZEL SUNU

BAHAR ERBAŞ

İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ, FARMAKOLOJİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ ABD.

Günümüzde Alzheimer hastalığının tedavisinde en sık kullanılan ve en etkili ilaçlar asetilkolinesteraz inhibitörleri(ACHEI) dir (1). Kolinerjik kriz bu ilaçlarla Alzheimer tedavisi sırasında sık karşılaşılan bir durum olmamakla birlikte, hastaların demans sebebiyle unutarak aşırı dozda ilaç almaları, bakım veren tarafından yanlışlıkla fazla ilaç verilmesi ve yaşlı hastalarda sık rastlanıldığı üzere çoklu ilaç kullanımı sonucu ortaya çıkan ilaç-ilâç etkileşimleri bu olasılığı arttırır (2,3,4,5).

Olgu:

85y kadın hasta sersemlik hissi, bulantı, kusma, diare ve alt ekstremitelerde ağrı ile acile başvurdu. Hastada baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, karın veya göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük veya dizüri gibi şikayetler mevcut değildi.

Hastanın öyküsünde Alzheimer hastalığı ayrıca hipertansiyonu ve hafif düzeyde koroner kalp hastalığı mevcuttu. Rivastigmin patch 10-cm² 1x1, ramipril 10mg 1x1 ve asetilsalisilik asit 100mg 1x1 tedavisi almaktaydı.

Acil serviste vital bulguları; TA 170/85 mmHg, nabız 96 /dk-ritmik, solunum hızı 18/dk-düzenli, rektal ısı 36,6 oC ve SpO₂ 95% (oda havasında). Kan şekeri 90 mg/dl tespit edildi.

Yapılan fizik muayenede hasta konfüze ve diyforetikti. Ense sertliği ve meningeal irritasyon bulgusu yoktu. Pupiller miyotik, göz kapaklarında, dilinde ve alt ekstremitelerinde fasikülasyonlar mevcuttu. Toraks ve abdomen muayenelerinde ve kardiyak muayenede belirgin bir özellik yoktu. Hastanın vücudunda 6 adet rivastigmin patch bulundu, bunlar çıkarılarak yapışma yerleri temizlendi.

Tam kan sayımı, biyokimya testleri (kardiyak panel

dahil), idrar tetkikleri, EKG ve PA akciğer grafisinde bir özellik yoktu.

Hastaya kolinerjik kriz tanısıyla monitorize edilerek tekrarlayan dozlarda atropin ve antihipertansif tedavi verildi. Takibeden ikinci saatte hastanın miyozis, diaforesis ve fasikülasyonlarının düzeldiği izlendi.

Bu olgu bazında kolinerjik kriz sebepleri, belirti ve bulguları ve tedavisi:

Kolinerjik kriz sinaptik aralıklarda ve nöromusküler birleşkede aşırı asetil kolin birikmesine bağlı olarak ortaya çıkan bir tablodur (6)

Alzheimer hastalığında kolinerjik nöronlar ve asetil kolin seviyesi azaldığı için, asetil kolini yıkan asetilkolinesteraz enziminin inhibitörleri kullanılır. Bu amaçla kullanılan başlıca ACHEI ilaçlar rivastigmin, donepezil ve galantamindir (1).

ACHEI ilaçlar organofosfatlar (tarım ilaçları, kimyasal silahlar) gibi etki ederler ve klinik olarak toksisiteleri onlara benzer (6) . Aradaki en önemli fark ACHEI ilaçların enzimi reversibl etkilerken, organofosfatların irreversibl olarak etkilemeleridir (7). Etki santral sinir sisteminin yanısıra otonomik sinir sisteminde muskarinik (parasempatik sistem bulguları) ve nikotinik (parasempatik ve/veya sempatik sistem bulguları) bölgelerde ve nöromusküler kavşakta ortaya çıkar (8,9). Hastalarda toksinin kendi özelliğine, alım yolu ve alımdan sonra geçen süreye göre farklı prezentasyonlarda belirti ve bulgular ortaya çıkabilir (10) . Bununla birlikte nörolojide kolinerjik kriz daha çok miyastenia gravis tedavisi sırasında ortaya çıkması sebebiyle miyastenik krizden ayırt edilmesi amacıyla vurgulanmaktadır.

Rivastigminin patch (transdermal) formunda 24 saat sonra ilacın ortalama %50'sinin patch içinde kaldığı ve

KONUŞMA METİNLERİ

absorbsiyonun 24 saat sonra da devam ettiğini, ayrıca farmakodinamik olarak enzim inhibisyonunun patchin çıkarılmasını takip eden 16 saat kadar sürdüğünü gösterilmiştir (2). Donepezilin ise yarılanma ömrü 70 saat olup, yaşlılarda 100 saate kadar çıkabilir (5). Oral rivastimin ve galantaminin yarılanma ömürleri çok daha kısadır (sırasıyla 1,5 saat ve 7 saat) (11). Literatürdeki kolinerjik kriz olguları da çoğunlukla donepezil ve rivastigmin patch yüksek dozları ile bağlantılıdır (2,3,4,5).

Kolinerjik kriz oluşturmaları açısından ilaç-ilaç etkileşimlerine bakacak olursak, donepezil ve galantamin CYP 2D6 ve 3A4 enzimleri ile metabolize olduklarından etkileşime daha açıktırlar (12). Bu enzimleri inhibe eden ilaçlar kolinerjik kriz riskini arttırabilir (örneğin CYP 2D6 inhibitörleri olan Bupropion, Duloksetin, fluoksetin, Paroksetin, Sertralin ve CYP 3A4 inhibitörleri olan eritromisin, Flukonazol, fluvoksamin, greyfurt suyu, itrakonazol, nefazodon) (13). Rivastigminde böyle bir durum söz konusu değildir (14).

Bunun yanısıra kolinerjik etkinliği arttıran diğer ilaçlar, örneğin daha çok atonik mesane tedavisinde özellikle post operatif kullanılan bir ACHEI olan distigmin bromid kolinerjik kriz riskini arttırabilir (15). Literatürde aynı amaçla kullanılan direkt muskarinik etkiye sahip betanekolun kolinerjik kriz yaptığına ilişkin bir olgu yoktur, ancak eş zamanlı kullanım riskli olabilir.

Kolinerjik kriz ile ilgili bilgiler daha çok organofosfor zehirlenmeleri ile ilişkilidir. Ancak mekanizma büyük benzerlik taşıdığından ACHEI ilaçların aşırı dozları da daha hafif ve kısa süreli olmak üzere benzer bir klinik tablo ortaya koyarlar (2).

Klinik belirti ve bulgular ilk 24 saat içinde ortaya çıkar ve daha çok parasempatik stimülasyona bağlıdır. Bunların arasında aşırı terleme, salivasyon, lakrimasyon, akciğer sekresyonlarının artışı (bronkore), ürinyasyon, diyare, bulantı-kusma, solunum güçlüğü, bronkospazm, miyozis, bradikardi ve hipotansiyon bulunur (16). Bununla birlikte santral sinir sistemi, sempatik ganglionlardaki nikotinik reseptörler ve nöromuskuler kavşak etkilenmesine bağlı semptomlar da ortaya çıkabilir. Miyozis genellikle ışığa yanıtıdır ve her zaman güvenilir bir bulgu olamayabilir nadiren ağır zehirlenmelerde ve ilerlemiş olgularda midriyazis olabilir. Genellikle bradikardi görülmekle birlikte atrial fibrilasyon, AV bloklar ve asistoli, EKG'de QT uzaması, ventriküler disritmiler ve her türlü taşidisritmi veya bradidisritmi

görülebilir. Kas gücünde zayıflama ve paralizi, nöbet ve koma ileri vakalarda görülebilir (6, 9).

Ayırıcı tanıda aşırı sekresyon artışı ve toplu iğne başı büyüklüğünde pupil ile gelen her hastada kolinerjik zehirlenmenin dışlanması gerekmektedir.

Laboratuvarda kolinesteraz enzim aktivitesi (özellikle eritrositlerde) tanıda yardımcı olacaktır (17). Kolinerjik bulgu ve belirti gösteren hastalarda tanıdan emin olunamadığında atropin veya edrofonyum tolerans testi yapılabilir. Atropin uygulandıktan sonra klinik bulgularda düzelme olması ve bariz yan etkilerin olmaması kolinerjik zehirlenme tanısını doğrular (6).

Literatürde Alzheimer tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilişkili kolinerjik krizden çok organofosfor zehirlenmelerine ilişkin tedavi algoritmaları mevcuttur. Bununla birlikte tedavileri büyük benzerlik taşımaktadır.

Kolinerjik zehirlenmesi olan hastaların tümü yakın gözlem altında tutulmalıdır.

Hasta öncelikle havayolu, solunum ve dolaşım açısından kontrol altına alınmalıdır. Aşırı sekresyon, kardiyovasküler instabilite ve solunum kaslarının paralizisi bu açıdan en önemli sorunları oluşturur.

Farmakolojik tedavide atropin ana ilaçtır. Atropin muskarinik reseptörler üzerinde asetilkoline karşı kompetitif antagonisttir. Ancak paralizi ve kas güçsüzlüğüne karşı herhangi bir etkisi yoktur. Ayrıca asetilkolin estera enziminin (ACHE) yeniden etkin hale gelmesine katkısı yoktur (6).

Pralidoksim (PAM) ise hem muskarinik hem de nikotinik sinapslarda AChE enziminin aktif bölgesinde oluşan fosforilasyonu çözerek enzimin yeniden etkin hale gelmesini sağlar (18).

Atropinin başlangıç dozu 2-4mg (0,05 mg/kg) dir. Tercihen İV uygulanır. Etkisi 2-4dk içinde başlar. Yarılanma ömrü 2-4 saattir. 3-15 dk arayla tekrarlanabilir. Atropin dozu ve veriliş sıklığı flushing, akciğer sekresyonları ve ağız içi salgı miktarı yakın izlenerek karar verilir. (19,20). Midriyazis veya taşikardi saptanması atropin gereksiniminin azaldığı veya bittiği anlamına gelmemektedir. Taşikardinin asıl nedeni atropinin yetersiz verilmesi nedeniyle azaltılamayan sekresyonun yarattığı solunum sıkıntısı, solunum kasları paralizisine ve sempatik uyarılma olabilir. Salivasyon, lakrimasyon, bronkorea,

KONUŞMA METİNLERİ

pupil boyutu ve kalp hızı dışında ateş, kan basıncı, bilinç durumu, akciğer dinleme bulgusu, barsak peristaltik sesleri, flushing, SpO2 da yakından izlenmelidir (20). Genellikle ilk 24 saatte atropin gereksinimi fazla iken sonraki saatlerde azalır. Çok sık aralıklarla tekrar dozları gerekiyorsa atropin infüzyonu (0,02-0,08 mg/kg/sa) uygulanabilir (20).

Atropin gereksinimi kalmayan hastalarda atropin aniden kesilmemeli, aralıklı olarak azaltılarak kesilmelidir, yoksa belirti ve bulgular tekrarlayabilir, hastada akciğer ödemi gelişebilir. Eğer atropin gereksinimi birkaç gün boyunca devam etmişse atropin infüzyonunun kesilmesi 24 saat içinde azaltılarak yapılmalıdır (20,21).

Glikopirolat sadece periferik kolinerjik bulguların olduğu hastalarda atropinin yerine veya onunla eş zamanlı olarak 0,05 mg/kg dozunda kullanılabilir. Glikopirolatın avantajı merkezi sinir sistemine geçmediği için santral antikolinerjik sendrom geliştirmemesi ve atropin ihtiyacını azaltmasıdır. Böylece atropin tedavisinin en önemli istenmeyen etkilerinden biri olan antikolinerjik sendrom gelişmesi engellenmiş olur (22).

Pralidoksim (PAM) veya obidoksim ACHEI zehirlenmesi şüphesi olan hastalarda özellikle fasikülasyon, solunum kaslarında, kol-bacaklarda kas güçsüzlüğü ve MSS bulguları varsa kullanılabilir (20,21). Asetilkolin esterazı yeniden etkin hale geçirir. Ancak MSS'ne geçemez (23). PAM'ın etkisi nikotik etkiler üzerinde çok belirgindir, muskarinik reseptörler üzerine atropin ile sinerjistik etkiye sahiptir. Etkisi hızlıdır ve genellikle 10-40 dk içinde yararlı etkileri gözlenir. Kan-beyin bariyerini geçmemesine rağmen MSS etkilerini geriye dönebilir (23).

PAM ne kadar erken verilirse etkisi o derece güçlü olur. Bu süre ilk 24-48 saattir. Ancak geç gelmiş hastalarda da kullanılmasından kaçınılmamalıdır. Birkaç gün boyunca tekrarlayan dozlar halinde (20- 50 mg/kg erişkinlerde en çok 2 gr ve serum fizyolojik içinde %5 solusyon olarak , 30-60 dk içinde) verilmelidir. Eğer fasikülasyonlar ve/veya kas güçsüzlüğü devam ederse ikinci doz 1-2 saat sonra aynı miktarda tekrarlanabilir. Bulgular devam ederse sonraki dozlar 3-8 saatte bir yapılmaya devam edilebilir (24). WHO 30 mg/kg yükleme dozundan sonra 8 mg/kg/sa hızında infüzyon yapılmasını önermektedir. Devamlı infüzyon sıvısı sadece SF ile %2,5'lük solusyon halinde hazırlanmalıdır. Pralidoksim infüzyonu ile ilgili olarak organofosfor zehirlenmesi olguların-

da yapılan çalışmalarda infüzyonun (2gr yükleme dozu sonrası 1gr/h 48 saat süreyle) atropin ve solunum desteği ihtiyacını azalttığını gösterenler (24) olduğu gibi, bunu desteklemeyenler de mevcuttur (18). Ayrıca nedeni saptanamayan kolinerjik zehirlenmelerde de erken dönemde PAM kullanılması önerilmektedir (20).

PAM 200 mg/dk (4 mg/kg/dk)'dan daha hızlı verildiğinde başağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, taşikardi, hipertansiyon, laringeal spazm, kas rijiditesi, epigastrik rahatsızlık hissi, geçici nöromusküler blokaj, disritmiler, solunum durması ve kalp durması ortaya çıkabilir. (20, 24). Ayrıca aşırı dozda PAM verilmesi beklenenin tersi etki olarak kolinesteraz inhibisyonu yapabilir.

Tedavide hidrasyon unutulmaması gereken bir husustur.

Sonuç:

Kolinerjik kriz ACHEI ilaç tedavisi altındaki Alzheimer hastalarının acile başvuruları sırasında göz önünde bulundurulmalıdır. Konfüzyon, kas seğirmeleri, vücut sıvılarının salgısında artış, diyare, ürinyasyon ve miyotik pupilla bunun ipuçlarıdır. Durumun medikolegal sonuçları sebebiyle bakım verenler tarafından saklanabilmesi söz konusu olabileceğinden ölümcül olabilen bu tablo açısından klinisyen dikkatli olmalıdır.

Referanslar :

1. Szeto JY, Lewis SJ. Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia. Curr Neuropharmacol. 2016;14(4):326-38.
2. Hoffman RS, Manini AF, Russell-Haders AL. Use of pralidoxime without atropine in rivastigmine (carbamate) toxicity. Human and Experimental Toxicology 28(9) 599-602
3. Yano H, Fukuhara Y, Wada K, Kowa H, Nakashima K. A case of acute cholinergic adverse effects induced by donepezil overdose: a follow-up of clinical course and plasma concentration of donepezil. Rinsho Shinkeigaku. 2003 Aug;43(8):482-6.
4. Lövborg H, Jönsson AK, Hägg S. A fatal outcome after unintentional overdosing of rivastigmine patches. Curr Drug Saf. 2012 Feb;7(1):30-2.
5. Shepherd G, Klein-Schwartz W, Edwards R. Donepezil Overdose: A Tenfold Dosing Error. Ann Pharmacother. 1999 Jul-Aug;33(7-8):812-5.
6. Kathleen Marion Brophy, Heather Scarlett-Ferguson, Karen S. Webber, Anne Collins Abrams, Carol Barnett Lammon Clinical Drug Therapy for Canadian Practice. Sf 316-318. Lippincott

KONUŞMA METİNLERİ

- Williams and Wilkins; baskı (1 Şubat 2010) ISBN-10: 1605475173 ISBN-13: 978-1605475172
7. Pohanka, M. Acetylcholinesterase inhibitors; a patent review (2008–present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*.2012; 22 (8): 871–886.
 8. Colović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM.Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Curr Neuropharmacol*. 2013 May;11(3):315-35.
 9. Lima JS, Reis CA. Poisoning due to illegal use of carbamates as a rodenticide in Rio de Janeiro. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33:687–90.
 10. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008; 371: 597–607.
 11. George T Grossberg. Cholinesterase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer’s Disease: Getting On and Staying On. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2003 Apr; 64(4): 216–235.
 12. Nordberg A, Svensson AL.Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer’s disease: a comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Saf*. 1998 Dec;19(6):465-80.
 13. LynchT,PriceA.The effect of cytochromeP450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007 Aug 1;76(3):391-6
 14. Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JC, et al. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:242-7.
 15. HameedA,CharlesTJ.Cholinergic crisis following treatment of postoperative urinary retention with distigmine bromide. *Br J Clin Pract*. 1994 Mar-Apr;48(2):103-4.
 16. Clark, R. Insecticides: Organic Phosphorus Compounds and Carbamates. In: Goldfrank’s Toxicologic Emergencies, 7th Edition; Goldfrank LR, Flo-
menbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson NS, Eds.; McGraw Hill Companies, Inc: 2002
 17. Eckert S, Eyer P, Herkert N, et al. Comparison of the oxime-induced reactivation of erythrocyte and muscle acetylcholinesterase following inhibition by sarin or paraoxon, using a perfusion model for the real-time determination of membrane-bound acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*. 2008 Feb 1;75(3):698–703.
 18. Eddleston M, Eyer P, Worek F, Juszczak E, Alder N, Mohamed F, Senarathna L, Hittarage A, Azher S, Jeganathan K, Jayamanne S, von Meyer L, Dawson AH, Sheriff MH, Buckley NA. Pralidoxime in Acute Organophosphorus Insecticide Poisoning—A Randomised Controlled Trial. *PLoS Med*. 2009 Jun 30;6(6):e1000104.
 19. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. *Hacettepe TAŞ* 2002. Ankara. Sf 1090-1091.
 20. Yılmaz H.L. e-kitap: http://cat.cu.edu.tr/Egitim/KolinerjikZehirlenmeler_Kitap.pdf
 21. Apaydın M, Bayram A, Gök H. Kolinesteraz İnhibitorü Peptisidlerle Zehirlenmeler Türkiye Klinikleri - Cilt 3, Sayı: 4, Aralık 1983,sf 333-336.
 22. Arendse R, Irusen E. An atropine and glycopyrrolate combination reduces mortality in organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 2009 Nov;28(11):715-20.
 23. Lotti M, Becker CE. Treatment of acute organophosphate poisoning: evidence of a direct effect on central nervous system by 2-PAM [pyridine-2-aldoxime methyl chloride]. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1982 Apr;19(2):121-7.
 24. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Mals-hikare DS, Garad SG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 2136–2141.

NÖROLOJİK HASTALIĞI OLAN YAŞLILARDA PREOPERATİF DEĞERLENDİRME VE İLAÇ DÜZENLENMESİ

VASFİYE BURCU DOĞAN

BAKIRKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI HASTANESİ, NÖROLOJİ BÖLÜMÜ, İSTANBUL

Nörolojik hastalıkların sıklığı geriatric dönemde artış göstermekte olup, ortalama ömrün uzaması ve yaşlı popülasyonun artması ile birlikte nörolojik hastalığı olan yaşlı hastalarımızın da sayısı artmaktadır. Bu hastalarda cerrahi girişime bağlı perioperatif morbidite ve mortalitenin engellenmesi amacıyla preoperatif değerlendirme önem kazanmaktadır. Geriatric popülasyondaki tüm hastaların anamnezleri dikkatlice alınmalı, muayeneleri yapılmalı, gerekli laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Nörolojik

hastalarda ise perioperatif dönemde sıklıkla yaygın defisitler görülebileceği için hastalığa spesifik olan gerekli diğer tetkiklerin de yapılmasında fayda vardır. Ayrıca hastaların kullanmakta oldukları ilaçların kesilip kesilmeyeceği, doz ayarlanması ve anestezi sırasında kullanılması planlanan ajanların hastalığa uygun olarak tercihi de önemlidir. Sonuç olarak, sık rastlanan nörolojik hastalıklar için cerrahi işlem sırasında dikkat edilmesi gereken hususlar hakkında doktorların fikir sahibi olması oldukça önemlidir.

DPP-4 İNHİBİTÖRLERİNİN GÜVENİLİRLİKLERİ

AYLİA M.YEŞİLOVA

SBÜ OKMEYDANI EAH

Günümüzde Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörler güncel diyabet pratiğimizde yerini almış ve ülkemizde giderek artan sayıda hastanın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. DPP-4 inhibitörleri, endojen inkretinler olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve GİP(gastrik inhibitör peptid)'in yıkımını inhibe ederek etkilerini uzatırlar. Böylece glukozaya bağımlı insülin salınımı artar ve glukagon salınımı azalır. Günümüzde kullanımdaki DPP-4 inhibitörleri; sitagliptin, vil-dagliptin, linagliptin, saksagliptin, alogliptin olup, oral verilmek üzere geliştirilmişlerdir. Diğer oral antidiyabetik ilaçlar veya insülin ile yeterli glisemik yanıt sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda ikinci veya üçüncü ilaç olarak kullanılmaktadırlar. Oral antidiyabetiklere karşı intolerans veya kontraendikasyon durumunda monoterapi olarak kullanılabilir. Bu grup ilaçların en önemli avantajları kilo açısından nötr etkili olmaları ve hipoglisemi yapmamalarıdır.

SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) saksagliptinin kardiyovasküler güvenlik çalışmasında kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış oranlarında artış olduğu bildirildikten sonra, DPP-4 inhibitörleri ile farklı kardiyovasküler güvenlik çalışmaları yapılmıştır (1). TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin), EXAMINE (EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptIN versus standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome) ve CAROLİNA (CARdiovascular Outcome Study of LİNAgliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes) çalışmalarda kardiyovasküler güvenliği ve ilaç etkinliği araştırılmıştır. Çalışmalarda, kısa dönem tek veya diğer anidiyabetik ilaçlarla kombine olarak kullanılan DPP-4 inhibitörlerinin koroner arter hastalığı riskini artırmadığı gösterilmiştir (2,3,4).

Ancak NYHA 3-4 kalp yetersizliğinde kullanılmamasını önerilmiştir. Uzun dönem kardiyovasküler güvenliliğini değerlendirilmek için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Pankreatit geçiren veya pankreatit öyküsü olan hastalarda, gebe ve emzirenlerde ve etken maddeye karşı alerjik reaksiyonu olanlarda kullanılmamalıdır (5). Linagliptin enterohepatik sistemden atıldığından böbrek yetmezliğinde doz değişikliği yapılmadan verilmesi önerilmiştir (6). Diğer tüm DPP-4 inhibitörlerinde böbrek yetmezliğinde doz azaltılması önerilmektedir (7). Cilt reaksiyonları, pemfigoid lezyonlar ve ciddi eklem ağrıları nadir de olsa bildirilmiştir. Belirli DPP-4 inhibitörlere bağlı olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu geliştiği bildirilmiştir. Geriatrik hastalarda DPP-4 inhibitörleri etkin glisemik kontrol sağlarken hipoglisemi riskleri düşük olması nedeniyle kullanıma uygun görülmüştür. Klinik kullanıma yeni girmelerine rağmen çalışmalara göre daha az hipoglisemi yapmaları yanında β -hücre fonksiyonu üzerine olumlu etkileri ve glukagonu baskılaması nedeniyle umut verici tedavi seçeneği olarak görülmektedirler.

Kaynaklar:

1. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators.. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
2. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group.. Effect of

KONUŞMA METİNLERİ

- Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):232-42
3. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB; EXAMINE Investigators.. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015 May 23; (9982):2067-76.
 4. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, Seck T, Patel S, Woerle HJ, Johansen OE. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 May 21;14:57.
 5. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2349-54.
 6. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, Woerle HJ. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013 Feb;36(2):237-44.
 7. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L, Xu L, Golm GT, Gonzalez EJ, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2013 Apr;61(4):579-87.

BİR OLGU İLE VİTAMİN D VE B12 TARTIŞMALARI

UMUT SAFER

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ SULTAN ABDULHAMİDHAN EAH., GERİATRİ B.D., İSTANBUL

Vitamin D ve B12, günlük pratikte en sık karşılaşılan vitamin eksiklikleridir. Vitamin D, güneş ışınlarına yeterli düzeyde temas etmeyle endojen olarak üretilmektedir, ancak koyu tenli cilde sahip olma, güneş ışınlarından kaçınma, cilt altı yağ dokusunda azalması gibi endojen üretimin azalması, malabsorbsiyona veya gıdalarla yetersiz alım veya karaciğerde metabolizmasının artmasına bağlı olarak ek-

sikliği gözlenmektedir. Vitamin B12 ise endojen olarak üretilmemekle beraber vücutta 2-5 miligram düzeyinde depolanmaktadır. Her ne kadar vitamin B12 ihtiyacı 6-9 mikrogra/gün düzeyinde olsa da uzun süre yetersiz alım, malabsorbsiyon ve kullanılan tedavilere ikincil, yıllar içinde, eksikliği ortaya çıkabilmektedir. Bu sunumda Vitamin D ve B12 eksiklikleri ve bu konuda ki temel tartışmalara ışık tutulması amaçlanmıştır.

KANSER HASTALARINDA DESTEK TEDAVİLER

ERDİNÇ NAYIR

MERSİN ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ , ONKOLOJİ , MERSİN

BULANTI VE KUSMA

İleri evre ve terminal kanser hastalarında bulantı ve kusma sık görülen bir semptomdur. Görülme sıklığı %60-70'i bulmaktadır. Ayrıca kemoterapiye bağlı bulantı – kusma, hastanın yaşam konforunu bozan en sık görülen yan etkilerden biridir. (1)

Kusma, 4.ventrikül tabanında medullada bulunan kusma merkezine (area postrema) gelen afferent uyarılar ile tetiklenir. Kusma merkezine gelen afferent uyarılar; kemoreseptör trigger zone, farenks, gastrointestinal sistem ve serebral korteks yoluyla gelir. Kusma halinde; kusma merkezinden efferent sinir iletimini ile salivasyon merkezi, abdominal kaslar, solunum sistemi ve kraniyal sinirlere ileti gitmesi ile olur. Bulantı – kusmada birçok nörotransmitter de fonksiyon göstermektedir. Bu reseptörlerin kemoterapötik ilaçlarla veya onların metabolitleriyle uyarılması kemoterapiye bağlı kusmada etkindir. Emezisten sorumlu en önemli nörotransmitterler, serotonin, dopamin, asetilkolin, histamin, neurokinin-1 (NK-1)'dir. (2,3)

Kemoterapi dışında bulantı – kusmanın diğer önemli sebepleri (3):

- Elektrolit bozuklukları (kiperkalsemi, hiperglisemi, hiponatremi)
- Üremi
- Barsak obstrüksiyonu, konstipasyon
- Beyin metastazları
- Opioidler
- Gastroparezi
- Enfeksiyon
- Psikolojik nedenler (anksiyete, hissedilen emezis)

Risk faktörleri (3):

- Uygulanan kemoterapi ilacı ve dozu, daha önceden kemoterapi öyküsü
- Kronik alkol kullanım öyküsü (Sisplatin ile tetiklenen bulantı – kusma görülme olasılığı daha düşük) (4)
- Yaş: 50 yaş altındaki hastalarda görülme olasılığı daha yüksektir.
- Cinsiyet: Kadınlarda görülme olasılığı daha yüksektir.
- Radyoterapi, cerrahi öyküsü
- Malnutrisyon, dehidratasyon

Emezis tipleri (3):

- Akut emezis: Tedavinin ilk 24 saati içinde görülür.
- Geç emezis: İlk 24 saatten sonra görülür.
- Hissedilen emezis: Daha önceki tedavi deneyimlerine bağlı kemoterapiden 1-2 saat önce olan emezistir.
- Kaçak emezis: Optimal antiemetik profilaksisine rağmen tedavinin herhangi bir döneminde görülen emezistir.
- Refrakter emezis: Optimal antiemetik profilaksisine ve tedavisine rağmen emezisin önlenememesidir.

KONUŞMA METİNLERİ

Tablo: Kemoterapi ilaçlarının emetojenik potansiyelleri (5)

Yüksek emetik risk (>%90)	Sisplatin Mekloreタミン Streptozosin Siklofosamid > 1500 mg/m ² İfosamid ³ 2g/m ² Karmustin >250 mg/m ² Dakarbazin Doksorubisin ³ 60mg/m ² Epirubisin >90 mg/m ²	
Orta emetik risk (%30-90)	Amifostin >300mg/m ² Azasitidin Busulfan Bendamustin Karboplatin Karmustin £250 mg/m ² Siklofosamid ³ 1500 mg/m ² Cytarabin >200 mg/m ² Dactinomisin, daunorubisin Doksorubisin <60mg/m ² Epirubisin £90 mg/m ² ,	İdarubisin İfosamid <2gr/m ² İnterferon alfa ³ 10 mIU/m ² İrinotekan Melfalan Oksaliplatin Trabectedin Temozolomid
Düşük emetik risk (%10-30)	Amifostin £300 mg/m ² Kabazitaksel Cytarabin 100-200 mg/m ² Doksetaksel Lipozomal doxorubisin Etoposid 5-FU	Gemsitabin İnterferon alfa 5-10 mIU/m ² Metotreksat >50 mg/m ² Mitomisin Mitoksantron Paklitaksel Pemetrexed Topotekan
Çok düşük emetik risk (<%10)	Alemtuzumab Asparaginaz Bevacizumab Bleomisin Bortezomid Setuximab Kladribin Cytarabin <100 mg/m ² Fludarabin İnterferon alfa £5 mIU/m ² İpilimumab	Metotreksat £50 mg/m ² Panitimumab Nivolumab Peg-interferon Pembrolizumab Pertuzumab Rituximab Temsirolimus Trastuzumab Vinblastin Vinkristin Vinorelbin

Tedavide kullanılan ajanlar:

5-HT3 antagonistleri (Granisetron, ondansetron, palonosetron): Hem akut hem de gecikmiş emeziste kullanılır. Granisetron ve ondansetron, akut emeziste etkinken geç emeziste etkin değildir. Palonosetronun geç emeziste etkinliği diğerlerine göre daha iyidir. Maksimum etkinlikteki en düşük dozda kullanılır. Oral ve IV formları arasında etkinlik farkı yoktur. Direnç durumunda farklı bir setrondan yanıt alınabilir. Aritmi, baş ağrısı, ağız kuruluğu, konstipasyon ve dispepsiye neden olabilirler. EKG’de geri dönüşümlü QT ve PR uzaması yaparlar. [3]

Aprepitant: Santral etki ile substans-P’nin NK-1’e bağlanmasını inhibe eder. Setronların ve deksametazonun etkilerini artırır. Akut ve geç emeziste kullanılabilir. CYP3A4 inhibisyonu yapar. CYP3A4 ile metabolize olan KT ajanları (dosetaksel, paklitaksel, etoposid, irinotekan, ifosfomid, imatinib, vinkristin, vinorelbin) ile kullanımında dikkatli olunmalıdır. [3]

KONUŞMA METİNLERİ

Tablo: Kemoterapiye bağlı emeziste antiemetik tedavi önerileri (2)

Emetojenik Risk Düzeyi	Antiemetik Tedavi	Geç faz
NCCN kılavuzu	Akut faz	Geç faz
Yüksek (AC de dahil)	5-HT3 reseptör antagonisti ve deksametazon ile birlikte aprepitant (veya fosaprepitant, rolapitant)	Deksametazon ve aprepitant
	NEPA (netupitant/palonosetron) ve deksametazon	Deksametazon
	Olanzapin, palonosetron, ve deksametazon	Olanzapin
Orta	5-HT3 reseptör antagonisti ve deksametazon +/-aprepitant, fosaprepitant, rolapitant	5-HT3 reseptör antagonisti, deksametazon veya aprepitant +/-deksametazon
	NEPA ve deksametazon	Deksametazon
	Olanzapin, palonosetron, ve deksametazon	Olanzapin
Düşük	Deksametazon, metoklopramid, proklorperazin, veya 5-HT3 reseptör antagonisti (ondansetron, granisetron)	-

KOLONİ STİMÜLE EDİCİ (G-CSF) İLAÇLARIN KULLANIMI

Nötropeni, kemoterapi uygulaması sonucu sıkça ortaya çıkan ve uygulamayı kısıtlayan en önemli toksisitedir. Nötropeniye bağlı olarak enfeksiyon gelişme riski artmaktadır (6).

G-CSF, kemoterapiden sonra oluşan nötropeni sıklığı ve derecesinin azaltılması, nötropeni süresinin kısaltılması, oluşan febril epizodlarının ve buna bağlı olarak hastaneye yatışların, IV antibiyotik kullanımının, enfeksiyöz morbidite ve mortalitenin azaltılmasında yararlı bulunmuştur.

Primer profilaksi: Bu uygulamanın prensibi standart doz kemoterapiden 24-72 saat sonra başlanarak nötropeni süresini ve nötropeniye bağlı enfeksiyöz komplikasyon oranını azaltmaktır. İlk kürden itibaren kemoterapinin ardından günlük olarak uygulanır. Çalışmalarda genellikle 5 günlük uygulamalar (filgrastim, lenograstim) ile etkinlik analizi yapılmıştır. Pegile filgrastim ile 1 günlük dozda uygulanabilir. Primer profilaksi, günümüzde febril nötropeni (FEN) gelişme riski %20'den fazla olan kemoterapi protokolleri sonrası tercih edilmektedir.

Tablo: FEN riski %20'nin üzerinde olduğu kemoterapi rejimleri (7)

ALL	İndüksiyon rejimleri
Mesane kanseri	MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubisin, sisplatin)
Meme kanseri	Dosetaksel + trastuzumab, TAC (dosetaksel, doksorubisin, siklofosfamid), Doz yoğun AC (doxorubisin, siklofosfamid) sonrası paklitaksel
Özefageal ve gastrik kanser	Dosetaksel – sisplatin – 5FU (DCF)
Hodgkin Lenfoma	BEACOPP (Bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon)
Böbrek kanseri	Doksorubisin-gemsitabin
Non-Hodgkin Lenfoma	ICE (İfosfamid, karboplatin, etoposid), RICE (Rituximab – ICE) CHOP-14 (Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon, rituximab), MINE (mesna, ifosfamid, novantron, etoposid), DHAP (Deksametazon, sisplatin, cytarabin), ESHAP (etoposid, metilprednizolon, sisplatin, cytarabin), HyperCVAD + rituximab (siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin, deksametazon)
Melanom	Dakarbazin içeren kombinasyonlar (dakarbazin, sisplatin, vinblastin)
Over kanseri	Topotekan, paklitaksel, dosetaksel
Yumuşak doku sarkomları	MAID (mesna, doksorubisin, ifosfamid, dakarbazin), Doksorubisin, İfosfamid + doksorubisin
KHAK	Topotekan
Testis kanseri	VeIP (vinblastin, ifosfamid, sisplatin), VIP (etoposid, ifosfamid, sisplatin), BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin), TIP (paklitaksel, ifosfamid, sisplatin)

KONUŞMA METİNLERİ

FEN gelişme riski < %10 ise primer profilaksi önerilmez. %10 – 20 arasında ise hasta değerlendirilmelidir. Aşağıdaki tabloda verilen durumların varlığında primer profilaksi yapılabilir.

Tablo: FEN gelişme riskini artıracak faktörler [7]

- >65 yaş
- Düşük performans durumu
- İleri evre hastalık
- Ciddi komorbiditeler
- Önceden geçirilmiş FEN atağı
- Geniş alanlarda radyoterapi
- Kombine kemoradyoterapi
- Tümörün kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler
- Malnutrisyon
- Açık yaralar veya aktif enfeksiyonlar

Sekonder profilaksi: Bir kez kemoterapi sonrası FEN oluşunca, daha sonraki kürlerde koruyucu G-CSF uygulaması önem kazanmaktadır. FEN oluşmasa bile, uzayan nötropeni nedeniyle ciddi bir doz gecikmesi veya doz azaltımı gerekiyorsa sekonder profilaksi düşünülebilir. Burada temel nokta uygulanan tedavinin hedefidir. Kür hedefiyle tedavi alan hastalarda doz geciktirilmesi ve azaltılmaması için mutlaka G-CSF verilmelidir. Palyatif kemoterapide ise profilaksi yerine kemoterapi doz azaltımı düşünülebilir. [8]

Kullanılan ajanlar: Filgrastim 5 mikrogr/kg/gün, lenograstim 150 mikrogr/m²/gün, pegfilgrastim 6 mg/gün (tez doz)

KEMİK METASTAZINA YAKLAŞIM

Kemik metastazları, özellikle meme ve prostat kanserinde çok sık görülen, ileri evre hastaların 2/3'ünde saptanabilen bir patolojidir. Ek olarak akciğer, tiroid, renal kanserlerde %30-40 vakada kemik metastazı saptanabilmektedir. [9]

Kemik metastazı, genellikle iskelet ile ilişkili bulgularla prezente olur. Şiddetli ağrı, patolojik fraktür, hiperkalsemi, spinal kord kompresyonu ile başvurabilir. En sık görülen semptomu ağrıdır. Tanıda öncelikle kemik grafisi çekilmelidir. Sonrasında kemik sintigrafisi, BT ve MR ile dökümanite edilebilir. [9] Kemik metastazlarının tanısı için spesifik bir biyokimyasal belirteç yoktur. Bazı kemik yıkımı ve yapımı ile ilişkili biyokimyasal belirteçler kemik metastazlı hastanın kanında ve idrarında yüksek bulunabilir. [8]

Tedavi:

• **Ağrı tedavisi:** Hafif şiddetli ağrı başlangıçta NSAID ajanlar veya asetaminofen kullanılabilir. Tramadol gibi nonopioid analjezikler, hafif-orta şiddette ağrı verilebilir. Eğer ağrı kontrol altına alınamıyorsa opioidler tercih edilebilir. Kortikosteroidler, nöroleptikler, trisiklik antidepressanlar ağrı kontrolünde adjuvan olarak kullanılabilirler. [10]

• Sistemik tedavi (10):

- **Bifosfanatlar:** Sentetik prifosfat analoglarıdır. Osteoklastik aktiviteyi inhibe ederler. Zolendronik asit (4mg IV), ibandronik asit (6 mg IV, 50mg oral), pamidronat (90mg IV), klodronat (1600 mg/gün oral) bu grup içerisinde. En önemli toksisite nefrotoksikite ve çene osteonekrozudur.

- **Denosumab (RANKL inhibitörü):** Kemik metastazlarında 2010 yılında FDA onayı alan ve bir monoklonal antikor RANKL inhibitörü olan denosumab'ın etki mekanizması bifosfanattan farklıdır. RANKL, osteoklast gelişimi için gerekli olduğu gösterilen ve kanser hücreleri tarafından salgılanan en kritik pro-osteoklastojenik faktördür. Denosumab, osteoklast formasyonunu ve aktivasyonunu inhibe eder. Yan etki ve osteonekroz oranları zoledronik asit ile benzerdir. Bifosfanatlardan farklı olarak nefrotoksik değildir, bu nedenle böbrek disfonksiyonu olan kemik metastazlı hastalarda zoledronik asit'e alternatif olabilir. Ancak GFR < 30 ise hipokalsemi sıklığı denosumab ile daha fazladır. Kemik metastazlı meme ve prostat kanseriyle yapılan çalışmalarda iskelet ilişkili olayları önlemede ve geciktirmede zoledronik asitten üstün oldukları gösterildi. Ek olarak, zoledronik asit gibi metastazla ilişkili kemik ağrılarını azalttığı gösterildi. [11,12]

• Radyoterapi

• Cerrahi

KANSERDE AĞRI TEDAVİSİ

İleri evre kanser vakalarının %70'inde ağrı ortaya çıkmaktadır. Bu oran terminal dönem hastada %90'a çıkmaktadır. [8]. Tedavi edilmeyen ağrı; hastanın fizyolojik fonksiyonlarını, düşünme-iletişim gibi zihinsel fonksiyonlarını, sosyal ilişkilerini olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini düşürmekte ve psikolojik bozukluklara neden olmaktadır [13].

KONUŞMA METİNLERİ

Kanserli hastalarda ağrı sendromları etiyojilerine göre üç ana grupta incelenebilir:

- Hastaların %77'sinde ağrıya hassas yapıların tümörle invazyonu veya kompresyonuna
- Hastaların %19'unda kanser tedavisi sırasında uygulanan cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi yöntemlere
- Hastaların %4'ünde ise ağrı kanser dışı nedenlere bağlıdır (8, 14)

Kansere bağlı olarak; kemiğin invazyonu, sinir kökleri ve pleksus kompresyonu, tümörün sinir dokusuna infiltrasyonu, kan damarlarının infiltrasyonu ve tıkanması, içi boş veya sert organ duktuslarının tümör ile tıkanması, fasya – periost gibi hassas yapıların tümörler irritasyonu, invazyonu, müköz membran ve diğer ağrıya hassas yapıların enfeksiyon ve inflamasyonu sonucu ağrı gelişir (8).

Tablo: Kanserde ağrı tedavisi (14)

- İnvaziv yöntemler
 - Nondestrüktif yöntemler
 - o Rejyonel analjezi (spinal ve pleksus analjezisi)
 - Dekstrüktif yöntemler
 - o Nörolitik bloklar
 - o Radyofrekans termokoagülasyon
 - o Açık cerrahi

Tablo: Dünya Sağlık Örgütü 1. basamağı için seçilmiş non-opioid analjezikler ve özellikleri (14).

Madde	Yaygın Olarak Kullanılan Formları	Etki Başlama Zamanı (Dakika)	Yan Etki	Maksimal Günlük Dozu
Asetaminofen (parasetamol)	500-1000 mg tablet, supozituar	15-30	Hepatotoksisite	4x1000 mg
Asetilsalisilik asit	500-1000 mg tablet	15-30	GIS toksisite, allerji, trombosit inhibisyonu	3x1000 mg
İbuprofen	200-400-600 mg tablet; 800 mg yavaş salımlı tablet, lokal jel	15-30; 120+	GIS ve renal toksisite	4x600 mg; 3x800 mg yavaş salımlı tablet
Ketoprofen	25-75 mg tablet; 100-150-200 mg yavaş salımlı tablet	30+	GIS ve renal toksisite	4x75 mg; 2x200 mg
Diklofenak	25-50-75 mg tablet; 100 mg yavaş salımlı tablet	30-120	GIS ve renal toksisite	4x50 mg; 2x100 mg
Mefanamik asid	250-500 mg kapsül	30+	GIS ve renal toksisite	4x500 mg
Naproksen	250-500 mg kapsül 250-375-500 mg tablet	30+	GIS ve renal toksisite	2x500 mg

- Noninvaziv yöntemler

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kanser ağrısının kontrolünü amaçlayan, ağrının şiddetine göre üç basamakta, analjezik olarak adjuvan ilaçların ve non-opioid, zayıf opioid, güçlü opioidlerin kullanıldığı bir tedavi şablonu yayınlamıştır. Kanser hastalarının ağrı tedavisinde adjuvan ilaçlar; WHO Analjezik Merdiven Sisteminin her basamağında yardımcı olarak ve analjezik dozun azaltılması amacıyla kullanılan ilaçlardır. Zonklayıcı ve keskin ağrılarda anti-konvülsan ilaçlar kullanılabilir. Adjuvan ilaçların seçimi ağrının karakterine göre yapılmalıdır ve tüm tedavi basamaklarında non-opioid ve opioid ilaçlara eklenebilmektedirler. Bu merdiven tedavisinde ağrının şiddetine göre basamak seçilmesi, oral yolun öncelikle tercih edilmesi, gün boyu ağrı kontrolünü sağlayacak ajanların kullanılması, tedavinin bireysel olması ve detaylara önem verilmesi amaçlanmıştır. Genellikle ilk basamakta parasetamol ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİD) gibi opioid olmayan ilaçlar tek başlarına ya da kombine edilerek kullanılmakta eğer ağrı kontrol edilemezse ikinci basamağa geçilmektedir. İkinci basamakta birinci basamağa ek olarak kodein gibi hafif, zayıf-orta etkili bir opioid seçilmektedir. Ağrı sürerse üçüncü basamağa geçilip zayıf etkili opioidin yerine morfin gibi güçlü bir opioid konmakta ve ağrıyı azaltan dozuna dek titre edilmektedir (14).

KONUŞMA METİNLERİ

Tablo: Dünya Sağlık Örgütü 2. basamağı için seçilmiş zayıf opioid analjezikler ve özellikleri (14)

Madde	Yaygın Olarak Kullanılan Formları	Oral Morfine Göre Etkisi	Etki Süresi (Saat)	Maksimal Günlük Dozu	Tedavi Başlama Dozu
Dihidrokodein	60-90-120 mg yavaş salınımlı tablet	0,17	12	240	60-120 mg
Kodein	15-30-60 mg tablet		4-6	360 mg	15-60 mg
Tramadol	100 mg/ml damla; 50 mg kapsül	0,1-0,2	2-4	400 mg	50-100 mg
	100-150-200 mg yavaş salınımlı tablet	0,1-0,2	12	400mg	50-100 mg

Tablo: Dünya Sağlık Örgütü 3. basamağı için seçilmiş güçlü opioid analjeziklerin karşılaştırılması (14).

Madde	Kullanma Yolu	Oral Morfine Göre Etkisi	Maksimal Günlük Dozu	Tedavi Başlama Dozu
Morfin sülfat	Oral	1	Yok	20-40 mg
Morfin	İ.V.	3	Yok	5-10 mg
Oksikodon	Oral	1,5-2	Yok	20 mg
Hidromorfin	Oral	7,5	Yok	8 mg
Transdermal Fentanil	TTS	+4 ^a	Yok	12 µg/h
Buprenorfin	Oral	75	4 mg	0,4 mg
Buprenorfin	İ.V.	100	3 mg	0,3-0,6 mg
Transdermal Buprenorfin	TTS	+4 ^a	140 µg/h	17,5-35 µg/h
Metadon	Oral	4-8-12 ^b	Yok	10 mg
Nikomorfin	Oral	1	20 mg	5 mg
Nikomorfin	İ.V.	3	20 mg	5 mg

Referanslar

1. Naoki Inui. Antiemetic therapy for non-anthracycline and cyclophosphamide moderately emetogenic chemotherapy. Med Oncol (2017) 34:77
2. Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2016;374(14):1356-67.
3. Treatment-Related Nausea and Vomiting. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Published online: March 29, 2017.
4. Sullivan JR, Leyden MJ, Bell R: Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion. N Engl J Med 309 (13): 796, 1983
5. Antiemesis. NCCN Guidelines Version 2.2017
6. Green MD et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Annals of Oncology 14: 29-35, 2003
7. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines Version 2.2016
8. Mandel NM, Onat H. Kanser hastasına yaklaşım. 2.baskı, Nobel Kitabevi, 2012
9. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (Cancer: Principles & Practice (DeVita) 9th Edition
10. Hsiang-Hsuan Michael Yu, MD, ScM, Ya-Yu Tsai. Overview of Diagnosis and Management of Metastatic Disease to Bone. Cancer Control 2012 April;19(2):84-91
11. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2011;29:1221-1227.
12. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010;28:5132-5139.
13. Sarıhan E, Kadioğlu E, Artıran İğde F. Kanser Ağrısı, Tedavi Prensipleri ve Dünya Sağlık Örgütü Ağrı Basamak Tedavisi. Nobel Med 2012;8(1): 5-15.
14. Arslan D, Tatlı A, Üyetürk Ü. Kansere bağlı ağrı ve tedavisi. Abant Med J 2013;2(3):256-260

ÜRİNER İNKONTİNANS İLAÇLARI

METE KİLCİLER

BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ , ÜROLOJİ ABD. , İSTANBUL

Uluslararası kontinans derneği tarafından üriner inkontinans herhangi bir şekilde meydana gelen idrar kaçırma şikayeti olarak tanımlanmıştır. Bu sorun genelde alt üriner sistem hastalıkları sonucunda meydana gelebildiği gibi başka hastalıklarda da görülebilir.

Üriner inkontinans 4 başlık altında incelenir:

1. Urge üriner inkontinans
2. Aşırı aktif mesane
3. Stres üriner inkontinans
4. Miks üriner inkontinans

Üriner inkontinans orta – ileri yaş hastalığıdır. Erişkinde görülen idrar kaçırmanın büyük bir çoğunluğu kadınlara aittir. Birden fazla normal doğum yapmış, menapoza girmiş kadınların %75-80'inde görülebilen bir hastalıktır. İdrar kaçırma hafif formdan kişinin günlük yaşamını etkileyebilecek şiddetli formlarda olabilir. Yaş gebelik, menapoz, histerektomi, sigara obesite aile öyküsü diyet ve genetik sebepler üriner inkontinans için risk faktörleridir.

Urge üriner inkontinans ve aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Urge inkontinans acil idrar yapma ihtiyacı ile beraber idrar kaçırma tipidir. Aşırı aktif mesane, sık idrara çıkma ve noktüri ile beraber görülen ve/veya urge üriner inkontinans ile beraber gözlenen idrara çıkma hissidir. Bu gruptaki hastalar medikal tedavi ile tedavi edilirler. Stres üriner inkontinanslı hastaların tedavisi ise genelde cerrahidir.

1. Antimuskarinik ilaçlar
2. Mikst etkili ilaçlar
3. Alfa adrenoreseptör antagonistleri
4. Beta adrenoreseptör agonistleri
5. Toksinler

Antimuskarinik İlaçlar

Antimuskarinik ilaçlar diğer ismi ile antikolinergik ilaçlar etkilerini muskarinik reseptörler üzerinden yaparlar. Antimuskarinik ilaçlar muskarinik reseptörleri asetilkolin ile yarışa girerek bloke ederler. 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.

Urge inkontinans ve aşırı aktif mesane tedavisinde birçok ilaç kullanılmasına ve araştırılmasına rağmen antimuskarinik ilaçlar yıllardan beri aşırı aktif mesane tedavisinde ve urge üriner inkontinans da kullanılan primer ilaçlardır. Ancak bu konudaki en büyük sorun yan etkileridir. Çünkü muskarinik reseptörler 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 oksibutinin 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 sınırlamak-

KONUŞMA METİNLERİ

ta ve yan etkisi olmayan antimuskariniklerin araştırılmasına devam edilmesini sağlamaktadır.

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

Oksibutinin 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 oksibutinin yetişkinlerde ve 5 yaş altındaki hastalarda da güvenli bir şekilde aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılmaktadır. Oksibutininin M1 ve M3 reseptörlere afinitesi vardır. Diğer üroselektif antikolinergiklerden tek farkı muskarinik tüm reseptörleri etkilediğinden yan etkilerinin daha fazla olmasıdır.

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.

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

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

tarak paralitik ileus ve toksik megakolona sebep olabilir. Renal ve karaciğer fonksiyonları sınırdaki 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.

Beş yaş altındaki çocuklarda kullanılacak tek antimuskarinik ilaçtır. Diğer antikolinergiklerle fiyat açısından karşılaştırıldığında en ucuz antikolinergik ilaçtır.

Tolterodin Tartarat

Tolterodin tartarat, üriner inkontinans ve AAM 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.

Trospiyum

Avrupada uzun yıllardan beri gastrointestinal motilite bozuklukları nedeniyle kullanılırken oksibutinin gibi mesane üzerine etkileri fark edilmiş ve 2004 yılında AAM ve üriner inkontinans tedavisinde kullanımı için FDA onayı almıştır. 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. 15 mg lık hızlı salımlı Türkiye de mevcuttur. 30 mg lık yavaş salımlı formu ülkemizde mevcut değildir.

KONUŞMA METİNLERİ

Darifenasin

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. Santral sinir sistemine olan yan etkileri azdır. Bu yüzden yaşlı hastalarda güvenli bir şekilde kullanılabilir EAU kılavuzunda AMM tedavisinde ve üriner inkontinans tedavisinde A seviyesinde önerilmektedir.

Solifenasin

Yarılanma ömrü en uzun olan antimuskariniktir. 2004 yılında FDA onayı almıştır. 5 ve 10 mg lık yavaş salımlı formları mevcuttur. Ülkemizde her iki formuda mevcuttur. Solifenasin de konstipasyonun daha fazla olduğu bildirilmiştir. EAU klavuzlarında 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. 4 ve 8 mg lık uzun salımlı formları mevcuttur. Her ikisi de ülkemizde mevcuttur

Miks Etkili İlaçlar

Oksibutinin; nonselektif antimuskarinik, antispazmolitik, antihistaminik, ve lokal anestetik etkileri mevcuttur.

Propiverin; Antimuskarinik ve kalsiyum kanal blokleri etkisi mevcuttur.

Alfa Adrenerjik Antagonistler

Üretral sfinkter tonusunu artırarak etki gösterirler. Bununla beraber az sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Rutin kullanıma girmemiş ilaçlardır.

Beta Adrenerjik Agonistler

Mirabegron bir beta adrenerjik agonisttir. Detrusorda relaksasyona sebep olarak mesane kapasitesini artırır. Aşırı aktif mesane ve üriner inkontinans tedavisinde seçilmiş vakalarda kullanılabilir. Ancak antikolinergikler kadar etkinliğe sahip değildir. Mirabegron yan etkileri hafiftir, ancak uzun dönem etkileri belirsizdir.

Nörotoksinler

Daha çok kozmetik sanayinde kullanılan botulinum toksini Clostridium botulinum tarafından üretilen bir nörotoksindir. Botox olarak da bilinen bu toksin

dünyadaki en kuvvetli toksinlerden birisidir. Ancak tıpta değişik amaçlarla kullanımı yaygındır ve yaygınlaşmaya da devam etmektedir. Detrusora yapılan enjeksiyonları detrusorda relaksasyona ve mesane kapasitesinde artmaya sebep olur. 2013 tarihinde üriner inkontinans tedavisinde kullanımı için FDA onayı aldıktan sonra bu amaçla kullanımı daha da yaygınlaşmıştır. Botox un terapötik etkisi kalıcı değildir. FDA a ya göre tedaviden sonra ikinci tedavi yapılabileceği ancak en az 12 haftalık bir süre geçmesi gerektiği bildirilmiştir.

Mesaneye botoks uygulaması yapmak için üriner sistem enfeksiyonunun olmadığı idrar kültürü ve tam idrar tetkikleri ile teyit edilmelidir. İdrar yaparken ağrı, idrarı tam boşaltamama ve üriner retansiyon tedaviden sonra oluşabilecek komplikasyonlardır.

Tedavide sistoskopi ile intravezikal olarak 20 ayrı noktadan detrusor içerisine 20 ml serum fizyolojik ile sulandırılmış toplam 200 ünite enjekte edilir. Botoksun mesanedeki etkisi 8 – 12 arasında devam etmektedir. Bu süre sonunda tedaviyi tekrarlamak gerekir.

Tedavi için sistoskopi ve lokal de olsa anestezi gerektirmesi, pahalı olması ve kalıcı bir tedavi olmaması dezavantajlarıdır.

Stres Üriner İnkontinans Farmakolojik Tedavisi

Efor veya fiziksel zorlama ile (öksürme hapşırma gibi) karın içi basıncın artması durumlarında detrusor kontraksiyonu olmaksızın istemsiz idrar kaçırmadır. Stres üriner inkontinansın tedavisi cerrahidir. Ancak ameliyat yapılamayan hastalarda kullanılacak medikal tedaviler vardır ancak bu tedavilerle hiçbir zaman urge inkontinans medikal tedavisindeki gibi tam bir sonuç alınamaz.

Duloksetin

Duloksetin (cymbalta) antidepressan tedavi için kullanılan bir ilaçtır. Santral sinir sistemindeki serotonerjik ve noradrenerjik aktiviteyi potansiyelize ederek etki gösterir. Serotonin (5-hidroksitriptamin) ve noradrenalin geri emilim inhibitörüdür. Ülkemizde cymbalta isminde 30 mg lık kapsül formu bulunmaktadır. Üretral sfinkter tonusunu artırır. En sık görülen yan etkisi bulantıdır. Stres üriner inkontinansın medikal tedavisi için kullanımına onay verilmiş ilk ilaçtır. Ancak hiçbir zaman cerrahi tedavi yerine geçmez.

Stres üriner inkontinans tedavisinde daha önceleri trisiklik antidepressan olan imipramin, alfa adrenerjik

KONUŞMA METİNLERİ

agonistler, beta adrenoreseptör antagonistleri ve hormonal tedaviler çok etkili olmadıkları için ve yan etkilerinden dolayı rutin kullanılan ilaçlar değildir.

Mikst Üriner İnkontinans

Bu grup hastalarda stres üriner inkontinans ve urge inkontinans beraber bulunur. Anamnezde hangi komponent fazla ise ona yönelik medikal tedavi verilir. Şikayetleri oranları birbirine yakın ise kombine tedavi verilebilir.

Kaynaklar

1. Schröder A, Abrams P, Anderson KE, et al. Guidelines on urinary incontinence. European Association of Urology, 2010.
2. Fröhlich G, Bulitta M, Strösser W. Trosipium chloride in patients with detrusor overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:295-303.
3. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, et al. Controlled double blind multicentre clinical trial to investigate long term tolerability and efficacy of trosipium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003; 20:392-9.
4. 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.
5. 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.
6. Simpson D, Wagstaff AJ. Solifenacin in overactive bladder syndrome. *Drugs Aging* 2005;22:1061-9.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Schagen van Leeuwen JH, Lange RR, Jonasson AF et al. Efficacy and safety of duloxetine in elderly women with stress urinary incontinence or stress-predominant mixed urinary incontinence. *Maturitas.* 2008 Jun 20;60(2):138.
12. Vella M, Duckett J, Basu M. Duloxetine 1 year on: the long term outcome of a cohort of women prescribed duloxetine. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(7):961-964.
13. Bump RC, Voss S, Beardsworth A et al. Long-term efficacy of duloxetine in women with stress urinary incontinence. *Br J Urol Int* 2008;102:214.
14. Allergan. Long term follow-up study of safety and efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of patients with idiopathic overactive bladder with urinary incontinence. Last update January 17, 2012.
15. Sanford M. Mirabegron: a review of its use in patients with overactive bladder syndrome. *Drugs* 2013;73:1213-25.
16. Caremel R, Loutochin O, Corcos J. What do we know and not know about mirabegron, a novel b3 agonist, in the treatment of overactive bladder? *Int Urogynecol J.* 2014 Feb;25(2):165-70.

BİR OLGU İLE OSTEOPOROZDA İLAÇ SEÇİMİ

VİLDAN BİNAY SAFER

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ SULTAN ABDULHAMİDHAN EAH. FİZİK TEDAVİ BÖLÜMÜ,
İSTANBUL

Osteoporoz, düşük kemik mineral yoğunluğu ya da fragilite kırığı hikayesi ile birlikte artmış kırık riski ile karakterize, progresif bir metabolik kemik hastalığıdır. Dünya nüfusunun yaşlanması ile giderek artan önemli bir sağlık problemi haline gelmiş olup yol açtığı kırıklarla bireyin yaşam kalitesini düşürmekte, morbidite ve mortaliteyi arttırmakta aynı zamanda

ülkelere tıbbi ve sosyo-ekonomik açıdan da büyük yük oluşturmaktadır.

Dolayısıyla osteoporozu tanımak, risk faktörlerini ortaya koyarak güncel kılavuzlar eşliğinde kişiye özel tedavi planlamak önemlidir. Bu sunumda vaka sunumu eşliğinde osteoporozda medikal tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

OLGULARLA AKILLI İLAÇ KULLANIM PANELLERİ

ZÜMRÜT BAHAT

KARADENİZ TIP FAKÜLTESİ, RADYASYON ONKOLİJİSİ BİLİM DALI, TRABZON

PALYATİF RADYOTERAPİ

Her ne kadar kanser tedavisinde amaç kür sağlamaksa da, hastaların yaklaşık %60`ında kür sağlanamamaktadır. Kanser sebebiyle kaybedilen bu hastalara bu süreç boyunca palyatif tedaviler uygulanabilmektedir. Böylece hastanın yaşam kalitesi artırılmakta, semptom kontrolü sağlanmakta hatta yaşam süresi uzatılabilmektedir.

Onkolojide kullanılan palyatif tedaviler, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) ve cerrahi tedavilerdir (1). Kanser hastalarının % 60 kadarına RT uygulanmaktadır. Bu RT uygulamalarının ise %50-30`si palyatif amaçla uygulanmaktadır. Endikasyonları başlıca; ağrı, kemik metastazı, beyin metastazı, spinal kord basısı, bronş, özefagus ve üreter obstrüksiyonları, kanamalı jinekolojik kanserler ve kanserin metastazına bağlı yüzeysel yara tedavileridir. Bu tedavilerden bazıları ise acil olarak uygulanmalıdır (2). Palyatif RT uygulanan onkolojik aciller;

1. Vena Cava Superior Sendromu (VCSS)
2. Beyin metastazları
3. Omurilik basısı
4. Kemik metastazları

1. Vena Cava Superior Sendromu:

VCS duvarı incedir ve çevresi sağ akciğer ve kısmen de sol toraksın alt kısmının lenfatiklerinin döküldüğü birçok lenf bezi, sternum, sağ ana bronş, aort, pulmoner arter, perihiler ve paratrakeal lenf bezleri ile sarıdır. VCS kan dolaşımını azaltacak her patoloji VCSS`na neden olur.

Ancak bu patolojilerin %70-90`ı malign bir sebep dolayısıyla kitle basısına bağlı oluşmaktadır. Akciğer kanseri, özellikle de sağ üst lob, sağ hiler yerleşimli olanlar, malign sebeple oluşan VCSS`larının %90`ı oluşturmaktadır. En çok izlenen histopatolojiler küçük hücreli olanlar

ve squamöz hücreli alt tiplerdir. Diğer malign sebepler ise Non Hodgkin lenfomalar, mediastene metastatik hastalıklardır (Meme Ca, testis Ca, GIS Ca, tiroid Ca, malign melanom, sarkom, ... vb.). Tümör dışı nedenler ise; granülasyona veya fibrosise bağlı (Histoplazmozis, tüberküloz, sifiliz, ... vb.), santral venöz katater ve paccemaker uygulamaları sonrası gelişen trombozlar ve bening kitleler (aort anevrizması, guater, vb.) şeklinde sıralanabilirler.

Fizik muayenede en çok nefes darlığı görülür. Bu hem kitlenin primer basısına bağlıdır, hem de kitle basısına bağlı venöz blok sebebiyle oluşan plevral efüzyona bağlıdır. Boyunda venöz dolgunluk, yüzde, orbitada ve kollarda ödem hatta trakeal ödem görülebilir. Kan göllenmesine bağlı yüzde plethora ve siyanoz izlenebilir. Öksürük, göğüs ağrısı, yutma güçlüğü, kitlenin bası uygulamasına bağlı görülebilir. Kanın kalbe dönüşünü sağlamak amacıyla kan akışı azalmış VCS dışında başka damarlar kullanılması sonucu, vücudun üst kısmındaki yüzeysel venlerde belirginleşme izlenebilir. Semptomların ne denli belirgin oluşu, alta yatan patoloji, VCS`un obstrüksiyonunun oluşma hızına bağlıdır. Tıkanıklık yavaş gelişirse kollateral oluşumuna izin vereceği için bulgular daha sessiz kalır.

Tanıda bilinen bir malign hastalık, özellikle de akciğer kanseri varsa, VCSS`na özgü semptomlar mevcutsa anamnez ve fizik muayene bulguları bizi yönlendirir. Görüntüleme yöntemi olarak PA ve Lat Akciğer grafisi bile başka sebepleri dışlamak için basit ve hızlı bir yöntemdir. Akciğer grafisinde; üst mediastende genişleme, plevral efüzyon ve hiler kitle görülebilir. BT ve MRI ile de daha ileri tetkikler yapılabilir. MRI tanıda en duyarlı yöntemdir. PET/BT ile tanı konulabildiği gibi metastaz açısından tüm vücut taraması da yapılmış olur.

KONUŞMA METİNLERİ

Tedavide öncelikle hava yolu güvenliği sağlanmalıdır (stend, ...). Semptomların şiddetine göre O2 uygulanması gerekebilir. Yatak başı yükseltilerek kanın vücudun üst kısmında göllenmesi azaltılabilir. Oluşmuş ödemi azaltmak amacıyla yüksek doz ve diüretik uygulanabilir. Selim olaylarda etiyolojiye yönelik tedavi gerekir. Malign olaylarda genellikle RT acilen başlanmalıdır. KHAK, lenfoma ve germ hücreli tümörler gibi kemoradyoterapiye (KRT) hassas tümörlerde ise öncelikle KT başlanması önerilir. Bu tümörlerde KT cevabı bazen o kadar hızlı ve belirgin olur ki, kimi vakalarda RT`ye ihtiyaç kalmayabilir.

Tedavi sonrası belirtiler hızla düzelebilir ancak sağkalım kötüdür. 1 yıllık sağkalım % 15 iken 2 yıllık sağkalım sadece % 2`ler civarındadır (3).

2. Beyin Metastazları:

Malign hastalıkların tedavi ve takibi sırasında % 25-35 oranında izlenirler. Ancak otopsi serilerinde bu oran % 80-90`lere çıkar. Erişkin beyin tümörlerinin büyük bir kısmını oluşturur. Primer beyin tümörlerinde 8 kat daha fazla görülürler. Beyine en sık metastaz yapan kanserler akciğer, meme, böbrek ve malign melanomadır. Metastaz, sıklıkla beyin gri ve beyaz madde bileşke bölgesinde görülür. En çok beyin hemisferinde görülür (% 70-90). Beyincik % 10-15 ve beyin sapı % 5 oranlarında izlenirken, meninklerde nadirdir. Özellikle akciğer kanserleri metastazlarında olmak üzere, genellikle multipldir. Ancak tek metastaz yapan kanserler incelendiğinde kolon, böbrek ve meme kanserlerinde hâkimiyet izlenir.

Klinik yerleşim yerine göre değişir. En sık izlenen semptomlar intrakraniyal basınç artışına bağlı baş ağrısı (% 50-70), bulantı-kusma ve görme bozukluğudur. Ancak lezyon veya lezyonları yerleşimine göre hemipleji - hemiparezi % 50, mental değişiklikler, konuşma bozukluğu, papilla ödemi, epilepsi, senkop ve baş dönmesi izlenebilir.

Tanıda anamnez, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. BT ve MRI önerilir. MRI, BT`ye oranla çok daha hassastır. Ancak beyin dokusunun fizyolojik FDG tutulumunun yüksek olması sebebiyle PET/ BT ile lezyonlar atlanabilir.

Tedavide yüksek doz kortizon (deksametazon) başlanmalıdır. Hastanın semptomlarının şiddetine göre 16-24mg başlandıktan sonra idamede 2x8mg`a düşülebilir. Eğer semptomlar çok belirgin ve steroid tedavisine cevabı az ise diüretik eklenebilir. Ancak kimi hastalar-

da semptomlar belirgin olmayıp steroid dozu çok daha azaltılabilir. Antiödem tedavisinde hastanın başvuru semptomlarına ve tedaviye cevabına göre değişiklik yapılabilir. Epileptik atak varsa Lorazepam 0.1 mg/kg iv ve 2mg/dk, Fenitoin 20 mg/kg iv ve 50 mg/dk önerilir. Tedavinin olmazsa olmazı radyoterapidir. Semptomları palyasyonu % 60-70 civarındadır.

Sağkalım ise RT ile 3-5 ay uzar. Ancak eğer soliter beyin metastazları mevcutsa cerrahi de düşünülmesi gereken seçeneklerdendir. Ancak cerrahi sonrasında da mutlaka RT uygulanmalıdır. Bu durumda sağkalım, tek başına radyoterapi uygulanan vakalara göre daha yüksektir (4).

3. Omurilik Basısı:

Kanser hastalarının % 5 -10`da gözlenir. En sık vertebral kemiğin çökmesi ile % 75 civarında gözlenir. % 25`i ise epidural tümörün ekstansiyonu bağlı oluşur. En sıklıkla meme, akciğer, multiple miyelom ve prostat kanserlerinde izlenir. Tutulum oranları bölgelere göre torasik vertebral % 70, lomber vertebral % 20, servikal vertebral % 10`dir.

Vakaların %80-90 ağrı vardır. En erken belirtidir. Sırtüstü yatınca artar. Kuvvet kaybı ağrı sonrası 1-2 haftada ortaya çıkar. His kaybı oluşmaya başlar. İleri dönemlerde mesane obstrüksiyonu, konstipasyon, impotans ve myelopati - parapleji görülebilir.

Tanıda anamnez, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri (direkt grafi, myelografi, BT, MRI, PET/BT ve sintigrafi) kullanılabilir. Direkt grafi % 70-80 tanıya götürür. Erozyon, pedikül kaybı ve vertebrada çökme izlenebilir. Ancak MRI altın standarttır.

Tedavide deksametazon yükleme dozunda (10-16 mg) başlanıp idame dozu ile devam edilir. Tedavi yanıtında semptom başlangıcı ile tedavinin başlaması arasındaki süre önemlidir. RT ile % 70-80 ağrı palyasyonu, % 50 motor fonksiyonların düzelmesi, % 10-15 paraplejide düzelmeye sağlanabilir. Ancak prognoz tedavi öncesi nörolojik defisit ile koreledir. Cerrahi stabilizasyonun gerektiği vakalarda dekompresyon ve laminektomi ile vertebral korpus rezeksiyonu gündeme gelebilir. Ayrıca daha önce RT yapılmış, RT`e duyarlı tümörler, üst servikal kord basıları ve tümör tanısı yoksa yine cerrahi tedavi öncelikli olarak düşünülebilir. KT de kemosenitif tümörlerde tedaviye eklenmesi gereken seçeneklerdendir (5).

KONUŞMA METİNLERİ

4.Kemik Metastazları:

Kemikte görülen malign lezyonların en sık nedenidir. Kanser tedavilerinin % 15-20'sini kemik metastazlı hastalardan oluşturur. Komplikasyonları nedeniyle morbiditesi yüksektir. Kemiğe en sık metastaz yapan tümörler meme, akciğer, prostat, böbrek, multiple miyelomdur.

Metastatik lezyonlar osteolitik, osteoplastik ve mikst tipte olabilir. Kırılma riski en yüksek olan osteolitik tiptir. Kırılması riskinin en fazla olduğu durumlar, tutulu ağırlık taşıyan kemiklerin tutulması, kemiğin büyük oranını etkilenmiş olması sayılabilir. Tanıda anamnez ve fizik muayene yanı sıra görüntüleme yöntemleri de kullanılır. Direkt grafiler ile osteolitik veya osteosklerotik alanlar görülebildiği gibi patolojik kırıklar da tespit edilir. Kemik sintigrafisi semptomatik olmayan lezyonlar da saptanabilir. Osteoplastik lezyonlara duyarlı olup saf osteolitik lezyonları göstermez. BT veya MRI da tanıda kullanılır. Kemik metastazlarını en duyarlı olarak tespit eden tetkik MRI'dir. PET/BT ise tüm vücudu tarayıp, osteolitik lezyonlara da duyarlıdır. Biyopsi ise soliter lezyonlarda kemiğin primer lezyonlarından ayırmak için yapılabilir. Tedavi modelleri tek başına veya kombine kullanılabilir. RT en sık kullanılan yöntem ve ana tedavi modalitesidir. Palyatif RT almak üzere gelen hastaların < %50 reçete edilen analjeziklere ölçülebilir yanıt verir. RT semptomatik hastalarda, asemptomatik hastalarda ağırlık taşıyan ve kırılma riski varsa (femur boynu, vertebra gibi) verilir. Ağrı palyasyonu % 80-90 oranlarında, reossifikasyonu ise % 65-85 oranlarında sağlar. Cerrahi tedavide ise sağkalım beklentisi yüksek hastalarda (prostat ve meme kanseri, soliter lezyonlar, ... vb.) profilaktik olarak veya kırık oluşmuşsa internal fiksasyon uygulanabilir. Medikal tedavi analjezikler ve bifosfanatları kapsar. Bifosfanatlar osteoklastik inhibisyon yaparlar. Ayrıca % 10-20 reossifikasyon da oluştururlar (6).

Kaynaklar:

1. Aydoğan F, Uygun K. "Kanser hastalarında palyatif tedaviler" Klinik Gelişim 2006: s: 4-9
2. Kapoor A, Singhal MK, Kumar N, Kalwar A, Bagri PK, Narayan S, Nirban RK, Kumar HS. "Analysis of patterns of palliative radiotherapy in north west India: a regional cancer center experience", Indian J Palliat Care. 2015 May-Aug;21(2):168-73.
3. Straka C, Ying J, Kong FM, Willey CD, Kaminski J, Kim JWN. "Review of evolving etiologies, implications and treatment strategies for the superior vena cava syndrome", Springerplus. 2016; 5: 229.
4. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, Danielson BL, Gaspar LE, Sperduto PW, Vogelbaum MA, Radawski JD, Wang JZ, Gillin MT, Mohideen N, Hahn CA, Chang EL. "Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline", Pract Radiat Oncol. 2012 Jul; 2(3): 210-225.
5. Rasool MT, Fatima K, Manzoor NA, Mustafa SA, Maqbool LM, Qamar WS, Afroz F, Khan NA, Shah SA, Shah M. "Profile of Malignant Spinal Cord Compression: One Year Study at Regional Cancer Center", Indian J Palliat Care. 2016 Apr-Jun; 22(2): 125-129.
6. Yang Y, Ma Y, Sheng J, Huang Y, Zhao Y, Fang W, Hong S, Tian Y, Xue C, Zhang L. "A multicenter, retrospective epidemiologic survey of the clinical features and management of bone metastatic disease in China", Chin J Cancer. 2016; 35: 40.

BİR OLGU İLE GLP ANALOG KULLANIMI

ASLIHAN ÇALIM

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, DAHİLİYE ABD. , İSTANBUL

Sevgi Hanım

- 54 yaşında kadın hasta, avukat.
- 2006'da AKŞ 112 mg/dl bulunuyor ve metformin öneriliyor.
- Hasta ilaç kullanmıyor ve takibe gitmiyor.
- 2014 Ekim ayında bulanık görme, halsizlik, çok su içme, sık idrara çıkma ve bir ayda 4 kilo zayıflama yakınmaları ile başvurdu.

Fizik muayene

- Boy: 1.65, ağırlık: 107 kg,
- BMI: 39 kg/m²,
- Bel çevresi: 112 cm.
- TA: 140/90 mmHg.
- Diğer bulgular doğal. Diyabetik retinopati yok.

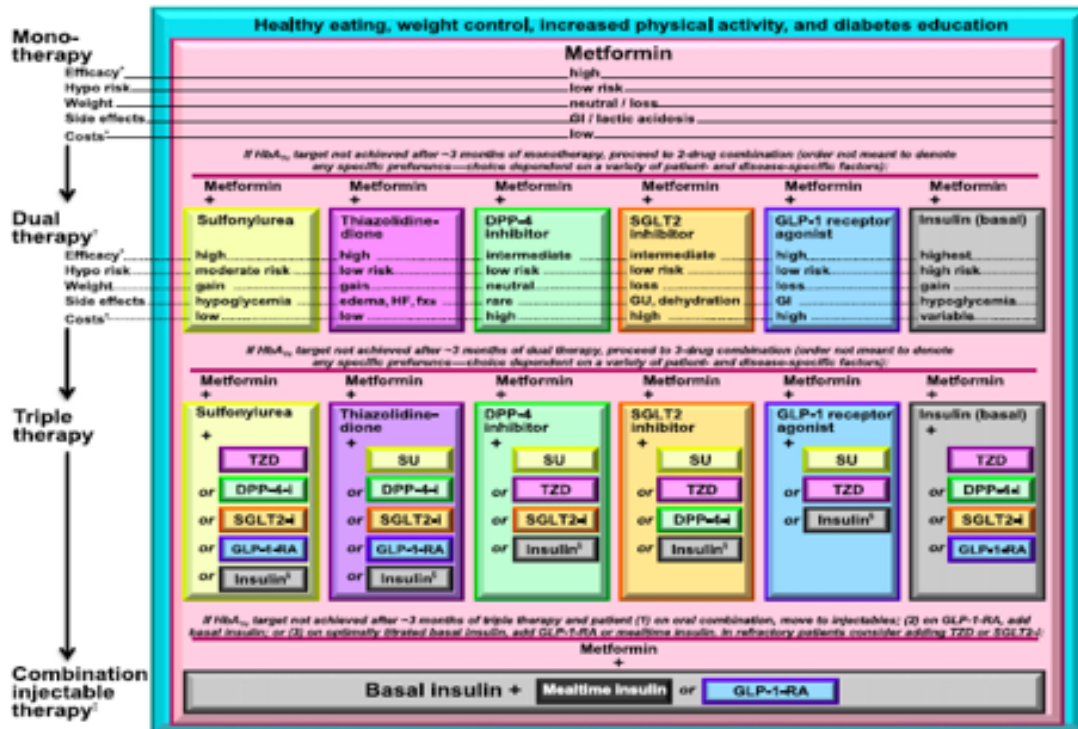
Laboratuvar bulguları

- HbA_{1c}: %12.6
- AKŞ: 375 mg/dl
- BUN: 10 mg/dl, kreatinin: 0.6 mg/dl
- T. kolesterol: 337 mg/dl, LDL: 235 mg/dl, trigliserid: 259 mg/dl
- İdrar sedimenti: 4-5 lökosit. Keton -, Glukoz: 4+
- MAÜ: 14 mg/g kreatinin
- Diğer parametreler normal sınırlar içinde.

Diğer tetkikler

- EKG: NSR.
- Batın USG: Karaciğerde grade 1 yağlanma, umbilikal
- Tiroid USG: Normal.

ADA-EASD 2015



KONUŞMA METİNLERİ

Tedavi ve takip

- Liraglutid 0.6 mg 1x1 başlandı ve max doz 1.8 mg'a 2 haftada çıkıldı.
- Glargin 20 Ü ile başlandı ve AKŞ düzeyine göre doz titrasyonu yapılarak 24 Ü'ye arttırıldı.
- Metformin 2000 mg/gün,
- Rosuvastatin 20 mg/gün başlandı.
- Evde kapiller glukoz takibi yapması ve haftalık değerlendirilmesi planlandı.

2 hafta sonra:

Liraglutid dozu 1.2 mg/dl ile:

- AKŞ: 132,132,125,115 mg/dl
- TKŞ: 141, 145, 129 mg/dl
- Hasta 3 kg zayıfladı.

5 ay sonra:

- Vücut ağırlığı: 93kg (-14kg)
- Bel çevresi: 105 cm (-7 cm)
- Son glargin dozu 18 Ü
- HbA1c: %6

DIYABET TEDAVİSİNDE DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-IV(DPP-IV) İNHİBİTÖRÜ SEÇİMİ

MELİSA TOPRAK

KOÇ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI DEPARTMANI , İSTANBUL

Günümüzde Tip 2 Diyabetes Mellitus tedavisinde kullanılan ilaçlar insülin sekresyonunu düzenleyen, insülin duyarlılığını arttıran, gastrointestinal sistemden karbonhidrat absorpsiyonunu geciktiren veya üriner glukoz ekskresyonunu arttıran ilaçlardır.

Dipeptidil peptidaz-IV inhibitörleri diğer bir deyişle inkretin arttırıcı ilaçlar veya gliptinler glukoz kontrolünü; glukoz bağımlı insülin sekresyonunu arttırma, gastrik boşalma hızında yavaşlama, post-prandiyal glukagon ve gıda alımını azaltma gibi birçok mekanizma yoluyla etkilemektedir.

Etki Mekanizması

Glukoz oral yolla alındığında parenteral yola göre daha fazla insülin salgılatmaktadır. İncretin etki denilen bu duruma Glukagon-like peptid-1(GLP-1) ve Glukoz bağımlı İnsülinotropik Peptid-Gastrik Inhibitör Polipeptid(GIP) gibi gastrointestinal hormonların insülin salgılatıcı etkileri neden olmaktadır.

Alınan besinlere cevap olarak sunulan GLP-1, intestinal L-hücresindeki proglukagon geninden elde edilmektedir. GLP-1, gastrik boşalmayı düzenlemekte ve post-prandiyal glukagon salınımını inhibe etmektedir böylece tokluk hissini desteklemektedir. Bunun yanı sıra GLP-1, B hücrelerini lipotoksisteden koruyarak ve apoptozu önleyerek B hücre sayısını arttırır. Tip 2 diyabetes mellitusta inkretin etki azalmıştır. Ayrıca GLP-1 hiposekresyonu bulunmaktadır. Buna rağmen GLP-1'e insülinotropik cevap devam etmektedir. GLP-1'in dolaşımında yarı-ömrü iki dakikadan daha kısa olup N-terminal ucundan Dipeptidil Peptidaz-IV enzimi ile kırılarak inaktive olur. GLP-1'in dolaşımında daha uzun süre kalmasını sağlamak DPP-IV inhibitörlerinin geliştirilmesindeki çıkış noktasıdır. Bu gruptaki ilaçlar, endojen inkretinler olan GLP-1 ve GIP'in yıkımını, DPP-

IV'ü inhibe etmek suretiyle geciktirmektedirler. İnsülin sekresyonunu glukoz bağımlı olarak arttırmakta, glukagon sekresyonunu azaltmaktadırlar.

DPP-IV İNHİBİTÖRÜ SEÇİMİ

İlaç seçiminde hasta tercihi ve ödeme şartları göz önünde tutulmalıdır. Ancak glisemik efikası, kardiyovasküler etkiler, kronik böbrek yetmezliği ve/veya karaciğer yetmezliği varlığı ile diğer komorbiditeler ve kullanılan diğer ilaçlar da DPP-IV inhibitörü seçiminde belirleyici rol oynamaktadır. Uzun süreli DPP-IV inhibitör kullanımının olası yan etkileri bilinmemektedir(1).

Glisemik Efikası: DPP-IV inhibitörü ilaçlar benzer glisemik efikasiye sahiptir. Glikolize hemoglobin(HbA1c) ölçümünde ılımlı iyileştirmede bulunmaktadırlar. Ancak uzun dönem güvenlik, mortalite, diyabetik komplikasyonlar veya sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçüğü üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır. Metforminle yetersiz kontrolü olan Tip 2 diyabetik hastalar üzerinde yapılan ve 18 hafta sürdürülen sitagliptin (100 mg) ve saxagliptin (5 mg) güvenlik ve efikası çalışması benzer HbA1c düşüşü (-0.52%'ye karşı -0.62%) ile sonuçlanmıştır(2). Bunun yanı sıra inkretin terapilerin efikası ve güvenliği üzerine yapılan sistematik bir araştırma ve meta-analizde sitagliptin ve viladgliptinin HbA1c üzerine benzer iyileştirmelerde bulunduğu gözlemlenmiştir(3).

DPP-IV inhibitörlerini içeren GLP-1 kaynaklı tedaviler genellikle hipoglisemiye sebep olmamaktadır. Ancak bu tedavilerle kombine kullanılan ilaçlar hipoglisemiye yol açabilmektedir.

Kardiyovasküler Etkiler: Son zamanlarda DPP-IV inhibitörlerinin kardiyovasküler etkileri üzerine yapılan çalışmalar artış göstermiştir. Bu durum ilaçların güvenliğine verilen önem ile ilişkilidir. Tip 2 diyabetik

KONUŞMA METİNLERİ

hasta grubu ile yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalık öyküsü veya vasküler hastalık için multiple risk faktörü olan ve diyabet tedavisinin (metformin, sulfonilüre, insülin) yanısıra random saksagliptin veya plasebo eklenen gruplar incelenmiştir. Sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm, non-fatal MI veya non-fatal iskemik strok olarak belirlenmiştir. Saxagliptin ve plasebo gruplarındaki oran sırasıyla 7.3% ve 7.2%'dir(4). Ancak saksagliptin veya alogliptin kullanan hastalarda kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyon riskinin arttığını gösteren SAVOR-TIMI ve EXAMINE çalışmalarının sonuçlarına dayanarak FDA'nın kalp yetersizliği olan hastalarda bu ilaçların kullanılmaması yönündeki uyarısı göz ardı edilmemeli gibi görünmektedir(5).

Renal Fonksiyon: Tip 2 diyabetes mellitusa bağlı kronik böbrek yetersizliği tanılı hastalarda insülin ihtiyacı azalmakta ve hipoglisemi riski artmaktadır. Bu nedenle sitagliptin, saxagliptin, alogliptin ve vildagliptin doz ayarlaması gerektirmektedir. Sitagliptin %75-80 idrarla değişmeden atılır, GFR:30-50 ml/dk ise %50, <30 ml/dk ise %75 doz azaltımı yapılmalıdır. Diyaliz ile uzaklaştırılmaz. Saxagliptin için GFR<50 ml/dk ise 2.5 mg/gün olarak verilmesi önerilmektedir. Vildagliptinde ise KBY hastalarında ACE-inhibitörleri ile kullanıldığında anjiyoödem riski srtış göstermektedir. Linagliptin primer olarak enterohepatik sistemden elimine olduğu için doz ayarlaması gerektirmemektedir. Linagliptin, kronik böbrek yetmezliğinde DPP-IV inhibitörü kullanımını gerektiren durumlarda hipoglisemi riski açısından başlangıç tedavisinde iyi bir tercihtir(6).

Hepatik Fonksiyon: Nadir olmasına rağmen vildagliptin ve alogliptin kullanan hastalarda hepatik disfonksiyon (hepatitis, karaciğer fonksiyon testleri artışı) gözlemlenmiştir(7,8). Sonuç olarak karaciğer fonksiyon testleri, vildagliptin ve alogliptin kullanan hastalarda tedavinin ilk yılında 3 aylık intervaller ile yapılmalıdır(8). Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz düzeyinde üst sınırın 3 katından daha fazla artış tespit edilirse bu ilaçlara devam edilmemelidir.

İmmün Fonksiyon: DPP-IV inhibitörlerinin uzun dönem etkileri bilinmemektedir ve dipeptidil peptidaz substratları bir çok yerde bulunmaktadır. Her bir DPP-IV inhibitörü, ilaç spesifik yan etkiler açısından sınıflandırılmalıdır. Kısa dönemli çalışmalarda bu grup ilaçların immün fonksiyon üzerine olan etkileri net gösterilememiştir. Buna rağmen sitagliptin ve vildagliptin ile yapılan

çalışmalarda nazofarenjit, idrar yolu enfeksiyonu ve baş ağrısı şikayetinde hafif bir artış kaydedilmiştir(3). Yine de sitagliptini de içeren bir meta-analizde üst solunum yolları ve idrar yolu enfeksiyonunda anlamlı artış gösterilememiştir(9). Baş ağrısı ve başdönmesi şikayetinde de hafif bir artış tespit edilmiş olup anlamlı bulunmamıştır(9).

Pankreas: DPP-IV inhibitörü kullanımı ile akut pankreatit ilişkisi yayınlanmakla birlikte günümüz bilgileri ışığında aralarında yetersiz ilişki bulunduğunu gösterilmektedir(10). Bununla birlikte sitagliptin kullanımı ile subklinik pankreatik inflamasyon, pankreas kanseri ve nöroendokrin tümörün gelişimi ile ilgili artan oranda yayınlar rapor edilmektedir(11-14). Pankreatit, DPP-IV inhibitörü kullanan ve şiddetli persistan karın ağrısı ile başvuran hastalarda düşünülmelidir. Pankreatit tanısı alan hastalarda ise DPP-IV inhibitörleri tekrar başlanmamalıdır. Ek olarak pankreatit öyküsü olan hastalara da DPP-IV inhibitörü verilmemelidir.

Cilt: Bazı DPP-IV inhibitörleri ciddi cilt reaksiyonlarıyla ilişkilidir. Preklinik hayvan deneylerinde vildagliptin ve saxagliptinin yüksek doz uygulamalarında kırmızı diskolorasyon ve şişlik, vezikül oluşumu, pullanma ve nekroz kaydedilmiştir(15,16). Cilt lezyonları normal gönüllülerde, terapötik dozların 4 ila 6. Dozlarından itibaren de rapor edilmiştir(17). Yine bazı kayıtlarda sitagliptin, saxagliptin, linagliptin ve alogliptinin hipersensitivite reaksiyonunu içeren anaflaksi veya anjiyoödem ile veziküller içeren Steven-Johnson sendromu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir(18,19). DPP-IV inhibitörleri, ilaca ilk maruziyet sonrası ciddi hipersensitivite öyküsü olan hastalarda kontrendikedir(20).

Kas-iskelet: Sitagliptin, vildagliptin ve saxagliptin ciddi artralji ile ilişkili olabilmektedir (21,22). Diğer kaydedilen kas-iskelet semptomları miyalji, kas güçsüzlüğü ve kas spazmlarıdır. Bu semptomlar DPP-IV inhibitörü başlangıcından iki gün ile beş ay arasında ortaya çıkabilmektedir. Pekçok hastada semptomlar ilacın bırakılmasından itibaren yaklaşık bir ay içinde gerilemektedir(23). Bazı hasta gruplarında ise ilacın aynı veya benzerinin tekrar kullanımından sonra semptomların tekrarladığını gösteren yayınlar da raporlanmıştır(22,23). Eğer bir hasta DPP-IV inhibitörü kullanırken iskelet-kas semptomu gelişirse ilaç kesilmelidir ve bu semptomun bir ay içinde gerilemesi gözlemlenmelidir. Semptomların gerilemesi halinde tedaviye başka

KONUŞMA METİNLERİ

grup bir anti-diyabetik ile devam etmek gerekir. Ancak semptomlar gerilemiyorsa buna yol açabilecek DPP-IV inhibitörü dışında bir patoloji aranmalıdır.

DPP-IV inhibitörleri(24):

- Sitagliptin (FDA 2006, Merck & Co. Januvia)
- Vildagliptin (EU 2007, EU, Novartis Galvus)
- Saxagliptin (FDA 2009, Onglyza)
- Linagliptin (FDA 2011, Eli Lilly Company ve Boehringer Ingelheim Tradjenta)
- Gemigliptin (Kore 2012, LG Life Sciences Zemiglo)
- Anagliptin (Japonya 2012, Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd. ve Kowa Company, Ltd.)
- Teneligliptin (Japonya 2012)
- Alogliptin (FDA 2013, Takeda Pharmaceutical Company)
- Trelagliptin (Japonya 2015)
- Omarigliptin (MK-3102) (Japonya 2015, Merck & Co.)
- Evogliptin (Güney Kore)
- Dutogliptin (Phenomix Corporation), Faz III
- DPP-IV inhibitörü içeren diğer kimyasal ajanlar:
- Berberine, yaygın bitkisel diyet takviyesi
- Mango meyvesinde bulunan Lupeol, Akçaağaç (Alnus rubra) ve Dandelion kahvesi.

Tablo-1: DPP-IV inhibitörlerinde doz, yarı-ömür ve inhibisyon yüzdesi

	Doz	Yarı-ömür (saat)	DPP-IV inhibisyonu
Sitagliptin	100 mg 1x1	8 - 24 s	%80
Vildagliptin	50 mg 2x1	1 ^{1/2} - 4 ^{1/2} s	%80
Alogliptin	25 mg 1x1	12 - 21 s	%75
Saxagliptin	5 mg 1x1	2 - 4 s	%70
Linagliptin	5 mg 1x1	10 -40 s	%80

Ülkemizde halen geçerli olan sağlık uygulama tebliğine göre DPP-IV inhibitörü grubu ilaçlar; metformin, sulfonilüre, pioglitazon veya insülin ile yeterli glisemik yanıt sağlanamayan tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda 2. veya 3. ilaç olarak kullanılabilir. Bu grup ilaçlar genellikle günde bir (vildagliptin iki) kez kullanılır, kilo açısından (metformin ve akarboz gibi) nötr etkili olmaları ve hipoglisemi yapmamaları en önemli avantajlarıdır. Klasik oral antidiyabetiklere göre daha maliyetli ilaçlardır. DPP-IV inhibitörü grubunun ilk ilacı olan sitagliptin, Avrupa ve Amerika'da 2006 yılında, ülkemizde ise 2008 yılı sonunda kullanıma sunulmuştur. Ülke-

mizde sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin ve linagliptin mevcut olup linagliptin hariç tümü geri ödeme kapsamındadır.

Kaynaklar

1. Drucker, D.J. 2007. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* 30: 1335-1343.
2. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010 Oct;26(7):540-9.
3. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007 Jul 11;298(2):194-206.
4. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
5. Kankanala SR, Syed R, Gong Q, Ren B, Rao X, Zhong J. Cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: recent evidence on heart failure. *American Journal of Translational Research.* 2016;8(5):2450-2458.
6. McGill JB, Sloan L, Newman J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2013;36(2):237-244.
7. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/druginfo.cfm?id=87103>
8. http://emc.medicines.org.uk/medicine/20734/spc/galvus+50+mg+tablets/#clinical_precautions
9. GooBen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14:1061.
10. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Treated With Exenatide or Sitagliptin: A retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care.* 2010 Nov; 33(11): 2349-2354.
11. Elashoff M, Matveyenko AV. et al. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagon-like

KONUŞMA METİNLERİ

- peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*, 2011 jul; 141(1): 150-156.
12. Halfdanarson TR, Pannala R. Incretins and risk of neoplasia. *BMJ* 2013;346:f3750.
 13. Cohen D. Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? *BMJ* 2013;346:f3680.
 14. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013;62:2595.
 15. F-D-C reports. *Pharmaceutical Approvals Monthly* 2007;12:29.
 16. F-D-C reports. *The Pink Sheet* 2007;69:14.
 17. F-D-C reports. *The Pink Sheet* 2007;69:10.
 18. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm336942.htm>
 19. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/201280s009lbl.pdf
 20. www.merck.com/product/usa/pi_circulars/j/januvia/januvia_pi.pdf
 21. Tarapues M, Cereza G, Figueras A. Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: review of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:1115.
 22. Chaicha-Brom T, Yasmeen T. DPP-IV inhibitor- associated ARTHRALGIAS. *Endocr Pract* 2013;19:377.
 23. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm459579.htm>
 24. https://en.wikipedia.org/wiki/Dipeptidyl_peptidase-4_inhibitor

BİR OLGU İLE ONKOLOJİ İLAÇLARINDA YAN ETKİLER VE GÜVENLİK

EMRAH ERASLAN

DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN EAH, TIBBİ ONKOLOJİ, ANKARA

Olgu

Elli altı yaşında, kronik hastalığı veya ilaç kullanımı olmayan, özgeçmişinde 20 paket/yıl sigara içimi olan erkek hastaya; toplum temelli tarama sırasında izlenen demir eksikliği anemisi ve gaytada gizli kan pozitifliği nedeniyle, Aralık 2016'da yapılan kolonoskopide inen kolon-sigmoid kolon bileşkesinde ülserovejetan, fragil kitle saptanmış. Kolonoskopik biyopsi patolojisi iyi diferansiye adenokarsinom olarak raporlanmıştır. Ocak 2017'de Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başvuran, uzak metastazı izlenmeyen hastaya 12/01/2017'de sol hemikolektomi ve lenf nodu diseksiyonu operasyonu yapıldı. Operasyon patolojisi de iyi diferansiye adenokarsinom olarak raporlandı; tümör subserozaya invazyeydi, lenfovasküler invazyonu ve perinöral invazyonu yoktu, disekte edilen 10 lenf nodunda metastaz gözlenmedi. T3 N0 M0 evre 2A olarak evrelenen hastaya 31/01/2017'de yetersiz lenf nodu diseksiyonu yapılmış olması nedeniyle adjuvan kapestabin (1000 mg/m² günde 2 kez ağızdan, 14/21 gün) tedavisi başlandı. Tedavinin 18. gününde hasta oral alım bozukluğu, ciddi bulantı, kusma ve diyare şikayetleriyle hastanemiz acil servisine başvurdu. Fizik muayenesinde; grade 3 oral mukozit, dehidratasyon, hipotansiyon (80/60 mmHg), taşikardi (120/dk), ellerde ve ayaklarda deskuamasyon bulguları mevcuttu. Kemoterapi başlangıcında hafif anemi dışında hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar bulgularında patoloji izlenmeyen hastanın tetkiklerinde hemoglobin:9,3 g/dl, nötrofil 820/ul, trombosit:33000/ul, BUN: 82 mg/dl, kreatinin: 3,4 mg/dl, potasyum:5,7 mmol/l saptandı, asidoz izlenmedi. Hasta akut böbrek yetmezliği nedeniyle kliniğimize yatırıldı intravenöz mayi desteği ve semptomatik tedavi başlandı. Takibinde böbrek fonsiyon testlerinde ve elektrolitlerinde düzelme izlenirken trombosit değeri 24000/ul, nötrofil değeri 360/ul düzeyine kadar düştü.

Hastanede yatışı sırasında akut pulmoner tromboembolizm gelişen hastaya trombosit replasman desteği altında düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi verildi. Takipte ek sorun yaşanmayan laboratuvar ve klinik parametrelerde kısmi düzelme izlenen hastanın taburculuk sonrası 11/04/17 de yapılan poliklinik kontrolünde herhangi bir şikayeti yoktu, vital bulgularında anormallik yoktu, mukoziti ve deskuamasyon bulguları ortadan kalkmıştı. Laboratuvar tetkiklerinde nötrofil: 520/ul, hemoglobin:9,7 g/dl, trombosit: 117000/ul, BUN 32mg/dl, kreatinin:1,6 mg/dl saptandı. Hastanın uzun süren ve hayatı tehdit eden kemoterapi toksisitesi yaşaması nedeniyle adjuvan tedavisine devam edilmemesine karar verildi. Hastanın didhidropirimidin dehidrojenaz eksikliği açısından tetkiki planlandı.

Tartışma

Kolorektal kanser oldukça yaygın ve ölümcül bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre ABD'de yıllık yaklaşık 135000 yeni vaka ve 50000 kolorektal kansere bağlı ölüm görülmektedir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü Globocan verilerine göre kadınlarda üçüncü erkeklerde ikinci sıradaki kansere bağlı ölüm nedenidir. Erken evre kolon kanseri olgularında genellikle semptom görülmez. Toplum temelli kolorektal kanser taramalarıyla erken evre kolorektal tanı sıklığı artmakla birlikte vakalar genellikle semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanı almaktadır. Geniş çaplı iki vaka serisine göre vakaların %70-90'ında semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanı koyulmaktadır (3,4). Kolorektal kanserle ilişkili tipik semptom ve bulgular hematokezya/melena, karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve barsak alışkanlıklarındaki değişikliklerden oluşmaktadır. Daha az sıklıkta izlenen bir prezentasyon şekli ise obstrüksiyon düşündürülen; abdominal distansiyon, bulantı ve kusmadan oluşmaktadır. Ayrıca hastala-

KONUŞMA METİNLERİ

rin bir kısmında ise uzak metastaza bağlı semptom ve bulgular izlenmektedir; hastaların yaklaşık %20'si tanı da metastatik evrededir (5). Bizim vakamız ise herhangi bir semptomu olmayan, toplum temelli tarama programı ile tanı koyulmuş azınlık gruptaki bir olgudur.

Olguların yaklaşık %80'i kolon duvarına ve lokorejyonel lenf nodlarına lokalizedir; bu evredeki tüm hastalar için tedavinin temeli cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi girişimin ana hedefi tümörün, tümörün bulunduğu kolonik segmente ait vasküler pedikülün ve lenfatik drenaj alanındaki nodların total olarak çıkarılmasıdır. Cerrahi rezeksiyon yapılabilen nonmetastatik hastalarda olası mikrometastatik hastalığın eradikasyonu için adjuvan kemoterapi verilebilir. Adjuvan tedaviden fayda görecektir grubu temelde evre 3 (lenf nodu metastazı olan) olgular oluşturmaktadır. Bu grupta, çoklu kemoterapötiklerden (5-Flourourasil+Folinik asit veya kapestabin, oksaliplatin) oluşan adjuvan tedavi ile hastalığın rekürrens riskinde %30; kolorektal kansere bağlı mortalitede %22-32 oranında azalma elde edilebilir. Ancak evre 2 (lenf nodu metastazı olmayan) olgularda ise adjuvan kemoterapi faydası bu kadar net değildir. Evre 2 opere kolorektal kanserli olgularda, adjuvan tedavinin faydasını belirlemek amaçlı yapılmış 3 tane büyük çalışmada bu grupta net bir fayda sağlanabileceği gösterilememiştir. Bunlardan en büyüğü olan QUASAR çalışmasında 2126 evre 2 kolon karsinomu vakası yer almıştır. Adjuvan kemoterapi alanlarda genel sağ kalımda daha iyi bir eğilim izlense de bu fayda istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (HR 0.86, %95 CI 0.54-1.19, beş yıllık sağ kalım oranları %83.9'a karşılık %81.5) (6). Benzer şekilde iki metaanalizde de evre 2 olgularda, adjuvan tedavinin net bir faydası gösterilememiştir. Bunlardan birinde (IMPACT B2) beş yıllık olaysız ve genel sağ kalımda istatistiksel anlam taşımayan iyileşme izlenirken, diğerinde (Cancer Care Ontario) hastalüksüz sağ kalımda %5-10 civarında küçük ancak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (7, 8). Ancak 6900 evre 2 kolon kanserli olgunun sekiz yıl süreli takip verilerini içeren çalışmada (ACCENT) sağ kalımda %5'lik absölu fayda olduğu görülmüştür (%72'ye karşılık %66.8, p = 0.026) (9). Bu nedenle adjuvan tedaviden fayda görecektir olan grubun belirlenmesi önem kazanmaktadır. Olumsuz risk faktörlerine sahip hastalarda adjuvan tedavi düşünülebilir. Bu risk faktörlerini; T4 tümör boyutu, obstrüksiyon veya perforasyon gibi acil koşullarda yapılan operasyon, tümörün lenfovasküler invazyon veya perinöral invazyon gibi kötü

patolojik özellikler göstermesi, yüksek gradlı veya kötü diferansiye tümör patolojisi, değerlendirilemeyen veya tümör içeren cerrahi sınır, yetersiz lenf nodu diseksiyonunun yapılmış olması (13'ten daha az LN), mikrometastaz içeren lenf nodu varlığı, yüksek preoperatif karsinoembriyjenik antijen düzeyi oluşturmaktadır. Bizim olgumuzda da yetersiz lenf nodu diseksiyonu (10 adet) yapılmıştı. Hastanın klinik özellikleri (genç yaş ve komorbiditenin olmayışı), risk faktörü varlığı göz önüne alınarak hastaya adjuvan kapestabin tedavisi başlandı. Ancak tedavinin henüz ilk kürü uygulanmaktayken ciddi düzeyli gastrointestinal sistem toksisitesi, buna bağlı akut böbrek yetmezliği, ciddi hematolojik toksisite yaşandı. Hastanın adjuvan tedaviden fayda görme ihtimalinin net olmayışı ve hayatı tehdit eden toksisiteler yaşanması nedenleriyle kemoterapi sonlandırıldı.

Kapestabin yan etkilerine bakılacak olursa en sık gözlenen yan etkilerin gastrointestinal sistemle ilişkili olduğu görülür. En sık yan etkilerden biri olan diyare %47-57 oranında izlenirken grad 3-4 düzeyindeki ciddi diyare oranı %2-13'tür. Benzer şekilde bulantı kusma oranı %37'ye kadar çıkabilmektedir. Ayrıca ciddi (grad 3-4) anemi \leq %3, trombositopeni %1-3, nötropeni \leq %3 civarındadır. Tromboz vakaları %8 civarında bildirilmiştir. Bunların dışında halsizlik, stomatit, mukozit, nöropati, kardiyovasküler toksiste ve anjina pektoris, cilt döküntüleri, palmar-plantar eritrodisestezi, kas güçsüzlük, hepatik, endokrin, oküler, santral ve periferik sinir sistemi toksisiteleri gibi oldukça geniş bir toksiste profiline sahiptir.

Dihidropirimidin dehidrojenaz enzimi floropirimidinlerin (5-Flourourasil, Kapestabin) metabolizmasında rol oynayan üç enzimden birinci sırada olan enzimdir ve hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur. Enzim aktivitesi geniş bir genetik polimorfizm göstermekte, bunun yanında komplet yada parsiyel eksikliğinde ilaç degradasyonu bozulmakta ve toksisiteler belirgin olarak artmaktadır. Komplet DPD eksikliği nadir bir antite olsa da kısmi eksikliklerde dahi hayatı tehdit edebilen mukozit, diyare, pansitopeni gibi yan etkiler gelişebilmektedir. Genetik defektin bulunduğu alele göre de enzim aktivitesinde ve toksisite düzeyinde farklılıklar görülebilir. Örneğin *DPYD*2A*, *DPYD*13*, *DPYD*9B* mutasyonlarına bağlı DPD enzim aktivitesinde belirgin azalma görülebilir. En az 128 farklı DPD gen mutasyonu tanımlanmış durumdadır.(10-13) Hastamızda da olası bir dihidropirimidin dehidrojenaz enzim defekti açısından genetik konsül-

KONUŞMA METİNLERİ

tasyon yapılmış ve sonuç beklenmektedir. Bu enzim defektinin saptanması ileri bir tarihte yaşanabilecek bir metastaz durumunda tekrar flororpirimidin temelli tedavi verilmesi konusunda yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:7.
2. Ryerson AB, Eheman CR, Altekruse SF, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer* 2016; 122:1312.
3. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15:67.
4. Moiel D, Thompson J. Early detection of colon cancer-the kaiser permanente northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? *Perm J* 2011; 15:30.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7.
6. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370:2020.
7. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345:939.
8. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004; 22:3395.
9. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27:872.
10. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther* 2006; 5:2895.
11. van Kuilenburg AB, De Abreu RA, van Gennip AH. Pharmacogenetic and clinical aspects of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:41.
12. Offer SM, Fossum CC, Wegner NJ, et al. Comparative functional analysis of DPYD variants of potential clinical relevance to dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *Cancer Res* 2014; 74:2545.
13. Schwab M, Zanger UM, Marx C, et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:2131.

PPI KULLANIMI VE GÜVENLİĞİ

MAHİR CENGİZ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Peptik ülser, gastroözefageal reflü hastalığı ve fonksiyonel dispepsi toplumda yaygın görülen hastalıklardır (1-3). Bunun yanı sıra toplumların yaşlanmasıyla birlikte koroner arter hastalığı, osteoartrit gibi hastalıklarda artış meydana gelmiştir. Bu hastalıklar nedeniyle asetilsalisilik asit ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ)'in yaygın kullanımı beraberinde gastrointestinal sorunları getirmiştir (4). Asetilsalisilik asit ve NSAİİ'lerin gastrointestinal yan etkilerini en iyi önleyen ilaçlar antisekretuar ilaçlar olup, H₂ reseptör antagonistleri (simetidin, ranitidin, nizatidin ve famotidin) ve proton pompa inhibitörlerinden (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazole ve pantoprazol) oluşmaktadır (5).

H₂ reseptör antagonistleri (H₂RA) spesifik H₂ reseptörlerini bloke ederek, PPI'ler ise parietal hücrelerdeki H⁺-K⁺ ATPaz pompasını geri dönüşümsüz ve uzun süreli bloke ederek asit sekresyonunu inhibe etmektedir (6). Yapılan çalışmalarda H₂RA'lara birkaç dozdan sonra başlayan birkaç hafta sonrasında ise pik yapan tolerans etkisi nedeniyle uzun süreli ve devamlı tedaviden kaçınılmalıdır (7). Oysaki PPI'ler de uzun süreli kullanımda tolerans etkisi gelişmemekte ve daha iyi bir iyileşme sağlamaktadır (8).

PPI'ler, pratisyen ve uzman hekimler tarafından en sık reçetelenen ilaçlardandır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 119 milyondan fazla PPI reçetelenmektedir ve yıllık maliyet 13,5 milyar dolar civarındadır (9-11). Bu durum uzun süreli PPI kullanımının güvenilirlik ve yan etki sorunlarını gündeme getirmiştir. PPI'lere bağlı minör yan etki oranı %1-3 iken klinik çalışmalarda yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranı %1-2 olarak saptanmıştır. PPI'ler arasında fark bulunmamıştır. Semptomatik yan etki riski düşük olup, omeprazol, lan-

soprazol ve pantoprazol ile yapılan çalışmalarda en sık yan etkiler benzer olarak ishal (%1-4), baş ağrısı (%2-6), bulantı (%1-2), konstipasyon (%1-3) ve döküntü (%1) şeklindedir (12).

PPI'ler ağırlıklı olarak CYP450 enzim sistemi ile metabolize olurlar. Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol ve esomeprazol metabolizmasında temel görev gören enzim CYP2C19 olmakla birlikte daha az oranda CYP3A4 enzimi de katkıda bulunur. Rabeprazol ise ağırlıklı olarak non-enzimatik yolla metabolize olmaktadır. CYP2C19 veya CYP3A4 enzim sistemi ile metabolize olan başka ilaçlar ile PPI'ler arasında ilaç etkileşimi olabilmektedir. Özellikle bu enzim sistemini kullanan diazepam, takrolimus, siklosporin ve teofilin PPI'ler ile birlikte kullanıldığında etkileşim olsa da, rutin doz ayarlamasına gerek yoktur. Warfarin gibi tedavi doz aralığı dar olan ilaçlarla PPI kullanımı bu ilaçların plazma seviyelerinin artmasına yol açabilir. PPI'ler digoksin kullanan hastalarda digoksin'in biyoyararlılığını %10 civarında artırmaktadır. PPI'ler aspirin, midazolam'ın absorpsiyonunu arttırırken, ketokonazol, sefpodoksin proksetil, itrakonazole gibi ilaçların absorpsiyonunu azaltmaktadır (13, 14). PPI'ler ile aynı enzim sistemini kullanan ilaçlar olabildiğince aynı anda kullanılmamalı, eğer kullanılacak ise iki ilaç arasında 4-6 saatlik bir ara olmalıdır.

Uzun süreli PPI kullanımlarında sık olmamakla beraber Clostridium difficile (CD) bağlı kolit, toplumdan kazanılmış pnömoni (TKP), akut intertisyel nefrit, vitamin B₁₂ ve demir eksikliği, hipomagnezemi, rabdomyoliz, trombositopeni, osteoporoz ve kalça kırığı riskinde artış, fundik gland polipleri sıklığında artış ve klopidogrel anti-platelet etkisinde azalma gibi ciddi sistemik yan etkilerin olabileceği gösterilmiştir (15, 16).

KONUŞMA METİNLERİ

Klopidogrel antiplatelet etkisini gösterebilmesi için sitokrom P450 enzimi tarafından aktif metabolitine metabolize edilmesi gerekmektedir. Dolayısıyla da PPI'ler ile beraber kullanılması durumunda, PPI'lerin CYP2C19'u yarışmalı inhibisyonu sonucunda klopidogrelin etkisini azaltabilir. Akut koroner sendrom nedeniyle thienopiridin (klopidogrel veya ticagrelor) kullanan 18.264 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada (PLATO) kardiyovasküler olaylar PPI kullananlarda (özellikle omeprazol ve lansoprazol) kullanmayanlara ve diğer PPI'lere (pantoprazol gibi) göre artığı gösterilmiştir. Ayrıca PPI kullanan grupta gastrointestinal olay riski artma eğilimindeydi (17). Çin'de yapılan bir çalışmada yeni stent uygulanıp klopidogrel kullanan hastalar PPI kullanıp/kullanmamasına göre 2 gruba ayrılmış, bir yıllık izlem sonunda PPI kullanan grupta majör kardiyak olay ve stent tombozu anlamlı olarak daha sık görülürken, miyokard infarktüsü, ölüm ve perkutan koroner girişimde (PKG) gruplar arasında fark görülmemiştir (18). Bu ve buna benzer çalışmalara karşın PKG uygulama sonrasında klopidogrel ile beraber PPI kullanımı klinik sonuçlarında risk artışı olmayan çalışmalarda vardır. Japonya'da yapılan 16 merkezin katıldığı 1270 PKG uygulanan ve antiagregan tedavi (Aspirin, klopidogrel veya tiklopidine) alan hastalar PPI kullanan (331 hasta) ve kullanmayan (939 hasta) olarak 2 gruba ayrılmış. On sekiz ay izlem sonunda 2 grup arasında kardiyovasküler ölüm, nonfatal miyokard enfarktüsü ve inme sonuçları arasında fark bulunmamıştır. Ancak PPI kullanan grupta gastrointestinal olay riski artma eğilimindeydi (19). Dolayısıyla da bu çalışmalar ışığında klopidogrel ve/veya aspirin kullanması gereken ve gastrointestinal kanama riski fazla olan yaşlı hastada PPI kullanılacaksa olumsuz etkileri en az yapan pantoprazol veya rabeprazol tercih edilmesi uygun olacaktır.

PPI'ler yaşlılarda çeşitli endikasyonlar ve semptomatik tedavi için yaygın kullanılmaktadır. Halbuki mide asidini (sindirim patojenlerine karşı defans mekanizması) azalttıkları ve lökosit fonksiyonları etkiledikleri için CD gibi patojenlerin artışına sebep olmaktadır. FDA'ya göre 28 çalışmanın 23'ü göstermiştir ki, PPI kullanımı CD enfeksiyonu veya hastalığı riskini 1,4-2,7 kez artırmaktadır (20). ABD'de yapılan bir çalışmada, 48 saat üzeri yoğun bakımda yatan H₂RA veya PPI kullanan 35312 hasta incelenmiş; anlamlı olarak PPI kullanan grupta CD enfeksiyonu daha sık görülmüştür (21). Tayvan'da yapılan bir çalışmada CD kolonizasyonu olan yatan hastalarda

gelişen CD'ye bağlı diyaresi olan hastaların risk faktörleri incelendiğinde PPI kullanımı riski 10 kat arttırdığı anlaşılmıştır (22). Dolayısıyla da CD enfeksiyonu için diğer risk faktörlerine de sahip yaşlılarda uzun süreli PPI kullanımı için daha tedbirli olmak gerekmektedir.

PPI'ler Hp haricindeki mikroorganizmaların çoğalmasına neden olurlar. Bu da özellikle yaşlı hasta gibi aspirasyonu riskli hastalarda, mikroaspirasyonlar sonucunda akciğerlerde kolonizasyona sebep olabilir. PPI'lerin TKP riskinde artış ile ilgili olarak Danimarka'da yapılan çalışmada, TKP nedeniyle hastaneye başvuran 7000 hasta sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve halen PPI kullanmakta olmanın TKP riskini 1,5 kat artırdığı saptanmıştır (23). Yine başka bir çalışmada ise PPI kullanımının H₂RA kullanımına göre TKP riskini artırdığını göstermiştir (24). Avustralya'da yapılan bir kohort çalışmada, yaklaşık 105000 kişinin verileri geriye dönük incelenmiş, PPI kullanımı sonrası gelişen TKP riskinin en fazla son bir haftada olduğu, 30 gün önce kullananlarda bile bu riskin kullanmayanlara oranla daha yüksek olduğu görülmüştür (25). Ancak bu çalışmalara karşı olarak Esomeprazol ile yapılan 28000 hastanın katıldığı 31 randomize çalışmadan oluşan meta-analizde solunum yolu enfeksiyonu ile PPI ilişkisi saptanmamıştır (26). Bu konuda tam bir görüş olmamakla beraber PPI uzun kullanımın TKP riskini artırabileceği akılda tutulmalıdır.

Özellikle yaşlılarda vitamin B₁₂ eksikliği sık görülmekte ve genellikle mide de atrofik gastrit, hipo/aklorhidri ya da Hp varlığı ile ilişkili bulunmuştur. B₁₂ absorpsiyonunun erken fazında gastrik aside ihtiyaç olduğundan PPI kullanan hastada B₁₂ eksikliği olabilir. Yapılan bir çalışmada 12 aydan uzun süre ya da kısa süreli H₂RA ya da PPI kullanımının B₁₂ eksikliğini yaklaşık 4,5 kat artırdığını göstermiştir. B₁₂ düzeylerine etki açısından sürenin etkisi görülmemiştir (27). Başka bir çalışma da ise 60 yaş üzeri 659 hasta ortalama 18 ay süre ile H₂RA kullanımını sonrasında B₁₂ eksikliği görülmemiş iken, PPI kullanımı ile B₁₂ seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (28). Buna karşın omeprazol ile yapılan bir çalışmada ise 3-7 yıl süreyle düzenli PPI alınmasına rağmen B₁₂ düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmamıştır (29). Bu bilgiler ışığında PPI alan hastaya rutin B₁₂ taraması önerilmez. Ancak yaşlı, malnütrisyonu olan hastalarda göz ardı edilmemesi faydalı olacaktır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda asid baskılayıcı ilaç kullanımı kalsiyum absorpsiyonunu bozarak kırık

KONUŞMA METİNLERİ

riskini artırmaktadır. PPI ve/veya H₂RA kullanan (ortalama süre sırasıyla 1,8 yıl ve 3,6 yıl) 65 yaş üstü, 5755 erkek ve 5339 kadın üzerinde yapılan osteoporoz ve kırık riski değerlendirilmesinde kadınlar arasında DEXA farklılığı görülmezken, PPI kullanan kadınlarda omurga dışı kırık (kalça, bilek) riski artmaktadır. Ayrıca PPI kullanan ve kalsiyum replasmanı almayan erkeklerde de omurga dışı kırık riski artmaktadır. Erkek veya kadında; H₂RA kullanımı ile omurga dışı kırık arasında ilişkili bulunmamıştır (30). Yine başka bir çalışma da 15792 osteoporoz ilişkili kırık hastası sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış, PPI kullanımı >7 yıldan sonra özellikle osteoporoz ilişkili kırık riskini artırırken, >5 yıl üzerinde kullanımı ise kalça kırığı riskini artırmaktadır (31). İtalya'da yapılan bir çalışmada PPI kullananlarda trabeküler kemik yoğunluğunda anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (32). Güney Kore'de yapılan bir çalışmada ise PPI kullanımı ile kalça kırığı riskinde 1,5 kat artış görülürken, bu artışın bifosfonat kullananlarda daha fazla olduğu (1,7 kat), PPI kullanım süresi ile kalça kırığı riskinde (bifosfonat kullanan hastalar hariç) ilişki olmadığı, PPI'lar arasında kalça kırığı riskinin en azesomeprazole olduğu görülmüştür (33). Osteoporoz ve kalça kırığının yaşlı hastalarda yol açtığı morbidite ve mortalite göz önüne alındığında PPI'lerin uzun kullanımında dikkatli olunmalı, gerekli klinik durumlar iyi belirlenmeli, özellikle bifosfonat kullanan hastalarda kalça kırığı riskini daha fazla arttırabileceği unutulmamalıdır.

PPI kullanımı ile ilgili metabolik yan etkiler az ve hafif seyirlidir. Bunlar arasında en ağır seyredenlerden biri ise akut interstisyel nefrit (AİN) olup yaşlılarda daha sıktır. 64 vakalık bir derlemede, PPI kullanımına bağlı olarak AİN gelişimi nadir görülen, idiosinkratik ve öngörülmesi zor bir reaksiyon olduğu ve aralarındaki ilişkinin düşük ihtimal olduğu düşünülmektedir (34).

Uzun süreli PPI kullanımı sonucunda parietal hücre hiperplazisi ve protrüzyon yoluyla fundik gland polipleri geliştirdiği (%1-36) düşünülmektedir. Özellikle uzun süreli PPI kullanımı sonrası Hp negatif ve ailesel adenomatöz polipozis olmayan bireylerde bu polip sıklığında artış bulunmuştur. Bunlar benign olup takip ve ekizyon önerilmemektedir. Uzun süreli PPI kullanımı ile mide asiditesinin azalması, sonrasında artan gastrin ve onun trofik etkileri ve beraber atrofik gastrit gelişimi ile artan kanser riskini gösteren kohort çalışması yoktur. Kanser riski artış mekanizması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

NSAİ ilaçlar etkili ve kronik ağrı durumlarında yaygın kullanılmaktadır. Uzun süreli kullanımı gerekli olan durumlarda yaşamı etkileyen GIS yan etkilere (dispepsi, ülser, kanama) sebep olabilmektedir. Uzun dönem NSAİ kullanması gereken hastalarda daha önceden belirlenmiş GIS semptomları ve peptik ülser öyküsü mevcutsa PPI'lerin kullanılması güvenli ve tolere edilebilirdir (35).

Kaynaklar

1. Bektaş M, Çetinkaya H, Çalışkan D, Öztaş E, Akdur R, Özden. Park Sağlık Ocağı bölgesinde 15 yaş üstü nüfusta dispepsi prevalansı. Akademik Gastroenteroloji 2007;6(3) 120-126.
2. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Oct;8(10):830-7, 837.
3. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, Pozzato P, Forman D, Bazzoli F. Dyspeptic symptoms and endoscopic findings in the community: the Loiano-Monghidoro study. Am J Gastroenterol. 2010 Mar;105(3):565-71.
4. Özden A. Dispepsi. Güncel Gastroenteroloji. 2012;16(4) 272-282.
5. Talley NJ, Vakil N, Delaney B, Marshall B, Bytzer P, Engstrand L, de Boer W, Jones R, Malfertheiner P, Agréus L. Management issues in dyspepsia: current consensus and controversies. Scand J Gastroenterol. 2004 Oct;39(10):913-8.
6. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF. H.pylori eradication in functional dyspepsia. Heroes trial. Arch Intern Med. 2011;171;1929-36.
7. Cavallaro LG, Egan B, O'Morain C, Di Mario F. Treatment of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2006; 11 (Suppl 1): 36-9.
8. Antos D, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Hänel C, Haferland C, Buchner M, et al. 7-day triple therapy of Helicobacter pylori infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-doseesomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity. Helicobacter 2006; 11: 39-45.
9. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults running title: acid-suppressive drugs: bone loss & fracture risk. Calcif Tissue Int 2008; 83 (4): 251-59.
10. Pilotto A, Franceschi M, Paris F. Recent advances

KONUŞMA METİNLERİ

- in the treatment of GERD in the elderly: focus on proton pump inhibitors. *Int J Clin Pract* 2005; 59 (10): 1204-9.
11. Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 355-70.
 12. Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, Howden CW. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:93-114.
 13. Özden A. Proton Pompa İnhibitörleri ve Kullanım Güvenirliği. *Güncel Gastroenteroloji*. 2013;17(3) 179-201.
 14. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors: An Update. *Drug Saf*. 2014 Feb 19.
 15. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Jun;27(3):443-54.
 16. Wilhelm SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013 Jul;6(4):443-51.
 17. Goodmann SG, Clare R, Pieper KS, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor. Insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 2012; 125: 978-86.
 18. Zou JJ, Chen SL, Tan J, Lin L, Zhao YY, Xu HM, Lin S, Zhang J, Fan HW, Xie HG. Increased Risk for Developing Major Adverse Cardiovascular Events in Stented Chinese Patients Treated with Dual Antiplatelet Therapy after Concomitant Use of the Proton Pump Inhibitor. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e84985.
 19. Chitose T, Hokimoto S, Oshima S, et al. Clinical outcomes following coronary stenting in Japanese patient treated with and without proton pump inhibitor. *Circ J* 2012; 76: 71-78.
 20. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10 (4): 264-71.
 21. Maclaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 Receptor Antagonists vs Proton Pump Inhibitors on Gastrointestinal Tract Hemorrhage and Infectious Complications in the Intensive Care Unit. *JAMA Intern Med*. 2014 Feb 17.
 22. Lin HJ, Hung YP, Liu HC, Lee JC, Lee CI, Wu YH, Tsai PJ, Ko WC. Risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea among hospitalized adults with fecal toxigenic C. Difficile colonization. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013 Sep 21.
 23. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case control study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 950-55.
 24. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 391-98.
 25. Ramsay EN, Pratt NL, Ryan P, Roughead EE. Proton pump inhibitors and the risk of pneumonia: a comparison of cohort and self-controlled case series designs. *BMC Med Res Methodol*. 2013 Jun 24;13(1):82.
 26. Estborn L, Joelson S. Occurrence of community-acquired respiratory tract infection in patients receiving esomeprazole: retrospective analysis of adverse events 31 clinical trials. *Drug Saf* 2008 ; 31: 627-36.
 27. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H₂ blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57 (4): 422-28.
 28. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *Jam Med Dir Assoc*. 2008; 9 (3): 162-67.
 29. Schenk BE, Festen HP, Kuipers EJ, et al. Effect of short and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 541-45.
 30. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults running title: acid-suppressive drugs: bone loss & fracture risk. *Calcif Tissue Int* 2008; 83 (4): 251-59.
 31. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis related fractures. *CMAJ* 2008; 179 (4): 319-26.
 32. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, De Vita F, Bondi G, Corsonello A, Cattabiani C, Lattanzio F, Ruggiero C, Nouvenne A, Meschi T, Bandinelli S, Ferrucci L. Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. *Bone*. 2013 Dec;57(2):437-42.
 33. Lee J, Youn K, Choi NK, Lee JH, Kang D, Song HJ,

KONUŞMA METİNLERİ

Park BJ. A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol.* 2013 Sep;48(9):1016-22.

34. Sierra F, Suarez M, Rey M, et al. Systematic review: Proton pump inhibitör-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 545-53.

35. Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, et al. Safety and efficacy of long-term esomeprazole 20 mg in japanese patients with a history of peptic ulcer receiving daily non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMC Gastroenterology* 2013;13: 54-62.



SÖZEL BİLDİRİLER



S 01

DESKETOPROFEN TROMETAMOLLE ORTAYA ÇIKAN DİSTONİNİN TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİPERİDENE BAĞLI GELİŞEN DELİRYUM OLGUSU

SÜLEYMAN SERDAR TAŞÇI¹, SELVİ KAYIPMAZ²,
AFŞİN EMRE KAYIPMAZ¹, CEMİL KAVALCI¹

1. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI, ANKARA, TÜRKİYE
2. BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ANKARA, TÜRKİYE

Giriş

Distoni, istemsiz, aralıksız veya fasıllı kas kontraksiyonlarının ortaya çıktığı hareket bozukluklarına verilen genel bir addir. (1) Primer olabileceği gibi tetikleyici ilaçların kullanımına bağlı olarak da gözlenebileceği bildirilmiştir. (2) Literatürde deksketoprofene bağlı yine tarafımızca bildirilen 24 yaşında bir akut distoni olgusu bulunmaktadır. (3) Benzer şekilde biperidene bağlı bildirilmiş distoni olguları da mevcuttur. (4, 5) Bu bildiride ise deksketoprofen trometamol uygulanması sonrasında gözlenen distoninin tedavisinde kullanılan biperidene bağlı gelişen deliryum olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu

68 yaşında kadın hasta acil servisimize karna yansıyan sol yan ağrısı ve idrarda koyulaşma yakınmalarıyla başvurdu. Özgeçmişinde yaklaşık 15 yıl önce epilepsi nedeniyle 3 yıl süreli antiepileptik kullanımı, demans ve hipotiroidi mevcuttu. Ayrıca hastaya kolesistektomi, total tirodektomi uygulanmıştı. İlaç olarak yalnızca levotiroksin kullanıyordu. Fizik muayenesinde sol kostovertebral açı hassasiyeti ve suprapubik bölgede hassasiyeti mevcuttu. Hastanın laboratuvar sonuçlarını Tablo 1’de özetledik.

Tablo 1. Hastaya ait laboratuvar sonuçları

Uygulanan test (birim)	Sonuç	Normal değerler
Glukoz (Açlık) (mg/dL)	109	80-115
BUN (mg/dL)	19,2	6-20
Kreatinin (mg/dL)	0,87	0,50-1,20
Sodyum (mmol/L)	139	135-146
Potasyum (mmol/L)	4,4	3,5-5,2
Kalsiyum (mg/dL)	9,1	8,4-10,2
Magnezyum (mg/dL)	1,95	1,6-2,6
Hemoglobin (g/dL)	13,8	12-16
Lökosit (bin/ μ L)	8,17	4,5-11
Trombosit (bin/ μ L)	144	150-400
Tam idrar tetkiki		
Berraklık	Bulanık	
Nitrit	Negatif	Negatif

Eritrosit (Her Sahada)	991	0-8
Lökosit (İdrar) (Her Sahada)	6	0-5

Hastanın elektrokardiyogramı 78/dakika hızında normal sinüs ritmiydi. Akciğer grafisinde patolojik bulgu yoktu. Direkt üriner sistem grafisinde gaz görünümü mevcuttu. Tüm abdomen tomografisinde proksimal üreterde 3 milimetrelik taş saptadık. Hastaya analjezik olarak deksketoprofen trometamol (Deksaljin 50 mg/2 ml) intravenöz uyguladık. Uygulamadan hemen sonra sağ elde parmaklarda kasılma şeklinde distonik reaksiyon gelişti. Bunun üzerine hastaya biperiden ampul (Akineton 5 mg/ml) intravenöz uyguladık. Bunun üzerine distonik reaksiyon düzeldi. Bununla birlikte biperiden uygulaması sonrasında hastada anlamsız konuşma ve işitsel-görsel halüsinasyonlar ortaya çıktı. Hastanın bu yakınmalarının ilaca bağlı olduğunu düşündük ve hastayı ilacın yarılanma süresi boyunca (21 saat) gözlemeye karar verdik. Hastanın yakınmaları 9 saat sonra herhangi bir tedavi uygulanmaksızın normale döndü.

Sonuç

Deksketoprofen trometamolün distoniye yol açabileceği, bunun tedavisinde kullanılan biperidene bağlı da deliryum gözlenebileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Lohmann E, Gasser T, Grundmann K. Needs and Requirements of Modern Biobanks on the Example of Dystonia Syndromes. *Front Neurol.* 2017;8:9.
2. Moosavi SM, Ahmadi M, Monajemi MB. Acute dystonia due to citalopram treatment: a case series. *Glob J Health Sci.* 2014;6(6):295-9.
3. Kayipmaz AE, Giray TA, Tasci SS, Tasci SS, Kavalci C, Kocalar UG. Acute dystonic reaction due to dexketoprofen trometamol. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(11):1231-2.
4. Shinohara Y. Delirium caused by intramuscular administration of biperiden. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22(2):E15.
5. Wang LJ, Sun CL, Huang YL. Biperiden-induced delirium in an adolescent patient. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011;21(5):499-500.

S 02

DİZ OSTEOARTRİTİNDE HYALURONİK ASİD ENJEKSİYONUNUN AĞRI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

TUNCAY YILDIRIM¹, GÜLNUR TAŞÇI BOZBAŞ²

1. BUCAK DEVLET HASTANESİ FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ, BURDUR
2. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON AD, AYDIN

Giriş: Osteoartrit, eklemden sinovyal membran, kıkırdak ve kemikte biyokimyasal ve morfolojik değişikliklere yol açan dejeneratif eklem hastalığıdır. Diz ise en sık etkilenen eklemdir. Diz osteoartritinde kişilerin yaşam kalitesini etkileyen en yaygın semptom ağrıdır. Tedavi hedefleri arasında ağrının giderilmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmada da diz osteoartritli hastalarda intraartiküler hyaluronik asidin ağrı üzerine olan etkisi araştırıldı.

Materyal metod: Çalışmaya Amerika Romatoloji Komitesi (ACR) kriterlerine göre diz osteoartriti tanısı konan ve intraartiküler hyaluronik asid uygulamasının kabul eden 421 (342 kadın, 79 erkek) hasta alındı. Hastaların anteroposterior diz grafileri çekilerek Kellgren-Lawrence kriterlerine sınıflandırıldı. Hastalara 50 mg intraartiküler hyaluronik asid enjeksiyonu uygulandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ayda ağrı düzeyleri vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi ve kaydedildi.

Sonuç: Hastaların yaş ortalaması 64.8 ± 10.1 idi. 77 hasta grade 2, 239 hasta grade 3 ve 105 hasta grade 4 diz osteoartritliydi. Tedavi öncesi VAS skoru ortalaması 8.6 ± 1.5 ve tedavi sonrası VAS skoru 2.7 ± 2.5 olarak bulundu ($p < 0.001$). VAS'da ortaya çıkan değişiklik grade 2 hastalarda 6.0 ± 2.7 , grade 3 hastalarda 5.9 ± 2.7 ve grade 4 hastalarda 5.5 ± 2.9 olarak bulundu ve değişiklik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Tartışma: Diz osteoartritinde ağrının giderilmesinde intraartiküler hyaluronik asid oldukça etkin bir tedavi yöntemidir. Hastalığın evresi dikkate alınmaksızın hastalara uygulanabilir. Ancak hyaluronik asid tedavisinin etkinliğinin daha çok parametre üzerine olan etkisinin incelendiği ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

S 03

AMİLOİDOZ İLE KOMPLİKE AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA İNTERLÖKİN-1 İNHİBİTÖRLERİNİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİĞİ

ÖZKAN VARAN, HAMİT KÜÇÜK, HAKAN BABAOĞLU, SERDAR CAN GÜVEN, MEHMET AKİF ÖZTÜRK, ŞEMİNUR HAZNEDAROĞLU, BERNA GÖKER, ABDURRAHMAN TUFAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ROMATOLOJİ BİLİM DALI, ANKARA, TÜRKİYE

Giriş: IL-1 inhibitörleri, kolşisin dirençli FMF hastalarında atakları önleme konusunda etkinliklerini göstermiştir, ancak AA amiloidozu önleme veya azaltma konusundaki etkinlikleri açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu çalışmada FMF ile ilişkili AA amiloidozu olan hastaların klinik özellikleri ve IL-1 antagonist tedavilerine yanıtları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: AA amiloidozu olan ve merkezimizde IL-1 inhibitörleri ile tedavi edilen FMF hastalarının kayıtları retrospektif olarak incelendi. C-reaktif protein (CRP) eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), serum kreatinin ve 24 saatlik idrar protein atılım değerleri kaydedildi. Hemodiyalize giren hastaların böbrek fonksiyon testleri ve proteinüri miktarı değerlendirme tutuldu ve bu hastaların tedavi yanıtları semptomlar, CRP ve ESR değerleri ile değerlendirildi.

Bulgular: FMF ilişkili AA tipi amiloidoz olan ve IL-1 inhibitör tedavisi alan on beş hasta vardı. Tüm hastalarda maksimal tolere edilen dozda IL-1 inhibitörleri ile birlikte arka planda kolşisin tedavisine devam edildi. IL-1 inhibitör tedavisi olarak bir hasta canakinumab ve 14 hasta anakinra aldı. Gastrointestinal sisem amiloidozu olan bir hastada görülen ciddi diyare, tedaviden 6 ay sonra tamamen düzeldi. CRP ve ESR ile ölçülen inflamasyon belirteçleri, tüm hastalarda anlamlı şekilde azaldığı saptandı (Tablo 1). Proteinüri miktarı, IL-1 inhibitör tedavisinin ardından önemli ölçüde azaldığı saptandı ($p = 0.016$). Albumin miktarında belirgin bir artış tespit edildi ($p = 0.009$). Hem anakinra hem de canakinumab iyi tolere edildi ve bir hastada enjeksiyon bölgesi reaksiyonu nedeniyle anakinranın kesilmesi gerekti.

Sonuç: FMF ile ilişkili AA amiloidoz olan hastalarda IL-1 inhibitör tedavisine klinik ve laboratuvar yanıtlarını değerlendirdik. IL-1 inhibitörü tedavisinden sonra CRP, ESR ve proteinüride belirgin düşüşler saptadık. Bu ça-

SÖZEL BİLDİRİLER

lışma, AA amiloidoz ile komplike olan FMF hastalarında IL-1 inhibitörlerinin atak ve inflamatuvar aktivitenin kontrolünde etkili olduğunu doğrulamıştır. Kısa dönem takipte renal fonksiyon rezervini koruduğu ve proteinüri miktarını azalttığı saptanmıştır. Bu belirli hasta grubunda uzun süreli etkinliklerini değerlendirmek için uzun süreli prospektif klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Table 1. Baseline and last visit laboratory findings of the patients under IL-1 inhibitor treatment

	Baseline	Last visit	P value
CRP, mg/L (N:15)	24.8 [2.11-91.8]	3.34 [1.32-16.9]	0.004
ESR, mm/h (N:15)	51 [9-118]	13 [7-81]	0.007
Serum albümin, g/dL (N:15)	4 [1.7-4.9]	4.45 [3.2-5.1]	0.009
Serum creatinine, mg/L (N:15)	1.15 [0.46-6.82]	1.11 [0.4-11.82]	0.88
Urinary protein excretion, mg/day (N:11)	2412 [871-21871]	1500 [93-4825]	0.016

N: number of patients. All values are presented median (minimum-maximum). CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate

S 04 ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ PSİKOZ?

CAFER BALCI, FATİH SÜMER, RANA TUNA DOĞRUL, GÖZDE ŞENGÜL AYÇİÇEK, CEMİLE ÖZSÜREKÇİ, HATİCE ÇALIŞKAN, BURCU BALAM YAVUZ, MELTEM HALİL, MUSTAFA CANKURTARAN

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI GERİATRİ BİLİM DALI

Klinik Hikaye: Bilinen bir dahili hastalığı olmayan 79 yaşında erkek hastanın başvurdan bir hafta- on gün önce başlayan, yakınlarının ifadesine göre ani başlangıç gösteren sanrılar olmaya başlamış. İlk olarak yanında yaşamayan çocuğu hakkında anlamsız soruları ve endişeleri olmuş. O çocuğunun kaçırıldığını, ondan izinsiz başka yere götürüldüğüne dair söylemleri olan hasta evde sürekli olarak huzursuz ve korkulu bir şekilde dolaşmaya başlamış. Bu tarz hareketleri çoğunlukla geceleri artma eğiliminde imiş. Jandarmanın kendisini gelip alacağını, evdeki ışıkların sönmeye gerektiğini yoksa evlerine saldırı düzenleneceği tarzında korkuları

mevcutmuş. Bir gece evdeki tuvaletin camını kıran hasta neden olarak ise camı kırmazsa komşularının öleceğini belirtmiş. Bu şikayetleri başlamadan önce sağ ayak 2. falanks distalindeki lezyonu için aile hekimi tarafından kensidine amoksisilin-klavulanik asit başlanmış. Dış merkezde bu şikayetlerle değerlendirilen hastaya olanzapin, risperidon, ketiapin, rivastigmin ve memantin başlanmış. Şikayetlerinde bir miktar azalma olmakla birlikte şikayetlerinin devam etmesi üzerine bölümümüze başvuran hasta hospitalize edildi.

Hastanın hikayesi derinleştirildiğinde 2 yıl önce uykusuzluk ve iştahda azalma nedeniyle mirtazapin başlanan hasta son bir aya kadar ilacını düzenli kullanıyormuş. 5 ay önce farkedilen isteksizlik, daha önceden yapmakta olduğu işleri artık yapmak istememesi nedeniyle mirtazapin tedavisine ek olarak sertralin başlanmış.

Hastanın klinik olarak değerlendirildiğinde yeni başlayan sanrılarının olması ve dalgalı bir seyir göstermesi nedeniyle ayırıcı tanıda deliryum düşünülerek olası enfeksiyon odakları tarandı ancak herhangi bir odak tespit edilemedi. İntrakranial patolojileri ekarte etmek amaçlı çekilen kranial mrg sinde serebral ve serebellar hacim kaybı tespit edildi. Pet btsinde anlamlı bir patoloji tespit edilmedi.

Hastanın mevcut kliniğinin sağ ayak 2. falankstaki lezyonuna yönelik başlanan antibiyotik sonrası başlaması, yapılan görüntüleme yöntemlerinde herhangi bir patolojinin tespit edilmemesi, hastanın tablosunun antibiyoterapi kullanımının kesilmesi sonrası zaman içerisinde toparlaması nedeniyle ilaç ilişkili psikoz tablosu olarak yorumlandı.

S 05

GEÇİCİ GLOBAL AMNEZİ İLE PREZENTE OLAN TALAMOMEZENSEFALON ENFARKTI VE TEDAVİSİ

BURCU DOĞAN

PROF. DR. MAZHAR OSMAN BAKIRKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI HASTANESİ, 3. NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Giriş: Geçici Global Amnezi (GGA) acid service başvuruların sık sebeplerinden biridir. Olmasına rağmen latter yet etiology çoğunlukla resin oral aydınlatılmamakta ve benign bir hadise oral görülmektedir. Ancak, doğru tedavinin başlanması ve hayati risk arzeden patolojilerin düzeltilmesi önem arz etmektedir. Özellikle bilateral posterior sirkülasyon tıkanıklığına bağlı gelişen talamomezensefalon enfarktlarında saf amnezi kliniğinin nadir sebeplerinden birisidir.

Metod: 65 yaşında kadın hasta 10 gün önce, eşlikçi focal bulgu olmadan saf GGA kliniği ile acid servise başvurmuştur. Önceden antidepressan ilaç kullanım öyküsü olan hastanın şikayeti psikiyatrik olarak değerlendirilmiştir. Hastanın poliklinik kontrolünde çekilen MRI'ında sol thalamik ve paramedian mezensefalopontin bölgelerinde iskemik infarkt saptandı.

Sonuç: Hastanın yapılan tetkiklerinde sol vertebral arter ileri stenozuna bağlı sol talamomezensefalik skim inme saptandı. Ancak kranial MRI Anjiyografide sağ PCA-P1 segmentinde de iler stenoz saptanan hastada, mevcut saf GGA kliniğinin posterior sirkülasyonda bilateral stenoz gelişmesi, ancak sağ taraflı hipoperfüzyonun infarkt oluşturacak kadar uzun sürmüyüp, kan akımının yeniden sağlanmış olmasına bağlı olabileceğine bağladık.

GGA acil servislere rastladığımız ancak nadir görülen bir sendromdur. Klinisyenler tarafından genellikle psikiyatrik olabileceği düşünülen ve çoğunlukla göz ardı edilen bir patolojidir. Diğer fokal ve vizüel bulgular olmadan rastlanabilen, posterior sirkülasyonun özellikle bilateral infarktlarında görülmektedir.

Tanı konularak iskemik inme tedavisi uygulanması, hastanın hayati riskini azaltması bakımından önemlidir.

Sonuç: Bu vakayı GGA tanısının ve etiolojisinin göz ardı edilebileceği ve dikkatli olunmasının hastaların mortalite ve morbiditesini azaltması açısından önemli olduğu için sunmak istedik.

S 06

DİFFERANSİYE TİROİD KANSERLİ ÇOCUK HASTALARDA RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

MÜGE TAMAM, ERCAN UYANIK, NURCAN EDİS, MEHMET MÜLAZIMOĞLU

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ NÜKLEER TIP BÖLÜMÜ, İSTANBUL, TÜRKİYE

Amaç: Differansiye tiroid kanseri(DTK) çocukluk çağında nadir görülür. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 0,5-3,6'sını oluşturur. Ancak hala çocuklarda en sık görülen endokrin malignitedir. Bu çalışmanın amacı differansiye tiroid kanseri olan çocukların radyoaktif iyot tedavisi (RAIT) sonuçlarını yaşlarına ve histopatoloji sonuçlarına göre değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Differansiye tiroid kanseri tanısı alan 43 hasta çalışmaya dahil edildi. 34 kadın ve 9 erkek olup, hastaların yaşları 3-17 yıl arasında değişiyordu. Tanı anında 4 hastada (% 9.3) ≤10 yaş, 39 hastada (% 90.7) >10 yaş idi. Hastalarımızda daha önce baş ve boyun radyasyona maruziyet yoktu. Tüm hastalara total tiroidektomi yapıldı. 41 hastada(% 95.3) papiller tiroid karsinomu, 2 hastada(% 4.7) folliküler tiroid kanseri teşhis edildi. Radyoaktif iyot tedavisi öncesi tüm hastalara tiroid uyarıcı hormon (TSH), Serbest T4 (fT4), Serbest T3 (fT3), tiroglobulin (Tg) ve antiTg serum konsantrasyonu ölçüldü, boyun ultrasonografisi(USG) ve tiroid sintigrafisi(TS) yapıldı. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası tiroid cerrahisinden 4-6 hafta sonra, Avrupa ve Amerika Tiroid Kanseri Çalışma kılavuzlarına(ATA 2015, EANM) göre uygulandı. Hastaya RAIT verildikten 7-10 gün sonra Tüm vücut sintigrafisi uygulandı. Takiplerinde ise Tg, TSH, antiTg düzeylerini ölçüldü ve boyun USG, TS ve gerektiğinde PET/BT, MR yapıldı. Takip süreleri minimum 24 ay, maksimum-18 yıl idi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri;17 yaşından büyük olan hastalar, medüller tiroid kanseri veya anaplastik karsinom varlığı olan hastalar idi.

Bulgular: İlk cerrahi sonrası primer tümör çapı minimum 0.1 cm, maximum 5cm (ortalama çap 2.13±1.32 cm) idi. Tanı sırasında 24(%55.8) hastada lenfatik invazyon, 23'ünde(%53.5) multisentrisite,15'inde kapsül invazyonu ve 21'inde(%48.8) yumuşak doku ve vasküler invazyon vardı. Ameliyattan sonra uygulanan RAIT'nin

SÖZEL BİLDİRİLER

aktivitesi 30 ila 200 mCi arasındaydı.43 hastanın 31'inde(% 72.1) tek doz İyot-131, 12'sinde(% 27.9) tekrar veya uzak metastazlar için iki veya daha fazla dozda RAIT (2-4) uygulandı. Radyoaktif iyod tedavisi 7 hastada bir kez, 1 hastada 2 kez, 1 hastada 3 kez, 3 hastada 4 kez tekrarlandı. Toplam kümülatif aktiviteler 189.25 ± 177.02 mCi idi. İlk RAIT sonrası 4 hastada (% 9.3) akciğer metastazı, 2 hastada kemik metastazı (femur ve sternum), 6 hastada servikal lenfadenopati, 1 hastada mediastinal lenfadenopati tespit edildi. Takipler sonucunda, 37'sinin(%86) remisyon, 3'ünün(%7) dirençli ve 3'ünün(%7) kısmi remisyon olduğu görülmüştür.

Sonuç: İlk tanıdaki bulgular, a) çocukluk çağında lenf metastazı oranının yüksek, b) bölgesel metastaz ve kalıntı kanserinde radyoaktif iyot tedavisinin etkili olduğunu, ancak genç hastaların sık lenf nodu ve uzak metastazlarla daha agresif bir klinik tabloya sahip olduğunu ortaya koymuştur. Başarılı bir cerrahi ve etkili bir RAIT, çocukluk DTK'lerinin iyi sonuçlarında çok önemli bir role sahiptir.

S 07 RASTLANTISAL OLARAK SAPTANAN UZUN SÜRELİ PPI KULLANIMNA SEKONDER GASTRİK NÖROENDOKRİN HİPERPLAZİ VAKASI

F. ÖZGE KAYHAN KOÇAK, SEVNAZ ŞAHİN,
FULDEN SARAÇ, S. FEHMI AKÇİÇEK

EGE ÜNİVERSİTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, GERİATRİ
BÖLÜMÜ, BORNOVA/İZMİR/TÜRKİYE

AMAÇ: Yaşla NSAİİ (Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar) , antitrombotik ilaçların kullanımının artması ve epigastrik şikayetlerin daha yaygın görülmesi nedeniyle PPI (proton pompa inhibitörleri) kullanım sıklığı yüksektir. Genelde başlanan PPI tedavisine yarar/zarar oranı dikkate alınmadan uzun dönem devam edilmektedir. Kronik PPI kullanımının nadir ama ciddi yan etkilerinden biri de; kronik asit süpresyonuna bağlı olarak gastrin seviyelerinin yükselmesi ve bunun bir sonucu olarak nöroendokrin hiperplazidir. Literatürde nöroendokrin hiperplazisinin takipte NET(nöroendokrin tümör) ile sonuçlandığı gözlenmektedir. Bu vakada 12 yıldır PPI kullanan ve farklı bir nedenle yapılan endoskopide rastlantısal olarak nöroendokrin hiperplazi sap-

tanan bir hasta sunulmuştur. Vakayı sunmaktaki amacımız, PPI dahil masum gözükten tüm ilaçların kronik kullanımda beklenmeyen yan etkileri olabileceğine dikkat çekmektir.

OLGU: 75 yaşında kadın hasta kliniğimize 2 haftadır halsizlik ve yürüyememe şikayetiyle yatırıldı. Hasta; romatoid artrit nedeniyle leflunomid 20mg, atriyal fibrilasyon ve koroner arter hastalığı nedeniyle amiodaron 100mg, rivaroxaban 15mg, verapamil 2x120mg, kandesartan/hidroklorotiazid 16/12.5mg, furosemid 40mg, spironolakton 25mg, pantoprazol 40mg, hipotiroidi için l-tiroksin 100mcg kullanmaktaydı. Sistemik sorgusunda bulantı şikayeti dışında aktif şikayeti yoktu. Fizik muayenesinde aortta sistolik üfürüm dışında patoloji saptanmadı. Halsizlik nedeniyle bakılan laboratuvar tetkiklerinde hb:5.5 g/dl, MCV:78.4 fL hct:%16.7, sodyum:127 mEq/L, TSH:24 dışında patoloji saptanmadı. L-tiroksin dozu arttırıldı, hiponatremi nedeniyle diüretik tedavi dozu düzenlendi. Anemisi olan hastanın gönderilen LDH, vitamin b12, folat, ferritin düzeyleri normal, transferrin saturasyonu (%7)düşük saptandı. Anemi etyolojisi için çekilen batın ultrasonografi de kortikal ekosu hafif artmış böbrek ve parankim eko yapısı kaba granüler karaciğer olarak raporlandı. Gastroenteroloji bölümü ile konsulte edilen hastada kolonoskopi normaldi, endoskopi de; fundusta 2-3mm soluk renkli polipoid lezyon, atrofik korpus gastriti görüldü. Endoskopik biyopsi sonucu; H. pylori (-),kronik atrofik gastrit, nöroendokrin hiperplazi, olarak raporlandı. NET tip 1 kabul edilen hasta da polip boyutu 1cmden küçük sayısının 3den az olduğu için polipektomi yeterli kabul edildi ve NET açısından takibe alındı.

TARTIŞMA: Polifarmasiye önem verirken hala masum görüp gereksiz reçetelenmesini engellemediğimiz ilaç grupları mı var acaba? Son 10 yılda PPI kullanımı artmıştır, yapılan bir çalışmada hastaneye yatan %70den fazla hastaya gereksiz PPI başlanmakta ve bunun %40ı taburculuk sonrası da gereksiz yere devam etmektedir. PPI güvenli olmasına rağmen, yaşlıda uygunsuz reçete edilmesi yan etki görülme sıklığını arttırmaktadır. Bunun dışında bizim hastamız da olduğu gibi gastroözefagial reflü, aspirin ya da NSAİİ yan etkilerinden korunmak için PPI kullanma zorunluluğu da yan etki görülme sıklığını arttırmaktadır. Gastroenteroloji kaynaklarının önerisi uzun süreli PPI kullanan olgularda gastroskopi sırasında görülen poliplerde, NET olasılığının akıld tutulmasıdır.

S 08

NADİR BİR AKUT BÖBREK HASARI NEDENİ: ORLISTAT KULLANIMI

NECMİ EREN¹, FATMA TUĞBA ÇATAN², ÖZGE ARGAN², ERKAN DERVİŞOĞLU¹, BETÜL KALENDER GÖNÜLLÜ¹

1. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, NEFROLOJİ BİLİM DALI, KOCAELİ
2. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI, KOCAELİ

GİRİŞ: Obezite dünyada epidemiyeye neden olmuş önemli bir sağlık sorunudur ve önümüzdeki on yılda %40 prevalans oranına erişeceği tahmin edilmektedir. DM ve kardiyovasküler hastalıklar ile iyi bilinen ilişkisinin yanında obezite, kronik böbrek hastalığı için de risk faktörüdür. Orlistat, obezitenin medikal tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Orlistat kullanımına bağlı akut böbrek hasarı (ABH) gelişimi ile ilgili sınırlı sayıda vaka bildirilmiştir. Burada Orlistat kullanımına bağlı ABH gelişen olgu sunulmuştur.

OLGU: Seksen iki yaşında kadın hasta 1 gündür olan nefes darlığı, ayaklarda şişlik nedeniyle kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde 45 yıldır Tip 2 DM, HT, 2 yıldır da KAH tanıları olduğu öğrenildi. Hastanın NSAİİ ya da başka bir nefrotoksik ajan kullanmadığı saptandı. BKİ 37,5 kg/m² olan hastanın 1 aydır Orlistat kullandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde kan basıncı 200/90 mmHg, bilateral solunum sesleri orta zonlara kadar alınamıyordu ve kaba ralleri mevcuttu. Bilateral 3+ pretibial ödem saptandı, idrar çıkışı yoktu. İki ay önceki böbrek fonksiyonları normal (sCr: 0.78 mg/dl) olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde (tabloda gösterilmiştir); üre: 160,5 mg/dl, sCr: 3,43mg/dl, K: 6,6mEq/L saptandı. Batın USG'de bilateral böbrek parankim ekosunda grade 1 artış saptandı. ABH olarak kabul edilen hastaya diüretik tedavisi başlandı. Anürisi devam eden hasta, geçici jüguler kateter takılarak acil hemodiyalize alındı. Dört gün sonra idrar çıkışı başlayan hastanın iki haftanın sonunda HD ihtiyacı kalmadı.

TARTIŞMA: Obezitenin tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ve beslenme düzenlemesi yanında, seçilmiş hastalara kilo verdirici ilaçlar ya da bariatrik cerrahi ile de başarı sağlanabilmektedir. Orlistat obezitenin medikal tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Bağırsaktaki gastrointestinal lipaz aktivitesini inhibe etmekte ve diyetteki yağların emilimini azaltmaktadır. Steatore, yağda eriyen vitaminlerin emilim bozuklukları, GİS motilite bozuklukları, alerjik reaksiyon gibi yan etkileri görülebilmek-

tedir. Orlistat kullanımına bağlı ABH da nadir olarak görülebilmektedir. Orlistat'ın enterik hiperoksalüriye bağlı olarak ABH'na neden olduğu düşünülmektedir. Orlistat kullanımı sonucu ince bağırsaklardan emilemeyen yağ molekülleri bağırsak lümeninde kalsiyum sabunları oluşturmaktadır. Serbest kalsiyum barsak lümeninde oksalatın bağlanmasına ve bağırsak lümeninden oksalat absorpsiyonunun artmasına neden olur. Buna bağlı böbreklerden oksalat atılımı artmakta. Kalsiyum oksalat renal tübüllerde birikerek ABH'na neden olmaktadır. Orlistat tedavisi öncesi ve sonrası ABH gelişme oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, orlistat tedavisi sonrası ilk bir yıl içinde ABH gelişme oranının öncesine göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Orlistat kullanımının yaygın olması gözönüne alınarak çok sayıda komorbiditenin eşlik ettiği hastalarda ABH'na da neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, obezite, orlistat

Tablo: Hastanın Laboratuvar bulguları

Laboratuvar değerleri	Orlistat kullanım öncesi	Akut böbrek hasarı sırasında	Akut böbrek hasarı gelişiminden 14 gün sonra
Glukoz (mg/dl)	135	81	149
Üre (mg/dl)	36,38	160,5	40,66
BUN (mg/dl)	17	75	19
Kreatinin (mg/dl)	0,78	3,43	1,76
CKD-EPI (GFR) (ml/dk)	71	11.8	26.5
Total protein (g/dl)	6,6	6,3	6
Albümin (g/dl)	4,1	3,8	3,6
Düzeltilmiş Ca (mg/dl)	8,92	9,86	8,62
Düzeltilmiş Na (mEq/L)	137,8	134,9	139,8
K (mEq/L)	5,27	6,26	3,17
Cl (mEq/L)	101,7	95	96
Fosfor (mg/dl)	3,6	6,9	2,1
Ürik asit (mg/dl)	5,5	8,4	2,3
LDH (U/L)	169	259	332

S 09

LARINKSİN SQUAMÖZ HÜCRELİ KANSERİ TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİNİN ROLÜ

ZERRİN ÖZERGİN COŞKUN¹, ZÜMRÜT BAHAT², ABDÜLKADİR ÖZGÜR¹, ÖZLEM ÇELEBİ ERDİVANLI¹, HASAN MÖRCALİ³, SUAT TERZİ¹, ENGİN DURSUN¹

1. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI AD
2. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ AD
3. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ AD

Giriş: Bu çalışmanın amacı larinksin squamöz hücreli kanserlerinde radyoterapinin rolünü incelemek ve bu tedavinin sonuçlarını değerlendirmektir.

Metod: 2011- 2013 yılları arasında squamöz hücreli larinks kanseri tanısı alan ve tedavisinde radyoterapinin kullanıldığı hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Evrelemede AJCC 2012 evreleme sistemi kullanılmıştır. Hastaların tümünün radyoterapisi 3 boyutlu olarak planlanmıştır ve LINAC ile tedavi edilmişlerdir. Medyan radyoterapi dozu T1N0M0 tümörler için 66 Gy, inoperable T2N0M0 tümörler (performansı düşük, komorbit veya hastanın tercihi ile) için ise 70 Gy` dir. T3N0M0 ve postoperatif metastatik olmayan evre IV hastalarda ise tedaviye siplatin 40mg/m²/hf` dan eklenerek 66Gy kemoradyoterapi (KRT) uygulanmıştır. Ancak bu grup hastalarda da inoperabilite söz konusu yine radyoterapi dozu 70 Gy` e çıkmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 30 hasta alındı. Hastaların yaşlarının ortalaması 63 (46-85) idi. 29 (%96,7) hasta erkek ve 1 (%3,3) hasta kadındı. Hastaların evrelerine göre dağılımı; 16 (%53,3) T1N0M0, 6 (%20) T2N0M0, 3(%10) T3N0M0 ve 4 (%16,7) T4 idi. Ortalama izlem süresi 7 (2-33) ay idi. Hastaların hiçbiri radyoterapi sonrası ciddi yada fatal bir komplikasyon geliştirmede. Ancak bir hastada orta derece kronik larenjial ödem izlendi. 2 hastada (%7) ikincil primer kanser gelişti. Bunların biri kolon diğeri de akciğer kanseriydi. İzlem süresi boyunca tüm evler için kür yüzdesi %100 idi. Sadece bir immunsuprese hastada, akciğer metastazı oluştu.

Sonuç: Son zamanlardaki radyoterapi uygulamalarında gelişmeler ve multimodelite protokollerin kullanılmasıyla, larinks kanserlerinin tedavisinde radyoterapi uygulamaları artmıştır. Definitif RT özellikle erken evre glottik larinks kanserlerinde bir organ koruyucu yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır.

S 10

TUBOOVARYEN APSEYİ TAKLİT EDEREK CİLT ALTI SELLÜLİTE NEDEN OLAN PERFORE DİVERTİKÜLİT :VAKA SUNUMU

HASAN ULUBAŞOĞLU¹, İSMAİL ALPER TARIM²

1. ONDOKUZ MAYS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKALRI VE DOĞUM ANABİLİMDALI
2. ONDOKUZ MAYS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ABİLİMDALI ANABİLİMDALI

Giriş: Divertiküler hastalık batılı toplumlarda özellikle 40 yaş üstündeki hastaları etkiler.En yaygın sol kolonda görülür.Kolon duvarının mukoza ve submukozasının kolon muskuler tabakası boyunca herniasyonudur. [1]. Bu hastaların semptomları tipik olarak sol alt kadran ağrısı ,ateş lökositoz dur.Tanı Bilgisayarlı (BT) tomografi ile doğrulanır[2].Jenoileal divertiküllerin yaklaşık %80 i jejenumda ,%15 i jejenumda %5 i her ikisinde oluşur[3].Birlikde varolan kolonik ve duedonal diivertikülitin etiyolojisinin ortak olduğu rapor edilmiştir. [4]. Komplike olmuş hastalık akut divertikülitli hastaların yaklaşık %25 ine kadarında gelişebilir[5].Bunlar fistül striktür obstrüksiyon abse formasyonu perforasyondur. Abse divertikülün perforasyonu ortaya çıkar.[6]Doku devamlılığı botunca yakın anatomik yapıların inflamasyonundan dolayı abse formasyonuna sebep olur.Böyle perforasyondan dolayı abdomen duvar üzerine absenin oluşması tipiktir[7].Akut divertikülit perforasyonu sonucu olan toboovaryen abse (TOA) sigmoid kolona yakın olan kadın genital sistem organlarına yayılacaktır[8].Komplike olmuş jejenoileal divertikülün tanısını doğrulamak için güvenilir bir tanı testi henüz mevcut değildir [9].

Biz bu raporda tuboovaryen abseyi taklit ederek deri altında sellülite neden olan perfore olmuş divertikülit olgusunu sunduk.

Vaka Raporu: 47 bayan hasta karın ağrısı ve karın cildi altında olan şişlikle acil servisimize refere edilmiş. Hastanın 1 hastadır ateşi varmış.Bu sebeple hastaya dış merkezde 3 hafta antibiyotik verilmiş. Buna rağmen hastanın şikayetlerinde bir gerileme olmamış.Hastanın geldiğinde ateşi 39,2, beyaz küresi 14600 dü.Akciğer grafisi ,kan amilaz ve lipaz düzeyleri normaldi..Hasta yüksek ateşden dolayı infeksiyon hastalıkları bölümüne konsülte edildi.İlgili bölüm tarafından mofloxasin .parenteral başlandı.

SÖZEL BİLDİRİLER

Akut batın semptomları yokdu.Muayenesinde sol alt kadranda yüzeyel hassasiyet vardı.Sol alt kadranda 4x5 cm boyutlarında palpasyonla fluktuasyon veren kitle izlendi.

Kitlenin görünümü büyük ve komplike idi.Kitle üzerindeki deri yaygın hiperemik ve ekimotikti.(resim 1)Tu-boovaryen abse düşünülerek magnetik rezonans (MR) çekildi.MR sonucunda yaklaşık 11 cm boyutlarında subcutan dokuya yayılan ,hava sıvı seviyeleri veren TOA ile uyumlu lezyon larak raporlandı (resim 2).MR abdominal ağrı ve kitleye sebep olabilecek diğer inflamatuvar patolojileri dışlamaya yardımcı oldu.Radyoloji departmanı perkütan drenaj önerdi.Hasta genel cerrahi bölümüne konsülte edildi.Hastanın durumu gözönüne alınarak genel cerrahi ekibiyle birlikte laparotomiye karar verildi.Rektus kası ve deri arasında yaklaşık 300 cc pü boşaltıldı.Yaygın inflamasyondan dolayı rektus kasında nekroz gözlendi.Intraoperatif gözlemede perforasyon olmuş divertikülit pelvik bölgede apseye sebep olmuş ve deri altında boşluk oluşturmuştu.Yaygın peritonit bulguları yokdu.Perforasyon olmuş barsak segmenti genel cerrahi tarafından rezektü edildi.İnce bağırsak rezeksiyon anastomozu yapıldı. Post operatif seyir normaldi.Hasta postoperatif 10 gün boyunca parenteral antibiyotik tedavisi aldı.Şifa ile taburcu edildi..

Tartışma : Divertiküler hastalığın yaygınlığı 65 yaşlarda %85,60 lı yaşlarda %30,40 lı yaşlarda % 5 olarak görülür[10].Yapılan otopsielerde intestinal divertikülit sıklığı 0.06% den 1.3% e değişir[11].Jejenoileal divertikülit duodenumda olanlardan 3 kat daha az sıklıdır.Komplikasyonlar ise jejenoileal divertiküller de 4 kat daha sıklıdır [11,12].Divertikül perforasyonunun en sık sebepleri sırasıyla akut nekrotizan enfeksiyon,yabancı cisim ,abdomene olan künt travma dır.Divertikül perforasyonundan sorumlu mekanizmayı bulmak zordur[13].Tanı bu vakalarda gecikmiştir.Çünkü klinik semptomlar belli değildir ve tanı görüntüleme çalışmalarıyla konur[14].Bizim vakamızda hastanın ateşi yorgunluğu ve karında kitlesi vardı.

Gecikmiş tanıda perforasyon yüksek mortalite ile ilişkili olduğu için ölümcül olabilir[15].Jejenoileal divertiküller yaygın olmasına rağmen genellikle asemptomatikdir.Bunlar non spesifik ve akut semptomlara yol açabilirler.Komplikasyonların büyük çoğunluğu kolonik divertikülite apendisit ,kolesistite benzer şekilde akut batınla var olabilir.Aşına olmayan semptomlarla ortaya çıka-

bilir.Genellikle komplikasyon oluşana kadar hastalığın semptomları sessizdir. Ne varki divertiküler odağı doğrulamanın tek yolu o ince bağırsak segmentinin cerrahi rezeksiyonundan sonra ağrının geçmesidir.Cerrahi girişim gerektiren komplikasyonlar hastaların %8-30 unda olur.Perforasyon veya abse olsun veya olmasın jejenoileal divertikülit hastaların 2%-6% sında olur[16]Bu tür hastalar lokalize veya difüz peritonitle gelirler.Bizim vakamızda peritonitis bulguları yokdu.Divertikülitlerin semptomu yaygın bir şekilde değişir ve nonspesifikdir. Klinik durum kolonik divertikülit apendisit kolesistit perforasyon olmuş ülser ile karışabilir.Öte yandan divertikülit adneksi dahil olabilir ve teorik olarak toa semptomlarını taklid edebilir.Bizim vakamız TOA semptomları olan premenapozal bir hastaydı.Operasyon süresince TOA saptanmadı.Perforasyon olmuş divertikülit vardı.

Genelde komplike olmuş jejenoileal divertikülit varlığını doğrulayan güvenilir bir test yoktur.Bilgisayarlı tomografi(BT) bir kadrana sınırlı olan bir apse gibi lokalize olmuş bir kitleyi gösterebilir.[17].Jejenoileal divertikülit BT de jejenomda lokalize edilen inflamasyon olmuş divertikül olarak gözlemlenebilir.Perforasyon varlığında intraperitoneal gazı saptamakda en etkili methodur. [18].Bizim bilgimize göre vakamız abdomen üzerinde subcutan sellülitte presente olan ilk vakadır.Ayrıca jejenoileal divertikülitise BT de nede MR da tespit edilmedi. Jejenoileal divertiküller tanı ve tedavisinde zorlukların olduğu nadir bir durumdur.Bu yüzeyel bir bulgu olarak düşünülmemeli.ve tarif edilemeyen semptomlarla varolan yaşlı hastalarda şüphelenilmelidir.Çünkü hayatı tehdit eden komplikasyonlara ve ölüme neden olabilir.

Perforasyon olmuş divertikülit premenapozal periyotta TOA nın ayırıcı tanısında düşünülmelidir.Komplikasyon olmuş divertikülit batın cildi altında ödem ekimoz gibi semptomlarla ortaya çıkabilir.

Kaynaklar:

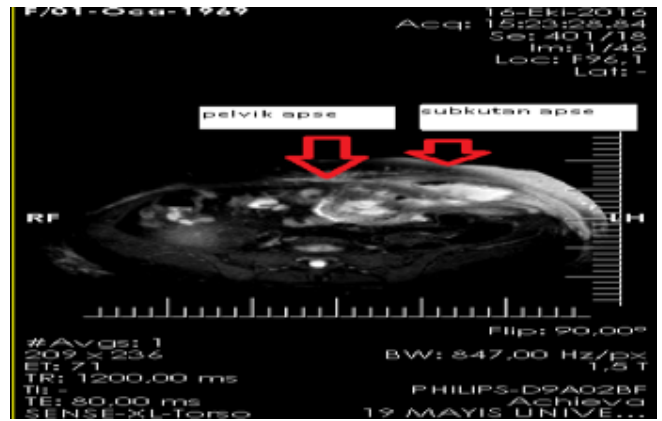
1. Souche R., Bouyabrine H., Navarro F . Subcutaneous emphysema of thorax, neck and face after elective left colectomy: a case report I.n t J Surg Case Rep. 2013,4(5):489-492.
2. Detry R, Jamez J, Kartheuser A. Acute localized diverticulitis: Optimum management requires accurate staging. Int J Colorectal Dis 1992,(7),38-42.
3. Longo WE, Vernava AM 3rd. Clinical implications of jejunoileal diverticular disease. Dis Colon Rectum 1992, 35: 381-388.

SÖZEL BİLDİRİLER

4. Lee RE, Finby N. Jejunal and ileal diverticulosis. *AMA Arch Intern Med* 1958, (102) 97-102.
5. Kang JY, Hoare J, Tinto A, Diverticular disease of the colon – on the rise: A study of hospital admission in England between 1989/1990 and 1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther* 2003,(17),1189-95.
6. Stollman N, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *Lancet* 2004,(363):631-9.
7. Naraynsingh V, Maharaj R, Hassranah D [et al.] "Perforated left-sided diverticulitis with faecal peritonitis: is the Hinchey classification the best guide for surgical decision making?" *Techniques in Coloproctology*. 2011 , 199–203.
8. Tuncer ZS, Boyraz G, Yücel SÖ, [et al.].Tuboovarian Abscess due to Colonic Diverticulitis in a Virgin Patient with Morbid Obesity: Case Rep.*med* 2012,413-416
9. Kassahun WT, Fangmann J, Harms J, Bartels M, Hauss J. Complicated small-bowel diverticulosis: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007; (15), 2240-2242.
10. Sivarajah V., Jones C., Pittathankal A. Radiological evidence of subcutaneous emphysema leading to a diagnosis of retroperitoneal perforated diverticulum. *Int J Surg Case Rep*. 2013,4(6),531–533
11. Singal R, Gupta S, Airon A. Giant and multiple jejunal diverticula presenting as peritonitis a significant challenging disorder. *J Med Life* 2012,(5),308-10.
12. Wojciech S, Michel C, Stefania P, [et al.].Acute ulcerative jejunal diverticulitis: Case report of an uncommon entity. *World J Gastroenterol* 2008,(14):6265-7.
13. Kassir R, Abboud K, Dubois [et al.]. Perforated diverticulitis of the sigmoid colon causing a subcutaneous emphysema *Int J Surg Case Rep*.2014,(12),1190-2
14. Kassir R, Boueil-Bourlier A, Baccot S, [et al.]. Etiopathogenicity, diagnosis and management. *Int J Surg Case Rep*. 2015,10:151-3
15. Perforated diverticulitis of the sigmoid colon causing a subcutaneous emphysema Kassir R, Abboud K, Dubois J[et al.]. *Int J Surg Case Rep*. 2014,5(12):1190-2.
16. Jackson SL, Soper DE. Pelvic inflammatory disease in the postmenopausal woman. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1999,7:248–252.
17. *World J Gastroenterol* 2007 April 21; 13(15): 2240-2242 Complicated small-bowel diverticulosis: A case report and review of the literature.Woubet T Kassahun, Josef Fangmann, Jens Harms, Michael Bartels, Johann Hauss.
18. Macari M, Faust M, Liang H, [et al.]. CT of jejunal diverticulitis: imaging findings, differential diagnosis, and clinical management. *Clin Radiol* 2007,62:737.



Resim 1:



Resim 2:



POSTER BİLDİRİLER



POSTER BİLDİRİLER

P 01

MEME KANSERLİ HASTALARDA ANTİDEPRESAN İLAÇ KULLANIMI: BİR OLGU SUNUMU

ÇİÇEK HOCAOĞLU

PROF. DR., RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI, RİZE.

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen ve kadınları en fazla etkileyen kanser türü olmaya devam etmektedir. Meme kanseri tanı ve tedavisi fiziksel, psikolojik, sosyal anlamda kadınların yaşamını çeşitli yönlerden etkileyen bir kriz durumudur. Bu süreçte kadınlar genellikle kanserin yayılma olasılığı, gelecek hakkında belirsizlik, anksiyete, depresyon, öfke, umutsuzluk, acı çekme, beden imajının bozulması, benlik saygısının azalması, dişilik özelliklerini kaybetme korkusu gibi çeşitli sorunlar yaşamaktadırlar. Yaşanan tüm bu sorunlar nedeniyle meme kanserinde tedavi ve bakımın çok yönlü olarak ele alınması son derece önemlidir. Meme kanserinin kadınların yaşamında meydana getirdiği psikososyal değişimler ve bu değişimlerin yaşam kalitesi üzerine etkileri, sağlık profesyonellerinin girişimlerde bulunması gereken önemli alanlardır. Bu süreçte psikiyatrik konsültasyonların istenmesi ve hastaların psikiyatri uzmanlarınca değerlendirilmesi son derece önemlidir. Meme kanserli olguların ruhsal belirtilerinin tanı ve tedavisi sırasında hastanın mevcut tıbbi tedavisi, ilaç-ilaç etkileşimleri konusu dikkatli olunması önemlidir. Örneğin, meme kanserli olguların tedavisi sırasında uzun süreli kullanılan tamoksifen ile birlikte kullanılan fluoksetin, paroksetin, trisiklik antidepresanlar tamoksifenin etkisini azaltır. Sitalopram, essitalopram, milnasipran ve venlafaksin ise tamoksifen kullanımı olan olgularda tercih edilebilir. Bu çalışmada meme kanseri tanısı ile takipli 3 ay önce tamoksifen 20 mg/g tedavisi başlanan ve eş zamanlı olarak depresyon tanısı ile fluoksetin 20 mg/g tedavisi önerilen ve tarafımızdan yapılan değerlendirme sonrası fluoksetin tedavisi kesilerek venlafaksin 75 mg/g tedavisi başlanan 47 yaşındaki kadın olgu literatür bulguları eşliğinde sunulmuştur. Tamoksifen tedavisi kullanan meme kanserli olguların tedavisi sırasında antidepresan ilaç seçiminde dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar:

1. Ng CG, et al. Perceived distress and its association with depression and anxiety in breast cancer pati-

ents. PLoS One. 2017 15;12(3):e0172975.

2. Irarrázaval O ME, Gaete G L. Antidepressants agents in breast cancer patients using tamoxifen: review of basic and clinical evidence. Rev Med Chil. 2016;144(10):1326-1335.

P 02

15 GÜNLÜK BİR BAŞ AĞRISI

TOLGA TAYMAZ¹, ARİ BOYACIYAN

1. AMERİKAN HASTANESİ ACİL SERVİSİ
2. AMERİKAN HASTANESİ NÖROLOJİ BÖLÜMÜ

Giriş: Sık rastlanan bazı yakınmalar, sağlık çalışanları tarafından yeterli ve gerekli ilgiyi görmeyebilir. Özellikle bu nonspesifik şikayetleri olan kişiler, açık bir klinik bulgu arz etmeden acil servise başvuruyorlarsa daha önemli görülen diğer hastaların yanında daha arka planda değerlendirilebilirler. Ancak acil servislerin her türlü sürprize açık olduğu akılda tutulmalıdır.

Olgu: 37 yaşında kadın hasta, gece saat 2'de acil servise, 15 gündür olan baş ağrısı ve kendini iyi hissetmeme yakınmasıyla başvurdu. Öyküsünde baş ağrısının, zaman zaman artıp azaldığı, ayrıca ishal ve karın ağrısının da birkaç gündür eşlik ettiği, bugün ise ağrının daha şiddetlendiği, ayrıca sağ bacağında ara ara ağrı ve çekilme hissi olduğu öğrenildi. Tam tanımlayamadığı bir şekilde "kendini iyi hissetmediği"ni belirtti. Daha önce bir kez akciğer embolisi, bir kez de dural sinüs trombozu geçirdiği, şu an Rivoroksaban koruması altında olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde polikistik over sendromu ve bir dönem oral kontraseptif kullanımı da vardı. Genel durumu iyi, koopere, solunum normaldi. Kan basıncı 160/90 mmHg, kalp atımı 91/ritmik, ateş 36 derece idi. Batın muayenesi normal, periferik nabızlar palpable idi. Meningeal iritasyon bulguları yoktu. Sağa bakışta nistagmus vardı. Hemogramında değerler normal sınırlarda idi. Ancak kranyal manyetik rezonans görüntülemesinde sağ sigmoid sinüs ve transvers sinüs lümeninde dolum defekti saptandı. Bunun üzerine sağ bacak venöz doppler ultrasonografi de yapıldı, ancak herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Dural Sinüs Trombozu tanısıyla yatırılan hastaya Heparin başlandı, nörolojik muayenesi normal kaldı, akciğer embolisi açısından incelendi, emboli saptanmadı. Hematoloji ve romatoloji konsültasyonlarında da trombofilik bir patolojik süreç saptanmadı. Warfarin tedavisi ile taburcu edildi.

POSTER BİLDİRİLER

Tartışma: Serebral venöz sinüs trombozu seyrek görülen ancak hayatı tehdit edebilen bir tablodur. Prezentasyonu çok farklı şekillerde ve geniş bir yaş grubunda olabilir, o yüzden tanıda en önemli nokta şüphelenmektir. Tanıda manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve MR anjiyografi önde gelen yöntemlerdir. Etiyolojide gebelik, çeşitli ilaçlar (özellikle oral kontraseptifler), kafa içi enfeksiyon veya kitleler, kafa travmaları, çeşitli sistemik inflamatuvar rahatsızlıklar ve koagülasyon bozuklukları olabilir, ancak bir kısmında neden saptanamaz. Bizim olgumuzda daha önce geçirilmiş pulmoner emboli öyküsü de vardı ancak yapılan incelemelerde herhangi bir koagülasyon bozukluğu veya sistemik rahatsızlık bulunamadı, ancak uzun süre önce oral kontraseptif kullanımı vardı. En çok görülen yakınma baş ağrısıdır, buna nörolojik bulgular eşlik edebilir. Vakamızda baş ağrısı vardı ancak 15 gündür devam etmesi ve çok şiddetli olmaması sebebiyle kolaylıkla göz ardı edilebilirdi. Bunun yanında kendini kötü hissetme, ishal ve karın ağrısı da dikkati kolaylıkla başka yöne çekebilecek bulgulardı. Ancak anamnezinin özellikli olması ve şüphe, görüntüleme sonucu tanıyı getirdi.

P 03 IGG4 İLİŞKİLİ HASTALIK

DERYA BAŞAK TANBUROĞLU¹, OKTAY TARHAN²

1. KAHRAMANMARAŞ ELBİSTAN DEVLET HASTANESİ
2. DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, İÇHASTALIKLARI ANABİLİM DALI,
GENEL DAHİLİYE BİLİM DALI

33 yaşında kadın hasta, boyunda şişlik, bacaklarda kahverengi döküntü, iki taraflı el bileklerinde ayak bileklerinde ağrı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Boyunda şişlik nedeni ile başvurduğu başka bir merkezde amoksisilin-klavulonik asit başlanmış ve şikayetlerde gerileme olmaması üzerine hasta tarafımıza yönlendirilmiş. Şikayetleri iki ay önce başlamış. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde patolojik bulgu olarak; submental ve submandibular şişlik, ön servikal zincirde multipl lenf nodu, sağ akciğer orta ve alt zonlarda solunum sesleri azalmış, aynı akciğer bölgesinde raller, sağ inguinal lenfadenopati, her iki bacakta açık kahverengi döküntü, her iki el bilek ekleminde hassasiyet, ayak bilek eklemlerinde hassasiyet saptandı. Laboratuvar bulguları Tablo 1' de gösterilmektedir.

Tablo 1

- HEMOGRAMDA EOZİNOFİLİ(%30)
- KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ NORMAL
- BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ ELEKTOLİTLER NORMAL
- TİOİD FONKSİYON TESTLERİ NORMAL
- DIŞKIDA PARAZİT NEGATİF
- KİST HİDATİK SEROLOJİSİ NEGATİF
- HEPATİT TESTLERİ NEGATİF
- HIV NEGATİF
- TAM İDRAR TETKİKİ NORMAL
- PERİFERİK YAYMADA EOZİNOFİLİ %20
- SEDİMENTASYON VE CRP NORMAL SINIRLARDA
- RF VE CCP NEGATİF
- ANA 1/1000 HOMOJEN
- ANTİ SS-A VE ANTİ SS-B NEGATİF
- ENA PANELİ NEGATİF
- pANCA ve cANCA NEGATİF
- BRUCELLA ,TOXO,RUBELLA NEGATİF
- BALGAM ARB NEGATİF
- ANGIOTENSİN CONVERTİNG ENZİM NORMAL
- IGG:1800 mg/dl

ANA:anti nükleer antikor, HIV:Human innunodeficiency virus, IG:immunglobulin,RF:romatoid faktör

Muayenede saptanan lenf nodu anormalliklerini görüntülemek amacıyla istenen görüntüleme tetkiklerinden boyun ultrasonografide(USG) submandibular, parotis bezlerde ve servikal zincirde en büyüğü 25 milimetre(mm) multipl lenf nodu saptandı. Toraks bilgisayarlı tomografi(BT) tetkikinde; sağ akciğer alt lob süperior segmentte hava bronkogramı içeren konsolidasyon alanı, sağ orta lobda 12 mm parankimal nodül, subkarinal, sağ paratrakeal, retrokaval,12 mm' yi bulan lenf nodları,sağ alt lobda 1.5 santimetreye(cm) ulaşan hava kistleri saptandı. Batın USG' de, hepatomegali (151 mm) saptandı. Meme USG' de; sağ aksiller 18x8 mm lenf nodu, sol aksiller 22x 12 mm lenf nodu saptandı. İnguinal bölge USG' de, sağ inguinal 20x 14 mm lenf nodu saptandı.

Hastanın submandibular bez, bacak lezyonları ve bronkoskopi eşliğinde akciğer parakiminden alınan biyopsileri sonuçlarında ; submandibular bezde yoğun lenfoplazmosit infiltrasyonu, myoepitelial hücre proliferasyonu, bacakbiopsisinde, pigmente purpurik dermatoz bronkoskopik biyopside fibrinöz zeminde yoğun lenfoplazmosit infiltrasyonu ve yoğun eozinofili saptandı.

POSTER BİLDİRİLER

Bu bulgular ışığında istenen Pozitron Emisyon Tomografi(PET)-BT tetkikinde; Hepatomegali, karaciğerde nonmetabolize hipodens alanlar, her iki aksilla, mediasten, sağ hillus ve intraabdominal nonmetabolik lenf nodları, boyunda suv:2.9 olan lenfadenopatiler saptandı.

Özetle, submandibuler ve submental tümör benzeri doku şişlikleri, hiperpigmente deri döküntüleri, yaygın lenfadenopatiler, akciğer infiltrasyonu ve nodüller, eozinofili, ANA pozitifliği ve biyopsiler sonucunda lenfoplazmosit infiltrasyonu saptanan hastada istenen IGG4 düzeyinin 467 MG/DL olarak saptanması üzerine hastaya IGG4 ilişkili hastalık tanısı konuldu.

Hastaya bu tanı ile 40 mg/gün prednisolon tedavisi başlandı. 4 hafta sonra dozun azaltılarak 12 haftada tamamlanması planlandı.

IgG4 ile ilişkili hastalık grubu son yıllarda tanımlanmış, ancak daha önceleri başka isimlerle literatürde yer almış bir grup hastalıktır. Hastalık spektrumu oldukça geniştir. Otoimmün pankreatit, Mikulicz sendromu, Küttner tümörü, sklerozan kolanjit, retroperitoneal fibrozis ,renal tutulum ,akciğer tutulumu,hepatobiliyer tutulum hipofizit ,troidit gibi tek organ ya da birçok organ tutulumu aynı anda görülebilir. Organdan organa bazı farklılıklar içermesine rağmen kitle yapma, IgG4 pozitif yoğun lenfoplazmositik infiltrasyonlar, storiform paternde fibrozis ve çoğu zaman serumda yükselmiş IgG4 seviyesi gibi birtakım ortak özellikler hastalığın hemen her tipinde görülebilir. Rinit, sinüzit, astım gibi atipik belirtiler; IgE yüksekliği ve eozinofili eşlik edebilir. Hastalık steroid tedavisine iyi yanıt verir.

Klinik,labaratuvar ve histopatolojik bulgular ile tanı konulur.Labaratuvar bulgusu olarak IgG4' ün serumda yüksekliği, histopatolojik olarak lenfoplazmositik infiltrasyon dokuda IgG4 + plazma hücrelerinin artışı eozinofili, ve storiform fibrozis tanıda yardımcı özelliklerdir. Ayırıcı tanıda enfeksiyöz ,inflamatuvar ve malign hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayırıcı tanı listesindeki hastalıklar; Lenfoma, Castleman sendromu, Sjogren sendromu, Sarkoidoz, Takayasu arteriti, Tübülointerstisyel nefrit, Sklerozan kolanjit, Pankreas kanseri, Hepatobiliyer maligniteler olarak sıralanabilir.

Glukokortikoid tedavi ilk seçenektir. Bunun yanında tedavisiz spontan düzelmede görülebilmektedir. Ancak tedavisiz bırakılan hastalarda relaps ve başka organ

tutulumu da görülebilmektedir. Hastalığın tutulumu ve ağırlığına göre karar verilmelidir. Steroide dirençli veya relaps vakalarda immünsüpresif tedavi gündeme gelmektedir. Azatiyoprin / mikofenalak mofetil / ritüximab ve borteomib önerilmektedir. Tedaviye yanıt ise fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmelidir.

P 04 SERTOLİZUMAB TEDAVİSİ SIRASINDA OLUŞAN ERİTEMATOBÜLLÜZ ERÜPSİYON

MUSTAFA AZİZ YILDIRIM, KADRIYE ÖNEŞ,
GÖKŞEN GÖKŞENOĞLU

İSTANBUL FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON EĞİTİM ARAŞTIRMA
HASTANESİ- İSTANBUL

Giriş: Ankilozan Spondilit (AS), nedeni bilinmeyen, kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. T ümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) inhibitörleri son yıllarda özellikle inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan biyolojik ajanlardır. Anti TNF ajan tedavileri esnasında görülen dermatolojik yan etkiler İnfüzyon ve enjeksiyon yeri reaksiyonları, vaskülit, psoriasis ve psoriasiform erüpsiyon, ilaca bağlı lupus, kutanöz infeksiyonlar bildirilmiştir. Biz sertolizumab tedavisine bağlı gelişen ilaç erüpsiyonu vakasını sunacağız.

Olgu: Otuz iki yaşında erkek olgu kliniğimize 1 hafta önce ellerinde ve ayaklarında başlayıp sonra karın bölgesine yayılan yaraların oluşması şikayeti ile başvurdu. Hasta 3 yıldır ankilozan spondilit tanısıyla polikliniğince takip ediliyordu. Bu nedenle 2 yıl etanercept tedavisi almış, son 5 aydır ise sertolizumab tedavisi almaktaydı. Yapılan sistemik muayene normaldi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde mevcut ankilozan spondilit tanısı dışında özellik ve psoriasis aile öyküsü yoktu. Sertolizumab tedavisi dışında ilaç kullanımı saptanmadı. İnfeksiyon öyküsü yoktu. Ciltte oluşan yaralar için cildiye ile konsülte edildi. Dermatolojik tedavi başlandı. Yapılan biyopsi sonucunda ilaca bağlı gelişen eritematobüllöz reaksiyonu tespit edildi. Sertolizumab tedavisine ara verildi. Bel ve sırt ağrıları için endol tedavisi 2*1 başlandı. On beş gün sonra cilt reaksiyonları gerilemeyen hasta yeniden dermatoloji ve romatoloji ile konsülte edildi. Metotretaxol 15 mg/ hafta başlandı. Sonraki 15 gün sonra yapılan

POSTER BİLDİRİLER

kontrollerinde ayak ve karındaki lezyonların tamamen geçtiği ellerindeki lezyonların gerilediği fakat tam olarak geçmediği ,hafif ağrılarının olduğu gözlemlendi. Endol ve metotrexate tedavisine devam edilip 3 ay sonra poliklinik kontrolü önerildi.

Sonuç: Anti TNF tedavilerine bağlı gelişen ilaç erüpsiyonu gelişen bir yan etki olarak sunarak anti TNF ilaçlarla gelişen kutanöz yan etkileri vurgulamayı amaçladık. Anti TNF ajanlarla gelişebilen kutanöz yan etkilerin net ortaya konması için daha uzun gözlemlere ihtiyaç vardır.

P 05 ANKILOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA DEPRESYON VE ANKSİYETE

GÖKSEN GÖKSENOĞLU¹, MUSTAFA AZİZ YILDIRIM¹,
ALİ ALTUNALAN²

1. İSTANBUL FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. BAYBURT DEVLET HASTANESİ

Amaç: Ankilozan spondilit tanılı hastalarda depresyon ve anksiyete yaşam kalitesini bozan önemli sorunlardan biridir. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında AS (Ankilozan spondilit) tanısı almış hastalarda depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik problemler sıklıkla görülür. AS'nin hastalık aktivitesi, davranışsal ve psikolojik sorunlar yaşam kalitesini etkileyebilen faktörlerdir. Bu çalışmanın amacı Ankilozan Spondilit tanılı hastalarda depresyon ve anksiyete ile hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ankilozan Spondilit tanısı almış 116 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sigara kullanım öyküsü, haftalık çalışma saati, hastalık süresi, tanı süresi, AS tedavisinde kullandığı ilaçlar, vizüel analog skala (VAS) üzerinde değerlendirilen yorgunluk, doktor global, hasta global, total ağrı ve gece ağrısı değerleri kaydedildi. Hastalık aktivitesi BASDAİ , fonksiyonel durum BASFİ , spinal mobilitesi BASMİ, hayat kalitesi ASQoL ve SF-36, depresyon ve anksiyete HADS ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 116 hastanın yaş ortala-

ması $43,43 \pm 10,75$ (min 19; max 71) , 83'ü (%71,5) erkekti. Hastaların ortalama tanı süresi 8,55 yıldır. HADS depresyon ve anksiyete skorları ile BASDAİ, BASFİ, ASQL arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.0001$). BASMI ile HADS depresyon ve anksiyete skorları arasında ilişki bulunmadı. NSAİİ kullananların, HADS depresyon ve anksiyete puanları kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptandı ($p = 0.043$).

Sonuç: AS'li hastalarda depresyon ve anksiyete sıktır. Artmış hastalık aktivitesi, fonksiyonel durumun kötü olması, ağrı ve yorgunluğun olması depresyon ve anksiyetenin sıklığını arttırabilir. Tedavi ve izlemde anksiyete ve depresyon da göz önünde bulundurulmalıdır.

P 06 GEBELİK DÖNEMİNDE PSİKOTROP İLAÇ KULLANIMI: BİR OLGU SUNUMU

GÖZDE SALİHOĞLU, BÜLENT BAHÇECİ,
ÇİÇEK HOCAOĞLU

1. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI, RİZE
2. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI, RİZE
3. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, PSİKİYATRİ ANABİLİM DALI, RİZE.

Kadınların yaşamında gebelik ve lohusalık bir hastalığın kliniği ve seyrinin yanı sıra uygulanan tedaviler ile riskleri açısından da özel önem gerektiren, kendine özgü sorunlar getirebilen dönemlerdir. Çalışmalarda gebe kadınların özellikle ilk trimesterde herhangi bir nedenden ötürü psikotrop ilaç kullandığı saptanmıştır. Gebelik döneminde ilaç kullanımının en büyük riski organ oluşumunun gerçekleştiği ilk trimesterde kullanılan ilaçların fetüse teratogenez ve mutasyon riski yaratmasıdır. Diğer yandan gebelik döneminde depresyon, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk gibi ruhsal bozukluklar başlayabildiği gibi; psikotrop ilaç kullanımındaki aşırı kısıtlılıklardan dolayı da mevcut ciddi psikiyatrik bozuklukların alevlenmeleri sıklıkla görülebilmektedir. Gebeliklerin büyük bir bölümünün plansız olduğu da düşünüldüğünde bu problemlerin aşılması hem gebe yönünden hem de gebeye bakım veren sağlık ekibi yönünden zorluklar içermektedir. Gebelikte psikotrop ilaç kullanımı pek çok yönden tartışmalıdır. Tedaviye karar verirken ilaç tedavisinin anne ve fetusta oluşturacağı riskler, tedavi olmadığı takdirde

POSTER BİLDİRİLER

oluşabilecek zararların iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Psikotropikler-anksiyolitikler, antidepresanlar, antipsikotik ve duygudurum düzenleyiciler- gibi dört ana sınıfın uygun kullanımı ve bu kritik aşamalar sırasında anne ve çocuk üzerinde özellikle potansiyel zararlı etkileri gözden geçirilmelidir. Neredeyse tüm prenatal dönemdeki antidepresan kullanımı anomali riski ile ilişkilidir. Özellikle bu risk paroksetin ve klomipramine maruz kalanlarda daha da artmış gibi görünmektedir. Bu çalışmada moralsizlik, takıntı türü düşünceler, uykusuzluk yakınmaları ile psikiyatri polikliniğimize başvuran, 14 haftalık gebeliği olan ve gebeliğin ilk haftalarından itibaren paroksetin 60 mg/g, lorazepam 1mg/g tedavisi kullanan 37 yaşındaki kadın hasta literatür bulguları eşliğinde sunulmuştur. Klinisyenlerin gebe olguların ruhsal belirtilerinin tedavisinde dikkatli olmasını önerilir.

Kaynaklar

1. Çetin M (2011) Gebelikte Psikotrop İlaç Kullanımı: Bir Güncelleme. Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 21:161-73.
2. Harding J, Timko J (2008) The Use of Psychotropic Medications During Pregnancy and Lactation Glob. libr. women's med., (ISSN: 1756-2228).
3. Pearlstein T (2013) Use of psychotropic medication during pregnancy and the postpartum period. Womens Health, 9:605-15.
4. Ram D, Gandotra S (2015) psychotropic medication in pregnancy and lactation. Indian J Psychiatry, 57: 354-71.

P 07 NON STEROİDAL AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ KULLANDIKTAN SONRA HİPERLİPİDEMİ GELİŞEN BİR PREMENOPOZAL MEME KANSERİ OLGUSU

GÖKHAN ÇELENKOĞLU, MERAL SAYIN

1. ANKARA E.A.H.. TIBBİ ONKOLOJİ KLİNİĞİ
2. ANKARA E.A.H. RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ

Giriş ve Genel Bilgiler

SS, 43 Yaşında, premenapozal kadın hasta., 2 çocuklu, Haziran 2005 yılında invaziv duktal ca..tanısıyla sağ meme Modifiye Radikal Mastektomi+Aksiler Diseksiyon yapılan hasta ardından 6 kür TAC (taxotere+adriab

lastina+siklofosfamid) aldı. Aralık 2005-Ocak 2006 yılları arasında Radyoterapi aldı. Hasta premenapoz ve ER(+),PR(+) olduğu için hastaya Şubat 2006 yılında Tamoksifen tb. 10 mg. 2x1 tb. Gün başlandı.

Nisan 2007 yılında hastada tamoksifen tb. kullanırken endometrial kanamalar olması nedeniyle kadın doğum konsültasyonu istendi. Kadın doğum bölümü endometrial kalınlaşma tanısıyla hastaya TAH+BSO yaptı. Cerrahi menapoz sonrası kullandığı tamoksifen tb. değiştirilerek yerine Mayıs 2007'de Letrozol tb.2.5 mg 1x1 tb.'gün başlandı.

Bulgular: Hastanın preop, Tmx tb.kullanımı, Letrozol tb. kullanımı başlangıcı, Letrozol tb.kullanımı 1.ay,13.ay ve 17. ay sonuçları ile Antihiperlipidemik (fenofibrate) ilaç kullanımı sonrası kan kolesterol ve trigliserit(TG) kan düzeyleri aşağıdaki tabloda görülmektedir..(Tablo 1.)

Hastaya kan lipit düzeylerinde artış saptanması nedeniyle önce kardiyoloji bölümü tarafından diyet önerildi. Ancak diyete rağmen hastanın kan trigliserit ve kolesterol kan düzeyleri yine yüksek seyrettiği için antilipidemik(fenofibrate tb.) başlandı. Hasta bu ilacı kullandıktan 1 ay sonra lipit seviyelerinin normale düzeye indiği gözlenirken ilacın kesilmesiyle tekrar lipit seviyelerin arttığı gözlemlendi. Hasta 5 yıl adjuvan letrozol tb. tedavisini kullandıktan sonra en son yıllık periyodik kontrolüne 05-08-2015'te geldi.Hastada meme ca. ile ilgili bir nüksü ve metastaz saptanmadı. Hastanın Kolesterol düzeyi 345 mg/dl. ve trigliserid düzeyi 959 mg/dl. olarak ölçüldü.Hasta antilipemik tedavisini kullanmıyordu..

Sonuç ve Özet: Tedavisinde aromataz inhibitörü başlanması planlanan hastalarda kan lipit düzeylerinin yükselebileceği için hasta bilinçlendirilerek uygun bir diyet başlanmalıdır. Diyete cevap vermeyen hastalarda kolesterol ve TG yüksekliğinde antihiperlipidemik ilaçların erken başlanması önerilmektedir.

Literatürde rutin olarak hastalarda oluşan hiperlipidemi yüzünden aromataz inhibitörlerinin kesildiğinden sözedimemle birlikte bu da bir seçenek olabilir. Bu hastalarda aromataz inhibitörünün kesilerek yerine tamoksifen tb'e.veya steroidal bir aromataz inhibitörüne (örn.exemestan) değiştirilebilir.

P 08

YAŞLI BİREYLERDE BİTKİSEL ÜRÜN KULLANIM DURUMLARININ İNCELENMESİ

EMİNE KARAMAN¹, PINAR TOSUN TAŞAR²,
ÖZGE TİMUR³, TUĞBA KİPER YILMAZ³,
YASEMİN YILDIRIM¹

1. EGE ÜNİVERSİTESİ HEMŞİRELİK FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI A.D.
2. ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, GERIATRI KLİNİĞİ
3. ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Amaç: Bitkisel ürünler yüzyıllardır hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde bilim ve teknoloji alanındaki gelişmelerin modern tedavide oldukça etkin rol oynamasına karşın halen bitkisel ürünler kullanılmakta ve bu kullanım oranları giderek artmaktadır. Özellikle kronik hastalığı olan bireylerde bitkisel ürünler tedavi amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir. Literatürde farklı hasta grupları ile yapılan çalışmalarda bireylerin sıklıkla konvansiyonel tedavilerin yanı sıra bitkisel ürünleri de kullandıkları görülmektedir.

Bu çalışma, 65 yaş ve üzerindeki bireylerin bitkisel ürün kullanım durumlarını tanımlamak amacıyla yürütülmüştür.

Gereç ve Yöntem: Araştırma, 01 Aralık 2016-01 Mart 2017 tarihleri arasında yürütülmüş olup, tanımlayıcı tipte bir alan araştırmasıdır. Çalışmanın evrenini bir eğitim ve araştırma hastanesi geriatri polikliniği ve kliniği'ne başvuran 65 yaş ve üzeri tüm hastalar oluşturmaktadır. Çalışmada örneklem seçimine gidilmemiş; örnekleme, çalışmaya katılmayı kabul eden 185 birey alınmıştır. Veriler, bireyin sosyo-demografik, sağlık/hastalık durumları ve bitkisel ürün kullanımına yönelik toplam 34 sorudan oluşan, araştırmacılar tarafından literatür taranarak hazırlanmış bir form yardımıyla toplanmıştır. Form, araştırmacılar tarafından yüz-yüze anket tekniği ile doldurulmuştur. Çalışmanın yapılabilmesi için gerekli izinler alınmıştır. Numerik verilerin normal dağılıma uygunluğu shapiro-wilk testi ile değerlendirilmiş olup; uygun bulunan verilerde t testi, ki-kare analizi, uygun bulunmayanlarda ise mann-whitney u testi kullanılmıştır.

Bulgular: Bireylerin yaş ortalaması 76.2±8.2 olup, %56.2'si kadınlardan oluşmaktadır. Yaşlıların %83.2'sinin kronik bir hastalığı olduğu, %50.5'inin de en az iki

kronik hastalığının olduğu ve %44.2'sinin en az iki ilaç kullandığı belirlenmiştir. Örneklemi oluşturan bireylerin %15.7'sinin bitkisel ürünleri kullandıkları görülmüştür. Bireylerin çok çeşitli bitkisel ürün kullandığı; sıklıkla kullandıkları bitkisel ürünler arasında ise ısırgan otu (%13.7), nane (%10.3), papatya (%6.8), ıhlamur (%6.8) ve madımak otu (%6.8) olduğu saptanmıştır. Yaşlı bireyler bitkisel ürünleri %58.6 oranında sağlık problemlerini gidermek, %20.7 oranında sağlığı sürdürmek ve %17.2 oranında da ağrıyı dindirmek amacıyla tercih ettiklerini belirtmişlerdir.

Bitkisel ürün kullanan yaşlı bireylerin %20.7'sinin birden fazla bitkisel ürünü birlikte kullanmakta olduğu saptanmıştır. Bireylerin bitkisel ürünleri aktardan temin ettikleri ve kullanırken direkt çiğneme (%13.7) ya da suda kaynatma (%41.4), cilde krem vb gibi uygulama (%17.2) ya da demleme (%10.3) yöntemlerini tercih ettikleri bulunmuştur. Yaşlı bireylerin yalnızca %24.1'i kullandıkları bitkisel ürünleri sağlık personeli ile paylaştığını belirtmiştir. Eğitim düzeyi ve cinsiyet ile bitkisel ürün kullanımı arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür (p>.05).

Sonuç: Yaşlı bireylerin ilaç kullanımlarının yanı sıra bir ya da birkaç bitkisel ürünü bir arada kullandıkları ve genelde sağlık personeline bilgi vermedikleri görülmüştür. Yaşlı bireyler için risk taşıyabilen bitkisel ürün kullanımı hakkında daha kapsamlı araştırmaların yapılması ve sağlık profesyonellerinin bu konuya yönelik bilgilendirilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı birey, geriatri, bitkisel ürün

Kaynaklar

1. Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, et al. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. Advance data from the Vital and Health Statistics; No. 343. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2004.
2. Tovar RT, Petzel RM. Herbal toxicity. Dis Mon. 2009;55(10):592-641.
3. Kafeel H. Possibility of potential herbal-drug interactions in elderly population 2016. The Journal of Phytopharmacology 2016;5(3):128-30
4. Erdem S., Ata Eren P. Tedavi amacıyla kullanılan bitkiler ve bitkisel ürünlerin yan etkileri. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2009;66(3):133-41.
5. Ernst E. Prevalance of use of complementary/al-

- ternative medicine: a systematic review. Bulletin of the World Health Organization 2000;78(2):252-7.
6. Isnard Bagnis C, Deray G, Baumelou A, Le Quintrec M, Vanherweghem JL. Herbs and the kidney. Am J Kidney Dis. 2004;44:1-11.
 7. Zuo Z, Huang M, Kanfer I, Chow MS, Cho WC. Herb-drug interactions: systematic review, mechanisms, and therapies. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:239150.

P 09

ANTALYA'DA EVDE SAĞLIK HİZMETİ ALAN HASTALARDA BESLENME BOZUKLUKLARI VE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

CEREN EKŞİ, MEHMET ÖZEN

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ, MURATPAŞA, ANTALYA

Amaç: Yaşlı nüfusunun artışı ile kronik hastalıkların, fiziksel ve mental düşkünlüğün ve yatağa bağımlılığın da artması sağlık hizmetlerinde bazı gelişmeleri zorunlu kılmıştır. Bu bağlamda ev ortamında tıbbi bakım ve evde sağlık hizmetleri uygulamaları giderek yaygınlaşmaktadır. Evde bakılan yaşlıların sorunlardan biri olan malnutrisyonun önlenmesi ve tedavisi, morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri nedeniyle giderek daha da önem kazanmaktadır. Bu çalışmada bir eğitim hastanesinin evde sağlık hizmetleri biriminde (ESHB) izlenen hastaların beslenme durumları incelenerek, malnutrisyon sorunu olan ve olmayanların kronik hastalıklarının, antropometrik ölçümlerinin ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması ve farklılıkların belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Şubat-Haziran 2015 ayları arasında ESHB'de aktif olarak izlenen 18 yaş üstü 624 kişinin sosyodemografik özellikleri, kronik hastalıkları, antropometrik ölçümleri, beslenme durumları ve en güncel laboratuvar parametreleri hasta dosyalarından inceleyerek, veriler SPSS 22.0 programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Hastaların %40,2'si erkek, %59,8'i kadın; yaş ortalaması 68,4±19,1'dir. Hastalardan 199'u (%31,9) malnutrisyon tanısı ile beslenme desteği almaktadır. Beslenme desteği alanların %51,8'i normal gıdaya ek oral nutrisyon desteği, %17,1'i yalnızca oral nutrisyon desteği, %24,6'sı perkütan endoskopik gastrotomiyle, %6,5'i ise nazogastrik sondayla nutrisyon desteği almaktadır. Hastalarda sıklıkla saptanan tanılar; kardiyovasküler hastalıklar, SVH ve sekeli, ortopedik ve romatolojik hastalıklar, diyabetes mellitus ve Alzheimer/demanstır. Nörolojik hastalıklarda beslenme desteği alma oranı anlamlı düzeyde yüksektir. Beden kitle indeksi hesaplanabilen 482 hastadan %8,2'si düşük kiloludur ve bunların %70'i beslenme desteği alanlardır. Normal kiloluların %55,1'i, fazla kiloluların %75,5'i, obez olanların %86,0'ı beslenme sorunu olmayan hastalardır. Hastaların %67'si yatağa tam bağımlı, %33'ü kısmen bağımlı ya da bağımsızdır. Hastaların %84,3'üne aile bireyleri bakım verilmektedir. Beslenme sorunu olanların yatağa bağımlı olma durumu anlamlı derecede yüksektir. Beslenme sorunu olanların %66,3'ünün bilinç durumunda sorun vardır. Beslenme desteği alanlarda MCV, ferritin, BUN, B12 vitamini değerleri yüksek; prealbumin, demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), albümin değerleri düşük, beslenme sorunu olmayanlarda lipid değerleri daha yüksek bulunmuştur. Düzey olarak bakıldığında beslenme desteği alanlarda demir, RBC, TDBK, LDL, HDL, kreatinin, prealbümin ve albümin düzeyleri anlamlı derecede daha düşük çıkarırken; beslenme sorunu olmayanlarda total kolesterol ve HDL düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç: Beslenme desteği alanların antropometrik ölçümlerinde ve ilgili laboratuvar parametrelerinde beslenme yetersizliğini gösteren düşüklükler mevcuttur. Bu bulgular nutrisyon destek tedavisine yeterli yanıtın alınmadığını düşündürmektedir. Hastalara uygulanan beslenme destek tedavisinin amacına ulaşmasıyla yaşam kalitesinin artacağı, morbidite ve mortalitede azalma yaşanacağı dikkate alınarak; sağlık çalışanları, hastalar ve hasta yakınları beslenme konusunda daha duyarlı davranmalı, destek tedavileri daha iyi planlanıp izlenmeli ve verilecek eğitimlerle bilinç düzeyinin artırılmasına çalışılmalıdır.

DİZİN

A

AKÇİÇEK, S. FEHMİ	145
ALTUNALAN, ALİ	156
ARGAN, ÖZGE	146
ARMAĞAN, GÜLİZ	75
AYÇİÇEK, GÖZDE ŞENGÜL	143

B

BABAOĞLU, HAKAN	142
BAHAT, ZÜMRÜT	121, 147
BAHÇECİ, BÜLENT	156
BALCI, CAFER	143
BİLGİÇ, TUĞÇE	75
BİNAY SAFER, VILDAN	120
BOYACIYAN, ARI	153

C

CANKURTARAN, MUSTAFA	143
CENGİZ, MAHİR	133

Ç

ÇALIK BAŞARAN, NURSEL	56
ÇALIM, ASLIHAN	124
ÇALIŞKAN, HATİCE	87, 143
ÇATAN, FATMA TUĞBA	146
ÇELEBİ ERDİVANLI, ÖZLEM	147
ÇELENKOĞLU, GÖKHAN	157
ÇETİN, ELİF GÜVEN	96

D

DAĞCI, TANER	75
DEMİR, NAZAN	92
DENİZ, ALİ	54
DENİZ, PELİN PINAR	95
DERVİŞOĞLU, ERKAN	146
DOĞAN, BURCU	144
DOĞAN, HACER	63
DOĞAN, VASFİYE BURCU	106
DOĞRUL, RANA TUNA	143
DURSUN, ENGİN	147

E

EDİS, NURCAN	144
EKŞİ, CEREN	159
ERASLAN, EMRAH	130
ERBAŞ, BAHAR	102
EREN, NECMİ	146
ERGİL, JÜLİDE	67
ERTEM, HARİKA	81
EŞME, MERT	60

G

GÖKER, BERNA	142
GÖKŞENOĞLU, GÖKŞEN	155, 156
GÜRKAN, ANIL	48

GÜVEN, SERDAR CAN

142

H

HALİL, MELTEM	143
HAZNEDAROĞLU, ŞEMİNUR	142
HOCAOĞLU, ÇİÇEK	59, 153, 156

K

KALENDER GÖNÜLLÜ, BETÜL	146
KARAMAN, EMİNE	158
KAVALCI, CEMİL	141
KAYHAN KOÇAK, F. ÖZGE	145
KAYIPMAZ, AFŞİN EMRE	141
KAYIPMAZ, SELVİ	141
KILIÇ, MUSTAFA KEMAL	19
KIZILARSLANOĞLU, MUHAMMET CEMAL	24
KİLCİLER, METE	116
KİPER YILMAZ, TUĞBA	158
KÜÇÜK, HAMİT	142

M

MORCALI, HASAN	147
MÜLAZIMOĞLU, MEHMET	144
M.YEŞİLOVA, AYLIA	107

N

NAYIR, ERDİNÇ	110
---------------	-----

Ö

ÖNEŞ, KADRIYE	155
ÖZEN, MEHMET	159
ÖZERGİN COŞKUN, ZERRİN	147
ÖZGÜR, ABDÜLKADİR	147
ÖZSÜREKÇİ, CEMİLE	143
ÖZTÜRK, MEHMET AKİF	142
ÖZTÜRMEK, YÜKSEL ASLI	84

S

SAFER, UMUT	109
SALİHOĞLU, GÖZDE	156
SARAÇ, FULDEN	145
SAYIN, MERAL	157
SEVGİLİ, ELVİN	75
SÜMER, FATİH	143

Ş

ŞAHİN, NİLAY	45
ŞAHİN, SEVNAZ	145

T

TAMAM, MÜGE	144
TANBUROĞLU, DERYA BAŞAK	154
TARHAN, OKTAY	154
TARIM, İSMAİL ALPER	147
TAŞCI BOZBAŞ, GÜLNUR	142

DİZİN

TAŞÇI, SÜLEYMAN SERDAR	141		
TAŞKIRAN, İSMAİL	31		
TAYMAZ, TOLGA	153		
TERZİ, SUAT	147		
TİMUR, ÖZGE	50, 158		
TOPRAK, MELİSA	126		
TOSUN TAŞAR, PINAR	35, 158		
TUFAN, ABDURRAHMAN	142		
TUFAN, ASLI	42		
TUZCU GÜRKAN, FULYA	75		
U			
ULUBAŞOĞLU, HASAN	147		
UYANIK, ERCAN	144		
V			
		VARAN, ÖZKAN	142
Y			
		YAVUZ, BURCU BALAM	143
		YILDIRIM, MUSTAFA AZİZ	155, 156
		YILDIRIM, SÜMEYRA	100
		YILDIRIM, TUNCAY	142
		YILDIRIM, YASEMİN	158

KONGRE SEKRETERYASI



Doç. Dr. Burcu Balam Yavuz

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı**

Tel : +90 312 305 15 38

bbdogu@yahoo.com

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